

2 型糖尿病肾病患者 Vaspin 和 IL-1 水平变化及意义

李 娜 刘 晶 袁和菊 刘晓霞 李 兴

摘 要 **目的** 观察 2 型糖尿病肾病患者血清 Vaspin 和 IL-1 水平的变化,探讨 Vaspin 及 IL-1 与 2 型糖尿病肾病的关系。**方法** 选取 71 例 2 型糖尿病(T2DM)患者,根据尿白蛋白排泄率(AER)分为单纯糖尿病(SDM)组($AER \leq 30\text{mg}/24\text{h}$)和糖尿病肾病(DN)组($AER > 30\text{mg}/24\text{h}$)。选取同期健康体检者 32 例作为对照组(NC)。采用 ELISA 法测定血清 Vaspin、IL-1 水平;应用 Logistic 回归分析法分析 Vaspin、IL-1 与 DN 的相关性。**结果** 3 组血清 Vaspin 水平依次为 DN 组 $<$ NC 组 $<$ SDM 组(多组间及组间比较 P 均 < 0.05);IL-1 水平依次为 NC 组 $<$ SDM 组 $<$ DN 组(多组间及组间比较 P 均 < 0.05)。血清 Vaspin 水平与 BMI($r = 0.305, P < 0.05$)和 HDL-C($r = 0.340, P = 0.015$)呈正相关,与 IL-1($r = -0.570, P = 0.000$)和病程($r = -0.299, P = 0.033$)呈显著负相关。多元逐步回归分析提示 BMI、IL-1、HDL-C 是影响 Vaspin 水平的独立危险因素。Logistic 回归分析提示 Vaspin、IL-1、病程是 DN 的独立危险因素($P < 0.05$)。**结论** T2DM 患者血清 Vaspin 与 IL-1 水平、BMI、病程及 HDL-C 密切相关;Vaspin 可能在 DN 发生、发展过程中发挥保护肾脏作用,长病程和高 IL-1 可能是 DN 的重要诱发因素。

关键词 2 型糖尿病 糖尿病肾病 Vaspin IL-1

中图分类号 R4

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.11.012

Changes and Significance of Vaspin and IL-1 Levels in Patients with Type 2 Diabetic Nephropathy. Li Na, Liu Jing, Yuan Heju, et al. Department of Endocrinology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi 030000, China

Abstract **Objective** To observe the changes of Vaspin and IL-1 serum levels in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and type 2 diabetic nephropathy (DN) and explore their relationship with DN. **Methods** We enrolled 71 T2DM patients in our hospital. According to the urinary albumin excretion rate (AER), the patients were divided into two groups: simple diabetes mellitus (SDM) group ($AER \leq 30\text{mg}/24\text{h}$) and DN group ($AER > 30\text{mg}/24\text{h}$). We also enrolled 32 healthy controls from the hospital in the same period as control group. Serum Vaspin and IL-1 levels were detected by ELISA, and their relationship with DN were analyzed by Logistic regression analysis. **Results** The serum levels of Vaspin in the three groups were: DN $<$ NC $<$ SDM (all $P < 0.05$). The serum levels of IL-1 in the three groups were: NC $<$ SDM $<$ DN (all $P < 0.05$). Vaspin serum levels were positively correlated with BMI ($r = 0.305, P < 0.05$) and HDL-C ($r = 0.340, P = 0.015$), while significantly negatively correlated with IL-1 ($r = -0.570, P = 0.000$) and disease duration ($r = -0.299, P = 0.033$). Multiple stepwise regression analysis suggested that BMI, IL-1, and HDL-C were independent risk factors for Vaspin serum levels. Logistic regression analysis indicated that Vaspin, IL-1 and disease duration were independent risk factors for DN ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum Vaspin was closely related to IL-1 level, BMI, disease course and HDL-C in T2DM patients. Vaspin may play a protective role in the occurrence and development of DN, while long disease duration and high IL-1 may be important inducers of DN.

