

2型糖尿病患者PDGF-BB的变化及其对糖尿病肾病早期诊断的价值

关清华,王秋月

(中国医科大学 附属第一医院内分泌科,沈阳 110001)

摘要: **目的** 探讨2型糖尿病患者尿中血小板衍生生长因子BB(PDGF-BB)在糖尿病肾病(DN)不同阶段的变化及其对早期诊断糖尿病肾脏损害的意义。**方法** 65例T2DM患者根据尿白蛋白排泄量(UAE)分为正常白蛋白尿(N-UAlb)组、微量白蛋白尿(M-UAlb)组和大量白蛋白尿(L-UAlb)组。ELISA法检测尿中PDGF-BB的浓度,并与27例正常对照(NC)组比较。**结果** 与NC组相比,T2DM患者尿中PDGF-BB的水平在正常白蛋白尿组已明显升高($P < 0.01$),且随着UAE的增加其水平呈递增趋势,组间比较除M-UAlb组与L-UAlb组外,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。相关分析表明:尿PDGF-BB与UAE呈显著正相关($r = 0.427, P < 0.001$);尿PDGF-BB与Ccr呈显著负相关($r = -0.396, P < 0.001$);尿PDGF-BB与TG、CHO、LDL呈显著正相关($r = 0.238, P < 0.05$; $r = 0.524, P < 0.001$; $r = 0.510, P < 0.001$);尿PDGF-BB与HDL呈显著负相关($r = -0.235, P < 0.05$);而与HbA1c无统计学相关性。**结论** PDGF-BB在糖尿病肾病(DN)的发生发展中起着重要作用。检测T2DM患者尿中PDGF-BB的水平,可作为诊断DN早期肾脏损害较敏感的指标。

关键词: 血小板衍生生长因子BB;糖尿病肾病;蛋白尿

中图分类号: R589.1

文献标志码: A

文章编号: 0258-4646(2008)01-0083-03

The Changes of Platelet-derived Growth Factor-BB (PDGF-BB) in T2DM and its Clinical Significance for Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy

GUAN Qing-hua, WANG Qiu-yue

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, China Medical University, Shenyang 110001, China)

Abstract: Objective To investigate urinary excretion of platelet-derived growth factor-BB (PDGF-BB) during the different stages of diabetic nephropathy in T2DM as well as its clinical significance. **Methods** Sixty-five cases with T2DM were divided into three groups: normal albuminuric group, microalbuminuric group, macroalbuminuric group. The urinary excretion rates of PDGF-BB were determined by ELISA in all the cases and twenty-seven subjects of control. **Results** The excretion rates of PDGF-BB in T2DM groups were markedly higher than that in control ($P < 0.01$). Moreover, the excretion rates of PDGF-BB increased with the increase of UAE and there were significant differences among the three groups ($P < 0.05$) except the groups of M-UAlb and L-UAlb. Urinary PDGF-BB was also positively correlated with UAE, TG, CHO, LDL and negatively correlated with Ccr, HDL, while had no significance correlated with HbA1c. **Conclusion** PDGF-BB might play a very important role in the initiation and progression of DN. Measurements of urine PDGF-BB in T2DM could be used for early diagnosis of diabetic renal dysfunction.

Key words: platelet-derived growth factor-BB; diabetic nephropathy; albuminuria

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病慢性微血管并发症之一,是糖尿病患者病死率增高的一个重要原因。寻找DM肾脏损害的早期诊断指标及有效的干预措施是当前临床研究的热点。血小板衍生生长因子BB(platelet-derived growth factor-BB, PDGF-BB)在DN中的表达升高,在DN的发生发展中起重要的作用,并可诱导TGF- β 表达协同促进DN纤维化的发展。本研究检测了2型糖尿病患者尿中PDGF-BB的排泄情况,预测其对早期诊断

