

platelet CD40 ligand[J]. Diabetes, 2006, 55(1): 202-208.

[21] Lievens D, Zernecke A, Seijkens T, et al. Platelet CD40L mediates thrombotic and inflammatory processes in atherosclerosis[J]. Blood, 2010, 116(20): 4317-4327.

[22] Katakami N, Kaneto H, Matsuhisa M, et al. Association of soluble CD40 ligand with carotid atherosclerosis in Japanese type 1 diabetic patients[J]. Diabetologia, 2006, 49(7): 1670-1676.

[23] 罗俊, 燕纯伯. 颈动脉超声对动脉粥样硬化性疾病的研究进展[J]. 心血管病学进展, 2005, 26(1): 1-4.

[24] Wei W, Liu Q, Tan Y, et al. Oxidative stress, diabetes, and diabetic complications[J]. Hemoglobin, 2009, 33(5): 370-377.

[25] Cipollone F, Chiarelli F, Davigferri C, et al. Enhanced soluble CD40 ligand contributes to endothelial cell dysfunction in vitro and monocyte activation in patients with diabetes mellitus: effect of improved metabolic control[J]. Diabetologia, 2005, 48(6): 1216-1224.

[26] Ambrosius W, Kazmierski R, Michalak S, et al. Anti-inflammatory cytokines in subclinical carotid atherosclerosis[J]. Neurology, 2006, 66(12): 1946-1948.

[27] Sumiyoshi S, Nakaashima Y, Chen YX, et al. Interleukin-10 expression is positively correlated with oxidized LDL deposition and inversely with T-lymphocyte infiltration in atherosclerotic intimas of human coronary arteries[J]. Pathol Res Pract, 2006, 202(3): 141-150.

[28] Li JJ, Guo YL, Yang YJ. Enhancing anti-inflammatory cytokine IL-10 may be beneficial for acute coronary syndrome[J]. Med Hypotheses, 2005, 65(1): 103-106.

[29] Rubic T, Lorenz RL. Downregulated CD36 and oxLDL uptake and stimulated ABCA1/G1 and cholesterol efflux as anti-atherosclerotic mechanisms of interleukin-10 [J]. Cardiovasc Res, 2006, 69(2): 527-535.

(2012-10-09 收稿, 2012-12-27 修回)

[DOI]10.3969/j.issn.1008-9810.2013.02.038

· 论 著 ·

肝豆状核变性患者肾脏纤维化相关指标的分析

安徽中医学院神经病学研究所附属医院检验科(230031)

吴君霞 刘庆云 程楠 王训 胡纪源 韩咏竹

摘要 目的:研究肝豆状核变性(HLD)患者血清转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ胶原(Ⅳ-C)、抗肾小球基底膜抗体(AGBM)和抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)水平及其对诊断HLD患者肾脏纤维化的意义。方法:210例HLD患者和40名正常对照者,使用化学发光法检测血清PCⅢ和Ⅳ-C水平;使用ELISA检测TGF- β_1 、AGBM和ANCA水平。按尿常规检查是否正常,将210例HLD患者中的149例分为尿常规检查正常组(61例)和尿常规检查异常组(88例);在各组之间进行血清TGF- β_1 、PCⅢ和Ⅳ-C水平比较。结果:HLD患者TGF- β_1 、PCⅢ和Ⅳ-C水平均显著高于正常对照组;AGBM水平显著低于正常对照组;ANCA水平与正常对照组区别没有统计学意义。尿常规检查异常组与尿常规检查正常组血清TGF- β_1 、PCⅢ和Ⅳ-C水平差异没有统计学意义。结论:HLD患者存在肾脏纤维化,其肾脏纤维化与AGBM或ANCA相关性自身免疫性肾损害无关联。

关键词 肝豆状核变性 转化生长因子 β_1 Ⅲ型前胶原 Ⅳ胶原

Analysis of Related Indicators on Renal Fibrosis in Patients with Hepato-Lenticular Degeneration

Wu Junxia, Liu Qingyun, Cheng Nan, et al.

