

• 论 著 •

2 型糖尿病肾病血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能的关系及诊断价值

徐 亮,张洋洋[△],袁 海,王新杰,程 欢
襄阳市中心医院肾病内科,湖北襄阳 441000

摘 要:目的 探讨血清凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1(LOX-1)、基质金属蛋白酶抑制因子 3(TIMP3)与 2 型糖尿病肾病(T2DN)患者肾功能的相关性及对 T2DN 的诊断价值。方法 选择 2019 年 3 月至 2021 年 12 月该院收治的 T2DN 患者 117 例作为观察对象(DN 组),根据尿微量清蛋白/肌酐比值(ACR),将 T2DM 患者分为微量蛋白尿组 50 例(ACR:30~300 mg/g),大量蛋白尿组 67 例(ACR>300 mg/g),另选取同期单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者 118 例作为 T2DM 组(ACR<30 mg/g),另选择同期体检健康者 120 例作为对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清 LOX-1、TIMP3 水平。Pearson 法分析血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能指标相关性;多元逐步线性回归法分析血清 LOX-1、TIMP3 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LOX-1、TIMP3 对 T2DN 的诊断价值。结果 与对照组和 T2DM 组比较,DN 组患者血清 LOX-1 水平显著升高,TIMP3 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),T2DM 组血清 LOX-1 水平高于对照组,TIMP3 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);与微量蛋白尿组比较,大量蛋白尿组 T2DN 患者血清 LOX-1 水平显著升高,TIMP3 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$);相关性分析显示,T2DN 患者血清 LOX-1 与胱抑素 C(CysC)、尿素氮(BUN)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、肌酐(SCr)呈正相关,与肾小球滤过率(eGFR)呈负相关($P<0.05$),血清 TIMP3 水平与 CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr 呈负相关,与 eGFR 呈正相关($P<0.05$);多元线性回归分析显示,CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr、eGFR 是血清 TIMP3、LOX-1 的独立影响因素($P<0.05$);血清 LOX-1、TIMP3 联合诊断 T2DN 的灵敏度为 84.62%,特异度为 84.75%,曲线下面积(AUC)为 0.901(95%CI:0.855~0.936)。结论 T2DN 患者血清 LOX-1 水平升高、TIMP3 水平降低,且与 T2DN 严重程度有关,二者联合对 T2DN 有一定诊断价值。

关键词:凝集素样氧化低密度脂蛋白受体 1; 基质金属蛋白酶抑制因子 3; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.021

中图法分类号:R587.2

文章编号:1673-4130(2023)22-2801-06

文献标志码:A

Relationship between serum LOX-1 and TIMP3 levels and renal function in type 2 diabetic nephropathy and their diagnostic value

XU Liang,ZHANG Yangyang[△],YUAN Hai,WANG Xinjie,CHENG Huan
Department of Nephrology,Xiangyang Central Hospital,Xiangyang,
Hubei 441000,China

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1 (LOX-1),inhibitor of matrix metalloproteinase 3 (TIMP3) and renal function in patients with type 2 diabetic nephropathy (T2DN) and their diagnostic value for T2DN. **Methods** A total of 117 T2DN patients admitted to the hospital from March 2019 to December 2021 were regarded as observation objects (DN group). According to the urine microalbumin/creatinine ratio (ACR),the patients were grouped into the microalbuminuria group with 50 cases (ACR:30-300 mg/g) and the macroalbuminuria group with 67 cases (ACR>300 mg/g). Another 118 patients with simple type 2 diabetes mellitus (T2DM) were taken as the T2DM group (ACR<30 mg/g). Meantime,120 healthy people were taken as the control group. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was applied to detect the levels of serum LOX-1 and TIMP3. Pearson method was applied to analyze the correlation between the levels of serum LOX-1 and TIMP3 and renal function indexes. The influencing factors of serum LOX-1 and TIMP3 were analyzed by multiple stepwise linear regression. Receiver operating characteristic (ROC) curve was applied to analyze the diagnostic value of serum LOX-1 and TIMP3 for T2DN. **Results** Compared with the control group and T2DM group,the level of serum LOX-1 in the DN group was greatly increased,the level of TIMP3 was greatly decreased,and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The serum LOX-1 level in T2DM group was higher than that in the

