

· 临床检验研究论著 ·

# 血清 Cys C、PEDF、VEGF 检测在糖尿病肾病诊断及治疗中的意义

许永志, 陈 彬, 刘惠娜, 陈燕红, 林淳峥

(中国人民解放军第一七五医院/厦门大学附属东南医院检验科, 福建漳州 363000)

**摘要:**目的 了解糖尿病肾病(DN)患者血清胱抑素 C(Cys C)、色素上皮衍生因子(PEDF)、血管内皮生长因子(VEGF)水平及缬沙坦联合阿魏酸钠干预治疗的效果。方法 选择 153 例糖尿病患者作为糖尿病组, 根据尿清蛋白与肌酐的比率(ACR)将其分为正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和临床蛋白尿组, 并选取 30 例同期门诊健康体检者作为对照组。微量蛋白尿组及临床蛋白尿组患者分别随机分为缬沙坦治疗组和缬沙坦联合阿魏酸钠治疗组, 收集受试对象治疗前、后的血清及尿液标本。采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测血清 PEDF、VEGF 水平, 同时检测空腹血糖、糖化血红蛋白(GHbA1c)、血肌酐、尿素、Cys C。结果 与健康对照组相比, 正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和临床蛋白尿组患者血清 Cys C、PEDF、VEGF 水平显著升高( $P < 0.05$ ), 并随 DN 的进展而逐渐升高。缬沙坦联合阿魏酸钠治疗可显著减少蛋白尿, 并降低患者血清 Cys C、PEDF、VEGF 水平( $P < 0.05$ ), 提示缬沙坦联合阿魏酸钠可能通过改善糖尿病肾脏异常血管新生发挥肾脏保护效应, 且联合用药效果优于缬沙坦单药治疗。结论 DN 患者血清 Cys C、PEDF、VEGF 高表达, 缬沙坦联合阿魏酸钠治疗效果显著。

**关键词:**糖尿病肾病; 血管内皮生长因子类; 胱抑素 C; 色素上皮衍生因子

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.02.009

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)04-0148-03

## Diagnostic and treatment significance of serum Cys C, PEDF and VEGF in diabetic nephropathy

Xu Yongzhi, Chen Bin, Liu Huina, Chen Yanhong, Lin Chunzheng

(Department of Clinical Laboratory, the 175th Hospital of PLA/ Dongnan Hospital

Affiliated to Xiamen University, Zhangzhou, Fujian 363000, China)

**Abstract: Objective** To explore the expression of serum Cys C, pigment epithelium-derived factor(PEDF), vascular endothelial growth factor(VEGF) and the effect of combined treatment with Valsartan and Sodium Ferulate in diabetic nephropathy(DN). **Methods** 153 cases of patients with diabetes were enrolled in the study as diabetes group, which were divided into normal albuminuria group, microalbuminuria group, and clinical proteinuria group, while 30 cases of healthy persons were recruited over the same period randomly as control group. Microalbuminuria group, and clinical proteinuria group were divided into Valsartan treatment group and Valsartan and Sodium Ferulate combined treatment group, respectively. serum and urine specimens were collected before and after treatment. Serum PEDF and VEGF were determined by ELISA, and glucose(GLU), glycosylated hemoglobin A1c(GHbA1c), creatinine(CREA), urea(UREA) and cystatin C(Cys C) were detected simultaneously. **Results** Compared with the healthy control group, normal albuminuria group, microalbuminuria group and clinical proteinuria group were with higher levels of serum Cys C, PEDF and VEGF ( $P < 0.05$ ), which gradually increased with the progress of DN. Valsartan combined with Sodium Ferulate treatment can significantly reduce proteinuria and reduced serum Cys C, PEDF, VEGF levels ( $P < 0.05$ ). Valsartan combined with Sodium Ferulate may improve abnormal angiogenesis in diabetic kidneys to protect renal function, and the effect of combination therapy is superior to Valsartan monotherapy. **Conclusion** The levels of serum Cys C, VEGF and PEDF were highly expressed in diabetic nephropathy patients, predicting therapeutic effect significantly with drug combination of Valsartan and Sodium Ferulate.

