论著·临床研究

血清单核细胞趋化蛋白-1、肿瘤坏死因子-α 和转化生长因子-β1 的检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值*

刘金花[1]，孟祥云[2]，吴丽丽[3△]

（1. 甘肃省酒泉市人民医院，甘肃酒泉 735000；2. 甘肃省中医院，甘肃兰州 730050；3. 北京中医药大学，北京 100029）

摘　要：目的　探讨 2 型糖尿病患者血清单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）、肿瘤坏死因子-α（TNF-α）和转化生长因子-β1（TGF-β1）的检测在早期糖尿病肾病诊断中的临床价值。**方法**　选择 2 型糖尿病患者 120 例，根据尿白蛋白排泄率（UAER）将其分为 UAER 正常组、UAER 增高组，另选健康体检者 60 例作为对照组，ELISA 法检测 3 组研究对象血清 MCP-1、TNF-α 与 TGF-β1 的表达水平，并分析各指标的阳性率，比较单独检测与联合检测在诊断糖尿病肾病中的效率。**结果**　UAER 正常组 MCP-1、TNF-α 与 TGF-β1 表达水平显著高于对照组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。UAER 增高组患者的 MCP-1、TNF-α 与 TGF-β1 水平显著高于 UAER 正常组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。UAER 增高组患者的 MCP-1、TNF-α 与 TGF-β1 的阳性率均显著高于其他两组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。3 项指标联合检测对糖尿病肾病的灵敏度及特异度均显著高于单一检测结果，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　MCP-1、TNF-α 与 TGF-β1 的检测对早期糖尿病肾病的诊断具有一定参考价值，3 项指标联合检测的诊断价值高于单一检测。

关键词：单核细胞趋化蛋白-1；　肿瘤坏死因子-α；　转化生长因子-β1；　糖尿病肾病；　诊断

DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2018.22.009　　**中图法分类号：**R587.2

文章编号：1673-4130(2018)22-2756-03　　**文献标识码：**A

The diagnostic value of serum monocyte chemoattractant protein-1, tumor necrosis factor-α and transforming growth factor-β1 in early diabetic nephropathy*

LIU Jinhua[1], *MENG Xiangyun*[2], *WU Lili*[3△]

(1. *Jiuquan People's Hospital*, *Jiuquan*, *Gansu* 735000, *China*; 2. *Gansu Hospital of Traditional Chinese Medicine*, *Lanzhou*, *Gansu* 730050, *China*; 3. *Beijing University of Chinese Medicine*, *Beijing* 100029, *China*)

Abstract: Objective　To investigate clinical value of the expressions of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), tumor necrosis factor-α (TNF-α) and transforming growth factor-β1 (TGF-β1) in patients with type 2 diabetes mellitus on the diagnosis of nephropathy. **Methods**　120 patients with type 2 diabetes mellitus were selected and divided into two groups according to the urinary albumin excretion rate (UAER): normal UAER group, and UAER high group. 60 healthy subjects were selected as the control group. Serum MCP-1, TNF-α and TGF-β1 expression levels were tested by ELISA assay. The positive rate of each index was analyzed, and the efficiency of single detection and combined detection in the diagnosis of diabetic nephropathy was compared. **Results**　The levels of MCP-1, TNF-α and TGF-β1 in normal UAER group were significantly higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of MCP-1, TNF-α and TGF-β1 in patients with elevated UAER were significantly higher than those in patients with normal UAER, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive rates of MCP-1, TNF-α and TGF-β1 in patients with elevated UAER were significantly higher than those in the other two groups ($P<0.05$). The sensitivities and specificities of the three indexes in the combined detection of diabetic nephropathy were significantly higher than those of single test, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion**　The detection of MCP-1, TNF-α and TGF-β1 may be useful for the diagnosis of early diabetic

* **基金项目：**国家自然科学基金资助项目（81560764）；北京市教育委员会共建项目（2013039）。

作者简介：刘金花，女，主管技师，主要从事临床生化检验及室内质控管理研究。　△ **通信作者**，E-mail：38413456@qq.com。

本文引用格式：刘金花，孟祥云，吴丽丽，等. 血清单核细胞趋化蛋白-1、肿瘤坏死因子-α 和转化生长因子-β1 的检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志，2018，39(22)：2756-2758.

nephropathy. The diagnostic value of combined detection of three indexes is higher than that of single detection.