control group, the serum TIMP3 level was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Compared with the microalbuminuria group, the level of serum LOX-1 of the T2DN patients in the macroalbuminuria group was greatly increased, the level of TIMP3 was greatly decreased, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). Correlation analysis showed that serum LOX-1 in T2DN patients was positively correlated with CystatinC (CysC), Blood urea nitrogen (BUN), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and creatinine (SCr), and negatively correlated with glomerular filtration rate (eGFR) ($P<0.05$), and the level of serum TIMP3 was negatively correlated with CysC, BUN, β_2 -MG, SCr, and positively correlated with eGFR ($P<0.05$). Multiple linear regression analysis showed that CysC, BUN, β_2 -MG, SCr and eGFR were independent influencing factors of serum TIMP3 and LOX-1 ($P<0.05$). The sensitivity of serum LOX-1 combined TIMP3 to diagnose T2DN was 84.62%, the specificity was 84.75%, and the area under the curve (AUC) was 0.901 (95%CI: 0.855—0.936). **Conclusion** Serum LOX-1 level is increased and TIMP3 level is decreased in T2DN patients, and they are related to the severity of T2DN. The combination of the two has certain diagnostic value for T2DN.

Key words: lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor 1; matrix metalloproteinase inhibitor 3; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病并发症之一,是发生肾衰竭的主要原因之一,约 6.5%~42.0%的糖尿病患者可并发肾脏疾病,因此对 DN 早期诊断并及时治疗显得尤为重要^[1-2]。凝集素样氧化低密度脂蛋白(ox-LDL)受体 1(LOX-1)可清除 ox-LDL,调节内皮细胞活化与转化等,有研究显示,LOX-1 与心肌梗死、类风湿关节炎等多种疾病病理有关^[3]。有研究显示,LOX-1 在 DN 中上调表达,与糖尿病肾小管间质损伤有关^[4]。基质金属蛋白酶抑制因子 3(TIMP3)是一种细胞外基质(ECM)结合蛋白,参与细胞生长和迁移、血管生成和凋亡等多种生理过程, TIMP3 在肾脏中表达升高, TIMP3 的表达缺失可促进 DN 的发生发展^[5]。有研究显示,上调 TIMP3 表达,可抑制高糖诱导的肾小管上皮细胞的纤维化^[6]。本研究通过检测血清 LOX-1、TIMP3 水平,分析其与 T2DN 病情、临床指标的关系,为 T2DN 的早期诊断及治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 3 月至 2021 年 12 月本院收治的 T2DN 患者 117 例作为观察对象(DN 组),其中男 68 例,女 49 例,年龄 51~75 岁,平均(63.50±8.70)岁,根据尿微量清蛋白/肌酐比值(ACR)^[7],将患者分为微量蛋白尿组 50 例(ACR:30~300 mg/g),大量蛋白尿组 67 例(ACR>300 mg/g)。

纳入标准:(1)符合 T2DN 诊断标准^[7];(2)患者临床资料完整;(3)均接受超声下肾组织穿刺活检;(4)签署知情同意书。排除标准:(1)糖尿病合并急慢性感染性疾病,或合并高渗性昏迷及酮症酸中毒等其他急性并发症(不排除糖尿病视网膜病变)患者;(2)1 型糖尿病患者;(3)急慢性肾小球肾炎、尿路感染等其他肾脏疾病患者;(4)免疫性疾病或感染患者;(5)恶性肿瘤或其他代谢性疾病患者。本研究获得医院医学伦理委员会批准,患者均知情并同意。

选取同期单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者 118 例作为 T2DM 组(ACR<30 mg/g),其中男 60 例,女 58 例,年龄 48~73 岁,平均(62.80±8.50)岁。另选取同期体检健康者 120 例作为对照组,其中男 65 例,女 55 例,年龄 47~77 岁,平均(64.10±8.30)岁。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 LOX-1、TIMP3 水平检测 采集各入组人员清晨空腹静脉血 5 mL,血液样本静置 0.5 h 后,2 000 r/min,离心 10 min,分离血清—80℃保存,待检。血清 LOX-1、TIMP3 水平检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,LOX-1 酶联免疫吸附测定试剂盒(E-EL-H1635c)及 TIMP-3 酶联免疫吸附测定试剂盒(E-EL-H1454c)均购自 Elabscience 公司,检测步骤严格按照相应试剂盒说明书进行。