**Key words:** diabetic nephropathies; vascular endothelial growth factors; cystatin C; pigment epithelium-derived factor

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的严重微血管并发症, 是引起慢性肾功能不全进而导致透析治疗或肾脏移植的重要病因之一<sup>[1]</sup>。有研究表明色素上皮衍生因子(PEDF)在 DN 的发病中是一种保护性的因素, 血管内皮生长因子(VEGF)在 DN 中起着重要的作用<sup>[2-5]</sup>。而胱抑素 C(Cys C)在诊断糖尿病合并早期肾病方面有重要意义, 在 DN 有较高的检出率。本研究旨在对 PEDF、VEGF 和 Cys C 在 DN 患者体内的表达进行研究, 并探讨缬沙坦联合阿魏酸钠对 DN 的治疗效果。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2011 年 10 月至 2012 年 10 月于本院内分泌科治疗的 153 例糖尿病患者作为糖尿病组, 其中, 男 89 例, 女 64 例, 根据尿清蛋白与肌酐的比率(ACR)将其分为正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和临床蛋白尿组, 并选取 30 例同期门

诊健康体检者作为对照组。微量蛋白尿组及临床蛋白尿组患者分别随机分为缬沙坦治疗组和缬沙坦联合阿魏酸钠治疗组, 收集受试对象治疗前、后的血清及尿液标本。

**1.2 主要仪器与试剂** 主要仪器包括: 美国 Bio-Rad680 酶标分析仪、D10 糖化血红蛋白(GHbA1c)分析仪、PW960 型自动酶标洗板机(深圳市汇松实业有限公司)、西门子 ADVIA 2400 生化分析仪。主要试剂包括: 厦门慧嘉生物科技有限公司生产的人 VEGF 检测试剂盒、人 PEDF 酶联免疫吸附测定(ELISA)检测试剂盒、GHbA1c 检测试剂(美国 Bio-Rad 公司), 上海复星长征医学科学有限公司生产的葡萄糖、尿素、肌酐检测试剂盒, 浙江康特生物科技有限公司生产的 Cys C 检测试剂盒。

**1.3 方法** 采集所有患者和健康体检者静脉血、尿液, 严格按

照标准操作程序(SOP)或试剂说明书进行检测。

**1.4 PEDF、VEGF 检测的方法学评价** 分别收集对照组和糖尿病组混合血清,进行精密密度实验;利用试剂盒内标准品,按 L、8L+1H、6L+4H、4L+6H、2L+8H、H 不同比例进行线性范围验证试验;取糖尿病组混合血清按照不同程度稀释确定二者检出限。

**1.5 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),组间两两比较采用 LSD 法,方差不齐采用 Tamhane's T2 法,治疗前、后疗效比较采用配对 *t* 检验,采用 Pearson 相关分析,以  $\alpha=0.05$  为检验水准,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 PEDF、VEGF 方法学评价** PEDF、VEGF 精密密度见表 1。PEDF、VEGF 线性范围分别为 1.39~188.30  $\mu\text{g/L}$  ( $Y=1.025 2X-1.251 9, r^2=0.997 1$ )、2.07~1 327.03  $\text{pg/mL}$  ( $Y=0.990 0X+5.717 1, r^2=0.998 9$ ),见图 1、2;PEDF、VEGF 检出限分别为 1.13  $\mu\text{g/L}$ 、1.89  $\text{pg/mL}$ ,见表 2。

表 1 PEDF、VEGF 精密密度

组别	批内精密密度			批间精密密度		
	$\bar{x}$	<i>s</i>	CV(%)	$\bar{x}$	<i>s</i>	CV(%)
对照组						
PEDF	15.38	1.18	7.70	17.39	1.72	9.91
VEGF	29.29	1.72	5.87	33.61	2.32	6.89
糖尿病组						
PEDF	55.44	4.37	7.89	63.42	6.99	11.02
VEGF	436.17	22.69	5.20	454.69	33.42	7.35

**2.2 各组患者 PEDF、VEGF 及生化指标的比较** 正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和临床蛋白尿组患者血清 PEDF、VEGF、及其他生化指标高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );3 组两两比较,血清 PEDF、VEGF 和生化指标差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

**2.3 药物干预前后血清 PEDF、VEGF 水平比较** 在缙沙坦治疗组中,微量蛋白尿组、临床蛋白尿组患者血清 PEDF、

VEGF、肌酐、Cys C 水平均较治疗前明显下降( $P<0.01$  或  $P<0.05$ );在缙沙坦联合阿魏酸钠治疗组中,微量蛋白尿组、临床蛋白尿组患者血清 PEDF、VEGF、肌酐、Cys C 水平均较治疗前明显下降( $P<0.01$ ),见表 4。