Key words: monocyte chemoattractant protein-1;　tumor necrosis factor-α;　transforming growth factor-β1;　diabetic nephropathy;　diagnosis

糖尿病肾病(DN)是糖尿病临床最为常见的慢性微血管并发症之一，也是引起糖尿病患者肾脏衰竭和死亡的主要原因。近年来，随着人们生活水平的不断提高及社会老龄化，糖尿病等慢性疾病已成为全球流行病，据估计，2025 年全球糖尿病患者将达到 30 亿，其中 1 型糖尿病将有 30%～40%发展为 DN，2 型糖尿病将有 15%～20%发展为 DN[1]。由于 DN 起病隐匿，发展缓慢，临床上容易被忽视，一旦出现症状已是进入疾病的中晚期，给患者生命健康带来严重的危害。因此，DN 的早期诊断对于控制疾病发展，提高患者的生活质量非常重要。目前，临床上主要通过尿蛋白的检测进行早期 DN 的筛查，但由于该检测灵敏度较低，容易出现假阴性，经常导致漏诊，导致患者疾病诊断不及时，病情无法很好地控制。近年来，随着研究的不断深入，发现炎症机制与 DN 的发病关系密切。其中最主要的炎症细胞因子有：单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、血管紧张素 II(Ang II)、细胞黏附分子(ICAM-1)、血管细胞黏附分子-1(VCAM-1)、白细胞介素-6(IL-6)、IL-8 和转化生长因子-β1(TGF-β1)等[2-4]。本研究通过检测 DN 患者血清 MCP-1、TNF-α 和 TGF-β1 的表达，并分析各指标的阳性率，比较单独检测与联合检测在诊断 DN 中的效果，为 DN 的早期临床诊断提供依据。

1　资料与方法

1.1　一般资料　选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月在本院门诊和住院部就诊的 DN 患者 120 例，均符合糖尿病诊断标准[5]，其中女 67 例，男 53 例，年龄 21～78 岁，平均(55.21±12.05)岁，排除合并脑卒中、高血压、冠心病等其他疾病。根据尿白蛋白排泄率(UAER)，患者 UAER<20 μg/min 作为 UAER 正常组，UAER 20～200 μg/min 作为 UAER 增高组。另选取本院健康体检者 60 例作为对照组，其中女 33 例，男 27 例，年龄 21～65 岁，平均(52.21±15.04)岁。本研究已通过本院伦理委员会的审查，所有患者被告知并签署了知情同意书。

1.2　方法　所有研究对象清晨空腹采集静脉血 5 mL，低温冷冻离心取血清，ELISA 法检测 MCP-1、NF-κB、TGF-β1 的表达，ELISA 试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.3　统计学处理　所有数据采用 SPSS18.0 统计软件分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，两样本比较用 t 检验，计数资料以率表示，比较采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　各组 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 表达水平比较　与对照组相比，UAER 正常组的血清 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 的表达水平显著升高，差异有统计学意义($P<0.05$)；与 UAER 正常组相比，UAER 增高组患者血清 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 的表达水平明显升高，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　各组 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	MCP-1 (pg/mL)	TNF-α (ng/mL)	TGF-β1 (pg/mL)
对照组	60	187.42±154.34	1.15±0.9	1.89±0.18
UAER 正常组	65	328.15±146.72[a]	3.17±1.2[a]	3.21±0.51[a]
UAER 增高组	55	484.26±136.84[ab]	5.23±0.8[ab]	5.54±0.72[ab]