1.2.2 其他资料收集 收集入组人员一般资料包括性别、年龄、体质指数(BMI)、舒张压、收缩压等,血清生化指标包括空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、胱抑素 C(CysC)、尿素氮(BUN)、血肌酐(SCr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、肾小球滤过率(eGFR)等。收集体检健康者及单纯 T2DM 患者性别、年龄等资料。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料采用例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能指标相关性;多元逐步线性回归法分析血清 LOX-1、TIMP3 的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LOX-1、TIMP3 对 T2DN 的诊断价值,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料及血清生化指标比较 对照组、

T2DM 组、DN 组之间年龄、性别、BMI、舒张压、收缩压比较,差异无统计学意义($P>0.05$);T2DM 组与 DN 组 HbA1c、FBG 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);与 T2DM 组比较,DN 组

HbA1c、FBG、CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr 水平显著升高,eGFR 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组一般资料及血清生化指标比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	男性	BMI(kg/m ²)	舒张压(mmHg)	收缩压(mmHg)	HbA1c(%)
对照组	120	64.10±8.30	65(54.17)	24.74±3.21	70.56±14.78	131.42±10.21	4.87±1.25
T2DM 组	118	62.80±8.50	60(50.85)	23.87±3.25	73.35±13.32	130.52±12.14	7.35±1.32*
DN 组	117	63.50±8.70	68(58.12)	24.32±3.47	74.28±12.40	133.43±13.31	9.28±1.41*#
χ^2/F		0.693	1.255	2.054	2.429	1.828	328.882
<i>P</i>		0.499	0.534	0.130	0.090	0.162	<0.001

组别	<i>n</i>	FBG (mmol/L)	CysC (mg/L)	BUN (mmol/L)	β_2 -MG (mg/L)	SCr (μ mol/L)	eGFR [(mL/(min·1.73 m ²))]
对照组	120	5.30±1.12	0.78±0.15	5.21±1.15	1.61±0.41	74.52±10.36	95.56±15.34
T2DM 组	118	7.52±1.25*	1.08±0.32	5.57±1.33	1.73±0.45	76.49±12.35	92.34±14.32
DN 组	117	9.75±1.32*#	1.83±0.61*#	7.78±2.34*#	4.58±1.12*#	93.36±13.43*#	60.52±11.76*#
<i>F</i>		386.509	210.233	80.354	618.880	86.261	228.542
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 T2DM 组比较,# $P<0.05$ 。

2.2 3 组血清 LOX-1、TIMP3 水平比较 DN 组患者血清 LOX-1 水平高于对照组和 T2DM 组,TIMP3 水平低于对照组和 T2DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$),T2DM 组血清 LOX-1 水平高于对照组、TIMP3 水平低于对照组,差异有统计学意义,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组血清 LOX-1、TIMP3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LOX-1(pg/mL)	TIMP3(pg/mL)
对照组	120	169.42±18.85	982.86±214.89
T2DM 组	118	180.85±24.85*	931.43±215.05*
DN 组	117	217.93±28.52*#	685.64±161.89*#
<i>F</i>		127.859	75.073
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 T2DM 组比较,# $P<0.05$ 。

2.3 不同严重程度 T2DN 患者血清 LOX-1、TIMP3 水平及肾功能指标比较 与微量蛋白尿组比较,大量蛋白尿组 T2DN 患者血清 LOX-1 水平、CysC、BUN、

β_2 -MG、SCr 水平显著升高,TIMP3 水平和 eGFR 水平显著降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3、表 4。

2.4 不同严重程度 T2DN 患者血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能指标相关性分析 相关性分析显示,微量蛋白尿和大量蛋白尿 T2DN 患者血清 LOX-1 与 CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr 均呈正相关,与 eGFR 均呈负相关($P<0.05$),血清 TIMP3 水平与 CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr 均呈负相关,与 eGFR 均呈正相关($P<0.05$),见表 5、表 6。

表 3 不同严重程度 T2DN 患者血清 LOX-1、TIMP3 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	LOX-1(pg/mL)	TIMP3(pg/mL)
微量蛋白尿组	50	186.52±25.67	783.66±147.38
大量蛋白尿组	67	241.37±27.31	612.49±153.61
<i>t</i>		11.024	6.066
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 4 不同严重程度 T2DN 患者肾功能指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	BUN(mmol/L)	β_2 -MG(mg/L)	SCr(μ mol/L)	eGFR [(mL/(min·1.73 m ²))]
微量蛋白尿组	50	1.52±0.46	7.18±2.09	4.25±0.87	86.36±12.76	72.64±12.73
大量蛋白尿组	67	2.06±0.72	8.22±2.52	4.83±1.31	98.58±13.93	51.47±11.04
<i>t</i>		4.641	2.372	2.714	4.864	9.608
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.008	<0.001	<0.001

