

# 血清胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3与2型糖尿病肾病的关系

汪琼, 金国玺, 于磊

**[摘要]** **目的:**测定血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGF-BP3)水平,探讨其与2型糖尿病肾病的关系。**方法:**选择2型糖尿病患者86例,根据其尿微量白蛋白排泄率(UAER)结果分为单纯糖尿病组(SDM组)33例、早期糖尿病肾病组(EDN组)28例和临床期肾病组(CDN组)25例。检测IGF-1、IGF-BP3、UAER等指标,分析IGF-1、IGF-BP3与糖尿病肾病的发病和病情轻重的关系。**结果:**CDN组血清IGF-1、IGF-BP3和UAER均明显高于SDM与EDN组( $P < 0.01$ ),CDN组血清IGF-1、IGF-BP3和UAER亦均明显高于EDN组( $P < 0.01$ )。IGF-1与肌酐、尿素氮、UAER和IGF-BP3均呈正相关关系( $P < 0.01$ ),与年龄和糖化血红蛋白均无相关关系( $P > 0.05$ ),而与空腹血糖呈负相关关系( $P < 0.01$ )。**结论:**血清IGF-1、IGF-BP3水平与2型糖尿病肾病的发生发展有相关性,可作为糖尿病肾病早期的诊断指标之一。

**[关键词]** 糖尿病肾病;胰岛素样生长因子-1;胰岛素样生长因子结合蛋白-3

**[中图分类号]** R 692.39 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2016.05.009

## The correlation of the serum levels of insulin-like growth factor-1 and insulin-like growth factor binding protein-3 with the type 2 diabetic nephropathy

WANG Qiong, JIN Guo-xi, YU Lei

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To measure the serum levels of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGF-BP3) in patients with type 2 diabetic nephropathy, and explore its correlation with type 2 diabetic nephropathy.

**Methods:** According to the results of the urinary albumin excretion rate (UAER), 86 patients with type 2 diabetes were divided into the simple diabetes group (SDM group, 33 cases), early diabetic nephropathy group (EDN group, 28 cases) and clinical stage of nephropathy group (CDN group, 25 cases). The levels of the IGF-1, IGF-BP3, UAER and other indicators were detected, which was used to analyze the correlations of IGF-1 and IGF-BP3 with diabetic nephropathy. **Results:** The serum levels of IGF-1 and IGF-BP3 and UAER in CDN group were higher than those in SDM group and EDN group ( $P < 0.01$ ), the serum levels of IGF-1, IGF-BP3 and UAER in CDN group were higher than those in EDN group ( $P < 0.01$ ). The IGF-1 was positive correlation with the creatinine, urea nitrogen, UAER and IGF-BP3, respectively ( $P < 0.01$ ), the IGF-1 was correlation without age and glycosylated hemoglobin ( $P > 0.05$ ), and was negative correlation with fasting plasma glucose ( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The serum levels of IGF-1 and IGF-BP3 are related to the occurrence and development of type 2 diabetic nephropathy, which can be used as one of the early diagnosis index of diabetic nephropathy.

**[Key words]** nephropathy; insulin-like growth factor-1; insulin-like growth factor binding protein-3

糖尿病肾病是糖尿病的慢性微血管并发症之一,亦是导致糖尿病患者死亡的主要原因之一。大部分糖尿病肾病患者早期症状不明显,因此耽误了诊断和治疗,到医院诊治时已进入肾功能不全期,之后患者的肾功能损害速度加快,很快进入尿毒症期而选择透析治疗或肾移植。血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、胰岛素样生长因子结合蛋白-3(IGF-

BP3)在糖尿病肾病早期诊治中有一定的作用。体循环中IGF-1主要由肝脏分泌,肾脏也可少量合成。IGF-1的表达通过生长激素的负反馈调节,但其他一些因素如一氧化氮、营养状态及炎症因子等也可以影响IGF-1的合成量<sup>[1]</sup>。肾脏不仅合成IGF-1,而且降解IGF-1,也是其靶器官之一<sup>[2]</sup>。IGF-BPs有6种,其中IGF-BP3是作用最强而且数量最多的一类结合蛋白,主要由肝脏合成,可结合95%以上的游离IGF-1,转运至组织发挥生物学效应。本文通过测定2型糖尿病和糖尿病肾病患者血液中IGF-1、IGF-BP3水平,探讨其与糖尿病肾病病变程度的关系。现作报道。

