

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.21.015

文章编号: 1005-8982 (2019) 21-0076-05

几丁质酶 1 和热休克蛋白 72 对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值

岳新¹, 陈燕芳²

(1. 河南中医药大学第一附属医院 内分泌科, 河南 郑州 450004;
2. 郑州澍青医学高等专科学校, 河南 郑州 450064)

摘要: **目的** 探讨几丁质酶 1 和热休克蛋白 72 对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值。**方法** 选取河南中医药大学第一附属医院 2 型糖尿病患者 180 例, 根据 24 h 尿白蛋白排泄率 (UAER) 分为糖尿病无肾病组 55 例、早期糖尿病肾病组 61 例及临床糖尿病肾病组 64 例。另选取同期于该院体检的健康志愿者 50 例为健康对照组。比较各组受试者的血清几丁质酶 1、热休克蛋白 72 及肾功能相关指标, 并作指标间的相关性分析, 并采用受试者操作特征 (ROC) 曲线分析几丁质酶 1、热休克蛋白 72 对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值。**结果** 糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组血清几丁质酶 1、热休克蛋白 72、尿酸 (UA) 及糖化血红蛋白 (HbA1c) 水平均高于健康对照组 ($P < 0.05$), 且糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组的上述指标水平均呈逐渐上升趋势。几丁质酶 1、热休克蛋白 72 与 UA、HbA1c 呈正相关 ($P < 0.05$)。几丁质酶 1 与热休克蛋白 72 诊断 2 型糖尿病肾病的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.762 和 0.815, 敏感性和特异性均 > 0.7 。**结论** 2 型糖尿病肾病血清几丁质酶 1 与热休克蛋白 72 水平升高, 且与肾功能指标存在相关性, 两者有助于 2 型糖尿病肾病的早期诊断。

关键词: 糖尿病肾病; 尿白蛋白排泄率; 几丁质酶 1; 热休克蛋白 72; 早期诊断

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

Early diagnostic value of chitinase 1 and heat shock protein 72 in patients with type 2 diabetic nephropathy

Xin Yue¹, Yan-fang Chen²

(1. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou, Henan 450004, China; 2. Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou, Henan 450064, China)

Abstract: Objective To explore the early diagnostic value of chitinase 1 and heat shock protein 72 in type 2 diabetic nephropathy. **Methods** According to the difference of the 24 h urinary albumin excretion rate (UAER), 180 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into diabetic without nephropathy group with 55 cases, early diabetic nephropathy group with 61 cases and clinical diabetic nephropathy group with 64 cases. Another 50 healthy volunteers who were underwent physical examination in our hospital at the same time were selected as healthy control group. The levels of serum chitinase 1, heat shock protein 72 and renal function related indexes in each group were compared, and the correlation among indexes was analyzed, and the early diagnostic value of chitinase 1 and heat shock protein 72 in type 2 diabetic nephropathy was analyzed by receiver operating characteristics (ROC) curve. **Results** The levels of serum chitinase 1, heat shock protein 72, uric acid (UA) and glycosylated hemoglobin

(HbA1c) in diabetic without nephropathy group, early diabetic nephropathy group and clinical diabetic nephropathy group were higher than those in the healthy control group ($P < 0.05$). The levels of the above indicators in diabetic without nephropathy group, early diabetic nephropathy group and clinical diabetic nephropathy group were all increasing gradually. Chitinase 1 and heat shock protein 72 were positively correlated with UA and HbA1c (all $P < 0.05$). The ROC-AUC of chitinase-1 and heat shock protein were 0.762 and 0.815 respectively, and the sensitivity and specificity were above 0.7. **Conclusions** The levels of serum chitinase 1 and heat shock protein 72 in type 2 diabetic nephropathy are increase significantly, and they are correlation with renal function indexes. Both may contribute to early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy.

Keywords: diabetic nephropathies; urinary protein excretion rate; chitinase 1; HSP72 heat-shock proteins; early diagnosis