表 2 PEDF、VEGF 检出限

稀释度	PEDF( $\mu\text{g/L}$ )	VEGF( $\text{pg/mL}$ )
1:1	12.20	19.31
1:2	6.29	9.85
1:3	4.18	6.39
1:4	3.17	5.00
1:5	2.54	3.98
1:6	2.16	3.40
1:7	1.79	2.91
1:8	1.63	2.40
1:9	1.30	2.20
1:10	1.13	1.89

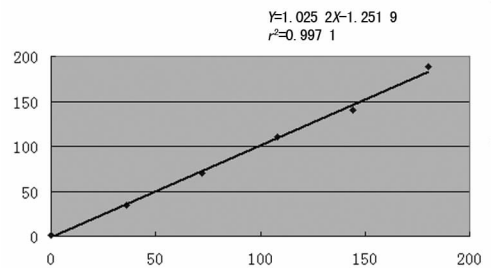


图 1 PEDF 线性范围

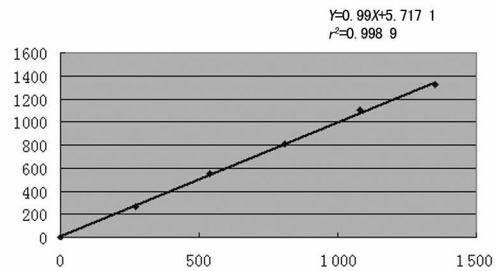


图 2 VEGF 线性范围

表 3 糖尿病患者和健康者各检验项目比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	GHbA1c(%)	葡萄糖(mmol/L)	肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	尿素(mmol/L)	Cys C(mg/L)	PEDF( $\mu\text{g/L}$ )	VEGF( $\text{pg/mL}$ )
对照组	30	5.53 $\pm$ 0.39	5.11 $\pm$ 0.83	92.40 $\pm$ 16.41	5.76 $\pm$ 1.65	0.72 $\pm$ 0.29	13.20 $\pm$ 3.49	18.90 $\pm$ 5.62
糖尿病组								
正常蛋白尿组	75	6.79 $\pm$ 0.46*	7.14 $\pm$ 0.63*	117.00 $\pm$ 21.29*	7.31 $\pm$ 1.62*	1.61 $\pm$ 0.29*	44.60 $\pm$ 2.18*	98.90 $\pm$ 23.61*
微量蛋白尿组	42	7.44 $\pm$ 0.53*#	7.82 $\pm$ 0.65*#	122.10 $\pm$ 10.14*#	9.09 $\pm$ 1.19*#	2.08 $\pm$ 0.35*#	64.20 $\pm$ 7.53*#	145.50 $\pm$ 36.60*#
临床蛋白尿组	36	8.56 $\pm$ 0.63*# $\Delta$	9.04 $\pm$ 0.87*# $\Delta$	154.10 $\pm$ 11.27*# $\Delta$	13.06 $\pm$ 2.06*# $\Delta$	2.67 $\pm$ 0.41*# $\Delta$	85.20 $\pm$ 4.87*# $\Delta$	268.20 $\pm$ 56.47*# $\Delta$

\*:  $P<0.05$ ,与对照组比较;#:  $P<0.05$ ,与正常蛋白尿组比较比较; $\Delta$ :  $P<0.05$ ,与微量蛋白尿组比较。

