

2型糖尿病肾病患者外周血 E-选择素表达水平及其基因 G98T 和 A561C 位点多态性与代谢指标的相关性研究

鲁文菊^{1a}, 宫艳艳^{1b}, 高霞², 惠蓉^{1c} (1. 陕西省人民医院 a. 内分泌科; b. 检验科; c. 第三临床部, 西安 710068; 2. 延安大学医学院, 陕西延安 716000)

摘要: 目的 探讨2型糖尿病肾病(type 2 diabetic nephropathy)患者外周 E-选择素(E-selectin)表达水平及其基因 G98T 和 A561C 位点多态性与代谢指标相关性。方法 选取陕西省人民医院 2020 年 9 月~2021 年 10 月确诊的 2 型糖尿病肾病患者 203 例作为糖尿病肾病组。依据糖尿病肾病分期分为 5 组: A I 组 39 例, A II 组 42 例, A III 组 40 例, A IV 组 47 例, A V 组 35 例, 以同期 40 例健康体检者为对照组。采用酶联免疫吸附法(ELISA 法)测定血清可溶性 E-选择素水平, 聚合酶链反应-限制性片段长度多态性(PCR-RFLP)方法检测 E-选择素 G98T 和 A561C 基因的基因型和等位基因, Pearson 相关性分析 E-选择素及基因多态性与 2 型糖尿病肾病代谢指标的关系, 多因素 logistic 回归分析影响 2 型糖尿病肾病严重性指标。结果 糖尿病肾病组 E-选择素水平($42.34 \pm 12.35 \mu\text{g/L}$)高于对照组($8.10 \pm 3.60 \mu\text{g/L}$), 差异有统计学意义($t=7.43, P<0.05$), 且 A I ~ A V 组 E-选择素水平随糖尿病肾病疾病严重程度增加而升高, 差异有统计学意义($F=4.57, P<0.05$)。糖尿病肾病组 E-选择素基因 G98T 位点 T 等位基因(20.70%), A561C 位点 C 等位基因(14.30%)频率明显高于对照组(7.50%, 6.25%), 差异均有统计学意义($\chi^2=8.23, 6.44$, 均 $P<0.05$)。Pearson 相关性分析结果显示 E-选择素水平、E-选择素 G98T 位点 TT 基因型, A561C 位点 CC 基因型与代谢指标(BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR)呈正相关($r=0.21 \sim 0.73$, 均 $P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示 BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, E-选择素水平及 E-选择素 G98T 位点 TT 基因型, A561C 位点 CC 基因型均为 2 型糖尿病肾病的独立危险因素($OR=1.13 \sim 1.94$, 均 $P<0.05$)。结论 E-选择素及其基因 G98T 位点和 A561C 位点多态性与代谢指标密切相关, 是 2 型糖尿病肾病的独立危险因素, 可为 2 型糖尿病肾病诊疗提供一定参考价值。

关键词: 2 型糖尿病肾病; E-选择素; E-选择素基因多态性

中图分类号: R587.2; Q786 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2022) 05-081-06

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2022.05.017

Association of E-selectin and Its Gene G98T and A561C Polymorphisms with Type 2 Diabetic Nephropathy

LU Wen-ju^{1a}, GONG Yan-yan^{1b}, GAO Xia², HUI Rong^{1c}

(1a. Department of Endocrinology; 1b. Department of Clinical Laboratory; 1c. Department of Third Clinical, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; 2. Medical School of Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between the expression level of E-selectin in peripheral blood of patients with type 2 diabetic nephropathy and the polymorphism of G98T and A561C loci of their genes and metabolic indexes. **Methods** A total of 203 patients with type 2 diabetic nephropathy diagnosed in Shaanxi Provincial People's Hospital from September 2020 to October 2021 were selected as diabetic nephropathy group, according to the stage of diabetic nephropathy. They were divided into 5 groups: A I group (39 cases), A II group (42 cases), A III group (40 cases), A IV group (47 cases), A V group (35 cases), and 40 healthy subjects were selected as control group. The serum soluble E-selectin level was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The genotypes and alleles of E-selectin G98T and A561C genes were detected by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism (PCR-RFLP). Pearson correlation analysis was used to analyze the relationship between E-selectin and gene polymorphism and metabolic indexes of type 2 diabetic nephropathy. Multivariate logistic regression analysis was used to analyze the severity indexes of type 2 diabetic nephropathy. **Results** The level of E-selectin in diabetic nephropathy group ($42.34 \pm 12.35 \mu\text{g/L}$) was higher than that in control group

