

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.03.004
文章编号: 1005-8982 (2022) 03-0021-05

继发性肾病专题·论著

2型糖尿病肾病患者血清NF- κ B、MDA水平 及其与肾功能的关系探讨

王露, 李见

(徐州市中心医院 检验科, 江苏 徐州 221009)

摘要: 目的 探讨2型糖尿病肾病(T2DN)患者血清核因子- κ B(NF- κ B)、丙二醛(MDA)水平及其与肾功能的关系。**方法** 选取2018年3月—2019年10月徐州市中心医院收治的初诊T2DN患者96例作为DN组, 同期该院单纯2型糖尿病患者52例为DM组, 另选取同期该院体检健康者52例作为NC组。比较3组血清NF- κ B和MDA水平; 比较3组肾功能相关指标; Pearson法分析T2DN患者血清NF- κ B、MDA水平与肾功能的相关性。**结果** 3组血清NF- κ B和MDA水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), DN组高于DM组和NC组($P < 0.05$), DM组与NC组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 3组Scr、 β_2 -MG、BUN、eGFR及UAER水平比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$), DN组Scr、 β_2 -MG、BUN、UAER水平高于DM组和NC组($P < 0.05$), DN组eGFR水平低于DM组和NC组($P < 0.05$), DM组与NC组比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); Pearson相关分析结果显示: T2DN患者血清NF- κ B与Scr、 β_2 -MG、BUN、UAER呈正相关($r = 0.816、0.943、0.836$ 和 0.735 , 均 $P < 0.05$); 与eGFR呈负相关($r = -0.736$, $P < 0.05$)。MDA与Scr、 β_2 -MG、BUN、UAER呈正相关($r = 0.723、0.816、0.917$ 和 0.726 , 均 $P < 0.05$); 与eGFR呈负相关($r = -0.829$, $P < 0.05$)。**结论** T2DN患者血清NF- κ B、MDA水平及Scr、 β_2 -MG、BUN、eGFR、UAER水平均有异常, 且血清NF- κ B、MDA与Scr、 β_2 -MG、BUN、eGFR、UAER均存在相关性。

关键词: 2型糖尿病肾病; 核因子- κ B; 丙二醛; 肾功能

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Detection of serum NF- κ B and MDA levels in patients with type 2 diabetic nephropathy and their relationships with renal function

Lu Wang, Jian Li

(Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221009, China)

Abstract: Objective To explore the relationships of serum NF- κ B and MDA levels with renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy (T2DN). **Methods** From March 2018 to October 2019, 96 newly diagnosed patients with T2DN in our hospital were selected as DN group, and 52 patients with simple type 2 diabetes nephropathy (T2DM) and 52 healthy persons were selected as DM group and NC group. Renal function, serum NF- κ B and MDA levels were compared in three groups. Pearson correlation analysis was used to explore the correlation of serum NF- κ B and MDA levels with renal function indexes in T2DN patients. **Results** The levels of serum NF- κ B and MDA were significantly different among the three groups ($P < 0.05$); those were higher in DN group than in DM group and NC group ($P < 0.05$); there was no statistical difference between DM group and NC group ($P > 0.05$). The levels of Scr, β_2 -MG, BUN, eGFR, and UAER were significantly different among the three groups ($P < 0.05$); the levels of Scr, β_2 -MG, BUN, and UAER in DN group were higher than those in DM group and

收稿日期: 2021-07-12

[通信作者] 李见, E-mail: 287793910@qq.com; Tel: 18112007598

NC group ($P < 0.05$), and eGFR level in DN group was significantly lower than that in DM group and NC group ($P < 0.05$). There was no significant difference in SCR, β_2 -MG, BUN, eGFR, and UAER levels between DM group and NC group ($P > 0.05$). Person correlation analysis showed that serum NF- κ B was positively correlated with Scr ($r = 0.816$), β_2 -MG ($r = 0.943$), BUN ($r = 0.836$), UAER ($r = 0.735$) ($P < 0.05$), and negatively correlated with eGFR ($r = -0.736$, $P < 0.05$). MDA was positively correlated with Scr ($r = 0.723$), β_2 -MG ($r = 0.816$), BUN ($r = 0.917$), and UAER ($r = 0.726$) ($P < 0.05$), and negatively correlated with eGFR ($r = -0.829$, $P < 0.05$). **Conclusion** The levels of NF- κ B and MDA, Scr, β_2 -MG, BUN, eGFR, and UAER are abnormal in T2DN patients, and the levels of NF- κ B and MDA are correlated with the above renal function indexes.

