

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2013.02.012

糖尿病肾病患者血 尿血管紧张素原的测定及意义

赵 谭^{1,2} 孙树印² 吴玉梅²

(¹ 济南大学山东省医学科学院医学与生命科学学院, 山东 济南 250062; ² 济宁医学院附属济宁市第一人民医院, 山东 济宁 272011)

摘 要 **目的** 探讨血管紧张素原(AGT)对 2 型糖尿病肾病(DN)的影响。**方法** 将 46 例 DN 患者分为早期糖尿病肾病组(EDN 组)20 例、临床糖尿病肾病组(CDN 组)26 例,另有 32 例为正常对照组(NC 组),采用 ELISA 法检测各组血清和尿中的 AGT 水平。**结果** 1)EDN 组、CDN 组较 NC 组血清 AGT 水平明显升高,有显著性差异(F 值:54.327, $P < 0.05$),而 EDN 组、CDN 组之间无显著性差异;与 EDN 组比较,CDN 组尿 AGT 水平高,NC 组低,各组间有显著性差异(F 值:207.113, $P < 0.05$)。2)2 型糖尿病肾病患者的血清 AGT 水平与尿 AGT 水平无相关性。**结论** 尿血管紧张素原可能是反映 2 型糖尿病肾病肾功能损害程度的指标。

关键词 糖尿病肾病;血管紧张素原

中图分类号:R587.1 **文献标志码**:A **文章编号**:1000-9760(2013)04-115-03

The clinical effects of plasma and urinary angiotensinogen on type 2 diabetic nephropathy

ZHAO Tan, SUN Shu-yin, WU Yu-mei

(Jinan University & Shandong Academy of Medical Sciences, Jinan 250062, China)

Abstract: Objective To study the effect of angiotensinogen (AGT) on type 2 diabetic nephropathy (DN). **Methods** 46 cases patients of DN were divided into 20 cases of early phase DN (EDN), 26 cases of clinic phase DN (CDN), another 32 cases for normal control (NC), whose plasma and urinary AGT was measured by ELISA. **Results** 1) Plasma AGT levels in the EDN group and CDN group was significantly higher than the NC group (F : 54.327, $P < 0.05$). Urinary AGT levels in the EDN group was significantly higher than the NC group, and CDN group was significantly higher than the EDN group (F : 207.113, $P < 0.05$). 2) Plasma AGT levels was no significant correlated with urinary AGT levels. **Conclusion** Urinary AGT can be an item to show the damage degree of type 2 DN.

Key words: Diabetic Nephropathy; AGT

糖尿病肾病是糖尿病(DM)主要的微血管并发症,也是糖尿病患者主要的死亡原因之一。但目前糖尿病肾病的发病机制目前尚未完全明确,学者们认为是多因素作用的结果,其中肾素—血管紧张素系统(RAS)的作用一直是研究的热点。近年来 AGT 作为 RAS 系统的唯一作用底物,逐渐受到了学者们的关注,研究发现 AGT 在慢性肾脏病的发生与发展中起着重要的作用,但其与 DN 的关系尚未完全明确。本研究通过测定 2 型糖尿病肾病患者的血和尿的 AGT 水平,探讨其在糖尿病肾病患者中的意义。

1 对象和方法

1.1 对象

糖尿病肾病组 46 例,为 2012 年 3 月至 2012 年 5 月在本院住院并均符合 WHO(1999 年)糖尿病诊断标准的患者,男 23 例,女 23 例,年龄 26~88 岁,取得患者知情同意,并排除最近 2 个月内服用血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和/或血管紧张素 II 受体拮抗剂(ARB)的患者。其中早期糖尿病肾病组(EDN 组,尿蛋白定性为阴性、尿白蛋白排泄率(UAER)30~300mg/d,且血肌酐(Scr)正常 $<105\mu\text{mol/l}$)20 例,男 8 例,女 12 例,平均年龄(59 ± 10)岁;临床糖尿病肾病组(CDN 组,尿蛋白定性为阳性或尿蛋白排泄率 $>300\text{mg/d}$,且血肌酐正常或升高),男 15 例,女 11 例,平均年龄($63 \pm$

15)岁。

正常对照组(NC组)32例,为近期在本院健康体检者。男21例,女11例,平均年龄(61 ± 11)岁,无肝、肾、心、脑等疾病史。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集清晨肘静脉血2~3ml,并留取清晨尿4ml,分别置于非抗凝管中,离心后,吸取上清液分装密封-20℃冰箱保存以备成批检测AGT。

