

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2024.10.014

论著 · 临床

糖尿病肾病患者血清 LCN-2、TSP-2 水平与肾功能及预后的相关性分析

石敏,王琼,周英旌,张颖,李晓苗

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81573746)

作者单位: 710032 西安,中国人民解放军空军军医大学第一附属医院内分泌科

通信作者: 李晓苗, E-mail: xiaomiao@ fmmu.edu.cn



【摘要】 目的 探讨糖尿病肾病(DN)患者血清脂质运载蛋白-2(LCN-2)、血小板反应蛋白-2(TSP-2)水平与肾功能及预后的相关性。方法 选取2018年1月—2020年12月中国人民解放军空军军医大学第一附属医院内分泌科收治的DN患者155例为DN组,同期单纯T2DM患者70例为单纯T2DM组,同期体检健康者70例为健康对照组,根据随访3年预后将DN患者分为不良预后亚组38例和良好预后亚组117例。检测血清LCN-2、TSP-2水平和肾功能指标[估计肾小球滤过率(eGFR)、尿白蛋白肌酐比(UACR)];采用Pearson法分析DN患者血清LCN-2、TSP-2水平与肾功能指标的相关性;Logistic回归模型分析DN患者不良预后的因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线评价血清LCN-2、TSP-2水平对DN患者不良预后的预测价值。结果 健康对照组、单纯T2DM组、DN组血清LCN-2、TSP-2水平依次升高,eGFR依次降低($F/P=48.365/<0.001$ 、 $57.480/<0.001$ 、 $218.946/<0.001$ 、 $253.488/<0.001$);155例DN患者3年不良预后发生率为24.52%(38/155);与良好预后亚组比较,不良预后亚组血清LCN-2、TSP-2、UACR水平升高,eGFR降低($t/P=7.057/<0.001$ 、 $6.457/<0.001$ 、 $4.967/<0.001$ 、 $5.398/<0.001$);DN患者血清LCN-2、TSP-2水平与eGFR呈负相关($r/P=-0.745/<0.001$ 、 $-0.731/<0.001$),与UACR呈正相关($r/P=0.703/<0.001$ 、 $0.691/<0.001$);多因素Logistic回归显示,慢性肾脏病4期、糖化血红蛋白高、UACR高、LCN-2高、TSP-2高为DN患者不良预后的独立危险因素[OR(95%CI)=3.972(1.121~14.076)、1.640(1.024~2.628)、1.015(1.002~1.030)、1.016(1.005~1.027)、1.196(1.077~1.328)],eGFR高为独立保护因素[OR(95%CI)=0.959(0.924~0.994)];血清LCN-2、TSP-2水平及二者联合预测DN患者不良预后的曲线下面积(AUC)分别为0.795、0.783、0.882,二者联合的AUC大于血清LCN-2、TSP-2水平单独预测($Z/P=3.200/0.001$ 、 $2.680/0.007$)。结论 DN患者血清LCN-2、TSP-2水平升高与肾功能及不良预后密切相关,血清LCN-2联合TSP-2水平预测DN患者预后的价值较高。

【关键词】 糖尿病肾病;脂质运载蛋白-2;血小板反应蛋白-2;肾功能;预后**【中图分类号】** R587**【文献标识码】** A

Correlation analysis of serum LCN-2, TSP-2 levels with renal function and prognosis in patients with diabetes nephropathy Shi Min, Wang Qiong, Zhou Yingni, Zhang Ying, Li Xiaomiao. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of the Chinese People's Liberation Army Air Force Medical University, Shaanxi Province, Xi'an 710032, China
Funding program: National Natural Science Foundation of China (81573746)

