

· 临床研究 ·

血清 BMP-7 与 ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像在糖尿病肾病中的相关性研究

毛小英, 谭忠华, 孙春锋

南通大学附属医院核医学科, 江苏 南通 226001

[摘要] 目的:探讨血清骨形态发生蛋白-7(BMP-7)与 ^{99m}Tc -二乙基三胺五乙酸(^{99m}Tc -DTPA)肾动态显像肾小球滤过率(GFR)测定在糖尿病肾病中的相关性。方法:选择本院2015年7月至2017年7月内分泌科收治的糖尿病患者64例,根据尿蛋白排泄率分为尿蛋白正常组(18例)、微量蛋白尿组(31例)和临床蛋白尿组(15例),另选取同期健康体检者30例作为对照组,测定血清BMP-7水平,肾动态显像测定GFR,对比分析各组检测结果。结果:随着糖尿病肾损害的加重,血清BMP-7水平逐渐降低;与对照组相比,尿蛋白正常组糖尿病患者的GFR显著升高,而微量蛋白尿组和临床蛋白尿组患者的GFR却显著降低;相关分析提示糖尿病肾病患者血清BMP-7和GFR呈显著正相关。结论:血清BMP-7与 ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像GFR测定联合应用在糖尿病肾病的早期诊断或筛查中具有重要临床意义。

[关键词] 骨形态发生蛋白-7; ^{99m}Tc -DTPA; 肾小球滤过率; 糖尿病肾病

[中图分类号] R587.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2020)01-096-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20200119

糖尿病及其并发症已经成为全球范围内的主要公共健康问题^[1]。糖尿病肾病是糖尿病重要的微血管并发症,是导致终末期肾病的主要原因之一^[2],临床主要表现为蛋白尿、水肿和肾功能损害,晚期可出现严重的肾衰竭^[3],病理表现为肾小球系膜损伤,基底膜增厚,可导致肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)降低。当糖尿病患者出现微量蛋白尿时,如及时治疗可逆转病情,因此早期糖尿病肾病诊断和有效治疗是目前亟需解决的关键问题^[3-4]。GFR是反映肾脏血流动力学的重要指标^[5], ^{99m}Tc -DTPA是检测GFR的一种主要手段,目前已经成为糖尿病肾病诊断的重要影像学检查手段^[6]。骨形态发生蛋白-7(bone morphogenetic protein-7, BMP-7)是转化生长因子家族中的重要成员,参与细胞增殖、分化、凋亡等生物学功能,其表达水平下降可能与肾功能异常有关^[7]。过去不少研究发现BMP-7水平下降与糖尿病肾病患者肾功能有密切的关系^[8],但 ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像联合BMP-7测定在糖尿病肾病的诊断价值如何目前并不清楚。笔者总结了本院收治的糖尿病肾病患者的肾动态显像和血清BMP-7资料,并对其检测结果进行了对比分析,现总结如下。

1 对象和方法

1.1 对象

选择本院2015年7月—2017年7月内分泌科收治的糖尿病患者64例,男38例,女26例,年龄(51.5 ± 12.7)岁,排除患有心衰、高血压、肾结石、肾血管疾病和高血压等其他病因性肾病,糖尿病诊断标准参考1999年WHO提出的糖尿病诊断和分型标准,入选糖尿病对象在半年内连续尿检有2次尿微量白蛋白排泄率(urine albumin excretion rate, UAER) > 30 mg/24 h即为糖尿病肾病,按照UAER不同,本研究对象分为尿蛋白正常组(UAER < 30 mg/24 h)18例,男10例,女8例;微量蛋白尿组(UAER 30~300 mg/24 h)31例,男18例,女13例;临床蛋白尿组(UAER > 300 mg/24 h)15例,男10例,女5例;另选取同期健康体检者30例作为对照组,男16例,女14例,年龄(52.2 ± 13.9)岁。本试验经过南通大学附属医院伦理委员会批准;所有受试者在参加本试验前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像测定

