

尿液白细胞介素-22 水平与 2 型糖尿病肾病病程进展的关系探讨*

李娜^{1,2}, 汪依明³, 王天成¹, 崔丽艳^{1△}

(1. 北京大学第三医院检验科, 北京 100191; 2. 北京市海淀区双榆树社区卫生服务中心检验科, 北京 100086; 3. 北京大学第三医院内分泌科, 北京 100191)

摘要:目的 探讨尿液白细胞介素-22(IL-22)水平与 2 型糖尿病肾病病程进展之间的关系。方法 选择该院内分泌病房 2 型糖尿病患者 50 例, 采用酶联免疫吸附测定(ELISA)方法检测尿液中 IL-22 水平, 同时用化学发光法检测尿清蛋白排泄率(UAER)、高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(HbA1c)、苦味酸法检测血清肌酐用来估算肾小球滤过率(eGFR), 并比较各指标的相关性。根据糖尿病肾病的诊断标准, 按 UAER 将糖尿病患者分为 3 组, 第 1 组: 正常清蛋白尿组(23 例); 第 2 组: 微量清蛋白尿组(15 例); 第 3 组: 大量清蛋白尿组(12 例)。比较各组间 IL-22 水平差异及组内 IL-22 水平与其他指标的相关性。结果 IL-22 水平与 UAER 呈正相关, 与 eGFR 呈负相关, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。按 UAER 分组后, 各组间 IL-22 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组内 IL-22 与 UAER 呈正相关, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 各组内 IL-22 与 eGFR 呈负相关, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 尿液中 IL-22 水平随 UAER 的增加而升高, IL-22 水平与糖尿病肾病病程进展呈正相关。

关键词: 白细胞介素-22; 糖尿病肾病; 尿清蛋白排泄率; 估算肾小球滤过率

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.003 **中图分类号:** R446.1

文章编号: 1673-4130(2018)14-1672-03 **文献标识码:** A

Study of the relationship between the levels of urinary interleukin-22 and the progression of type 2 diabetic nephropathy*

LI Na^{1,2}, WANG Yiming³, WANG Tiancheng¹, CUI Liyan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Haidian District Shuangyushu Community Health Service Center, Beijing 100086, China; 3. Department of Endocrinology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of interleukin 22(IL-22) in urine and the progression of type 2 diabetic nephropathy. **Methods** IL-22 levels in urine of 50 patients with type 2 diabetes in endocrinology ward was detected with enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) method, and urinary albumin excretion rate(UAER) was detected chemiluminescence, glycosylated hemoglobin(HbA1c) was detected with high performance liquid chromatography, serum creatinine picrate method was used to estimate glomerular filtration rate(eGFR), and the correlation between indexes was compared. According to the diagnostic criteria of diabetic nephropathy, diabetic patients were divided into three groups according to the urinary albumin excretion rate, the first group was normal proteinuria group ($n = 23$), the second group was microalbuminuria group ($n = 15$), the third group was massive proteinuria group ($n = 12$). The differences between groups and the correlation between IL-22 and other indexes were compared. **Results** The correlation analysis of 50 patients with type 2 diabetes showed that the level of IL-22 was positively correlated with UAER, and was negatively correlated with GFR, and the difference was significant ($P < 0.01$). The difference of IL-22 level between each group was significant ($P < 0.05$). There was a positive correlation between IL-22 and UAER in each group, and the difference was significant ($P < 0.05$); IL-22 was negatively correlated with eGFR, and the difference was not significant ($P > 0.05$). **Conclusion** The concentration of IL-22 in urine in-

* 基金项目: 国家自然科学基金面上项目基金资助(81673118, 61771022)。

作者简介: 李娜, 女, 主管技师, 主要从事肾损伤方面研究。△ 通信作者, E-mail: cliyan@163.com。

本文引用格式: 李娜, 汪依明, 王天成, 等. 尿液白细胞介素-22 水平与 2 型糖尿病肾病病程进展的关系探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1672-1674.

creases with the increase of UAER, and the level of IL-22 is positively correlated with the progression of diabetic nephropathy.