Key words Type 2 diabetes mellitus; Diabetic nephropathy; Vaspin; IL-1

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是严重影响人类健康的疾病之一,其发生率逐年升高。据报道 2015 年约有 4.15 亿人患有糖尿病,预计到 2040 年,这一数字将增加到 6.42 亿^[1]。微血管和大血管病变是导

致糖尿病患者高病死率的主要原因,其中糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者最常见,也是最严重的微血管并发症之一^[2~4]。因此,研究与 DN 发病相关的致病因素是糖尿病研究的热点。有研究表明脂肪特异性丝氨酸蛋白酶抑制剂 Vaspin 和 IL-1 在 2 型糖尿病(T2DM)的发生、发展中有重要作用,但与 DN 关系的研究报道较少^[5]。本研究通过检测 DN 患者、单纯 2 型糖尿病(SDM)患者以及健康志愿者血清中的 Vaspin 和 IL-1 水平,并比较其与其他临床指标的关系,探讨 Vaspin 及 IL-1 与 DN 发

基金项目:国家自然科学基金资助项目(201801D121214);山西省国际科技合作项目(2015081031);山西省卫生和计划生育委员会科研项目(2014040)

作者单位:030000 太原,山西医科大学第二医院内分泌科

通讯作者:李兴,教授,博士生导师,电子信箱:13503504180@163.

com

生、发展的关系。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2017 年 6 月~2018 年 6 月在山西医科大学第二医院内分泌科住院治疗,并确诊为 T2DM 的患者共 71 例。纳入标准:①研究对象根据 1999 年 WHO 的诊断标准,明确诊断为 T2DM;②除外其他原因引起的肾损害。排除标准:①伴有各种原发性、继发性肾脏疾病及药物源性导致的 AER 升高;②严重心脑血管病变、肝肾功能不全;③急慢性感染性疾病;④恶性肿瘤、精神神经系统疾病、甲状腺功能亢进、痛风。

分组:根据尿白蛋白排泄率(AER)分为单纯糖尿病(SDM)组(AER≤30mg/24h)和糖尿病肾病(DN)组(AER>30mg/24h)。选取同期该院健康体检者 32 例作为对照组(NC)。

2. 临床及生化指标检测:由经过培训并认证合格的调查员对受试者进行身高、体重、血压的测量,并计算体重指数(BMI)。全自动分析仪测定空腹血糖(FPG)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)。放射免疫法测定空腹胰岛素(FIns),采用稳态模型评估胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)。留取 24h 尿,高效免疫比浊法测定尿微量白蛋白,高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(HbA1c)。脂肪因子 Vaspin 和 IL-1 均采用酶联免疫吸附定量试验法(ELISA)检测,试剂盒购自武汉贝茵莱生物科技有限公司,操

作步骤严格按照说明书进行。

3. 统计学方法:采用 SPSS 20.0 统计学软件对数据进行统计分析,连续型变量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;正态分布资料多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 *LSD-t* 检验;非正态分布数据多组数据间比较采用 *Kruskal-Wallis* 检验,组间比较采用 Bonferroni 法校正后采用 *Mann-Whitney U* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。血清 Vaspin 和 IL-1 水平与其他临床及生化指标的相关性采用 *Spearman* 相关分析。采用多元逐步回归分析法筛选影响血清 Vaspin 水平的独立影响因素,采用 *Logistic* 回归分析法分析 SDM 发生 DN 的危险因素,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床资料比较:3 组受试者性别、年龄间差异均无统计学意义(*P*>0.05),说明 3 组间患者具有可比性。SDM 组和 DN 组 BMI 均高于 NC 组(*P*<0.05)。DN 组 SBP 均高于 NC 组和 SDM 组(*P*<0.05),但 3 组间 DBP 比较差异无统计学意义。生化指标方面,SDM 组和 DN 组 FBG、FIns、HOMA-IR、HbA1c、TG 均高于 NC 组(*P*<0.05)。3 组间 TC、LDL-C、HDL-C 之间比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。DN 组血清 Vaspin 水平均显著低于 SDM 组和 NC 组(*P*<0.01),但其 IL-1 水平均高于另外两组(*P*<0.01);SDM 组血清 Vaspin 和 IL-1 水平均显著高于 NC 组(*P*<0.01),详见表 1。