采用 ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像法测定GFR,显像

仪器为单光子发射型电子计算机断层扫描仪(Discovery NM630型SPECT仪,美国GE公司),所有受试者饮水300~500 mL,检查前排空小便,仰卧于床上,后位探头,将探头视野放置于双肾和膀胱处,显像剂注射前测定注射器内放射性计数,采取“弹丸式”自肘静脉注射显像剂^{99m}Tc-DTPA后,连续30 min进行图像采集。所得图像和数据由本院D630 Xeleris 3高级独立后处理工作站处理,并计算总肾GFR。

1.2.2 实验室测定

所有研究对象于清晨空腹抽取静脉血标本8 mL。取2 mL静脉血加入不含抗凝剂的真空采血管中,3 500 r/min,离心10 min,免疫比浊法测定胱抑素C(cystatin C, CysC)。取3 mL静脉血加入含抗凝剂的真空采血管中,2 000 r/min,离心2 min备用,全自动生化分析仪测定血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, Scr),试剂盒购自上海复星长征医学科学有限公司。取3 mL静脉血高效液相色谱法测定糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c)。另外留清晨中段尿离心取上清测定尿微量白蛋白。采用酶联免疫吸附试验测定研究对象的血清BMP-7水平,测定试剂盒购自常州华泰生物科技有限公司。

1.3 统计学方法

使用SPSS 17.0软件对数据进行统计分析。计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,经Shapiro-Wilk检验均服从正态分布。使用Levine's方差齐性检验来检验方差齐性,如果满足方差齐性假设,多组间比较采取单因素方差分析,使用Tukey检验进行组间两两比较;如果不满足齐性假设,则使用Welch法等校正的单因素方差分析法,组间两两比较采用Games-Howell检验。各统计量间的相关性采用Pearson相关分析。使用受试者工作特征曲线(ROC)评价血清BMP-7联合^{99m}Tc-DTPA肾动态显像GFR对糖尿病肾病的诊断预测能力。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖尿病患者与对照组实验室指标比较

由表1可知,不同组间BUN、Scr、HbA1c、CysC值的差异均有统计学意义($P < 0.001$)。经Games-Howell变量多重检验,结果表明:临床蛋白尿组的BUN值分别与对照组、正常组、微量蛋白尿组比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。各组间Scr、HbA1c、CysC值的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 糖尿病患者与对照组血清BMP-7、GFR比较

由表2可知,糖尿病肾病患者尿蛋白正常组、微量蛋白尿组和临床蛋白尿组的血清BMP-7水平较对照组显著降低($P < 0.05$),且随着糖尿病肾病病情的加重,血清BMP-7水平下降更明显($P < 0.05$)。与对照组相比,糖尿病肾病患者中尿蛋白正常组的GFR显著升高($P < 0.05$),而微量蛋白尿组和临床蛋白尿组的GFR显著降低($P < 0.05$)。

2.3 糖尿病肾病患者血清BMP-7、GFR与实验室指标相关性分析

对照组和糖尿病肾病尿蛋白正常组患者的GFR与CysC呈显著负相关,而与BUN、Scr和HbA1c无相关性;微量蛋白尿组和临床蛋白尿组的GFR与CysC、BUN、Scr和HbA1c均呈负相关(表3)。对照组和糖尿病肾病尿蛋白正常组的BMP-7与CysC呈显著负相关,对照组的BMP-7与BUN呈显著正相关,与Scr和HbA1c无相关性;微量蛋白尿组和临床蛋白尿组的BMP-7与CysC、BUN、Scr和HbA1c呈负相关(表4)。

2.4 血清BMP-7联合GFR对糖尿病肾病的诊断效能

使用ROC曲线评价血清BMP-7联合^{99m}Tc-DTPA肾动态显像GFR对糖尿病肾病的诊断预测能力。结果表明,^{99m}Tc-DTPA肾动态显像测定GFR的曲线下面积(AUC)为0.822(95%CI:0.709~0.935),敏感性为81.43%,特异性为60.00%,准确性为92.22%;血清BMP-7检测的AUC为0.738(95%CI:

表1 各组研究对象的临床实验室指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN(mmol/L)	Scr(μmol/L)	HbA1c(%)	CysC(mg/L)
对照组(n=30)	3.61 ± 1.09	53.11 ± 6.99	4.30 ± 0.53	0.76 ± 0.27
尿蛋白正常组(n=18)	4.17 ± 1.53	72.95 ± 4.42*	5.46 ± 0.66*	1.22 ± 0.33*
微量蛋白尿组(n=31)	4.10 ± 1.73	96.79 ± 12.06*#	6.36 ± 0.60*#	2.88 ± 0.57*#
临床蛋白尿组(n=15)	8.67 ± 2.2*#Δ	124.00 ± 27.31*#Δ	7.57 ± 0.84*#Δ	5.85 ± 1.71*#Δ
F值	22.202	127.329	99.574	148.297
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

与对照组比较,* $P < 0.05$;与尿蛋白正常组比较,* $P < 0.05$;与微量尿蛋白组比较,Δ $P < 0.05$ 。

表2 各组研究对象的血清BMP-7和GFR比较

组别	$(\bar{x} \pm s)$	
	BMP-7(ng/L)	GFR(mL/min)
对照组(n=30)	81.4 ± 12.5	106.7 ± 6.2
尿蛋白正常组(n=18)	65.7 ± 15.2*	125.1 ± 8.3*
微量尿蛋白组(n=31)	55.6 ± 13.4**	83.5 ± 5.8**
临床尿蛋白组(n=15)	25.8 ± 6.9**Δ	51.7 ± 4.7**Δ
F值	21.429	27.833
P值	<0.001	<0.001

与对照组比较,* $P < 0.05$;与尿蛋白正常组比较,** $P < 0.05$;与微量蛋白尿组比较,Δ $P < 0.05$ 。

0.627~0.849),敏感性为85.71%,特异性为76.60%,准确性为86.21%;联合检测的AUC为0.919(95%CI: 0.850~0.988),敏感性为87.14%,特异性为96.67%,准确性为98.90%;与单一指标检测相比,血清BMP-7联合GFR检测糖尿病肾病的敏感性、特异性、准确性显著升高($P < 0.05$,图1)。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病微血管病变的主要并发症之一,也是导致糖尿病患者死亡的主要原因。糖

表3 BUN、Scr、HbA1c、Cys C与GFR相关性分析

组别	(r/P)			
	BUN	Scr	HbA1c	CysC
对照组	-0.149/0.631	0.260/0.573	-0.248/0.591	-0.963/0.002
尿蛋白正常组	-0.256/0.579	0.308/0.502	0.208/0.655	-0.892/0.017
微量蛋白尿组	-0.585/0.041	-0.737/0.022	-0.611/0.034	-0.840/0.018
临床蛋白尿组	-0.912/<0.001	-0.992/<0.001	-0.898/0.006	-0.968/<0.001

表4 BUN、Scr、HbA1c、Cys C与血清BMP-7相关性分析

组别	(r/P)			
	BUN	Scr	HbA1c	CysC
对照组	0.892/0.007	0.542/0.209	-0.198/0.632	-0.695/0.019
尿蛋白正常组	-0.127/0.683	0.314/0.499	0.324/0.575	-0.745/0.018
微量蛋白尿组	-0.913/<0.001	-0.845/0.011	-0.816/0.014	-0.624/0.024
临床蛋白尿组	-0.743/0.018	-0.872/0.009	-0.723/0.016	-0.668/0.021

