

2 型糖尿病肾病患者外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 表达及其与肾小球滤过功能的相关性

刘丹¹,倪铭晞¹,佟鑫垚¹,陈殿严²

(南方医科大学附属齐齐哈尔医院·齐齐哈尔市第一医院,1.肾内科;2.急诊内科,黑龙江齐齐哈尔 161000)

【摘要】目的:探究 2 型糖尿病肾病(DN)患者外周血白细胞介素 4(IL-4)、 γ -干扰素(INF- γ)、纤溶抑制物(TAFI)表达及其与肾小球滤过功能的相关性。**方法:**比较分析糖尿病肾病组($n=102$)与健康组($n=54$)的 IL-4、INF- γ 及 TAFI 表达水平;将糖尿病肾病组分为 3 组,比较分析 3 组患者的 IL-4、INF- γ 及 TAFI 表达水平;采用 Spearman 分析 IL-4、INF- γ 及 TAFI 表达水平与 2 型 DN 患者肾小球滤过功能的相关性。**结果:**糖尿病肾病组 IL-4、INF- γ 及 TAFI 水平高于健康组($P<0.05$);不同肾功能损伤程度患者 IL-4、INF- γ 及 TAFI 比较,差异有统计学意义($P<0.05$);Spearman 相关性分析结果显示,IL-4 与 24 h UmAlb 负相关($P<0.05$),与 eGFR、Scr 无相关性($P>0.05$);INF- γ 与 eGFR 负相关,与 Scr、24 h UmAlb 正相关($P<0.05$);TAFI 与 eGFR 负相关,与 Scr、24 h UmAlb 正相关($P<0.05$)。**结论:**2 型 DN 患者外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 表达水平与患者的肾小球滤过功能存在相关性,可通过检测外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 的表达水平为 2 型 DN 患者肾小球滤过功能的评估和临床治疗提供参考。

【关键词】2 型糖尿病肾病;白细胞介素 4; γ -干扰素;纤溶抑制物;肾小球滤过功能

【中图分类号】R587.2 **【文献标志码】**A

Expressions of IL-4, INF- γ and TAFI in peripheral blood and their correlation with glomerular filtration function in patients with type 2 diabetic nephropathy

LIU Dan¹, NI Ming-xi¹, TONG Xin-yao¹, CHEN Dian-yan²

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Emergency Medicine, the First Hospital of Qiqihar, Qiqihar Hospital Affiliated to Southern Medical University, Qiqihar 161000, Heilongjiang, China)

【Abstract】Objective: To explore the expressions of interleukin-4 (IL-4), γ -interferon (INF- γ) and thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in peripheral blood and their correlation with glomerular filtration function in patients with type 2 diabetic nephropathy (DN). **Methods:** A total of 102 patients with type 2 DN and 54 healthy controls were enrolled as DN group and healthy group. The expression levels of IL-4, INF- γ and TAFI in the two groups were compared. According to pathological grading of DN, patients in DN group were divided into 3 groups, and expression levels of IL-4, INF- γ and TAFI in the three groups were compared. The correlation between IL-4, INF- γ , TAFI and glomerular filtration function was analyzed by Spearman. **Results:** The levels of IL-4, INF- γ and TAFI in DN group were higher than those in healthy group ($P<0.05$). There were significant differences in levels of IL-4, INF- γ and TAFI among patients with different severity of renal injury ($P<0.05$). The results of Spearman correlation analysis showed that IL-4 was negatively correlated with 24 h UmAlb ($P<0.05$), but not correlated with eGFR and Scr ($P>0.05$). INF- γ was negatively correlated with eGFR, while positively correlated with Scr and 24 h UmAlb ($P<0.05$). TAFI was negatively correlated with eGFR, while positively correlated with Scr and 24 h UmAlb ($P<0.05$). **Conclusion:** The expression levels of peripheral blood IL-4, INF- γ and TAFI are correlated with glomerular filtration function in patients with type 2 DN. Detecting IL-4, INF- γ and TAFI can provide reference for the evaluation of glomerular filtration function and clinical treatment in patients with type 2 DN.

