

糖尿病肾病患者血清 Maresin1 和 PPBP 水平表达与 远期预后的相关性研究

宋江南^{1a}, 才蕊^{1b}, 张丹丹^{1b}, 孟斌², 田明杰^{1a} (1. 唐山中心医院 a. 临床营养科; b. 内分泌科, 河北唐山 063000; 2. 唐山市工人医院内分泌科, 河北唐山 063000)

摘要: 目的 探讨糖尿病肾病 (diabetes nephropathy, DN) 患者血清 Maresin1 和前血小板碱性蛋白 (pro-platelet basic protein, PPBP) 表达水平及与远期预后的相关性。方法 选取 2018 年 5 月 ~ 2020 年 5 月唐山市中心医院收治的 83 例糖尿病肾病患者为糖尿病肾病组, 并选取同期 60 例单纯 2 型糖尿病患者为糖尿病组和 60 例健康体检者为对照组。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 检测血清 Maresin1 和 PPBP 水平, Spearman 相关性分析血清 Maresin1, PPBP 与肾病理损伤的相关性, COX 比例风险回归分析糖尿病肾病患者远期预后不良影响因素, 受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 Maresin1 和 PPBP 对远期预后不良的预测价值。结果 对照组、糖尿病组和糖尿病肾病组血清 Maresin1 水平 ($15.90 \pm 4.53 \text{ ng/ml}$, $12.34 \pm 4.29 \text{ ng/ml}$, $9.65 \pm 4.38 \text{ ng/ml}$) 依次降低, 血清 PPBP 水平 ($263.45 \pm 85.22 \text{ pg/ml}$, $349.28 \pm 80.49 \text{ pg/ml}$, $435.76 \pm 87.21 \text{ pg/ml}$) 依次升高, 差异具有统计学意义 ($F=35.159$, 72.678 , 均 $P<0.05$)。随着 IFTA 评分、间质炎症评分、肾小球分级的增加血清 Maresin1 水平降低 ($F=25.838$, 25.187 , 9.751 , 均 $P<0.05$), 血清 PPBP 水平升高 ($F=56.513$, 92.702 , 58.137 , 均 $P<0.05$), 差异具有统计学意义。血清 Maresin1 与 IFTA 评分、间质炎症评分、肾小球分级呈负相关 ($r=-0.637$, -0.581 , -0.594 , 均 $P<0.05$), 血清 PPBP 与 IFTA 评分、间质炎症评分、肾小球分级呈正相关 ($r=0.659$, 0.664 , 0.608 , 均 $P<0.05$)。糖尿病肾病病程 (HR=1.135, 95%CI: 1.012 ~ 1.370)、24h 尿蛋白 (HR=1.087, 95%CI: 1.016 ~ 1.164)、PPBP (HR=1.208, 95%CI: 1.119 ~ 1.365)、IFTA 评分 (HR=1.139, 95%CI: 1.024 ~ 1.219)、间质炎症评分 (HR=1.122, 95%CI: 1.006 ~ 1.249) 和肾小球分级 (HR=1.139, 95%CI: 1.052 ~ 1.273) 是糖尿病肾病患者远期预后的独立危险因素; eGFR (HR=0.934, 95%CI: 0.892 ~ 0.993) 和 Maresin1 (HR=0.903, 95%CI: 0.816 ~ 0.982) 是远期预后的保护因素 (均 $P<0.05$)。血清 Maresin1, PPBP 及两指标联合预测糖尿病肾病患者远期预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.781, 0.777 和 0.901, 两指标联合预测的 AUC 高于单项指标预测, 差异具有统计学意义 ($Z=3.049$, 3.258 , 均 $P<0.05$)。结论 糖尿病肾病患者血清 Maresin1 水平降低, PPBP 水平升高, 两指标与肾损伤程度密切相关, 联合检测可有效预测患者远期不良预后。

关键词: 糖尿病肾病; Maresin1; 前血小板碱性蛋白

中图分类号: R587.2; R446.61 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 03-164-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.03.028

Correlation between the Expression of Serum Maresin1 and PPBP Levels and Long Term Prognosis in Patients with Diabetes Nephropathy

SONG Jiangnan^{1a}, CAI Rui^{1b}, ZHANG Dandan^{1b}, MENG Bin², TIAN Mingjie^{1a}