临床上糖尿病的发病率相对较高, 给社会及患者家属造成不同程度的负担。2 型糖尿病在所有糖尿病中占比约为 90%, 而 2 型糖尿病肾病是该病患者最为常见的一种慢性并发症, 由于 2 型糖尿病肾病后期会不可逆转的发展为终末期肾病, 在一定程度上增加致残率和病死率, 对患者的生命健康安全造成严重影响^[1-2]。2 型糖尿病肾病患者主要临床表现包括由糖代谢紊乱、血压升高等引起的血流动力学变化, 且在病程延长的过程中症状更为严重^[3]。既往, 临床上主要采用微量尿蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rate, UAER)、血清肌酐等指标对早期 2 型糖尿病肾病进行诊断, 然而上述指标容易受到饮食、肾损伤程度等多种因素的影响, 从而导致其无法准确地诊断患者的病情, 存在一定的局限性^[4]。而随着相关研究的逐渐深入, 有学者发现几丁质酶 1^[5]、热休克蛋白 72^[6] 相比传统指标可更早反映肾功能损害。鉴于此, 本研究通过探讨几丁质酶 1、热休克蛋白 72 在 2 型糖尿病肾病中的表达及其临床意义, 旨在为临床 2 型糖尿病肾病的早期诊断及病情严重程度评估提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2016 年 3 月—2017 年 12 月河南中医药大学第一附属医院内分泌科收治的 2 型糖尿病患者 180 例为研究对象。纳入标准: ①所有患者符合中华医学会糖尿病学分会所制定的 2 型糖尿病相关诊断标准^[7]; ②年龄 >40 岁; ③临床病历资料完整; ④入院前未接受任何相关治疗。排除标准: ①合并肝、肺、心等脏器功能严重障碍者; ②先于糖尿病发病的慢性肾炎、类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮及泌尿系统感染; ③伴有神经系统疾病或交流沟通障碍者; ④合并其他原因导致的慢性肾脏病; ⑤急性心脑血管疾病、创伤、感染、应激状态等其他可引起热休克蛋白 72 升

高的情况。将所有患者根据 24 h UAER 不同分为糖尿病无肾病组 (UAER < 30 mg/24 h) 55 例、早期糖尿病肾病组 (UAER 为 30 ~ 300 mg/24 h) 61 例及临床糖尿病肾病组 (UAER \geq 300 mg/24 h) 64 例^[8]。另选取同期于本院体检的健康志愿者 50 例作为健康对照组。研究经本院医学伦理委员会批准, 患者及其家属知情并签署知情同意书。各组受试者年龄、性别、体重指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP)、合并高血压例数等一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 研究方法

各组受试者入院后均采集清晨空腹静脉血 5 ml, 离心获取血清保存于 -80°C 冰箱冷冻保存待检。分别采用酶联免疫吸附试验 (enzyme linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清几丁质酶 1、热休克蛋白 72 水平, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行, 相关试剂盒均购自上海酶联生物有限公司。采用日立 7180 全自动生化仪分析尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、肌酐 (Creatinine, Cr)、尿酸 (uric acid, UA) 以及糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c) 水平。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 20.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 LSD- t 检验; 计数资料以构成比或例数表示, 比较采用 χ^2 检验; 相关性采用 Pearson 相关性分析, 采用 ROC 曲线分析早期诊断价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般临床资料比较

各组性别、年龄、BMI、SBP、DBP、合并高血压例数比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 甘油三

酯 (TG)、总胆固醇 (TC) 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临

床糖尿病肾病组 TG、TC 高于健康对照组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组一般临床资料的比较

组别	<i>n</i>	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	TG/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC/(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	SBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	DBP/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	合并高血压/例
健康对照组	50	28/22	55.72 ± 11.10	23.01 ± 5.21	1.71 ± 0.65	3.72 ± 1.52	117.57 ± 14.41	79.09 ± 7.05	10
糖尿病无肾病组	55	29/26	57.58 ± 12.47	24.34 ± 5.11	2.43 ± 0.81 [†]	4.81 ± 1.73 [†]	117.24 ± 15.36	79.61 ± 7.05	12
早期糖尿病肾病组	61	33/28	59.26 ± 12.05	24.41 ± 4.31	2.53 ± 0.98 [†]	4.92 ± 1.95 [†]	120.24 ± 18.83	79.88 ± 7.52	13
临床糖尿病肾病组	64	34/30	59.70 ± 10.48	24.64 ± 3.17	2.68 ± 1.12 [†]	5.24 ± 1.89 [†]	122.37 ± 18.39	80.99 ± 7.63	13
χ^2/F 值		0.136	1.391	1.376	9.223	7.235	1.182	0.696	0.072
<i>P</i> 值		0.987	0.246	0.251	0.000	0.000	0.317	0.556	0.995

注: † 与健康对照组比较, $P < 0.05$ 。

2.2 各组血清几丁质酶 1 和热休克蛋白 72 水平比较

各组血清几丁质酶 1 和热休克蛋白 72 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组血清几丁质酶 1 与热休克蛋白 72 均高于健康对照组 ($P < 0.05$); 糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组的血清几丁质酶 1 和热休克蛋白 72 水平逐渐上升。见表 2。