表 5 微量蛋白尿 T2DN 患者血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能指标相关性分析

因子	LOX-1		TIMP3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CysC	0.657	<0.001	−0.430	0.002
BUN	0.597	<0.001	−0.473	0.001
β ₂ -MG	0.513	<0.001	−0.413	0.003
SCr	0.454	0.001	−0.645	<0.001
eGFR	−0.444	0.001	0.484	<0.001

表 6 大量蛋白尿 T2DN 患者血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能指标相关性分析

因子	LOX-1		TIMP3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CysC	0.540	<0.001	−0.525	<0.001
BUN	0.411	0.001	−0.526	<0.001
β ₂ -MG	0.406	0.001	−0.429	<0.001
SCr	0.464	<0.001	−0.534	<0.001
eGFR	−0.492	<0.001	0.518	<0.001

2.5 T2DN 患者血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能指标相关性 相关性分析显示, T2DN 患者血清 LOX-1 与 CysC、BUN、β₂-MG、SCr 呈正相关, 与 eG-

FR 呈负相关($P<0.05$), 血清 TIMP3 水平与 CysC、BUN、β₂-MG、SCr 呈负相关, 与 eGFR 呈正相关($P<0.05$), 见表 7。

表 7 T2DN 患者血清 LOX-1、TIMP3 水平与肾功能指标相关性分析

因子	LOX-1		TIMP3	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
CysC	0.451	<0.001	−0.508	<0.001
BUN	0.523	<0.001	−0.540	<0.001
β ₂ -MG	0.505	<0.001	−0.491	<0.001
SCr	0.471	<0.001	−0.554	<0.001
eGFR	−0.601	<0.001	0.395	<0.001

2.6 血清 LOX-1、TIMP3 分别与各指标的多元逐步线性回归法分析结果 以血清 LOX-1 为因变量, 将 CysC、BUN、β₂-MG、SCr、eGFR 为自变量, 行多元回归分析, 结果显示, CysC、BUN、β₂-MG、SCr、eGFR 是血清 LOX-1 的独立影响因素($P<0.05$)。见表 8。

以血清 TIMP3 为因变量, 将 CysC、BUN、β₂-MG、SCr、eGFR 为自变量, 行多元回归分析, 结果显示, CysC、BUN、β₂-MG、SCr、eGFR 是血清 TIMP3 的独立影响因素($P<0.05$)。见表 9。

表 8 T2DN 患者血清 LOX-1 影响因素的多元逐步线性回归法分析结果

自变量	β	<i>SE</i>	标准化 β	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
常量	4.342	0.617	—	7.679	<0.001	4.283(3.139~5.844)
CysC	50.137	0.066	0.208	2.096	0.041	0.017(0.007~0.039)
BUN	20.631	0.244	0.259	5.739	<0.001	0.543(0.249~1.183)
β ₂ -MG	30.475	0.236	0.237	3.904	<0.001	0.478(0.216~1.059)
SCr	40.292	0.187	0.214	3.278	0.001	0.115(0.184~0.072)
eGFR	10.625	0.107	−0.459	−7.082	<0.001	0.803(−1.076~−0.600)

注: —表示无数据。

表 9 T2DN 患者血清 TIMP3 影响因素的多元逐步线性回归法分析结果

自变量	β	<i>SE</i>	标准化 β	<i>t</i>	<i>P</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)
常量	4.076	0.583	—	7.158	<0.001	3.977(3.055~5.176)
CysC	30.285	0.177	0.206	4.071	<0.001	0.410(0.173~0.970)
BUN	20.472	0.229	0.230	5.108	<0.001	0.509(0.229~1.131)
β ₂ -MG	40.283	0.165	0.239	2.194	0.042	0.032(0.004~0.262)
SCr	10.594	0.261	0.247	6.887	<0.001	0.586(0.267~1.286)
eGFR	50.917	0.368	−0.204	2.516	0.028	0.593(−1.693~−0.208)