表 4 微量蛋白尿组与临床蛋白尿组患者用药治疗前、后比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	PEDG( $\mu\text{g/L}$ )		VEGF( $\text{pg/mL}$ )		尿素(mmol/L)		肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )		Cys C(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
微量蛋白尿组											
缙沙坦	42	65.5 $\pm$ 10.0	50.7 $\pm$ 7.9*	504.9 $\pm$ 114.6	304.5 $\pm$ 60.8*	8.9 $\pm$ 1.2	8.7 $\pm$ 0.9	129.8 $\pm$ 10.0	110.9 $\pm$ 9.0*	2.1 $\pm$ 0.5	1.9 $\pm$ 0.4#
缙沙坦+阿魏酸钠	42	69.6 $\pm$ 11.9	42.2 $\pm$ 5.7#	517.7 $\pm$ 114.1	261.4 $\pm$ 59.9#	8.0 $\pm$ 1.6	7.9 $\pm$ 1.2	130.9 $\pm$ 10.7	100.0 $\pm$ 13.0#	2.1 $\pm$ 0.5	1.6 $\pm$ 0.4#
临床蛋白尿组											
缙沙坦	36	84.5 $\pm$ 5.7	70.1 $\pm$ 4.7#	627.7 $\pm$ 57.9	404.6 $\pm$ 59.7#	13.6 $\pm$ 2.6	12.1 $\pm$ 3.1#	150.1 $\pm$ 11.9	131.7 $\pm$ 13.5#	2.7 $\pm$ 0.5	2.3 $\pm$ 0.3#
缙沙坦+阿魏酸钠	36	87.6 $\pm$ 7.0	40.1 $\pm$ 6.3#	609.4 $\pm$ 64.0	334.2 $\pm$ 93.7#	13.9 $\pm$ 2.9	13.4 $\pm$ 2.0	158.4 $\pm$ 17.4	119.6 $\pm$ 11.6#	2.7 $\pm$ 0.6	2.0 $\pm$ 0.4#

\*:  $P<0.05$ ; #:  $P<0.01$ ,与治疗前比较。

**2.4 血清 PEDF、VEGF、生化指标的相关性分析** PEDF 与 GHbA1c、葡萄糖、肌酐、尿素、Cys C 显著正相关; VEGF 与 GHbA1c、葡萄糖、肌酐、尿素、Cys C 显著正相关; 以 PEDF 为自变量, 以 VEGF 为因变量, Pearson 相关分析表明, 血清 PEDF 水平与 VEGF 显著正相关( $r = 0.947, P < 0.01$ ), 见表 5。

表 5 血清 PEDF、VEGF、生化指标的相关性分析

指标	相关系数		P	
	PEDF	VEGF	PEDF	VEGF
GHbA1c	0.863*	0.833*	0.000	0.000
葡萄糖	0.855*	0.814*	0.000	0.000
肌酐	0.738*	0.724*	0.000	0.000
尿素	0.742*	0.759*	0.000	0.000
Cys C	0.874*	0.836*	0.000	0.000
PEDF	1.000	0.947*	—	0.000
VEGF	0.947*	1.000	0.000	—

\*: 在  $\alpha = 0.01$  水平(双侧)上显著相关, 有统计学意义。

**3 讨 论**

Cys C 是一种由 122 个氨基酸组成的低分子量蛋白质, 其基因在所有组织中恒定持续转录及表达, 无组织特异性, 所以人体所有有核细胞都能持续产生 Cys C, 而且相对恒定, 不受年龄、性别、肌肉量、发热及感染等因素的影响, 惟一的代谢途径是经过肾脏排泄, 由肾小球滤过, 在近曲小管重吸收并在肾小管上皮细胞内完全降解, 不再回到血液循环中, 而且肾小管也不分泌 Cys C。当肾小球有轻微受损时, Cys C 的浓度会迅速升高, 并且随着病情加重而逐渐增高<sup>[6]</sup>。近年来, 相继有国内、外学者报道 Cys C 与肾小球滤过率(GFR)有良好的相关性, 是公认的反映早期肾损害的敏感指标之一, 可将其作为替代指标用于早期 DN 的诊断。本研究表明 Cys C 对诊断早期 DN 有临床意义, 强化降糖治疗和缬沙坦或缬沙坦+阿魏酸乃治疗能有效降低血清 Cys C, 提高 GFR, 降低蛋白尿, 延缓肾功能损害, 有效逆转已经受损的肾功能。