DM肾脏损害的意义。

1 材料与方法

1.1 选择病例

根据1999年WHO的DM诊断标准选择我院2005年—2006年2型糖尿病(T2DM)患者65例,男37例,女28例,年龄(58.7 ± 12.1)岁,均排除其他肾脏疾病、高血压、慢性肝炎、恶性肿瘤等。根据尿白蛋白排泄量(UAE)将患者分为以下3组:正常白蛋白尿(N-UAlb)组($< 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$, 25例)、微量白蛋白尿(M-UAlb)组($30 \sim 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$, 20例)和大量白蛋白尿(L-UAlb)组($> 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$, 20例)。随机挑选我院体检中心之年龄相匹配的健康志愿者27例为正常对照(NC)组。

收稿日期:2007-08-09

基金项目:辽宁省教育厅科学技术基金资助项目(202013140);

辽宁省自然科学基金资助项目(20032068)

作者简介:关清华(1982-),女,硕士研究生。

通讯作者:王秋月, E-mail: WQYABCD@Yahoo.com.cn

1.2 临床指标

用日本日立全自动生化分析仪测定甘油三酯、胆固醇、血肌酐、尿肌酐;用美国 Bio-Rad 全自动糖化血红蛋白分析仪测定糖化血红蛋白;用美国 Beckman Coulter IMMAGE 全自动免疫分析仪(采用速率散射比浊法)测定尿微量白蛋白并根据 24 h 尿量计算尿白蛋白排泄量(UAE)。

1.3 尿中 PDGF-BB 的测定

尿液标本的处理:连续收集 3 d 各组患者 24 h 的尿液,2 000 r/min 离心 10 min,分别取上清液 2 ml 于-70 °C 冰箱保存。采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法(试剂盒购自上海森雄科技实业有限公司)同时检测尿中 PDGF-BB 的浓度并取平均值,操作严格按照试剂盒说明书进行,标本经盐酸和氢氧化钠预处理。

为了减少尿液稀释和浓缩等对结果的影响,尿 PDGF-BB 以其与 Cr 的比值表示。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 12.0 统计软件,实验数据 $\bar{x} \pm s$ 表示。计量资料采用单因素方差分析判断多组间差异,采用独立样本 *t*-test 判断两个样本间差异,计算 Pearson 相关系数判断两个变量的相关关系。

2 结果

2.1 DM 各组 and NC 组尿 PDGF-BB 及各种临床生化指标比较

N-UAlb 组、M-UAlb 组、L-UAlb 组的年龄、性别、TG、CHO、BUN、Cr、HbA1c 与 NC 组相比差异无统计学意义(表 1)。

表 1 不同组别尿 PDGF-BB 和各种临床生化指标

Tab.1 The excretion rates of PDGF-BB and other biochemical indicators in different groups

组别	<i>n</i>	UAE (mg/24 h)	PDGF-BB (ng/mmol cr)	BUN (mmol/L)	Scr (μmol/L)	Ccr (ml/min)
NC	27	10.49 ± 6.15	67.77 ± 34.74	4.87 ± 1.19	68.33 ± 9.41	94.28 ± 21.50
N-UAlb	25	13.78 ± 8.16	469.26 ± 186.97 ²⁾	5.29 ± 1.36	61.50 ± 15.49	105.62 ± 22.57
M-UAlb	20	69.64 ± 47.25	669.67 ± 291.99 ^{2),3)}	5.80 ± 1.51	63.56 ± 21.46	85.37 ± 17.01 ³⁾
L-UAlb	20	2275.04 ± 1588.32 ^{2),4),6)}	870.69 ± 407.06 ^{2),4)}	6.45 ± 1.48 ^{2),3)}	78.74 ± 18.31 ^{3),5)}	54.03 ± 14.75 ^{2),4),6)}

组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	CHO (mmol/L)	LDL (mmol/L)	HDL (mmol/L)	HbA1c (%)
NC	27	1.70 ± 1.23	4.33 ± 0.77	1.93 ± 0.29	1.18 ± 0.10	-----
N-UAlb	25	1.67 ± 0.52	4.87 ± 1.18	2.98 ± 0.68	1.13 ± 0.18	7.73 ± 2.11
M-UAlb	20	1.96 ± 0.74	5.46 ± 1.23	2.92 ± 1.13	1.10 ± 0.24	8.49 ± 2.02
L-UAlb	20	2.08 ± 1.04	6.28 ± 1.39	3.99 ± 1.01	1.02 ± 0.21	8.39 ± 2.04