注: —表示无数据。

2.7 血清 LOX-1、TIMP3 对 T2DN 的诊断价值 血清 LOX-1 诊断 T2DN 的灵敏度为 79.49%, 特异度为 80.51%, 最佳截断值为 200.42 pg/mL, 曲线下面积 (AUC) 为 0.835(95% *CI*: 0.781~0.880, $P<0.01$)。血

清 TIMP3 诊断 T2DN 的灵敏度为 81.20%, 特异度为 75.42%, AUC 为 0.822(95% *CI*: 0.767~0.868, $P<0.01$), 最佳截断值为 808.40 pg/mL。血清 LOX-1、TIMP3 联合诊断 T2DN 的灵敏度为 84.62%, 特异度

为 84.75%，AUC 为 0.901(95%CI:0.855~0.936, $P<0.01$),见图 1。

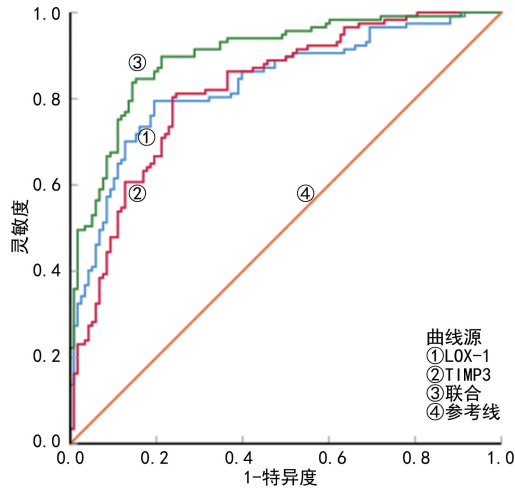


图 1 血清 LOX-1、TIMP3 水平对 T2DN 的诊断价值

3 讨论

DN 是糖尿病的微血管并发症之一,若治疗不及时,易发生肾衰竭,严重影响患者健康,肾功能下降是 DN 的主要表现。因此,早期筛查肾功能下降的危险因素,并进行早期诊断,对改善患者预后具有重要意义^[8-9]。

LOX-1 在正常生理情况下表达较低,多表达于血管内皮细胞,在病理条件下,LOX-1 表达于活化的血小板、血管平滑肌细胞、肾小球系膜细胞等,在糖尿病、冠心病、高血压、肾小球硬化等疾病中上调表达^[10-11]。已有多项报道显示,LOX-1 在 ox-LDL 诱导的肾小球系膜细胞和糖尿病小鼠肾脏皮质表达水平升高,LOX-1 是 DN 肾小球病变的关键基因之一^[12]。本研究结果显示,T2DN 患者血清中 LOX-1 水平相较于对照组和 T2DM 组显著升高,说明 LOX-1 参与 T2DN 发病过程,其水平升高可能通过影响肾小球系膜细胞,引发肾小球硬化导致肾功能损伤。LOX-1 可被促炎因子、ox-LDL、氧化应激等激活,在疾病的进展中发挥着重要作用,有研究显示,白细胞介素-1 β (IL-1 β)可促进人肾小球系膜细胞(HMCs)Ox-LDL 的摄取,并促进 LOX-1 表达,提示抗 LOX-1 治疗可能是治疗肾小球硬化的一个方向^[13]。本研究结果显示,大量蛋白尿组患者血清 LOX-1 水平显著高于微量蛋白尿组患者,且微量蛋白尿组和大量蛋白尿组患者血清 LOX-1 水平与肾功能指标 CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr 均呈正相关,与 eGFR 均呈负相关,表明血清 LOX-1 水平可能与肾脏损伤严重程度存在联系,推测 LOX-1 可介导血管内皮细胞的激活,细胞黏附因子(ICAM-1)等因子水平升高,引起内皮细胞损伤,导致肾脏损伤^[14]。