基金项目: 陕西省人民医院 2021 年科技发展孵化基金项目 (2021 HL-12), 陕西省重点研发计划项目 (2022SF-007)。

作者简介: 鲁文菊 (1978-), 女, 本科, 主管护师, 研究方向: 糖尿病健康教育与管理, E-mail: juju.08@163.com。

通讯作者: 宫艳艳 (1983-), 女, 本科, 主管检验技师, 研究方向: 分子生物学, E-mail: 541955354@qq.com。

($8.10 \pm 3.60 \mu\text{g/L}$), and the difference was statistically significant ($t=7.43$, $P < 0.05$). The level of E-selectin in A I ~ A V group increased with the severity of diabetic nephropathy, and the difference was statistically significant ($F=4.57$, $P < 0.05$). The frequencies of T (20.70%) allele at G98T and C (14.30%) allele at A561C in diabetic nephropathy group were significantly higher than those in control group (7.50%, 6.25%), the differences were statistically significant ($\chi^2=8.23, 6.44$, all $P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that E-selectin level, TT genotype at E-selectin G98T site and CC genotype at A561C site were positively correlated with metabolic indexes (BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR) ($r=0.21 \sim 0.73$, all $P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR and E-selectin levels, TT genotype at E-selectin G98T site and CC genotype at A561C site were independent risk factors for type 2 diabetic nephropathy (OR=1.13 ~ 1.94, all $P < 0.05$). **Conclusion** E-selectin and its gene G98T, A561C polymorphism were closely related to metabolic indexes, and would be independent risk factors for type 2 diabetic nephropathy, which can provide certain reference value for the diagnosis and treatment of type 2 diabetic nephropathy.

Keywords: type 2 diabetic nephropathy; E-selectin; E-selectin gene polymorphism

《中国2型糖尿病防治指南(2020版)》指出,糖尿病在中国的发病率为11.2%。其中胰岛素抵抗或者胰岛素进行性分泌不足引起的2型糖尿病,占糖尿病总人数90%以上^[1]。糖尿病患者伴有高血脂、高血压、高血糖等危险因素,其中糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是最严重的并发症,也是其死亡的常见原因之一^[2-3]。目前传统的诊断方法在各方面存在一些不足之处,例如尿清蛋白受药物等因素的影响,会造成假阳性和假阴性^[4];肾活检有出血风险和局部取样不足等缺点^[5];尿微量清蛋白在早期正常,会造成漏诊^[6]。E-选择素(E-selectin)是黏附分子选择素家族中的重要成员,在介导肿瘤细胞、血管内皮细胞之间的黏附中起重要作用^[7]。近年已有研究证实血清可溶性E-选择素表达增加与糖尿病的发病密切相关^[8-9],但E-选择素及其基因多态性与糖尿病肾病的相关性尚需进一步研究。本文拟分析2型糖尿病肾病患者血清E-选择素表达水平及其基因多态性,以及其与代谢指标的相关性,进一步揭示E-选择素及其基因多态性在2型糖尿病肾病中的作用机制,为临床诊治提供参考。

1 材料与方法

1.1 研究对象 本研究纳入2020年9月~2021年10月在陕西省人民医院接受治疗的2型糖尿病肾病患者203例为糖尿病肾病组,其中男性109例(53.7%),女性94例(46.3%),平均年龄 58.93 ± 12.35 岁。同期健康体检者40例作为对照组,其中男性21例(52.5%),女性19例(47.5%),平均年龄 57.33 ± 10.24 岁。二组受试者平均年龄、性别比例之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。2型糖尿病肾病患者纳入标准:①符合1999年WHO糖尿病诊断及分型标准;②出现血肌酐超过 $167 \mu\text{mol/L}$ 、尿蛋白定量超过 $0.5\text{g}/24\text{h}$ 或者两次以上蛋白尿排泄率超过 $30\text{mg}/24\text{h}$ 。排除标准:①有冠心病、高血压、糖尿病、过度肥胖等疾病家族史患者;