[收稿日期] 2014-11-11

[作者单位] 蚌埠医学院第一附属医院 内分泌科,安徽 蚌埠 233004

[作者简介] 汪琼(1986-),女,住院医师。

[通信作者] 金国玺,硕士研究生导师,主任医师,副教授。E-mail: jyzjyz1999@163.com

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012-2014 年我院门诊和住院就诊的 2 型糖尿病患者 86 例,男 45 例,女 41 例,年龄 38~89 岁。根据尿微量白蛋白排泄率(UAER)情况分为 3 组:单纯糖尿病组(SDM 组) UAER < 20  $\mu\text{g}/\text{min}$  33 例,男 18 例,女 15 例,年龄 38~89 岁;早期肾病组(EDN 组) UAER 20~200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ,血肌酐水平正常 28 例,男 14 例,女 14 例,年龄 52~69 岁;临床期肾病组(CDN 组) UAER > 200  $\mu\text{g}/\text{min}$ ,血肌酐水平正常或升高 25 例,男 12 例,女 13 例,年龄 45~79 岁。3 组患者性别和年龄均具有可比性。

1.2 诊断标准和排除条件 2 型糖尿病的诊断符合 1999 年世界卫生组织(WHO)制定的 2 型糖尿病诊断标准:(1)具有典型症状,空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 或餐后血糖  $\geq 11.1$  mmol/L;(2)没有典型症状,仅空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 或餐后血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 应重复检测一次,仍达以上值者,可以确诊为糖尿病;(3)没有典型症状,仅空腹血糖  $\geq 7.0$  mmol/L 或餐后血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 或糖耐量实验 2 h 血糖  $\geq 11.1$  mmol/L 者,可以确诊为糖尿病。微量白蛋白尿是诊断糖尿病肾病的标志,糖尿病肾病的诊断标准主要根据 UAER 的增加(正常 < 20  $\mu\text{g}/\text{min}$ )。排除可能影响 IGF-1、IGF-BP3 的因素,如感染、肿瘤、肝功能损害、手术、外伤、肾小球疾病、原发性肾病及

其他内分泌疾病等;排除影响肾功能异常的因素,如原发性高血压、泌尿系结石、感染、使用肾毒性药物等;排除可能会引起尿白蛋白排泄率水平升高的因素,如近期发生酮症酸中毒、心力衰竭、泌尿系感染、运动、原发性高血压等。

1.3 方法 IGF-1 及 IGF-BP3 测定:抽取空腹静脉血 5 mL,采用化学发光法及配套试剂测定;UAER 测定:从清晨 8 点至次日清晨 8 点留取 24 h 尿,采用化学放射免疫法测定,UAER = (白蛋白尿浓度  $\times$  尿量)/24 h;血糖及肾功能指标:清晨空腹采血,血糖采用葡萄糖氧化酶法,尿素氮采用脲酶-谷氨酸脱氢酶法,肌酐采用肌氨酸氧化酶法,仪器为 Olympus AU5400 型自动生化分析仪;糖化血红蛋白(HbA1c):乳胶增强免疫比浊法,仪器为 Beckman coulter AU5800 型自动生化分析仪。

1.4 统计学方法 采用方差分析和  $q$  检验及直线相关分析。

## 2 结果

2.1 3 组患者 IGF-1、IGF-BP3 及一般生化指标比较 3 组一般生化指标差异均有统计学意义( $P < 0.01$ );EDN 组和 CDN 组患者 UAER 和 IGF-1 及 IGF-BP3 水平均明显高于 SDM 组( $P < 0.01$ ),CDN 组 UAER 和 IGF-1 及 IGF-BP3 水平亦明显高于 EDN 组( $P < 0.01$ )(见表 1)。

