

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.18.018
文章编号: 1005-8982 (2019) 18-0090-05

2型糖尿病肾病患者血清胎盘生长因子水平及其影响因素分析

王爱雪, 许珊珊, 张丽英

(内蒙古医科大学附属医院 肾内科, 内蒙古 呼和浩特 010050)

摘要: 目的 观察2型糖尿病肾病(T2DN)不同分期血清胎盘生长因子(PIGF)的变化水平,探讨血清PIGF与影响因素的关系。**方法** 选取2016年1月—2018年5月于内蒙古医科大学附属医院住院经肾活检诊断为T2DN患者90例,按尿白蛋白排泄率分为正常白蛋白尿组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组,并选取同期健康体检者作为对照组。比较各组血清PIGF水平的变化情况,同时分析患者血清PIGF与各参数的关系。**结果** 正常白蛋白尿组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组的FBG、2 hPG、BUN、CRP和HbA1c水平较对照组升高($P < 0.05$),Hb较对照组降低($P < 0.05$);早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组Scr、BUN和CRP含量水平较正常白蛋白尿组升高($P < 0.05$),Hb水平较正常白蛋白尿组降低($P < 0.05$);临床糖尿病肾病组的Scr、BUN、CRP和UAER较早期糖尿病肾病组均升高($P < 0.05$),Hb水平较早期糖尿病肾病组降低($P < 0.05$);常白蛋白尿组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组的PIGF水平均高于对照组($P < 0.05$)。早期糖尿病肾病组血清PIGF高于正常白蛋白尿组($P < 0.05$),临床糖尿病肾病组血清PIGF高于早期糖尿病肾病组($P < 0.05$)。血清PIGF水平与患者病程、FBG、2 hPG、Scr、BUN、CRP、UAER和HbA1c呈正相关($r = 0.433, 0.372, 0.374, 0.722, 0.384, 0.301, 0.861$ 和 $0.492, P < 0.05$),与Hb、Alb呈负相关($r = -0.639$ 和 $-0.353, P < 0.05$)。对血清PIGF水平影响从大到小依次为HbA1c、UAER、FBG及Scr($P < 0.05$)。**结论** T2DN患者尤其是临床糖尿病肾病期患者血清PIGF的水平升高,同时血清PIGF与Scr、UAER、FBG和HbA1c有关,提示血清PIGF参与T2DN的发病过程。

关键词: 糖尿病, 2型; 糖尿病肾病; 血糖

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Analysis of serum placental growth factor levels and influencing factors in type 2 diabetic nephropathy

Ai-xue Wang, Shan-shan Xu, Li-ying Zhang

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Mongolia Medical University, Hohhot, Inner Mongolia 010050, China)

Abstract: Objective To investigate the serum placental growth factor levels in different stages of type 2 diabetic nephropathy and to analyze the relationship among the influencing factors. **Methods** A total of 90 type 2 diabetic nephropathy patients were diagnosed by renal biopsy admitted to the affiliated hospital of Mongolia medical university between January 2016 and May 2018 were enrolled in this study. According urinary albumin excretion rate (UAER), the type 2 diabetic nephropathy were divided into three group: normal albuminuria (A group, $n = 30$, $UAER < 30$ mg/24 h); early diabetic nephropathy (B group, $n = 30$, $30 \sim 300$ mg/24 h); clinical diabetic nephropathy (C group, $n = 30$, $UAER > 300$ mg/24 h), and 30 healthy people acted as the control. The serum placental growth factor of three groups were compared and the correlation between each index and placental growth factor was analyzed. **Results** The levels of fasting blood glucose (FBG), postprandial blood glucose (2hPG), urea nitrogen (BUN), C-reactive protein (CRP) and glycosylated

