

论著·临床研究

血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 联合检测在
评估糖尿病肾病预后中的价值*

王 建,雷雨涵

(成都医学院第一附属医院检验科,四川成都 610500)

摘 要:**目的** 探讨血清补体 C1q、Th17 细胞占 CD4⁺ T 细胞比率(Th17/CD4⁺ T)及可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)表达水平在糖尿病肾病(DN)患者预后评估中的价值。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2017 年 12 月该院肾内科接受治疗的确诊为 DN 的 100 例患者作为研究对象,根据 24 h 尿蛋白量和(或)尿蛋白排泄率(UAER)将其分为尿蛋白量正常组(NAU 组)、微量蛋白尿组(MAU 组)和大量蛋白尿组(MAAU 组),检测并比较各组血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 表达水平;将 MAU 组患者分为血清 C1q(+)组、C1q(-)组, Th17/CD4⁺ T(+)组、Th17/CD4⁺ T(-)组和 sICAM-1(+)组、sICAM-1(-)组,比较各亚组的相关临床参数。采用 Pearson 分析血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 表达水平与尿蛋白、估算肾小球滤过率(eGFR)的相关性,探讨 DN 患者有无微量蛋白尿出现和早期肾功能降低的独立危险因素。**结果** (1)MAAU 组、MAU 组和 NAU 组血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 表达水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。(2)C1q(+)组、Th17/CD4⁺ T(+)组和 sICAM-1(+)组的糖尿病病程、高血压病程、血压、三酰甘油、尿蛋白定量、肾小球滤过率、血清肌酐等与 C1q(-)组、Th17/CD4⁺ T(-)组和 sICAM-1(-)组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。(3) NAU 组和 MAU 组患者的血清 C1q 水平与 UAER 呈负相关($r=-0.378, P<0.05$), Th17/CD4⁺ T 和 sICAM-1 与 UAER 呈正相关($r_1=0.406, r_2=0.385, P<0.05$);血清 C1q 降低、Th17/CD4⁺ T 及 sICAM-1 升高均是影响蛋白尿发生和轻度肾功能降低的独立因素($P<0.05$)。(4)以 24 h 尿蛋白 ≥ 30 mg 作为 DN 的诊断金标准,血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 表达水平诊断 DN 的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.663、0.659 和 0.703,三者联合检测的曲线下面积为 0.931。**结论** 2 型糖尿病患者血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 表达水平变化与出现微量蛋白尿水和早期肾功能降低独立相关。

关键词:糖尿病肾病; 预后评价; 补体 C1q; Th17 细胞; 可溶性细胞间黏附分子-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.19.013 **中图法分类号:**R446.12

文章编号:1673-4130(2019)19-2356-06 **文献标识码:**A

Value of combined detection of serum levels of C1q, Th17/CD4⁺ T and sICAM-1
in evaluating prognosis of patients with diabetic nephropathy*

WANG Jian, LEI Yuhuan

(Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Chengdu Medical
College, Chengdu, Sichuan 610500, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum complement C1q (C1q), Th17 cells in CD4⁺ T cell ratio (Th17/CD4⁺ T) and soluble intercellular adhesion molecule -1 (sICAM-1) expression in the prognosis of diabetic nephropathy. **Methods** A total of 100 patients diagnosed with DN who received treatment in the Renal medicine department of a hospital from January 2014 to December 2017 were selected as research objects. 100 DN patients were divided into the NAU group, MAU group and MAAU group, the levels of serum C1q, Th17/CD4⁺ T and sICAM-1 were compared. Group NAU and group MAU were divided into C1q (+) group, C1q (-) group, Th17/CD4⁺ T (+) group, Th17/CD4⁺ T (-) group and sICAM-1 (+) group, sICAM-1 (-) group. The related clinical parameters of the patients were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum levels of C1q, Th17/CD4⁺ T, sICAM-1 and urinary protein and estimated glomerular filtration rate (eGFR). The independent risk factors for the presence of microalbuminuria

* 基金项目:成都医学院第一附属医院独立资助课题(CYFY13DL-006)。

作者简介:王建,男,主管技师,主要从事血栓弹力图应用研究。

本文引用格式:王建,雷雨涵. 血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 联合检测在评估糖尿病肾病预后中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19): 2356-2360.

