

· 临床研究 ·

血管黏附蛋白-1 在糖尿病肾病患者体内水平变化及意义*

冯庆国, 魏 凯, 杨万杰, 王 伟

(天津市第五中心医院重症医学科 300450)

摘要:目的 观察 2 型糖尿病(T2DM)患者血管黏附蛋白-1(VAP-1)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)水平变化,探讨其与糖尿病肾病(DN)发病关系。方法 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测 DN 组患者(40 例)、T2DM 组患者(39 例)血清 VAP-1、hs-CRP、生化法检测血糖(Glu)、高效液相比色法检测糖化血红蛋白(GHbA-1)水平并与健康对照组(46 例)比较。结果 VAP-1、hs-CRP、Glu、GHbA-1 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),DN 组 VAP-1、hs-CRP 水平高于 T2DM 组及健康对照组,且 T2DM 组 hs-CRP 水平高于健康对照组。T2DM 组内 VAP-1 与 hs-CRP、Glu 水平呈正相关($r = 0.568, 0.755; P < 0.05, 0.01$);hs-CRP 与 Glu、GHbA-1 水平呈正相关($r = 0.886, 0.475; P < 0.01, 0.05$)。Glu 与 GHbA-1 呈正相关($r = 0.471; P < 0.05$)。DN 组内 VAP-1 与 hs-CRP、GHbA-1、Glu 水平呈正相关($r = 0.521, 0.830, 0.454; P < 0.05, 0.01, 0.05$),hs-CRP 与 Glu 呈正相关($r = 0.690; P < 0.01$)。结论 T2DM 患者 Glu 及 GHbA-1 水平变化对 VAP-1、hs-CRP 升高存在影响,高 VAP-1 可致微血管病发生并影响患者肾功能,VAP-1 拮抗治疗是预防糖尿病并发症的重要方面。

关键词:糖尿病,2 型;糖尿病肾病;血管黏附蛋白-1;超敏 C 反应蛋白;糖化血红蛋白

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.21.007

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)21-2461-02

The clinical significance of changes of the serum vascular adhesion protein-1
in diabetic nephropathy with type 2 diabetes mellitus*

Feng Qingguo, Wei Kai, Yang Wanjie, Wang Wei

(Department of Critical Care Medicine, the Fifth Center Hospital of Tianjin, Tianjin 300450, China)

Abstract: Objective To investigate the changes of the serum vascular adhesion protein-1(VAP-1) and high sensitivity C reactive protein(hs-CRP) in diabetic nephropathy(DN) and the effects in the development of diabetic nephropathy. **Methods** 40 cases of DN were enrolled as the DN group, 39 cases of type 2 diabetes mellitus were enrolled as the T2DM group, and 46 cases of healthy persons were enrolled as the control group. The levels of the serum VAP-1 and hs-CRP were tested by ELISA, the blood glucose (Glu) was tested by autochemistry analyzer and the concentrations of glycosylated hemoglobin A-1(GHbA-1) was tested by high performance liquid chromatography(HPLC). All the results were compared with that of the control group. **Results** the differences of the levels of VAP-1, hs-CRP, Glu, GHbA-1 in different groups were statistically significant($P < 0.05$), the levels of VAP-1 and hs-CRP were higher in DN group than that of T2DM group and the control group, and the level of hs-CRP was higher in T2DM group than that of control group. The positive correlation was found in T2DM group between VAP-1 with hs-CRP and Glu($r = 0.568, 0.755, P < 0.05, 0.01$), hs-CRP with Glu and GHbA-1($r = 0.886, 0.475, P < 0.01, 0.05$), and Glu with GHbA-1($r = 0.471, P < 0.05$). In DN group, the level of VAP-1 has positive correlation with the levels of hs-CRP, GHbA-1, Glu($r = 0.521, 0.830, 0.454, P < 0.05, 0.01, 0.05$), the levels of hs-CRP has positive correlation with that of Glu($r = 0.690, P < 0.001$). **Conclusion** the changes of the levels of Glu and GHbA-1 in patients with T2DM could affect the increase of VAP-1 and hs-CRP, high content of VAP-1 could cause microangiopathy and renal function damage. Antagonist therapy of VAP-1 is important for the prevention of the DM complication.