收稿日期: 2019-03-15

[通信作者] 张丽英, E-mail: zhangliying926@qq.com; Tel: 15849175202

hemoglobin (HbA1c) in normal albuminuria group, early diabetic nephropathy group and clinical diabetic nephropathy group were higher than those in control group ($P < 0.05$). FBG, 2 hPG, TG, Scr, Hb, BUN and CRP in the disease group were higher than those in the normal albuminuria group ($P < 0.05$); FBG, 2 hPG, Scr, BUN, CRP, UAER and HbA1c in the clinical diabetic nephropathy group were higher than those in the early diabetic nephropathy group ($P < 0.05$). Serum PLGF levels were positively correlated with course of disease, FBG, 2 hPG, Scr, BUN, CRP, UAER and HbA1c ($r = 0.433, 0.372, 0.374, 0.722, 0.384, 0.301, 0.861$ and $0.492, P < 0.05$), negatively correlated with Hb and Alb ($r = 0.639$ and $-0.353, P < 0.05$). The influence of serum PLGF level was HbA1c, UAER, FBG and Scr ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum concentration of placental growth factor in type 2 diabetic nephropathy especially clinical diabetic nephropathy patients increases, meanwhile PLGF is correlated with Scr, UAER, FBG and HbA1c, suggesting placental growth factor is involved in the pathogenesis of type 2 diabetic nephropathy.

Keywords: diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathies; blood glucose

2 型糖尿病肾病 (type 2 diabetes nephropathy, T2DN) 是糖尿病的微血管并发症, 也是导致糖尿病患者死亡的重要原因之一。胎盘生长因子 (placental growth factor, PIGF) 是一种炎症因子, 在慢性肾病患者中发现血清 PIGF 水平与心血管疾病密切相关^[1]。另外, 高 PIGF 水平被认为是 T2DN 患者心血管疾病发病率的一个独立预测因子^[2]。但国内外未见 PIGF 水平与 T2DN 的关系及相关因素的报道。本研究探讨不同分期 T2DN 患者 PIGF 的水平变化及其影响因素, 为 T2DN 的诊断、治疗提供新依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 1 月—2018 年 5 月于内蒙古医科大学附属医院经肾活检诊断为 T2DN 的患者 90 例。其中, 男性 50 例, 女性 40 例; 年龄 45 ~ 82 岁, 平均 (65.21 ± 15.35) 岁; 均为内蒙古人, 具有相似饮食习惯。纳入标准: ①糖尿病症状、随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L 或者餐后 2 小时血糖 (2 hour postprandial blood glucose, 2 hPG) ≥ 11.1 mmol/L 或空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG) ≥ 7.0 mmol/L; ②符合美国肾脏病基金会制定肾脏病生存质量指南中关于糖尿病肾病的诊断标准, 并经肾活检病理检查确认^[3]。排除标准: ①慢性阻塞性肺疾病、急性心肌梗死、风湿性关节炎、银屑病及恶性肿瘤等可导致血清 PIGF 水平升高; ②近 1 个月发生过感染性疾病; ③肾移植或近 6 个月服用免疫抑制药物; ④糖尿病以外的继发性肾脏疾病; ⑤不配合治疗。T2DN 严重程度根据尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rates, UAER) 进行划分, 将 T2DN 患者分为正常白蛋白尿组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组,

均为 30 例。正常白蛋白尿组患者中男性 16 例, 女性 14 例, UAER < 30 mg/24 h; 早期糖尿病肾病组患者中男性 17 例, 女性 13 例, UAER $30 \sim 300$ mg/24 h; 临床糖尿病肾病组患者中男性 17 例, 女性 13 例, UAER > 300 mg/24 h。选取同期内蒙古医科大学附属医院健康体检者 30 例作为对照组, 经血糖检测, 对照组餐后 2 hPG < 7.8 mmol/L 或 FBG < 6.1 mmol/L, 并经详细体检确定排除其他疾病和家族遗传疾病者。

1.2 方法

1.2.1 标本采集和保存 各组在实验日之前禁食 > 12 h, 抽取空腹静脉血 2 份, 均为 2 ml, 2 份血标本分别置于抗凝试管中和普通试管中, 普通试管中血液于室温下以 3 500 r/min 离心 10 min, 分离血清, 置于 -80°C 待测。