and the decrease of early renal function in DN patients were analyzed. **Results** (1) There was a significant difference in the levels of C1q, Th17/CD4⁺ T and sICAM-1 in MAAU, MAU and NAU groups ($P < 0.05$). (2) There were significant differences between the C1q (+) group and the C1q (-) group, the Th17/CD4⁺ T (-) group and the Th17/CD4⁺ T (+) group, the sICAM-1 (-) group and the sICAM-1 (+) group in the diabetes course, the course of hypertension, the blood pressure, the three acylglycerol, the quantitative urine protein, the estimated glomerular filtration rate of the retinopathy, the serum creatinine ($P < 0.05$). (3) The serum C1q level of patients in group NAU and MAU was negatively correlated with UAER ($r = -0.378$, $P < 0.05$), and Th17/CD4⁺ T and sICAM-1 were positively correlated with UAER ($r_1 = 0.406$, $r_2 = 0.385$, $P < 0.05$). Decreased serum C1q, elevated Th17/CD4⁺ T and sICAM-1 were independent factors affecting albuminuria and mild renal function ($P < 0.05$). (4) The area under ROC curve (AUC) of serum C1q, Th17/CD4⁺ T cells and sICAM-1 levels for diagnosis of DN was 0.663, 0.659 and 0.703, respectively, the combined detection of AUC was 0.931. **Conclusion** The changes in the expression of C1q, Th17/CD4⁺ T and sICAM-1 in patients with type 2 diabetes are independent of the occurrence of microalbuminuria and the decrease of early renal function.

Key words: diabetic nephropathy; prognosis evaluation; complement C1q; Th17 cells; soluble intercellular adhesion molecule-1

糖尿病肾病(DN)是糖尿病严重的微血管并发症之一^[1]。目前临床主要通过微量清蛋白尿检测来进行 DN 的诊断和预后评估,但很大一部分患者在出现微量清蛋白尿前就已经发生了肾功能损伤^[2]。血清补体 C1q 是一种补体 C1 的重要亚基,其可通过激活补体这一经典途径调节机体的炎症反应和免疫功能^[3]。研究指出,血清补体 C1q 在 DN 的诊断和预后评估中具有重要价值。DN 的炎症反应、免疫功能失衡与 DN 发病密切相关, Th17 细胞在其中发挥了重要作用,其在 DN 中的作用也受到了临床的广泛关注,其可能可作为 DN 的诊断和病情预测指标应用于临床^[4]。可溶性细胞间黏附分子-1(sICAM-1)是黏附分子家族中的一员^[5]。研究显示, DN 患者 sICAM-1 显著升高,其不仅可预测 DN 的病情进展,也能更早反映出患者的血管内皮功能障碍,可作为评估患者肾功能改善与否的标志物^[6]。基于此,笔者则对血清 C1q、Th17 细胞占 CD4⁺ T 细胞比率(Th17/CD4⁺ T)、sICAM-1 水平联合检测在 DN 患者预后评估中的价值进行分析,从而为临床更好地预防 DN 的发生和治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2017 年 12 月在本院肾内科接受治疗的 100 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,其中男性 55 例,女性 45 例,年龄 46~73 岁,平均年龄为(58.64±5.93)岁,病程 3~16 年,平均病程为(7.21±2.58)年。均依据世界卫生组织(WHO)公布的糖尿病诊断标准确诊^[7]。排除标准:(1)患有其他肾脏疾病者,如急慢性肾炎、高血压性肾病、肾病综合征等;(2)合并冠心病、脑卒中、肿瘤、感染、甲状腺疾病、风湿类疾病及其他自身免疫系统和内分泌系统疾病者;(3)近 3 个月服用对免疫功能有影响,或具有肾毒性的药物者;(4)糖尿病酮症患者;