Corresponding author: Li Xiaomiao, E-mail: xiaomiao@ fmmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To investigate the correlation between serum lipocalin 2 (LCN-2), thrombospondin 2 (TSP-2) levels and renal function and prognosis in patients with diabetes nephropathy (DN). **Methods** One hundred and fifty-five DN patients admitted to the Endocrinology Department of the First Affiliated Hospital of the Chinese People's Liberation Army Air Force Medical University from January 2018 to December 2020 were selected as the DN group, 70 simple T2DM patients during the same period were selected as the simple T2DM group, and 70 healthy individuals during the same period were selected as the healthy control group. Based on the 3-year prognosis, DN patients were divided into 38 poor prognosis subgroups and 117 good prognosis subgroups. Serum LCN-2 and TSP-2 levels and renal function indicators were detected [estimated glomerular filtration rate (eGFR), urinary albumin creatinine ratio (UACR)]; Pearson's method was used to analyze the correlation between serum LCN-2, TSP-2 levels and renal function indicators in DN patients; Logistic regression model was used to analyze the factors contributing to poor prognosis in DN patients; Receiver operating characteristic (ROC) curve was estab-

lished to evaluate the predictive value of serum LCN-2 and TSP-2 levels for poor prognosis in DN patients. **Results** The serum levels of LCN-2, TSP-2, and UACR in the healthy control group, simple T2DM group, and DN group increased sequentially, while eGFR decreased sequentially ($F/P=48.365/<0.001$, $57.480/<0.001$, $218.946/<0.001$, $253.488/<0.001$); The 3 year incidence of poor prognosis in 155 DN patients was 24.52% (38/155); Compared with the subgroup with good prognosis, the subgroup with poor prognosis had higher LCN-2, TSP-2, UACR, and lower eGFR ($t/P=7.057/<0.001$, $6.457/<0.001$, $4.967/<0.001$, $5.398/<0.001$); The serum levels of LCN-2 and TSP-2 in DN patients were negatively correlated with eGFR ($r/P=-0.745/<0.001$, $-0.731/<0.001$), and positively correlated with UACR ($r/P=0.703/<0.001$, $0.691/<0.001$); Multivariate logistic regression showed that stage 4 chronic kidney disease, high glycated hemoglobin, high UACR, high LCN-2, and high TSP-2 were independent risk factors for poor prognosis in DN patients [OR (95% CI) = 3.972 (1.121–14.076), 1.640 (1.024–2.628), 1.015 (1.002–1.030), 1.016 (1.005–1.027), 1.196 (1.077–1.328)], and high eGFR was an independent protective factor [OR (95% CI) = 0.959 (0.924–0.994)]; The area under the curve (AUC) of serum LCN-2, TSP-2 levels, and their combined prediction of adverse prognosis in DN patients were 0.795, 0.783, and 0.882, respectively. The combined AUC of the two was greater than the AUC predicted solely by serum LCN-2 and TSP-2 levels ($Z/P=3.200/0.001$, $2.680/0.007$). **Conclusion** The elevated levels of serum LCN-2 and TSP-2 in DN patients are closely related to decreased renal function and prognosis. The combination of serum LCN-2 and TSP-2 levels has a high value in predicting the prognosis of DN patients.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Lipocalin 2; Thrombospondin 2; Renal function; Prognosis

糖尿病是以高血糖为主要特征的慢性代谢性疾病,2021 年我国成人糖尿病患者数量为 1.41 亿,位居全世界第一位^[1]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最严重的并发症之一,亦是导致我国居民终末期肾病发生的重要原因,给糖尿病患者生命安全构成了严重威胁^[2-3]。研究表明^[4],肾小管、肾小管间质损伤和炎症反应、纤维化在 DN 发生发展中扮演重要角色。脂质运载蛋白-2(lipocalin-2, LCN-2)是一种脂肪细胞因子,在肾小管细胞受损后大量释放,与肾损伤密切相关^[5]。血小板反应蛋白-2(thrombospondin-2, TSP-2/THBS-2)是一种生长因子,通过调节炎症介质和成纤维细胞功能参与炎症反应、纤维化过程^[6]。据报道, DN 患者血清 LCN-2、TSP-2 水平升高,有助于 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者 DN 的早期诊断^[7-8]。然而,关于 DN 患者血清 LCN-2、TSP-2 水平与肾功能及预后的相关性鲜见报道,本研究对其进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2018 年 1 月—2020 年 12 月中国人民解放军空军军医大学第一附属医院内分泌科收治的 DN 患者 155 例为 DN 组,其中男 106 例、女 49 例,年龄 27~80(50.86±9.04)岁; T2DM 病程 12~219(90.28±49.02)月;慢性肾脏病分期^[9]: 1 期 38 例,2 期 53 例,3 期 45 例,4 期 19 例。选择同期单纯 T2DM 患者 70 例为单纯 T2DM 组,其中男 48 例、女 22 例,年龄 18~80(50.72±8.63)岁; T2DM 病程 4~84(32.54±8.69)月。选择同期体检健康者 70 例为健康对照组,男