Department of Clinical Laboratories, Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui College of TCM, Hefei (230031), China

Abstract **Objective** To investigate the changes of serum transforming growth factor β_1 (TGF- β_1), procollagen type III (PC III), IV collagen (IV-C), anti-glomerular basement membrane antibodies (AGBM) and anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) levels in patients with hepatolenticular degeneration (HLD) and its significance for the diagnosis of HLD patients with renal fibrosis. **Methods** 210 cases of HLD patients and 40 normal controls, detected serum PC III and IV-C levels by the chemiluminescence assay, measured TGF- β_1 , AGBM and ANCA levels by ELISA. 149 HLD patients were divided into the normal urine routine examination group and the abnormalities of urine routine examination group according to findings and compared to, the levels of TGF- β_1 , PC III and IV-C in each group. **Results** The levels of TGF- β_1 , PC III and IV-C in HLD patients were significantly higher than the normal controls ($P < 0.01$). AGBM level was distinctly lower than the control group; ANCA level and normal control group difference showed no significance statistically. TGF- β_1 , PC III and IV-C levels manifested no significant difference in the abnormal group and normal group of routine urine examination. **Conclusion** HLD patients suffering from renal fibrosis. Its renal fibrosis is not associated with AGBM or ANCA-associated autoimmune kidney damage.

Key Words hepatolenticular degeneration, transforming growth factor β_1 , procollagen type III, IV collagen

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration, HLD)是一种遗传性铜代谢障碍疾病,致病机制是ATP7B酶的功能缺陷,使饮食吸收的铜不能经胆道正常排出,导致铜在肝脏、中

枢神经系统及肾脏等脏器的大量沉积。HLD患者肾组织的铜含量比正常人高10倍~20倍,主要集中在近端肾小管上皮细胞,使其变扁平、基底膜增厚^[1]。而肾小管上皮细胞失

去上皮细胞的特性而转化为纤维细胞是肾纤维化的重要机制之一^[2]。因此,本文联检 HLD 患者血清转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF- β_1)、Ⅲ型前胶原 (procollagen type III, PCⅢ)、Ⅳ胶原 (IV collagen, IV-C)、抗肾小球基底膜抗体 (anti-glomerular basement membrane antibodies, AGBM) 和抗中性粒细胞胞浆抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody, ANCA) 水平,拟探讨 HLD 患者肾脏纤维化情况。

1 对象和方法

1.1 对象 选取安徽中医学院神经病学研究所附属医院 2009 年 6 月~2011 年 9 月年住院的 210 例(男 133,女 77), HLD 患者,年龄(2~48)岁,平均 22.26 岁,病程(0.5~31)年,平均 11.37 年。采用 HLD 分型标准^[3]将 210 例 HLD 分为假性硬化型 46 例、脑内脏混合型 50 例、肝型 60 例、Wilson 型 54 例。210 例 HLD 中有 149 例进行了尿常规检查,根据尿常规中是否检测出尿隐血和/或尿蛋白分为尿常规检查异常组 88 例,尿常规检查正常组 61 例。选择同期体检健康者 40 名(男 20,女 20)作为正常对照组,年龄(22~50)岁,平均 36.15 岁,体检时无炎症和病毒感染,血清甲肝抗体、乙肝 7 项、丙肝抗体、尿常规均阴性。

1.2 诊断标准 排除其他肝胆疾病,至少符合下述表现中的 3 项:①肝病表现;②神经系统表现;③角膜 K-F 环阳性;④排除其他原因的血清铜、铜蓝蛋白和铜氧化酶活力低下;⑤驱铜治疗前 24h 尿铜含量 >100 μg 和(或)青霉胺驱铜试验阳性。

1.3 样本采集 HLD 组与正常对照组均早晨抽取静脉血 5ml,离心后留取血清 2ml,-80 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.4 方法 PCⅢ和 IV-C 检测方法均为化学发光法,试剂和检测仪器均由河南郑州安图公司生产,仪器型号为 LUmo。血清 TGF- β_1 、AGBM 和 ANCA 检测方法为 ELISA,试剂盒由 R&D systems 公司生产,检测仪器为芬兰 Wellscan MK3 酶标仪。