Key words: interleukin-22; diabetic nephropathy; urinary albumin excretion rate; estimated glomerular filtration rate

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的主要并发症之一,发病率逐年增加,是导致终末期肾病的主要原因^[1-3]。其主要病理改变是微血管病变引起的肾小球硬化^[4],临床症状为蛋白尿、水肿、高血压、肾功能异常等^[5]。近年来多项研究表明, DN 的发生与多种细胞因子介导的炎症反应关系密切,炎症学说越来越受到人们的重视^[6-7]。白细胞介素-22(IL-22)是由 Th22 细胞、Th17 细胞、NK 细胞及 ILC3 细胞群等分泌的炎症因子,能与 IL-22 受体(IL-22R)相互作用并激活 IFN- γ 、TNF- α 等的表达^[8-13]。研究显示, IL-22 与多种自身免疫性疾病和炎症性疾病密切相关^[13-16],本文旨在探讨 IL-22 水平与糖尿病肾病的病程进展之间的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取北京大学第三医院 2016 年 9 月至 2017 年 3 月的 2 型糖尿病患者 50 例,其中男 31 例,女 19 例,年龄 18~87 岁,平均(57.6 \pm 17.8)岁。全部患者均符合世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准,排除泌尿系感染、妊娠、其他肾脏疾病、心力衰竭等疾病^[4,17-18],该研究经伦理委员会批准。对 50 例糖尿病患者的一般资料进行统计分析,其中男 31 例,女 19 例,平均年龄(57.6 \pm 17.8)岁,糖尿病病程平均为(11.7 \pm 9.8)年, BMI 为(29.60 \pm 3.54)kg/m²,高血压病史(8.70 \pm 0.71)年,高脂血症病史(4.70 \pm 1.41)年,27 例有糖尿病家族史。按 UAER 将患者分为 3 组:UAER<20 μ g/min 为正常清蛋白尿组(23 例);20 μ g/min \leq UAER \leq 200 μ g/min 为微量清蛋白尿组(15 例);UAER > 200 μ g/min 为大量清蛋白尿组(12 例)^[4,17-20]。

1.2 检测方法 所有受试者空腹 10~12 h 后,采集 EDTA 抗凝静脉血和分离胶静脉血各 2 mL。非抗凝血 3 000 r/min 离心 10 min,收集血清,用于检测血清肌酐;抗凝血用于糖化血红蛋白(HbA1c)测定;同时留取所有受试者 8 h 尿液标本(留取晚上 10 点至凌晨

6 点的尿液,10 点尿液弃掉,6 点尿液要留取。可正常饮食),检测尿清蛋白排泄率(UAER)。根据血清肌酐水平采用 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率(eGFR),单位为 mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻²; eGFR = 141 \times min(sCr/ κ , 1)^a \times max(sCr/ κ , 1)^{-1.209} \times 0.993^{年龄} [女性 \times 1.018]。女性: κ =0.7, a=-0.248;男性: κ =0.9, a=-0.411。采用固相酶联免疫吸附法测定 8 h 尿液样本中的 IL-22 水平,人类 IL-22 定量检测试剂盒购自 R&D 公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据采用中位数(四分位数间距)[M(P₂₅, P₇₅)]表示,组间比较应用 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析, *P*<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各指标间相关性分析 50 例 2 型糖尿病患者中, IL-22 水平为(20.95 \pm 10.86)pg/mL, UAER 水平为 21.00(7.78~153.20) μ g/min, eGFR 为(78.05 \pm 24.51)mL \cdot min⁻¹ \cdot 1.73 m⁻², HbA1c 为(9.02 \pm 2.00)%。相关性分析结果显示, IL-22 与 UAER 呈正相关(*r*=0.639, *P*<0.01); IL-22 与 eGFR 呈负相关(*r*=-0.440, *P*<0.01); UAER 与 eGFR 呈负相关(*r*=-0.458, *P*<0.01); HbA1c 与其他指标无相关性。

