

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.04.013
文章编号: 1005-8982 (2022) 04-0068-06

临床研究·论著

糖尿病合并特发性膜性肾病患者血清MCP-1、MMP-9水平变化及其临床意义*

祝盛善¹, 王莉², 王东济³, 顾进⁴, 顾芸芸⁴

(1. 江苏大学, 江苏 镇江 212013; 2. 连云港市中医院 肾病科, 江苏 连云港 222004;
3. 连云港市中医院 糖尿病科, 江苏 连云港 222004; 4. 连云港市中医院
检验科, 江苏 连云港 222004)

摘要: **目的** 探讨糖尿病合并特发性膜性肾病(IMN)患者血清单核细胞趋化蛋白1(MCP-1)、基质金属蛋白酶9(MMP-9)的变化及其临床意义。**方法** 选取2018年5月—2021年7月连云港市中医院收治的糖尿病合并IMN患者123例作为研究对象(研究组);另选取同期在该院体检的单纯糖尿病患者75例为对照组。收集所有患者基本资料,分析影响糖尿病患者发生IMN的因素,探究血清MCP-1、MMP-9诊断糖尿病合并IMN的价值,统计研究组不同肾间质纤维化肾小管萎缩(IFTA)病变程度患者血清MCP-1、MMP-9水平。**结果** 多因素Logistic回归分析结果显示:尿蛋白/肌酐比值 [$\hat{OR}=3.511(95\% CI: 1.445, 8.534)$]、估算肾小球滤过率 [$\hat{OR}=3.725(95\% CI: 1.533, 9.052)$]、MCP-1 [$\hat{OR}=3.184(95\% CI: 1.310, 7.737)$]、MMP-9 [$\hat{OR}=2.986(95\% CI: 1.229, 7.257)$]是影响糖尿病患者发生IMN的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线结果显示, MCP-1、MMP-9及两者联合诊断糖尿病患者发生IMN的敏感性分别为70.73%(95% CI: 0.174, 0.383)、73.98%(95% CI: 0.141, 0.341)和70.73%(95% CI: 0.042, 0.189),特异性分别为73.33%(95% CI: 0.216, 0.383)、77.33%(95% CI: 0.187, 0.348)和90.67%(95% CI: 0.216, 0.383),AUC分别为0.755(95% CI: 0.656, 0.853)、0.774(95% CI: 0.677, 0.871)和0.898(95% CI: 0.835, 0.962),两者联合诊断糖尿病患者发生IMN的特异性、AUC最大。IFTA重度病变组血清MCP-1、MMP-9水平高于中度病变组、轻度病变组($P < 0.05$),IFTA中度病变组血清MCP-1、MMP-9水平高于轻度病变组($P < 0.05$)。**结论** 血清MCP-1、MMP-9水平与糖尿病患者发生IMN有关,MCP-1联合MMP-9诊断糖尿病合并IMN效能良好,MCP-1、MMP-9可能与IFTA病变有关。

关键词: 糖尿病;特发性膜性肾病;单核细胞趋化蛋白1;基质金属蛋白酶9

中图分类号: R587.1;R692

文献标识码: A

Changes and clinical significance of serum MCP-1 and MMP-9 levels in diabetic patients with idiopathic membranous nephropathy*

Sheng-shan Zhu¹, Li Wang², Dong-ji Wang³, Jin Gu⁴, Yun-yun Gu⁴

(1. Jiangsu University, Zhenjiang, Jiangsu 212013, China; 2. Department of Nephrology, Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang, Jiangsu 222004, China; 3. Department of Diabetes, Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang, Jiangsu 222004, China; 4. Department of Clinical Laboratory, Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lianyungang, Jiangsu 222004, China)

收稿日期: 2021-09-24

* 基金项目: 江苏省科技成果转化专项资金项目(No: BA2018002)

