

- 炎外科诊治现状与进展[J]. 中国实用外科杂志, 2015, 35(1): 8-10
- 2 王学新, 聂晓辉, 田亚兰, 等. 血清降钙素原和 C 反应蛋白联合检测在急性胰腺炎危重度的早期评估及治疗的价值[J]. 肝胆外科杂志, 2015, 23(6): 448-450
 - 3 虎青梅, 牛春燕. D-二聚体、纤维蛋白原、外周血白细胞计数联合检测对急性胰腺炎严重程度的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(8): 1522-1526
 - 4 罗大林, 杭锦玲, 李丹. 急性胰腺炎患者 PCT、D-乳酸及 CRP 与病情严重程度的相关性研究[J]. 当代医学, 2019, 25(4): 93-95
 - 5 汪俏妹, 罗明武, 肖冰. 红细胞分布宽度评估急性胰腺炎严重程度的价值[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(7): 993-996
 - 6 吴莹, 高欣, 张俊君, 等. 417 例急性胰腺炎患者的病因及临床特点分析[J]. 华南国防医学杂志, 2018, 32(8): 31-34
 - 7 中华医学会消化病学分会胰腺疾病学组, 《中华胰腺病杂志》编辑委员会, 《中华消化杂志》编辑委员会, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南(2013, 上海)[J]. 中华胰腺病杂志, 2013, 13(2): 73-78
 - 8 Yeung YP, Lam BY, Yip AW. APACHE system is better than Ranson system in the prediction of severity of acute pancreatitis[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(2): 294-299
 - 9 赖其伟, 雷小平, 钟佩怡, 等. C 反应蛋白定量与中性粒细胞比值、白细胞计数联合测定在细菌感染炎症诊断中的应用[J]. 中国医学创新, 2011, 8(34): 8-10
 - 10 邵国建, 王雷, 刘琦, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在急性胰腺炎并发急性肾损伤患者病情诊断中的价值[J]. 中华胰腺病杂志, 2016, 16(3): 181-184
 - 11 Mayer JM, Raraty M, Slavin J, et al. Serum amyloid A is a better early predictor of severity than C-reactive protein in acute pancreatitis[J]. Bri J Surg, 2002, 89(2): 163-171
 - 12 Staubli SM, Oertli D, Nebiker CA. Laboratory markers predicting severity of acute pancreatitis[J]. CRC Crit Rev Clin Lab Scie, 2015, 52(6): 273-283
 - 13 Mofidi R, Suttie SA, Patil PV, et al. The value of procalcitonin at predicting the severity of acute pancreatitis and development of infected pancreatic necrosis: systematic review[J]. Surgery, 2009, 146(1): 72-81
 - 14 Bezmarevic M, Mirkovic D, Soldatovic I, et al. Correlation between procalcitonin and intra-abdominal pressure and their role in prediction of the severity of acute pancreatitis[J]. Pancreatology, 2012, 12(4): 337-343
 - 15 Modrau IS, Floyd AK, Thorlacius - Ussing O. The clinical value of procalcitonin in early assessment of acute pancreatitis[J]. Am J Gastroenterol, 2005, 100(7): 1593-1597

(收稿日期: 2019-04-23)

(修回日期: 2019-04-26)

紫草素抗雌激素对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期蛋白 D1 表达的影响

杨 阳 高文雅 陶仕英 牛建昭 赵丕文 王燕霞 饶晨晨 杨 蕾

摘 要 **目的** 探讨紫草素(shikonin, SK)在雌激素作用下对人乳腺癌 MCF-7 细胞周期蛋白(cyclin D1)表达的影响。**方法** 体外培养人乳腺癌 MCF-7 细胞, 不同浓度的紫草素及在雌激素干预下作用于细胞后, 通过免疫组织化学技术、Western blot 法检测 cyclin D1 蛋白的表达变化。**结果** 与空白对照组比较, 雌二醇组 cyclin D1 表达量显著增多, SK 各组表达含量显著降低, 且 cyclin D1 蛋白表达量随 SK 浓度升高逐渐被抑制($P < 0.05$); 雌二醇干预后, SK 对 cyclin D1 蛋白量的表达同样具有抑制作用($P < 0.05$)。**结论** SK 能降低 MCF-7 细胞中 cyclin D1 蛋白水平表达, 具有浓度依赖性, 并且对雌激素上调 cyclin D1 表达具有明显的抑制作用。

