

· 临床研究 ·

## 2 型糖尿病肾病患者血清 GDF-15 与 hs-CRP、IL-17、Cys-C、mAlb 的相关性

黄有桂, 刘志明

南通大学附属南京江北人民医院检验科, 江苏 南京 210048

**摘要:** **目的** 检测 2 型糖尿病肾病患者血清生长分化因子-15(GDF-15)水平,并对 GDF-15 与超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞介素-17A(IL-17A)等炎症指标的相关性进行分析,探讨 GDF-15 在 2 型糖尿病肾病中的临床意义。**方法** 选取 2015 年至 2016 年 144 例糖尿病肾病患者,包括大量白蛋白尿组(26 例)、微量白蛋白尿组(60 例)和正常白蛋白尿组(58 例)。采用免疫比浊法测定各组血清中胱抑素 C(Cys-C)、hs-CRP 浓度,ELISA 法检测 GDF-15、IL-17A 浓度,并分析血清 GDF-15 与各项指标的相关性。**结果** A 组糖尿病病程和 GDF-15、IL-17A、Cys-C、hs-CRP 水平高于 B 组和 C 组( $P < 0.05$ ),B 组和 C 组之间比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。偏相关分析显示,GDF-15 与尿微量白蛋白(mAlb)( $r = 0.280, P < 0.01$ )、Cys-C( $r = 0.184, P < 0.01$ )呈正相关,与糖尿病病程( $r = 0.097, P > 0.05$ )、hs-CRP( $r = 0.147, P > 0.05$ )、IL-17A( $r = -0.660, P > 0.05$ )无相关。**结论** GDF-15 与 2 型糖尿病肾病的发生与发展密切相关。

**关键词:** 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 生长分化因子-15; 超敏 C-反应蛋白; 白细胞介素-17A; 胱抑素 C; 尿微量白蛋白

中图分类号: R 587.2 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2019)12-1693-03

### Association of serum GDF-15 with hs-CRP, IL-17, Cys-C, mAlb in patients with type 2 diabetic nephropathy

HUANG You-gui, LIU Zhi-ming

Department of Clinical Laboratory, Nanjing Jiangbei Hospital Affiliated to Nantong University, Nanjing, Jiangsu 210048, China

Corresponding author: LIU Zhi-ming, E-mail: 8371336@163.com

**Abstract: Objective** To assess growth differentiation factor-15 (GDF-15) status in patients with type 2 diabetic nephropathy (DN) and its relation to inflammatory parameters, such as high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), interleukin-17A (IL-17A). **Methods** A total of 144 DN patients treated from 2015 to 2016 were selected and divided into macroalbuminuria group (group A,  $n = 26$ ), microalbuminuria group (group B,  $n = 60$ ) and normal albuminuria group (group C,  $n = 58$ ) according to urinary protein content. The concentrations of cystatin C (Cys-C) and hs-CRP in serum were detected by immunoturbidimetry, and GDF-15 and IL-17A were detected by ELISA. The associations of GDF-15 with various indexes were analyzed. **Results** The course of diabetes, the levels of GDF-15, IL-17A, Cys-C and hs-CRP in group A were significantly higher than those in group B and group C (all  $P < 0.05$ ), and there were no significant differences in them between group B and group C ( $P > 0.05$ ). Partial correlation analysis showed that GDF-15 was positively correlated with urinary microalbumin (mAlb) ( $r = 0.280, P < 0.01$ ), Cys-C ( $r = 0.184, P < 0.01$ ), but not correlated with the course of diabetes ( $r = 0.097, P > 0.05$ ), hs-CRP ( $r = 0.147, P > 0.05$ ), IL-17A ( $r = -0.660, P > 0.05$ ). **Conclusion** GDF-15 is closely related to the occurrence and development of type 2 diabetic nephropathy.