注:与 NC 组比 1) *P* < 0.05, 2) *P* < 0.001; 与 N-UAlb 组比 3) *P* < 0.05, 4) *P* < 0.001; 与 M-UAlb 组比 5) *P* < 0.05, 6) *P* < 0.001

2.2 各组尿 PDGF-BB 的比较

与 NC 组相比,N-UAlb 组、M-UAlb 组、L-UAlb 组均明显升高(N-UAlb 组升高 6.92 倍,M-UAlb 组升高 9.88 倍,L-UAlb 组升高 12.8 倍),差异均有统计学意义差异(*P* < 0.01)。

与 N-UAlb 组相比,M-UAlb 组、L-UAlb 组均明显升高(M-UAlb 组升高 1.43 倍,L-UAlb 组升高 1.86 倍),差异均有统计学意义(*P* < 0.05;*P* < 0.01);但与 M-UAlb 组相比,L-UAlb 组虽然升高 1.30 倍,可是差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.3 相关分析

尿 PDGF-BB 与 UAE 呈显著正相关(*r* = 0.427, *P* < 0.01);尿 PDGF-BB 与 Ccr 之间呈显著负相关(*r* = -0.396, *P* < 0.001);尿 PDGF-BB 与 TG、CHO、

LDL 呈显著正相关(*r* = -0.238, *P* < 0.05; *r* = 0.524, *P* < 0.001; *r* = 0.510, *P* < 0.001);尿 PDGF-BB 与 HDL 呈显著负相关(*r* = -0.235, *P* < 0.05);而与 HbA1c 无统计学相关性。

3 讨论

PDGF-BB 是经典 PDGF 的存在形式之一,由两个 PDGF-B 链通过二硫键相连接形成的同源二聚体。PDGF 受体(PDGFR)有 α 和 β 2 种^[1]。PDGF-BB 通过与 PDGFR-β 结合促进细胞 DNA 合成,诱导细胞分裂增生;而与 PDGFR-α 结合可以诱导 TGF-β 合成增多,刺激细胞肥大,使胶原蛋白等 ECM 成分含量增加。

FAGERUDD 等^[2]研究了 104 名 1 型糖尿病患

者和非糖尿病对照组尿中 PDGF-BB 的排泄情况, 结果与我们的研究相似, 即随着尿白蛋白排泄率的增加, PDGF-BB 的排泄值逐渐增加, 组间比较除微量白蛋白尿组与大量白蛋白尿组外差异均有统计学意义。可见无论 T1DM 还是 T2DM 糖尿病肾病阶段尿中 PDGF-BB 的排泄情况相似。这种结果的可能机制是: DN 早期肾组织改变主要以肾脏系膜细胞增生为主(后者是分泌 PDGF-BB 的主要细胞); 而 DN 后期肾组织改变主要以细胞外基质(ECM)堆积, 基底膜增厚为主。因此, DN 早期尿 PDGF-BB 上升幅度大, 后期上升幅度小。相关分析发现尿 PDGF-BB 与 UAE 呈正相关, 与 Ccr 呈负相关。这些都说明检测尿 PDGF-BB 的水平可以在糖尿病肾病尿白蛋白升高之前推测糖尿病肾病的早期结构改变, 是 DN 早期肾损害较敏感的指标。但由于微量白蛋白尿组和大量白蛋白尿组 PDGF-BB 的排泄量无明显差异, 故本研究不支持检测尿 PDGF-BB 可用来反映糖尿病肾病的进展。