50 例、女 20 例,年龄 18~78(58.77±8.73)岁; 3 组人员的性别、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究已经获得医院伦理委员会批准(S2018-034-02 号),受试者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合 T2DM 和 DN 诊断标准^[10-11]; ②年龄≥18 岁; ③病历资料完整。(2) 排除标准: ①多囊肾、肾病综合征、狼疮性肾炎、过敏性紫癜肾炎或其他肾疾病; ②1 型糖尿病或其他类型糖尿病; ③恶性肿瘤; ④已发展为终末期肾病(慢性肾脏病分期 5 期或接受透析治疗); ⑤严重心脑血管疾病; ⑥自身免疫性疾病或近期使用免疫抑制药物; ⑦近期使用肾毒性药物; ⑧合并糖尿病微血管并发症; ⑨合并尿路梗阻、尿路感染、尿路损伤等影响蛋白尿疾病; ⑩血液系统疾病、精神病患者; ⑪拒绝随访或失访患者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 LCN-2、TSP-2 水平检测: 患者于入院次日/健康对照组于体检当日采集空腹肘静脉血 3 ml,离心留取上清液,以酶联免疫吸附法 试剂盒(浙江羽翔生物科技有限公司,货号 EYX-DD00776)、(江西江蓝纯生物试剂有限公司,货号 JLC-A8811)检测血清 LCN-2、TSP-2 水平。

1.3.2 肾功能指标检测: 患者于入院次日/健康对照组于体检当日采集血液和尿液,离心留取血清和上清尿液以 PA 速率比色法 试剂盒(浙江羽翔生物科技有限公司,货号 YX-DS02452)检测血清和尿液肌酐

(Cr)水平。尿白蛋白免疫比浊法 试剂盒(深圳市拓普生物科技有限公司,编号 E038-1-1)] 检测尿白蛋白 (Alb) 水平。计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR, $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$) = $[86 \times \text{血肌酐}(\text{mg/dl})] - (1.154 \times \text{年龄}) - 0.203 \times 0.742$ (女性),尿白蛋白肌酐比(urinary albumin to creatinine ratio,UACR) (mg/g) = 尿白蛋白 (mg/L) / 尿肌酐 (g/L)。

1.3.3 随访和预后分组: DN 患者入院后根据《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[1] 接受相关治疗,出院后通过电话或者门诊复查随访 3 年(每 6 个月 1 次),随访截至 2023 年 12 月或发展为终末期肾病($\text{eGFR} < 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$ 或透析治疗)。根据 DN 患者是否发展为终末期肾病将其分为不良预后亚组 38 例和良好预后亚组 117 例^[1]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件进行数据统计分析。计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 或 F 检验,组内两两比较采用 LSD 检验; Pearson 法分析 DN 患者血清 LCN-2、TSP-2 水平与肾功能指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析影响 DN 患者不良预后的因素;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 LCN-2、TSP-2 水平对 DN 患者不良预后的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 LCN-2、TSP-2 水平和肾功能指标比较 健康对照组、单纯 T2DM 组、DN 组血清 LCN-2、TSP-2水平和 UACR 依次升高,eGFR 依次降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

2.2 不同预后 DN 患者血清 LCN-2、TSP-2 水平和肾功能指标比较 随访 3 年,155 例 DN 患者不良预后发生率为 38 例(24.52%)。不良预后亚组血清 LCN-2、TSP-2 及 UACR 高于良好预后亚组,eGFR 低于良好预后亚组,差异有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.3 不同预后 DN 患者临床/病理特征比较 2 亚组 DN 患者性别、吸烟、T2DM 病程、收缩压、舒张压、DN 家族史、基础病史、FPG、TC、TG、HDL-C、LDL-C、Alb 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不良预后亚组年龄、慢性肾脏病 4 期比例、HbA_{1c}、SCr 均高于良好预后亚组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 3。