表 1 3 组的 IGF-1、IGF-BP3 水平及一般生化指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	$n$	空腹血糖/ (mmol/L)	HbA1c/ %	肌酐/ ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	尿素氮/ (mmol/L)	UAER/ ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	IGF-1/ (ng/mL)	IGF-BP3/ (ng/mL)
SDM 组	33	10.51 $\pm$ 2.51	9.67 $\pm$ 2.02	64.90 $\pm$ 14.90	5.56 $\pm$ 1.50	6.47 $\pm$ 2.98	97.54 $\pm$ 22.56	3.04 $\pm$ 0.35
EDN 组	28	11.48 $\pm$ 2.09	10.90 $\pm$ 1.49*	62.71 $\pm$ 6.98	5.60 $\pm$ 1.32	75.97 $\pm$ 34.83**	139.58 $\pm$ 21.24**	3.93 $\pm$ 0.56**
CDN 组	25	8.51 $\pm$ 2.47 $\Delta\Delta$	9.24 $\pm$ 2.05 $\Delta\Delta$	118.6 $\pm$ 34.13 $\Delta\Delta$	11.72 $\pm$ 4.24 $\Delta\Delta$	353.82 $\pm$ 109.82 $\Delta\Delta$	213.30 $\pm$ 43.21 $\Delta\Delta$	5.83 $\pm$ 1.06 $\Delta\Delta$
$F$	—	10.71	5.76	60.63	50.42	236.49	108.61	118.71
$P$	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
$MS_{\text{组内}}$	—	5.614	3.511	438.269	6.633	3 885.410	882.864	0.474

$q$  检验:与 SDM 组比较 \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ;与 EDN 组比较  $\Delta\Delta P < 0.01$

2.2 IGF-1、IGF-BP3 与糖尿病肾病各指标的相关性分析 IGF-1 与肌酐、尿素氮、UAER 和 IGF-BP3 均呈正相关关系( $P < 0.01$ ),与年龄和 HbA1c 均无相关关系( $P > 0.05$ ),而与空腹血糖呈负相关关系( $P < 0.01$ )(见表 2)。

## 3 讨论

IGF-1 是一种肽类激素,基因位于 12 号染色体,由 70 个氨基酸组成,具有内分泌、旁分泌、自分泌

表 2 IGF-1 与各指标间的相关性分析( $n = 86$ )

相关因素	$r$	$P$
肌酐	0.522	<0.01
尿素氮	0.536	<0.01
UAER	0.714	<0.01
IGF-BP3	0.731	<0.01
HbA1c	-0.052	>0.05
空腹血糖	-0.356	<0.01
年龄	-0.015	>0.05

泌等分泌方式。IGF-1 主要通过 IGF-1 受体发挥作用。在体循环中,IGF-1 主要以与 IGF-BPs 结合形式存在<sup>[2]</sup>,使 IGF-1 的半衰期延长,血液中有稳定的游离的 IGF-1,与 IGF-1 受体结合发挥生物学效应,IGF-1 受体具有酪氨酸蛋白激酶活性,激活多种细胞信号通路,从而发挥其生物学效应,如引起细胞分化和增殖、加速细胞的物质代谢及抑制细胞凋亡等<sup>[3]</sup>。

林鹭平等<sup>[4]</sup>研究发现,糖尿病大鼠血清 IGF-1 较正常对照组降低,且随着病程逐渐延长和 24 h UAER 的增加,肾小球毛细血管基底膜增厚,血清 IGF-1 逐渐下降,认为 IGF-1 有保护肾脏的作用。但也有研究<sup>[5]</sup>显示随着 IGF-1 水平升高,糖尿病肾病逐渐加重,提示 2 型糖尿病患者 IGF-1 的升高可能是促进糖尿病肾病进展的因素。TROIB 等<sup>[6]</sup>发现抑制 IGF-1 受体对小鼠糖尿病肾病的发展无影响,表明 IGF-1 可能在糖尿病肾病的发生发展中无任何作用。本研究观察并比较了单纯糖尿病、糖尿病肾病早期、临床糖尿病肾病的 IGF-1 水平,结果显示,2 个糖尿病肾病组患者的血清 IGF-1 和 IGF-BP3 水平均明显高于 SDM 组,CDN 组血清 IGF-1 和 IGF-BP3 水平亦均明显高于 EDN 组( $P < 0.01$ ),证实了 IGF-1 和 IGF-BP3 水平与糖尿病肾病的进展可能有相关性,也提示了深入研究其中机制具有临床意义。