②有严重系统性疾病患者。糖尿病肾病组患者按照糖尿病肾病分期(Mogensen)标准再分为5组:其中I期患者39例(A I组)、II期患者42例(A II组)、III期患者40例(A III组)、IV期患者47例(A IV组)和V期患者35例(A V组)。本研究已通过陕西省人民医院伦理委员会的批准,且纳入研究的对象均已签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 主要仪器:日立7060型全自动生化分析仪、紫外分光光度计(英国, Gene Company Limited), PCR反应仪(德国, PeQLab公司), 凝胶电泳仪(英国, Biochrom公司), 紫外线凝胶成像系统(英国, Gene Company Limited), 离子交换高压液相色谱仪(美国, High Pressure Liquid Chromatography, HPLC)。主要试剂:E-选择素ELISA试剂盒(上海研生生化试剂有限公司); DNA快速提取试剂盒、DNA marker, PCR扩增试剂盒(海捷瑞生物工程有限公司); FastDigestPst I, FastDigestHph I(宝生物工程有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 标本采集及处理:二组受试者禁食12h后,采集当日清晨空腹静脉血,其中3ml EDTA抗凝血用作DNA提取及糖化血红蛋白(HbA1c)检测。另外3ml血样用作临床代谢指标检测,包括:血清可溶性E-选择素水平、三酰甘油(TG)、血清总胆固醇(TC)、血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、空腹血糖(FPG)和空腹胰岛素(FINS)。计算胰岛素抵抗指数(Homa-IR):

$$\text{HOMA-IR} = \frac{\text{FPG} \times \text{FINS}}{22.5}$$

1.3.2 E-选择素检测:使用酶联免疫吸附法测定血清可溶性E-选择素水平,具体操作严格按照试剂说明书进行。

1.3.3 E-选择素基因G98T和A561C位点多态性检测:标本DNA提取:首先提取所有受试者的全血中的DNA,使用紫外分光光度法测定提取DNA

的纯度,利用琼脂糖凝胶电泳检测 DNA 的完整性程度,上述步骤均参考文献 [10] 进行。

PCR 引物准备:查阅文献,应用引物设计软件 Premier5.0,设计 E-选择素基因 G98T 和 A561C 位点引物:G98T 上游引物为 5'-TGC-CCA-AAA-TCT-TAG-GAT-3',下游引物为 5'-AAG-CCC-AGG-AAG-AAC-ACA-3';A561C 上游引物为 5'-AGTAA TAGTCCTCCTCATCAT-3',下游引物为 5'-ATC-TC A-AGT-GAA-GAA-AGA-3'。

PCR 反应体系组成:2.5 μl 10×PCR Buffer, 2.0 μl 2.5mmol/L dNTPs 和 20 pmol 引物,5.0 μl 模板 DNA,1.25U Taq DNA 聚合酶。

PCR 扩增循环参数:94℃预变性 5min,之后进入 30 个变性-退火-延伸的循环中,其中变性温度 94℃、退火温度 59℃、延伸温度 72℃,末次循环结束后再延伸温度 72℃下维持 5min。

PCR 扩增产物酶切及电泳:本研究设定的酶切反应体积为 20 μl,其中包括 15 μl PCR 反应体系,2 μl 10×酶切 Buffer,0.2 μl PST 限制性核酸内切酶,2.8 μl 无菌水。该酶切反应体系经振荡混匀及离心操作后进行水浴过夜(37℃),次日取 3 μl 酶切片段进行琼脂糖凝胶电泳(先 150 V 电压下电泳 5min,后转成 100V 电压电泳 30min),之后利用紫外线凝胶成像系统确定电泳结果。

E-选择素基因 G98T 以及 A561C 位点基因型的具体电泳带分析标准^[10-11]见表 1。

表 1 电泳带分析标准

基因位点	条带数	酶切片段大小(bp)	基因型
G98T	1	332	TT
	2	138 194	GG
	3	138 194 332	GT
A561C	1	186	CC
	2	12 363	AA
	3	12 363 186	AC