2.3 各组肾功能指标比较

各组 BUN、Cr、UA、HbA1c 水平比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组 BUN、Cr、UA、HbA1c 水平高于健康对照组 ($P < 0.05$); 糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组 UA、HbA1c 水平逐渐上升。见表 3。

2.4 几丁质酶 1、热休克蛋白 72 与肾功能指标的相关性

经 Pearson 相关分析显示, 几丁质酶 1 与 UA、HbA1c 呈正相关 ($r = 0.597$ 和 0.606 , 均 $P = 0.000$),

表 2 各组血清几丁质酶 1 和热休克蛋白 72 水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	几丁质酶 1/(ng/ml)	热休克蛋白 72/(pg/ml)
健康对照组	50	30.06 ± 5.19	38.80 ± 14.00
糖尿病无肾病组	55	37.48 ± 5.76 ^①	60.04 ± 10.35 ^①
早期糖尿病肾病组	61	53.27 ± 10.98 ^{①②}	102.68 ± 30.15 ^{①②}
临床糖尿病肾病组	64	73.38 ± 18.63 ^{①②③}	182.72 ± 35.14 ^{①②③}
<i>F</i> 值		149.931	363.803
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注: ①与健康对照组比较, $P < 0.05$; ②与糖尿病无肾病组比较, $P < 0.05$; ③与早期糖尿病肾病组比较, $P < 0.05$ 。

表 3 各组肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN/(mmol/L)	Cr/(μ mol/L)	UA/(μ mol/L)	HbA1c/%
健康对照组	50	4.72 ± 1.07	67.44 ± 11.64	300.80 ± 55.32	4.20 ± 1.03
糖尿病无肾病组	55	7.14 ± 1.49 ^①	86.36 ± 13.13 ^①	333.09 ± 91.45 ^①	8.47 ± 2.02 ^①
早期糖尿病肾病组	61	7.26 ± 1.25 ^①	87.56 ± 14.09 ^①	357.08 ± 94.39 ^{①②}	9.89 ± 2.17 ^{①②}
临床糖尿病肾病组	64	7.35 ± 1.33 ^①	88.21 ± 14.54 ^①	404.96 ± 98.20 ^{①②③}	11.73 ± 5.27 ^{①②③}
<i>F</i> 值		49.771	28.786	14.334	55.196
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注: ①与健康对照组比较, $P < 0.05$; ②与糖尿病无肾病组比较, $P < 0.05$; ③与早期糖尿病肾病组比较, $P < 0.05$ 。

与 BUN、Cr 无相关性 ($r=1.214$ 和 2.012 , $P=0.261$ 和 0.196); 热休克蛋白 72 与 UA、HbA1c 呈正相关 ($r=0.352$ 和 0.522 , $P=0.001$ 和 0.000), 与 BUN、Cr 无相关性 ($r=2.523$ 和 2.689 , $P=0.172$ 和 0.154)。

2.5 几丁质酶 1、热休克蛋白 72 对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值

以健康对照组、糖尿病无肾病组为阴性样本, 早

期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组为阳性样本, 再将几丁质酶 1 和热休克蛋白 72 2 项指标水平划分成 8 个组段, 建立 ROC 诊断分析模型。ROC 曲线结果显示, 几丁质酶 1、热休克蛋白 72 具有较高的 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值, 在其理论阈值 (分别为 42 ng/ml , 75 pg/ml) 处, 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 $0.7 \sim 0.8$, 敏感性和特异性 >0.7 。见表 4 和图 1。

表 4 几丁质酶 1、热休克蛋白 72 的 ROC 曲线参数

指标	AUC	理论阈值	敏感性	特异性	约登指数
几丁质酶 1	0.762	42 ng/ml	0.726	0.749	0.475
热休克蛋白 72	0.815	75 pg/ml	0.793	0.741	0.534