Abstract: Objective To explore the changes and clinical significance of serum monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) and matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) levels in patients with diabetes mellitus complicated with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 123 patients with diabetes mellitus and IMN admitted to Lianyungang Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2018 to July 2021 were selected and set as the study group. Meanwhile, 75 patients with merely diabetes mellitus who underwent physical examination in the hospital during the same time period were selected as the control group. The clinical data of all patients were collected, and factors affecting the occurrence of IMN in diabetic patients were analyzed. The value of serum MCP-1 and MMP-9 in diagnosing IMN in diabetic patients was explored. In addition, the serum MCP-1 and MMP-9 levels of patients with different degrees of interstitial fibrosis and tubular atrophy (IFTA) in the study group were determined. **Results** Multivariable Logistic regression analysis showed that urine protein to creatinine ratio [$\hat{OR} = 3.511$ (95% CI: 1.445, 8.534)], estimated glomerular filtration rate [$\hat{OR} = 3.725$ (95% CI: 1.533, 9.052)], MCP-1 [$\hat{OR} = 3.184$ (95% CI: 1.310, 7.737)] and MMP-9 [$\hat{OR} = 2.986$ (95% CI: 1.229, 7.257)] levels were factors affecting the occurrence of IMN in diabetic patients ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic (ROC) analysis revealed that the sensitivity of serum MCP-1, MMP-9 and their combination in diagnosing IMN in diabetic patients was 70.73% (95% CI: 0.174, 0.383), 73.98% (95% CI: 0.141, 0.341), and 70.73% (95% CI: 0.042, 0.189), respectively, with a specificity of 73.33% (95% CI: 0.216, 0.383), 77.33% (95% CI: 0.187, 0.348), and 90.67% (95% CI: 0.216, 0.383), and an area under the ROC curve (AUC) of 0.755 (95% CI: 0.656, 0.853), 0.774 (95% CI: 0.677, 0.871), and 0.898 (95% CI: 0.835, 0.962), respectively. The combined serum MCP-1 and MMP-9 exhibited the highest specificity and AUC. The serum levels of MCP-1 and MMP-9 in patients with severe IFTA were higher than those in patients with moderate and mild IFTA ($P < 0.05$), and they were even higher in individuals with moderate IFTA relative to those with mild IFTA ($P < 0.05$). **Conclusions** Serum MCP-1 and MMP-9 levels are associated with the occurrence of IMN in diabetic patients, and the combination of serum MCP-1 and MMP-9 is effective in diagnosing IMN in diabetic patients. Furthermore, MCP-1 and MMP-9 may be related to the presence of IFTA in diabetic patients with IMN.

Keywords: diabetes mellitus; idiopathic membranous nephropathy; monocyte chemoattractant protein 1; matrix metalloproteinase 9

全球范围内超过4.5亿人患有糖尿病^[1]。相关资料显示,糖尿病患者合并肾损伤中,非糖尿病肾病发病率并不低,甚至可达到50%以上,尤其IgA肾病、膜性肾病多见^[2-3]。在成人膜性肾病中,特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy, IMN)占60%~75%^[4],已有报道显示,血清抗M型磷脂酶A2受体^[5]、血小板反应蛋白7A域^[6]与多数IMN相关,但目前临床诊断IMN仍依赖肾穿刺活检,迫切需要更多安全、高效、客观的生物化学(以下简称生化)标志物辅助诊断、指导治疗。

单核细胞趋化蛋白1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)是机体重要的趋化因子,可刺激肾脏间质中单核细胞/巨噬细胞募集。近期有研究显示,IMN患者尿MCP-1升高,可能与IMN有关^[7]。血清基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)是含锌内肽酶家族成员之一,可降解细胞外基质蛋白,与肾组织细胞增生关系密切^[8]。

基于既往研究,笔者推测血清MCP-1、MMP-9

可能与糖尿病患者合并IMN有关,但目前尚缺乏相关报道。故本文探讨血清MCP-1、MMP-9的变化与糖尿病合并IMN的关系及其临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年5月—2021年7月连云港市中医院收治的糖尿病合并IMN患者123例作为研究对象(研究组)。其中,男性69例,女性54例;年龄35~80岁,平均(51.25±8.08)岁。另选取同期在本院体检的单纯糖尿病患者75例为对照组。其中,男性44例,女性31例;年龄32~80岁,平均(50.03±7.86)岁。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属均自愿签署知情同意书。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究组患者符合2012年全球肾脏病预后组织临床实践指南^[9]IMN诊断标准、《中国2型糖尿病防治指南(2017)》^[10]2型糖尿病

(type-2 diabetic mellitus, T2DM) 诊断标准; 对照组患者符合 T2DM 诊断标准; ② 研究组患者经肾穿刺首次确诊为 IMN; ③ 年龄 > 18 岁。