表 3 2 型糖尿病肾病患者不同分期的代谢指标及 E-选择素水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A I 组 (n=39)	A II 组 (n=42)	A III 组 (n=40)	A IV 组 (n=47)	A V 组 (n=35)	F 值	P 值
BUN (mmol/L)	8.68 ± 2.11	8.92 ± 2.17	9.21 ± 2.32	9.32 ± 2.53	9.56 ± 2.76	3.45	< 0.05
Cr (mmol/L)	78.56 ± 12.45	82.13 ± 15.32	84.02 ± 20.35	87.34 ± 22.52	89.34 ± 24.24	13.23	< 0.05
TG (mmol/L)	1.42 ± 0.37	1.56 ± 0.23	1.79 ± 0.45	1.83 ± 0.51	1.86 ± 0.65	7.16	< 0.05
TC (mmol/L)	5.87 ± 1.88	6.08 ± 1.38	6.47 ± 1.26	6.52 ± 1.43	6.67 ± 1.52	5.32	< 0.05
FPG (mmol/L)	6.73 ± 1.64	7.68 ± 1.68	7.96 ± 1.78	8.02 ± 1.87	8.12 ± 1.89	9.65	< 0.05
HbA1c (%)	8.49 ± 1.23	8.23 ± 1.34	8.81 ± 1.36	9.32 ± 2.34	9.45 ± 3.11	8.32	< 0.05
FINS (mIU/L)	8.87 ± 2.32	9.02 ± 2.38	9.23 ± 2.47	9.45 ± 2.65	9.52 ± 2.76	2.24	< 0.05
HOMA-IR	3.37 ± 0.76	3.42 ± 0.74	3.52 ± 0.78	3.86 ± 0.82	3.98 ± 0.92	3.18	< 0.05
E-选择素 (μg/L)	42.34 ± 9.23	45.22 ± 10.34	47.3.1 ± 11.41	49.23 ± 11.57	51.26 ± 12.36	4.57	< 0.05

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计学软件进行统计分析,计量资料采用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以百分率(%)表示。两组比较采用 *t* 检验,多态性位点基因型频率使用 Hardy-Weinberg 遗传平衡定理进行检验,相对风险度使用比值比(OR)和 95% 可信区间(CI)表示。*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组受试者代谢指标及 E-选择素水平比较 见表 2。糖尿病肾病组 BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, E-选择素水平及 HOMA-IR 水平均高于对照组,差异具有统计学意义(均 *P* < 0.05)。

表 2 两组受试者代谢指标及 E-选择素水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	糖尿病肾病组 (n=203)	对照组 (n=40)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
BUN (mmol/L)	11.46 ± 2.83	4.49 ± 1.02	5.32	< 0.05
Cr (mmol/L)	68.45 ± 13.14	52.78 ± 11.75	2.43	< 0.05
TG (mmol/L)	1.78 ± 0.45	1.11 ± 0.32	1.97	< 0.05
TC (mmol/L)	6.54 ± 1.66	5.4 ± 0.97	2.84	< 0.05
FPG (mmol/L)	12.31 ± 2.13	4.13 ± 0.75	4.39	< 0.05
HbA1c (%)	9.56 ± 1.86	5.8 ± 1.02	3.45	< 0.05
FINS (mIU/L)	10.32 ± 2.74	5.92 ± 0.85	2.58	< 0.05
HOMA-IR	3.57 ± 0.82	2.04 ± 0.54	2.15	< 0.05
E-选择素 (μg/L)	42.34 ± 12.35	8.10 ± 3.60	7.43	< 0.05

2.2 2 型糖尿病肾病患者不同分期的代谢指标及 E-选择素水平比较 见表 3。2 型糖尿病肾病患者 BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, E-选择素水平及 HOMA-IR 结果随糖尿病肾病疾病严重程度增加而升高,差异具有统计学意义(均 *P* < 0.05)。