关键词 紫草素 雌激素 人乳腺癌 MCF-7 细胞 细胞周期蛋白 D1

中图分类号 R285.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.02.008

Effects of Shikonin Against Estrogen on the Expression of Cyclin D1 of MCF-7 Cells in Human Breast Cancer. Yang Yang, Gao Wenya, Tao Shiyang, et al. School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Abstract Objective To investigate the effect of shikonin(SK) on the expression of cyclin D1 of MCF-7 cells in human breast cancer under the action of estrogen. **Methods** MCF-7 cells were cultured in vitro, and the expression of cyclin D1 was detected by im-

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81273887, 81673764); 北京中医药大学科研发展基金资助项目(2017-ZXFZJJ-005)

作者单位: 100029 北京中医药大学中医学院(杨阳、高文雅、陶仕英、牛建昭、饶晨晨), 生命科学学院(赵丕文); 100700 北京中医药大学东直门医院妇科(王燕霞); 100078 北京中医药大学东方医院(杨蕾)

通讯作者: 陶仕英, 副教授, 电子信箱: taoshiying1970@163.com

munohistochemistry and Western blot after different concentrations of shikonin and cells were treated with estrogen. **Results** Compared with the blank control group, the expression of cyclin D1 was significantly increased in the estradiol group, and the expression of cyclin D1 was significantly decreased in SK group. The expression of cyclin D1 was gradually inhibited with the increase of SK concentration ($P < 0.05$). After the intervention of estradiol, the expression of cyclin D1 was also inhibited by SK ($P < 0.05$). **Conclusion** SK can decrease the expression of cyclin D1 in MCF-7 cells in a concentration-dependent manner, and has a significant inhibitory effect on up-regulation of estrogen in cyclin D1 expression.

Key words Shikonin; Estrogen; MCF-7 cell; Cyclin D1

乳腺癌是常见的女性恶性肿瘤之一,近年来其发生率和病死率呈不断上升的趋势,严重影响女性的身心健康^[1]。研究表明,乳腺癌的发生与雌激素的刺激密切相关,降低患者体内雌激素水平可以抑制肿瘤生长^[2]。临床多采用手术切除、放疗、化疗等治疗方法,但这些治疗方法对患者的身体均存在不同程度的损害,因此,寻找有效治疗肿瘤且不良反应小的抗肿瘤药物成为近年来研究的一个重要方向。紫草素(shikonin, SK)是一种萘醌类化合物,从中药紫草根中提取,是紫草主要的有效成分。现代研究发现紫草素还具有抗炎、抗氧化、免疫调节、抗肿瘤等作用^[3]。

雌激素信号通路在调节乳腺癌细胞增殖和凋亡中发挥着重要作用,ER α 是雌激素信号通路中的关键因子^[4,5]。多项研究表明,cyclin D1是可能受雌激素影响的重要细胞周期调控蛋白之一,ER α 的促有丝分裂作用能够促进细胞和动物组织中细胞周期调节蛋白 cyclin D1 的表达^[6,7]。笔者前期研究发现 SK 干预后通过调节 cyclin D1 周期蛋白可影响人宫颈癌 SiHa 细胞的周期,诱导细胞 G₀/G₁ 期阻滞, MCF-7 是 ER 阳性乳腺癌细胞,雌激素具有促进 ER 阳性肿瘤增殖的作用^[8,9]。本实验模拟雌激素存在的体内环境,研究 SK 对 MCF-7 细胞周期蛋白 D1 的影响。

材料与方法

1. 药物:左旋紫草素购自中国食品药品检定研究所。原药品用无水乙醇作为溶剂配制,最终稀释浓度至 $(1 \times 10^{-8}) \sim (1 \times 10^{-6})$ mol/L。阳性对照组雌二醇(estradiol, E₂)购自美国 Sigma 公司,用无水乙醇配制,最终稀释浓度为 1×10^{-8} mol/L^[10]。