2.4 DN 患者血清 LCN-2、TSP-2 水平与肾功能指标的相关性 Pearson 相关性分析显示,DN 患者血清 LCN-2、TSP-2 水平与 eGFR 呈负相关($P < 0.01$),与 UACR 呈正相关($P < 0.01$),见表 4。

2.5 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的因素 以 DN 患者预后为因变量(赋值:不良为“1”;良好为“0”)。以上述结果中有差异项目[年龄、慢性肾脏病 4 期(是/否 = 1/0)、HbA_{1c}、eGFR、UACR、LCN-2、TSP-2(连续变量原值录入,eGFR 由血肌酐计算得出,故排除血肌酐)]为自变量,进行 Logistic 回归分析。结果显示:慢性肾脏病 4 期、HbA_{1c}高、UACR 高、LCN-2 高、TSP-2 高为 DN 患者不良预后的独立危险因素,eGFR高为独立保护因素($P < 0.05$),见表 5。

2.6 血清 LCN-2、TSP-2 水平预测 DN 患者不良预后的价值 绘制血清 LCN-2、TSP-2 水平单独与联合预测 DN 患者不良预后的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 LCN-2、TSP-2 水平及二者联

表 1 3 组血清 LCN-2、TSP-2 水平和肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.1 Comparison of serum LCN-2 and TSP-2 levels among three groups

组 别	例数	LCN-2($\mu\text{g/L}$)	TSP-2($\mu\text{g/L}$)	eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	UACR(mg/g)
健康对照组	70	48.40 $\pm$ 13.31	3.34 $\pm$ 2.36	109.02 $\pm$ 7.29	7.61 $\pm$ 3.56
单纯 T2DM 组	70	81.75 $\pm$ 21.87 ^a	7.25 $\pm$ 4.41 ^a	92.26 $\pm$ 7.36 ^a	22.23 $\pm$ 6.51 ^a
DN 组	155	114.69 $\pm$ 63.39 ^{ab}	11.22 $\pm$ 6.34 ^{ab}	68.69 $\pm$ 17.87 ^{ab}	109.61 $\pm$ 49.70 ^{ab}
F 值		48.365	57.480	218.946	253.488
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与单纯 T2DM 组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 不同预后 DN 患者血清 LCN-2、TSP-2 水平和肾功能指标比较 ($\bar{x} \pm s$)
Tab.2 Comparison of serum LCN-2, TSP-2 levels and renal function indicators in DN patients with different prognoses

组 别	例数	LCN-2($\mu\text{g/L}$)	TSP-2($\mu\text{g/L}$)	eGFR($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	UACR(mg/g)
良好预后亚组	117	96.85 $\pm$ 52.27	9.56 $\pm$ 5.41	72.76 $\pm$ 16.61	99.09 $\pm$ 47.86
不良预后亚组	38	169.63 $\pm$ 63.66	16.36 $\pm$ 6.30	56.19 $\pm$ 15.86	142.01 $\pm$ 40.89
t 值		7.057	6.457	5.398	4.967
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 3 不同预后 DN 患者临床/病理特征比较