1.2.2 测量方法 AGT用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒由北京永辉生物技术有限公司提供,严格按试剂盒说明书操作,相关指标采用常规检测方法。

1.3 统计学方法

应用SPSS17.0进行统计学分析,所有结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单向方差分析,相关分析采用Pearson相关分析法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 NC组、EDN组血、尿AGT水平 见表1。

表1 NC组、EDN组血和尿AGT水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血 AGT ($\mu\text{g/ml}$)	尿 AGT [$\mu\text{g}/(\text{g Cr})$]	FPG (mmol/L)	PBG (mmol/L)	HbA1c (%)
NC组	32	49.86 ± 26.54	21.15 ± 17.42	5.73 ± 2.35	7.61 ± 2.75	5.91 ± 1.47
EDN组	20	107.56 ± 25.35	85.10 ± 28.75	10.72 ± 3.37	15.49 ± 3.34	9.48 ± 1.89
t		-8.55	-7.89	-6.54	-9.51	-7.85
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

由表1可见,早期2型糖尿病肾病患者的血AGT水平显著高于正常人($P < 0.05$)。早期2型糖尿病肾病患者的尿AGT水平也显著高于正常人($P < 0.05$)。

2.2 NC组、CDN组血、尿AGT水平 见表2。

表2 NC组、CDN组血和尿AGT水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血 AGT ($\mu\text{g/ml}$)	尿 AGT [$\mu\text{g}/(\text{g Cr})$]	FPG (mmol/L)	PBG (mmol/L)	HbA1c (%)
NC组	32	49.86 ± 26.54	21.15 ± 17.42	5.73 ± 2.35	7.61 ± 2.75	5.91 ± 1.47
CDN组	26	119.89 ± 29.40	177.29 ± 39.15	11.04 ± 3.04	14.14 ± 3.36	9.55 ± 1.87
t		-8.55	-18.54	-7.28	-7.93	-7.88
P		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

由表2可见,临床期2型糖尿病肾病的患者的血AGT水平显著高于正常人($P < 0.05$),且临床期2型糖尿病肾病的患者的尿AGT水平也显著高于正常人($P < 0.05$)。

2.3 EDN组、CDN组血、尿AGT水平 见表3。

表3 EDN组、CDN组血和尿AGT水平比较($\bar{x} \pm s$)

类别	n	血 AGT ($\mu\text{g/ml}$)	尿 AGT [$\mu\text{g}/(\text{g Cr})$]	FPG (mmol/L)	PBG (mmol/L)	HbA1c (%)
EDN组	20	107.56 ± 25.35	85.10 ± 28.75	10.72 ± 3.37	15.49 ± 3.34	9.48 ± 1.89
CDN组	26	119.89 ± 29.40	177.29 ± 39.15	11.04 ± 3.04	14.14 ± 3.36	9.55 ± 1.87
t		0.12	-7.23	-0.15	1.44	-0.10
P		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

由表3可见,早期2型糖尿病肾病和临床期2型糖尿病肾病的患者的血AGT水平无显著性差异($P > 0.05$)。而临床期2型糖尿病肾病的患者的尿AGT水平显著高于早期2型糖尿病肾病患者($P < 0.05$)。

2.4 糖尿病肾病组尿和血AGT相关性比较

糖尿病肾病组尿AGT水平与血AGT水平无相关性, $r = 0.264$, $P > 0.05$ 。

3 讨论

糖尿病肾病的发病机制目前尚未完全明确,其中RAS系统的作用一直是研究的热点,AGT是目前发现的RAS系统唯一的作用底物。循环中的AGT大部分由肝脏合成,近年来,研究发现肾脏、心脏、脑、脂肪细胞等其他局部组织也可以合成分泌AGT^[1],糖皮质激素、雌激素、甲状腺激素、血管紧张素Ⅱ、胰岛素等有促进肝脏合成AGT的作用,但肝外组织AGT合成的调节较为复杂且机制各异。大量的实验研究表明AGT是大分子物质,循环中的AGT不能通过肾小球的滤过屏障进入肾小管,因此尿中出现的AGT主要是由肾脏分泌^[2],分泌入管腔的AGT,在肾素及血管紧张素转换酶(ACE)的作用下形成血管紧张素Ⅱ(AngⅡ),过多的未被水解的AGT便随尿排出。研究表明肾脏分布着大量的AngⅡ主要作用的受体—AT1受体^[3],AT1受体不仅与循环中的AngⅡ相互作