(5)妊娠及哺乳期患者。本研究获得医院伦理委员会审核批准,患者均知情并签署知情同意书。

1.2 检测指标 收集患者的一般资料包括性别、年龄、体质量、身高、高血压病史、糖尿病病程、药物应用情况、实验室检测指标,包括总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密低脂蛋白(HDL)、糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FBG)、血肌酐(Scr)、血浆清蛋白(ALB)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、24 h 尿蛋白量(UTP)、尿蛋白排泄率(UAER)、肾小球滤过率估算值(eGFR)等。根据 UTP 和(或)UAER 将其分为 38 例尿蛋白量正常组(NAU 组)、41 例微量蛋白尿组(MAU 组)和 21 例大量蛋白尿组(MAAU 组),检测并比较各组患者的血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 表达水平;将 MAU 组患者根据血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 表达水平分为血清 35 例 C1q(+)组、44 例 C1q(-)组,47 例 Th17/CD4⁺ T(+)组、32 例 Th17/CD4⁺ T(-)组和 50 例 sICAM-1(+)组、29 例 sICAM-1(-)组,比较各亚组患者的相关临床参数。

1.3 血清 C1q、Th17/CD4⁺ T、sICAM-1 水平检测 抽取所有患者清晨空腹静脉血,静置待血液凝固后,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,2 h 内应用免疫透射比浊法在 AU5421(Beckman Coulter,美国)全自动生化分析仪上进行检测,试剂盒由上海北加生化试剂有限公司试剂盒提供,严格按照试剂盒说明书进行操作。将另一份静脉血置于含肝素锂抗凝管中,3 000 r/min 离心 10 min 后,取上层血清置于-70℃下保存待测。应用流式细胞仪检测 Th17 细胞和 CD4⁺ T 淋巴细胞;采用酶联免疫吸附法(ELISA)法检测 sICAM-1,试剂盒由上海优宁维生物科技股份有限公司提供,严格按照说明书进行操作。

1.4 诊断标准 24 h 尿清蛋白排泄量<30 mg 或

UAER<20 μg/min 为尿蛋白正常;UAER>20 μg/min 为尿蛋白和(或)大量蛋白尿;24 h 尿清蛋白排泄量达 30~300 mg 或 UAER 达 20~200 μg/min 为微量清蛋白尿^[2]。C1q 表达阳性;血清 C1q≥210 ng/L;Th17/CD4⁺T 阳性;Th17/CD4⁺T≥0.43;sICAM-1 表达阳性;sICAM-1≥530 ng/L^[4-5,7]。eGFR(男性)=186×(Scr)-1.154×年龄-0.203;eGFR(女性)=186×(Scr)-1.154×年龄-0.203×0.742。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,组间比较采用单因素方差分析和 *t* 检验;计数资料应用频数和率(%)描述,组间比较行 χ^2 检验;应用 Pearson 相关性分析对血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 表达水平与尿蛋白、eGFR 的相关性进行分析,采用二分类 Logistic 法分析 DN 患者有无微量蛋白尿出现和早期肾功能降低的独立危险因素。将 24 h 尿蛋白≥30 mg 作为 DN 的诊断金标准,应用受试者工作特征曲线(ROC 曲

线)分析 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 表达水平检测对 DN 的诊断价值。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组临床参数比较 3 组患者性别、年龄、体质指数(BMI)、高血压病程、降压药物使用等比较差异无统计学意义(*P*>0.05);MAAU 组糖尿病病程显著长于 MAU 组和 NAU 组,血压和血糖水平显著高于 MAU 组和 NAU 组,MAU 组的糖尿病病程和收缩压与 NAU 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05);MAAU、MAU 组的 HbA1c、TC、TG 均显著高于 NAU 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);MAAU 组的 ALB 显著低于 NAU 组和 MAU 组,差异有统计学意义(*P*<0.05);MAAU 组 Scr、UAER 均显著高于 MAU 组和 NAU 组,eGFR 则显著低于 MAU 组和 NAU 组,MAU 组与 NAU 组比较差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 NAU、MAU 和 MAAU3 组临床参数比较