PEDF 属于丝氨酸蛋白酶抑制剂超家族, 通过与 PEDF 受体结合发挥生物学效应, PEDF 受体是具有磷酸酯酶 A 活性的 patatin 样磷脂酶结构域 2(PNPLA2)蛋白。PEDF 与 PEDF 受体特异性结合后, 激活磷酸酯酶 A 的活性, 水解磷脂释放出花生四烯酸、二十二碳六烯酸等第二信使, 激活下游信号传导, 从而发挥营养保护神经、阻止新生血管生成、抑制肿瘤细胞的生长和侵袭以及抗炎症等生物学特性<sup>[7-9]</sup>。本研究中发现, PEDF 在糖尿病继发肾病的患者血清中的表达显著升高( $P < 0.05$ ), 并随着肾病的进展逐渐升高, 且具有蛋白尿的糖尿病患者体内 PEDF 水平显著高于无蛋白尿患者( $P < 0.05$ )。相关分析显示, PEDF 与 GHbA1c、葡萄糖、肌酐、尿素、Cys C 呈显著正相关, 表明 PEDF 水平能影响糖尿病患者肾脏功能, 参与 DN 的发生、发展, 血清 PEDF 是 DN 的重要相关因子。Zhang 等<sup>[10]</sup>及 Liu 等<sup>[11]</sup>在动物试验中发现, 对链脲佐菌素(STZ)诱导的糖尿病大鼠进行 PEDF 干预治疗能防止转化生长因子  $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$ )和结缔组织生长因子(CTGF)的过度表达, 明显降低糖尿病肾脏组织中细胞外基质(ECM)的产生, 减轻糖尿病早期阶段的微量清蛋白尿, PEDF 还是一种内源性的抗纤维生成因子, 可通过抗纤维化和调控 ECM 代谢发挥肾脏保护作用。

异常新生血管在 DN 中的表达增加, 糖尿病中这些异常的

新生血管在结构上是不成熟的, 可能导致了血管通透性的增加, 进而导致血浆蛋白外渗, 造成如肾小囊玻璃滴状病变、肾小球毛细血管祥纤维素养帽状病变和小动脉透明样变等 DN 的典型病理改变<sup>[12]</sup>。糖尿病肾脏组织中存在血管损伤, 这种损伤是以异常血管生成和血管通透性增加为特征的, 肾小球的滤过屏障被改变, 蛋白尿增加, 肾功能进行性恶化。PEDF 可通过抑制异常血管新生, 发挥糖尿病的保护作用。PEDF 是目前最高效的内源性血管生成抑制因子, 研究发现, PEDF 基因敲除小鼠肾脏毛细血管密度较正常小鼠显著增加, 证实 PEDF 有抑制肾脏组织血管形成的作用<sup>[13-14]</sup>。PEDF 主要通过直接作用和间接作用两条途径抑制新生血管生成。

VEGF 是血管内皮细胞特异的促有丝分裂素, 是当前最强有力的血管生成促进因子。VEGF 通过与细胞表面受体结合而发挥的生物学效应, 其受体仅在血管内皮细胞中表达。VEGF 受体主要有 3 种: VEGFR1(Flt-1), VEGFR2(Flk-1)和 VEGFR3。目前已经公认, VEGFR2 是 VEGF 促内皮细胞的增殖、分化, 促血管生成和通透性改变以及抗细胞凋亡的主要中介。VEGFR2 通过强有力的酪氨酸酶介导的一系列信号途径调节血管内皮功能和存活。与之相反, VEGFR1 具有更高的 VEGF 亲和力, 但是酪氨酸酶的活性更低。越来越多的证据证明, VEGFR1 是 VEGFR2 活性的调节因子<sup>[15]</sup>。本研究发现 VEGF 在糖尿病继发肾病的患者血清中的表达显著升高( $P < 0.01$ ), 并随着肾病的进展逐渐升高, 证明 VEGF 与 DN 相关, 与文献报道一致<sup>[15]</sup>。相关分析显示: VEGF 与 GHbA1c、葡萄糖、肌酐、尿素、Cys C 呈显著正相关, 与 PEDF 显著相关, 提示 PEDF、VEGF 在 DN 患者血清中的表达及相互影响参与疾病的进程。DN 时 VEGF 导致肾小球血管损伤的机制还在研究中, 主要机制有: 血管新生和血管通透性增加, 从而使 VEGF 通过破坏肾小球滤过屏障, 增加血管通透性, 导致蛋白尿生成增加, 损害肾脏功能。