1.2.2 体重指数 (BMI) 收集研究对象的身高和体重数据, 并进行记录, $\text{BMI} = \text{体重} / \text{身高}^2$ 。

1.2.3 PIGF 采用 ELISA 法测定, 试剂盒购于美国 Rapidbio 公司, 均严格按试剂盒说明书操作。

1.2.4 临床生化指标 采用罗氏全自动生化分析仪 (瑞士罗氏有限公司) 检测血肌酐 (serum creatinine, Scr)、血红蛋白 (Hemoglobin, Hb)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三酯 (Triglyceride, TG)、白蛋白 (Albumin, Alb)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 和 C-反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平。

1.2.5 血糖和糖化血红蛋白 采用罗氏血糖仪 (瑞士罗氏有限公司) 测定研究对象的 FBG, 并于进餐后 2 h 抽取静脉血 2 ml, 检测 2 hPG, 同时采用德国拜耳公司糖化血红蛋白 (hemoglobin A1c, HbA1c) 检测仪检测 HbA1c。

1.2.6 UAER 收集研究对象全天 24 h 尿液, 记录尿

液总量,留取部分尿液送检 24 h 测定尿白蛋白含量。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 21.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用方差分析,进一步的两两比较用 LSD- t 检验;计数资料以构成比表示,比较用 χ^2 检验;相关分析用 Pearson 法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组临床资料比较

各组病程、FBG、2 hPG、TG、Scr、Hb、Alb、BUN、CRP、UAER 及 HbA1c、PIGF 比较,经方差分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。正常白蛋白

尿组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组的 FBG、2 hPG、BUN、CRP 和 HbA1c 水平较对照组升高 ($P < 0.05$);早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组的 FBG、2 hPG、TG、Scr、Hb、BUN 和 CRP 较正常白蛋白尿组升高 ($P < 0.05$);临床糖尿病肾病组的 FBG、2 hPG、Scr、BUN、CRP、UAER 和 HbA1c 较早期糖尿病肾病组升高 ($P < 0.05$)。各组血清 PIGF 水平比较,经方差分析,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。正常白蛋白尿组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组的 PIGF 水平均高于对照组 ($P < 0.05$)。早期糖尿病肾病组血清 PIGF 高于正常白蛋白尿组 ($P < 0.05$),临床糖尿病肾病组血清 PIGF 高于早期糖尿病肾病组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组临床资料比较 ($n = 30$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	FBG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2 hPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	15/15	65.00 \pm 11.76	-	22.67 \pm 2.87	4.6 \pm 0.7	6.3 \pm 0.6
正常白蛋白尿组	16/14	64.21 \pm 11.62	3.21 \pm 4.01	24.41 \pm 2.01	8.2 \pm 1.7	12.3 \pm 3.0
早期糖尿病肾病组	17/13	67.56 \pm 13.44	7.12 \pm 4.38	23.62 \pm 2.55	9.7 \pm 2.1	15.8 \pm 4.2
临床糖尿病肾病组	17/13	64.19 \pm 13.75	13.28 \pm 6.81	25.24 \pm 2.09	8.1 \pm 2.0	11.4 \pm 4.9
χ^2/F 值	0.492	0.671	18.312	0.612	11.245	13.928
P 值	0.976	0.912	0.046	0.933	0.047	0.047

组别	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Scr/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Hb/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	Alb/(g/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	2.1 \pm 0.7	4.52 \pm 1.01	82.18 \pm 7.66	148.22 \pm 3.92	47.46 \pm 3.50
正常白蛋白尿组	2.4 \pm 1.1	4.81 \pm 1.22	87.94 \pm 8.49	128.93 \pm 16.46	39.05 \pm 4.55
早期糖尿病肾病组	3.0 \pm 1.1	5.26 \pm 1.39	108.22 \pm 12.99	105.81 \pm 15.18	35.88 \pm 6.09
临床糖尿病肾病组	2.4 \pm 0.8	4.83 \pm 1.28	280.65 \pm 210.21	84.33 \pm 17.39	38.11 \pm 5.03
F 值	8.197	0.511	126.36	76.203	23.152
P 值	0.048	0.963	0.009	0.028	0.037