(1a. Department of Clinical Nutrition; 1b. Department of Endocrinology, Tangshan Central Hospital, Hebei Tangshan 063000, China; 2. Department of Endocrinology, Tangshan Worker's Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of serum Maresin 1 and pro-platelet basic protein (PPBP) in patients with diabetes nephropathy (DN) and their correlation with long-term prognosis. **Methods** A total of 83 patients with diabetes nephropathy admitted to Tangshan Central Hospital from May 2018 to May 2020 were selected as the diabetes nephropathy group. In the same period, 60 patients with simple type 2 diabetes were selected as the diabetes group and 60 healthy people as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the levels of serum Maresin1 and PPBP. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between the levels of serum Maresin1 and PPBP and renal pathological damage. COX proportional hazard regression analysis was used to analyze the factors influencing the long-term poor prognosis of patients with diabetes nephropathy. ROC curve was used to evaluate the predictive value of serum Maresin1 and

基金项目: 河北省医学科学研究课题计划 (编号: 20211274)。

作者简介: 宋江南 (1987-), 女, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 慢性病、恶性肿瘤患者的营养治疗, E-mail: songjiangnan6544@126.com。

通讯作者: 田明杰 (1985-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 慢性病、重症患者的营养治疗, E-mail: tsnutrition@163.com。

PPBP for the long-term poor prognosis. **Results** The levels of serum Maresin1 (15.90 ± 4.53 ng/ml, 12.34 ± 4.29 ng/ml, 9.65 ± 4.38 ng/ml) in the control group, diabetes group and diabetes nephropathy group were decreased in turn while the levels of serum PPBP (263.45 ± 85.22 pg/ml, 349.28 ± 80.49 pg/ml, 435.76 ± 87.21 pg/ml) were increased in turn, and the differences were statistically significant ($F=35.159$, 72.678 , all $P<0.05$). With the increase of IFTA score, interstitial inflammation score, and glomerular grading, serum Maresin1 level was decreased ($F=25.838$, 25.187 , 9.751 , all $P<0.05$), while serum PPBP level was increased ($F=56.513$, 92.702 , 58.137 , all $P<0.05$), and the differences were statistically significant, respectively. Serum Maresin1 was negatively correlated with IFTA score, interstitial inflammation score, and glomerular grading ($r=-0.637$, -0.581 , -0.594 , all $P<0.05$), while serum PPBP was positively correlated with IFTA score, interstitial inflammation score, and glomerular grading ($r=0.659$, 0.664 , 0.608 , all $P<0.05$), with significant differences. The course of diabetes nephropathy (HR=1.135, 95% CI: 1.012 ~ 1.370), 24-hour urinary protein (HR=1.087, 95% CI: 1.016 ~ 1.164), PPBP (HR=1.208, 95% CI: 1.119 ~ 1.365), and IFTA score (HR=1.139, 95% CI: 1.024 ~ 1.219), interstitial inflammation score (HR=1.122, 95% CI: 1.006 ~ 1.249) and glomerular grading (HR=1.139, 95% CI: 1.052 ~ 1.273) were independent risk factors for long-term prognosis of diabetes nephropathy patients, while eGFR (HR=0.934, 95% CI: 0.892 ~ 0.993) and Maresin1 (HR=0.903, 95% CI: 0.816 ~ 0.982) were protective factors for long-term prognosis (all $P<0.05$). The areas under the curve (AUC) of serum Maresin1, PPBP and two indicators combined to predict the long-term poor prognosis of patients with diabetes nephropathy were 0.781, 0.777 and 0.901, respectively. The AUC of two indicators combined was higher than that, and the differences were significant ($Z=3.049$, 3.258 , all $P<0.05$). **Conclusion** In patients with diabetes nephropathy, serum Maresin1 was decreased and PPBP was increased, and the two indexes were closely related to the degree of renal injury. The combined test could effectively predict the long-term poor prognosis of patients.