2. 材料:高糖 DMEM 培养基(美国 Hyclone 公司); RPMI 1640 Medium (ATCC Modification, 美国 Gibco 公司);胎牛血清(美国 Gibco 公司);活性炭-葡聚糖处理的胎牛血清(CDT-FBS, 美国 Hyclone 公司);0.05% 胰蛋白酶(美国 Invitrogen 公司);MTT (美国 Sigma 公司);DMSO(美国 Sigma 公司);Cyclin

D1 抗体(美国 Proteintech 公司)。

3. 细胞培养:人乳腺癌 MCF-7 细胞购自北京协和医学院细胞中心。在含有 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基溶液中常规培养,培养条件为 5% CO₂ 的培养箱,保持 37℃ 恒温及相对饱和湿度。每隔 3~4 天进行传代,实验开始前 4 天用 PBS 洗涤,洗涤后改用无酚红 DMEM(含 5% CDT-FBS)培养液培养,使细胞对雌激素样物质的敏感度增加,同时可以减少来自细胞自身的雌激素对实验结果的干扰。细胞生长达到 80% 融合时,进行消化传代,选择对数生长期的细胞实验。实验分为空白对照组、紫草素处理组(SK 组, 1×10^{-6} mol/L、 1×10^{-7} mol/L 和 1×10^{-8} mol/L)、雌二醇处理组(E₂ 组, 1×10^{-8} mol/L)。

4. 免疫组织化学技术检测 cyclin D1 蛋白表达: MCF-7 细胞消化后计数,以 5×10^4 个/毫升的细胞密度接种至 24 孔板。待细胞贴壁后,换含有 1×10^{-8} mol/L 雌二醇和 1×10^{-6} mol/L、 1×10^{-7} mol/L、 1×10^{-8} mol/L SK 的 DMEM 培养液培养 48h 后终止。吸去各孔培养基,每孔加入 1ml PBS 清洗 3min $\times$ 2 次后,加入 100 μ l 的 4% 多聚甲醛固定 20min, PBS 清洗 3min $\times$ 3 次;加入 0.01% 的 Triton 于 37℃ 恒温箱摇匀,孵育 20min, PBS 清洗 3min $\times$ 3 次;加入 0.3% 的过氧化氢甲醇溶液,孵育 10min, PBS 清洗 3min $\times$ 3 次;使用免疫组化试剂盒血清工作液进行封闭, 20min 后甩去;滴加一抗,冰箱 4℃ 孵育,过夜后取出,用 PBS 冲洗 5min;滴加二抗, 37℃ 恒温箱孵育 15min, PBS 冲洗 5min $\times$ 3 次;滴加辣根酶标记链霉素卵白素工作液,室温孵育 15min, PBS 冲洗 5min $\times$ 3 次;DAB 染色,避光放置 10min,镜下观察,自来水冲洗后用苏木素复染 10s,迅速冲洗。置于倒置显微镜下拍片,拍照前每孔加入 1ml 的 PBS 避免细胞干燥, 400 倍放大倍数每孔随机选择 6 个视野,使用免疫组化软件 Image pro plus 进行灰度测量分析。

5. Western blot 法检测 cyclin D1 蛋白的表达: MCF-7 细胞消化计数后,以 5×10^4 个/毫升的细胞密度接种至 24 孔板。细胞贴壁后,换含有 1×10^{-8}

mol/L 雌二醇和 1×10^{-6} mol/L、 1×10^{-7} mol/L、 1×10^{-8} mol/L SK 的 DMEM 培养液。药物作用 48h 后,在收集的细胞中加入细胞裂解液, $12000 \times g$ 离心 5min,对上清液蛋白含量进行测定、分析。蛋白变性之后开始上样, SDS - PAGE 电泳(浓缩胶 80V,分离胶 120V), 80V 电压转膜 75min。将 PVDF 膜置于 5% 的脱脂奶粉溶液中在 37°C 恒温箱振摇 1h 封闭,分别加 cyclin D1、GAPDH 一抗, 4°C 冰箱孵育过夜。加二抗 (HRP 标记) 在 37°C 恒温箱振摇 1h 后,将 PVDF 膜放入 ECL 混合液,在室温条件下水平摇床孵育 5min,最后进行 X 线片曝光,显影、定影、扫描后,以 GAPDH 表达量为对照, Image pro plus 软件观察分析结果,计算并统计各组灰度值。