项目	NAU 组(<i>n</i> =38)	MAU 组(<i>n</i> =41)	MAAU 组(<i>n</i> =21)
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	21/17	23/18	11/10
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	58.86±14.30	59.06±12.93	58.72±11.54
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	24.37±2.74	24.86±3.10	25.09±3.32
高血压病程(年, $\bar{x} \pm s$)	11.43±4.50	11.20±5.81	12.05±6.67
糖尿病病程(年, $\bar{x} \pm s$)	6.71±3.20	9.62±3.58*	12.76±3.31* [#]
舒张压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	78.02±15.62	80.39±11.04	83.90±7.01*
收缩压(mm Hg, $\bar{x} \pm s$)	127.08±28.61	138.04±23.75*	148.47±15.92* [#]
降压药物使用[<i>n</i> (%)]	11(28.95)	13(31.71)	8(38.10)
UTP(g/24 h, $\bar{x} \pm s$)	—	—	4.97±2.49
UAER(μg/min, $\bar{x} \pm s$)	11.26±4.92	69.37±39.80*	227.39±47.23* [#]
FBG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.50±3.69	9.31±3.90*	9.38±4.04*
HbA1C(%, $\bar{x} \pm s$)	8.42±2.93	9.81±3.52*	9.73±3.70*
TC(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	4.10±1.01	4.76±1.05*	4.85±0.98*
TG(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.61±0.62	2.99±0.78*	3.06±0.84*
LDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.90±0.58	3.09±0.50	3.07±0.64
HDL(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	1.19±0.27	1.13±0.31	1.14±0.30
hs-CRP(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	4.42±3.76	4.97±3.60	5.04±4.18
ALB(g/L, $\bar{x} \pm s$)	41.73±4.32	41.05±5.13	31.70±6.11* [#]
Scr(μmol/L, $\bar{x} \pm s$)	65.06±18.96	88.04±33.91*	198.62±79.92* [#]
eGFR($\bar{x} \pm s$)	112.03±28.11	90.54±32.70*	41.09±27.30* [#]

注:与 NAU 组相比,**P*<0.05;与 MAU 组相比,[#]*P*<0.05;—表示无数据

2.2 各组血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 水平比较 MAAU 组、MAU 组和 NAU 组血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 表达水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05),其中 MAAU 组血清 C1q 显著低于 MAU 组,Th17/CD4⁺T、sICAM-1 水平均显著高于 MAU 组,MAU 组血清 C1q 显著低于 NAU 组,Th17/

CD4⁺T、sICAM-1 水平均显著高于 NAU 组,差异均具有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 各亚组临床参数比较 C1q(+)组、Th17/CD4⁺T(+)组和 sICAM-1(+)组的糖尿病病程、高血压病程、血压、TG、尿蛋白定量、eGFR、Scr、ALB、HbA1c、FBG、UAER 等与 C1q(-)组、Th17/CD4⁺T

(-)组和 sICAM-1(-)组比较差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

2.4 相关性分析 NAU 组和 MAU 组患者血清 C1q 与 UAER 呈负相关,与 eGFR 呈正相关;Th17/CD4⁺T、sICAM-1 与 UAER 呈正相关,与 eGFR 呈负相关($P<0.05$),见表 4。