表 1 3 组患者临床指标检测结果比较[*n*(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	NC 组	SDM 组	DN 组	<i>P</i>
<i>n</i>	32	36	35	
男性	18 (56.3)	21 (58.3)	21 (60.0)	0.953
年龄(岁)	47.90±10.27	51.00±11.58	56.44±8.79	0.112
病程(年)	—	6.31±5.86	10.64±5.09 [#]	0.001
BMI(kg/m ²)	22.22±2.26	25.42±3.49 [*]	25.00±3.39 [*]	0.001
SBP(mmHg)	120.00±9.53	123.88±10.22	132.84±14.04 ^{*#}	0.000
DBP(mmHg)	76.07±7.92	71.50±6.82	77.08±9.65	0.051
FBG(mmol/L)	5.28±0.70	7.53±2.41 [*]	8.92±3.59 [*]	0.000
FIns(mU/L)	8.02±0.56	11.04±2.25 [*]	12.02±2.59 [*]	0.000
HOMA-IR	0.10±0.02	0.20±0.07 [*]	0.27±0.14 [*]	0.000
HbA1c(%)	5.35±0.31	9.18±2.14 [*]	9.61±1.97 [*]	0.000
TG(mmol/L)	1.41±0.97	2.71±1.69 [*]	2.66±1.99 [*]	0.000
TC(mmol/L)	4.78±0.77	4.66±0.88	4.77±1.19	0.878
LDL-C(mmol/L)	2.58±0.56	2.41±0.64	2.39±0.60	0.433
HDL-C(mmol/L)	1.26±0.27	1.18±0.47	1.13±0.37	0.061
IL-1(pg/ml)	43.06±6.68	92.04±44.71 [*]	173.26±77.12 ^{*#}	0.000
Vaspin(ng/ml)	2.06±0.59	2.76±0.97 [*]	1.75±0.44 ^{*#}	0.000

与 NC 组比较,**P*<0.05;与 T2DM 组比较,[#]*P*<0.05

2. 血清 Vaspin、IL-1 水平与其他临床资料的相关性分析: 在 T2DM 患者(包括 SDM 和 DN 组)中, 单因素相关分析显示血清 Vaspin 水平与 BMI($r = 0.305, P < 0.05$)和 HDL-C($r = 0.340, P = 0.015$)呈正相关, 与 IL-1($r = -0.570, P = 0.000$)和病程($r = -0.299, P = 0.033$)呈显著负相关, 但与年龄、性别、FBG、FIns、HOMA-IR、HbA1c、TG、TC、LDL-C 均无明显相关性($P > 0.05$)。血清 IL-1 与其他临床指标的相关性分析显示, 只有 Vaspin 与 IL-1 呈显著负相关, 与其他临床指标之间无明显相关性。以血清 Vaspin 水平为因变量, 年龄、性别、FBG、FIns、HOMA-IR、HbA1c、TG、TC、LDL-C、HDL-C、BMI、IL-1、病程为自变量进行多元逐步回归分析, 提示 BMI、IL-1、HDL-C 是影响 Vaspin 水平的独立危险因素, 方程为 $Y = 0.188 - 0.006 \times \text{IL-1} + 0.089 \times \text{BMI} + 0.507 \times \text{HDL-C}$ 。

3. Logistic 回归分析: 以有无 DN 为因变量, 以性别、年龄、病程、BMI、SBP、DBP、FBG、FIns、HOMA-IR、HbA1c(%)、TG、TC、LDL-C、HDL-C、IL-1、Vaspin 为自变量行 Logistic 回归分析, 结果显示 Vaspin、IL-1、病程进入方程。建立回归方程 $Y = -0.865 - 2.392 \times \text{Vaspin} + 0.032 \times \text{IL-1} + 0.175 \times \text{病程}$ (表 2)。