1.2.2 排除标准 ① 合并血栓症、肝硬化、类风湿性关节炎、恶性肿瘤、甲状旁腺肿瘤等疾病者; ② 长期使用糖皮质激素、免疫抑制剂、免疫增强剂等患者; ③ 伴有精神性疾病、认知功能障碍者; ④ 重要脏器功能障碍者; ⑤ 伴有严重免疫缺陷、传染性疾病、血液系统疾病者; ⑥ 妊娠及哺乳期女性; ⑦ 近期出现急性感染者; ⑧ 既往有药物滥用史、吸毒史者; ⑨ 肾脏疾病发病早于糖尿病确诊时间者。

1.3 方法

1.3.1 收集资料 收集所有患者基本资料及 IMN 治疗前生化指标, 包括性别、年龄、体质量指数 (body mass index, BMI)、T2DM 病程、糖尿病视网膜病变、收缩压、舒张压、空腹血浆葡萄糖 (fast - ing plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、甘油三酯 (triglycerides, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、白蛋白、尿蛋白、尿蛋白/肌酐比值、尿素氮、估算肾小球滤过率、血肌酐、血尿酸, 血清谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、总胆红素、MCP-1、MMP-9 水平。

1.3.2 MCP-1、MMP-9 测定 所有患者空腹 8 h 后抽取静脉血 3 mL, 离心收集血清, 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法测定 MCP-1、MMP-9 含量, 试剂盒购自美国 Sigma 公司。

1.3.3 研究组肾间质纤维化肾小管萎缩 (interstitial fibrosis and tubular atrophy, IFTA) 的判断 将研究组患者穿刺活检标本制片, 主要根据光学显微镜、免疫荧光和电子显微镜检查, 用半定量法评价 IFTA 严重程度。病变面积占总切片面积比值 < 5% 计为无, 5% ~ < 25% 计为轻度, 25% ~ 50% 计为中度, 比值 > 50% 计为重度, 最终结果由 3 位 10 年以上临床经验的医师一致判定。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 18.0 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 LSD-*t* 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 影响因素的分析用多因素 Logistic 回归模型; 绘制 ROC 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

研究组与对照组患者的性别、年龄、BMI、T2DM 病程、糖尿病视网膜病变、收缩压、舒张压、FPG、空腹胰岛素、糖化血红蛋白、TG、TC、HDL-C、LDL-C、尿素氮、血尿酸、ALT、AST、总胆红素比较, 经 *t* 或 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者白蛋白、尿蛋白/肌酐比值、估算肾小球滤过率、血肌酐、MCP-1、MMP-9 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 研究组白蛋白、尿蛋白/肌酐比值、估算肾小球滤过率低于对照组, 血肌酐、MCP-1、MMP-9 高于对照组。见表 1。

2.2 影响糖尿病患者发生 IMN 的多因素 Logistic 回归分析

以糖尿病患者是否发生 IMN 为因变量 (否 = 0, 是 = 1), 以单因素分析中差异有统计学意义的因素 (白蛋白、尿蛋白/肌酐比值、估算肾小球滤过率、血肌酐、MCP-1、MMP-9) 为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示: 尿蛋白/肌酐比值 [$\hat{OR} = 3.511$ (95% CI: 1.445, 8.534)]、估算肾小球滤过率 [$\hat{OR} = 3.725$ (95% CI: 1.533, 9.052)]、MCP-1 [$\hat{OR} = 3.184$ (95% CI: 1.310, 7.737)]、MMP-9 [$\hat{OR} = 2.986$ (95% CI: 1.229, 7.257)] 是影响糖尿病患者发生 IMN 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 MCP-1、MMP-9 对糖尿病患者发生 IMN 的诊断价值

ROC 曲线结果显示, MCP-1、MMP-9 及两者联合诊断糖尿病患者发生 IMN 的敏感性分别为 70.73% (95% CI: 0.174, 0.383)、73.98% (95% CI: 0.141, 0.341) 和 70.73% (95% CI: 0.042, 0.189), 特异性分别为 73.33% (95% CI: 0.216, 0.383)、77.33% (95% CI: 0.187, 0.348) 和 90.67% (95% CI: 0.216, 0.383), AUC 分别为 0.755 (95% CI: 0.656, 0.853)、0.774 (95% CI: 0.677, 0.871) 和 0.898 (95% CI: 0.835,

表1 两组患者临床资料比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄≥60岁例(%)	BMI≥25 kg/m ² 例(%)	T2DM病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	糖尿病视网膜病变例(%)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
研究组	123	69/54	52(42.28)	14(11.38)	5.21 ± 0.80	10(8.13)	134.68 ± 15.36
对照组	75	44/31	36(48.00)	6(8.00)	5.02 ± 0.63	5(6.67)	130.65 ± 14.21
<i>t</i> / χ^2 值		0.126	0.618	0.587	1.752	0.143	1.842
<i>P</i> 值		0.723	0.432	0.444	0.081	0.706	0.067

