

糖尿病肾病患者尿 mindin 水平与肾功能损伤程度的相关性研究

王保群

作者单位:050091 石家庄市,河北师范大学附属医院检验科

【摘要】 目的 探讨糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)患者尿 mindin 水平与肾功能损伤程度的关系。**方法** 选择张家口市地方防治所和张家口市第二医院 2012 年 8 月至 2014 年 8 月体检或就诊的 200 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,按 24 h 尿蛋白定量水平将其分为 3 组:正常蛋白尿组(24 h 尿蛋白定量 < 30 mg)87 例,微量蛋白尿组(30 mg ≤ 24 h 尿蛋白定量 < 300 mg)62 例,大量蛋白尿组(24 h 尿蛋白定量 ≥ 300 mg)51 例。测定患者的身高、体重、血压等基础指标,及尿 mindin、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h postprandial glucose, 2 hPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)等实验室指标,计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, eGFR),并对上述指标进行统计学分析。**结果** 基础资料分析中,除疾病严重程度随着病程的延长而增加,且差异有统计学意义($P < 0.05$)外,其余指标组间比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。BUN、血 Cr、eGFR 和尿 mindin 水平组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),且除 eGFR 随着肾损伤程度的加重而降低之外,其余指标均显著升高。尿 mindin 水平与病程、BUN、血 Cr、24 h 尿蛋白定量均呈正相关关系($r = 0.462, 0.435, 0.336, 0.631, P < 0.05$),而与 eGFR 呈负相关关系($r = -0.436, P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示尿 mindin、病程、FPG、2 hPG、HbA1c、BUN、血 Cr 和 eGFR 均为 2 型糖尿病肾功能损伤的危险因素,其中尿 mindin 的危险系数最高(OR = 2.061, 95%CI 为 1.363~3.116)。**结论** 尿 mindin 水平可反映 DN 患者的肾功能损伤程度,具有较好的临床应用价值。

【关键词】 2 型糖尿病;糖尿病肾病;尿 mindin;肾功能;肌酐;血尿素氮

doi: 10.3969/j.issn.1674-7151.2015.01.003

Correlation of urinary mindin level with renal function injury degree in patients with diabetic nephropathy

WANG Bao-qun. Department of Clinical Laboratory, the Affiliated Hospital of Hebei Normal University, Shijiazhuang 050091, China

【Abstract】 Objective To discuss the relationship between urinary mindin level and renal function injury degree in patients with diabetic nephropathy. **Methods** 200 cases of type 2 diabetes patients were selected as subjects of study from August 2012 to August 2014. All patients were divided into 3 groups according to the 24 h urinary albumin quantitation level: 87 cases in normal albuminuria group (24 h urinary albumin quantitation level < 30 mg), 62 cases in microalbuminuria group (30 mg ≤ 24 h urinary albumin quantitation level < 300 mg), and 51 cases in macroalbuminuria group (24 h urinary albumin quantitation level ≥ 300 mg). Basic data like height, weight, blood pressure and laboratorial indicators like urinary mindin, fasting plasma glucose (FPG), 2 h postprandial glucose (2 hPG), hemoglobin A1c (HbA1c), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Cr) were detected. Glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. All data were analyzed statistically. **Results** In basic data, all index had no statistical significance except course of disease ($P < 0.05$). The levels of BUN, blood Cr, eGFR and urinary mindin were all had statistical significance in three groups ($P < 0.05$). The levels of BUN, blood Cr and urinary mindin were increased as the degree of renal injury exacerbation except eGFR. There were positive correlation among urinary mindin, cause of disease, BUN, blood Cr and 24 h urinary albumin quantitation levels ($r = 0.462, 0.435, 0.336, 0.631, P < 0.05$). There was negative correlation between urinary mindin and eGFR ($r = -0.436, P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that the urinary mindin, cause of disease, FPG, 2 hPG, HbA1c, BUN, blood Cr and eGFR were all risk factor of renal function damage in patients with type 2 diabetes mellitus, and the highest risk coefficient was urinary mindin (OR = 2.061, 95% CI was 1.363~3.116). **Conclusion** Urinary mindin level can reflect the renal function injury degree in DN patients, which has better clinical application value.