表 2 SDM 患者发生 DN 的影响因素的 Logistic 回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2 值	95% CI	P
病程	0.164	0.081	4.075	1.005 ~ 1.382	0.044
Vaspin	-2.433	1.173	4.297	0.009 ~ 0.876	0.038
IL-1	0.032	0.015	4.304	1.002 ~ 1.064	0.038

讨 论

DN 的发病机制尚不十分明确, 寻找影响 DN 发生、发展的相关因子对于改善 DM 患者的预后具有重要意义。近年来的研究表明糖脂代谢异常和炎症反应在 DN 发生和发展过程中起着重要作用^[5-7]。

脂肪组织作为人体一种重要的内分泌器官, 可以通过分泌多种脂肪因子参与体内的糖脂代谢调节和多种炎症反应, 与糖尿病及其并发症的发生、发展密切相关^[8,9]。Vaspin 是 Hida 等^[10]从 OLETF 大鼠内脏脂肪组织中分离得到的一种新型脂肪因子。研究人员发现, Vaspin 的含量会随着 DM 的进展和体重的减轻逐渐下降, 与笔者的研究结果相似^[10-12]。这可能是由于 Vaspin 具有改善胰岛素敏感度的功能, 肥胖患者血清 Vaspin 升高可能是其对胰岛素敏感度和

代谢紊乱的代偿性反应结果; 而随着病情的进展, 这种代偿反应逐渐变弱, Vaspin 含量也逐渐减低^[9]。另外, 作为一种脂肪因子, 其分泌量很可能会随内脏脂肪的增多而增高^[13]。本研究结果也表明 DN 组血清 Vaspin 浓度显著低于 SDM 组和 NC 组, 且 SDM 组 Vaspin 水平最高; 同时, Logistic 回归分析显示, Vaspin 是影响 SDM 发生 DN 的独立危险因素之一(95% CI: 0.009 ~ 0.876, $P = 0.038$)。这些结果均说明 Vaspin 与 DN 的发生、发展密切相关, 可能在 DN 发生、发展过程中发挥保护肾脏作用。除糖脂代谢异常外, DN 的发生还与炎症反应密切相关^[7,14]。体内多种炎症因子直接或间接参与了 DN 的发生、发展, 如 IL-1、IL-6、IL-18、IL-19 等^[15,16]。IL-1 是一种常见的炎症因子。研究表明 IL-1 可显著影响肾脏功能, 其不但可增强肾小球内皮细胞 ICAM-1 和血管细胞黏附分子-1 的合成, 还能促进肾小球系膜细胞和肾小管上皮细胞中 ICAM-1 的从头合成和表达^[15]。另外, IL-1 还可通过影响肾小球膜细胞前列腺素的合成导致肾小球内血液动力学的异常^[15]。Navarro 等^[17]制造的 DN 实验模型, 其肾脏也高表达 IL-1, 与笔者的研究结果相似。Logistic 回归分析显示 IL-1 是 SDM 患者发生 DN 的独立危险因素(95% CI: 1.002 ~ 1.064, $P = 0.038$), 说明 IL-1 可能在 DN 的发生、发展中起促进作用。

相关性分析结果显示, DM 患者血清 Vaspin 与 IL-1 呈负相关, 与之前实验结果相同, 而且 IL-1 是影响 Vaspin 含量的独立危险因素^[18]。Bao 等^[19]通过动物实验研究发现, Vaspin 可抑制 IL-1 β 诱导的小鼠软骨细胞的分解代谢和炎症反应。这说明 Vaspin 与 IL-1 之间具有一定的关联性, 但二者在 DN 发生、发展中的相互关系尚不明确。Logistic 回归分析还显示病程是影响 SDM 发生 DN 的独立危险因素之一(95% CI: 1.005 ~ 1.382, $P = 0.044$), 且与 Vaspin 水平呈负相关。以上研究结果均表明 Vaspin、IL-1 和病程与 DN 发生、发展关系密切, 其中 Vaspin 可能在 DN 发生、发展过程中发挥保护肾脏的作用, 而高 IL-1 水平和长病程可能会促进 DN 的发生、发展。