**Key words:** Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy; Growth differentiation factor-15; High sensitive C-reactive protein; Interleukin-17A; Cystatin C; Urinary microalbumin

由于人口老龄化的加速以及人们生活方式、饮食习惯的改变,2 型糖尿病的患病率不断增高。糖尿病肾病(DN)是其严重的微血管病变之一,也是导致患

者终末期肾病(ESRD)的主要原因<sup>[1-2]</sup>。近年来免疫、炎症学说倍受关注,认为在血流动力学改变及代谢紊乱状态基础上,各种免疫细胞、炎性细胞因子、趋

化因子等相互影响、相互制约,在 DN 的发生、发展中发挥重要作用<sup>[3]</sup>。

生长分化因子-15(GDF-15)作为一种新型心血管疾病标志物引起了学者的广泛关注,研究表明,在缺氧、缺血、炎症以及心力衰竭时血清 GDF-15 表达水平升高<sup>[4-5]</sup>。本研究拟通过检测 2 型糖尿病肾病患者血清 GDF-15 水平,并对 GDF-15 与超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、白介素-17A(IL-17A)等炎症指标的相关性进行分析,旨在初步探讨 GDF-15 在 2 型糖尿病肾病中的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年至 2016 年本院内分泌科收治的 144 例 2 型糖尿病患者,男 78 例,女 66 例,年龄 31~86(62.8±11.7)岁,均符合 1999 年 WHO 的 2 型糖尿病诊断和分型标准,并排除泌尿系感染、发热、剧烈运动等影响蛋白尿的因素,以及其他引起的肾脏疾病、肿瘤等严重的系统性疾病。根据尿白蛋白水平将 144 例 2 型糖尿病患者分为大量白蛋白尿组(A 组):26 例,其中男 17 例,女 9 例,尿微量白蛋白(mAlb)≥300 mg/24 h;微量白蛋白尿组(B 组):60 例,其中男 27 例,女 33 例,30 mg/24 h≤mAlb<300 mg/24 h;正常白蛋白尿组(C 组):58 例,男 34 例,女 24 例,mAlb<30 mg/24 h,作为对照组。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者均已签署知情同意书。

**1.2 标本采集及测定** 研究对象均于早晨空腹抽静脉血,检测 hs-CRP、胱抑素 C(Cys-C)浓度。分离血清后,-80℃保存,用于 GDF-15、IL-17A 的检测。采用免疫比浊法测定各组患者血清中 Cys-C、hs-CRP 浓度,ELISA 试剂盒检测 GDF-15、IL-17A 浓度(武汉伊艾博科技),其最低检测限分别为 15.6、7.8 pg/ml,遵照厂家说明书实施。

**1.3 统计学方法** 所有研究数据采用 SPSS 19.0 和 GraphPad Prism 5.01 软件进行统计处理。正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)表示。计数资料以例(%)表示,比较采用  $\chi^2$  检验;多组间资料比较采用单因素方差分析。血浆 GDF-15 与各项指标的相关性采用偏相关分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组一般临床资料的比较** 三组年龄、性别、糖化血红蛋白(HbA1c)水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),其中 B 组和 C 组糖尿病病程短于 A 组

( $P < 0.05$ ),但 B 组、C 组比较差异无统计学意义。见表 1。

**2.2 三组 GDF-15、IL-17A、Cys-C、hs-CRP 水平的比较** 三组 GDF-15、IL-17A、Cys-C、hs-CRP 水平比较有统计学差异( $P < 0.01$ )。其中 A 组 GDF-15、IL-17A、Cys-C 和 hs-CRP 水平高于 B 组和 C 组( $P < 0.05$ ),B 组和 C 组之间比较无统计学差异( $P > 0.05$ )。见表 2。