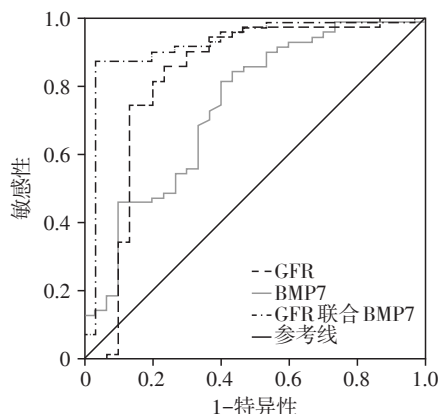


图1 血清BMP-7联合GFR检测对糖尿病肾病诊断效能的ROC曲线

尿病肾病早期多无临床症状,且早期肾脏病变具有可逆性,因此糖尿病肾病的早期诊断和治疗具有重要的临床意义。尿微量白蛋白的浓度升高是肾小球早期损伤的敏感指标,研究发现尿微量白蛋白测定已经成为临床早期肾损伤监测和追踪的主要生化指标^[9]。传统的肾功能检查指标包括BUN和Scr等生化指标,由于受到肾外因素和肾小球自分泌等因素的影响,传统生化指标对肾功能损害的诊断灵

敏度和特异性均比较低^[10]。本研究发现^{99m}Tc-DTPA肾动态显像和血清BMP-7与肾功能实验室指标BUN、Scr、HbA1c和CysC具有显著的相关性,^{99m}Tc-DTPA肾动态显像GFR联合血清BMP-7在糖尿病肾病诊断中具有较高的特异性、灵敏性和准确度。

HbA1c是反映近期血糖控制情况的重要指标,也是评价糖尿病患者血糖控制情况的金标准^[11]。HbA1c的合成速率与体内血糖浓度呈正比,血糖水平越高,HbA1c合成越多,可间接反映血糖浓度的改变。HbA1c水平升高可引发或加重糖尿病慢性肾功能损伤并发症的进程^[12]。CysC属于非糖基化蛋白,不具有组织特异性,且不受年龄、性别、体重和活动等因素的影响,肾脏是清除体内CysC的唯一脏器,可通过肾小球滤过膜在肾脏近曲小管被重吸收并被分解,不会被肾小管分泌。研究发现CysC是反映肾小球滤过功能的理想内源性标志物,也可作为肾功能早期损害的一个评价指标^[13]。本研究发现,随着糖尿病肾病的加重,BUN、Scr、HbA1c和CysC水平逐渐增加,与国内外相关报道相符合^[14]。但常规检查如BUN和Scr在肾功能损害

中晚期才会出现浓度改变,对早期肾功能损害的诊断敏感性较差^[15]。

过去的临床研究发现 GFR 测定是反映肾功能损害的主要血流动力学指标^[16]。目前临床测定 GFR 的方法比较多,但 ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像方法以放射性 ^{99m}Tc 标记的 DTPA 作为显像剂,该显像剂基本由肾小球滤过,因此是真实反映肾小球滤过功能的可靠指标^[17]。本研究发现与对照组相比,糖尿病肾病患者尿蛋白正常组的 GFR 显著升高,提示糖尿病肾病早期即出现以 GFR 升高为主的肾血流动力学改变,这可能也是糖尿病肾病患者肾小球功能早期改变的特征之一,与糖尿病肾病肾小球超滤现象有关。而糖尿病肾病微量蛋白尿组和临床蛋白尿组的 GFR 显著降低,提示随着糖尿病肾病病情的加重,肾脏功能出现严重损伤。研究发现 BMP-7 是一种分泌性多功能蛋白,主要表达于肾小球和肾小管,与许多肾脏疾病及糖尿病肾病关系密切^[18]。动物实验发现 BMP-7 减少与糖尿病肾脏纤维化相关^[19]。有研究发现与健康对照组相比,糖尿病肾病患者血清 BMP-7 显著降低,且与病情的严重程度相关^[20]。本研究发现糖尿病肾病患者尿蛋白正常组、微量蛋白尿组和临床蛋白尿组的血清 BMP-7 水平比对照组显著降低,且随着糖尿病肾病病情的加重,血清 BMP-7 水平下降更多,提示血清 BMP-7 水平异常改变与糖尿病肾病的发病密切相关。笔者通过相关分析发现微量蛋白尿组和临床蛋白尿组的 GFR、BMP-7 与 CysC、BUN、Scr 和 HbA1c 等临床实验室指标呈负相关,提示随着尿微量白蛋白的增多,糖尿病肾病患者肾功能逐渐减低。有趣的是对照组和糖尿病肾病尿蛋白正常组患者的 GFR、BMP-7 与 CysC 呈显著负相关,而与 Scr 和 HbA1c 无相关性,提示 CysC 可能是糖尿病肾病早期诊断更为可靠的指标。通过对血清 BMP-7 和 GFR 进行相关分析发现,随着糖尿病肾病的加重,血清 BMP-7 与 GFR 呈正相关。血清 BMP-7 联合 GFR 测定可显著提高糖尿病肾病检出的敏感性、特异性和准确性,进一步证实了血清 BMP-7 联合 ^{99m}Tc -DTPA 肾动态显像 GFR 测定在糖尿病肾病检查中的可行性和重要性,对指导临床对糖尿病肾病的早期诊断、病情监测和治疗具有重要的意义,值得在临床推广应用。