2.5 Logistic 回归分析 Logistic 回归分析显示,在清蛋白尿正常或有微量蛋白尿的 DN 患者中,C1q 降低、Th17/CD4⁺T 细胞升高、sICAM-1 升高是影响蛋白尿发生和出现肾功能降低的独立危险因素。见表 5。

表 3 各亚组临床参数比较

项目	C1q(+)组 (<i>n</i> =35)	C1q(-)组 (<i>n</i> =44)	t_1/χ^2_1	P_1	Th17/CD4 ⁺ T(-)组 (<i>n</i> =32)	Th17/CD4 ⁺ T(+)组 (<i>n</i> =47)	t_2/χ^2_2	P_2	sICAM-1(-)组 (<i>n</i> =29)	sICAM-1(+)组 (<i>n</i> =50)	t_3/χ^2_3	P_3
男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	19/16	25/19	0.051	0.822	18/14	26/19	0.007	0.935	17/12	27/23	0.159	0.690
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	60.10±8.50	57.91±13.22	0.850	0.395	57.62±13.39	60.38±8.24	1.039	0.302	57.02±13.14	61.02±8.30	1.475	0.144
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.31±2.35	25.81±3.05	0.799	0.427	24.72±3.10	25.05±3.24	0.452	0.652	25.03±3.39	25.26±3.57	0.285	0.776
高血压病程(年, $\bar{x}\pm s$)	9.62±5.50	11.41±5.74	1.402	0.165	7.20±6.12	11.49±5.26	3.329	0.001	7.54±5.37	11.12±5.22	2.908	0.005
糖尿病病程(年, $\bar{x}\pm s$)	7.26±2.93	10.33±2.14	5.380	0.000	7.02±2.68	10.39±2.20	6.115	0.000	7.76±2.81	10.06±1.79	4.447	0.000
收缩压(mm Hg, $\bar{x}\pm s$)	122.91±29.62	135.24±21.80	2.131	0.036	128.54±24.02	143.27±26.71	2.505	0.014	125.53±30.08	148.04±20.29	3.967	0.000
UAER(μ g/min, $\bar{x}\pm s$)	39.07±26.82	66.04±30.51	4.115	0.000	40.72±31.20	74.97±41.63	3.956	0.000	35.92±27.05	72.90±36.35	4.762	0.000
FBG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	8.35±3.29	9.11±2.94	1.083	0.665	8.19±4.47	10.21±3.07	2.383	0.020	8.28±3.34	10.15±2.73	2.701	0.009
HbA1c(% $\bar{x}\pm s$)	8.35±2.69	9.81±2.94	2.276	0.026	8.71±3.22	10.04±2.15	2.204	0.031	8.43±3.04 [*]	10.06±2.08	2.824	0.006
TC(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.10±1.02	4.37±1.26	1.028	0.307	4.02±1.06	4.49±0.33	2.851	0.006	4.05±1.08	4.50±1.21	1.656	0.102
TG(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.52±0.50	2.04±0.26	5.965	0.000	1.49±0.85	2.49±1.03	4.538	0.000	1.46±0.74	2.61±1.14	4.864	0.000
LDL(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.39±0.72	2.75±0.80	2.076	0.041	2.34±0.83	2.95±1.05	2.751	0.007	2.47±0.74	3.09±1.02	2.862	0.005
HDL(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.21±0.34	0.92±0.25	4.367	0.000	1.25±0.23	0.92±0.40	4.212	0.000	1.19±0.32	0.94±0.36	3.096	0.003
ALB(g/L, $\bar{x}\pm s$)	42.03±5.10	38.57±5.68	2.813	0.006	45.59±4.29	37.60±5.49	6.915	0.000	43.24±4.75	39.62±6.03	2.770	0.007
Scr(μ mol/L, $\bar{x}\pm s$)	62.36±24.09	83.57±31.27	3.306	0.001	60.92±27.30	89.01±34.73	3.836	0.000	62.25±22.24	89.02±29.27	4.259	0.000
eGFR($\bar{x}\pm s$)	117.50±29.04	96.73±33.95	2.877	0.005	119.33±37.12	92.41±35.26	3.261	0.002	117.53±22.36	89.69±30.57	4.280	0.000

表 4 相关性分析

指标	UAER	eGFR
C1q	-0.378	0.305
Th17/CD4 ⁺ T	0.406	-0.571
sICAM-1	0.385	-0.487

2.6 ROC 曲线分析 以 24 h 尿蛋白 ≥ 30 mg 作为 DN 的诊断金标准,血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-

表 2 NAU、MAU 和 MAAU3 组血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	C1q(ng/L)	Th17/CD4 ⁺ T	sICAM-1(ng/L)
NAU 组	38	227.03±29.30	1.90±0.93	537.14±131.29
MAU 组	41	174.50±34.12 [*]	2.64±0.87 [*]	657.11±118.30 [*]
MAAU 组	21	117.62±39.40 ^{*#}	2.96±0.52 ^{*#}	735.26±94.73 ^{*#}
<i>F</i>		67.918	13.170	13.108
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

注:与 NAU 组相比,^{*} $P<0.05$;与 MAU 组相比,[#] $P<0.05$

1 表达水平诊断 DN 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.663、0.659 和 0.703,三者联合检测的 AUC 为 0.931,见表 6。

表 5 Logistic 回归分析

指标	β	OR 值	95%CI	<i>P</i>
C1q 降低	1.093	1.033	1.007~1.200	0.038
Th17/CD4 ⁺ T 细胞升高	1.090	1.062	1.027~1.165	0.008
sICAM-1 升高	1.006	1.179	1.000~1.01	0.021