Keywords: diabetic nephropathies; nf-kappa b; malondialdehyde; renal function

2 型糖尿病肾病 (type 2 diabetic nephropathy, T2DN) 是 2 型糖尿病患者慢性微血管并发症之一, 是发生肾衰竭的主要原因之一, 可导致肾功能不全、尿毒症等, 严重威胁患者的生命健康^[1]。据报道, 我国糖尿病患者约占总人数的 2.6% ~ 9.7%, 其中约 6.5% ~ 42.0% 可并发肾脏疾病^[2]。血清核因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 与机体防御反应、组织损伤、细胞分化等过程中的信息传递相关, 丙二醛 (Malondialdehyde, MDA) 是膜脂过氧化的产物之一, 可加剧膜的损伤。研究发现^[3-5], 2 型糖尿病患者由于高血糖的刺激可激活 NF- κ B, 触发多种炎症细胞的高水平表达, 导致血管受到损害, 引发并发症。有关研究^[6-7]表明, 糖尿病肾病患者 MDA 水平大多存在严重异常, 推测二者可能存在一定关系, 可相互影响, 但其相关性仍需深入探讨。本研究拟探讨 T2DN 患者血清 NF- κ B、MDA 水平及其与肾功能的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 3 月—2019 年 10 月徐州市中心医院收治的初诊 T2DN 患者 96 例作为 DN 组, 同期本院单纯 T2DN 患者 52 例为 DM 组, 另选取同期本院体检健康者 52 例作为 NC 组。纳入标准: DN 组和 DM 组患者均符合相关诊断标准^[8-9]。排除标准: 感

染及炎症疾病者; 肿瘤疾病者; 合并内分泌、心血管等疾病者; 原发性肾病、肾动脉狭窄等疾病者; 心脏、肝脏等全身疾病引发的肾脏疾病者。3 组研究对象性别构成、年龄及体质质量指数 (BMI) 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), DN 组和 DM 组的空腹血糖 (FPG)、餐后 2 h 血糖 (2 h PG) 水平及糖尿病病程比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。见表 1。本研究经医院医学伦理委员会批准, 所有研究对象签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取所有研究对象清晨空腹时肘静脉血 5 mL, 2 000 r/min 离心 3 min 后, 分离血清, 置入 -80°C 超低温冰箱中保存待测; 留取所用研究对象 24 h 尿液, 混匀, 取 10 mL, -80°C 超低温冰箱中保存待测。

1.2.2 NF- κ B 和 MDA 水平检测 采用酶联免疫吸附试验试剂盒 (上海博湖生物科技有限公司) 检测血清 NF- κ B 水平; 使用 MDA 检测试剂盒 (南京迈博生物科技有限公司) 和紫外分光光度计 (型号: UV-3000PC, 杭州俊生科学器材有限公司) 检测 MDA 水平。

1.2.3 肾功能指标检测 采用分立式全自动生化分析仪 (型号: BK-500, 山东博科) 检测血清肌酐 (serum creatinine, Scr)、 β_2 微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、尿素氮 (urea nitrogen, BUN)、

表 1 3 组研究对象基本资料的比较

组别	n	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2 h PG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程/(年, $\bar{x} \pm s$)
DN 组	96	57/39	60.32 \pm 6.34	24.69 \pm 5.01	7.64 \pm 1.32 [†]	11.87 \pm 2.14 [†]	6.23 \pm 1.06
DM 组	52	28/24	60.35 \pm 6.27	24.20 \pm 4.78	7.58 \pm 1.47 [†]	11.40 \pm 2.30 [†]	6.18 \pm 1.12
NC 组	52	29/23	60.41 \pm 7.06	23.48 \pm 4.65	5.21 \pm 1.03	6.87 \pm 1.21	-
$\chi^2/F/t$ 值	1.203	0.003	1.052	66.719	114.603	0.269	
P 值	0.117	0.997	0.351	0.000	0.000	0.789	

注: [†]与 NC 组比较, $P < 0.05$ 。

尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER),其中Scr采用苦味酸法检测;β₂-MG采用荧光免疫层析法检测;BUN采用紫外-谷氨酸脱氢酶法检测;UAER采用放射免疫法检测;肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR)的计算依据肾脏疾病膳食改良(MDRD)公式:①男性, eGFR=186×(Scr)^{-1.154}×(年龄)^{-2.03};②女性, eGFR=186×(Scr)^{-1.154}×(年龄)^{-2.03}×0.742。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用方差分析,进一步两两比较用SNK-*q*检验;相关性分析用Pearson法。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组血清NF-κB和MDA水平的比较