2.3 两组受试者 E-选择素 G98T 位点及 A561C 位点基因型及等位基因分布情况 见表 4。E-选择素 G98T 位点及 A561C 位点的基因型及基因型频率均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定理 ($P > 0.05$)。糖尿病肾病组 E-选择素 G98T 位点 GT, TT 基因型及 T 等位基因出现的频率明显高于对照组, 而 GG 基因型和 G 等位基因出现的频率明显低于对照组, 差异有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。糖尿病肾病组 E-选择素 A561C 位点 AC, CC 基因型及 C 等位基因频率明显高于对照组, AA 基因型和 A 等位基因频率明显低于对照组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

2.4 2 型糖尿病肾病 E-选择素水平及其基因多态性与代谢指标相关性分析 见表 5。研究发现 BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS 和 HOMA-IR 与 2 型糖尿病肾病患者 E-选择素水平及

E-选择素 G98T 位点 TT 基因型, A561C 位点 CC 基因型之间均呈现正相关 (均 $P < 0.05$)。

表 4 两组受试者 E-选择素 G98T 位点及 A561C 位点基因型及等位基因分布情况 [n(%)]

类别	糖尿病肾病 (n=203)	对照组 (n=40)	χ^2	P
G98T 位点 基因型	GG 141 (69.46)	35(87.50)	7.32	< 0.05
	GT 40 (19.70)	4(10.00)	13.23	< 0.05
	TT 22 (10.84)	1(2.50)	8.56	< 0.05
等位基因	G 32 (79.31)	74(92.50)	14.56	< 0.05
	T 84 (20.69)	6 (7.50)	8.23	< 0.05
A561C 位点 基因型	AA 159 (78.33)	36(90.00)	6.34	< 0.05
	AC 30 (14.78)	3 (7.50)	12.45	< 0.05
	CC 14 (6.90)	1 (2.50)	7.67	< 0.05
等位基因	A 348 (85.71)	75(93.75)	11.37	< 0.05
	C 58 (14.29)	5 (6.25)	6.44	< 0.05

表 5 2 型糖尿病肾病 E-选择素及其基因多态性与血脂代谢指标相关性分析 (r)

项目	BUN	Cr	FPG	TG	TC	HbA1c	FINS	HOMA-IR
E-选择素	0.57	0.46	0.65	0.24	0.73	0.71	0.54	0.63
E-选择素 G98T 位点 TT 基因型	0.64	0.53	0.21	0.28	0.64	0.63	0.25	0.59
E-选择素 A561C 位点 CC 基因型	0.45	0.42	0.32	0.33	0.46	0.71	0.37	0.33

2.5 影响 2 型糖尿病肾病患者严重程度的多因素 Logistic 回归分析 见表 6。以 BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR 和 E-选择素水平及 E-选择素 G98T 位点 TT 基因型, A561C 位点 CC

基因型指标为自变量进行分析。结果显示 BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, E-选择素水平及 E-选择素 G98T 位点 TT 基因型, A561C 位点 CC 基因型均为 2 型糖尿病肾病的独立危险因素。

表 6 影响 2 型糖尿病肾病患者严重程度的多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	P 值	OR	95%CI
BUN (mmol/L)	0.14	0.05	8.49	0.00	1.32	8.13 ~ 9.69
Cr (mmol/L)	86.11	93.02	91.24	0.03	1.55	68.87 ~ 87.14
TG (mmol/L)	1.89	0.23	25.77	0.04	1.32	1.23 ~ 2.01
TC (mmol/L)	-0.19	0.12	2.71	0.02	1.21	5.27 ~ 7.37
FPG (mmol/L)	7.49	8.06	7.51	0.04	1.13	6.32 ~ 8.50
FINS (mIU/L)	2.13	0.34	5.31	0.00	1.36	7.14 ~ 9.82
HbA1c (%)	5.01	0.58	6.90	0.02	1.94	6.88 ~ 8.80
HOMA-IR	3.25	0.05	7.23	0.02	1.67	2.23 ~ 4.68
E-选择素 ($\mu\text{g/L}$)	0.76	0.14	4.55	0.01	1.43	39.24 ~ 53.26
E-选择素 G98T 位点 TT 基因型	0.58	0.35	5.34	0.04	1.74	-
E-选择素 A561C 位点 CC 基因型	0.79	0.29	6.36	0.02	1.42	-