表 1 各组间临床资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	糖尿病病程 (年)	HbA1c (%)
A 组	26	17/9	66 ± 13	14.5 ± 5.5	8.8 ± 2.1
B 组	60	27/33	63 ± 12	10.5 ± 6.8 <sup>a</sup>	8.3 ± 1.8
C 组	58	34/24	61 ± 10	9.7 ± 6.5 <sup>a</sup>	7.9 ± 1.6
$F/\chi^2$ 值		3.812	1.084	4.859	2.113
$P$ 值		0.149	0.358	0.009	0.125

注:与 A 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 各组间 GDF-15、hs-CRP、Cys-C、IL-17A 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	GDF-15 (pg/ml)	IL-17A (pg/ml)	Cys-C (mg/L)	hs-CRP (mg/L)
A 组	26	786 ± 456	35.00 ± 5.00	1.63 ± 0.17	3.66 ± 0.72
B 组	60	548 ± 293 <sup>a</sup>	20.35 ± 2.53 <sup>a</sup>	1.02 ± 0.04 <sup>a</sup>	1.72 ± 0.22 <sup>a</sup>
C 组	58	503 ± 271 <sup>a</sup>	16.09 ± 1.79 <sup>a</sup>	0.93 ± 0.04 <sup>a</sup>	1.23 ± 0.16 <sup>a</sup>
$F$ 值		7.384	9.350	24.764	12.772
$P$ 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 A 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ 。

**2.3 血清 GDF-15 与各项指标的相关性** 将年龄、性别、HbA1c 作为协变量控制后进行偏相关分析,GDF-15 与 mAlb( $r = 0.280, P < 0.01$ )、Cys-C( $r = 0.184, P < 0.01$ )呈正相关,与糖尿病病程( $r = 0.097, P > 0.05$ )、hs-CRP( $r = 0.147, P > 0.05$ )、IL-17A( $r = -0.660, P > 0.05$ )无相关。

## 3 讨论

mAlb 作为肾小球微血管病变早期的观察指标,也是国际公认的 Mogensen 分期的分期标准,对糖尿病患者发生大量蛋白尿及肾功能下降的风险均具有良好的预测价值<sup>[6-8]</sup>。但当尿微量白蛋白 < 300 mg/24 h 时,对 DN 病情进展的判断缺乏特异性,针对部分 DN 患者无尿白蛋白排泄率升高的临床表现甚至无尿白蛋白排泄时,又缺乏敏感性。因而对尿微量白蛋白在 DN 中早期诊断中的作用产生疑惑。

GDF-15 是转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ )超家族成员的一个远支,也称为巨噬细胞抑制因子-1(MIC-1)<sup>[9]</sup>。生理情况下该因子仅在前列腺和胎盘中高表达,在肾脏等其他多数组织器官中微弱表达;但当出现炎症、缺血缺氧、器官损害及肿瘤等应激状态或病

理改变时, GDF-15 则高表达<sup>[10-13]</sup>。

本研究显示,在微量白蛋白尿期即 DN 早期阶段,患者血清中 GDF-15 水平与正常白蛋白尿患者的 GDF-15 水平比较,两者之间虽无统计学差异。但可见增高的趋势(可能与样本量偏少有关)与 Zimmers<sup>[14]</sup>的基础研究结论相近。Cys-C 其浓度不受性别、饮食、肌肉质量及肾小管分泌的影响,随着肾功能的恶化而增高,可作为早期肾损伤的敏感指标<sup>[6,15]</sup>, Jeon 等<sup>[16]</sup>研究表明 Cys-C 可作为预测 2 型糖尿病患者正常蛋白尿患者发生肾功能不全的有用指标。在本研究中 GDF-15 与 mAlb、Cys-C 均存在正相关,表明 GDF-15 在 2 型糖尿病肾病的早期诊断及病情评估方面存在良好的应用价值。而与糖尿病病程、hs-CRP、IL-17A 未显示相关关系,这与李慧等<sup>[17]</sup>研究结论并不一致。