3组血清NF-κB和MDA水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),DN组高于DM组和NC组(*P*<0.05),DM组与NC组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表2。

表2 3组血清NF-κB和MDA水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NF-κB/(μg/L)	MDA/(nmol/L)
DN组	96	31.28 ± 9.19 ^{①②}	6.12 ± 1.21 ^{①②}
DM组	52	23.57 ± 9.13	4.71 ± 1.02
NC组	52	20.43 ± 9.06	4.36 ± 0.78
<i>F</i> 值		27.259	56.756
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:①与DM组比较,*P*<0.05;②与NC组比较,*P*<0.05。

2.2 3组肾功能指标的比较

3组Scr、β₂-MG、BUN、eGFR及UAER水平比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),DN组Scr、β₂-MG、BUN及UAER水平高于DM组和NC组(*P*<0.05),DN组eGFR水平低于DM组和NC组(*P*<0.05);DM组与NC组比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表3。

2.3 T2DM患者血清NF-κB和MDA与肾功能的相关性分析

Pearson相关性分析结果显示:T2DM患者血清NF-κB与Scr、β₂-MG、BUN及UAER呈正相关(*P*<0.05);与eGFR呈负相关(*P*<0.05)。MDA与Scr、β₂-MG、BUN及UAER呈正相关(*P*<0.05);与eGFR呈负相关(*P*<0.05)。见表4。

表3 3组肾功能指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Scr/(μmol/L)	β ₂ -MG/(μg/mL)	BUN/(mmol/L)	eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	UAER/(mg/24 h)
DN组	96	83.47 ± 9.84 ^{①②}	0.56 ± 0.11 ^{①②}	8.16 ± 2.16 ^{①②}	69.43 ± 8.46 ^{①②}	36.37 ± 8.36 ^{①②}
DM组	52	72.12 ± 9.71	0.30 ± 0.07	5.68 ± 1.35	78.43 ± 9.26	10.51 ± 2.15
NC组	52	69.86 ± 9.53	0.28 ± 0.03	5.23 ± 1.04	81.34 ± 9.83	9.82 ± 1.46
<i>F</i> 值		41.790	248.725	61.720	34.730	483.635
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:①与DM组比较,*P*<0.05;②与NC组比较,*P*<0.05。

表4 T2DM患者血清NF-κB、MDA与肾功能的相关性分析

指标	Scr		β ₂ -MG		BUN		eGFR		UAER	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
NF-κB	0.816	0.006	0.943	0.007	0.836	0.004	-0.736	0.011	0.735	0.012
MDA	0.723	0.013	0.816	0.005	0.917	0.002	-0.829	0.016	0.726	0.011

3 讨论

糖尿病肾病的发生主要与遗传、环境等多种因素有关。患者糖代谢异常是肾脏病变的基础,多数炎症介质、细胞因子被激活是病变形成的直接机制^[10-11]。糖尿病肾病是糖尿病主要的损伤合并症,若出现肾衰竭,会给患者带来巨大的痛苦,

也会使家庭和社会承受较大的经济压力,对糖尿病肾病应给予尽早的诊断和准确的评估。NF-κB、MDA等细胞因子与免疫性疾病的发生、发展密切相关^[12-14],但与T2DN患者肾功能的相关性尚缺乏研究,检测T2DN患者血清NF-κB和MDA水平,研究其与肾功能的关系具有十分重要的意义。

本研究中, DN 组 NF- κ B 和 MDA 水平高于 DM 组, 结果表明 T2DN 患者血清 NF- κ B 和 MDA 水平均存在明显异常现象, 且较单纯糖尿病患者异常程度更为严重。相关研究指出^[15-17], 早期糖尿病肾功能损伤患者存在 NF- κ B 信号传导途径的激活和高表达, MDA 水平明显升高, 与本研究结果一致。有研究指出^[18-19], 糖尿病可影响机体对胰岛素的敏感性, 进而影响糖代谢状态, 导致肾功能损伤的发生风险升高, 其中原因可能为: 胰岛素分泌不足或胰岛素抵抗引发高血糖, 促进胰岛细胞产生大量的炎症因子作用于肝脏细胞, 肾小球的高过滤、高灌注严重损伤肾脏。NF- κ B 作为一种核转录细胞因子, 对生理功能的调节具有多向性。有相关研究报道^[20], 在早期阶段巨噬细胞浸润肾小球, NF- κ B 活性会出现明显的增加, T2DN 患者局部肾组织出现炎症反应, 血清 NF- κ B 可作为糖尿病肾病发展的标志物。对 T2DN 患者的治疗可阻断 NF- κ B 的信号转导途径, 抑制肾脏炎症反应。MDA 的检测结果可反映机体细胞受氧自由基损伤的程度, 在糖尿病的发生、发展中有着重要作用。氧化自由基过多致使肾脏细胞产生毒性, 在一定程度上能够反映糖尿病肾病患者的肾功能损伤。临床诊断及治疗过程中, 可通过定期检测 T2DN 患者的 MDA 水平, 了解病情的发生、发展, 若出现异常, 需及时给予有效的调节措施。