【Key words】 Type 2 diabetic nephropathy; IL-4; INF- γ ; TAFI; Glomerular filtration function

我国 2 型糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 总体患病率为 21.8%, 对糖尿病患者身体健康造成严重影响^[1]。2 型 DN 是糖尿病最严重并发症之一。如果不加以干预最终可进展为终末期肾病,

患者最终需要通过透析或肾脏移植维持生命。2型DN的早期诊断,对延缓疾病进展和临床治疗具有重要意义。肾小球滤过率估值(eGFR)是肾小球滤过功能及肾功能状态重要指标之一,但方法测定过程繁琐,价格昂贵,难以作为常规方法^[2-3]。本研究旨在通过2型DN患者外周血白细胞介素4(IL-4)、 γ -干扰素(INF- γ)及血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)水平变化,探讨各指标与肾小球滤过功能相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2020年4月至2022年7月齐齐哈尔市第一医院收治的102例2型DN患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合2型糖尿病相关诊断标准^[4];(2)经超声检测确诊2型DN患者。排除标准:(1)非糖尿病导致的肾脏损伤;(2)半年内有糖尿病酮症酸中毒症状;(3)合并严重实质性器官功能障碍。本研究所有患者均自愿参与,已签知情同意书,并经本院伦理委员会审核批准。糖尿病肾病组102例,其中男性47例,女性55例;年龄(46.19 ± 5.15)岁;病程(13.32 ± 6.32)年。根据文献^[5]将2型DN按进展程度分为I-II期组($n=33$)、III期组($n=32$)、IV期组($n=37$)。选取同期54名体检健康者作为健康组,其中男性32名,女性22名;年龄(47.14 ± 5.33)岁。

1.2 检测指标

1.2.1 外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 检测 空腹抽取肘静脉血5 mL,抗凝,3 000 r/min离心15 min,取上层清液,置于-20℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附法对外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 进行检测。

1.2.2 血清肌酐及肾小球滤过率 采用肌氨酸氧化酶法,通过日立公司 Hitachi 7600 全自动生化分析仪检测血清肌酐(Scr),参照简化 MORD 方程估算肾小球滤过率(eGFR), $eGFR = (186 \times Scr) - (1.154 \times \text{年龄}) - 1.154 \times 1.233/0.743(\text{男/女})$ 。

表2 两组患者外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 水平及肾小球滤过功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-4 (pg/mL)	INF- γ (pg/mL)	TAFI (mg/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR (mL/min)	24 h UmAlb (mg/L)
糖尿病肾病组($n=102$)	8.51 ± 2.17	28.76 ± 4.31	15.49 ± 2.16	159.23 ± 50.15	66.53 ± 15.21	78.48 ± 12.24
健康组($n=54$)	15.39 ± 3.13	14.12 ± 3.22	6.06 ± 1.24	72.17 ± 18.58	120.741 ± 10.13	34.15 ± 11.79
t 值	16.085	21.919	29.577	12.302	23.553	21.793
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 不同疾病程度外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 水平比较

不同疾病程度患者 IL-4 水平比较: I-II 期组 > III 期组 > IV 期组, INF- γ 、TAFI 水平比较: I-II 期组

1.2.3 24 h 微量尿白蛋白 空腹8 h后采用清洁容器收集研究对象24 h尿液,4℃3 000 r/min离心15 min,收集上清液,采用尿液蛋白分析仪(贝克曼DXC800)进行检测,以比浊法测定24 h微量尿白蛋白(24 h UmAlb)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验;计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验。多组间分析采用单因素方差分析及LSD- t 检验;相关性采用 Spearman 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料比较

两组研究对象年龄、平均病程、BMI 指数、收缩压、舒张压、血糖比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 两组对象一般资料比较($\bar{x} \pm s, n(\%)$)