组别	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	FPG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	空腹胰岛素/(mIU/L, $\bar{x} \pm s$)	糖化血红蛋白/(%, $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	HDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)
研究组	80.01 ± 8.67	5.62 ± 0.89	7.90 ± 1.11	6.21 ± 0.84	2.26 ± 0.42	6.21 ± 1.03	1.18 ± 0.17
对照组	78.69 ± 7.72	5.54 ± 0.77	7.67 ± 0.94	6.10 ± 0.91	2.15 ± 0.36	5.99 ± 0.88	1.16 ± 0.14
<i>t</i> / χ^2 值	1.082	0.645	1.497	0.866	1.885	1.538	0.857
<i>P</i> 值	0.28	0.520	0.136	0.388	0.061	0.126	0.393

组别	LDL-C/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白/(g/L, $\bar{x} \pm s$)	尿蛋白/肌酐比值/(mg/mmol, $\bar{x} \pm s$)	尿素氮/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	估算肾小球滤过率/[mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x} \pm s$]	血肌酐/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)
研究组	4.08 ± 0.75	33.54 ± 6.01	2.43 ± 0.35	5.53 ± 0.95	70.81 ± 11.54	85.13 ± 13.67
对照组	3.90 ± 0.53	38.93 ± 5.02	0.36 ± 0.06	5.34 ± 0.82	99.62 ± 15.93	74.64 ± 11.27
<i>t</i> / χ^2 值	1.819	6.504	50.718	1.436	14.711	5.587
<i>P</i> 值	0.070	0.000	0.000	0.153	0.000	0.000

组别	血尿酸/(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	ALT/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	AST/(u/L, $\bar{x} \pm s$)	总胆红素/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	MCP-1/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)	MMP-9/(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)
研究组	380.02 ± 28.94	30.81 ± 4.60	34.69 ± 4.21	15.32 ± 2.78	29.54 ± 3.35	52.93 ± 8.07
对照组	364.21 ± 20.31	32.05 ± 4.36	34.02 ± 4.11	16.11 ± 3.12	14.81 ± 2.07	30.12 ± 5.68
<i>t</i> / χ^2 值	4.147	1.876	1.096	1.851	34.279	21.444
<i>P</i> 值	0.078	0.062	0.274	0.066	0.000	0.000

表2 影响糖尿病患者发生IMN的多因素分析

变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	\hat{OR}	95% CI	
						下限	上限
尿蛋白/肌酐比值	1.256	0.397	10.009	0.000	3.511	1.445	8.534
估算肾小球滤过率	1.315	0.450	8.539	0.000	3.725	1.533	9.052
MCP-1	1.158	0.246	22.159	0.000	3.184	1.310	7.737
MMP-9	1.094	0.305	12.866	0.000	2.986	1.229	7.257

0.962), 两者联合诊断糖尿病患者发生IMN的特异性、AUC最大。见表3和图1。

2.4 研究组不同IFTA严重程度患者MCP-1、MMP-9水平比较

研究组123例糖尿病合并IMN患者中, IFTA轻度病变41例(33.33%), 中度病变72例(58.54%), 重度病变10例(8.13%)。

IFTA轻度病变组、中度病变组、重度病变组患者血清MCP-1、MMP-9水平比较, 经方差分析, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 进一步两两比较结果: IFTA重度病变组血清MCP-1、MMP-9水平高于中度病变组、轻度病变组($P < 0.05$), IFTA中度病变组血清MCP-1、MMP-9水平高于轻度病变组($P < 0.05$)。见表4。

表 3 MCP-1、MMP-9 对糖尿病患者发生 IMN 的诊断价值

指标	最佳截断值	敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI		AUC	95% CI		P 值
			下限	上限		下限	上限		下限	上限	
MCP-1	20.54 $\mu\text{g/L}$	70.73	0.174	0.383	73.33	0.216	0.383	0.755	0.656	0.853	0.000
MMP-9	42.17 $\mu\text{g/L}$	73.98	0.141	0.341	77.33	0.187	0.348	0.774	0.677	0.871	0.000
两者联合	-	70.73	0.042	0.189	90.67	0.216	0.383	0.898	0.835	0.962	0.000