表 6 ROC 曲线分析

变量	<i>SE</i>	<i>P</i>	AUC(95%CI)	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
C1q	0.028	0.001	0.663(0.647,0.715)	61.7	79.0	0.582
Th17/CD4 ⁺ T	0.025	0.001	0.659(0.632,0.696)	60.3	80.4	0.563
sICAM-1	0.017	0.000	0.703(0.687,0.794)	72.7	83.5	0.621
C1q+Th17/CD4 ⁺ T+sICAM-1	0.009	0.000	0.931(0.908,0.996)	90.3	86.2	0.797

3 讨 论

DN 的发病机制众多且较为复杂,其中长期高血

糖引起的肾小球血流动力学异常被认为发挥着关键性的作用,会造成弥漫性和结节性的肾小球硬化;血

糖升高会使糖基化终末产物生成增加,使系膜细胞进一步增生,系膜扩张,细胞外基质增加,肾小球基底膜加厚等^[8-10]。研究指出,在导致 DN 患者肾脏血流动力学和血管活性物质代谢异常等过程中,免疫功能失调及炎症机制发挥了关键性的作用,二者还可相关影响^[11]。补体 C1q 是补体 C1 的一个亚基,其可通过结合免疫球蛋白的 Fc 段来激活经典的补体途径,还可通过与免疫细胞表面的 C1q 受体和 C1q 自身抗体结合来参与免疫功能调节和炎症反应。血清中的 C1q 与其受体和自身抗体结合后,可影响补体系统的正常激活,通过自身抗体的桥梁作用,免疫球蛋白在 C1q 的介导下结合增加,形成不易于被巨噬细胞等有效转运和清除的大分子固相免疫复合物,其在肾脏组织沉积增加,还会对血管壁造成损伤,同时还会通过补体系统的进一步激活来造成肾脏组织的炎症损伤^[12]。本研究发现,MAU、MAAU 组患者血清 C1q 补体水平降低,其中 MAAU 降低更为显著,且在 NAU 和 MAU 患者中,Cq1(-)组和 Cq1(+)组患者在糖尿病病程、高血压病程、血压、TG、尿蛋白定量、eGFR、Scr、ALB、HbA1c、FBG、UAER 等多项指标的比较差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 DN 患者肾功能降低与血清 C1q 水平的降低有关,笔者推测血清 C1q 降低的原因可能与其自身抗体水平升高有关,但具体有关二者水平的变化及导致其水平的变化的原因还需进一步研究明确。Th17 细胞是一类不同于 Th1、Th2 的 CD4⁺T 辅助细胞亚群,其在肾病患者自身免疫反应和炎症反应中发挥着重要作用。浸润的 Th17 细胞可分泌刺激肾脏细胞产生炎症介质和趋化因子的白细胞介素 7(IL-7),从而导致肾脏受到持续性的免疫介导损伤。有研究发现,DN 患者的血清 Th17 与 UAER 呈正相关性,并指出 Th17 细胞在 DN 的诊断的预测方面具有一定的临床价值,其有可能通过破坏患者机体免疫平衡和介导炎症反应发生来导致患者肾脏发生病理性变化^[13]。本研究显示,MAU、MAAU 组患者 Th17 与 CD4⁺T 细胞比例显著升高,其中 MAAU 升高幅度更大,且 Th17/CD4⁺T(+)组、Th17/CD4⁺T(-)组在糖尿病病程、高血压病程、血压、TC、TG、HDL、LDL、尿蛋白定量、eGFR、Scr、ALB、HbA1c、FBG、UAER 等更多临床指标的比较上均存在显著性差异,提示 Th17 与 CD4⁺T 细胞比例的升高与 DN 患者肾功能降低有关,这与上述研究一致。sICAM-1 是肾脏炎症改变的特异性标志物,炎症因子诱导、氧化应激、蛋白激酶活化等多种因素都会导致 DN 患者 sICAM-1 水平的升高,其中 DN 患者肾小球高滤过状态被认为是引起 sICAM-1 水平升高的主要原因之一^[14]。研究显示,DN 组较无肾病的糖尿病患者(NDN)组 sICAM-1 水平显著升高,且其与 UAER 水平呈正相关,其指出 DN 患者在发生肾脏功能性损伤前已经存在肾脏器质性损伤^[15]。本研究结果进一步