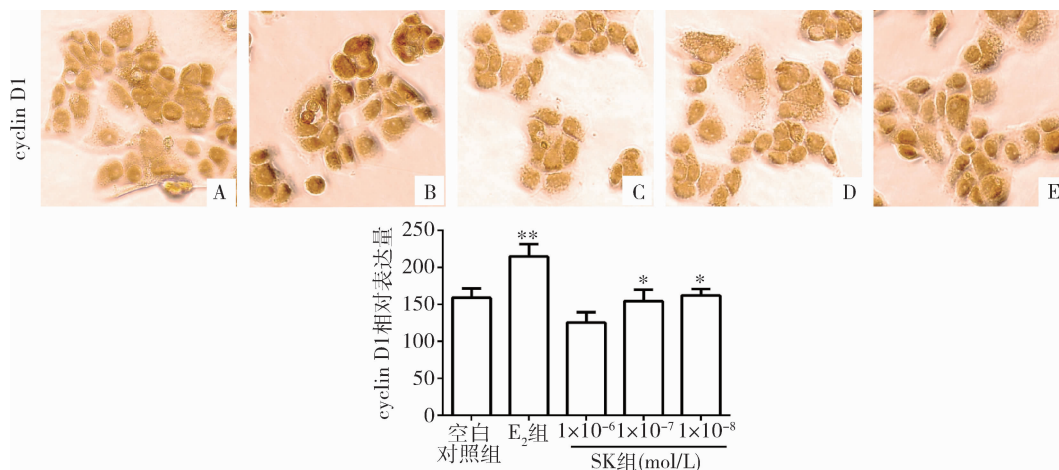


图1 各组 MCF-7 细胞中 cyclin D1 的表达情况(免疫组化染色, $\times 400$)

A. 空白对照组; B. E₂ 组; C. SK 组 (1×10^{-6} mol/L); D. SK 组 (1×10^{-7} mol/L); E. SK 组 (1×10^{-8} mol/L); 与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2. Western blot 法检测紫草素 1×10^{-6} mol/L、 1×10^{-7} mol/L、 1×10^{-8} mol/L 不同浓度组对 cyclin D1 蛋白表达的作用:与空白对照组比较,紫草素作用 MCF-7 细胞 48h 后,3 个药物浓度组 1×10^{-6} mol/L、 1×10^{-7} mol/L、 1×10^{-8} mol/L 显著降低了 cyclin D1 的表达,并且随着浓度的升高表达量逐渐降低,其中 1×10^{-6} mol/L 紫草素对 cyclin D1 表达的抑制作用最强 ($P < 0.01$),详见图 2。

3. Western blot 法检测紫草素在雌二醇环境下对 cyclin D1 蛋白表达的影响:与空白对照组比较,雌二醇干预后, cyclin D1 的蛋白表达量有所提高;经紫草素 1×10^{-6} mol/L 单独作用后, cyclin D1 的蛋白表达量有显著降低 ($P < 0.01$);雌二醇干预后, SK 对 cyclin D1 蛋白量的表达同样具有抑制作用 ($P <$

6. 统计学方法:采用 SPSS 11.0 统计学软件对数据进行统计分析。实验数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用方差分析进行组间比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 免疫组织化学技术检测 cyclin D1 蛋白表达:紫草素作用 MCF-7 细胞 48h 后, cyclin D1 蛋白棕黄色颗粒在细胞质和细胞核中有阳性表达。其中雌二醇组表达量与空白对照组比较显著增多;与空白对照组比较, SK 各组表达较少,呈淡棕色,且 cyclin D1 蛋白表达量随着 SK 浓度的升高逐渐被抑制 ($P < 0.05$),详见图 1。

0.05),详见图 3。

讨 论

乳腺癌是一种雌激素依赖性的恶性肿瘤,雌激素效应主要受 ER α 介导基因组途径和非基因组途径的调节, ER α 在乳腺癌增殖和凋亡中发挥重要作用,是一种经典的核受体途径^[2]。研究发现,紫草素这种天然萘醌类化合物对 ER α 阳性表达的乳腺癌细胞具有抑制作用,但具体如何通过 ER α 信号通路发挥作用,还需要进一步研究和探讨^[11,12]。