资料	糖尿病肾病组($n=102$)	健康组($n=54$)	χ^2/t 值	P 值
性别			2.454	0.117
男	47(46.08)	32(59.26)		
女	55(53.92)	22(40.74)		
年龄(岁)	48.19 ± 5.15	47.14 ± 5.33	1.197	0.233
BMI (kg/m^2)	24.31 ± 2.14	23.67 ± 2.21	1.757	0.081
收缩压 (mmHg)	127.21 ± 17.35	129.52 ± 21.46	0.728	0.468
舒张压 (mmHg)	73.15 ± 12.21	77.21 ± 13.11	1.926	0.056

2.2 两组外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 水平及肾小球滤过功能比较

糖尿病肾病组 INF- γ 及 TAFI 表达高于健康组, IL-4 表达水平低于健康组($P < 0.05$); eGFR 低于健康组, Scr、24 h UmAlb 水平高于健康组($P < 0.05$)。见表2。

< III 期组 < IV 期组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.4 不同疾病程度肾小球滤过功能比较

不同疾病程度患者 eGFR 水平比较: I-II 期组

> III 期组 > IV 期组, Scr、24 h UmAlb 水平比较: I - II 期组 < III 期组 < IV 期组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 不同疾病程度患者外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	IL-4 (pg/mL)	INF- γ (pg/mL)	TAFI (pg/mL)
I - II 期组 ($n = 33$)	9.90 \pm 1.94	25.37 \pm 2.41	13.55 \pm 1.52
III 期组 ($n = 32$)	8.40 \pm 1.74*	30.03 \pm 3.71*	15.70 \pm 0.78*
IV 期组 ($n = 37$)	7.16 \pm 1.90#	32.54 \pm 2.63#	17.09 \pm 1.76#
F 值	18.838	52.476	53.374
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与 I - II 期组比较; # $P < 0.05$, 与 III 期组比较。

表 4 不同疾病程度患者肾小球滤过功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR (pg/mL)	24 h UmAlb (mg)
I - II 期组 ($n = 33$)	132.13 \pm 36.03	70.28 \pm 19.48	66.83 \pm 9.45
III 期组 ($n = 32$)	157.52 \pm 52.04*	57.02 \pm 17.57*	79.52 \pm 8.12*
IV 期组 ($n = 37$)	182.21 \pm 43.53#	49.19 \pm 16.95#	89.46 \pm 8.54#
F 值	11.186	12.132	58.820
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* $P < 0.05$, 与 I - II 期组比较; # $P < 0.05$, 与 III 期组比较。

2.5 外周血 IL-4、INF- γ 及 TAFI 与肾小球滤过功能相关性

IL-4 与 24 h UmAlb 负相关 ($P < 0.05$), 与 eGFR、Scr 无相关性 ($P > 0.05$); INF- γ 与 eGFR 负相关, 与 Scr、24 h UmAlb 正相关 ($P < 0.05$); TAFI 与 eGFR 负相关, 与 Scr、24 h UmAlb 正相关 ($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 外周血与肾小球滤过功能相关性 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)

指标	IL-4		INF- γ		TAFI	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Scr	-0.125	0.211	0.633	<0.001	0.340	<0.001
eGFR	0.037	0.711	-0.494	<0.001	-0.625	<0.001
24 h UmAlb	-0.411	<0.001	0.692	<0.001	0.670	<0.001

3 讨论

DN 是糖尿病主要慢性并发症, 如果不加以干预将进展为肾衰竭, 严重威胁患者的生命安全^[6-7]。且 2 型糖尿病所致 DN 具有起病隐秘, 进展缓慢等特点。因此, 2 型 DN 早诊断, 早治疗是预防 DN 进展的重要手段。

目前, eGFR、微量尿白蛋白及 Scr 是评价肾小球滤过率及肾功能的重要指标, 但存在各自的优缺点。eGFR 对于 DN 早期干预及终末期肾病预防均具有重要临床意义。已有研究^[8-9]证实, GFR 能够有效反应肾功能早期变化, 且随着 DN 进展程度加深, eGFR 水平不断降低, 与本研究结论一致。微量