3 讨论

2 型糖尿病肾病病因复杂, 肾脏血流动力学改变、糖代谢紊乱、激素和细胞因子作用、慢性炎症反应引起长期炎症损伤及细胞浸润、遗传因素等与发病有关^[12]。有研究表明 E-选择素基因序列中存在 S128R, G98T 及 A561C 的基因多态性位点, 与脑卒中、乙型肝炎、心绞痛等疾病的发生发展过程

密切相关^[13-15]。E-选择素基因位于第 1 号染色体的长臂上, 为一段长 13kb 的 DNA 序列, 包含 14 个外显子和 13 个内含子, 它表达于炎症部位的内皮细胞。它有介导活化内皮细胞与中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞黏附作用, 此黏附作用既不依赖于白细胞的活化, 也不需要白细胞整合素的参与。在内皮细胞表面进行最初的滞留和滚动, 随后迁移到炎

症组织。E-选择素具有组织特异性和细胞因子可诱导性,参与炎症反应、介导起始黏附^[16],可能与糖尿病肾病发生发展相关。

本研究结果显示,糖尿病肾病组 BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR 和 E-选择素水平高于对照组,且随糖尿病肾病疾病严重程度的增加而升高,同时 E-选择素水平与上述代谢指标呈正相关,与刘艳秋等^[17]研究发现:E-选择素与 HOMA-IR 高度相关,可能通过胰岛素抵抗促进 T2DM 发生的结果一致。分析其原因可能是因为体内 E-选择素水平会通过直接或者间接的方式影响糖尿病肾病患者的血糖代谢及血脂代谢。另外本研究还发现糖尿病肾病组 E-选择素 G98T 位点 GT, TT 基因型及 T 等位基因出现的频率和 A561C 位点 AC, CC 基因型及 C 等位基因频率明显高于对照组,与冯雪飞等^[10]研究结果相似,分析其原因可能是因为 E-选择素第 4 外显子表皮生长因子区域结构存在的 561 位 A 向 C 突变,从而导致了所编码的第 128 位氨基酸由丝氨酸变成精氨酸,从而影响 E-选择素基因表达。同样, E-选择素基因的第 98 位的核苷酸由 G 向 T 的突变同样可能影响该基因的表达和功能,进而影响糖尿病患者的糖脂代谢过程以及肝肾功能^[14]。

通过 Logistic 回归分析显示 BUN, Cr, TG, TC, FPG, HbA1c, FINS, HOMA-IR, E-选择素水平及 E-选择素 G98T 位点 TT 基因型, A561C 位点 CC 基因型均为 2 型糖尿病肾病的独立危险因素。提示 E-选择素水平及 E-选择素 G98T 位点 TT 基因型、A561C 位点 CC 基因型均参与患者的代谢过程,可能引起机体代谢紊乱,加重了内皮细胞的损伤程度,引起了可溶性 E-选择素的表达量明显增长,从而导致肾脏间质细胞的损伤进一步恶化。随着肾脏间质细胞损伤程度的加重,患者体内 Cr 和 BUN 水平会进一步升高。而 E-选择素水平的增高会进一步加重糖尿病肾病患者的肾脏间质细胞损伤。

综上所述,2 型糖尿病肾病患者的 E-选择素水平及其基因 G98T 位点以及 A561C 位点基因多态性与代谢指标之间存在显著性相关关系,其中 G98T 位点 T 等位基因以及 A561C 位点 C 等位基因可能是导致 2 型糖尿病肾病发病的重要因素,可以作为糖尿病肾病患者病情监测的参考指标之一。但本研究并未对 E-选择素基因 G98T 位点以及 A561C 位点基因多态性影响糖尿病肾病发病的具体机制进行展开研究,未来尚需进行深入探索。

参考文献:

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
Chinese Diabetes Society, Chinese Medical