1.5 统计学处理 文中数据采用中位数(M)和百分位数法($P_{2.5}, P_{97.5}$)表示范围;运用 SPSS13 分析软件,非参数检验中的多个独立样本检验进行分析。

2 结果

2.1 HLD 组和正常对照组血清 TGF- β_1 、PCⅢ和 IV-C 结果

210 例 HLD 患者血清 TGF- β_1 、PCⅢ和 IV-C 水平均显著高于正常对照组($P < 0.01$),见表 1。

表 1 210 例 HLD 患者血清 TGF- β_1 、PCⅢ和 IV-C 水平与正常对照组比较(M)

项目	HLD 组 (210 例)	正常对照组 (40 例)	P 值
TGF- β_1 ($\mu\text{g/L}$)	44.78 (16.33~333.58)	23.20 (15.67~280.49)	$P < 0.01$
PCⅢ ($\mu\text{g/L}$)	15.42 (8.19~39.96)	8.35 (5.47~14.94)	$P < 0.01$
IV-C ($\mu\text{g/L}$)	51.72 (9.04~185.29)	13.0 (3.04~40.73)	$P < 0.01$

2.2 HLD 组和正常对照组血清 AGBM 和 ANCA 结果 210 例 HLD 患者血清 ANCA 水平显著低于正常对照组($P < 0.01$),血清 AGBM 水平与正常对照组比较差异没有统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 210 例 HLD 患者血清 ANCA 和 AGBM 水平与正常对照组比较(M)

项目	HLD 组(210 例)	正常对照组(40 例)	P 值
ANCA(U/L)	36.46 (4.81~128.0)	61.07 (18.52~125.90)	$P < 0.01$
AGBM(U/L)	68.69 (39.72~134.45)	65.17 (46.01~89.56)	$P > 0.05$

2.3 210 例 HLD 患者各临床分型的血清 TGF- β_1 、PCⅢ和 IV-C 结果 血清 TGF- β_1 在各临床分型间差异没有统计学意义($P > 0.05$); PCⅢ:肝型显著高于其他临床分型组($P < 0.01$),其他各组间差异没有统计学意义($P > 0.05$); IV-C:肝型显著高于 Wilson 型和假性硬化型($P < 0.01$),其他各组间差异没有统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

表 3 210 例 HLD 患者各临床分型血清 TGF- β_1 、PCⅢ和 IV-C 水平比较(M)

临床分型	n	TGF- β_1 ($\mu\text{g/L}$)	PCⅢ ($\mu\text{g/L}$)	IV-C ($\mu\text{g/L}$)
Wilson 型	54	43.14 (15.36~312.35)	15.21* (7.60~43.15)	46.45* (8.52~226.27)
肝型	60	49.62 (17.00~350.90)	20.13 (7.96~52.66)	57.45 (5.92~269.46)
假性硬化型	46	41.75 (16.33~355.19)	13.82* (6.30~31.02)	50.24* (11.17~84.99)
脑-内脏 混合型	50	43.96 (15.85~438.35)	15.04* (6.15~39.96)	54.54 (8.84~131.82)

注:*与肝型比较 $P < 0.01$

2.4 HLD 患者尿常规检查异常组与尿常规检查正常组的血清 TGF- β_1 、PCⅢ和 IV-C 水平比较 HLD 患者尿常规检查异常组与尿常规检查正常组血清 TGF- β_1 、PCⅢ和 IV-C 水平差异没有统计学意义($P > 0.05$),见表 4。

表 4 HLD 患者尿常规检查异常组与正常组血清 TGF- β_1 、PCⅢ和 IV-C 水平比较(M)

项目	尿常规检查异常组 (88 例)	尿常规检查正常组 (61 例)	P 值
TGF- β_1 ($\mu\text{g/L}$)	43.96 (15.82~325.60)	45.44 (16.33~337.82)	$P > 0.05$
PCⅢ ($\mu\text{g/L}$)	15.07 (7.76~42.96)	15.41 (8.18~29.98)	$P > 0.05$
IV-C ($\mu\text{g/L}$)	52.48 (8.98~188.51)	53.02 (9.15~201.80)	$P > 0.05$