[参考文献]

[1] TSIRONA S, KATSAROS F, BARGIOTA A, et al. Prevalence and determinants of type 2 diabetes mellitus in a

Greek adult population[J]. *Hormones (Athens)*, 2016, 15 (1):88-98

- [2] 李 萍,方 莉,蔡秋萍,等. 糖尿病肾病患者微炎症和氧化应激水平及其影响因素分析[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2016, 36(2):214-217
- [3] WORKNEH M H, BJUNE G A, YIMER S A. Assessment of health system challenges and opportunities for possible integration of diabetes mellitus and tuberculosis services in South-Eastern Amhara Region, Ethiopia; a qualitative study[J]. *BMC Health Serv Res*, 2016, 16: 135
- [4] LI R, LI W C, LUN Z J, et al. Prevalence of metabolic syndrome in mainland China: a meta-analysis of published studies[J]. *BMC Public Health*, 2016, 16:296
- [5] 时夏捷,张育仁,牛宏涛. 2型糖尿病患者认知功能障碍与肾微血管病变的相关性研究[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2016, 41(2):143-150
- [6] ZHAO F Y, ZHANG L, LU J X, et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration equation improves the detection of hyperfiltration in Chinese diabetic patients[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12):22084-22097
- [7] OHIGASHI M, IMAI N, TOBA H, et al. Pitavastatin exhibits protective effects on podocytes accompanied by BMP-7 up-regulation and Rho suppression[J]. *Pharmacology*, 2016, 97(5/6):265-276
- [8] IVANAC-JANKOVIC R, CORIC M, FURIC-CUNKO V A, et al. BMP-7 protein expression is downregulated in human diabetic nephropathy[J]. *Acta Clin Croat*, 2015, 54 (2):164-168
- [9] TEIMOURY A, IRAJ B, HEIDARI-BENI M, et al. Why 24-h urine albumin excretion rate method still is used for screening of diabetic nephropathy in isfahan laboratories? [J]. *Int J Prev Med*, 2014, 5(3):341-347
- [10] ZHU X E, XIONG X F, YUAN S G, et al. Validation of the interstitial fibrosis and tubular atrophy on the new pathological classification in patients with diabetic nephropathy: A single-center study in China[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(3):537-541
- [11] GOMEZ-BANOY N, CUEVAS V, HIGUITA A, et al. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 is associated with diminished estimated glomerular filtration rate in colombian patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(5):852-857
- [12] KHOONDABI B, KAZEMNEJAD A, MANSOURIAN M A. Factors associated with serum albumin in diabetes mellitus type 2 with microalbuminuria using non-normal mixed models: a prospective cohort study[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2016, 18(1):e20671
- [13] 梁 凯,万 辛,瞿 卫,等. 核医学肾动态显像与血清

(下转第 103 页)