Tab.3 Comparison of clinical/pathological characteristics of DN patients with different prognoses					
项 目		良好预后亚组(n=117)	不良预后亚组(n=38)	χ^2/t 值	P 值
性别 例(%)]	男	78(66.67)	28(73.68)	0.653	0.419
	女	39(33.33)	10(26.32)		
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)		49.86 $\pm$ 9.21	54.00 $\pm$ 7.81	2.507	0.013
吸烟 例(%)]		35(29.91)	15(39.47)	1.199	0.273
T2DM 病程($\bar{x}\pm s$, 月)		85.93 $\pm$ 47.74	103.68 $\pm$ 51.11	1.957	0.052
慢性肾脏病 4 期 例(%)]		8(6.84)	11(28.95)	13.037	<0.001
收缩压($\bar{x}\pm s$, mmHg)		146.30 $\pm$ 19.83	151.00 $\pm$ 10.33	1.893	0.061
舒张压($\bar{x}\pm s$, mmHg)		86.38 $\pm$ 12.83	90.08 $\pm$ 9.51	1.638	0.104
DN 家族史 例(%)]		16(13.68)	7(18.42)	0.511	0.475
基础病史 例(%)]	高血压	27(23.08)	14(36.84)	2.794	0.095
	高脂血症	9(7.69)	5(13.16)	0.484	0.487
	冠心病	8(6.84)	6(15.79)	1.814	0.178
FPG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		9.32 $\pm$ 1.59	10.18 $\pm$ 2.49	2.001	0.051
HbA _{1c} ($\bar{x}\pm s$, %)		7.61 $\pm$ 1.11	8.40 $\pm$ 1.28	3.652	<0.001
TC($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		5.12 $\pm$ 1.51	5.38 $\pm$ 1.79	0.877	0.382
TG($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		1.90 $\pm$ 0.66	2.02 $\pm$ 0.63	1.044	0.298
HDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		1.15 $\pm$ 0.26	1.14 $\pm$ 0.30	0.204	0.839
LDL-C($\bar{x}\pm s$, mmol/L)		2.65 $\pm$ 1.21	3.23 $\pm$ 1.66	1.968	0.055
SCr($\bar{x}\pm s$, μ mol/L)		162.41 $\pm$ 42.12	199.04 $\pm$ 75.13	2.863	0.006
Alb($\bar{x}\pm s$, g/L)		34.18 $\pm$ 4.85	31.72 $\pm$ 7.11	1.988	0.053

表 4 DN 患者血清 LCN-2、TSP-2 水平与肾功能指标的相关性
Tab.4 Correlation between serum LCN-2, TSP-2 levels and renal function indicators in DN patients

指标	LCN-2		TSP-2	
	r 值	P 值	r 值	P 值
eGFR	-0.745	<0.001	-0.731	<0.001
UACR	0.703	<0.001	0.691	<0.001

表 5 多因素 Logistic 回归分析 DN 患者预后不良的因素
Tab.5 Multivariate logistic regression analysis of factors contributing to poor prognosis in DN patients

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄大	0.046	0.035	1.746	0.186	1.047	0.978~1.120
慢性肾脏病 4 期	1.379	0.646	4.565	0.033	3.972	1.121~14.076
HbA _{1c} 高	0.495	0.241	4.233	0.040	1.640	1.024~2.628
eGFR 高	-0.042	0.019	5.170	0.023	0.959	0.924~0.994
UACR 高	0.015	0.007	4.790	0.029	1.015	1.002~1.030
LCN-2 高	0.016	0.005	8.560	0.003	1.016	1.005~1.027
TSP-2 高	0.179	0.053	11.271	0.001	1.196	1.077~1.328

合预测 DN 患者不良预后的 AUC 分别为 0.795、0.783、0.882,二者联合的 AUC 大于血清 LCN-2、TSP-2 水平单独预测的 AUC($Z=3.200、2.680, P=0.001、0.007$),见表 6、图 1。

3 讨 论

DN 是糖尿病患者慢性高血糖状态引起的肾脏损害,病变可累及全肾,主要特征为 eGFR 进行性降低

表 6 血清 LCN-2、TSP-2 水平预测 DN 患者不良预后的价值分析

指 标	Cut-off	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
LCN-2	108.01 μ g/L	0.795	0.723~0.836	0.895	0.547	0.442
TSP-2	14.73 μ g/L	0.783	0.710~0.845	0.605	0.803	0.408
二者联合		0.882	0.820~0.928	0.816	0.855	0.671

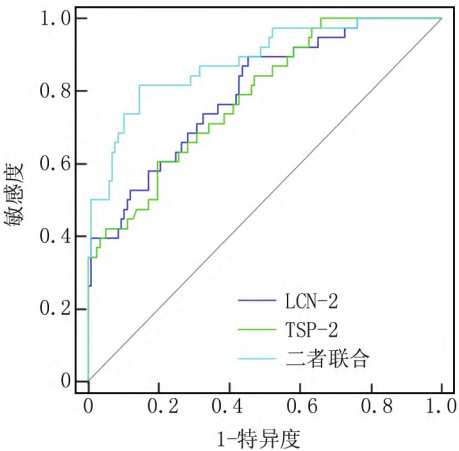


图 1 血清 LCN-2、TSP-2 水平预测 DN 患者不良预后的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum LCN-2 and TSP-2 levels predicting poor prognosis in DN patients