综上所述, 血清 Vaspin、IL-1 和患者病程与 DN 的发生、发展密切相关, 其中 Vaspin 和 IL-1 有望成为糖尿病及其并发症治疗的潜在靶点, 但它们与糖尿病及糖尿病相关并发症之间的相关作用机制还有待于进一步研究。

(下转第 79 页)

参考文献

- 1 Hausenloy DJ, Yellon DM. Targeting myocardial reperfusion injury – the search continues[J]. N Engl J Med, 2015, 373(11): 1073 – 1075
- 2 Yu P, Zhang J, Yu S, *et al.* Protective effect of sevoflurane postconditioning against cardiac ischemia/reperfusion injury via ameliorating mitochondrial impairment, oxidative stress and rescuing autophagic clearance[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0134666
- 3 Moyzis AG, Sadoshima J, Gustafsson AB. Mending a broken heart: the role of mitophagy in cardioprotection[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2015, 308(3): 183 – 192
- 4 Jimenez RE, Kubli DA, Gustafsson AB. Autophagy and mitophagy in the myocardium: therapeutic potential and concerns[J]. Br J Pharmacol, 2014, 171(8): 1907 – 1916
- 5 Lirk P, Verhamme C, Boeckh R, *et al.* Effects of early and late diabetic neuropathy on sciatic nerve block duration and neurotoxicity in Zucker diabetic fatty rats[J]. Br J Anaesth, 2015, 114(2): 319 – 326
- 6 Grievink H, Kuzmina N, Chevion M, *et al.* Sevoflurane postconditioning is not mediated by ferritin accumulation and cannot be rescued by simvastatin in isolated streptozotocin – induced diabetic rat hearts[J]. PLoS One, 2019, 14(1): e0211238
- 7 Gao S, Yang Z, Shi R, *et al.* Diabetes blocks the cardioprotective effects of sevoflurane postconditioning by impairing Nrf2/Brg1/HO – 1 signaling[J]. Eur J Pharmacol, 2016, 779: 111 – 121
- 8 Srinivasan K, Viswanad B, Asrat L, *et al.* Combination of high – fat

- diet – fed and low – dose streptozotocin – treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening[J]. Pharmacol Res, 2005, 52(4): 313 – 320
- 9 Gimenez – Cassina A, Danial NN. Regulation of mitochondrial nutrient and energy metabolism by BCL – 2 family proteins [J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(4): 165 – 175
- 10 Van Der Blik AM, Sedensky MM, Morgan PG. Cell biology of the mitochondrion [J]. Genetics, 2017, 207(3): 843 – 871
- 11 Nguyen TN, Padman BS, Lazarou M. Deciphering the molecular signals of PINK1/Parkin mitophagy [J]. Trends Cell Biol, 2016, 26(10): 733 – 744
- 12 Eiyama A, Okamoto K. PINK1/Parkin – mediated mitophagy in mammalian cells[J]. Curr Opin Cell Biol, 2015, 33: 95 – 101
- 13 Dancourt J, Melia TJ. Lipidation of the autophagy proteins LC3 and GABARAP is a membrane – curvature dependent process[J]. Autophagy, 2014, 10(8): 1470 – 1471
- 14 Katsuragi Y, Ichimura Y, Komatsu M. p62/SQSTM1 functions as a signaling hub and an autophagy adaptor [J]. FEBS J, 2015, 282(24): 4672 – 4678
- 15 Gonzalez N, Moreno – Villegas Z, Gonzalez – Bris A, *et al.* Regulation of visceral and epicardial adipose tissue for preventing cardiovascular injuries associated to obesity and diabetes [J]. Cardiovasc Diabetol, 2017, 16(1): 44

