

## $\beta$ -catenin 与视黄醇结合蛋白对糖尿病肾病的诊断价值

卢房利, 张媛

(西安市第四医院检验科, 陕西 西安 710004)

**[摘要]** **目的** 探讨  $\beta$ -catenin 与视黄醇结合蛋白对糖尿病肾病中的临床意义及诊断价值. **方法** 选择糖尿病患者 131 例, 分为单纯糖尿病组 (A 组)、微量蛋白尿组 (B 组)、大量蛋白尿组 (C 组), 分别有 54 例、42 例、35 例. 分别检测各组血 Cys C、BUN、Cr 及  $\beta$ -catenin、尿 RBP、尿蛋白. **结果** B 组  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白较 A 组均有升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白较 A 组及 B 组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); B 组 Cys C 较 A 组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组 Cys C、BUN 及 Cr 较 A 组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组 CysC 较 B 组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ).  $\beta$ -catenin 与尿蛋白及 CysC 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), RBP 与尿蛋白呈正相关 ( $P < 0.05$ ). **结论**  $\beta$ -catenin 与视黄醇结合蛋白是监测糖尿病肾病进展的重要指标, 对其水平检测有助于肾脏损伤的早期发现与诊断.

**[关键词]**  $\beta$ -catenin; 视黄醇结合蛋白; 糖尿病肾病

**[中图分类号]** R587.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 05-0105-04

## The Diagnostic Value of $\beta$ -catenin and Retinol-binding Protein in Diabetic Nephropathy

LU Fang-li, ZHANG Yuan

(Dept. of Laboratory Medicine, Fourth Hospital of Xi'an, Xi'an Shanxi 710004, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the diagnostic value of  $\beta$ -catenin and retinol-binding protein in diabetic nephropathy. **Methods** 131 cases of diabetes were divided into DM group (group A), microalbuminuria group (group B), and proteinuria group (group C), with 54 cases, 42 cases, 35 cases respectively. Cys C, BUN, Cr, and  $\beta$ -catenin, urinary RBP, urinary protein of each group were detected. **Results** Serum levels of  $\beta$ -catenin, RBP and urinary protein of Group B were significantly higher than those of group A ( $P < 0.05$ ), while those of group C were significantly different from groups A and B ( $P < 0.05$ ). Serum levels of Cys C of Group B and group A were significantly different ( $P < 0.05$ ). Serum levels of Cys C, BUN and Cr of group C showed significant difference compared with group A ( $P < 0.05$ ), and CysC of group C was significantly different from groups B ( $P < 0.05$ ). Serum levels of  $\beta$ -catenin protein and urinary CysC showed significant positive correlation ( $P < 0.05$ ), and RBP and urinary protein were significantly positively correlated ( $P < 0.05$ ). **Conclusion**  $\beta$ -catenin and retinol-binding protein are important indicators to monitor the progression of diabetic nephropathy, its level detection can contribute to the early detection of kidney injury and diagnosis.

**[Key words]**  $\beta$ -catenin; Retinol binding protein; Diabetic nephropathy

随着生活方式的改变与饮食结构的变化, 2 型糖尿病的发生率逐年上升. 由于患者对糖尿病认知的不足及糖尿病控制不佳, 2 型糖尿病所致并发

症变具有较高的发生率<sup>[1]</sup>, 糖尿病肾病是糖尿病重要的微血管并发症之一, 表现为毛细血管基膜增厚, 微循环异常, 严重者可发生肾小球硬化症<sup>[2]</sup>,

**[基金项目]** 陕西省科技攻关基金资助项目 (2011K140605)

**[作者简介]** 卢房利 (1977~), 男, 陕西西安市人, 医学学士, 主管检验师, 主要从事临床检验学研究工作.

造成肾小球滤过功能的下降。目前临床上对肾脏疾病监测常用指标包括尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 等, 近年来研究发现, Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路异常, 可导致肾小管上皮细胞及肾小球系膜细胞凋亡<sup>[4]</sup>, 是肾脏疾病发生的重要原因。同时视黄醇结合蛋白 (RBP) 在反映肾脏早期病变方面显著优于 Cr, 笔者对自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月就诊于西安市临潼区人民医院的糖尿病肾病患者检测了  $\beta$ -catenin 及 RBP 水平的变化, 初步明确了其在糖尿病肾脏病变中的意义, 现报告如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