和/或持续性蛋白尿^[13]。DN 为持续性进展性疾病,即使积极应用药物控制血糖、血压和蛋白尿,仍有 20%~30% 患者肾功能会持续性降低而进展为终末期肾病,此阶段患者仅能依靠肾移植或透析维系生命,不仅导致肾脏不良预后,还会增加各种心脑血管疾病和死亡风险^[14]。本研究中 24.52% 的 DN 组患者发生不良预后,与国内学者董小伟等^[15]报道的 26.25% 相近,说明 DN 患者预后较差。及时预测 DN 患者预后,对延缓其病情进展和改善长期预后具有重要意义。

eGFR、UACR 是反映 DN 患者肾功能及进展的重要指标^[13]。本研究结果显示, DN 组 eGFR 低于单纯 T2DM 组和健康对照组, UACR 高于单纯 T2DM 组和健康对照组,能独立影响 DN 患者预后。说明 DN 患者肾功能显著下降,且不良预后风险随着肾功能下降而增加。结果还显示,单纯 T2DM 组 eGFR 低于健康对照组, UACR 高于健康对照组,提示 T2DM 患者也伴有肾功能下降,考虑与 T2DM 患者长期高血糖作用于肾脏引起肾损害有关。DN 的发生发展与多种机制相关,糖尿病患者长期慢性高血糖能激活炎症反应、氧化应激等损伤肾组织并诱导肾血管、肾小管、肾间质、肾小球等细胞凋亡和纤维化,破坏肾组织结构和功能导致 DN 发生发展^[4]。LCN-2 是一种由 198 个氨基酸组成的糖蛋白,属于脂钙蛋白超家族的成员,最初从人类感染、炎症反应部位释放的中性粒细胞颗粒和小鼠肾细胞中分离出来,且推测与肾疾病有关^[5]。LCN-2 具有抑菌特性,通过结合载铁蛋白调节铁稳态发挥抗菌作用,这种特性使其在感染、氧化应激、损伤、炎症反应等多种细胞应激过程中发挥重要的保护作用^[14]。近年研究发现,肾小管也是产生 LCN-2 的主要场所,正常血液中可检测到少量 LCN-2,当肾小管受损时 LCN-2 被大量释放,血液循环中 LCN-2 经肾小球滤过后又会被近端肾小管通过 megalin 受体依赖方式重吸收,以此增加血液中 LCN-2 浓度^[17]。Liu 等^[18]实验显示, LCN-2 在高糖诱导的肾损伤小鼠血液和尿液中升高,敲除 LCN-2 基因可导致肾小管间质氧化应激、炎症反应和纤维化,加剧肾小管间质损害。Han 等^[19]实验显示,抑制 LCN-2 表达能使半胱氨酸蛋白酶-3 mRNA 增加 4.5 倍,以促进脂多糖诱导的肾小管细胞凋亡。最近几项研究报道^[7,20],血清和尿液 LCN-2 水平对 DN 诊断具有一定价值。故推测血清 LCN-2 可能影响 DN 患者预后。本研究结果显示, DN 患者血清 LCN-2 水平升高,与 eGFR 呈负相关,与 UACR 呈正相关,是不良预后的独立危险因素,说明血清 LCN-2 水平升高与 DN 患者肾功能和预后下降密切相关。分析原因,血

清 LCN-2 水平升高是一种保护性反应,它被肾小管所调节,在肾小管及间质损伤后大量释放表达,旨在结合并转运铁离子通过抗炎、抗氧化、抗细胞凋亡等作用维持肾小管及间质功能,因此血清 LCN-2 水平越高间接说明肾小管及间质损伤越严重,导致肾功能降低和不良预后风险增加^[21]。

