

• 论 著 •

血液透析治疗的糖尿病肾病患者 TGF- α 水平及与生化指标的相关性

杨红燕, 宁 涛[△], 张蒙娟, 贺 毅

(内蒙古自治区包头市中心医院内分泌科, 内蒙古包头 014040)

摘要:目的 探讨血液透析治疗的糖尿病肾病患者转化生长因子- α (TGF- α)水平及与生化指标的相关性。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月该院采用血液透析治疗的 60 例糖尿病肾病患者作为研究组,选取同期 60 例于该院进行体检的健康体检者作为对照组。分别在治疗前后对研究组患者尿量、尿蛋白、尿素氮、肌酐、尿酸、血红蛋白和清蛋白进行检测,同时检测对照组和研究组(治疗前后)血清 TGF- α 和表皮生长因子受体(EGFR)水平。对患者治疗前后的 TGF- α 、EGFR 水平与其他指标的相关性进行分析。结果 研究组患者血清 TGF- α 和 EGFR 水平明显高于对照组($P < 0.05$),血液透析治疗后患者血清 TGF- α 、EGFR 水平均明显下降($P < 0.05$)。血液透析治疗后患者尿量、尿蛋白、尿素氮、肌酐和尿酸水平明显下降($P < 0.05$),而残余肾功能、血红蛋白水平明显升高($P < 0.05$)。患者治疗前后的血清 TGF- α 、EGFR 水平与尿量、尿蛋白、尿素氮、肌酐和尿酸水平呈正相关($P < 0.05$),与血红蛋白水平呈负相关($P < 0.05$)。结论 血液透析治疗的糖尿病肾病患者 TGF- α 水平与反映肾损伤的生化指标具有相关性,可通过检测 TGF- α 水平判断患者肾功能。

关键词:糖尿病肾病; 血液透析; 转化生长因子- α ; 表皮生长因子受体

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.012

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2020)14-1710-04

文献标识码:A

Correlation between transforming growth factor-alpha level and biochemical indicators in patients with diabetic nephropathy treated by hemodialysis

YANG Hongyan, NING Tao[△], ZHANG Mengjuan, HE Yi

(Department of Endocrinology, Baotou Municipal Central Hospital, Baotou, Inner Mongolia 014040, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between the transforming growth factor- α (TGF- α) level and biochemical indicators in the patients with diabetic nephropathy treated by hemodialysis. **Methods** Sixty patients with diabetic nephropathy treated by hemodialysis in this hospital from January 2018 to January 2019 were selected as the study group, and contemporaneous 60 persons undergoing healthy physical examination in this hospital were selected as the control group. The urine volume, urine protein, urea nitrogen, creatinine, uric acid, hemoglobin and albumin in the study group were detected before and after treatment, at the same time, the levels of serum TGF- α and epidermal growth factor receptor (EGFR) were detected in the control group and study group (before and after treatment). Then the correlation between the levels of TGF- α and EGFR with other related indicators before and after treatment was analyzed. **Results** The levels of serum TGF- α and EGFR in the study group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$), and which after hemodialysis treatment were decreased significantly ($P < 0.05$). After hemodialysis treatment, the levels of urine volume, urine protein, urea nitrogen, creatinine and uric acid were significantly decreased ($P < 0.05$), while the residual renal function and hemoglobin level were significantly increased ($P < 0.05$). Serum TGF- α and EGFR levels were positively correlated with the urine volume, urine protein, urea nitrogen, creatinine and uric acid levels before and after treatment ($P < 0.05$), while negatively correlated with the hemoglobin level ($P < 0.05$). **Conclusion** The TGF- α level in the patients with diabetic nephropathy treated by hemodialysis has the correlation with the biochemical indicators reflecting the renal injury, thus detecting TGF- α level may judge the renal function of the patients.

Key words: diabetic nephropathy; hemodialysis; transforming growth factor- α ; epidermal growth factor receptor

作者简介:杨红燕,女,副主任医师,主要从事糖尿病足的诊疗研究。 [△] 通信作者, E-mail: NingTaotou@163.com。

本文引用格式:杨红燕,宁涛,张蒙娟,等. 血液透析治疗的糖尿病肾病患者 TGF- α 水平及与生化指标的相关性[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1710-1712.

