维普资讯 http://www.cqvip.com

糖尿病患者EGF与糖尿病肾病关系的研究

R587.2 R692.02

临床学院内分泌科 李 蓉* 汪恕萍 蒋 涛 李 萍 粟绍初

提 要 为研究2型糖尿病患者尿EGF水平的变化，用放免法测定了107例2型糖尿病患者和51名健康自愿者尿EGF、AER及β_2—MG水平。结果显示107例患者尿EGF 较对照组显著降低，但当患者AER及β_2－MG尚正常时，尿EGF较对照组显著增高，AER、β_2－MG增高时，尿EGF则显著降低，且尿EGF降低与β_2—MG增高关系更密切，提示尿EGF变化与DN关系密切，当2 型糖尿病患者肾脏功能受损时，尿EGF水平降低可能反映了肾脏功能障碍。

关键词 表皮生长因子；糖尿病肾病 糖尿病
中图分类号 R587.1

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy，DN)的发生发展受多种因素影响，确切的发病机理尚不完全清楚。近年来有作者提出生长因子在DN发生中起了一定作用[1]。肾脏是表皮生长因子(Epidermal Growth Factor, EGF)合成、分泌的主要器官，EGF可促进肾内多种细胞的分裂增殖，调节系膜外基质合成，影响肾小球血流动力学[2]。本文旨在探讨尿EGF与DN的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象

根据WHO标准确诊的2型糖尿病患者107例，男44例，女63例，年龄57.7±8.2岁，BMI23.55±3.05kg/m²，病程1月至28年(中位数7年)。所有患者均无心、肝病史，亦不包括肿瘤、感染和酮症患者。健康自愿者51名，男24名，女27名，年龄56.8±10.7岁，BMI23.48±2.88kg/m²，均通过测定空腹血糖(FPG)和(或)口服葡萄糖耐量试验(OGTT)排除糖尿病及糖耐量异常(IGT)，无心、肝、肾病史。以上两组的性别构成、年龄及BMI具可比性。

1.2 检测方法

1.2.1 样本收集 实验当日晨抽取空腹静脉血2.5ml(EDTA抗凝)，用于测定FPG、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL－C)及其亚类。留取检查前一日24min尿液(甲苯防腐)，记录总量后取1ml于－20℃冻存，测定尿白蛋白排泄率(AER)及24小时尿EGF含量。检查当日晨尿弃去，饮水250ml后留尿，用0.1N NaOH调节pH至6.0～7.5，－20℃冻存，测定β_2微球蛋白(β_2－MG)。

1.2.2 EGF测定 采用放免法(北京海科锐生物技术中心提供药盒)。尿液标本用生理盐水稀释100倍。取待测样品，加抗hEGF抗血清、^{125}I－hEGF，4℃培育48小时后加免疫沉淀剂，离心，倾去上清液，在FT608型γ计数仪上测定每管沉淀的放射性计数，绘制标准曲线求出各标本管的EGF含量。所有标本均作双管测定。灵敏度为51ng/L，批内CV%为4.6%，批间CV%为8.7%。尿EGF结果以μg/24h表示。

1.2.3 尿蛋白测定 AER及β_2－MG均用放免法测定(药盒由中国原子能研究所提供)，结果分别以μg/min及μg/L表示。

1.2.4 血液生化测定 FPG和HbA1c测定分别用氧化酶法和亲和层析法；血浆TC、TG测定用酶法；HDL－C及其亚类测定采用磷钨酸－镁离子沉淀法。

1.3 统计学处理

文中数据用$\bar{x}\pm s$表示，所有资料均经正态检验和方差齐性检验。两组间比较用t检验，多组间比较用F检验和q检验；各指标间关系用直线相关分析。

2 结果与分析

2.1 107例2型糖尿病患者尿EGF水平为105.2±43.8μg/24h，显著低于51名正常对照组(120.3±37.0μg/24h，$P<0.05$)。表明患者尿EGF 较对照组显著降低。

2.2 根据AER水平将患者分为三组(见表1)：Ⅰ组AER＜20μg/min；Ⅱ组AER20～200μg/min；Ⅲ组AER＞200μg/min。经F检验和q检验，Ⅰ组尿EGF显著高于对照组($P<0.05$)，Ⅱ组及Ⅲ组尿EGF显著

*女，1972—02出生，住院医师，硕士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

低于对照组及Ⅰ组($P<0.05$或$P<0.01$)。提示当2型糖尿病患者AER尚正常时，尿EGF 较对照组显著为高；而当患者AER水平增高时，尿EGF则显著降低。