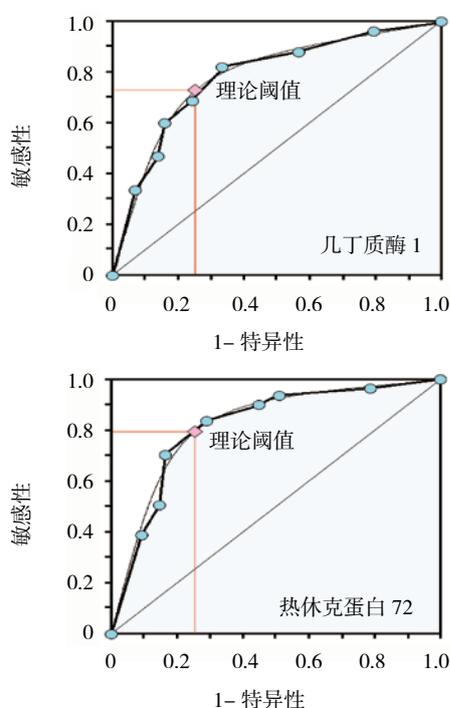


图 1 几丁质酶 1、热休克蛋白 72 的 ROC 曲线

3 讨论

近年来, 随着人们生活水平的不断提高以及人口老龄化问题的日益加重, 2 型糖尿病的发病率正呈逐年升高趋势, 从而导致 2 型糖尿病肾病的发病率也相应增加^[9-10]。2 型糖尿病肾病是导致 2 型糖尿病患者死亡的重要原因之一, 该类患者主要临床特征为持续的尿白蛋白升高且伴有不同程度的肾功能降低, 最终引发肾衰竭, 需予以透析治疗或肾脏移植, 预后不佳^[11-12]。因此, 寻找一种有效的早期诊断方式显得尤为重要。迄今为止, 2 型糖尿病肾病的具体发病机制尚未完全

明确, 大多数学者认为因高血糖导致的代谢紊乱及血流动力学异常是引发 2 型糖尿病肾病的重要因素^[13-14]。既往临床上主要是将 BUN、Cr、内生肌酐清除率等作为诊断 2 型糖尿病肾病的重要标志物, 然而上述指标的改变通常具有滞后性, 部分患者在上述指标发生异常之前便已存在肾功能损害, 甚至已经发生不可逆性肾损害。由此, 寻找新的早期诊断标志物成为临床研究热点。其中全身内皮细胞功能障碍在肾脏的损伤过程中发挥着重要作用, 而几丁质酶 1 参与机体多种炎症反应, 包括内皮细胞功能障碍、心血管生成等^[15]。热休克蛋白 72 在多种因素引发的肾小管损伤中存在明显表达, 是早期反映急性肾小管损伤的重要分子之一^[16]。由此, 本文通过研究上述 2 项指标在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值, 以期为临床 2 型糖尿病肾病的诊断、治疗及预后评估提供新的靶点和思路。

本研究结果发现, 健康对照组、糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组的血清几丁质酶 1 与热休克蛋白 72 水平均呈逐渐上升趋势, 说明 2 型糖尿病肾病患者几丁质酶 1 与热休克蛋白 72 水平存在高表达, 提示上述 2 项指标可能在 2 型糖尿病肾病的发生、发展过程中起着至关重要的作用。几丁质是广泛存在于自然界的一种含氮多糖类生物性高分子, 是人体健康以及生存必须的第 6 元素, 有助于改善人体健康状态, 且具有免疫激活与免疫抑制的双向免疫调节作用, 有利于改善糖尿病^[17]。因此, 笔者认为几丁质酶 1 可能是通过降低机体内几丁质水平, 从而抑制机体免疫机能活性, 继而促进糖尿病肾病的发生、发展。热休克蛋白 72 是临床上广泛用以反映器官缺血再灌注损伤的敏感指标之一, 通过监测其水平的变化不但可早期发现肾小管缺血损伤, 同时也可在一定程

度上鉴别肾损伤类型,因此热休克蛋白 72 可能成为 2 型糖尿病肾病早期诊断的有效指标之一^[18-19]。此外,糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组 BUN、Cr、UA、HbA1c 水平均高于健康对照组;且健康对照组、糖尿病无肾病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组 UA、HbA1c 水平也均呈逐渐上升趋势。UAER 水平与机体肾损伤关联密切,随着 UAER 的逐渐升高,机体各项肾功能指标水平升高,提示机体肾功能损伤进一步加重^[20]。经 Pearson 相关性分析可得:几丁质酶 1、热休克蛋白 72 与 UA、HbA1c 均呈正相关。ROC 曲线分析结果显示,几丁质酶 1、热休克蛋白 72 对 2 型糖尿病肾病的敏感性和特异性 >0.7。提示了几丁质酶 1 与热休克蛋白表达水平与 2 型糖尿病患者各项肾功能评估指标存在着密切关联,可用作评估患者肾功能损伤的指标,且随着 2 项指标水平的不断升高,提示机体肾损伤程度加重,并且其在 2 型糖尿病患者体内表达较上述常规肾功能评估指标更早,该指标对 2 型糖尿病肾病具有较高的早期诊断价值。因此,在临床工作中可尝试将上述 2 项指标作为筛查早期 2 型糖尿病肾病的重要标志物。