糖尿病肾病是糖尿病最常见的微血管并发症之一,其病理生理改变为肾小球和肾小管肥大,肾小球基底膜增厚,肾纤维化以及肾功能丧失等^[1]。糖尿病肾病是终末期肾脏病发病的最主要原因^[2],而在我国,糖尿病肾病约占各种终末期肾脏病患者原发病因的 16.4%^[3]。糖尿病肾病以出现蛋白尿等肾损伤表现为主^[4]。目前血液透析是针对糖尿病肾病的主要治疗方法,通过血液透析可以有效改善患者的尿氮素和血清肌酐水平,降低患者的病死率^[5]。

转化生长因子- α (TGF- α)是表皮生长因子家族中的一个成员,有研究显示,利用 TGF- α 单克隆抗体对表皮生长因子受体(EGFR)进行阻断可以有效延缓糖尿病肾病的发展^[6]。本研究检测了血液透析前后糖尿病肾病患者肾损伤相关生化指标及血清 TGF- α 、EGFR 水平,分析 TGF- α 在血液透析治疗糖尿病肾病患者中的作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的 60 例糖尿病肾病患者作为研究对象(研究组),选取同期 60 例于本院进行体检的健康体检者作为对照组。研究组患者入选标准:(1)糖尿病诊断符合美国糖尿病学会制定的糖尿病诊断标准^[7];(2)经病理检查符合《肾活检病理诊断指导意见》中关于糖尿病肾病的诊断标准^[8]。排除标准:(1)预计生存期少于 3 个月者;(2)不能耐受血液透析治疗者;(3)同时患有肿瘤等其他疾病者。研究组和对照组的一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。本研究经本院伦理委员会同意且所有患者对本研究均知情同意。

表 1 研究组和对照组的一般资料对比			
组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
对照组	60	37/23	53.37 $\pm$ 7.41
研究组	60	39/21	55.27 $\pm$ 6.69
<i>t</i> / χ^2		0.144	1.474
<i>P</i>		0.705	0.143

1.2 方法

1.2.1 血液透析方法 透析仪器选择德国费森尤斯公司 4008s 聚砜膜透析器,膜面积 1.5 m²,试剂为碳酸氢盐透析液。透析液流量为 300 mL/min,血流量 200 mL/min,1 次/天,持续时间为 8 h,治疗 4 周为 1 个疗程,患者共治疗 2 个疗程。

1.2.2 生化指标检测 分别在患者治疗前后对 24 h 尿量变化进行监测(记录尿量),于清晨采尿和采血。采用贝克曼 AU 系列自动生化分析仪及配套试剂检测尿蛋白和尿素氮。血液离心提取血清后,采用奥林巴斯 AU680 生化分析仪及配套试剂对肌酐、尿酸、血红蛋白和清蛋白水平进行检测,评估残余肾功能。

1.2.3 血清 TGF- α 和 EGFR 水平检测 分别于患者治疗前后,健康体检者体检时清晨空腹采静脉血 5 mL,采用人 TGF- α 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒检测血清 TGF- α 水平,采用 EGFR ELISA 试剂盒检测血清 EGFR 水平。两种试剂盒购自美国 Thermal Fisher 公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,组内比较采用配对 *t* 检验;相关性分析采用 Pearson 相关。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组和对照组血清 TGF- α 和 EGFR 的检测结果比较 治疗前研究组患者的血清 TGF- α 和 EGFR 水平明显高于对照组($P<0.05$)。治疗后研究组患者血清 TGF- α 和 EGFR 水平明显下降,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 研究组和对照组血清 TGF- α 和 EGFR 的检测结果比较($\bar{x}\pm s$, μ g/L)				
组别	<i>n</i>	时间	TGF- α	EGFR
对照组	60		7.37 $\pm$ 2.85	5.19 $\pm$ 1.28
研究组	60	治疗前	23.76 $\pm$ 5.28	53.29 $\pm$ 6.72
	60	治疗后	13.45 $\pm$ 3.79	32.16 $\pm$ 5.10