TIMP3 是一种影响炎症和纤维化的细胞外基质结合蛋白,可以抑制基质金属蛋白酶(MMPs),维持机体正常代谢及重组,TIMP3 的异常表达与慢性心

力衰竭、卵巢癌、动脉粥样硬化、DN 等多种疾病有关^[15-16]。本研究结果显示,DN 组患者血清 TIMP3 水平降低,说明 TIMP3 水平降低与 T2DN 有相关性。TIMP3 在 DN 肾组织和高糖刺激的足细胞中表达降低,上调 TIMP3 表达可抑制细胞凋亡与炎症反应^[17]。去整合素和金属蛋白酶(ADAM)17,参与慢性肾脏病和肾小球肾炎的发病机制,TIMP3 是 ADAM17 抑制剂,TIMP3/ADAM17 通路参与肥胖相关 T2DM 与动脉粥样硬化患者葡萄糖和脂肪稳态及血管炎症调控^[18]。因此,提示 TIMP3 在 T2DM 患者的肾损伤过程中扮演重要角色。本研究还发现,DN 组患者大量蛋白尿组 DN 患者血清 TIMP3 水平低于微量蛋白尿,且微量蛋白尿组和大量蛋白尿组患者血清 TIMP3 水平与肾功能指标 CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr 均呈负相关,与 eGFR 均呈正相关,说明与 T2DN 病情严重程度有关。给予糖尿病模型小鼠 TIMP 3N-末端结构域的新肽治疗后,小鼠蛋白尿显著下降,肾小球膜扩张和肾小球肥大减少,肾小球膜中细胞外基质沉积减少^[19]。这表明 TIMP3 可改善肾脏结构和功能,探究 TIMP3 参与肾损伤机制能够为临床治疗 DN 提供一个新的方向。

DN 的发生主要是由于机体长期处于糖代谢紊乱,引起肾脏微血管损伤,肾脏过滤血液负荷增加,引发肾小球硬化、肾小管间质纤维化等肾脏病理变化^[20]。目前常见肾功能指标包括 CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr,其中 CysC 是反映肾功能的灵敏度指标,不易受饮食、药物、年龄等因素影响,由机体有核细胞分泌,属于小质量分子,可自由出入肾小球滤过膜; β_2 -MG 主要用于检测肾脏内近端肾小管功能;SCr、BUN 值变化能反映肾小球的滤过功能,但其灵敏度不高,当肾小球损伤严重时,二者才会明显变化。因此,仍需要筛选出更为稳定、准确的标志物。本研究结果显示,T2DN 患者存在糖代谢异常与肾功能损伤,而研究表明,DN 的肾损伤程度与糖脂代谢异常呈正相关性^[21]。本研究经相关性分析显示,T2DN 患者血清 LOX-1 与 CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr 呈正相关,与 eGFR 呈负相关,血清 TIMP3 水平与 CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr 呈负相关,与 eGFR 呈正相关,且多元线性回归显示,CysC、BUN、 β_2 -MG、SCr、eGFR 是血清 LOX-1、TIMP3 的独立影响因素,表明 LOX-1、TIMP3 与 T2DN 患者的肾功能损伤密切相关,LOX-1、TIMP3 水平的监测在肾损伤诊断中具有重要的临床诊断参考价值,对诊断 T2DN 有重要意义。此外有研究发现,LOX-1 对子痫前期有一定预测价值,并认为其可作为子痫前期筛选依据^[22]。故本研究进一步分析发现,血清 LOX-1、TIMP3 联合检测 T2DN 的灵敏度为 84.62%,特异度为 84.75%,AUC 为 0.901(95%CI:0.855~0.936),高于单一指标检测结果,表明血清 LOX-1、TIMP3 水平联合检测对 T2DN 有较高诊断

价值。这表明将血清 LOX-1、TIMP3 联合检测应用于 T2DN 诊断中,提高了灵敏度、特异度,同时其评价效能得以提升,有助于早期诊断 T2DN 发生以指导临床工作。但本研究仅检测血液中 LOX-1、TIMP3 水平变化,未检测尿液中 LOX-1、TIMP3 水平变化为本研究不足之处,后续会继续对患者尿中指标进行检测,研究其临床应用价值。

综上所述,T2DN 患者血清 LOX-1 水平升高、TIMP3 水平降低,二者均与 T2DN 严重程度有关,二者联合对 T2DN 有一定诊断价值。本研究仍存在局限性,首先本研究样本量有限,且仅检测了血清 LOX-1、TIMP3 水平变化,没有分析肾组织 LOX-1、TIMP3 水平变化,导致说服力低;其次,本研究未对 LOX-1、TIMP3 参与调控 T2DN 的具体机制展开探讨,这也将是研究者们后续研究的方向,以期对 T2DN 病理机制解析以及靶向治疗提供参考,从而有助于改善 T2DN 患者预后。

参考文献

[1] SAMSU N. Diabetic nephropathy:challenges in pathogenesis,diagnosis,and treatment[J]. Biomed Res Int,2021,8(1):1-17.