Key words: diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathy; vascular adhesion protein-1; high-sensitivity C-reactive protein; glycosylated hemoglobin A-1

随着生活条件改善,2 型糖尿病(type 2 diabetic mellitus, T2DM)发病率逐年升高,随着患者病情延长,患者并发症发生已成必然,其中糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)对患者的生命存在威胁。目前认为该疾病的发生与患者微血管病变密切相关,但其发病机制复杂,作者对该类患者血管黏附蛋白-1(vascular adhesion protein-1, VAP-1)水平变化进行相关研究,以探讨其在 DN 发生过程中作用,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月至 2011 年 6 月本院肾内科收治的 T2DM 患者参照世界卫生组织(WHO)关于 T2DM 诊

断标准确诊,合并感染性疾病者均排除在外。其中, T2DM 组 39 例(男:20 例,女:19 例),年龄 46~92 岁,中位年龄 68 岁。DN 组参照 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准及内科学 DN 诊断标准确诊,纳入 40 例(男:22 例,女:18 例),年龄 44~86 岁,中位年龄 69 岁。健康对照组 46 例(男:27 例,女:19 例),年龄 44~82 岁,中位年龄 66 岁。

1.2 检测指标及方法 于清晨空腹静脉血 8 mL,形成血凝块后以 2 000 r/min 离心 20 min,分离血清,于 -80 ℃ 冰箱冻存,集中检测 VAP-1、超敏 C 反应蛋白(high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP)。血清 VAP-1、hs-CRP 水平采用酶联免疫吸

表 1 3 组 VAP-1、hs-CRP、Glu、GHbA-1 比较($\bar{x} \pm s$)

分组	n	VAP-1($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP($\mu\text{g/L}$)	Glu(mmol/L)	GHbA-1(%)
健康对照组	46	4.225 \pm 1.751	7.139 \pm 2.408	4.183 \pm 1.132	4.768 \pm 0.748
T2DM 组	49	5.593 \pm 1.483	13.976 \pm 5.815*	12.036 \pm 3.683*	5.475 \pm 0.969
DN 组	40	9.088 \pm 4.157 Δ ∇	11.468 \pm 3.449 Δ	9.432 \pm 3.386 Δ	9.411 \pm 3.001 Δ ∇

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; Δ : $P < 0.01$, 与对照组比较; ∇ : $P < 0.05$, 与 T2DM 组比较。

附法(ELISA)检测,检测试剂盒为 R&D 公司产品(上海沪峰生物科技有限公司提供),操作时严格按试剂盒说明进行。糖化血红蛋白(glycosylated HbA-1, GHbA-1)采用高效液相显色比色法检测,血糖(blood glucose, Glu)于采血当日采用全自动生化分析仪直接检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。组间比较采用单因素方差分析及 Q 检验,组内各指标采用 Pearson 直线相关分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组 VAP-1 等指标比较 DN 组、T2DM 组及健康对照组 VAP-1、hs-CRP、Glu、GHbA-1 组间差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组内各指标相关分析 健康对照组内各指标间无相关性。T2DM 组内 VAP-1 与 hs-CRP、Glu 水平呈正相关($r = 0.568, 0.755; P < 0.05, 0.01$),hs-CRP 与 Glu、GHbA-1 水平呈正相关($r = 0.886, 0.475; P < 0.01, 0.05$)。Glu 与 GHbA-1 呈正相关($r = 0.471; P < 0.05, 0.05$)。DN 组内 VAP-1 与 hs-CRP、GHbA-1、Glu 水平呈正相关($r = 0.521, 0.830, 0.454; P < 0.05, 0.01, 0.05$),hs-CRP 与 Glu 呈正相关($r = 0.690; P = 0.01$)。健康对照组内各指标间无相关性。

3 讨论

人体内 Glu 的变化可致患者体内内环境发生改变。有临床试验发现,口服葡萄糖 30 min 后患者血清 VAP-1 水平很快上升并持续 2 h,与胰岛素水平变化呈负相关,在 DM 患者内 VAP-1 与 HGA-1c 水平变化呈正相关^[1]。无论是急慢性 Glu 升高,都伴有血清 VAP-1 水平的升高。另有研究显示, T2DM 及糖耐异常者 MIF 水平明显升高,较白细胞介素-6(IL-6)、CRP、MIF 水平变化更能改变患者 Glu 水平变化, Glu 及胰岛素对 MIF 水平的表达有调节作用^[2-4]。本资料中, T2DM 及 DN 患者 VAP-1 高表达同样反应了 T2DM 患者高 Glu 状态下的炎症因子改变的状况,作者还发现该类患者 hs-CRP 高表达,说明高 Glu 状态对患者的影响是多方面的,而 VAP-1 与 Glu 水平及 hs-CRP 与 Glu 和 GHbA-1 水平呈正相关更说明 Glu 水平对 VAP-1、hs-CRP 的影响。VAP-1 由内皮细胞及其软骨组织产生的糖蛋白^[5],具有氨基脲氧化酶(SSAO)催化活性可致氨基酸氧化产生过氧化氢、铵、醛等物质,还可促进糖基化产物生成,加速动脉粥样硬化及肾病的发展^[6-7]。通过对 VAP-1 转基因鼠研究发现,SSAO 活性增高其转基因鼠糖摄入增加,不断增高的 SSAO 活性可致小鼠出现 DM 样症状及糖化终产物增加、动脉粥样硬化形成加速、DN 形成^[8]。由此分析,本研究中 DN 患者 VAP-1 高表达可能是促使该类患者肾功能不全的重要因素。另有文献报道,慢性肾脏性疾病患者血清 VAP-1 水平与患者尿清蛋白/肌酐比值成正相关,重度肾功能损害患者其血清 VAP-1 水平升高,更进一步说明 VAP-1 在 DN 发展过程中的作用^[9]。