表1 不同AER水平2型糖尿病患者尿EGF的比较

组 别	例数	AER(μg/min)	尿EGF(μg/24h)
对照组	51		120.3±37.0
Ⅰ组	45	<20	134.3±40.3*
Ⅱ组	44	20~200	91.8±34.2** +
Ⅲ组	18	>200	65.4±19.9** +Δ

注：与对照组比较：*$P<0.05$ **$P<0.01$；
与Ⅰ组比较：+$P<0.01$；与Ⅱ组比较：Δ$P<0.05$

2.3 以正常对照组β_2-MG的$\bar{x}+2s$(169.7μg/L)为正常最高限将患者分为两组(见表2)：Ⅰ组β_2-MG<170μg/L；Ⅱ组β_2-MG≥170μg/L。Ⅰ组尿EGF与对照组无显著差异($P>0.05$)，Ⅱ组尿EGF值则显著低于对照组及Ⅰ组($P<0.01$)。提示2型糖病患者随着尿β_2-MG的增高，尿EGF显著降低。

表2 不同β_2-MG水平2型糖尿病患者尿EGF的比较

组 别	例数	尿β_2-MG(μg/L)	尿EGF(μg/24h)
对照组	51		120.3±37.0
Ⅰ组	66	<170	127.6±39.0
Ⅱ组	41	≥170	69.2±21.2** +

注：与对照组比较：**$P<0.01$；
与Ⅰ组比较：+$P<0.01$

2.4 根据AER及β_2-MG将患者分为三组(见表3)：Ⅰ组AER<20μg/min，β_2-MG<17 0μg/L；Ⅱ组AER≥20μg/min，β_2-MG<170μg/L；Ⅲ组AER≥20μg/min，β_2-MG≥170μg/L。Ⅰ组尿EGF水平较对照组显著增高($P<0.05$)，Ⅱ组与对照组无显著差异($P>0.05$)，Ⅲ组则显著低于Ⅰ、Ⅱ及对照组($P<0.01$)。提示2型糖尿病患者AER、β_2-MG均增高时，尿EGF才显著降低；当仅有AER增高而β_2-MG正常时，尿EGF无显著降低。

2.5 直线相关分析显示 2型糖尿病患者尿EGF水平与AER及β_2-MG均呈显著负相关($r=-0.382$，$P<0.01$及$r=-0.475$，$P<0.01$)，并与年龄及病程也呈显著负相关($r=-0.262$，$P<0.01$及$r=-0.236$，$P<0.05$)，而与FPG 、HbA1c、TC、TG、HDL-C及其亚类无相关($P>0.05$)。

表3 对照组及各组2型糖尿病患者尿EGF的比较

组 别	例数	AER(μg/L)	尿EGF(μg/24h)
对照组	51		120.3±37.0
Ⅰ组	43	<20	136.4±40.2*
Ⅱ组	23	>20	111.0±31.2+
Ⅲ组	38	>20	66.6±19.5** +Δ

注：与对照组比较：*$P<0.05$ **$P<0.01$；
与Ⅰ组比较：+$P<0.01$；与Ⅱ组比较：Δ$P<0.01$

3 讨论

EGF是近年来受人们广泛关注的一种多肽生长因子。正常人肾脏能合成并分泌大量EGF，故尿中含量较高。本文结果显示2型糖尿病患者EGF较正常对照组显著降低，随着DN加重，尿EGF水平逐渐下降，与文献报道一致[3,4]。本文还发现糖尿病患者仅有AER增高而β_2-MG尚正常时，尿EGF水平并未降低，当伴有β_2-MG增高时，尿EGF才明显低于对照组，说明尿EGF水平降低与β_2-MG增高关系更密切。血液中β_2-MG易被肾小球滤过，大部分在肾小管重吸收并被分解，肾小管有病变时，尿β_2-MG水平增高。故本组资料提示2型糖尿病患者肾脏功能受损特别是肾小管功能受损时，尿EGF降低。尿EGF主要由肾小管合成与分泌，人肾脏髓袢升支粗段(TALH)和远曲小管(DCT)合成EGF前体分子，此种分子锚合于肾小管细胞腔面膜上，经蛋白水解酶催化水解为EGF，向肾小管腔排泌[6]，当2型糖尿病患者肾小管有病变，而使肾内EGF前体分子mRNA的转录，前体多肽分子的合成，EGF前体分子水解为EGF及EGF 由肾小管细胞向小管腔分泌任一环节发生障碍时，均可导致患者尿EGF水平降低[2,3]。