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$；与 UAER 正常组比较，[b]$P<0.05$

2.2　各组 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 阳性率比较　与对照组相比，UAER 正常组的血清 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 的阳性率明显升高，差异有统计学意义($P<0.05$)；与 UAER 正常组相比，UAER 增高组患者血清 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 的阳性率明显升高，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2　各组 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 阳性率比较[n(%)]

组别	n	MCP-1	TNF-α	TGF-β1
对照组	60	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)
UAER 正常组	65	12(18.46)[a]	15(23.08)[a]	16(24.62)[a]
UAER 增高组	55	45(81.82)[ab]	48(87.27)[ab]	46(83.64)[ab]

注：与对照组比较，[a]$P<0.05$；与 UAER 正常组比较，[b]$P<0.05$

2.3　MCP-1、TNF-α、TGF-β1 单独检测和联合检测对 DN 的诊断效能比较　MCP-1、TNF-α、TGF-β1 联合检测对 DN 诊断的特异度和灵敏度分别为 96.87%和 87.36%，诊断效能均高于单一检测，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3　MCP-1、NF-κB、TGF-β1 单独检测和联合检测对 DN 的诊断效能比较(%)

指标	特异度	灵敏度
MCP-1	82.42	45.25[a]
TNF-α	82.21	51.48[a]
TGF-β1	84.45	50.66[a]
MCP-1＋TNF-α	91.21	56.25
MCP-1＋TGF-β1	89.43	65.23
TNF-α＋TGF-β1	89.36	62.15
MCP-1＋TNF-α＋TGF-β1	96.87	87.36

注：与 MCP-1＋TNF-α＋TGF-β1 联合检测比较，[a]$P<0.05$

3　讨　　论

DN 是糖尿病患者最为严重的慢性微血管并发症

之一，已成为终末期肾脏病的首发疾病。DN 的发病率较高，其中早期 DN 的比例占 34%，临床 DN 的比例占 13.5%。由于 DN 对患者的潜在危害性较大，给家庭和社会带来较沉重的经济负担。因此，临床上早期诊断和预防对于控制该病的发展非常重要。DN 的形成机制非常复杂，目前国内外学者虽进行了大量的科学研究，但迄今为止，有关 DN 的发病机制尚未完全阐明。近年来，随着分子生物学技术的不断发展，各种检测手段逐渐成熟，越来越多的研究表明，炎症细胞因子的异常表达与 DN 的发展关系密切，因此，炎症因子的检测对于 DN 的早期诊断是否具有临床价值，值得研究者进一步研究[6]。

研究发现，体内的炎症细胞因子绝大部分主要由单核/巨噬细胞、淋巴细胞等分泌产生[7]，大量炎症因子释放激活了体内的成纤维细胞，成纤维细胞是细胞外基质(ECM)成分(如胶原、纤连蛋白、层粘蛋白等)分泌的主要来源，也是导致肾组织纤维化、肾小球硬化的主要因素，是促进 DN 发生、发展的重要因素。在众多的炎症因子中，最为主要的是 MCP-1、TNF-α 和 TGF-β1[8]。MCP-1 主要由肾脏系膜细胞、肾小管上皮细胞产生，是趋化体内单核细胞和 T 细胞迁移的关键因子，MCP-1 的高表达是引起 DN 慢性炎性反应的重要因素[3]。近年来有研究发现，TNF-α 是体内免疫炎性反应的重要调节因子，可引起肾脏系膜细胞 MCP-1 的产生，进一步促进免疫炎症的进展[9-12]。TGF-β1 是促进肾小管上皮细胞产生 ECM 的主要因子，并能引起下游多种细胞炎症因子的释放[13]，其作用途径主要与胞浆传导分子 Smads 蛋白有关[14-16]。因此，在临床上，早期检测糖尿病患者 MCP-1、TNF-α 和 TGF-β1 的表达水平，对于 DN 的早期诊断具有重要价值。

4　结　　论

本研究发现，MCP-1、TNF-α 和 TGF-β1 的表达水平与 DN 肾脏损害情况有关；UAER 增高组患者血清 MCP-1、TNF-α、TGF-β1 的阳性率显著高于 UAER 正常组；3 项指标联合检测对 DN 诊断的特异度和灵敏度均高于单一检测。结果说明，联合检测对于 DN 早期诊断具有重要价值，对 DN 的预防具有重要意义。

参考文献

[1] 朱晗玉. 糖尿病肾病诊断及预后生物学标志物的研究现状及展望[J]. 中华实用诊断与治疗杂志，2018，32(1)：1-4.