Keywords: diabetic nephropathy; Maresin1; pro-platelet basic protein

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者最常见的并发症之一, 治疗不及时易进展为终末期肾病而致患者死亡, 糖尿病肾病占糖尿病患者死因的 60% ~ 70%^[1-3]。早期评估糖尿病肾病患者肾病理损伤程度及预测预后, 对临床制定个体化治疗方案有重要价值。糖尿病肾病发病机制复杂, 与炎症、氧化应激及肾脏纤维化密切相关^[4]。Maresin1 是二十二碳六烯酸在巨噬细胞脂氧合酶途径合成的脂质活性介质, 具有抗炎作用^[5-6]。Maresin1 可抑制白细胞介素 (interleukin, IL) -1 β , IL-18 等促炎因子的释放, 通过抑制炎症反应保护脓毒症相关急性肾损伤^[7]。前血小板碱性蛋白 (pre-platelet basic protein, PPBP) 是中性粒细胞激活肽-2 等衍生物前体物质, 是一种中性粒细胞诱导剂和激活剂, 可激活并趋化中性粒细胞到损伤部位释放炎症因子诱发炎症反应^[8]。炎症反应是糖尿病肾病发生发展关键环节, PPBP 可能参与了糖尿病肾病发病过程, 但关于血清 Maresin1, PPBP 与糖尿病肾病关系的研究报道相对较少, 基于此, 本研究旨在探讨两指标在糖尿病肾病中的表达水平及其与患者远期预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 5 月 ~ 2020 年 5 月唐山市中心医院收治的 83 例糖尿病肾病患者为糖尿病肾病组。其中男性 49 例, 女性 34 例; 年龄 43 ~ 71 (59.22 ± 10.19) 岁; 体质指数 $20 \sim 26$ (23.35 ± 2.46) kg/m^2 ; 糖尿病病程 7 ~ 16

(12.80 ± 3.59) 年; 吸烟 27 例, 饮酒 19 例。纳入标准: ①符合《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》^[9] 中糖尿病肾病诊断标准; ②年龄 18 ~ 75 岁; ③随访过程中无失访。排除标准: ①心脏功能不全及肝功能障碍者; ②伴有 IgA 肾病或其他原发性或者继发性肾病患者; ③近期有全身感染史者; ④长期服用免疫调节剂者; ⑤其他糖尿病并发症患者如糖尿病足、糖尿病酮症酸中毒等; ⑥恶性肿瘤及精神疾病患者。于同期选取 60 例单纯 2 型糖尿病患者为糖尿病组及 60 例健康体检者为对照组。2 型糖尿病患者符合 2 型糖尿病诊断标准^[10]。糖尿病组与对照组排除标准同糖尿病肾病组。糖尿病组男性 33 例, 女性 27 例; 年龄 45 ~ 70 (57.38 ± 11.05) 岁; 体质指数 $21 \sim 26$ (23.09 ± 2.24) kg/m^2 ; 糖尿病病程 10 ~ 17 (13.15 ± 3.28) 年; 吸烟 14 例, 饮酒 9 例。对照组男性 38 例, 女性 22 例; 年龄 47 ~ 71 (59.96 ± 10.87) 岁; 体质指数 $20 \sim 25$ (22.75 ± 2.61) kg/m^2 ; 吸烟 19 例, 饮酒 5 例。三组性别、年龄、体质指数、吸烟史、饮酒史基线资料比较, 差异均无统计学意义 ($\chi^2/F=0.603$, 0.862 , 0.941 , 0.946 , 1.021 , 均 $P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准 (批号: M2018104), 研究对象及家属均签署知情书。

1.2 仪器与试剂 LX20 全自动生化分析仪 (Beckman 公司), Maresin1 酶联免疫吸附试剂盒 (Blue Gene Biotech 公司), PPBP 酶联免疫吸附试剂盒 (厦门亿昌硕生物科技有限公司), 800TS

酶标仪（美国伯腾）。

1.3 方法

1.3.1 临床资料：收集所有研究对象的人口学资料，包括性别、年龄、身高、体重、血压（收缩压/舒张压）、糖尿病病程、糖尿病肾病病程，并计算体质指数（body mass index, BMI）。实验室指标包括空腹血糖（Fasting blood glucose, FBG）、总胆固醇（total cholesterol, TC）、三酰甘油（triglyceride, TG）、低密度脂蛋白-胆固醇（low density lipoprotein cholesterol, LDL-C）和高密度脂蛋白-胆固醇（high density lipoprotein cholesterol, HDL-C），以及肾损伤指标如24h尿蛋白、血肌酐、尿素氮、胱抑素。采用改良中国人简化肾小球滤过率（eGFR）计算公式计算： $eGFR=186 \times \text{血肌酐}^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742 \times \text{女性})$ ，血肌酐单位为mg/dl，年龄以岁为单位。