表 3 治疗前后患者血清生化指标检测结果及残余肾功能比较($\bar{x}\pm s$)									
时间	<i>n</i>	尿量 (mL/24 h)	尿蛋白 (g/24 h)	尿素氮 (mmol/L)	肌酐 (μ mol/L)	尿酸 (μ mol/L)	残余肾功能 (mL/min)	血红蛋白 (g/L)	清蛋白 (g/L)
治疗前	60	732.98 $\pm$ 45.28	8.24 $\pm$ 1.72	34.12 $\pm$ 4.56	792.31 $\pm$ 68.27	529.64 $\pm$ 72.38	0.68 $\pm$ 0.29	80.38 $\pm$ 8.82	49.26 $\pm$ 9.37
治疗后	60	427.10 $\pm$ 41.37	5.27 $\pm$ 1.34	19.24 $\pm$ 2.57	462.14 $\pm$ 50.94	182.39 $\pm$ 48.24	0.99 $\pm$ 0.31	118.21 $\pm$ 14.27	52.71 $\pm$ 10.37
<i>t</i>		38.631	10.551	22.020	30.024	30.923	5.657	17.467	1.912
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.058

2.2 治疗前后患者血清生化指标检测结果及残余肾功能比较 治疗后患者尿量、尿蛋白、尿素氮、肌酐和尿酸水平明显下降,残余肾功能、血红蛋白水平明显

升高,治疗前后差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗前后清蛋白水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

2.3 治疗前后患者血清 TGF-α、EGFR 水平与各生化指标的相关性 在治疗前后,患者血清 TGF-α、EGFR 水平与尿量、尿蛋白、尿素氮、肌酐和尿酸水平均呈正相关($P<0.05$),与血红蛋白呈负相关($P<0.05$),与清蛋白无相关性($P>0.05$)。见表 4。

表 4 治疗前后血清 TGF-α 和 EGFR 水平与各生化指标的相关性分析($n=60$)

指标	TGF-α(治疗前)		TGF-α(治疗后)		EGFR(治疗前)		EGFR(治疗后)	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
尿量	0.286	0.027	0.387	0.002	0.314	0.015	0.339	0.008
尿蛋白	0.378	0.003	0.397	0.002	0.410	0.001	0.374	0.003
尿素氮	0.417	0.001	0.351	0.006	0.332	0.010	0.413	0.001
肌酐	0.518	<0.001	0.464	<0.001	0.297	0.021	0.357	0.005
尿酸	0.393	0.002	0.358	0.005	0.317	0.014	0.294	0.023
血红蛋白	-0.456	<0.001	-0.521	<0.001	-0.481	<0.001	-0.420	0.001
清蛋白	0.167	0.202	0.087	0.509	0.203	0.123	0.192	0.142

3 讨 论

目前,血液透析是治疗糖尿病肾病的最常用方法,其作用机制如下:使用与体内电解质水平相近的电解质溶液,通过弥散/对流的方式进行物质交换,清除患者体内的代谢产物及有毒物质而达到治疗的目的^[9]。经过血液透析后,糖尿病肾病患者尿氮素和肌酐等反映肾损伤的指标水平能够得到有效改善^[10]。本研究中,患者经过血液透析治疗后,尿量、尿蛋白、尿氮素、肌酐和尿酸水平明显下降($P<0.05$),清蛋白水平治疗前后差异无统计学意义($P>0.05$)。患者 24 h 尿蛋白排泄减少可能是由患者尿量减少而引起的。血红蛋白水平明显升高以及尿量、尿氮素、肌酐和尿酸水平的降低提示在治疗后患者的肾功能得到了明显改善。

糖尿病肾病肾损伤的主要部位是肾小球,其典型特征是足细胞损伤^[11]。足细胞特异性 EGFR 介导的信号转导途径在糖尿病肾病发生、发展过程中发挥着重要作用。TGF-α 是 EGFR 的特异性配体^[12]。本研究中,患者治疗后的 TGF-α 和 EGFR 水平均显著下降,提示经过血液透析治疗后患者肾小球足细胞的损伤得到缓解。