IGF-1 基因在肾小球足突细胞局部表达,而 IGF-1 受体基因在肾小球足突细胞和皮质肾小管细胞表达,说明在肾小球足突细胞中可能存在 IGF-1 的自分泌系统<sup>[7]</sup>。刘迎九等<sup>[8]</sup>研究表明,随着尿蛋白量增加,糖尿病肾病患者的足突细胞损伤程度随之加重,说明足突细胞的减少与肾病的发生密切相关。这说明了 IGF-1 表达增加也可能是糖尿病肾病的一个结果。另一方面,IGF-1 升高对糖尿病肾病发生和发展的影响不完全清楚。早期糖尿病肾病的生理、病理改变是可逆的,此阶段患者体内 IGF-1 虽升高,但不足以引起明显的促系膜细胞增殖等作用。如糖尿病肾病病情得不到控制,IGF-1 水平持续升高,可通过肾脏的 IGF-1 受体等调节途径,使早期糖尿病肾病发展为糖尿病肾病<sup>[9]</sup>。IGF-1 可以促使脂质在系膜区沉积,形成泡沫细胞,损伤系膜细胞,促进糖尿病肾病的发生<sup>[3]</sup>,IGF-1 可显著增加高浓度葡萄糖培养系膜细胞对葡萄糖的摄取,后者又加剧基质成分的产生,从而对糖尿病产生加重作用。本文结果显示,IGF-1 与肌酐、尿素氮和 UAER 均呈正相关关系( $P < 0.01$ ),也说明 IGF-1 升高后可能进一步加重糖尿病肾病的进展。另外,IGF-1 受 IGF-

BPs 的调节作用,IGF-BP3 部分通过 Akt 磷酸化介导系膜细胞凋亡,IGF-BP5 通过活化 IGF-BP5 受体从而抑制系膜细胞的增殖,同时 IGF-1 的有丝分裂被抑制。而且,高血糖能提高系膜细胞 IGF-1 的敏感性,增加 IGF 诱导的增生和分泌反应,进而加速了肾小球硬化的过程<sup>[10]</sup>,糖尿病肾病时,多种因素导致肾脏肥大。在链脲佐菌素诱导的糖尿病肾病大鼠实验<sup>[11]</sup>中,肾病早期阶段,增加肾病 IGF-1 水平和一氧化氮的产量与糖尿病肾脏肥大有关;在实验的第一周,通过一氧化氮合酶抑制剂调节 IGF-1 的有效性能够明显减轻肾脏肥大。

综上所述,IGF-1 与 IGF-BP3 和 2 型糖尿病肾病相关,并且随着 IGF-1 与 IGF-BP3 水平的升高,糖尿病肾病的病情加重,其可作为糖尿病肾病早期的预测因子。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] KAUSHAL K, HEALD AH, SIDDALS KW, *et al.* The impact of abnormalities in IGF and inflammatory systems on the metabolic syndrome[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(11):2682.
- [2] CLEMMONS DR. Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2012, 41(2):425.
- [3] BERFIELD AK, ANDRESS DL, ABRASS CK. IGF-1 - induced lipid accumulation impairs mesangial cell migration and contractile function[J]. *Kidney Int*, 2002, 62(4):1229.
- [4] 林鹭平, 李兴. 胰岛素样生长因子-1 与糖尿病大鼠肾脏病变的关系[J]. *现代医药卫生*, 2010, 26(21):3201.
- [5] 孙立娟, 岳小静, 吴淑梅, 等. 血清 IGF-1 水平与 2 型糖尿病肾病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(11):2493.
- [6] TROIB A, LANDAU D, YOUNGREN JF, *et al.* The effects of type 1 IGF receptor inhibition in a mouse model of diabetic kidney disease[J]. *Growth Horm IGF Res*, 2011, 21(5):285.
- [7] FUJINAKA H, KATSUYAMA K, YAMAMOTO K, *et al.* Expression and localization of insulin-like growth factor binding proteins in normal and proteinuric kidney glomeruli[J]. *Nephrology*, 2010, 15(7):700.
- [8] 刘迎九, 文煜冰, 陶建瓴, 等. 糖尿病肾病肾组织足细胞损伤与葡萄糖调节蛋白 78 表达及蛋白尿间的相关性[J]. *中国医学科学院学报*, 2012, 34(4):359.
- [9] SOLANGE G, IVAN T, DOMINIQUE C, *et al.* Impact of growth hormone hypersecretion on the adult human kidney[J]. *Ann Endocrinol*, 2011, 72(6):485.
- [10] LEVIN-IAINA N, IAINA A, RAZ I. The emerging role of NO and IGF-1 in early renal hypertrophy in STZ-induced diabetic rats[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2011, 27(3):235.
- [11] FIRTH SM, BAXTER RC. Cellular actions of the insulin-like growth factor binding proteins[J]. *Endocr Rev*, 2002, 23(6):824.