1.3.2 血清 Maresin1, PPBP 水平检测：采集各组研究对象清晨空腹肘静脉血5ml，3 000 r/min离心15 min，离心半径12 cm，分离血清并立即保存在-80℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法（ELISA）检测血清 Maresin1, PPBP 水平。操作过程严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.3 肾病理损伤程度：采用肾小管萎缩与间质纤维化（interstitial fibrosis tubular atrophy, IFTA）、间质炎症、肾小球分级评分评估糖尿病肾病患者肾病理损伤程度^[11]。IFTA 评分0分表示无 IFTA，1分表示病变程度<25%，2分表示病变程度25%~50%，3分表示病变程度>50%；间质炎症评分0分表示无间质炎症，1分表示有与 IFTA 相关的炎性浸润，2分表示在 IFTA 区域以外存在炎性浸润；肾小球分级评分I级表示单纯肾小球基底膜增厚，II级表示系膜基质增宽，III级表示结节性硬化，IV级表示晚期糖尿病肾小球硬化。

1.3.4 随访：通过门诊复查、电话访问等方式对糖

尿病肾病患者进行为期三年随访，统计随访期间预后情况。进展为终末期肾病或患者死亡为远期预后不良，终末期肾病是指 $eGFR < 15 \text{ ml/ (min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或者接受维持性肾脏替代治疗^[12]；患者存活且未出现终末期肾病计为远期预后良好。根据预后情况分为远期预后不良组（ $n=25$ ）和远期预后良好组（ $n=58$ ）。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 24.0 软件进行数据分析。计量资料采用均数 ± 标准差（ $\bar{x} \pm s$ ）表示，组间比较采用方差分析，两两比较采用 LSD-*t* 检验；计数资料用 $[n(\%)]$ 表示，采用 χ^2 检验；采用 Spearman 相关性分析血清 Maresin1, PPBP 与肾病理损伤的相关性；COX 比例风险回归分析糖尿病肾病远期预后不良影响因素；绘制受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线评估血清 Maresin1, PPBP 及其联合检测对远期预后不良的预测价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组血清 Maresin1, PPBP 水平比较 见表1。对照组、糖尿病组和糖尿病肾病组血清 Maresin1 水平依次降低，两两比较（ $t=8.301, 4.420, 3.656$ ），血清 PPBP 水平依次升高，两两比较（ $t=1.771, 5.672, 6.042$ ），差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表1 三组血清 Maresin1, PPBP 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

项目	糖尿病肾病组 ($n=83$)	糖尿病组 ($n=60$)	对照组 ($n=60$)	<i>F</i>	<i>P</i>
Maresin1 (ng/ml)	9.65 ± 4.38	12.34 ± 4.29	15.90 ± 4.53	35.159	0.001
PPBP (pg/ml)	435.76 ± 87.21	349.28 ± 80.49	263.45 ± 85.22	72.678	0.001

2.2 不同肾病理损伤程度患者血清 Maresin1, PPBP 水平比较 见表2。随着 IFTA 评分、间质炎症评分、肾小球分级的增加，血清 Maresin1 水平降低（ $t=2.589 \sim 8.252$ ），血清 PPBP 水平升高，（ $t=3.197 \sim 13.667$ ），差异具有统计学意义（均 $P < 0.05$ ）。

表2 不同肾病理损伤程度患者血清 Maresin1, PPBP 水平比较（ $\bar{x} \pm s$ ）

项目	<i>n</i>	Maresin1 (ng/ml)	<i>F</i>	<i>P</i>	PPBP (pg/ml)	<i>F</i>	<i>P</i>
IFTA 评分 (分)	0	23	11.97 ± 2.18	25.838	355.72 ± 49.37	56.513	0.001
	1	29	10.19 ± 2.05		402.75 ± 55.16		
	2	17	8.37 ± 1.98		486.58 ± 53.34		
	3	14	6.28 ± 1.76		573.94 ± 58.22		
间质炎症评分 (分)	0	31	11.71 ± 2.67	25.187	341.10 ± 55.87	92.702	0.001
	1	25	9.95 ± 2.34		422.51 ± 61.59		
	2	27	7.02 ± 2.51		556.71 ± 64.30		
肾小球分级	I	26	11.07 ± 1.67	9.751	349.93 ± 52.97	58.137	0.001
	II	30	9.93 ± 1.19		421.75 ± 51.32		
	III	17	8.82 ± 1.25		502.79 ± 55.60		
	IV	10	6.57 ± 1.04		586.98 ± 59.27		

2.3 肾病理损伤程度与血清 Maresin1, PPBP 的相关性 Spearman 相关性分析结果显示, 血清 Maresin1 与 IFTA 评分、间质炎症评分、肾小球分级呈负相关 ($r=-0.637, -0.581, -0.594$, 均 $P<0.05$), 血清 PPBP 与 IFTA 评分、间质炎症评分、肾小球分级呈正相关, 差异具有统计学意义 (均 $r=0.659, 0.664, 0.608, P<0.05$)。