本研究 DN 组 Scr、 β_2 -MG、BUN 及 UAER 水平高于 DM 组和 NC 组; DN 组 eGFR 水平低于 DM 组和 NC 组, 结果表明 DN 组患者肾功能指标相比 DM 组和 NC 组呈现出严重异常现象。有研究报道^[21-22], 肾功能指标异常的原因为: 糖尿病肾病患者由于血糖长期处于较高水平, 糖代谢长期处于紊乱影响微循环状态, 甚至导致微循环障碍, 可影响肾功能相关指标; 另一方面, 胰岛素对血管紧张素的影响致使肾小球血流动力学改变, 肾小球内压升高, 降低了对白蛋白的重吸收, 因此 T2DN 患者肾功能 Scr、 β_2 -MG、BUN、UAER 及 eGFR 水平出现严重异常。此外, 本研究对 T2DN 患者的血清 NF- κ B、MDA 水平与肾功能进行相关性分析, 结果表明, NF- κ B、MDA 与 Scr、 β_2 -MG、BUN 及 UAER 呈正相关, 与 eGFR 呈负相关。可知 T2DN 患者血清 NF- κ B、MDA 与 Scr、 β_2 -MG、BUN、eGFR 及 UAER 存在紧

密联系, 二者可相互影响。糖尿病肾病患者的肾功能损伤是由糖尿病合并微血管所引发的主要并发症, 机体处于氧化应激状态, 产生过量的氧自由基, 超出肾组织的清除能力, 致使组织发生严重的损伤^[23]。结合既往报道^[24-25], T2DN 患者血清 NF- κ B、MDA 水平影响肾功能指标的原因为: T2DN 患者由于血清 NF- κ B 和 MDA 水平升高, 引发炎症反应且机体应激反应增强, 加重患者肾脏功能的代谢水平, 进而影响肾功能指标。

综上所述, T2DN 患者血清 NF- κ B、MDA 水平及 Scr、 β_2 -MG、BUN、UAER、eGFR 水平存在严重异常, 且血清 NF- κ B 和 MDA 与 Scr、 β_2 -MG、BUN、UAER 呈正相关, 与 eGFR 呈负相关。鉴于此, 在对 T2DN 患者的治疗中, 除严格控制血糖外, 还需加强对血清 NF- κ B、MDA 水平与肾功能指标的检测及分析, 对存在的问题及时解决, 减轻对肾功能的损伤, 进而有效延缓 T2DN 患者病情的发生、发展。

参 考 文 献 :

- [1] MOK K Y, CHAN P F, LAI LORETTA K P, et al. Prevalence of diabetic nephropathy among Chinese patients with type 2 diabetes mellitus and different categories of their estimated glomerular filtration rate based on the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation in primary care in Hong Kong: a cross-sectional study[J]. J Diabetes Metab Disord, 2019, 18(2): 281-288.
- [2] 李申, 刘志红. 糖尿病肾病肾小管损伤机制[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2018, 27(3): 265-268.
- [3] 谭晓燕, 杨定平, 丁国华. 核因子- κ B 和糖尿病肾病[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(6): 456-460.
- [4] LEE J H, SARKER M K, CHOI H, et al. Lysophosphatidic acid receptor 1 inhibitor, AM095, attenuates diabetic nephropathy in mice by downregulation of TLR4/NF- κ B signaling and NADPH oxidase[J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(6): 1332-1340.
- [5] 曹秋夏, 杨发奋, 庞君, 等. 白芍总苷对糖尿病肾病患者的治疗作用及对炎症因子水平的影响[J]. 广西医学, 2019, 41(18): 2292-2296.
- [6] 刘文, 章尹岗. 依帕司他对糖尿病肾病患者氧化应激及肾功能的影响[J]. 西北药学杂志, 2018, 33(4): 539-542.
- [7] KACHHAWA K, KACHHAWA P, AGRAWAL D, et al. Effects and association of pro-oxidants with magnesium in patients with diabetic nephropathy[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2019, 30(5): 1032-1037.
- [8] 杨霓芝, 刘旭生. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.