[2] HARTNER A, CORDASIC N, KLANKE B, et al. Renal protection by low dose irbesartan in diabetic nephropathy is paralleled by a reduction of inflammation, not of endoplasmic reticulum stress[J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(4): 558-565.

[3] GIUNTI S, BARUTTA F, PERIN PC, et al. Targeting the MCP-1/CCR2 System in diabetic kidney disease[J]. Curr Vasc Pharmacol, 2010, 8(6): 849-860.

[4] SHELBAYA S, AMER H, SEDDIK S, et al. Study of the role of interleukin-6 and highly sensitive C-reactive protein in diabetic nephropathy in type 1 diabetic patients [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2012, 16(2): 176-182.

[5] 刘爱，付秦娟. 黄葵胶囊联合雷公藤多苷片治疗糖尿病肾病的临床疗效及安全性观察[J]. 临床医学研究与实践，2018(1)：106-107.

[6] 吕杰，王耀献，刘玉宁. 从炎症发病机制探讨糖尿病肾病从热论治[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2014，15(1)：60-61.

[7] IWATA Y, FURUICHI K, HASHIMOTO S, et al. Proinflammatory/Th1 gene expression shift in high glucose stimulated mesangial cells and tubular epithelial cells[J]. Biochem Biophys Res Commun. 2014, 443(3): 969-974.

[8] JIAO B, WANG Y S, CHENG Y N, et al. Valsartan attenuated oxidative stress, decreased MCP-1 and TGF-β1 expression in glomerular mesangial and epithelial cells induced by highglucose levels[J]. Biosci Trends, 2011, 5(4): 173-181.

[9] 王永胜，杨丽霞，程涛，等. 糖尿病肾病的炎症致病机制与中药防治[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(2)：200-207.

[10] 孙翠英，王洁，张承承，等. 糖肾清 1 号对糖尿病肾病模型大鼠肾组织 MCP-1，RANTES 表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志，2018，24(1)：102-108.

[11] 李俊岩，董进，牛晓红. 血清胱抑素 C、TNF-α 及血尿酸在 2 型糖尿病肾病检测中的意义[J]. 中国医药科学，2016，6(2)：30-33.

[12] 张雄燕，黄一鑫，程鹏. 单核细胞趋化蛋白-1-2518G/A 位点基因多态性与糖尿病肾病易感性的 Meta 分析[J]. 重庆医学，2017，46(36)：5137-5140.

[13] 郭文荣，李兴. 糖尿病肾病与 ADPN、TGF-β1、Collagen IV、ICAM-1 关系的研究进展[J]. 医学研究杂志，2015，44(6)：170-171.

[14] 贾会玉，李中南，陈光亮. 转化生长因子-β-1 介导的 Smads 和 MAPKs 信号通路在糖尿病肾病中的作用及其抑制剂研究进展[J]. 中国临床药理学与治疗学，2015，20(10)：1171-1176.

[15] 卞华，吕芹，胡久略，等. 益气养阴化浊通络方对糖尿病肾病大鼠转化生长因子-β1/Smads 信号通路的影响[J]. 中国老年学杂志，2015，35(16)：4432-4434.

[16] 武帅，郭兆安，于春江，等. 芪蛭降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠肾组织 BMP-7 及 TGF-β-1/smads 信号传导通路的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志，2014，15(4)：297-301.

(收稿日期：2018-06-18　修回日期：2018-08-21)