- Association. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2021, 13(4): 315-409.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(8): 762-784.
- Microvascular Complications Group of Chinese Diabetes Society. Clinical guideline for the prevention and treatment of diabetic kidney disease in China (2021 edition) [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2021, 13 (8): 762-784.
- [3] 沈伟兴, 汤佳瑾, 傅鹏. 2 型糖尿病肾病患者外周血 microRNA-155 水平与肾小球滤过率的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(1): 12-16, 37.
- SHEN Weixing, TANG Jiajin, FU Peng, et al. Correlation between microRNA-155 level in peripheral blood and glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(1): 12-16, 37.
- [4] 王亚昕, 贺星星, 马晓静, 等. 血糖、血压等变异度与糖尿病心血管并发症的研究进展 [J]. 中华内科杂志, 2020, 59(12): 999-1002.
- WANG Yaxin, HE Xingxing, MA Xiaojing, et al. Association of glucose and blood pressure variability on cardiovascular complications in patients with diabetes [J]. Chinese Journal of Internal Medicine, 2020, 59(12): 999-1002.
- [5] 倪佳英, 马晓静, 周健. 血糖波动异常与糖尿病并发症的研究进展 [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14(4): 388-392.
- NI Jiaying, MA Xiaojing, ZHOU Jian, et al. Research progress of abnormal glycemic variability and diabetic complications [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2022, 14(4): 388-392.
- [6] 张求霞, 汪隆海, 昌国庆, 等. 尿液 6 种蛋白与 Cys C 水平检测对糖尿病肾病的诊断价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1): 67-71.
- ZHANG Qiuxia, WANG Longhai, CHANG Guoqing, et al. Clinical value of detection of 6 proteins and cystatin C in urine for early diagnosis of diabetic kidney disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(1): 67-71.
- [7] NOCUN-WASILEWSKA K, ZWOLIŃSKA D, ZUBKIEWICZ-KUCHARSKA A, et al. Evaluation of vascular endothelial function in children with type 1 diabetes mellitus [J]. Journal of Clinical Medicine, 2021, 10(21): 5065.
- [8] HEGAZY G A, AWAN Z, HASHEM E, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes mellitus patients with macrovascular complications [J]. The Journal of International Medical Research, 2020, 48(4): 300060519893858.
- [9] QIU Qiaoyan, ZHANG Beilei, ZHANG Mingzhi, et al. Combined influence of insulin resistance and inflammatory biomarkers on type 2 diabetes: A population-based prospective cohort study of inner mongolians in China [J]. Biomedical and Environmental Sciences, 2018, 31(4): 300-305. (下转第 153 页)

- 志, 2019, 35(3): 412-415.
GAO Xiaoli, LIU Yinghua, ZHANG Xiaokun, et al. Clinical study on transcription and protein expression of tumor necrosis factor α mRNA in peripheral blood and activation of signal path PI3K/AKT in patients with chronic heart failure [J]. The Journal of Practical Medicine, 2019, 35(3): 412-415.
- [16] VAN QUICKELBERGHE E, DE SUTTER D, VAN LOO G, et al. A protein-protein interaction map of the TNF-induced NF- κ B signal transduction pathway[J]. Scientific Data, 2018, 5: 180289.
- [17] 万荣, 许峰, 张晓霞, 等. 血清半乳糖凝集素-3水平与心肌梗死后慢性心衰患者心功能炎症反应的相关性[J]. 河北医学, 2020, 26(2): 194-197.
WAN Rong, XU Feng, ZHANG Xiaoxia, et al. Correlation between serum Galactose lectin-3 level and cardiac function and inflammatory response in patients with CHF after MI [J]. Hebei Medicine, 2020, 26(2): 194-197.
- [18] CARLISLE M A, FUDIM M, DE VORE A D, et al. Heart failure and atrial fibrillation, like fire and fury[J]. JACC Heart Failure, 2019, 7(6): 447-456.
- [19] 刘韦卓, 吴帮卫, 李剑. 半乳糖凝集素-3在心房颤动中的致纤维化作用研究进展[J]. 中华心律失常学杂志, 2019, 23(2): 175-178.
LIU Weizhuo, WU Bangwei, LI Jian. The role of Galectin-3 in the fibrosis of atrial fibrillation [J]. Chinese Journal of Cardiac Arrhythmias, 2019, 23(2): 175-178.
- [20] MARTÍNEZ-MARTÍNEZ E, BRUGNOLARO C, IBARROLA J, et al. CT-1 (cardiotrophin-1)-Gal-3 (galectin-3) axis in cardiac fibrosis and inflammation[J]. Hypertension, 2019, 73(3): 602-611.
- [21] 王宙, 王天娇, 芦中林, 等. 可溶性生长刺激表达基因2蛋白在急性心肌梗死中的研究进展[J]. 国际心血管病杂志, 2019, 46(5): 281-284.
WANG Zhou, WANG Tianjiao, LU Zhonglin, et al. Research progress of soluble ST2 in acute myocardial infarction [J]. International Journal of Cardiovascular Disease, 2019, 46(5): 281-284.
- [22] CAYROL C, GIRARD J P. Interleukin-33 (IL-33): A nuclear cytokine from the IL-1 family[J]. Immunological Reviews, 2018, 281(1): 154-168.
- [23] VEERAVEEDU P T, SANADA S, OKUDA K, et al. Ablation of IL-33 gene exacerbate myocardial remodeling in mice with heart failure induced by mechanical stress[J]. Biochemical Pharmacology, 2017, 138: 73-80.