缬沙坦是典型的血管紧张素受体拮抗剂(ARB)类药物, 可阻断血管紧张素(Ang)II 与 Ang II 1 型受体(AT1-R)结合, 从而拮抗 Ang II 效应。目前公认缬沙坦通过对肾小球血流动力学的特殊调节作用(扩张入球小动脉和出球小动脉, 但对出球小动脉扩张作用明显大于入球小动脉)降低肾小球内高压、高灌注、高滤过, 并能通过非血流动力学作用(抑制 TGF- $\beta$  等细胞因子合成, 保护足细胞正常功能, 减少 ECM 的聚集), 减少尿蛋白, 延缓肾小球硬化, 发挥肾脏保护作用。在本研究中, 缬沙坦治疗后, 微量蛋白尿组、临床蛋白尿组患者体内 Cys C、PEDF、VEGF 较治疗前明显下降, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ 或  $P < 0.01$ ), 推测缬沙坦可以改善肾小球血管损伤, 减少蛋白尿, 这种肾脏保护作用可能与拮抗 Ang II 效应有关。

阿魏酸钠还是一种新的非肽类的内皮素受体拮抗剂, 可明显拮抗内皮素引起的血管收缩和增殖效应, 阻断肾小球内系膜细胞、血管平滑肌细胞的收缩和增殖, 具有扩张血管、降低血压、松弛平滑肌、增加局部 NO 合成、抑制血小板聚集、改善微循环、抑制炎症反应以及抗氧化应激等功能, 对血管内皮具有保护作用。糖尿病肾脏组织中的异常血管生成增多, 血管通透性增加。新生血管的血管内皮受到损伤时, 内皮素的产生增多, 可导致肾血流量减少和 GFR 下降, 阿魏酸钠可拮抗内皮素的生物学效应, 保护肾脏。本研究发现缬沙坦联合阿魏酸钠干预治疗后, 微量蛋白尿组、临床蛋白尿组患者血清 Cys C、PEDF、VEGF 水平明显下降, 治疗前、后比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ), 且疗效优于缬沙坦组, 提示缬沙坦联合阿魏酸钠治疗可明显降低尿白蛋白, 延缓肾病进展, 保护肾功能, 与

文献报道一致。药物干预后血清 Cys C、PEDF、VEGF 水平明显下降,推测缬沙坦联合阿魏酸钠还可能通过抑制肾脏异常血管生成,改善血管通透性发挥肾脏保护作用,且这种保护作用与蛋白尿的降低有关,具体机制仍需进一步研究。

总之, DN 时,患者血清 Cys C、PEDF 和 VEGF 水平显著升高,血清 PEDF、VEDF 水平与 DN 相关指标(GHbA1c、葡萄糖、肌酐、尿素、Cys C)相关,且呈正相关。缬沙坦联合阿魏酸钠治疗可显著降低患者血清 Cys C、PEDF 及 VEGF 水平,提示缬沙坦联合阿魏酸钠还可能通过改善糖尿病肾脏异常血管新生发挥肾脏保护作用,且缬沙坦与阿魏酸钠联合用药效果优于缬沙坦单药。

参考文献

[1] 俞雨生,季大玺. 终末期糖尿病肾病与透析治疗[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(4): 376-379.

[2] Nowak JZ, Wiktorowska-Owczarek A. Neovascularization in ocular tissues; mechanisms and role of proangiogenic and antiangiogenic factors[J]. Klin Oczna, 2004, 106(1/2): 90-97.

[3] 姚毅, 姜明, 赵秀琴, 等. 缺氧和高浓度葡萄糖对体外培养人视网膜色素上皮衍生因子表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(22): 1989-1992.

[4] Wang JJ, Zhang SX, Lu K, et al. Decreased expression of pigment epithelium-derived factor is involved in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2005, 54(1): 243-250.

[5] 胡可斌, 刘志红. 血管内皮细胞生长因子与糖尿病微血管并发症[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2000, 9(3): 273-276.

[6] 李春北, 张燕燕. 胱抑素 C 与超敏 C-反应蛋白对 2 型糖尿病早期肾损害的诊断意义[J]. 检验医学与临床, 2011, 32(4): 639-640.

[7] 李瑞霞, 陆俊茜, 于浩泳, 等. 血清色素上皮源性因子与 2 型糖尿病胰岛素抵抗的关系[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(2): 119-122.

[8] 杨廷强. 糖尿病足患者血清色素上皮衍生因子水平的变化及意义[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(11): 1568-1570, 1573.

[9] 李艳, 李筱荣, 袁佳琴, 等. 糖尿病大鼠视网膜中 VEGF、PEDF 的表达与血-视网膜屏障损伤[J]. 眼科新进展, 2013, 33(1): 29-32.