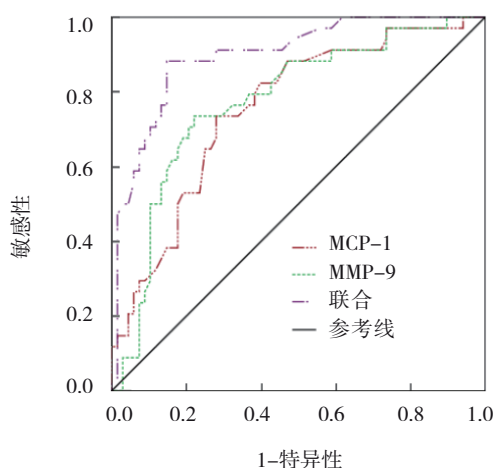


图 1 MCP-1、MMP-9 诊断糖尿病患者发生 IMN 的 ROC 曲线

表 4 研究组不同 IFTA 严重程度患者 MCP-1、MMP-9 水平比较 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	MCP-1	MMP-9
IFTA 轻度病变组	41	24.03 \pm 3.12	44.12 \pm 5.26
IFTA 中度病变组	72	30.41 \pm 4.27 ^①	55.95 \pm 6.38 ^①
IFTA 重度病变组	10	45.87 \pm 5.69 ^{①②}	67.31 \pm 9.14 ^{①②}
F 值		120.466	74.634
P 值		0.000	0.000

注：①与 IFTA 轻度病变组比较， $P < 0.05$ ；②与 IFTA 中度病变组比较， $P < 0.05$ 。

3 讨论

IMN 主要表现为肾小球病变，多见蛋白尿，临床诊断主要依据创伤性肾脏活检，因此可能给患者增加额外风险，故寻找易获取、安全、精确度高的生化标志物代替或协助肾活检意义重大。糖尿病这一特殊人群需注意 IMN 与糖尿病肾病的鉴别诊断，因此临床需要更敏感的客观生化标志物，但目前临床缺乏早期有效诊断糖尿病患者并发 IMN 的客观生化指标。虽然目前糖尿病患者并发 IMN 的病理机制尚不明确，但是各种细胞因子可能参与

其中。国内外研究显示，MCP-1 与肾损伤关系密切，而 MMP-9 与肾组织细胞增生有关^[11-12]。

本研究中多因素 Logistic 回归分析结果显示，尿蛋白/肌酐比值、估算肾小球滤过率、MCP-1、MMP-9 水平是影响糖尿病患者发生 IMN 的危险因素，提示并印证血清 MCP-1、MMP-9 水平与糖尿病患者发生 IMN 有关。MMP-9 由肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、T 淋巴细胞、巨噬细胞等合成和分泌，是一种明胶酶类，可降解细胞外基质蛋白成分，对肾小球基膜重塑有重要作用，高水平 MMP-9 可能促进肾小球系膜细胞增殖，造成肾损伤。趋化因子可诱导中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等炎症细胞向机体炎症病灶聚集，同时也可增强炎症细胞的杀伤能力，诱导炎症细胞过量释放炎症蛋白及介质，参与和促进炎症反应^[13-14]。MCP-1 通过机体趋化、激活单核细胞、巨噬细胞聚集在肾脏组织，肾小球足细胞上的 MCP-1 通过与单核细胞表面特异性受体结合，激活肾脏组织嗜碱性粒细胞，介导肾间质炎症、肾小管萎缩；MCP-1 还可通过激活核因子 κB 刺激胶原纤维生成，促进肾小球基底膜中的足细胞脱落、死亡，引起肾小球硬化、肾间质纤维化等肾损伤。ROC 曲线结果显示，MCP-1 联合 MMP-9 诊断糖尿病患者发生 IMN 的特异性、AUC 最大，提示两者联合诊断糖尿病 IMN 效能良好，可作为诊断糖尿病患者发生 IMN 的客观生物标志物。

本研究结果表明，IFTA 重度病变组血清 MCP-1、MMP-9 水平高于中度病变组、轻度病变组，IFTA 中度病变组血清 MCP-1、MMP-9 水平高于轻度病变组，说明糖尿病合并 IMN 患者血清 MCP-1、MMP-9 水平可能与肾脏损伤程度有关。肾间质小管纤维化是 IMN 患者发展至终末期肾病的最终通路，MCP-1 可通过介导趋化因子炎症反应，促进血管紧张素 II、转化生长因子 β 等因子过量释放，刺激细胞外基质生成、上皮-间质转化、肾小管细胞凋亡等加快间