[2] 魏晶,周冬梅,李培培,等. 甘油三酯/胱抑素 C 比值联合 3 项指标对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2022,45(1):58-64.

[3] HOFMANN A,BRUNSSEN C,WOLK S,et al. Soluble LOX-1:A novel biomarker in patients with coronary artery disease,stroke,and acute aortic dissection[J]. J Am Heart Assoc,2020,9(1):1-13.

[4] 宋光明,柴可夫,杜月光. LOX-1 和炎症因子在糖尿病肾病中的作用及糖肾颗粒早期干预研究[J]. 内蒙古中医药,2016,35(1):137-139

[5] CASAGRANDE V,FEDERICI M,MENGHINI R. TIMP3 involvement and potentiality in the diagnosis,prognosis and treatment of diabetic nephropathy[J]. Acta Diabetol, 2021,58(12):1587-1594.

[6] WANG F,GAO X,ZHANG R,et al. LncRNA TUG1 ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting miR-21 to promote TIMP3-expression[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2019,12(3):717-729.

[7] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014, 6(11):792-801.

[8] KARALLIEDDE J,WINOCOUR P,CHOWDHURY T A, et al. Clinical practice guidelines for management of hyperglycaemia in adults with diabetic kidney disease[J]. Diabet Med,2022,39(4):e14769.

[9] 吴红,王斌,李婷,等. 炎性指标在糖尿病肾病早期诊断中

的价值比较研究[J]. 中国全科医学,2021,24(33):4206-4210.

[10] YAN L,JIA Q,CAO H,et al. Fisetin ameliorates atherosclerosis by regulating PCSK9 and LOX-1 in apoE^{-/-}mice [J]. Exp Ther Med,2021,21(1):25-34.

[11] SON M,OH S,JANG J T,et al. Pyrogallol-phloroglucinol-6-bieckol on attenuates high-fat diet-induced hypertension by modulating endothelial-to-mesenchymal transition in the aorta of mice[J]. Oxid Med Cell Longev, 2021,2021(1):1-12

[12] XU Y,RUAN S,XIE H,et al. Role of LOX-1 in Ang II-induced oxidative functional damage in renal tubular epithelial cells[J]. Int J Mol Med,2010,26(5):679-690.

[13] LIU H,LI Y,LIN N,et al. Interleukin-1 β promotes Ox-LDL uptake by human glomerular mesangial cells via LOX-1[J]. Int J Med Sci,2020,17(8):1056-1061.

[14] 孔娇,刘传鑫,马宝南,等. 2 型糖尿病肾病肾小球病变关键基因的生物信息学研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2021,37(4):274-280.

[15] 冯敏,吕琦,林婷,等. 脂联素调控 miR-221/Timp3 信号对糖尿病肾病小鼠肾脏的保护作用[J]. 中国病理生理杂志,2021,37(8):1387-1393.

[16] CHEN R,ZHANG Y,ZHAO C. CHOP Increases TRIB3-Dependent miR-208 expression to potentiate vascular smooth muscle cell proliferation and migration by downregulating TIMP3 in atherosclerosis[J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2021,15(1):1-14.

[17] WANG L,LI H. MiR-770-5p facilitates podocyte apoptosis and inflammation in diabetic nephropathy by targeting TIMP3[J]. Biosci Rep,2020,40(4):1-11.

[18] ABU EL-ASRAR A M,AHMAD A,NAWAZ MI,et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase-3 ameliorates diabetes-induced retinal inflammation[J]. Front Physiol,2022, 12(1):1-14.

[19] CASAGRANDE V,IULIANI G,MENINI S,et al. Restoration of renal TIMP3 levels via genetics and pharmacological approach prevents experimental diabetic nephropathy[J]. Clin Transl Med,2021,11(2):1-19.

[20] LI X,LU L,HOU W,et al. Epigenetics in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai),2022,54(2):163-172.

[21] 毛春谱,张晓乐,刘春燕,等. 血清 Vaspin 水平与老年 2 型糖尿病肾病患者糖脂代谢和炎症因子的关系[J]. 中国老年学杂志,2019,39(18):4415-4418.

[22] 谢彬,李傲霜,万红芳,等. 外周血 LOX-1、PAPP-A 联合超声检查子宫动脉 PI 对子痫前期的预测价值[J]. 临床误诊误治,2021,34(3):96-100.