显示,与 NAU 组比较,MAU 组和 MAAU 组患者 sICAM-1 水平显著升高,且 MAAU 组 sICAM-1 水平显著高于 MAU 组;sICAM-1(+)组糖尿病、高血压病程更长,血脂指标异常更为显著且 ALB、Scr、eGFR 与 sICAM-1(-)组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。提示 sICAM-1 在预测 DN 进展风险方面均具有较高的应用价值。

进一步相关性分析和多元 Logistic 回归分析结果显示,NAU 组和 MAU 组患者血清 C1q 与 UAER 呈负相关,与 eGFR 呈正相关;Th17/CD4⁺T、sICAM-1 与 UAER 呈正相关,与 eGFR 呈负相关。在清蛋白尿正常或有微量蛋白尿的 DN 患者中,C1q 降低,Th17/CD4⁺T 细胞升高、sICAM-1 升高是影响蛋白尿发生和出现肾功能降低的独立危险因素。以 24 h 尿蛋白 ≥ 30 mg 作为 DN 的诊断金标准,血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 表达水平诊断 DN 的 AUC 分别为 0.663、0.659 和 0.703,三者联合检测的 AUC 为 0.931,说明血清 C1q、Th17/CD4⁺T 和 sICAM-1 均可作为长期的预测 DN 风险的标志物,其中以 sICAM-1 较优,而三者联合检测的诊断效能最大,其诊断的灵敏度和特异度较单项检测更高,在评估 DN 患者肾功能损伤,为临床提供科学有效的诊疗依据中具有一定的临床应用价值。

4 结 论

2 型糖尿病患者血清 C1q、Th17/CD4⁺T、sICAM-1 表达水平变化与出现微量蛋白尿水和早期肾功能降低独立相关,均可作为预测微量蛋白尿出现和肾功能降低的因素,三者的检测对 DN 的早期诊断和预后评价可能具有重要临床应用价值。

参考文献

- [1] 曾龙驿,江玮.重视糖尿病肾病发生机制的研究[J].中华医学杂志,2016,96(17):1313-1314.
- [2] 童国玉,朱大龙.糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J].中国实用内科杂志,2017,37(3):211-216.
- [3] 冯晓琳,张楠,汪俊军.血清补体 C1q 及其抗体检测的临床意义研究进展[J].临床检验杂志,2016,34(4):287-289.
- [4] 欧阳春,张里克,卢远航,等. Th17 细胞与糖尿病肾病的相关性研究[J].医学综述,2016,22(10):1978-1980.
- [5] 郭丽婷,高志红,葛焕琦.2 型糖尿病患者外周血 microRNA-155、细胞核因子- κ B 和可溶性细胞间黏附分子-1 的表达及其与血管并发症的关系研究[J].中国糖尿病杂志,2017,25(3):213-217.
- [6] 董霞,韩睿,杨薇,等.血浆 CysC、Hcy、sICAM-1 对糖尿病肾病早期检测的临床价值[J].重庆医科大学学报,2016,41(11):1142-1146.
- [7] ALBERTI K G, ZIMMET P Z. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of (下转第 2364 页)

对献血者的血清骨代谢生化标志物水平与 BMD 没有造成明显影响,进一步研究发现,男性高频多次单份机采献血者与健康男性的骨量情况和维生素 D₃ 情况均较低,且构成比例一致,提示对于对应年龄的男性,应加强对钙营养的宣传和钙剂的合理补充。

参考文献

[1] 孙连明. 献血者健康检查相关标准和规程的理解与实施要点[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(7): 710-714.

[2] HOLICK M F, BINKLEY N C, BISCHOFF-FERRARI H A, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an endocrine society clinical practice guideline[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(1): 1911-1930.

[3] 中华医学会骨质疏松和骨矿盐疾病分会. 2017 年原发性骨质疏松诊治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2017, 33(10): 890-913.

[4] DAS S S, CHAUDHARY R, KHETAN D, et al. Calcium and Magnesium levels during automated plateletpheresis in normal donors[J]. Trans Med, 2005, 15(3): 233-236.