2.4 糖尿病肾病患者远期预后的影响因素分析 见表 3, 表 4。以糖尿病肾病患者生存预后为因变量 (不良=1, 良好=0) 进行单因素及多因素 COX 回归分析。结果显示, 糖尿病肾病病程、24h 尿蛋白、PPBP, IFTA 评分、间质炎症评分、肾小球分级是影响糖尿病肾病患者远期预后的独立危险因素, eGFR, Maresin1 是影响糖尿病肾病患者远期预后的保护因素 (均 $P<0.05$)。

表 3 单因素 COX 回归分析				
因素	赋值	HR	95%CI	P
收缩压	连续性变量	1.013	0.924 ~ 1.156	0.465
舒张压	连续性变量	1.072	0.893 ~ 1.275	0.497
糖尿病病程	连续性变量	1.164	0.952 ~ 1.334	0.251
糖尿病肾病病程	连续性变量	1.204	1.034 ~ 1.463	0.003
FBG	连续性变量	0.957	0.839 ~ 1.028	0.237
TC	连续性变量	1.003	0.912 ~ 1.154	0.439
TG	连续性变量	0.928	0.813 ~ 1.079	0.386
LDL-C	连续性变量	1.021	0.926 ~ 1.098	0.594
HDL-C	连续性变量	1.013	0.918 ~ 1.204	0.332
24h 尿蛋白	连续性变量	1.137	1.034 ~ 1.257	0.005
血肌酐	连续性变量	1.061	1.013 ~ 1.105	0.041
尿素氮	连续性变量	1.024	1.000 ~ 1.051	0.046
胱抑素	连续性变量	1.038	1.002 ~ 1.075	0.039
eGFR	连续性变量	0.864	0.773 ~ 0.956	0.006
IFTA 评分	0 ~ 1 分=0, 2 ~ 3 分=1	1.256	1.104 ~ 1.435	0.003
间质炎症评分	0 ~ 1 分=0, 2 分=1	1.334	1.158 ~ 1.627	0.001
肾小球分级	I ~ II=0, III ~ IV=1	1.462	1.258 ~ 1.772	0.001
Maresin1	连续性变量	0.871	0.796 ~ 0.932	0.002
PPBP	连续性变量	1.368	1.124 ~ 1.508	0.001

2.5 血清 Maresin1, PPBP 对远期预后不良的预测价值 见表 5 和图 1。ROC 曲线结果显示, 血清 Maresin1, PPBP 联合检测预测糖尿病肾病患者远期预后不良的 AUC 高于两指标单独预测, 差异具有统计学意义 ($Z=3.049, 3.258, P=0.003, 0.001$)。

表 4 多因素 COX 回归分析			
因素	HR	95%CI	P
糖尿病肾病病程	1.135	1.012 ~ 1.370	0.012
24h 尿蛋白	1.087	1.016 ~ 1.164	0.025
血肌酐	1.022	0.956 ~ 1.102	0.061
尿素氮	0.963	0.905 ~ 1.028	0.057
胱抑素	0.992	0.927 ~ 1.019	0.052
eGFR	0.934	0.892 ~ 0.993	0.037
IFTA 评分	1.139	1.024 ~ 1.219	0.034
间质炎症评分	1.122	1.006 ~ 1.249	0.043
肾小球分级	1.139	1.052 ~ 1.273	0.026
Maresin1	0.903	0.816 ~ 0.982	0.003
PPBP	1.208	1.119 ~ 1.365	0.001

3 讨论

糖尿病肾病在糖尿病患者中发生率较高, 可达 30% ~ 35%, 发病早期肾损伤较隐匿, 大部分患者就诊时已错失最佳治疗时机, 部分患者甚至已进展为终末期肾病而出现远期预后不良^[13]。研究发现^[14], 血肌酐、尿素氮和胱抑素等肾功能指标可作为临床辅助评估糖尿病肾病肾损伤严重程度的指标, 但是预测预后的价值较低。