【Key words】 Type 2 diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Urinary mindin; Renal function; Creatinine; Blood urea nitrogen

近年来糖尿病在全球的患病率显著增加, 据国际糖尿病联盟统计, 预计到 2030 年全球糖尿病患者将达 5 亿人^[1]。目前我国 20 岁以上的成年人糖尿病患病率为 9.7%, 患病总数达 9240 万, 为世界上糖尿病患病人数最多的国家^[1,2]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 是 2 型糖尿病常见的慢性微血管并发症, 是导致肾功能衰竭的常见原因。随着 2 型糖尿病患病率的逐年上升, DN 已成为终末期肾病的主要原因之一, 同时也是 2 型糖尿病患者生活质量下降和病死率升高的主要原因之一^[3]。目前对于 DN 的病因机制尚不完全清楚, 研究^[4,5]表明足细胞损伤是 DN 的主要发病机制之一, 尿 mindin 水平与足细胞损伤密切相关。本文研究探讨 DN 患者尿 mindin 水平与肾功能损害程度的相关性, 旨在为 DN 的临床早期诊断、检测和疗效评估提供新的实验室依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料 收集 2012 年 8 月至 2014 年 8 月于张家口市地方病防治所和张家口第二医院体检或就诊的 200 例 2 型糖尿病患者, 其中男性 110 例, 女性 90 例, 平均年龄(57.3±9.2)岁。按 24 h 尿蛋白定量将其分为 3 组, 其中正常蛋白尿组(24 h 尿蛋白定量 < 30 mg)87 例, 微量蛋白尿组(30 mg ≤ 24 h 尿蛋白定量 < 300 mg)62 例, 大量蛋白尿组(24 h 尿蛋白定量 ≥ 300 mg)51 例。患者入选标准: 符合 1999 年 WHO 的 2 型糖尿病诊断标准, 年龄小于 70 岁, 性别不限。排除标准: 急慢性肾小球肾炎、急慢性感染性疾病、高血压、急性脑卒中、急性心肌梗死、风湿性关节炎、系统性红斑狼疮等导致尿微量白蛋白/肌酐比值升高的疾病。所有入选对象均记录年龄、性别、身高、体重、血压和心率等基础资料, 并计算体重指数(body mass index, BMI), 公式如下

$$\text{BMI}(\text{kg}/\text{m}^2) = \text{体重}(\text{kg}) / \text{身高}(\text{m})^2$$

1.2 仪器与试剂 24 h 尿蛋白定量、血肌酐(creatinine, Cr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、餐后 2 h 血糖(2 h postprandial glucose, 2 hPG)、糖化血红蛋白(hemoglobin A1c, HbA1c)和血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C) 检测采用日本奥林巴斯 AU400 全自动生化分析仪检测, 试剂盒为北京利德曼生化技术有限公司生产。尿 mindin 含量测定采用泰仕特分光光度计检测, 试剂盒为上海逸峰生物科技有限公司生产。

1.3 方法 患者于清晨空腹抽取静脉血检测 FPG、HbA1c、BUN、Cr 指标, 于餐后 2 h 抽取静脉血检测 2 hPG。同时收集患者晨尿 5 ml, 离心 20 min 后取上清

液检测尿 mindin 含量, 尿 mindin 含量采用 ELISA 法检测, 并以尿 Cr 浓度进行校正, 计算尿 mindin 相对含量, 公式如下

$$\text{尿 mindin 相对含量}[\text{ng}/(\text{mL} \cdot \mu\text{mol} \cdot \text{L})] = \text{尿 mindin}(\text{ng}/\text{mL}) / \text{尿 Cr}(\mu\text{mol}/\text{L})$$

根据 Cys C 计算肾小球滤过率^[6](glomerular filtration rate, eGFR), 公式如下

$$\text{eGFR}[\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)] = 86.7 / \text{Cys C} - 4.2$$