组别	BUN/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	CRP/(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	UAER/(mg/d, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c/(%, $\bar{x} \pm s$)	PIGF/(ng/L, $\bar{x} \pm s$)
对照组	4.31 \pm 0.87	1.48 \pm 0.38	7.8 \pm 2.3	5.31 \pm 1.06	2.38 \pm 0.23
正常白蛋白尿组	9.51 \pm 0.89	3.27 \pm 0.81	8.5 \pm 2.0	9.12 \pm 2.13	2.85 \pm 0.37
早期糖尿病肾病组	15.17 \pm 1.92	8.33 \pm 1.53	52.4 \pm 10.9	9.73 \pm 1.88	3.32 \pm 0.12
临床糖尿病肾病组	27.95 \pm 1.05	17.90 \pm 2.01	1 543.6 \pm 211.8	7.06 \pm 2.09	21.66 \pm 1.71
F 值	11.016	20.255	538.195	9.769	2.341
P 值	0.047	0.038	0.001	0.047	0.030

2.2 血清 PIGF 与临床指标的相关性

血清 PIGF 水平与患者病程、FBG、2 hPG、Scr、BUN、CRP、UAER 和 HbA1c 呈正相关 ($r=0.433$ 、 0.372 、 0.374 、 0.722 、 0.384 、 0.301 、 0.861 和 0.492 , $P=0.000$ 、 0.004 、 0.004 、 0.000 、 0.001 、 0.025 、 0.000 和 0.000), 与 Hb、Alb 呈负相关 ($r=-0.639$ 和 -0.353 , $P=0.000$ 和 0.009)。

2.3 T2DN 患者血清 PIGF 的多元线性回归分析

以病程、FBG、2 hPG、Scr、BUN、CRP、UAER、HbA1c、Hb 和 Alb 等为自变量, 拟合多元线性回归方程, 采用逐步筛选法进行回归分析, 最终进入方程因素分别是 Scr、FBG、UAER 和 HbA1c, 根据标准化回归系数的绝对值大小, 对血清 PIGF 水平影响从大到小依次为 HbA1c、UAER、FBG 及 Scr ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 T2DN 患者血清 PIGF 的多元线性回归分析参数

自变量	b	S_b	b'	t 值	P 值
常量	110.671	7.326	-	18.322	0.002
Scr	0.016	0.003	1.007	1.941	0.013
FBG	1.539	0.282	1.494	2.080	0.011
UAER	1.628	0.394	1.806	2.172	0.008
HbA1c	1.710	0.478	2.233	2.413	0.007

3 讨论

近年来, 炎症因子在 T2DN 发生、发展中的作用已经引起学者的关注^[4]。PIGF 作为一种炎症因子, 在炎症反应中发挥着重要作用, 可作为慢性肾脏疾病发展进程的一个预测血清学指标^[11-9]。有研究发现, 肾功能减退患者 PIGF 水平升高, 这可能与 PIGF 能够导致肾小管内皮功能障碍和氧化应激的增加有关^[6-7]。虽然有研究证实 I 型糖尿病合并肾病患者的 PIGF 水平高于糖尿病患者, 但是, 目前对于血清 PIGF 水平在 T2DN 的变化及影响因素报道较少, 因此需要进一步探讨。

本研究显示, 随着肾脏损害程度不断加重, 患者 PIFG 水平不断升高, 这表明 PIFG 水平与 T2DN 的发展有关。但是患者 PIGF 水平在 T2DN 发展过程中, 到底是 PIGF 水平代偿性升高还是升高后加重 T2DN 的病情, 目前对于这两者的因果关系尚未明确, 需进一步探讨。同时, 有研究报道, 随着 T2DN 肾脏损害程度不断加重, 尿液 PIGF 水平也逐渐升高, 因此本研究推测 PIGF 水平的增高也与患者体内循环中的 PIGF 增加有关^[8]。