Maresin1 与脂联素 A4 受体特异性结合后可抑制炎症和氧化应激反应而发挥保护性作用^[15], 与富含亮氨酸重复序列的 G 蛋白耦联受体 6 受体特异性结合后, 再与 G α s 蛋白耦合, 可刺激 cAMP, 增加巨噬细胞吞噬作用, 抑制中性粒细胞的趋化效应^[16]。动物实验表明^[17], Maresin1 可抑制糖尿病大鼠肾小球纤维化, 减少肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 及 IL-1 β 释放, 促进炎症消退, 并抑制核因子- κ B (NF- κ B) 信号转导通路所致的炎症反应, 最终改善糖尿病肾病大鼠肾损伤。本研究发现糖尿病肾病患者血清 Maresin1 水平降低, 推测可能与糖尿病肾病炎症反应增强有关。糖尿病肾病发展过程中释放的炎症因子如 TNF- α , IL-1 β 等可抑制 Maresin1 释放, 同时炎症反应激活 NF- κ B 及丝裂原活化蛋白激酶等信号转导通路, 干扰了 Maresin1 生成所需的酶催化步骤, 也会导致其水平降低^[15,17]; Maresin1 降低还可能与氧化应激调节有关, 高血糖状态下患者产生过量活性氧自由基导致氧化应激反应, 也会抑制 Maresin1 合成^[18]。本研究还发现血清 Maresin1 水平越低的患者肾病理损伤越严重, 并且 Maresin1 升高是远期预后的保护因素。Maresin1 降低则炎症反应加重, 氧化应激反应也会加强, 患者出现不可逆性肾损伤而远期预后不良风险较高, Maresin1 还可增强基质金属蛋白酶

活性而促进纤维组织分解和修复,其表达降低会加速糖尿病肾病肾小球纤维化^[19]。

表5 血清 Maresin1, PPBP 对糖尿病肾病患者远期预后不良的预测价值

项目	AUC	95%CI	截断值	敏感度	特异度	约登指数
Maresin1	0.781	0.729 ~ 0.834	8.36 ng/ml	0.82	0.62	0.44
PPBP	0.777	0.723 ~ 0.830	564.29 pg/ml	0.81	0.58	0.39
联合检测	0.901	0.856 ~ 0.862	-	0.85	0.82	0.67

注:联合检测方程: $\logit(P) = -1.892 - 0.159 \times \text{Maresin1} + 0.327 \times \text{PPBP}$ 。

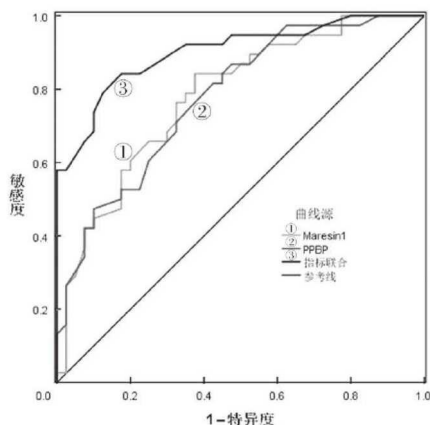


图1 血清 Maresin1, PPBP 预测糖尿病肾病患者远期预后不良的 ROC 曲线

PPBP 是一种分泌型炎症趋化因子,血管损伤后血小板中 PPBP 大量释放入血,并趋化白细胞到血管损伤部位激活炎症反应,PPBP 还会募集大量中性粒细胞聚集于炎症部位,释放炎症细胞因子诱发炎症级联反应^[20]。PPBP 表达上调介导了动脉粥样硬化性心脏病、缺血性脑卒中等炎症疾病发生发展^[21-23]。糖尿病肾病大鼠存在肾脏微血管损害,血管损伤导致血小板释放含有 PPBP 的 α 颗粒内容物到损伤处修复血管,释放的 PPBP 募集中性粒细胞聚集于血管损伤部位引起持续性炎症反应,导致肾损伤,PPBP 蓄积还可能促发肾脏细胞外基质和纤溶酶原激活剂合成,促进肾纤维化而加重大鼠肾损伤^[24-25]。本研究发现糖尿病肾病患者血清 PPBP 水平升高,提示 PPBP 介导了糖尿病肾病发病过程。糖尿病患者长期高血糖诱导内皮细胞氧化应激和炎症反应,炎症介质激活 NF- κ B 等信号通路,促进 PPBP 基因转录和翻译,导致其表达上调,PPBP 水平升高反过来又会加重炎症反应形成恶性循环;糖尿病患者氧化应激可激活核因子 κ -E2-类转录因子 2 (Nrf2) 和活化蛋白 -1 (AP-1) 而促进 PPBP 合成和分泌,氧化应激过程中的氧自由基还可直接影响 PPBP 稳定性和活性而使其消耗减少^[26]。本研究也发现 PPBP 升高与肾病理损伤程度加重有关,并预示着远期预后不良。PPBP 升高可刺激成纤维细胞增殖及胶原合成,加速肾小球基底膜增厚和间质纤维化;PPBP 作用于血管平滑肌细胞可促进血管收