尿白蛋白因检测方便精确, 被视为 DN 分期的主要指标。白蛋白具有维持机体代谢运输等重要作用, 是血液中一种正常蛋白质。生理条件下, 由于肾小球滤过膜屏障作用, 尿液中白蛋白量极少。但是 DN 患者由于代谢异常、炎症等导致滤过膜屏障功能受损, 肾小球滤过膜直径增加、电荷选择性丧失, 滤过膜通透性增高, 白蛋白尿漏出增高, 尿白蛋白随着病情加重升高^[10-11]。肌酐是一种小分子物质, 主要通过肾小球滤过功能排出体外, 可以自由通过肾小球, 很少被肾小管重吸收, 因此在机体内生成量相对恒定^[12]。缺点在于肌酐不能灵敏反映 GFR 的下降, 当肾小球滤过功能下降到正常人 1/3 以下时血肌酐开始上升, 下降到 1/2 以下时, 血肌酐明显上升^[13], 因此, 肌酐明显上升提示肾脏滤过功能严重受损, 与本文研究结果一致。

DN 发病机制复杂, 除糖代谢紊乱、微循环障碍外, 大量研究^[14-15]表明, 炎症因子也是其发病、进展的关键因素。本研究结果显示糖尿病肾病组 INF- γ 表达高于健康组, IL-4 表达低于健康组, IFN- γ 表达随着疾病进展表达水平升高, IL-4 表达随着疾病进展而降低, 表明 2 型糖尿病患者存在炎症细胞失衡状况。推测原因在于, IFN- γ 是一种由 Th1 细胞分泌的典型细胞因子。IFN- γ 参与迟发型超敏反应及细胞免疫反应过程, 启动肾组织的炎症反应及免疫性损伤, 在肾病进展中起着重要作用, 随着肾病进入末期, IFN- γ 明显升高。IL-4 为 Th2 细胞分泌的细胞因子, 可抑制由 Th1 细胞所介导的细胞免疫, 起到维持抗炎性亚群动态平衡, 维持机体免疫平衡和弱化炎症反应的作用^[16], 以增强肾脏防御及组织修复。正常情况下, Th1/Th2 细胞处于动态平衡状态, 一旦失衡, 就会导致机体产生慢性炎症性反应, 引起全身炎症反应性疾病, 进一步促进了糖尿病的发生和发展。TAFI 是羧肽酶家族成员一种蛋白酶原, 经凝血酶激活后可抑制纤溶酶的生成, 阻碍肾毛细血管内凝血纤维蛋白溶解, 加重肾小球内高凝状态。相关研究^[17-18]显示, TAFI 在 DN 患者中表达水平高于健康者且随着病情进展升高。

本研究结果显示, IL-4 与 24 h UmAlb 负相关, 与 eGFR、Scr 无相关性, INF- γ 与 eGFR 负相关, 与 Scr、24 h UmAlb 正相关, TAFI 与 eGFR 负相关, 与 Scr、24 h UmAlb 正相关。推测其机制在于 TAFI 增多, 导致肾毛细血管内凝血纤维蛋白溶解受阻, 肾小球内高凝状态增强, 损伤肾小球内皮细胞, 增加血管通透性, 肾小球滤过率降低。肾小球基底膜受损机体蛋白尿排出增加, Scr 排泄异常, eGFR 降低。而长期糖尿病肾病导致脂质代谢, 刺激多种炎症细胞

因子的释放,导致 IL-4 与 INF- γ 失衡,而促炎因子增多,抑炎因子减少,加重肾小球、肾间质及肾小管损伤,导致肾小球硬化,肾小球滤过功能降低,尿白蛋白变化明显。

综上,2型 DN 患者外周血 INF- γ 及 TAFI 的表达水平与糖尿病肾病患者的肾小球滤过功能负相关,IL-4 与肾小球滤过功能正相关,IL-4、INF- γ 及 TAFI 的表达水平可以为 2 型 DN 患者肾小球滤过功能的初步评估提供指导。由于本研究样本量较小,对于 IL-4、INF- γ 及 TAFI 在肾小球滤过功能机制中的具体作用还需扩大样本量来进一步探究,进而为更准确的评估提供依据。