本研究显示 PIFG 与 FBG、HbA1c、Scr 和 UAER 等有关, 这表明代谢控制状况、炎症因子、肾脏损害程度和病程对血清 PIGF 水平有影响, 可能患者体内高血糖和受损肾脏引起红细胞寿命缩短和微炎症状态出现, 以致升高 PIGF 的水平, 这也与本研究结果中不

同分期 T2DN 患者 PIGF 水平高于对照组一致。同时, PIGF 水平与 CRP 呈正相关, 这也提示 PIGF 可能通过参与调节炎症反应促进 T2DN 的发展^[2]。因此, PIGF 在不同 T2DN 分期中的升高过程同时还取决于患者的病程、Scr、Hb、Alb、BUN、CRP、UAER 和糖代谢控制状态有关。但是, 目前 PIGF 水平与 TG、TC 的相关性存在争议, 本研究发现 T2DN 患者的 PIGF 和 TG、TC 无相关性, 这与 MATSUI 等^[2]的研究结果慢性肾脏病患者 PIGF 水平与 TG、TC 呈无相关性相似。但是有研究发现, 冠状动脉粥样硬化性心脏病患者 PIGF 水平与 TG 呈正相关, 这可能与患者疾病状况有关^[9]。目前, PIGF 水平与脂代谢的相关性缺乏大量研究, 需进一步探讨。回归分析结果也发现 Scr、FBG、UAER 和 HbA1c 是 PIGF 的独立相关因素。这说明 PIGF 水平最具有相关性的是糖代谢指标和肾脏功能状况。

综上所述, 不同分期 T2DN 患者 PIGF 水平较正常人群均升高, 并且临床糖尿病肾病期患者 PIGF 水平高于其他分期, PIGF 可能在促进 T2DN 发展中有重要作用, 而这可能与其造成微炎症状态和内皮功能障碍导致肾脏损害有关。而 PIGF 水平与糖代谢控制状态和肾脏病程密切相关, 因此, 通过早期诊治和严格控制代谢指标, 有利于减缓 T2DN 的发展。

参 考 文 献

- [1] MATSUI M, SAMEJIMA K, TAKEDA Y, et al. Prognostic impact of placental growth factor on mortality and cardiovascular events

- in dialysis patients[J]. *Am J Nephrol*, 2015, 42(2): 117-125.
- [2] MATSUI M, UEMURA S, TAKEDA Y, et al. Placental growth factor as a predictor of cardiovascular events in patients with CKD from the NARA-CKD Study[J]. *Journal of the American Society of Nephrology*, 2015, 26(11): 2871-2881.
- [3] KDOQI. KDOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2): 12-154.
- [4] KOLSETH I B, REINE T M, PARKER K, et al. Increased levels of inflammatory mediators and proinflammatory monocytes in patients with type I diabetes mellitus and nephropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(1): 245-252.
- [5] LI X, JIN Q, YAO Q, et al. Placental growth factor contributes to liver inflammation, angiogenesis, fibrosis in mice by promoting hepatic macrophage recruitment and activation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 801.
- [6] ZAKIYANOV O, KALOUSOVÁ M, ZIMA T, et al. Placental growth factor in patients with decreased renal function[J]. *Renal Failure*, 2011, 33(3): 291-297.
- [7] MATSUI M, TAKEDA Y, UEMURA S, et al. Suppressed soluble Fms-like tyrosine kinase-1 production aggravates atherosclerosis in chronic kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2014, 85(2): 393-403.
- [8] STEAFANOVIC V, CUKURANOVIC R, DOLICANIN Z, et al. Placental growth factor and placental protein 13 in patients with Balkan endemic nephropathy, a worldwide disease[J]. *Renal Failure*, 2015, 7(37): 1145-1148.
- [9] CASSIDY A, CHIUVE S E, MANSON J E, et al. Potential role for plasma placental growth factor in predicting coronary heart disease risk in women[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2009, 29: 134-139.

(李科 编辑)