本实验结果显示,作用 MCF-7 细胞 48h 后, SK 各浓度组与空白对照组比较,显著抑制了 cyclin D1 的表达,并且体现出浓度依赖性,即 cyclin D1 的表达量随着 SK 浓度的升高逐渐降低,其中 1×10^{-6} mol/L 紫草素对 cyclin D1 表达的抑制作用最强 ($P < 0.01$)。

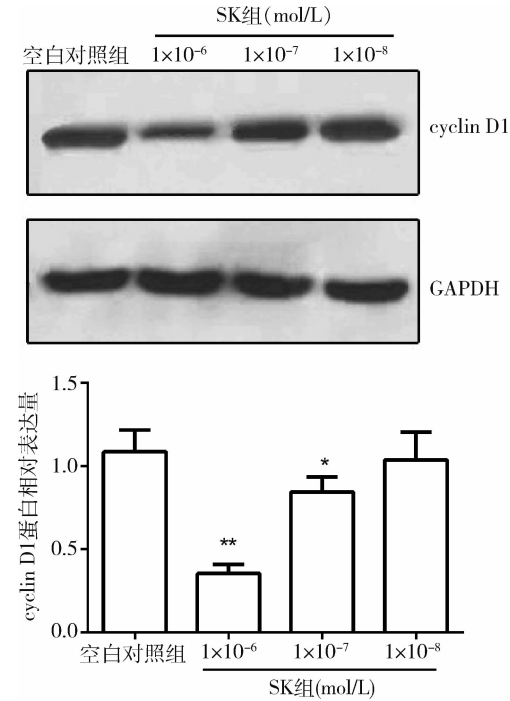


图 2 紫草素作用后 MCF - 7 细胞中 cyclin D1 蛋白的表达水平

与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

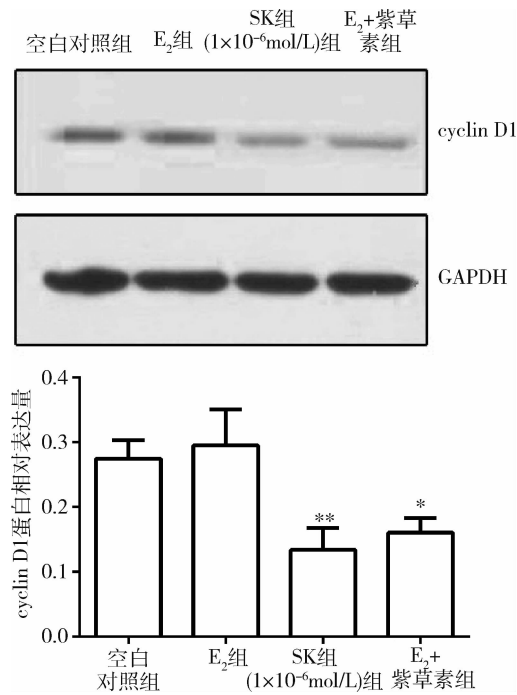


图 3 紫草素对雌激素处理的 MCF - 7 cyclin D1 蛋白表达的影响

与空白对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; E₂ + 紫草素组; 用 1×10^{-8} mol/L 雌二醇处理后的 SK 组 (1×10^{-6} mol/L) 组

用,本实验利用雌二醇模拟体内雌激素环境,探究雌二醇干预后,SK 是否仍对 MCF - 7 细胞中的 cyclin D1 蛋白具有抑制作用。该部分结果显示,与空白对照组比较,雌二醇单独作用条件下 cyclin D1 蛋白表达量有所提高; 1×10^{-6} mol/L SK 单独作用后,cyclin D1 蛋白的表达量显著降低 ($P < 0.01$);雌二醇干预下,SK 作用 48h 后,cyclin D1 蛋白的表达量也有显著降低 ($P < 0.05$),这说明 SK 对 MCF - 7 细胞中 cyclin D1 蛋白表达量的作用可能不受雌激素的影响,即在人体中 SK 可能会对乳腺癌具有非雌激素依赖性的抑制作用。