- [7] 孟灵梅,周丽雅. 胃增生性息肉的临床、内镜及病理特点分析[J]. 中华医学杂志,2015,95(28):2285-2287
- [8] 柴宁莉,张文成,王艳敏,等. 胃息肉中Foxa2的表达及其与胃息肉癌变之间的相关性[J]. 中华医学杂志,2013,93(26):2020-2024
- [9] 何娜娜,曹海龙,宋淑丽,等. 胃增生性息肉患者合并大肠肿瘤的研究[J]. 中华消化内镜杂志,2015,32(3):154-157
- [10] REX D K,JOHNSON D A,ANDERSON J C,et al. American college of gastroenterology guidelines for colorectal cancer screening 2009[J]. Am J Gastroenterol,2009,104(6):1613
- [11] 高美霞,张乃珍,冀春莹. 雌激素与结肠癌细胞增殖调控相关性的研究[J]. 中华消化杂志,2001,21(5):278-280
- [12] WOODMANSEY E J. Intestinal bacteria and ageing[J]. J Appl Microbiol,2007,102(5):1178-1186
- [13] 朱 萍,朱海杭,宋 雯,等. 胃、肠息肉中VEGF、KDR及MVD的表达及相关性[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2014,23(7):762-766
- [14] CHUECA E, LANAS A, PIAZUELO E. Role of gastrin-peptides in Barrett's and colorectal carcinogenesis [J]. World J Gastroenterol,2012,18(45):6560-6570
- [15] 罗振国,朱国琴,许海尘,等. 胃泌素通过JAK2/STAT3信号通路调控胃癌细胞上皮间质转化[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2017,37(12):1557-1561
- [16] SLICE L W, HODIKIAN R, ZHUKOVA E. Gastrin and EGF synergistically induce cyclooxygenase-2 expression in Swiss 3T3 fibroblasts that express the CCK2 receptor [J]. J Cell Physiol,2003,196(3):454-463
- [17] JONES M, HELLIWELL P, PRITCHARD C, et al. Helicobacter pylori in colorectal neoplasms: is there an aetiological relationship? [J]. World J Surg Oncol,2007,5:51-54
- [18] 成秀梅,杨留才,宋 曙,等. 盐城市幽门螺杆菌感染及vacA和cagA基因型的流行特征及其与常见胃肠疾病的关系[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2018,38(5):691-695
- [19] SHMUELY H, PASSARO D, FIGER A, et al. Relationship Between Helicobacter pylori CagA Status and Colorectal Cancer[J]. Am J Gastroenterol,2001,96(12):3406-3410

[收稿日期] 2018-12-13

(上接第099页)

- 胱抑素C评价肾积水患者肾功能的应用价值[J]. 南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(2):197-200
- [14] 付文金,郑 磊,王 前,等. 2型糖尿病患者尿液组织因子及其促凝血活性检测的意义[J]. 南方医科大学学报,2011,31(5):878-881
- [15] CHAE H W, SHIN J I, KWON A R, et al. Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients [J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(7):784-787
- [16] HANEDA M, UTSUNOMIYA K, KOYA D, et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy [J]. Clin Exp Nephrol,2015,19(1):1-5
- [17] HAMED M A. New advances in assessment of the individual renal function in chronic unilateral renal obstruction using functional CT compared to 99mTc-DTPA renal scan [J]. Nucl Med Rev Cent East Eur,2014,17(2):59-64
- [18] HOOKHAM M B, O'DONOVAN H C, CHURCH R H, et al. Insulin receptor substrate-2 is expressed in kidney epithelium and up-regulated in diabetic nephropathy [J]. FEBS J,2013,280(14):3232-3243
- [19] 刘 圣,陈象青,唐丽琴,等. 复方黄连胶囊对早期糖尿病肾病大鼠肾组织TGF- β 1/BMP-7表达失衡及其Smad信号通路的调控作用[J]. 中国中药杂志,2015,40(5):938-945
- [20] TURK T, LEEUWIS J W, GRAY J, et al. BMP signaling and podocyte markers are decreased in human diabetic nephropathy in association with CTGF overexpression [J]. J Histochem Cytochem,2009,57(7):623-631

[收稿日期] 2019-04-25