综上所述,几丁质酶 1 与热休克蛋白 72 在早期 2 型糖尿病肾病中存在高表达,且与 UA、HbA1c 水平存在正相关,两者联合检测可能有助于 2 型糖尿病肾病的早期诊断和有利于临床治疗方案的制定,进一步达到改善患者预后的目的。

参 考 文 献:

- [1] 刘向荣,朴春丽,米佳,等.内质网应激在 2 型糖尿病发病机制中的研究进展[J].中国实验诊断学,2016,20(7):1193-1197.
- [2] CHEN Y, LIU P, CHEN X, et al. Effects of different doses of irbesartan combined with spironolactone on urinary albumin excretion rate in elderly patients with early type 2 diabetic nephropathy[J]. Am J Med Sci, 2018, 355(5): 418-424.
- [3] 赵锐,孟祥东,靳蕊霞,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病肾病的相关性探讨[J].中国现代医学杂志,2017,27(19):101-105.
- [4] LATIF H, IQBAL A, RATHORE R, et al. Correlation between serum uric acid level and microalbuminuria in type-2 diabetic nephropathy[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(6): 1371-1375.
- [5] MARSHALL S M. Screening for microalbuminuria: which measurement[J]. Diabetic Medicine, 2010, 8(8): 706-711.
- [6] EL-HORANY H E, ABD-ELLATIF R N, WATANY M, et al. NLRP3 expression and urinary HSP72 in relation to biomarkers of inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy patient[J]. IUBMB Life, 2017, 69(8): 623-630.
- [7] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J].中国糖尿病杂志,2014,22(8):2-42.
- [8] 高超,陈星华,潘阳彬,等.2 型糖尿病患者血尿酸与尿蛋白水平的相关性研究[J].中华肾脏病杂志,2014,30(1):35-40.
- [9] 刘敏杰,张晓平,谢春福,等.血清 Hcy 与 CysC 对早期 2 型糖尿病肾病的临床诊断价值分析[J].现代生物医学进展,2017,17(7):1360-1363.
- [10] 张善辉. RBP、 β_2 -MG 联合 Hcy 检测在 2 型糖尿病肾病早期病变中的诊断价值探讨[J].中国实验诊断学,2016,20(5):825-827.
- [11] 贾延伟,杨勇,曹伟,等.2 型糖尿病肾病肾功能, HbA1C, mALB 与血脂代谢的临床检测分析[J].检验医学与临床,2017,14(8):1164-1166.
- [12] 华瑞芳,刘勇,曾小兵,等.2 型糖尿病肾病血液透析患者感染病原菌分布及对肾功能影响的研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(13):2985-2987.
- [13] 欧红芹,祖磊,邹玲梅,等.2 型糖尿病肾病患者代谢指标变化研究[J].蚌埠医学院学报,2016,41(9):1158-1160.
- [14] 叶建华,周晓玲,陈孟华,等.肾脏血流动力学特点在鉴别早期糖尿病肾病中的价值[J].实用医学杂志,2013,29(3):440-442.
- [15] ŻURAWSKA-PLAKSEJ E, ŁUGOWSKA A, HETMAŃCZYK K, et al. Proteins from the 18 glycosyl hydrolase family are associated with kidney dysfunction in patients with diabetes type 2[J]. Biomarkers, 2015, 20(1): 52-57.
- [16] ORTEGA-TREJO J A, PÉREZ-VILLALVA R, BARRERA-CHIMAL J, et al. Heat shock protein 72 (Hsp72) specific induction and temporal stability in urine samples as a reliable biomarker of acute kidney injury (AKI)[J]. Biomarkers, 2015, 20(6/7): 453-459.
- [17] 于志暄,王云枝. YKL-40 和 MPV 在 2 型糖尿病早期肾病的临床价值[J].中华临床医师杂志:电子版,2017,11(7):1110-1113.
- [18] ZHANG B, RONG R, LI H, et al. Heat shock protein 72 suppresses apoptosis by increasing the stability of X-linked inhibitor of apoptosis protein in renal ischemia/reperfusion injury[J]. Mol Med Rep, 2015, 11(3): 1793-1799.
- [19] 马永能,彭秀娟,杨自力,等.新型肾损伤标志物联合检测在 2 型糖尿病肾损伤早期诊断中的价值[J].重庆医学,2015,44(27):3791-3793.
- [20] 万倩,张倩,薛耀明,等.2 型糖尿病肾病患者白蛋白尿的危险因素分析[J].实用医学杂志,2015,31(8):1234-1237.

(张西倩 编辑)