选择自 2012 年 1 月至 2014 年 1 月期间到西安市临潼区人民医院就诊的糖尿病患者 131 例, 男性患者 69 例, 女性患者 62 例, 年龄 56~78 岁, 平均 (67.5 ± 11.3) 岁, 均符合 WHO 1999 年制定的 2 型糖尿病的诊断标准, 根据 24 h 尿白蛋白排泄率 (UAER) 将所有患者分为三组: 单纯糖尿病组 (A 组, UAER < 30 mg/24 h)、微量蛋白尿组 (B 组, UAER 30~300 mg/24 h)、大量蛋白尿组 (C 组, UAER > 300 mg/24 h), 分别有 54 例、42 例、35 例。所有入选患者均无恶性肿瘤、急性重症感染、肺间质纤维化及结缔组织病等。各组研究对象在年龄、体重、性别等方面具有可比性 ( $P > 0.05$ )。

### 1.2 检测方法与观察指标

**1.2.1  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白水平检测** 所有入选患者均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL, 1 500 r/min 离心 30 min 后取血清待检。并留取患

者 24 h 尿液, 4 000 r/min 离心 15 min 后留存待检。 $\beta$ -catenin 检测采用酶联免疫吸附试验 (Elisa) 检测, 尿液 RBP 及尿白蛋白定量检测采用免疫透射比浊法。

**1.2.2 肾功能检测** 所有入选患者均采用免疫透射比浊法测定 Cys C, BUN 测定采用谷氨酸脱氢酶法, Cr 水平测定采用肌氨酸氧化酶法。以上检验由我科完成, 严格遵守实验室操作规程且保证试剂在有效期内使用。

### 1.3 统计学方法

统计学分析采用 SPSS 软件, 计量资料均采用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较采用  $t$  检验, 计数资料采用  $\chi^2$  检验,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组 $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白水平比较

比较各组  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白水平, B 组  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白较 A 组均有升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白较 A 组及 B 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1。

### 2.2 各组 Cys C、BUN 及 Cr 水平比较

比较各组 Cys C、BUN 及 Cr 水平, B 组 Cys C 较 A 组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), BUN 及 Cr 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。C 组 Cys C、BUN 及 Cr 较 A 组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), C 组 Cys C 较 B 组升高, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 1 3 组  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of serum levels of  $\beta$ -catenin, RBP and urine protein level between groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别  | n  | $\beta$ -catenin (pg/mL)      | RBP (mg/L)                  | 24 h 尿蛋白 (mg/24 h)             |
|-----|----|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|
| A 组 | 54 | 54.83 ± 6.04                  | 0.57 ± 0.14                 | 21.86 ± 4.62                   |
| B 组 | 42 | 75.41 ± 7.92*                 | 1.74 ± 0.38*                | 216.41 ± 37.75*                |
| C 组 | 35 | 93.83 ± 11.56* $\Delta\Delta$ | 2.96 ± 0.97* $\Delta\Delta$ | 365.52 ± 62.18* $\Delta\Delta$ |

与 A 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 B 组比较,  $\Delta\Delta P < 0.01$ 。

### 2.3 $\beta$ -catenin、RBP 与尿蛋白及 CysC 相关性分析

分析  $\beta$ -catenin、RBP 与尿蛋白及 CysC 相关性,  $\beta$ -catenin 与尿蛋白及 CysC 呈正相关 ( $P < 0.05$ ), RBP 与尿蛋白呈正相关 ( $P < 0.05$ ), 与 CysC 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 3。

## 3 讨论

糖尿病的发病与遗传因素和环境因素密切相关, 且近年来我国糖尿病的患病率正在呈快速上升趋势<sup>[4]</sup>。糖尿病作为一种终身性疾病需长期依赖药物治疗, 但由于认知不足等, 糖尿病肾病等微血管并发症的出现对患者生存质量造成严重影响

表 2 3 组 Cys C、BUN 及 Cr 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )Tab. 2 Comparison of serum levels of Cys C, BUN and Cr between groups ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组 别 | n  | Cys C (mg/mL)                   | BUN (mmoL/L)      | Cr ( $\mu$ mol/L)   |
|-----|----|---------------------------------|-------------------|---------------------|
| A 组 | 54 | 0.80 $\pm$ 0.13                 | 4.84 $\pm$ 1.25   | 65.31 $\pm$ 12.76   |
| B 组 | 42 | 2.12 $\pm$ 0.79*                | 7.56 $\pm$ 1.67   | 95.82 $\pm$ 17.35   |
| C 组 | 35 | 3.64 $\pm$ 0.99* $\Delta\Delta$ | 10.03 $\pm$ 2.46* | 136.52 $\pm$ 24.28* |

与 A 组比较, \* $P < 0.05$ ; 与 B 组比较,  $\Delta\Delta P < 0.01$ .