- [9] 杨文英. 糖尿病和糖尿病前期的诊断[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(4): 401-404.
- [10] ZAJJARI Y, AATIF T, HASSANI K, et al. Renal histology in diabetic patients[J]. Saudi J Med Med Sci, 2019, 7(1): 22-27.
- [11] LAUSTSEN C, NIELSEN P M, QI H, et al. Hyperpolarized [1, 4-¹³C]fumarate imaging detects microvascular complications and hypoxia mediated cell death in diabetic nephropathy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9650.
- [12] KANG Z, ZENG J, ZHANG T, et al. Hyperglycemia induces NF- κ B activation and MCP-1 expression via downregulating GLP-1R expression in rat mesangial cells: inhibition by metformin[J]. Cell Biol Int, 2019, 43(8): 940-953.
- [13] 李檬, 崔曼. 糖肾清宣合剂对早期糖尿病肾病疗效及血清SOD、MDA、GSH-PX的影响[J]. 山东中医杂志, 2018, 37(9): 738-740.
- [14] YANG L, ZHANG C D, CHEN J T, et al. Shenmai injection suppresses multidrug resistance in MCF-7/ADR cells through the MAPK/NF- κ B signalling pathway[J]. Pharm Biol, 2020, 58(1): 276-285.
- [15] LI H L, WANG Y Y, ZHOU Z Q, et al. Combination of leflunomide and benazepril reduces renal injury of diabetic nephropathy rats and inhibits high-glucose induced cell apoptosis through regulation of NF- κ B, TGF- β and TRPC6[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 899-906.
- [16] 邵伟华, 姚丽霞, 王素星, 等. 心脉隆注射液对老年2型肾综合征患者血清PON1、SOD、MDA的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(20): 3218-3222.
- [17] ABE I, OCHI K, TAKASHI Y, et al. Effect of denosumab, a human monoclonal antibody of receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), upon glycemic and metabolic parameters: Effect of denosumab on glycemic parameters[J]. Medicine, 2019, 98(47): e18067.
- [18] MODAFFERI S, RIES M, CALABRESE V, et al. Clinical trials on diabetic nephropathy: a cross-sectional analysis[J]. Diabetes Ther, 2019, 10(1): 229-243.
- [19] HE Y Y, CHEN Z, FANG X Y, et al. Relationship between pulmonary function and albuminuria in type 2 diabetic patients with preserved renal function[J]. BMC Endocr Disord, 2020, 20(1): 112.
- [20] SHUKLA R, BANERJEE S, TRIPATHI Y B. Pueraria tuberosa extract inhibits iNOS and IL-6 through suppression of PKC- α and NF- κ B pathway in diabetes-induced nephropathy[J]. J Pharm Pharmacol, 2018, 70(8): 1102-1112.
- [21] 黄辉传, 张建军, 吕伟权, 等. 血液透析治疗对糖尿病慢性肾病患者血糖血压及肾功能的影响[J]. 医学临床研究, 2018, 35(5): 998-999.
- [22] YAMANOUCHI M, FURUICHI K, HOSHINO J, et al. Nonproteinuric diabetic kidney disease[J]. Clin Exp Nephrol, 2020, 24(7): 573-581.
- [23] OPAZO-RÍOS L, MAS S, MARÍN-ROYO G, et al. Lipotoxicity and diabetic nephropathy: novel mechanistic insights and therapeutic opportunities[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(7): 2632.
- [24] ELSHERBINY N M, ZAITONE S A, MOHAMMAD H M F, et al. Renoprotective effect of nifuroxazide in diabetes-induced nephropathy: impact on NF κ B, oxidative stress, and apoptosis[J]. Toxicol Mech Methods, 2018, 28(6): 467-473.
- [25] 李伟, 王小平, 蒙立健, 等. 滋阴补肾汤对糖尿病肾病患者血清相关因子与肾功能的影响[J]. 中国医药导刊, 2019, 21(5): 286-290.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 王露, 李见. 2型糖尿病肾病患者血清NF- κ B、MDA水平及其与肾功能的关系探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(3): 21-25.

Cite this article as: WANG L, LI J. Detection of serum NF- κ B and MDA levels in patients with type 2 diabetic nephropathy and their relationships with renal function[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(3): 21-25.