收稿日期: 2021-03-05

修回日期: 2022-03-07

(上接第85页)

- [10] 冯雪飞. E-选择素基因 A561C 多态性与 2 型糖尿病肾病的相关性研究 [D]. 长春: 吉林大学, 2012.
FENG Xuefei. Relationship between A561C polymorphism of E-selectin and type 2 diabetic nephropathy in patients [D]. Changchun: Jilin University, 2012.
- [11] 王丽萍, 孙常铭, 于海明, 等. 冠心病与合并肺部感染患者 E-选择素第二及四外显子基因型分布比较 [J]. 中华医院感染学杂志, 2018, 28(10): 1492-1495.
WANG Liping, SUN Changming, YU Haiming, et al. Distribution of genotypes of E-selectin second and fourth exons in coronary heart disease patients complicated with pulmonary infections: a comparative study [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2018, 28(10): 1492-1495.
- [12] 朱景天, 王文恺, 葛凡, 等. 当归补血汤及其活性成分通过抑制 NLRP3 炎症小体活化改善糖尿病肾病的实验研究 [J]. 中药药理与临床, 2022, 38(1): 31-35.
ZHU Jingtian, WANG Wenkai, GE Fan, et al. Danggui Buxue decoction and its active ingredients improve diabetic nephropathy by inhibiting the activation of NLRP3 inflammasome [J]. Pharmacology and Clinics of Chinese Materia Medica, 2022, 38(1): 31-35.
- [13] 马蓉, 徐弘扬, 杨锡彤, 等. 中国人群 E-选择素基因 S128R 多态性与缺血性脑卒中的相关性 [J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(24): 5926-5930.
MA Rong, XU Hongyang, YANG Xitong, et al. Association of E-selectin gene S128R polymorphism with stroke in Chinese population [J]. Chinese Journal of Gerontology, 2019, 39(24): 5926-5930.
- [14] 郭清江. E-选择素 G98T 位点基因多态性与乙肝 HBV-DNA 载量的相关性研究 [J]. 西南国防医药, 2018, 28(09): 848-851.
GUO Qingjiang. Study on correlation between E-selection G98T polymorphism and HBV-DNA load [J]. Medical Journal of National Defending Forces in Southwest China, 2018, 28(09): 848-851.
- [15] 王耀辉. 不稳定性心绞痛病人的新标志物探索 [D]. 北京: 中国人民解放军总医院, 解放军医学院, 2019.
WANG Yaohui. Exploration of new markers for patients with unstable angina pectoris [D]. Beijing: Chinese PLA General Hospital, Medical School People's Liberation Army, 2019.
- [16] JANI P K, SCHWANER E, KAJDFICSI E, et al. Complement MASP-1 enhance adhesion between endothelial cells and neutrophils by upregulating E-selectin expression [J]. Molecular Immunology, 2016, 75: 38-47.
- [17] 刘艳秋, 林宁, 李红林, 等. 血清 sP-selectin, sE-selectin 水平与糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(8): 994-998.
LIU Yanqiu, LIN Ning, LI Honglin, et al. Correlation of the levels of serum sP-selectin and sE-selectin with diabetic nephropathy [J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2019, 40(8): 994-998.

收稿日期: 2022-03-29

修回日期: 2022-07-20