用,也参与肾脏局部形成的 Ang II 的回吸收^[4],其两者结合可导致肾脏血管平滑肌的收缩,肾小球内压力增高,刺激系膜细胞、内皮细胞的增殖、分化^[5]。

本文在除外年龄、性别、身高、体重、血压等影响因素的条件下,应用 ELISA 方法测定 AGT 水平,发现 2 型 DN 患者的血 AGT 水平显著高于正常人($P < 0.05$),推测可能是由于高血糖可促进 AGT 的表达增加,且在系膜细胞中,高血糖还可促进 Ang II 的增加,Ang II 回吸收正反馈调节循环中 AGT 的表达。DN 组之间无差异说明血 AGT 对 2 型糖尿病肾病的发生和发展无影响。而各组间尿 AGT 水平有显著性差异($P < 0.05$),DN 组显著高于正常人,且随着病情的进展尿 AGT 水平呈上升趋势。大量的研究表明肾脏局部也可产生 AGT,肾内 AGT mRNA 和蛋白的表达定位于近端肾小管细胞上,其中小管内的 AGT 被认为是肾内 Ang II 的主要来源,近端肾小管合成的 AGT 直接被分泌入小管腔。在麻醉的大鼠中发现近端肾小管的 AGT 浓度约为 300~600nM,远远超过了小管内游离的 Ang I 和 Ang II 的浓度,且 AGT 的分子量大 50~60KDa,血浆 AGT 不可能大量的通过肾小球滤过,支持近端肾小管细胞直接将 AGT 分泌入管腔的观点。国外研究报道给高血压大鼠和正常血压大鼠灌入人 AGT,发现在血浆中可检测到人 AGT,但未在尿中检测出,说明人尿 AGT 不能通过肾小球滤过或可被肾小管降解,进一步支持尿 AGT 来源于近端肾小管,而不是血浆。相关性分析显示,尿 AGT 水平与血 AGT 水平无相关性,且 DN 组的血 AGT 水平之间无显著性差异,因此提示尿 AGT 水平的变化不受血 AGT 水平的影响。Koborils 等^[6]对血管紧张素 II 和醋酸脱氧皮质酮分别诱导的高血压大鼠进行研究,发现尿 AGT 水平的变化不依赖于尿蛋白排泄率的变化,结果显示尿 AGT 的水平和肾内 RAS 活性呈正相

关。研究显示,肾内的 RAS 系统的过度兴奋是导致慢性肾脏病发生与发展的关键因素。在肾内,激活的 RAS 系统可改变肾脏的血流动力学,改变细胞表型、引起细胞增殖,调节多种生物活性物质(血管活性激素等)的基因表达,并激活成纤维细胞、内皮细胞、系膜细胞等多种细胞内的信号传导通路^[7],从而引起肾脏的病理生理学改变。故本资料说明尿 AGT 水平可能是反映 2 型 DN 肾功能损害程度的指标。

总之,DN 中尿 AGT 的变化反映了 DN 进展程度,故测定 DN 尿中 AGT 可作为 DN 进展的临床指标。

参考文献:

- [1] Yiannikouris F, Karounos M, Charnigo R, et al. Adipocyte-specific deficiency of angiotensinogen decreases plasma angiotensinogen concentration and systolic blood pressure in mice[J]. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 2012, 302(2):R244-R251.
- [2] Wu C, Lu H, Cassis LA, et al. Molecular and Pathophysiological Features of Angiotensinogen: A Mini Review[J]. *N Am J Med Sci (Boston)*, 2011, 4(4):183-190.
- [3] Urushihara M, Kondo S, Kagami S, et al. Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal renin-angiotensin system activity[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(4):318-325.
- [4] Li XC, Navar LG, Shao Y, et al. Genetic deletion of AT1a receptors attenuates intracellular accumulation of ANG II in the kidney of AT1a receptor-deficient mice[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007, 293(2):F586-F593.
- [5] 邹健, 田丰, 孙圣燕, 等. 肾素-血管紧张素系统与糖尿病肾病[J]. *人民军医*, 2012, 55(1):68-70.
- [6] Kobori H, Nishiyama A. Effects of tempol on renal angiotensinogen production in Dahl salt-sensitive rats[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 315(30):746-750.
- [7] Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases[J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52(1):11-34.

(收稿日期 2013-01-05)