2.3 各组间指标比较 按 UAER 进行分组后,组间比较显示,随着 UAER 水平的增加, IL-22 水平逐渐递增,差异有统计学意义(*P*<0.05)。各组内指标相关性分析显示, IL-22 与 UAER 呈正相关,差异有统计学意义(正常蛋白尿组:*r*=0.467, *P*<0.05;微量蛋白尿组:*r*=0.523, *P*<0.05;大量蛋白尿组:*r*=0.873, *P*<0.005); IL-22 与 eGFR 呈负相关,差异无统计学意义(*P*>0.05); IL-22 与 HbA1c 无相关性,见表 1。

表 1 3 组患者各项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	UAER(μ g/min)	IL-22(pg/mL)	eGFR(mL \cdot min ⁻¹ \cdot 1.73m ⁻²)	HbA1c(%)
正常清蛋白尿组	23	8.62 \pm 4.26	15.24 \pm 4.00	85.61 \pm 21.92	8.90 \pm 2.06
微量清蛋白尿组	15	55.43 \pm 37.56	22.63 \pm 8.91	78.15 \pm 27.40	9.47 \pm 2.39
大量清蛋白尿组	12	249.88 \pm 35.06	29.78 \pm 15.33	63.41 \pm 20.14	8.69 \pm 1.28

3 讨论

DN 是由糖尿病导致的严重的微血管病变^[1,19],是终末期肾病患者的致死病因之一^[7]。DN 的发病机

制十分复杂,至今尚不完全明确,其病因与遗传、氧化应激^[21]、炎症反应、代谢紊乱、血流动力学紊乱、纤维化等多种因素密切相关^[4-5,19,22-23]。研究发现, DN 的

进展过程中,多种活化的免疫细胞与炎性因子在肾脏堆积并相互作用,使正常组织结构纤维化,是最终导致 DN 的关键环节^[3]。因此,多种细胞因子的联合检测将为 DN 的预防及早期诊疗提供新的方向。IL-22 于 2000 年首次发现,其与 IL-10 有 23% 的同源性,因此归入 IL-10 家族^[8,10,14,16]。近年来,IL-22 作为一种新型的细胞因子,其在多种炎症性疾病与免疫性疾病中的作用已逐渐被人们所了解。IL-22 参与多种疾病的病理生理过程,主要通过 IL-22 R1/IL-10 R2 组成的跨膜受体复合物来发挥生物学作用,参与机体免疫调节、宿主防御和组织修复等过程^[8-10,14,16]。多项研究显示,IL-22 在银屑病、异位性皮炎、类风湿性关节炎^[16,24]及炎症性肠炎等患者体内呈现高表达^[13-15];在系统性红斑狼疮、急性呼吸窘迫综合征、血液系统肿瘤患者血清中表达水平下降,但对此结论仍存在争议^[8,13-15]。IL-22 是一把“双刃剑”,其既可以通过增加分泌来抵御微生物的侵袭从而保护宿主,又会因分泌过多而对机体造成损伤,其具体作用主要由受损组织的性质及局部细胞因子环境来决定的^[14-15]。以往对 IL-22 的研究中,涉及肾脏疾病的相关研究较少,本研究初步表明 DN 的进展过程中始终伴随有 IL-22 参与,未来的研究中应加大样本量,对具体的机制做进一步的研究,从而有效利用 IL-22 对疾病预警、预防疾病发生或控制病情进展,使 IL-22 有明确的、强有力的理论依据服务于 DN 的诊疗。