cyclin D1 能够精确调控细胞周期,从而维持细胞正常生长发育平衡,与肿瘤的发生密切相关^[13]。研究发现,cyclin D1 异常表达可导致细胞周期调控失衡,细胞增殖失调,从而促进肿瘤形成^[14]。cyclin D1 是重要的正性调节因子,作用于 G₁ 期,参与细胞周期 G₁/S 期调控,具体机制为 cyclin D1 在 G₁ 期与 CDK4/CDK6 结合,并使其活化,活化的 CDK4/CDK6 能使 Rb 磷酸化,磷酸化的 pRb 活化雌二醇 F 促进了 DNA 的合成,促使细胞由 G₁ 期进入 S 期,最终 cyclin D1 的表达能够促进细胞的分裂与增殖,当与其他基因或基因产物异常配合时,共同参与癌变的发生^[15~17]。cyclin D1 蛋白和乳腺的关系比较密切,研究显示将小鼠的胚胎干细胞 CCND1 基因敲除后发现虽然缺乏 cyclin D1 蛋白表达的小鼠仍具有生存和生育能力,但是存在妊娠期乳腺腺泡发育障碍和泌乳功能的缺失。周春等^[18]采用免疫组织化学方法检测发现乳腺癌中 cyclin D1 蛋白阳性表达率明显高于良性乳腺组织。笔者前期的研究发现,紫草素对人宫颈癌 SiHa 细胞的增殖具有抑制作用,其诱导 G₀/G₁ 期阻滞的机制可能和 cyclin D1 蛋白有关^[8]。黄彩梅等^[19]研究发现,人子宫内膜癌 Ishikawa 细胞的增殖随着紫草素浓度的增加及作用时间的延长逐渐被抑制,紫草素可能是通过对雌激素信号通路中 ERα、cyclin D1、c - myc 蛋白表达的抑制,起到抑制 Ishikawa 细胞增殖的作用。这些结果都提示 cyclin D1 对乳腺癌细胞的发生、发展存在关键的调控作用,而紫草素有可能对 cyclin D1 蛋白具有抑制作用。

本研究从 ERα 信号通路角度出发,在前期发现的 SK 可影响 ERα 阳性乳腺癌 MCF - 7 细胞周期,将细胞阻滞于 G₀/G₁ 期的基础上,进一步探讨调控周期的作用机制,结果发现 SK 对 cyclin D1 的表达有抑制作用,并且这种抑制作用不受雌激素的影响,这为

同时,为了进一步完善此实验,探究在人体内雌激素作用条件下 SK 是否对乳腺癌还具有相同的抑制作

天然化合物从细胞周期角度调控 ER α 通路,进而调节 cyclin D1 的表达,最终破坏 ER α 阳性乳腺癌细胞的周期调控机制提供了一个可能性,但具体机制需要深入研究和探讨。

参考文献

- 1 柏尚柱. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(41): 253-256
- 2 孙晓寅, 庄志刚. 雌激素与乳腺癌关系的研究进展[J]. 世界临床药物, 2017, 38(12): 793-796
- 3 谢羽, 侯小龙, 伍春莲. 紫草素诱导细胞凋亡及凋亡信号途径研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2017, 24(3): 125-129
- 4 Barone I, Brusco L, Fuqua SA. Estrogen receptor mutations and changes in downstream gene expression and signaling[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(10): 2702-2708
- 5 Yamaguchi Y. Microenvironmental regulation of estrogen signals in breast cancer[J]. Breast Cancer, 2007, 14(2): 175-181
- 6 Dubik D, Shiu RP. Mechanism of estrogen activation of c-myc oncogene expression[J]. Oncogene, 1992, 7(8): 1587-1594
- 7 Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, et al. Androgen receptor breast cancer; expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation[J]. Mod Pathol, 2010, 23: 205-212
- 8 杨阳, 陶仕英, 牛建昭, 等. 紫草素对宫颈癌 SiHa 细胞增殖周期的影响[J]. 环球中医药, 2018, 11(1): 6-10
- 9 谢慈慈, 吴佳, 潘芬芬, 等. 雌激素受体与肿瘤发生的研究进展[J]. 药物生物技术, 2015, 22(2): 156-159
- 10 臧金凤, 赵丕文, 赵俊云, 等. 丹参酮 II A 抗宫颈鳞癌细胞增殖效应及其雌激素受体亚型介导机制的研究[J]. 中国中医药信息