近研究发现, VAP-1 具有促进交联、糖基化产物的形成、动脉粥样硬化形成及调节白细胞向炎症部位浸润的作用^[10]。Long-Evans 鼠注入 Streptozotocin 诱发糖尿病后,视网膜粒细胞浸润明显增加,注入 VAP-1 抑制剂 UV-002 可明显降低粒细胞的视网膜浸润^[11]。作者分析导致患者肾功能损害的原因亦可能与 VAP-1 诱导的炎症细胞对肾小球毛细血管的浸润有关。有文献报道,糖耐量试验过程中,口服葡萄糖 30 min 后,血清 VAP-1 水平上升并持续到 2 h,其 VAP-1 上升曲线下面积与年龄、性别、LDL、HGBA-1c、hs-CRP 明显相关^[12-14]。本研究也发现 T2DM 组及 DN 组 VAP-1 与 hs-CRP 表达均正相关。有研究发现,肥胖患者外周血单个核细胞(MNC)中 MIF、IL-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)和金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) mRNA 表达升高,血清 MIF、IL-6、TNF- α 、MMP-9 和 CRP 水平升高,而这些变化是通过细胞核内 NF- κ B 的升高及 I κ B- β 降低对炎症因子基因转录本的调控来实现的,炎症因子的异常表达而导致胰岛素抵抗^[15]。DM 患者是否也存在这样的炎症因子表达的调控途径,这有待于临床进一步研究。

参考文献:

- [1] Li HY, Wei JN, Lin MS, et al. Serum vascular adhesion protein-1 is increased in acute and chronic hyperglycemia [J]. Clin Chim Acta, 2009, 404(2): 149-153.
- [2] Herder C, Kolb H, Koenig W, et al. Association of systemic concentrations of macrophage migration inhibitory factor with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes: results from the Cooperative Health Research in the Region of Augsburg, Survey 4 (KORA S4) [J]. Diabetes Care, 2009, 29(2): 368-371.
- [3] Park KM, Byun JY, Kramers C, et al. Inducible nitric-oxide synthase is an important contributor to pro-longed protective effects of ischemic preconditioning in the mouse kidney [J]. J Biol Chem, 2011, 21(2): 12-13.
- [4] Dinarello CA. IL-18: a Th1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family [J]. J Allergy Clin Immunol, 2009, 13(3): 19-24.
- [5] Valente T, Solé M, Unzeta M. SSAO/VAP-1 protein expression during mouse embryonic development [J]. Dev Dyn, 2008, 237(9): 2585-2593.
- [6] 潘昌如, 刘会怡. 糖尿病患者血清可溶性血管黏附蛋白-1 检测的临床意义 [J]. 西南国防医药, 2012, 22(3): 246-248.
- [7] Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury [J]. J (下转第 2465 页)

点尿道及黏膜,有利于黏膜纵形和环形生长,缩短恢复时间,减少 BNC 的发生率^[14]; (2)膀胱颈后唇一定要切平整,最好在膀胱处于空虚状态下观察膀胱颈口有足够宽敞,使后尿道与三角区处于同一水平即可,消除“门槛”现象,但膀胱颈部勿电切过深,尽量避免膀胱颈部穿孔或术中损伤前列腺包膜,减少术后发生 BNC 可能; (3)TURP 时应使用电切和纯切割电流,不使用汽化,力求准确快速切割及止血,避免术中电流强度过大,电凝面积过大、过深。作者通常电切使用功率为 120 KW,膀胱颈和精阜尖一般降为 100 KW,电凝功率为 60 KW; (4)行 TUIBN 时在膀胱颈 5、7 点位一定要彻底切断膀胱颈环状纤维,深达脂肪层,彻底敞开膀胱颈口,从而完全解除膀胱颈纤维化、膀胱颈环状纤维张力增高造成的膀胱出口梗阻。

本研究表明,小体积前列腺增生患者采用 TURP 治疗的 54 例中有 6 例术后发生 BNC,发生率为 11%,而采用 TURP 联合 TUIBN 治疗的 50 例患者术后发生 BNC,发生率为 4%,说明采用联合治疗后 BNC 的发生率明显低于 TURP 组,两组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。本研究还表明,对小体积前列腺增生患者,联合组较 TURP 组能明显降低 IPSS 评分、增加了 Qmax、减少了 PVR,治疗效果优于 TURP 组。