TSP-2 是由血小板和成纤维细胞、内皮细胞、肌肉细胞、平滑肌细胞等产生的一种细胞外基质蛋白,当组织受损时 TSP-2 释放并促进炎症反应细胞活化导致炎症反应,并刺激成纤维细胞增殖和合成胶原蛋白等细胞外基质成分,促进组织纤维化^[6]。如 TSP-2 能上调白介素-1 β 、白介素-6、白介素-17A 等炎症反应因子和 α 平滑肌肌动蛋白、纤连蛋白、I 型胶原蛋白等纤维化因子表达,促进肺泡炎症反应和肺组织纤维化^[22]。脂多糖诱导的急性肾损伤小鼠模型中,沉默 TSP-2 能减少炎症反应因子和凋亡因子表达,抑制小鼠肾小管上皮细胞炎症反应和凋亡^[23]。高糖诱导的人肾近端小管细胞损伤模型中,下调 TSP-2 能提高肾小管细胞活力,抑制细胞凋亡^[24]。Lee 等^[25]报道, T2DM 患者血清 TSP-2 水平升高与 eGFR 下降(定义为持续 eGFR 下降 $\geq 40\%$) 独立相关。Lin 等^[8]指出, TSP-2 在 T2DM、DN 患者血清和 DN 小鼠肾组织中升高,血清 TSP-2 为早期 DN 的独立危险因素。故推测血清 TSP-2 可能影响 DN 患者预后。本研究结果显示, DN 患者血清 TSP-2 水平升高,与 eGFR 呈负相关,与 UACR 呈正相关,是不良预后的独立危险因素,这说明血清 TSP-2 水平升高与 DN 患者肾功能和预后下降密切相关。分析原因,血清 TSP-2 水平升高能诱导更多炎症反应细胞活化引起大量炎症反应介质释放,并通过刺激成纤维细胞增殖和细胞外基质成分合成,加剧肾组织炎症反应和纤维化进程,导致肾功能降低和不良预后风险增加^[22-23]。同时, TSP-2 能激活磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B 信号通路,促进肾小管细胞凋亡,导致肾功能恶化和预后不良^[24]。

本研究结果还显示,慢性肾脏病 4 期、糖化血红蛋白高的 DN 患者不良预后风险更高。考虑原因,慢性肾脏病 4 期说明患者肾功能更差,糖化血红蛋白高说明患者血糖紊乱更严重会加剧肾损伤,故不良预后风险更高^[24]。ROC 曲线显示,血清 LCN-2、TSP-2 水平单独与联合预测 DN 患者不良预后的 AUC 分别为 0.795、0.783、0.882,血清 LCN-2 联合 TSP-2 水平预测的 AUC 最大。说明血清 LCN-2、TSP-2 水平有助于预测 DN 患者预后,且二者联合预测价值更高。

综上所述,血清 LCN-2、TSP-2 水平升高与 DN 患

者肾功能降低及预后不良有关,二者联合对 DN 患者预后具有较高的预测价值。但本研究也存在选择偏倚,还需进一步多中心研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

石敏:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;王琼:数据收集,分析整理,论文审核;周英旎:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张颖:进行统计学分析;李晓苗:进行文献调研与整理