缩而致肾血流量减少,加速肾脏缺氧和萎缩,加重肾损伤^[27]。

结果还显示血清 Maresin1, PPBP 预测糖尿病肾病患者远期预后不良的 AUC 分别为 0.781 和 0.777,且两指标联合构建的预测模型提高了对远期预后不良的预测价值,AUC 为 0.901。提示血清 Maresin1, PPBP 可作为预测糖尿病肾病远期预后不良的辅助生物检测手段。

综上所述,血清 Maresin1 在糖尿病肾病患者中表达下降,PPBP 表达上调,两指标与肾病理损伤密切相关,联合检测可预测患者远期预后不良发生风险。但是本研究属于单中心小样本研究,未来需扩大样本量,开展前瞻性、多中心队列研究以验证结果的可靠性和泛化性。

参考文献:

- [1] LI Sicheng, XIE Huidi, SHI Yang, et al. Prevalence of diabetic nephropathy in the diabetes mellitus population: A protocol for systematic review and meta-analysis[J]. Medicine, 2022, 101(42): e31232.
- [2] HOCHER B, TSUPRYKOV O. Diabetic nephropathy: renoprotective effects of GLP1R agonists and SGLT2 inhibitors[J]. Nature Reviews Nephrology, 2017, 13(12): 728-730.
- [3] 王家芷,王成,寿岚. 血清 miR-130b 与糖尿病肾病患者肾脏损伤及远期预后的相关性研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(4): 316-318.
WANG Jiazhi, WANG Cheng, SHOU Lan. Study on the correlation between serum miR-130b and renal injury and long-term prognosis in patients with diabetes nephropathy[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2019, 20(4): 316-318.
- [4] 鲁文菊,宫艳艳,高霞,等. 2 型糖尿病肾病患者外周血 E-选择素表达水平及其基因 G98T 和 A561C 位点多态性与代谢指标的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2022, 37(5): 81-85, 153.
LU Wenju, GONG Yanyan, GAO Xia, et al. Association of E-selectin and its gene G98T and A561C polymorphisms with type 2 diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2022, 37(5): 81-85, 153.
- [5] SAITO-SASAKI N, SAWADA Y, NAKAMURA M. Maresin-1 and inflammatory disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2022, 23(3): 1367.
- [6] WAHYUNI T, KOBAYASHI A, TANAKA S, et al.