相关分析亦表明尿 PDGF-BB 与 TG、CHO、LDL 呈显著正相关, 与 HDL 呈显著负相关。糖尿病存在严重的脂类代谢紊乱, 血脂异常除直接引起细胞损伤外, 亦引起 PDGF 表达水平升高。NISHIDA 等^[3]研究表明 LDL 和富含 TG 的脂蛋白 (VLDL、IDL) 促进了肾脏系膜细胞的增殖, 而 OX-LDL 对肾脏系膜细胞有细胞毒性效应。这些效应可能是通过脂蛋白促进系膜细胞分泌 IL-6、PDGF-AB、TNF- α 介导的。脂蛋白是否亦促进了肾脏系膜细胞 PDGF-BB 的分泌及脂蛋白与糖尿病患者尿 PDGF-BB 的相关性如何, 目前国内外尚无报道。另外, 已有研究证实高血糖通过激活 PKC 信号传导途径促进了 PDGF-BB 和 PDGFR- β 的表达, 高血糖能显著提高 PDGF-BB 和 PDGFR- β 在单核-巨噬细胞、肾脏系膜细胞和血管内皮细胞的表达。HbA1c 反映了糖尿病患者近 2~3 个月的血糖总水平, 其与 PDGF-BB 是否有相关性有待于进一步研究。本研究表明尿 PDGF-BB 与 HbA1c 无统计学相关性。关于两者相关性的研究国内外亦无报道。

总之, PDGF-BB 参与了 DN 的发生发展, 并可诱导 TGF- β 表达协同促进 DN 纤维化的发展。在 DN 早期, 肾小球系膜细胞分泌高水平的 PDGF-BB,

其与 PDGFR- β 结合后, 通过诱导系膜细胞的异常增生使肾小球体积增大, 增高了肾小球滤过率。同时 TANEDA 等^[4]发现在肾脏高表达的 PDGF-BB 及 PDGFR- β 还引起肾小球基底膜包括胶原纤维 IV 及层黏蛋白在内的多种 ECM 积聚, 引起肾小球基底膜厚度增加; 并随着 ECM 的扩张, 肾小球毛细血管壁受到挤压, 使有效滤过面积减少, 造成肾小球毛细血管管腔狭窄甚至闭锁, 这些变化的程度与肾功的减退密切相关。此外, PDGF-BB 亦参与了肾小管及其间质改变。WANG 等^[5]报道在 DN 和其它有蛋白尿的肾病患者中, 蛋白尿能诱导肾间质纤维化和加速肾衰的进展, 而 PDGF-BB 参与了这种病理变化。TGF- β 在 DN 肾肥大、细胞外基质积聚的发展过程中起主要作用, 其刺激基质合成抑制基质降解导致强大的纤维生成效应^[6]。PDGF-BB 可诱导 TGF- β 表达增加促进 DN 纤维化发展。

我们的研究说明 DN 患者尿中 PDGF-BB 的排泄是升高的, PDGF-BB 参与了 DN 的发生发展, 尤其在 DN 的早期阶段起到重要的作用。我们将进一步探讨能降低和减少 PDGF-BB 表达及其信号转导系统的可能因素, 从而为延缓 DN 的发展提供新的手段。关于应用此指标推测 DN 病程进展方面还需要进一步的长期随访研究。

参考文献:

- [1] PIETRAS K, SJOBLOM T, RUBIN K, et al. PDGF receptors as cancer drug targets [J]. *Cancer Cell*, 2003, 3(5): 439-443.
- [2] JOHANA FAGERUDD, PER-HENRIK GROOP, EERO HONKANEN, et al. Urinary excretion of TGF- β 1, PDGF-BB and fibronectin in insulin-dependent diabetes mellitus patients [J]. *Kidney Int*, 1997, 63 (suppl): 195-197.
- [3] NISHIDA Y, ODA H, YORIOKA N. Effect of lipoproteins on mesangial cell proliferation [J]. *Kidney Int Suppl*, 1999, 71: S51-S53.
- [4] TANEDA S, HUDKINS KL, CUI Y, et al. Growth factor expression in a murine model of cryoglobulinemia [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(2): 576-590.
- [5] WANG SN, HIRSCHBERG R. Growth factor ultrafiltration in experimental diabetic nephropathy contributes to interstitial fibrosis [J]. *Am J Phys Ren Elec Physio*, 2000, 278(4): 554-560.
- [6] PANTSULAIA T. Role of TGF-beta in pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Georgian Med News*, 2006, (131): 13-18.

(编辑 裴孝琦)