相关动物研究显示,在构建的糖尿病小鼠模型中,足细胞特异性 EGFR 敲除小鼠较野生型同源小鼠尿清蛋白/肌酐比值降低约 50%,且足细胞特异性 EGFR 敲除小鼠足细胞损伤程度显著减轻,提示在糖尿病肾病足细胞损伤机制中 EGFR 的激活起到了作用^[6]。本研究中患者治疗前后的 TGF-α 水平与大部分反映肾损伤的生化指标具有相关性,提示在血液透析治疗糖尿病肾病过程中,可通过检测 TGF-α 水平判断患者肾功能。阻断 EGFR 与 TGF-α 结合以阻止足细胞的损伤可能是延缓糖尿病肾病发展的重要影响因素。因此,控制 TGF-α 水平及阻断 TGF-α 与 EGFR 结合可能成为提高血液透析治疗糖尿病肾病

疗效的方法。

由于本研究仅对患者 TGF-α、EGFR 水平与生化指标的相关性进行了分析,因此具有一定的局限性。也有研究提出血液透析后患者 TGF-α 水平反而升高^[13-14]。研究人群的差异也会对研究结果产生影响。因此,要证实 TGF-α 与糖尿病肾病患者治疗效果的内在联系仍需要大量的临床数据。

4 结 论

综上所述,血液透析治疗糖尿病肾病患者 TGF-α 水平与反映肾损伤的生化指标具有相关性,可通过检测 TGF-α 水平判断患者肾功能。

参考文献

[1] NI W J, TANG L Q, WEI W. Research progress in signaling pathway in diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2015, 31(3): 221-233.

[2] BJORNSTAD P, CHERNEY D, MAAHS D M. Early diabetic nephropathy in type 1 diabetes: new insights[J]. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2014, 21(4): 279-286.

[3] LIU Z H. Nephrology in China[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 9(9): 523-528.

[4] MARIA L, GONZALE Z. Diabetic nephropathy: is it time yet for routine kidney biopsy[J]. World J Diabetes, 2013, 4(6): 245-255.

[5] 朱林勋. 血液透析治疗糖尿病合并肾病的临床疗效观察[J]. 临床医学工程, 2019, 26(3): 299-300.

[6] CHEN J, CHEN J K, HARRIS R C. EGF receptor deletion in podocytes attenuates diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(5): 1115-1125.

[7] MARATHE P H, GAO H X, CLOSE K L. American diabetes association standards of medical care in diabetes 2017[J]. J Diabetes, 2017, 9(4): 320-324.

[8] 邹万忠. 肾活检病理诊断标准指导意见[J]. 中华肾脏病杂志, 2001, 17(4): 270-275.

(下转第 1716 页)

TP 方案在降低中晚期宫颈癌患者血清 CA125、CA199 水平,以及降低其阳性率上具有更好的效果。CA125 是癌细胞的常见表达物,其分子结构为高分子糖类抗原,可诊断妇科恶性疾病,预测恶性肿瘤的预后。CA199 是消化道癌细胞分泌的糖类抗原,研究表明,卵巢癌、宫颈癌等女性患者血清 CA199 水平升高^[18]。袁建涛等^[18]研究表明,宫颈癌患者 CA125、CA199 水平明显高于健康者。吉洁等^[19]研究表明,宫颈上皮内瘤变患者与宫颈浸润癌患者的 CA125、CA199 水平均高于慢性宫颈炎患者。

4 结 论

综上所述,与 PF 同步放化疗相比,TP 方案在降低中晚期宫颈癌患者血清 CA125、CA199 水平上具有更好的效果,其临床疗效更佳。本研究后续将继续跟踪随访,比较 PF 和 TP 同步放化疗对宫颈癌患者远期疗效的影响。

参考文献

[1] LEE S. Integrated genomic and molecular characterization of cervical cancer[J]. Nature, 2017, 543(7645): 378-384.
[2] GAO Y L, ZHAO Z S, ZHANG M Y, et al. Long Non-coding RNA PVT1 facilitates cervical cancer progression via negative regulating of miR-424[J]. Oncol Res, 2017, 25(8): 1391-1398.
[3] 杨晓琳. ABCB1 基因多态性对乳腺癌患者多西他赛血液学毒性的影响[J]. 社区医学杂志, 2018, 16(7): 17-19.
[4] 印海娟, 胡金璘, 张林光, 等. HPV、CA125、CA153、CA199 联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 中国性科学, 2019, 28(12): 37-40.
[5] 刘淑荣, 廖革望. 局部晚期宫颈癌化疗联合放疗最佳模式探讨[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017, 24(3): 196-200.
[6] GUO J, YU J, SONG X, et al. Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. Open Med, 2017, 12(1): 131-137.