[10] Zhang SX, Wang JJ, Gao G, et al. Pigment epithelium-derived factor downregulates vascular endothelial growth factor(VEGF) expression and inhibits VEGF-VEGF receptor 2 binding in diabetic retinopathy[J]. J Mol Endocrinol, 2006, 37(1): 1-12.

[11] Liu Y, Leo LF, McGregor C, et al. Pigment epithelium-derived factor(PEDF) peptide eye drops reduce inflammation, cell death and vascular leakage in diabetic retinopathy in Ins2(Akita) mice [J]. Mol Med, 2012, 18(18): 1387-1401.

[12] Notari L, Baladron V, Aroca-Aguilar JD, et al. Identification of a lipase-linked cell membrane receptor for pigment epithelium-derived factor[J]. J Biol Chem, 2006, 281(49): 38022-38037.

[13] ten Dijke P, Hill CS. New insights into TGF-beta-Smad signalling [J]. Trends Biochem Sci, 2004, 29(5): 265-273.

[14] Ye X, Xu G, Chang Q, et al. ERK1/2 signaling pathways involved in VEGF release in diabetic rat retina[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2010, 51(10): 5226-5233.

[15] 李竞, 李珍瑾, 崔静, 等. VEGF 和色素上皮衍生因子的表达失衡对糖尿病肾病的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2009, 25(2): 203-205.

(收稿日期: 2013-11-04)

(上接第 147 页)

够,影响了检测结果。可以看出细胞羊水细胞 PCR-SSP 基因检测 ABO 血型技术中,细胞培养法优于直接法。直接法基本能够满足实验的要求,可以直接应用于临床的检测,但标本需先进行显微镜观察羊水细胞数量,细胞数量较少的应需细胞培养后再进行 PCR-SSP ABO 血型基因检测,经过细胞培养后,羊水细胞增殖, DNA 提取量较多,因此笔者推荐羊水细胞培养后进行 PCR-SSP 检测 ABO 血型基因检测,有利于得到更为准确的结果。

参考文献

[1] 邱洪涛, 岳亚飞. PCR-SSP 法检测羊水细胞 ABO 血型基因型[J]. 中国优生与遗传杂志, 2004, 12(1): 22-23.

[2] Prager M. Molecular genetic blood group typing by the use of PCR-SSP technique[J]. Transfusion, 2007, 47(Suppl 1): S54-59.

[3] Bugert P, McBride S, Smith G, et al. Microarray-based genotyping for blood groups: comparison of gene array and 5'-nuclease assay techniques with human platelet antigen as a model[J]. Transfusion, 2005, 45(5): 654-659.

[4] Qureshi MA, Bhatti R. Frequency of ABO blood groups among the diabetes mellitus type 2 patients[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2003, 13(8): 453-455.

[5] Matyskova M, Zavrelova J, Pejchalova A, et al. ABO/H blood groups and factor V Leiden[J]. Cas Lek Cesk, 2002, 141(5): 146-

151.

[6] Stasi R. Rozrolimupab, symphobodies against rhesus D, for the potential prevention of hemolytic disease of the newborn and the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura[J]. Curr Opin Mol Ther, 2010, 12(6): 734-740.

[7] Berberovic L, Redzic A, Bojan S. ABO blood groups and haemolytic disease of newborns-population-genetic analysis[J]. Med Arh, 2004, 58(3): 141-142.

[8] Urbaniak SJ. Noninvasive approaches to the management of RhD hemolytic disease of the fetus and newborn[J]. Transfusion, 2008, 48(1): 2-5.

[9] Banerjee S, Datta UK. A study of distribution of ABO and Rh(D) blood groups amongst Sikkimese[J]. J Indian Med Assoc, 2008, 106(8): 506-507, 515.

[10] Denomme GA, Fernandes BJ. Fetal blood group genotyping[J]. Transfusion, 2007, 47(Suppl 1): S64-68.

[11] Jeremiah ZA. Abnormal haemoglobin variants, ABO and Rh blood groups among student of African descent in Port Harcourt, Nigeria[J]. Afr Health Sci, 2006, 6(3): 177-181.

[12] Jukic I, Bingulac-Popovic J, Dogic V, et al. Evaluation of ABO blood groups as a risk factor for myocardial infarction[J]. Blood Transfus, 2012, 20(1): 1-2.

(收稿日期: 2013-09-08)