表 3  $\beta$ -catenin、RBP 与尿蛋白及 CysC 相关性分析Tab. 3 Correlation  $\beta$ -catenin and RBP with urine protein and CysC

| 项 目      | $\beta$ -catenin | RBP    |
|----------|------------------|--------|
| 尿蛋白      |                  |        |
| <i>r</i> | 0.453            | 0.417  |
| <i>P</i> | < 0.05           | < 0.05 |
| CysC     |                  |        |
| <i>r</i> | 0.386            | 0.126  |
| <i>P</i> | < 0.05           | > 0.05 |

<sup>[5]</sup> Wnt/ $\beta$ -catenin 信号途径是糖尿病肾病发生过程中的重要通路之一<sup>[6]</sup>, 正常状态下该通路可调节细胞形态与功能分化、细胞凋亡以及机体免疫反应等, 在糖尿病肾病发生、发展的病理生理过程中具有重要作用<sup>[7]</sup>. 视黄醇结合蛋白 (RBP) 主要参与维生素转运<sup>[8]</sup>, 近年来发现尿液中视黄醇结合蛋白水平测定有助于肾小管早期功能损害, 尤其对肾近曲小管损害检测具有灵敏度高的优点<sup>[9]</sup>, 但 RBP 及 catenin 检测与其他常规指标之间的关系尚未完全明确, 因此有必要进一步深入研究.

由本研究可以看出, 微量蛋白尿组  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白较单纯糖尿病组均有显著升高, 而大量蛋白尿组  $\beta$ -catenin、RBP 及尿蛋白较单纯糖尿病组及微量蛋白尿组均有显著性升高. 由此可见,  $\beta$ -catenin、RBP 也是尿蛋白水平变化的敏感指标之一. 分析肾脏功能病变的常规指标, 微量蛋白尿组 Cys C 较单纯糖尿病组均有显著性差异, 大量蛋白尿组 Cys C、BUN 及 Cr 较单纯糖尿病组有显著性差异.  $\beta$ -catenin 在肾脏细胞结构中主要以细胞骨架蛋白存在, 同时参与细胞连接构建的还有 E-钙黏蛋白及  $\alpha$ -catenin 等. 在糖尿病肾损伤存在的情况下,  $\beta$ -catenin 常失去其细胞骨架的作用, 由胞膜转入细胞内<sup>[10]</sup>, 尤其是参与了肾脏细胞新月体及微黏附结构的形成. 另外高糖刺激可诱导足细胞等 Wnt 表达升高, 间接激活下游  $\beta$ -catenin 活性<sup>[11]</sup>, 加速肾小球基底膜及足细胞损伤, 成为蛋白尿增加的重要原因. RBP 在正常肾

脏中具有较好的稳定性强且通过肾脏排出量极低 (< 100  $\mu$ g/d). 在糖尿病肾病尤其近曲小管损伤的情况下, RBP 可随肾小球破坏及肾小管重吸收能力下降排量增加<sup>[12]</sup>, 因而 RBP 成为敏感的肾近曲小管损伤的早期诊断指标之一. 分析  $\beta$ -catenin、RBP 与尿蛋白及 CysC 相关性,  $\beta$ -catenin 与尿蛋白及 CysC 显著正相关, RBP 与尿蛋白显著正相关. 由此可见,  $\beta$ -catenin 及 RBP 作为反映肾脏早期损伤的重要指标, 与 CysC 及尿蛋白等反映糖尿病肾病进展的重要指标具有较好的相关性, 且有助于反应肾脏损伤涉及的信号通路改变, 对于判断糖尿病肾病的病情进展及转归具有重要意义.

综上所述, 糖尿病肾病患者存在显著的  $\beta$ -catenin 与 RBP 异常, 两者是监测糖尿病肾病进展的重要指标, 对其水平检测有助于肾脏损伤的早期发现与诊断. 同时有必要进行进一步的研究, 明确该指标对判断患者疾病转归与进展的价值, 为有效监测糖尿病肾脏损伤的病情变化奠定基础.

## [参考文献]

- [1] KORABECNA M, PAZOURKOVA E, HORINEK A, et al. Methylation status of immune response genes promoters in cell-free DNA differs in hemodialyzed patients with diabetic nephropathy according to the intensity of anemia therapy[J]. Blood Purif, 2013, 36(3-4):280 - 286.
- [2] MOMENI A, NASRI H. Concurrent diabetic nephropathy and C1q nephropathy in a young male patient: the first report in literature[J]. J Nephrothol, 2013, 2(3):201 - 203.
- [3] YANG X, FISHER D A, CHEYETTE B N. SEC14 and spectrin domains 1 (Sestd1), dishevelled 2 (Dvl2) and dapper antagonist of catenin-1 (Dact1) co-regulate the wnt/planar cell polarity (PCP) pathway during mammalian development [J]. Commun Integr Biol, 2013, 6(6):e26 834.
- [4] YAMAHARA K, YASUDA M, KUME S, et al. The role of autophagy in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J].