参考文献

- [1] Zhang XX, Kong J, Yun K. Prevalence of diabetic nephropathy among patients with type 2 diabetes mellitus in china: A meta-analysis of observational studies [J]. *Journal of Diabetes Research*, 2020, 2020(1): 1-11.
- [2] Bonner R, Albajrami O, Hudspeth J, et al. Diabetic kidney disease [J]. *Primary Care*, 2020, 47(4): 645-659.
- [3] Warnock DG. Estimated glomerular filtration rate: Fit for what purpose [J]. *Nephron*, 2016, 134(1): 43-49.
- [4] 杨娜,张化冰,李玉秀.《美国糖尿病学会 2019 年版糖尿病医学诊疗标准》更新与解读 [J]. *协和医学杂志*, 2019, 10(5): 476-480.
- [5] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2010, 21(4): 556-563.
- [6] Tonneijck L, Muskiet HM, Smits MM, et al. Glomerular hyperfiltration in diabetes: mechanisms, clinical significance, and treatment [J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2017, 28(4): 1023-1039.
- [7] Moriya T, Tanaka S, Sone H, et al. Patients with type 2 diabetes having higher glomerular filtration rate showed rapid renal function decline followed by impaired glomerular filtration rate: Japan diabetes complications study [J]. *Journal of Diabetes and its Complications*, 2017, 31(2): 473-478.
- [8] Furuichi K, Shimizu M, Yamanouchi M, et al. Clinicopathological features of fast eGFR decliners among patients with diabetic nephropathy [J]. *BMJ Open Diabetes Research & Care*, 2020, 8(1): e001157.
- [9] 刘丽,张会芬,杨宏秀,等. 2 型糖尿病肾病患者 eGFR、尿 NAG 和血清 NGAL 水平及意义 [J]. *中国临床医生杂志*, 2019, 47(1): 52-55.
- [10] Sana MA, Chaudhry M, Malik A, et al. Prevalence of microalbuminuria in type 2 diabetes mellitus [J]. *Cureus*, 2020, 12(12): e12318.
- [11] Yu H, Wang H, Su X, et al. Serum chromogranin a correlated with albuminuria in diabetic patients and is associated with early diabetic nephropathy [J]. *BMC Nephrology*, 2022, 23(1): 41.
- [12] Zhou Z, Liu XQ, Zhang SQ, et al. Correlation between serum carnosinase concentration and renal damage in diabetic nephropathy patients [J]. *Amino Acids*, 2021, 53(5): 687-700.
- [13] 鲍舟君,李翊卫,姚燕珍,等. 血清三叶因子 3 水平联合尿素、肌酐、胱抑素 C 及肾小球滤过率估算值在糖尿病肾病诊断中的临床价值探讨 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2021, 31(1): 18-23.
- [14] 宋献美,吴晓东,杨亮,等. 雷酚内酯对 IgA 肾病大鼠肾间质纤维化和 Th1/Th2 漂移的调控 [J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(7): 789-793.
- [15] 李晶晶,陈颖,王阳,等. 归芪藤草膏对外阴慢性单纯性苔藓大鼠肝肾功能及 Th1/Th2 免疫机制的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2022, 31(17): 2369-2373.
- [16] 孙冠媛,于辉田,宁宁,等. 不同剂量阿托伐他汀对糖尿病肾病患者免疫及全身微炎症状态的影响 [J]. *实用药物与临床*, 2019, 22(7): 693-696.
- [17] 盖银玲,朱莉萍,陈妍. 芪实益肾方佐治慢性肾小球肾炎疗效及对 Th1/Th2 平衡、凝血酶激活的纤溶抑制物的影响 [J]. *四川中医*, 2021, 39(8): 112-116.
- [18] 桑卓琦,王丹,张泽,等. 慢性肾小球肾炎患者血清 HGF、Cys-C、TAFI 水平变化及其临床诊断价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(14): 2707-2711.

(收稿日期:2022-10-29

修回日期:2022-11-21)