(收稿日期:2019 – 01 – 16)

(修回日期:2019 – 03 – 11)

(上接第 52 页)

参考文献

- 1 Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(5): 311 – 318
- 2 Karadag S, Sakei E, Uzun S, *et al.* The correlation of inflammatory markers and plasma vaspin levels in patients with diabetic nephropathy [J]. Ren Fail, 2016, 38(7): 1044 – 1049
- 3 Yang XH, Feng SY, Yu Y, *et al.* Study on the relationship between the methylation of the MMP – 9 gene promoter region and diabetic nephropathy[J]. Endokrynol Pol, 2018, 69(3): 269 – 275
- 4 Zha D, Wu X, Gao P. Adiponectin and its receptors in diabetic kidney disease: molecular mechanisms and clinical potential[J]. Endocrinology, 2017, 158(7): 2022 – 2034
- 5 Escoté X, Gómez – Zorita S, López – Yoldi M, *et al.* Role of omentin, vaspin, cardiotrophin – 1, TWEAK and NOV/CCN3 in obesity and diabetes development[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): E1770
- 6 Luis – Rodriguez D, Martínez – Castela A, Gorris JL, *et al.* Pathophysiological role and therapeutic implications of inflammation in diabetic nephropathy[J]. World J Diabetes, 2012, 3(1): 7 – 18
- 7 Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(3): 139 – 152
- 8 Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(9): 913 – 923
- 9 Feng R, Li Y, Wang C, *et al.* Higher vaspin levels in subjects with obesity and type 2 diabetes mellitus: a Meta – analysis[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2014, 106(1): 88 – 94
- 10 Hida K, Wada J, Eguchi J, *et al.* Visceral adipose tissue – derived serine protease inhibitor; a unique insulin – sensitizing adipocytokine in

- obesity[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2005, 102(30): 10610 – 10615
- 11 Bluher M. Vaspin in obesity and diabetes: pathophysiological and clinical significance[J]. Endocrine, 2012, 41(2): 176 – 182
- 12 孔颖宏, 成兴波. 血清 vaspin 水平与 2 型糖尿病及其微血管病变的相关性[J]. 江苏医药, 2011, 37(12): 1420 – 1422
- 13 Dai R, Dong Z, Qian Y, *et al.* Obese type 2 diabetes mellitus patients have higher serum vaspin concentrations[J]. J Diabetes, 2016, 8(3): 445 – 447
- 14 Olatunji OJ, Chen H, Zhou Y. Lycium chinense leaves extract ameliorates diabetic nephropathy by suppressing hyperglycemia mediated renal oxidative stress and inflammation [J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 1145 – 1151
- 15 Navarro – Gonzalez JF, Mora – Fernandez C. The role of inflammatory cytokines in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(3): 433 – 442
- 16 Li L, Jiang XG, Hu JY, *et al.* The association between interleukin – 19 concentration and diabetic nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 65
- 17 Navarro JF, Milena FJ, Mora C, *et al.* Renal pro – inflammatory cytokine gene expression in diabetic nephropathy: effect of angiotensin – converting enzyme inhibition and pentoxifylline administration [J]. Am J Nephrol, 2006, 26(6): 562 – 570
- 18 汪笋, 陈天华, 彭惠, 等. 糖尿病肾病患者中炎症指标和血清 Vaspin 水平的关系[J]. 广东医学, 2017, 38(1): 111 – 114
- 19 Bao JP, Jiang LF, Li J, *et al.* Visceral adipose tissue – derived serine protease inhibitor inhibits interleukin – 1 β – induced catabolic and inflammatory responses in murine chondrocytes[J]. Mol Med Rep, 2014, 10(4): 2191 – 2197

(收稿日期:2019 – 01 – 31)

(修回日期:2019 – 02 – 24)