(下转第 123 页)

钳夹结石, 负压吸引减少了细菌入血引起感染的机会, 且在肾结石合并脓肾的治疗上有很大的作用. 李建兴等<sup>[9]</sup>在PNL中对14例患者, 使用超声负压吸附系统在肾盂无压或低压状态下清除脓液、脓栓, 同时碎石清石, 术后均未出现局部或全身感染, 认为超声负压吸附系统在处理合并脓肾的肾结石具有独特优势. 超声碎石虽然具备击碎和清除结石的功能, 但对硬度较大的结石碎石效率较低. 笔者在临床实践中的体会是: 对于硬度较高的结石, 可先用钬激光将结石打成小块, 再联合使用超声将结石取净. 用钬激光的过程中可以把光钎套在6F输尿管导管内, 这样避免了由于肾镜的空间较大, 光钎到处摆动, 造成肾脏损伤的危险.

虽然经皮肾镜碎石术有并发症发生的可能, 但随着技术和设备的不断进步和更新, 微创技术在泌尿外科领域的广泛应用, 经皮肾镜取石术已逐渐成为治疗上尿路结石的首选方法.

#### [参考文献]

- [1] 袁敬东, 章传华. B超引导下经皮肾镜钬激光碎石术治疗上尿路结石的疗效[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(9):687.
- [2] PREMINGER G M, ASSIMOS D G, LINGEMAN J E, et al. Chapter 1: AUA guideline on management of staghorn calculi: diagnosis and treatment recommendations [J]. Urol, 2005, 173(6):1991-2000.
- [3] 何翔. 经皮肾镜取石术临床进展 [J]. 健康研究, 2011, 5(31):321-325.
- [4] DUTY B, OKHUNOV Z, SMITH A, et al. The debate over percutaneous nephrolithotomy positioning: a comprehensive review [J]. J Urol, 2011, 186(1):20-25.
- [5] 李炯明, 梁明, 王光, 等. 微通道经皮肾镜取石术中灌注液吸收对机体影响的研究 [J]. 中华外科杂志, 2009, 47(4):261-263.
- [6] 顾正勤, 齐隽, 孙颖浩, 等. 经皮肾镜钬激光联合超声碎石取石治疗复杂性肾结石 [J]. 中国激光医学杂志, 2009, 18(2):101-104.
- [7] 张慕淳, 孔祥波, 张刚, 等. 微创经皮肾镜超声碎石清石术与钬激光碎石术治疗巨大肾结石的疗效比较 [J]. 吉林大学学报, 2009, 35(4):723-725.
- [8] 李建兴, 田溪泉, 牛亦农, 等. B超引导经皮肾镜气压弹道联合超声碎石术治疗无积水肾结石 [J]. 中华外科杂志, 2006, 44(6):386-388.  
(2014-03-04 收稿)
- [1] 袁敬东, 章传华. B超引导下经皮肾镜钬激光碎石术治疗上尿路结石的疗效[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(9):687.
- [5] VAN DER HEIJDEN M M, VAN DOOREN F E, POP V J, et al. Effects of exercise training on quality of life, symptoms of depression, symptoms of anxiety and emotional well-being in type 2 diabetes mellitus: a systematic review [J]. Diabetologia, 2013, 56(6):1210-1225.
- [6] ZHOU D, TAN R J, ZHOU L, et al. Kidney tubular beta-catenin signaling controls interstitial fibroblast fate via epithelial-mesenchymal communication [J]. Sci Rep, 2013, 24(3):187-198.
- [7] ZHOU L, LI Y, ZHOU D, et al. Loss of Klotho contributes to kidney injury by derepression of Wnt/beta-catenin signaling [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(5):771-785.
- [8] PARMAR M B, SHAMS R, WRIGHT J M. Genomic organization and transcription of the medaka and zebrafish cellular retinol-binding protein (rbp) genes [J]. Mar Genomics, 2013, 11(1):1-10.
- [9] XU H, ZHU J, SMITH S, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization [J]. Nat Immunol, 2012, 13(7):642-650.
- [10] AL-CHAQMAQCHI H A, MOSHFEGH A, DADFAR E, et al. Activation of Wnt/beta-catenin pathway in monocytes derived from chronic kidney disease patients [J]. PLoS One, 2013, 8(7):e68937.
- [11] DIROCCO D P, KOBAYASHI A, TAKETO M M, et al. Wnt4/beta-catenin signaling in medullary kidney myofibroblasts [J]. J Am Soc Nephrol, 2013, 24(9):1399-1412.
- [12] LIN E E, SEQUEIRA-LOPEZ M L, GOMEZ R A. RBP-J in FOXD1+ renal stromal progenitors is crucial for the proper development and assembly of the kidney vasculature and glomerular mesangial cells [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 306(2):F249-F258.  
(2014-03-14 收稿)

(上接第107页)