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件分析实验数据。计量资料呈正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用方差分析进行组间比较; 呈偏态分布时以中位数和四分位数表示, 采用秩和检验进行组间比较。计数资料以百分数表示, 采用卡方检验进行组间比较。尿 mindin 水平与肾功能损害程度的相关性分析采用 Spearman 相关性分析。肾功能损害的危险因素分析采用 Logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基础资料的比较 三组患者除肾损伤严重程度随着病程的延长而加重, 且差异有统计学意义($P < 0.05$)外, 其余各指标比较, 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 1。

2.2 三组患者各指标检测结果比较 三组患者 BUN、血 Cr 和尿 mindin 水平均随着肾损伤程度的加重而升高, eGFR 则随着肾损伤程度的加重而降低, 且组间比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。而 FPG、2 hPG 和 HbA1c 水平组间差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表 2。

2.3 尿 mindin 与其他指标的相关性分析 尿 mindin 水平与病程、BUN、血 Cr 和 24 h 尿蛋白定量呈正相关关系 ($r = 0.462, 0.435, 0.336, 0.631, P$ 均 < 0.05), 与 eGFR 呈负相关关系 ($r = -0.436, P < 0.05$)。在校正血糖的影响后, 尿 mindin 水平与病程、BUN、Cr、24 h 尿蛋白定量和 eGFR 均有相关性 ($r = 0.457, 0.423, 0.416, 0.626, -0.433, P$ 均 < 0.05)。

2.4 多因素回归分析 以 24 h 尿蛋白定量 ≥ 30 mg 作为 2 型糖尿病患者肾功能损伤的标准, 将病程、FPG、2 hPG、HbA1c、BUN、血 Cr、eGFR 和尿 mindin 纳入 Logistic 回归模型进行多因素分析, 结果显示尿 mindin、病程、BUN、血 Cr 和 eGFR 是 2 型糖尿病患者肾功能损害的危险因素, 其中尿 mindin 危险系数最高 ($\text{OR} = 2.061, P < 0.01$), 见表 3。

3 讨论

DN 是 2 型糖尿病常见的慢性微血管并发症,

表 1 基础资料分析

组别	例数	年龄 (岁)	男性 [n(%)]	身高 (cm)	体重 (kg)	BMI (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	心率 (次/min)	病程 (年)
正常蛋白尿组	87	56.2±9.5	48(55.2)	166.7±7.3	72.2±11.1	26.0±3.1	123.5±11.1	78.9±6.9	74.4±7.9	6.2±3.8
微量蛋白尿组	62	57.5±8.9	34(54.8)	166.1±7.8	72.6±11.4	26.3±3.3	124.2±10.6	79.2±6.6	75.2±8.4	7.3±3.9
大量蛋白尿组	51	58.8±9.1	28(54.9)	166.9±7.5	72.9±11.5	26.2±3.3	122.9±11.2	80.1±6.7	74.5±8.1	10.7±4.2
统计值	-	1.308	0.002	0.184	0.065	0.168	0.199	0.517	0.192	21.453
P 值	-	0.273	0.999	0.184	0.937	0.845	0.820	0.597	0.826	0.000

表 2 实验室检查指标分析

组别	例数	FPG (mmol/L)	2 hPG (mmol/L)	HbA1c (%)	BUN (mmol/L)	血 Cr (μmol/L)	eGFR [ml/(min·1.73m ²)]	尿 mindin [ng/(mL·μmol·L)]
正常蛋白尿组	87	8.1±2.1	12.1±4.3	8.3±1.2	5.1±1.2	70.1±14.3	102.2±21.5	163(116, 243)
微量蛋白尿组	62	8.4±2.7	12.9±4.9	8.6±1.1	5.7±1.3	78.5±14.8	85.8±22.3	329(178, 436)
大量蛋白尿组	51	8.2±2.5	12.2±4.7	8.3±1.4	9.3±2.1	203.6±21.6	41.1±23.7	431(225, 915)
统计值	-	0.284	0.598	1.283	133.398	1170.039	122.071	-3.827
P 值	-	0.753	0.551	0.280	0.000	0.000	0.000	0.000