杂志, 2016, 23(6): 51-55

- 11 陈玉忠, 韩福生, 许磊, 等. 紫草素对乳腺癌 MCF-7 细胞雌激素受体的表达和增殖及凋亡的影响[J]. 山西医科大学学报, 2016, 47(8): 724-728
- 12 Shahsavari Z, Karami - Tehrani F, Salami S. Targeting cell necroptosis and apoptosis induced by shikonin via receptor interacting protein kinases in estrogen receptor positive breast cancer cell line, MCF-7[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2018, 18(2): 245-254
- 13 Shi Y, Tao Y, Jiang Y, et al. Nuclear epidermal growth factor receptor interacts with transcriptional intermediary factor 2 to activate cyclin D1 gene expression triggered by the oncoprotein latent membrane protein 1[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(8): 1468-1478
- 14 Quelle DE, Ashmun RA, Shurtleff SA, et al. Overexpression of mouse D-type cyclins accelerates G1 phase in rodent fibroblasts[J]. Genes Dev, 1993, 7(8): 1559-1571
- 15 Yang WW, Xia Y, Hawke D, et al. PKM2 phosphorylates histone H3 and promotes gene transcription and tumorigenesis[J]. Cell, 2012, 150(4): 685-696
- 16 Verlinden L, Verstuyf A, Convents R, et al. Action of 1, 25(OH) $_2$ D $_3$ on the cell cycle genes, cyclin D1, p21 and p27 in MCF-7 cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 1998, 142(1-2): 57-65
- 17 丁玉梅, 王新美, 马丽丽, 等. Cyclin D1 在宫颈癌组织中的表达及临床评价[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(6): 946-948
- 18 周春. cyclinD1 蛋白和 Rb 蛋白表达状况与乳腺癌发生发展的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(13): 3649-3650
- 19 黄彩梅, 夏亦冬, 胡国华. 紫草素对子宫内腺癌 Ishikawa 细胞雌激素信号通路表达的影响[J]. 世界中医药, 2016, 11(9): 1842-1845

(收稿日期: 2019-04-27)

(修回日期: 2019-07-06)

2 型糖尿病周围神经病变与肾小球滤过率的关系

沈 娟 严士敏 赵秀丽 龚 慧 徐旭凌 刘 珉 郁 红 陈凤玲

摘 要 目的 比较 2 型糖尿病合并或不合并周围神经病变患者的肾小球滤过率(GFR), 分析 2 型糖尿病患者周围神经病变(DPN)与 GFR 的关系。**方法** 收集 2 型糖尿病患者 1131 例, 测定 1131 例 2 型糖尿病患者的神经传导速度, 将其分为无神经病变组($n=734$), 合并周围神经病变组($n=397$)。比较两组之间的基本情况和 GFR。并将所有患者按尿白蛋白/肌酐比值(UACR)分为正常蛋白尿组 901 例, 微量蛋白尿组 183 例, 大量蛋白尿组 47 例进行亚组分析, 分别按有无周围神经病变进行 GFR 3 组间比较。**结果** 两组间年龄、糖尿病病程、尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化白蛋白(GA)、24h 尿尿酸、24h 尿蛋白、GFR、UACR、尿转铁蛋白、尿 α_1 微球蛋白、尿 IgG 比较差异有统计学意义(P 均 <0.05)。不同 UACR 亚组间 GFR 之间比较差异有统计学意义(P 均 <0.05)。Spearman 相关分析表明, GFR 与年龄、糖尿病病程、高血压病程、收缩压(SBP)、腰围、臀围、HbA1c、BUN、Cr、血尿酸(SUA)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、24h 尿蛋白、24h 尿尿酸、空腹血糖(FPG)、餐后 2h 血糖(2hPPG)、尿转铁蛋白、尿 α_1 微球蛋白、尿 IgG 呈正相关。Logistic 回归分析显示, 糖尿病病程(回归系数 =

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81600625); 上海申康中心临床科技创新基金资助项目(SHDC12015319)

作者单位: 201900 上海交通大学医学院附属第九人民医院内分泌科

通讯作者: 沈娟, 电子信箱: shenczk@163.com