4 结 论

尿液 IL-22 水平与 DN 的病程进展存在正相关,说明 IL-22 参与了 DN 的发生、发展,也说明炎性反应在 DN 的发生机制中起一定的作用。通过对这项指标的深入研究,对 DN 的早期诊断、预防和疗效观察均具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] WADA J, SUN L, KANWAR Y S. Discovery of genes related to diabetic nephropathy in various animal models by current techniques[J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 169(169): 161-174.
- [2] HELLEMONS M E, KERSCHBAUM J, BAKKER S, et al. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with Type 2 diabetes: a systematic review[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(5): 567-577.
- [3] 李敏州, 高彦彬, 马鸣飞, 等. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2012, 18(22): 344-349.
- [4] 张曦元, 蒙陆丹, 梁伟东. 2 型糖尿病早期肾病患者血清炎症因子的变化及替米沙坦的干预作用[J]. *广西医科大学学报*, 2011, 28(3): 417-419.
- [5] 林子桐, 张超, 沈雪梅. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2014, 28(5): 765-773.
- [6] 李秀钧, 邬云红. 糖尿病是一种炎症性疾病? [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2003, 19(4): 251-253.
- [7] 陈霞, 王锋, 汪年松. 炎症在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2017, 18(7): 637-640.
- [8] 孙奇. IL-22——炎症性疾病关键因子[J]. *免疫学杂志*, 2011, 27(9): 821-825.
- [9] 黄仕和, 许四宏. 白介素 22[J]. *生命的化学*, 2001, 21(5): 394.
- [10] WOLK K, WITTE E, WITTE K, et al. Biology of interleukin-22[J]. *Semin Immunopathol*, 2010, 32(1): 17-31.
- [11] VOLPE E, TOUZOT M, SERVANT N, et al. Multiparametric analysis of cytokine-driven human Th17 differentiation reveals a differential regulation of IL-17 and IL-22 production[J]. *Blood*, 2009, 114(17): 3610-3614.
- [12] TRIFARI S, SPITS H. IL-22-producing CD4⁺ T cells: middle-men between the immune system and its environment[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(9): 2369-2371.
- [13] 黄小丽, 郭晓云, 姜海行. Th22 细胞在炎症免疫性疾病及肿瘤中的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2014, 22(13): 1812-1819.
- [14] 岑瑜, 郭晓云, 姜海行. 白介素-22 在肝损伤中 JAK-STAT3 通路作用的研究进展[J]. *世界华人消化杂志*, 2015, 23(14): 2228-2233.
- [15] 张轶, 李晓英, 师雷锋. 白细胞介素 22 在疾病中的作用[J]. *免疫学杂志*, 2017, 33(8): 711-716.
- [16] 邵勤, 高洪燕, 周小莉, 等. IL-22 在类风湿关节炎中的表达及临床意义[J]. *中国免疫学杂志*, 2017, 33(1): 103-107.
- [17] 李新胜, 张金成, 王瑞英. 血清 C 反应蛋白、白介素 6 和肿瘤坏死因子 α 与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. *临床荟萃*, 2005, 20(9): 494-496.
- [18] 姚春莉. 血清 IL-2、IL-8 及 TNF- α 水平在 2 型糖尿病肾病患者中的变化及意义[J]. *中国实用医药*, 2008, 3(24): 39-40.
- [19] 黄建芳, 黄全海, 张爱敏. 检测 2 型糖尿病肾病患者血清 IL-18、ADPN、hs-CRP 和 Cys-C 的意义[J]. *中国卫生检验杂志*, 2015, 25(10): 1574-1576.
- [20] NAVARRO J F, MORA C, GOMEZ M, et al. Influence of renal involvement on peripheral blood mononuclear cell expression behaviour of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-6 in type 2 diabetic patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(3): 919-926.
- [21] NIEDOWICZ D M, DALEKE D L. The role of oxidative stress in diabetic complications [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2005, 43(2): 289-330.
- [22] 吕蒙, 胡高云, 涂志军, 等. 糖尿病肾病的发病机制及抗糖尿病化合物的研究进展[J]. *中国新药杂志*, 2014, 23(1): 1139-1145.
- [23] 黄颂敏. 糖尿病肾脏疾病诊断治疗指南解读[J]. *中国实用内科杂志*, 2008, 28(2): 95-97.
- [24] 安丽欣. 血清 IL-18, IL-22, IL-23 表达在类风湿性关节炎中的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(7): 801-804.