参考文献:

- [1] 杨勇,吴士良,段继宏,等. 前列腺重量与膀胱出口梗阻相关性的研究[J]. 中华泌尿外科杂志,1999,20(1):44-46.
- [2] 周芳坚,齐范,申鹏飞,等. 小体积前列腺增生所致膀胱颈部梗阻的诊治体会[J]. 中华泌尿外科杂志,1998,19(2):104-106.
- [3] Levin RM, Haugaard N, Mogavero L, et al. Biochemical evaluation of obstructive bladder dysfunction in men secondary of BPHP: a preliminary report[J]. Urology, 1999, 53(2):446-450.
- [4] 龚旻,尹庆同,胡巍,等. 经尿道前列腺电汽化术及等离子电切术后 5 年疗效随访[J]. 中华泌尿外科杂志,2012,33(5):364-368.

- [5] 邹全信,侯四川,刘志杰,等. 经尿道前列腺电切术后发生膀胱颈挛缩的多因素分析[J]. 国际泌尿系统杂志,2012,32(1):53-55.
- [6] Riehm M, Knes JM, Heisey D, et al. Transurethral resection versus incision of the prostate: a randomized, prospective study[J]. Urology, 1995, 45(5):768-775.
- [7] Orandi A. Transurethral incision of the prostate[J]. J Urol, 1973, 110(2):229-231.
- [8] Tkocz M, Prajsner A. Comparison of long-term results of transurethral incision of the prostate with transurethral resection of the prostate, in patients with benign prostatic hyperplasia[J]. Neurourol Urodyn, 2002, 21(2):112-116.
- [9] Yang Q, Peters TJ, Donovan JL, et al. Transurethral incision compared with transurethral resection of the prostate for bladder outlet obstruction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Urol, 2001, 165(5):1526-1532.
- [10] Al-Singary W, Arya M, Patel HR. Bladder neck stenosis after transurethral resection of prostate: does size matter [J]. Urol Int, 2004, 73(3):262.
- [11] 潘柏年,陶然,杨勇,等. 经尿道治疗小前列腺增生引起的膀胱出口梗阻[J]. 中华泌尿外科杂志,2000,21(5):291-293.
- [12] 李新,张家华,吴晓军,等. 选择性前列腺切除联合膀胱颈切开治疗小体积前列腺增生的临床研究[J]. 局解手术学杂志,2011,20(2):130-132.
- [13] 武广平,厉波. 经尿道前列腺电切加膀胱颈内切开治疗小体积前列腺增生[J]. 临床泌尿外科杂志,2009,24(11):874,880.
- [14] 季惠翔,贾晋伟,宋彩萍,等. 良性前列腺增生术后膀胱颈挛缩的诊治[J]. 重庆医学,2008,37(13):1398-1399.

(收稿日期:2013-01-19 修回日期:2013-04-09)

(上接第 2462 页)

- [7] Biol Chem, 2009, 27(3):4135-4142.
- [8] 程英琳. 血清 Hcy, IL-6 及 hs-CRP 水平在 2 型糖尿病肾病患者中的变化及临床意义[J]. 中国医药指南, 2012, 10(12):23-25.
- [9] Lin MS, Li HY, Wei JN, et al. Serum vascular adhesion protein-1 is higher in subjects with early stages of chronic kidney disease[J]. Clin Biochem, 2012, 41(16/17):1362-1367.
- [10] 林平,黄胜. 糖尿病肾病患者糖化血红蛋白和尿微量白蛋白联合检测的意义[J]. 海峡预防医学杂志, 2012, 18(2):89-92.
- [11] Noda K, Nakao S, Zandi S, et al. Vascular adhesion protein-1 regulates leukocyte transmigration rate in the retina during diabetes[J]. Exp Eye Res, 2009, 89(5):774-781.
- [12] Ichimura T, Hung CC, Yang SA, et al. Kidney injury mol-

ecule-1(Kim-1): a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2011, 286(31):552-563.

- [13] Ghanim H, Aljada A, Hofmeyer D, et al. Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state[J]. Circulation, 2004, 110(12):1564-1571.
- [14] Mirjan MT, Stephan JLB, Vishal SV, et al. Tubular kidney injury molecule-1 in protein-overload nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 291(3):456-464.
- [15] Li HY, Lin MS, Wei JN, et al. Change of serum vascular adhesion protein-1 after glucose loading correlates to carotid intima-medial thickness in non-diabetic subjects[J]. Clin Chim Acta, 2009, 403(1/2):97-101.

(收稿日期:2013-01-08 修回日期:2013-05-28)