- Maresin-1 induces cardiomyocyte hypertrophy through IGF-1 paracrine pathway[J]. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 2021, 321(1): C82-C93.
- [7] WANG Fuquan, WANG Min, WANG Jingxu, et al. Maresin1 ameliorates sepsis-associated lung injury by inhibiting the activation of the JAK2/STAT3 and MAPK/ NF- κ B signaling pathways[J]. *Microbial Pathogenesis*, 2020, 148: 104468.
- [8] ZHANG Fengxia, JIANG Nan, GAO Yan, et al. PPBP as a marker of diabetic nephropathy podocyte injury via bioinformatics analysis[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 577: 165-172.
- [9] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. *糖尿病天地 (临床)*, 2016, 10(6): 243-253.
Chinese Society of Endocrinology, Chinese Medical Association. Expert consensus on clinical diagnosis of adult diabetes nephropathy in China[J]. *Diabetes World (Clinical)*, 2016, 10(6): 243-253.
- [10] 周仕群, 王聪, 江强, 等. 糖尿病肾病患者血清 miR-188-5p 及 miR-379-5p 的表达及其临床意义 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(3): 91-95.
ZHOU Shiqun, WANG Cong, JIANG Qiang, et al. Expression and clinical significance of serum miR-188-5p and miR-379-5p in patients with diabetic nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(3): 91-95.
- [11] 祁桢楠, 胡江伟, 武亮, 等. 血清 TLR-3, miR-181b 及 URBP 联合检测在糖尿病肾病诊断及预后判断的价值研究 [J]. *现代检验医学杂志*, 2022, 37(2): 37-41.
QI Ya'nan, HU Jiangwei, WU Liang, et al. Value of combined detection of serum TLR-3, miR-181b and URBP in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy[J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2022, 37(2): 37-41.
- [12] RASTOGI A, BHATT N, ROSSETTI S, et al. Management of hyperphosphatemia in end-stage renal disease: a new paradigm[J]. *Journal of Renal Nutrition*, 2021, 31(1): 21-34.
- [13] WARREN A M, KNUDSEN S T, COOPER M E. Diabetic nephropathy: an insight into molecular mechanisms and emerging therapies[J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2019, 23(7): 579-591.
- [14] 张关亭. CysC, β 2 微球蛋白、肌酐、尿素氮在 2 型糖尿病肾病不同阶段的水平变化及诊断价值 [J]. *中华全科医学*, 2017, 15(5): 850-852.
ZHANG Guanting. Change of cystatin C, β 2-microglobulin, creatinine and blood urea Nitrogen in different stages of type 2 diabetic nephropathy and their diagnostic value[J]. *Chinese Journal of General Practice*, 2017, 15(5): 850-852.
- [15] RODRÍGUEZ M J, SABAJ M, TOLOSA G, et al. Maresin-1 prevents liver fibrosis by targeting Nrf2 and NF- κ B, reducing oxidative stress and inflammation[J]. *Cells*, 2021, 10(12): 3406.
- [16] IM D S. Maresin-1 resolution with ROR α and LGR6[J]. *Progress in Lipid Research*, 2020, 78: 101034.
- [17] 李泽, 单伟, 姜东. Maresin1 对糖尿病大鼠肾脏损伤的保护作用及机制研究 [J]. *陕西医学杂志*, 2022, 51(12): 1467-1471.
LI Ze, SHAN Wei, JIANG Dong. Protective effect and mechanism of Maresin1 on renal injury in diabetic rats[J]. *Shaanxi Medical Journal*, 2022, 51(12): 1467-1471.
- [18] ZHANG Zhanwei, JI Chonghao, WANG Ya'nan, et al. Maresin1 suppresses high-glucose-induced ferroptosis in osteoblasts via NRF2 activation in type 2 diabetic osteoporosis[J]. *Cells*, 2022, 11(16): 2560.
- [19] ZHAO Mengmeng, LI Chenfei, ZHANG Jishou, et al. Maresin-1 and its receptors ROR α /LGR6 as potential therapeutic target for respiratory diseases[J]. *Pharmacological Research*, 2022, 182: 106337.
- [20] GRACA F A, STEPHAN A, MINDEN-BIRKENMAIER B A, et al. Platelet-derived chemokines promote skeletal muscle regeneration by guiding neutrophil recruitment to injured muscles[J]. *Nature Communications*, 2023, 14(1): 2900.
- [21] 周罗绮, 赵新玲, 郭虹, 等. 前血小板碱性蛋白对急性缺血性脑卒中的诊断意义 [J]. *神经损伤与功能重建*, 2018, 13(8): 379-382.
ZHOU Luoqi, ZHAO Xinling, GUO Hong, et al. Significance of pro-platelet basic protein in diagnosis of acute ischemic stroke[J]. *Neural Injury and Functional Reconstruction*, 2018, 13(8): 379-382.
- [22] QIN Chuan, ZHAO Xinling, MA Xiaotong, et al. Proteomic profiling of plasma biomarkers in acute ischemic stroke due to large vessel occlusion[J]. *Journal of Translational Medicine*, 2019, 17(1): 214.
- [23] MANSANGUAN C, MANEERAT Y. PPBP gene as a biomarker for coronary heart disease risk in postmenopausal Thai women[J]. *Peer J*, 2022, 10:e13615.
- [24] MANEERAT Y, PRASONGSUKARN K, BENJATHUMMARAK S, et al. PPBP and DEFA1/DEFA3 genes in hyperlipidaemia as feasible synergistic inflammatory biomarkers for coronary heart disease[J]. *Lipids in Health and Disease*, 2017, 16(1): 80.
- [25] ZHAO Hongtao, DONG Jiawei, ZHANG Jiheng, et al. Expression of intra-tumoral necrosis-associated cytokine pattern correlated with prognosis and immune status in glioma[J]. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 2023, 16: 1117237.
- [26] XING Na, DONG Ziye, WU Qiaoli, et al. Identification and validation of key molecules associated with humoral immune modulation in Parkinson's disease based on bioinformatics[J]. *Frontiers in Immunology*, 2022, 13: 948615.
- [27] MOIN A S M, NANDAKUMAR M, AL-QAISSI A, et al. Potential biomarkers to predict acute ischemic stroke in type 2 diabetes[J]. *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2021, 8: 744459.

收稿日期: 2023-10-05

修回日期: 2023-12-22