综上所述, GDF-15 不但在 2 型糖尿病肾病不同临床阶段有不同程度的增高,也与 Cys-C、mAlb 有良好的相关性。因此, GDF-15 作为一种新的血浆标志物,在 2 型糖尿病肾病的早期诊断、病情评估及预测其疾病转归方面可能具有良好的临床应用前景,对其在 DN 的进展过程中升高原因及其作用还需要进一步研究。由于受到样本数量、混杂因素等限制,本研究存在一定的片面性及局限性,其结果也需要更多的基础和临床研究来证实。

#### 参考文献

[1] Zhang N, Tai JD, Qu ZH, et al. Increased CD4<sup>+</sup> CXCR5<sup>+</sup> T follicular helper cells in diabetic nephropathy[J]. *Autoimmunity*, 2016, 49(6): 405-413.

[2] 杨亚兰, 何凯颖, 王俭勤. 尿肾小管标志物与糖尿病肾病的临床研究进展[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(12): 1705-1709.

[3] Gnudi L, Coward RJM, Long DA. Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanisms [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2016, 27(11): 820-830.

[4] Dalos D, Spinka G, Schneider M, et al. New cardiovascular biomarkers in ischemic heart disease-GDF-15, A probable predictor for ejection fraction[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): E924.

[5] Kleinertz H, Hepner-Schefczyk M, Ehnert S, et al. Circulating growth/differentiation factor 15 is associated with human CD56bright natural killer cell dysfunction and nosocomial infection in severe systemic inflammation[J]. *EBioMedicine*, 2019, 43: 380-391.

[6] Suzuki Y, Matsushita K, Seimiya M, et al. Serum cystatin C as a marker for early detection of chronic kidney disease and grade 2 nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(10): 1833-1839.

[7] O'Hare AM, Hailpern SM, Pavkov ME, et al. Prognostic implications of the urinary albumin to creatinine ratio in veterans of different ages with diabetes[J]. *Arch Intern Med*, 2010, 170(11): 930-936.

[8] 李露露, 范秋灵, 汪旭, 等. 糖尿病肾病的蛋白组学研究进展[J]. *中国临床研究*, 2018, 31(10): 1423-1426.

[9] Emmerson PJ, Duffin KL, Chintharlapalli S, et al. GDF15 and growth control[J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 1712.

[10] Mullican SE, Lin-Schmidt X, Chin CN, et al. GFRAL is the receptor for GDF15 and the ligand promotes weight loss in mice and nonhuman Primates[J]. *Nat Med*, 2017, 23(10): 1150-1157.

[11] Sun L, Zhou XJ, Jiang JG, et al. Growth differentiation factor-15 levels and the risk of contrast induced acute kidney injury in acute myocardial infarction patients treated invasively: A propensity-score match analysis[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3): e0194152.

[12] Fang L, Li FZ, Gu CD. GDF-15: A multifunctional modulator and potential therapeutic target in cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2019, 25(6): 654-662.

[13] 张冬青, 陈鹏, 戴玮鑫. 人血清生长分化因子-15 在急性肺栓塞危险分层及预后预测中的价值[J]. *中国临床研究*, 2017, 30(6): 779-781.

[14] Zimmers TA, Jin XL, Hsiao EC, et al. Growth differentiation factor-15/macrophage inhibitory cytokine-1 induction after kidney and lung injury[J]. *Shock*, 2005, 23(6): 543-548.

[15] 陈葶, 陈茂杰, 吴岭, 等. 心脏手术患者术后 IL-18、胱抑素 C 水平与急性肾损伤的关系研究[J]. *中国临床研究*, 2016, 29(1): 49-51.

[16] Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(2): 258-263.

[17] 李慧, 高方, 薛耀明, 等. 2 型糖尿病肾病患者生长分化因子-15 的表达及临床意义[J]. *南方医科大学学报*, 2014, 34(3): 387-390, 395.

收稿日期: 2019-06-05 修回日期: 2019-06-22 编辑: 王宇