表 3 2 型糖尿病患者肾功能损伤危险因素 Logistic 回归分析

项目	β 值	SE	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
病程	0.583	0.217	7.218	0.005	1.791	1.171~2.741
FPG	0.089	0.287	0.096	0.753	1.093	0.623~1.918
2 hPG	0.105	0.523	0.040	0.824	1.111	0.398~3.096
HbA1c	0.113	0.305	0.137	0.246	1.120	0.616~2.036
BUN	0.462	0.231	4.001	0.329	1.587	1.009~2.496
血 Cr	0.481	0.215	5.005	0.026	1.618	1.061~2.466
eGFR	-0.646	0.324	3.975	0.042	0.524	0.278~0.989
尿 mindin	0.723	0.211	11.741	0.001	2.061	1.363~3.116

是终末期肾脏疾病的主要病因^[3]。近年来研究^[7]发现,足细胞损伤在 DN 蛋白尿的发生发展过程中起着十分重要的作用。足细胞是防止血浆蛋白丢失的最后屏障,是 DN 的主要发病机制之一。足细胞损伤使肾小球滤过屏障通透性增加,导致蛋白尿发生,而蛋白尿的产生又加重了足细胞损伤,形成恶性循环。mindin 在肾脏的表达主要位于足细胞,由损伤的足细胞合成,与足细胞的损伤密切相关,有望成为 DN 足细胞损伤的新型标志物^[8,9]。免疫反应的激活和氧化应激在 DN 的发生、发展过程中起着关键的作用,而 mindin 是启动非特异性免疫反应所必需的细胞外基质蛋白^[10-14]。以往研究^[15-17]显示尿 mindin 水平升高早于尿白蛋白/Cr 比值升高,说明 mindin 可能是足细胞损伤的早期标记物和即时指标。因此, mindin 是 DN 肾功能损伤的关键物质,其水平可以更准确地反映肾功能损伤的严重程度。

本文对三组不同程度肾损伤的糖尿病患者基础资料进行分析并比较,结果 2.1 显示三组患者的病程随着肾损伤程度的加重而延长,且差异有统计学意义($P < 0.05$),而其余指标差异均无统计学意义($P > 0.05$)。说明随着糖尿病患者患病时间的延长,合并出现肾脏损伤的可能性越大,病情也越严重。因此,早期发现肾脏损伤并准确评估损伤程度是预防和控制 DN 的有效措施。

本文研究结果 2.2 显示,三组患者的 BUN、血 Cr、eGFR 和尿 mindin 水平组间比较差异均有统计学意义($P < 0.05$),且除 eGFR 随着肾脏损伤程度的加重而降低外,其余指标均呈逐渐上升趋势;而三组间 FPG、2 hPG 和 HbA1c 水平差异均无统计学意义($P > 0.05$)。相关性分析表明,尿 mindin 水平与病程、BUN、血 Cr 和 24 h 尿蛋白定量呈正相关关系,与 eGFR 呈负相关关系,且在校正血糖的影响

后, 这种相关性仍然存在, 说明 DN 患者尿 mindin 水平与 DN 患者的血糖水平无关, 而仅与肾损伤程度有关, 且尿 mindin 水平越高, 肾损伤程度越严重。

Logistic 回归分析结果显示, 尿 mindin 水平、病程、BUN、血 Cr 和 eGFR 均为糖尿病肾功能损伤的危险因素, 其中尿 mindin 水平的危险性最高 (OR=2.061), 这与 Frush 等^[17]的研究结果相一致。因此, 尿 mindin 可有效反映糖尿病患者肾功能损伤的严重程度, 监测糖尿病患者的尿 mindin 水平可预测 DN 的发病风险, 评估肾脏损伤的严重程度。