[7] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 宫颈癌诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(6): 613-622.
[8] 王博, 陈焕伟, 吕学文, 等. 贫血与晚期宫颈癌化疗疗效的相关性[J]. 现代肿瘤医学, 2018, 26(2): 285-288.
[9] 朱博, 王维琴, 吴彬, 等. HPV 检测在农村宫颈癌筛查中的作用[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(3): 170-174.
[10] 陆佳红, 张蕊, 陆丽红, 等. 新辅助化疗在 I b2 和 II a 期宫颈癌治疗中的疗效观察[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(3): 210-212.
[11] 潘海卿, 陈惠卿, 叶向红, 等. 宫颈癌放疗患者阴道冲洗装置的制作与应用[J]. 中华现代护理杂志, 2017, 23(18): 2433-2435.
[12] 史颖, 茹亚, 宋丽华, 等. 不同加量调强放疗方案在 II b~III b 期宫颈癌治疗中的疗效及安全性比较[J]. 安徽医药, 2018, 22(10): 1943-1946.
[13] 吴少敏, 关灵, 郑锐年, 等. ERCC1 核苷酸多态性 C118T 与中晚期宫颈癌患者顺铂耐药的相关性[J]. 广东医学, 2019, 40(1): 105-108.
[14] 肖鑫, 彭万仁, 汪超, 等. 紫杉醇联合顺铂方案同步放疗治疗局部进展期宫颈癌的疗效分析[J]. 癌症进展, 2017, 15(6): 682-684.
[15] 晁艳红, 杨广建, 齐丽娟, 等. 5-氟尿嘧啶及其衍生物抗肿瘤作用的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(1): 15-18.
[16] 梁俊英, 杨茂楠. 奈达铂分别联合紫杉醇脂质体以及紫杉醇治疗晚期食管癌的肿瘤负荷及毒副反应评价[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(8): 1102-1105.
[17] 袁秀英, 刘燕燕, 刘小媚, 等. 紫杉醇、卡铂化疗联合放疗在中晚期宫颈癌患者中的效果[J]. 广东医学, 2017, 38(1): 242-243.
[18] 袁建涛, 雷婷. 宫颈癌患者血清中肿瘤标志物检测的价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(6): 703-705.
[19] 吉洁, 申兴斌, 韩冰, 等. 肿瘤标志物、PTTG、VEGFR-3 及血流参数在宫颈病变中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2018, 28(30): 32-37.

(收稿日期: 2019-11-18 修回日期: 2020-02-11)

(上接第 1712 页)

[9] 李培斌. 糖尿病合并肾病血液透析临床分析[J]. 大家健康(学术版), 2014, 8(4): 166.
[10] 袁黎黎. 糖尿病合并肾病血液透析临床治疗效果观察[J/CD]. 临床医药文献杂志(电子版), 2017, 4(49): 14-16.
[11] YU S M, BONVENTRE J V. Acute kidney injury and progression of diabetic kidney disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(2): 166-180.
[12] 沈义兰, 丁涛, 梅小斌. 糖尿病肾病的生物治疗及研究进

展[J]. 药学服务与研究, 2018, 18(6): 401-405.
[13] 罗南萍, 杨道理, 孟建中, 等. TGF- α 与 IGF- II 在血液透析前后的变化及意义[J]. 免疫学杂志, 2000, 16(2): 134-135.
[14] 杨道理, 罗南萍, 孙晓明. CD95、Bcl-2 和 TGF- α 表达在慢性肾衰及血液透析患者的临床应用[J]. 放射免疫学杂志, 2005, 18(3): 161-163.

(收稿日期: 2019-12-18 修回日期: 2020-02-27)