参考文献

- [1] Sun H, Saeedi P, Karuranga S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183: 109119. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会, 国家基本公共卫生服务项目基层糖尿病防治管理办公室. 国家基层糖尿病肾脏病防治技术指南 (2023) [J]. *中华内科杂志*, 2023, 62(12): 1394-1405. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20231017-00223.
- [3] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 糖尿病肾脏疾病诊断、预后评估和生物标志物应用专家共识 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(8): 771-784. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220106-00112.
- [4] Tuttle KR, Agarwal R, Alpers CE, et al. Molecular mechanisms and therapeutic targets for diabetic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2022, 102(2): 248-260. DOI: 10.1016/j.kint.2022.05.012.
- [5] Jaber SA, Cohen A, D'Souza C, et al. Lipocalin-2: Structure, function, distribution and role in metabolic disorders [J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 10(142): 112002. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.112002.
- [6] Zhang K, Li M, Yin L, et al. Role of thrombospondin-1 and thrombospondin-2 in cardiovascular diseases (Review) [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(5): 1275-1293. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4507.
- [7] 朱明霞, 陈志鑫, 范暖东. 血清 u II、CysC、NGAL 水平联合检测对早期糖尿病肾病患者诊断效能的 ROC 曲线分析 [J]. *医学检验与临床*, 2023, 34(10): 57-59. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5013.2023.10.014.
- [8] Lin Z, Zhang D, Zhang X, et al. Extracellular status of thrombospondin-2 in type 2 diabetes mellitus and utility as a biomarker in the determination of early diabetic kidney disease [J]. *BMC Nephrol*, 2023, 24(1): 154. DOI: 10.1186/s12882-023-03216-z.
- [9] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组. 慢性肾脏病筛查诊断及防治指南 [J]. *中国实用内科杂志*, 2017, 37(1): 28-34. DOI: 10.19538/j.cnk2017010108.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1): 4-67. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [11] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(1): 15-28. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.01.004.
- [12] Floege J, Barbour SJ, Catran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) controversies conference [J]. *Kidney Int*, 2019, 95(2): 268-280.
- [13] 严翀, 王杨, 张令晖. 血清 TG、TPOAb 表达与 2 型糖尿病肾病及远期预后的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2022, 21(12): 1248-1252, 1258. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.005.
- [14] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 终末期糖尿病肾脏病肾替代治疗的中国指南 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(1): 62-75. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20210322-00012.
- [15] 董小伟, 房勃龙, 齐琳, 等. 尿铜蓝蛋白、肾损伤因子 1 与糖尿病肾病患者肾功能的关系及对预后不良的预测价值研究 [J]. *现代生物医学进展*, 2023, 23(11): 2083-2088. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2023.11.016.
- [16] Schröder SK, Gasterich N, Weiskirchen S, et al. Lipocalin 2 receptors: facts, fictions, and myths [J]. *Front Immunol*, 2023, 8(14): 1229885. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1229885.
- [17] Romejko K, Markowska M, Niemczyk S. The review of current knowledge on neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(13): 10470. DOI: 10.3390/ijms241310470.
- [18] Liu X, Zhao X, Duan X, et al. Knockout of NGAL aggravates tubulointerstitial injury in a mouse model of diabetic nephropathy by enhancing oxidative stress and fibrosis [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(4): 321. DOI: 10.3892/etm.2021.9752.
- [19] Han M, Li Y, Wen D, et al. NGAL protects against endotoxin-induced renal tubular cell damage by suppressing apoptosis [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 168. DOI: 10.1186/s12882-018-0977-3.
- [20] 申宜梅, 仲海峰, 杨小华, 等. PCX、NGAL、VCAM-1 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值研究 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021, 41(3): 498-502. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20200727-00031.
- [21] Liu H, Feng J, Tang L. Early renal structural changes and potential biomarkers in diabetic nephropathy [J]. *Front Physiol*, 2022, 11(13): 1020443. DOI: 10.3389/fphys.2022.1020443.
- [22] Liu Q, Bi Y, Song S, et al. Exosomal miR-17-5p from human embryonic stem cells prevents pulmonary fibrosis by targeting thrombospondin-2 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1): 234. DOI: 10.1186/s13287-023-03449-7.
- [23] Shen Y, Yu J, Jing Y, et al. MiR-106a aggravates sepsis-induced acute kidney injury by targeting THBS2 in mice model [J]. *Acta Cir Bras*, 2019, 34(6): e201900602. DOI: 10.1590/s0102-865020190060000002.
- [24] Mo T, Fu Q, Hu X, et al. MicroRNA 1228 mediates the viability of high glucose-cultured renal tubule cells through targeting thrombospondin 2 and PI3K/AKT signaling pathway [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2022, 47(1): 1-12. DOI: 10.1159/000516791.
- [25] Lee CH, Lui DT, Cheung CY, et al. Circulating thrombospondin-2 level for identifying individuals with rapidly declining kidney function trajectory in type 2 diabetes: A prospective study of the Hong Kong west diabetes registry [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2023, 2(28): gfa034. DOI: 10.1093/ndt/gfad034.
- [26] 于天宇, 姜世敏, 高红梅, 等. 糖尿病肾病慢性肾脏病 4 期患者肾脏临床及病理因素与预后的关系 [J]. *首都医科大学学报*, 2022, 43(5): 707-712. DOI: 10.3969/j.issn.1006-7795.2022.05.007.

(收稿日期: 2024-05-11)