综上所述, 尿 mindin 水平可反映 DN 患者肾功能损伤的严重程度, 对 2 型糖尿病患者早期诊断 DN 具有较好的临床应用价值。

4 参考文献

- 1 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南. 北京大学医学出版社, 第 1 版, 2011, 1-47.
- 2 Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med*, 2010, 362: 1090-1101.
- 3 Hakim FA, Ptueger A. Role of oxidative stress in diabetic kidney disease. *Med Sci Monit*, 2010, 16: A37-A48.
- 4 廖钰, 夏宁. Mindin: 糖尿病肾病足细胞损伤的新型标记物. 国际内分泌代谢杂志, 2012, 32: 18-20.
- 5 Bian ZY, Wei X, Deng S, et al. Disruption of mindin exacerbates cardiac hypertrophy and fibrosis. *Journal of molecular medicine*, 2012, 90: 895-910.
- 6 Macisaac RJ, Tsalamandris C, Thomas MC, et al. Estimating glomerular filtration rate in diabetes: a comparison of cystatin-C and creatinine-based methods. *Diabetologia*, 2006, 49: 1686-1689.
- 7 Mattsson S, Thomas BJ. Development of methods for body composition studies. *Phys Med Biol*, 2006, 51: R203-R228.

- 8 Guleng B, Lian YM, Ren JL. Mindin is upregulated during colitis and may activate NF-kappaB in a TLR-9 mediated manner. *World journal of gastroenterology*, 2010, 16: 1070-1075.
- 9 Murakoshi M, Tanimoto M, Gohda T, et al. Mindin: a novel marker for podocyte injury in diabetic nephropathy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26: 2153-2160.
- 10 Larios JA, Marzolo MP. Novel aspects of the apolipoprotein-E receptor family: regulation and functional role of their proteolytic processing. *Frontiers in Biology*, 2012, 7: 113-143.
- 11 Li Y, Cao C, Jia W, et al. Structure of the F-spondin domain of mindin, an integrin ligand and pattern recognition molecule. *EMBO*, 2009, 28: 286-297.
- 12 Zhang Y, Guo B, Bi R. Ovarian cancer: biomarker proteomic diagnosis in progress. *Appl Biochem Biotechnol*, 2012, 168: 910-916.
- 13 Watson AL, Rahmann EP, Moriarity BS, et al. Canonical Wnt/beta-catenin Signaling Drives human schwann cell transformation, progression, and tumor maintenance. *Cancer Discov*, 2013, 3: 674-689.
- 14 Kiyomoto H, Rafiq K, Mostofa M, et al. Possible underlying mechanisms responsible for aldosterone and mineralocorticoid receptor-dependent renal injury. *J Pharmaeol Sci*, 2008, 108: 399-405.
- 15 Aoki K, Kotani S, Ichinohe T, et al. Acute renal failure associated with systemic polyoma BK virus activation in a patient with peripheral T-cell lymphoma. *Int J Hematol*, 2010, 92: 638-641.
- 16 Salman IM, Sattar MA, Abdullah NA, et al. Renal ischemic injury affects renal hemodynamics and excretory functions in Sprague Dawley rats: Involvement of renal sympathetic tone. *Renal Failure*, 2010, 32: 96-102.
- 17 Frush S, Li Z, Potts EN, et al. The role of the extracellular matrix protein mindin in airway response to environmental airways injury. *Environ Health Perspect*, 2011, 119: 1403-1406.

(收稿日期: 2015-02-07)

(本文编辑: 李霏)

消 息

欢迎订阅《实用检验医师杂志》

《实用检验医师杂志》2009 年 12 月创刊, 刊号: CN 11-5864/R, ISSN 1674-7151, 季刊, 国内外公开发行人, 邮发代号: 6-245, 10.00 元/期, 全年定价 40 元。欢迎单位和个人在当地邮局或《实用检验医师杂志》编辑部订阅, 也可通过中国医师协会检验医师分会网站 (www.cmdal.org; www.cmdal.com) 信箱及本刊编辑平台 (www.cjocp.com; www.cjocp.org) 订阅。