质纤维化进程。RODRIGUEZ-SANCHEZ等^[15]研究显示,MMP-9可通过增加肾小球毛细血管通透性,促进肾小球系膜细胞增生,细胞外基质沉积,造成肾功能障碍。本研究结果也印证了MMP-9可介导肾间质纤维化进程。

综上所述,血清MCP-1、MMP-9水平与糖尿病患者发生IMN有关,MCP-1联合MMP-9诊断糖尿病患者合并IMN效能良好。临床可对有肾穿刺活检禁忌证的糖尿病患者进行血清MCP-1、MMP-9检测,可能有助于提升IMN诊断准确率。

参考文献:

- [1] LEROITH D, BIESSELS G J, BRAITHWAITE S S, et al. Treatment of diabetes in older adults: an endocrine society clinical practice guideline[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2019, 104(5): 1520-1574.
- [2] MA Z, LI L, LIVINGSTON M J, et al. p53/microRNA-214/ULK1 axis impairs renal tubular autophagy in diabetic kidney disease[J]. *J Clin Invest*, 2020, 130(9): 5011-5026.
- [3] MENON R, OTTO E A, SEALFON R, et al. SARS-CoV-2 receptor networks in diabetic and COVID-19-associated kidney disease[J]. *Kidney Int*, 2020, 98(6): 1502-1518.
- [4] ROJAS-RIVERA J E, CARRIAZO S, ORTIZ A. Treatment of idiopathic membranous nephropathy in adults: KDIGO 2012, cyclophosphamide and cyclosporine are out, rituximab is the new normal[J]. *Clin Kidney J*, 2019, 12(5): 629-638.
- [5] 黄其鹏,徐高四,王芳,等.我国人群血清PLA2R抗体诊断IMN的最佳截断值探讨[J].*中国现代医学杂志*,2019,29(2):103-106.
- [6] 李菲,高丽芳,牛丹,等.磷脂酶A2受体及1型血小板反应蛋白7A域在特发性膜性肾病中的表达及意义[J].*临床肾脏病杂志*,2019,19(7):507-511.
- [7] 郑栓,赵子豪,刘振杰,等.特发性膜性肾病患者尿单核细胞趋化蛋白1和表皮生长因子的变化及临床意义[J].*中华医学杂志*,2020,100(16):1230-1234.
- [8] BUTLER M J, RAMNATH R, KADOYA H, et al. Aldosterone induces albuminuria via matrix metalloproteinase-dependent damage of the endothelial glycocalyx[J]. *Kidney Int*, 2019, 95(1): 94-107.
- [9] BECK L, BOMBACK A S, CHOI M J, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 403-441.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2017年版)[J].*中国实用内科杂志*,2018,38(4):292-344.
- [11] SALAH S M, MEISENHEIMER J D, RAO R, et al. MCP-1 promotes detrimental cardiac physiology, pulmonary edema, and death in the cpk model of polycystic kidney disease[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(2): 343-360.
- [12] 罗肖肖,张畅,赵蕾,等.炎症反应通过上调CD36表达促进小鼠肾脏损伤[J].*中国病理生理杂志*,2019,35(1):180-186.
- [13] XIONG C, GUAN Y, ZHOU X, et al. Selective inhibition of class IIa histone deacetylases alleviates renal fibrosis[J]. *FASEB J*, 2019, 33(7): 8249-8262.
- [14] 陈翔,黄莹,龙春艺,等.miR-21调控TIMP-3影响LPS诱导下RAW264.7细胞中MMP-2和MMP-9表达[J].*中国免疫学杂志*,2019,35(11):1295-1299.
- [15] RODRIGUEZ-SANCHEZ E, NAVARRO-GARCIA J A, ACEVES-RIPOLL J, et al. Association between renal dysfunction and metalloproteinase (MMP) -9 activity in hypertensive patients[J]. *Nefrologia*, 2019, 39(2): 184-191.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 祝盛善,王莉,王东济,等.糖尿病合并特发性膜性肾病患者血清MCP-1、MMP-9水平变化及其临床意义[J].*中国现代医学杂志*,2022,32(4):68-73.

Cite this article as: ZHU S S, WANG L, WANG D J, et al. Changes and clinical significance of serum MCP-1 and MMP-9 levels in diabetic patients with idiopathic membranous nephropathy[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(04): 68-73.