有作者在研究EGF与DN之关系时，对患者肾组织内EGF进行了观察，发现肾内EGF阳性小管数明显增多，提示患者肾小管EGF含量是增多而

维普资讯 http://www.cqvip.com

不是减少。故2型糖尿病患者尿EGF减少并非由于EGF在肾脏合成减少，而可能与EGF从肾小管分泌障碍或在肾脏局部消耗增加有关，尿EGF降低可能也并不说明EGF在肾脏中的作用减弱[5,6]。其具体机制尚待进一步深入探讨。

我们发现2型糖尿病患者在AER及β_2－MG均正常时，尿EGF是增高的。动物实验表明糖尿病大鼠在注射STZ24min后，即有肾小球前体EGFmRNA表达上调，并先于肾重量、肾匀浆蛋白质、DNA和RNA含量的增加，提示糖尿病早期肾脏EGF合成增多[7]，但增多的具体机制尚不清楚。目前认为肾组织及尿中EGF水平的增高可能因以下几方面与DN有关：①EGF能刺激肾小球系膜细胞和肾小管细胞增殖肥大[2]，并促进集合管细胞胰岛素样生长因子－1(IGF－1)基因的表达和IGF－1的合成[8]，因而可能与糖尿病早期肾脏肥大的发生有关。②EGF 在肾小球系膜细胞活化磷脂酶A2，刺激花生四烯酸释放，并促进前列腺素和花生四烯酸非环氧化酶代谢产物合成，而具有明显的舒血管效应[2]。因此，EGF可能通过影响肾小球血流动力学参与了DN的发生。③EGF及EGF刺激肾小球系膜细胞产生的白介素－1(IL－1)和血小板源生长因子(PDGF)，能介导肾小球系膜细胞增殖和系膜基质合成，导致肾小球硬化[9]。

Lev－Ran研究了159例5～80岁的糖尿病患者尿EGF水平，发现尿EGF随增龄而降低，与本文结果一致[4]。其原因可能是随着年龄增加，肾间质胶原、层粘蛋白及纤维连结蛋白等细胞外基质成分合成增加，胶原老化架桥，不仅使肾小球硬化，肾小管亦受影响。肾小管细胞内线粒体数目减少，形态不规则，发生退行性变，使线粒体功能减退，产能减少[10]。这些变化可能影响了EGF前体分子在肾小管细胞合成、转化及分泌等耗能过程，从而与尿EGF减少有关[8,10]。本文中2型糖尿病患者尿EGF水平随病程延长而降低，与文献报道一致[3,4]，可能由于随着病程延长患者并发症也增多，肾脏功能易受影响，而使EGF在肾脏的分泌减少。

参 考 文 献

1.Serrio D, et al. Metabolism, 1995;40:83
2.Harris RC. Nephrology. Tokyo:Springer－verlag, 1991:1311
3.Josefsberg Z, et al. Diabetes Care, 1995;18:690
4.Lev－Ran A, et al. Clin Chim Acta, 1990;192:201
5.Gesyaldo L, et al. Kidney Int, 1996;49:656
6.Guh JY, et al. Nephron, 1991;59:641
7.杨俊伟，等.中华内分泌代谢杂志 1995;11:228
8.Rogers SA, et al. J Clin Invest, 1991; 87:347
9.Kashagarian M, et al. Kidney Int, 1992;41:524
10.Brown WW, et al. Arch Intern Med, 1986;146:1790

(收稿日期 1998－05－10)

The relationship between epidermal growth factor and diabetic nephropathy in NIDDM patients

Li Rong, et al
Department of endocrinology, college of clinical medicine

Objective: To investigate the change of urinary epidermal growth factor(EGF)level in patients with NIDDM. Methods: The levels of EGF, AER and β_2－MG were measured by radioimmunoassay(RIA) in 107 NIDDM patients and 51 controls. Results: Urinary EGF in 107 diabetic patients was significantly decreased. As compared with that in healthy subjects,urinary EGF was markedly higher in patients with normal AER and β_2－MG; and significantly lower in those with increased AER and β_2－MG; In patients with increasedAER and normal β_2－MG, there was no significant change of urinary EGF. Conclusion: Urinary EGF closely relates to diabetic nephropathy and decreased EGF may provide an index of impaired renal function in NIDDM patients.

KEY WORDS Epidermal growth factor; Diabetic nephropathy