[5] BOLAN C D, GREER S E, CECCO S A, et al. A comprehensive analysis of citrate effects during plateletpheresis in normal donors[J]. Transfusion, 2001, 41(9): 1165-1171.

[6] BOLAN CD, CECCO S A, YAU Y Y, et al. A randomized placebo-controlled study of oral Calcium carbonate supplementation in plateletpheresis: II metabolic effects[J]. Transfusion, 2003, 43(10): 1414-1422.

[7] 褚晓凌, 侯建明, 林豪, 等. 柠檬酸盐抗凝剂对献血者骨代谢平衡的短期影响[J]. 中国实验血液学杂志, 2010, 18(3): 785-789.

[8] AMREIN K, KATSCHNIG C, SIPURZYNSKI S A, et al. Apheresis affects bone and mineral metabolism[J].

Bone, 2010, 46(3): 789-795.

[9] GRAU K, SENTHIL K V, ROSTGAARD K, et al. Is there an association between frequent apheresis donation and risk of fractures: a retrospective cohort analysis from Sweden[J]. Transfusion, 2017, 57(2): 390-396.

[10] CHEN Y, HOU J, CHEN G, et al. Calcium supplementation attenuates citrate-related changes in bone metabolism: a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers[J]. Bone, 2011, 49(3): 506-512.

[11] TAYLOR N, WALTER E. Blood transfusion and filter set requirements with citrate anticoagulation compared with heparin in renal replacement therapy[J]. J Intensive Care Soc, 2016, 17(4): 357.

[12] 黄春秀, 李卓成, 刘远智, 等. 标准化干预方式预防柠檬酸盐抗凝剂对血小板捐献者骨代谢的影响[J]. 中国现代医药杂志, 2017, 19(12): 55-58.

[13] 熊恺轩, 孙革, 卢亮, 等. 不同钙剂对男性多次双份机采献血者影响的研究[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(5): 540-542.

[14] 熊恺轩, 孙革, 卢亮, 等. 碳酸钙口服片和碳酸钙咀嚼片对多次机采血小板男性献血者血清 Ca²⁺ 和甲状旁腺激素水平的影响[J]. 国际输血及血液学杂志, 2017, 40(5): 397-402.

[15] 杨莉丽, 于雪梅, 陈培红, 等. 健康中年男性人体成分对骨密度的影响[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014, 20(3): 242-246.

[16] LU H K, ZHANG Z, KE Y H, et al. High prevalence of vitamin D insufficiency in China: relationship with the levels of parathyroid hormone and markers of bone turnover[J]. PLoS One, 2012, 7(11): e47264.

[17] NING Z W, SONG S F, MIAO L, et al. High prevalence of vitamin D deficiency in urban health checkup population[J]. Clin Nutri, 2016, 35(4): 859-863.

(收稿日期: 2019-02-20 修回日期: 2019-05-28)

(上接第 2360 页)

diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.

[8] 欧阳春, 张里克, 卢远航, 等. Th17 细胞与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 医学综述, 2016, 22(10): 1978-1980.

[9] 王雅依, 汪浩, 李晓玲, 等. 炎症指标与免疫学指标在糖尿病患者肾脏病变诊断与预后判断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(12): 49-52.

[10] 魏志敏, 马瑞霞, 邢广群, 等. 单纯性糖尿病肾脏损害的病理分型与国际标准的临床应用价值探讨[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2): 113-117.

[11] WADA J, MAKINO H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12(1): 13-26.

[12] FLYVBJERG A. The role of the complement system in diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(5): 311-318.

[13] 欧阳春, 张里克, 卢远航, 等. Th17 细胞与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 医学综述, 2016, 22(10): 1978-1980.

[14] 侯敬. 羟苯磷酸钙联合厄贝沙坦治疗早期糖尿病肾病对蛋白尿、血清炎症介质含量的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(18): 2181-2184.

[15] 马爱玲, 杨娜, 侯仰民. 前列腺素 E₁ 辅助治疗对糖尿病肾病患者的疗效及炎症因子抑制作用观察[J]. 中国药师, 2016, 19(5): 907-909.

(收稿日期: 2019-02-22 修回日期: 2019-06-02)