3 讨论

肾纤维化是各种致病因素造成的肾脏疾病慢性进展的共同途径,本质是肾脏微环境改变导致各种正常及异常细胞外基质(ECM)在肾小球及肾间质过度堆积^[4]。ECM 包括 I、II、III、IV 型胶原、纤维连接蛋白和层连蛋白。IV-C 是基底膜网状结构的主要成分,在细胞内合成后直接以前胶原形式参与细胞外基质的构成。PCⅢ是一种纤维性胶原,是 PCⅢ的前体,在肾小球出现硬化结节时,基底膜处的 IV-C 被 PCⅢ和 V 型胶原取代,引起肾硬化和纤维化。TGF- β_1 是一种调节细胞生长和分化的多肽,能促进系膜细胞、小管上皮细胞、肾间质细胞和成纤维细胞的细胞基质合成,抑制基质降

解,能通过上调不同的 ECM 受体来促进局部基质沉积^[5-6],在肾纤维化中起核心作用^[7]。

本文结果显示,HLD 患者血清 TGF-β₁、PCⅢ和 IV-C 水平显著高于正常对照组,表明 HLD 患者虽然没有以肾脏损害为首发症状,但其肾脏纤维化已经发生;HLD 患者不同的临床分型中,肝型患者 PCⅢ水平显著高于其他临床型和 IV-C 水平显著高于 Wilson 型和假性硬化型,可能与肝型患者肝脏损坏严重有关。

ANCA 是以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原,通过激活中性粒细胞和单核细胞释放大量的超氧化物、各种蛋白酶和细胞因子损伤血管壁致血管炎,而引起相关性小血管炎肾损害^[8]。AGBM 主要抗原决定簇位于肾小球基底膜 IV-Cα3 链的非胶原区 1,是针对肾小球基底膜产生的自身抗体^[9]。ANCA 和 AGBM 的存在,可引起自身免疫性肾损害。本文结果显示,HLD 患者血清 ANCA 水平显著低于正常对照组可认为其水平在正常人参考值范围内,ANCA 的低水平可能与 HLD 患者白细胞水平显著低于正常人有关^[10];HLD 患者血清 AGBM 水平与正常对照组差异无统计学意义。表明 HLD 患者的肾脏纤维化是由 ANCA 或 AGBM 相关性自身免疫性肾损害引起的可能性小。

HLD 患者肾脏损害主要表现为血尿、蛋白尿、氨基酸尿和肾小管中毒的表现,血尿是 HLD 患者肾损伤最常见的症状^[11]。本文对 HLD 患者尿常规检查异常组与尿常规检查正常组血清 TGF-β₁、PCⅢ和 IV-C 水平进行比较,显示两组间差异无统计学意义。因此,可以认为 HLD 患者肾脏纤维化与尿常规检查是否异常不存在相关性。

我国 HLD 发病率高于西方国家,且好发于儿童和青少年,患者需终生服用排铜药物治疗。HLD 肾损伤的原因与铜代谢紊乱有关,同时在排铜治疗过程中排铜药物也对肾脏有

毒性。因此,及时监测血清 TGF-β₁、PCⅢ和 IV-C 水平,早发现 HLD 患者肾功能损害,对 HLD 患者尤为重要。

参考文献

- [1] 金珊,方向,鲍远程,等.以肾脏损害为主要发病表现的 Wilson 病特点分析[J]. 中医药临床杂志,2010,22(11):1005-1007.
- [2] IwanoM,Plieih D,Danoff TM,et al. Evidence that fibroblasts derive from epithelium during tissue fibrosis[J]. J Clin Invest,2002,110(3):341-350.
- [3] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 1 版. 合肥:安徽科技出版社,1995:77-205.
- [4] 张亮,刘玉强,李远,等. 梗阻性肾病肾纤维化与血清中Ⅲ型胶原变化的相关性研究[J]. 山东大学学报,2009,47(12):29-32.
- [5] Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy[J]. Diabetes,2005,54(6):1626-1634.
- [6] Fan JM, Ng YY, Hill PA, et al. Transforming growth factor-β regulates tubular epithelial-myofibroblast transdifferentiation in vitro [J]. Kidney Int,1999,56:1455-1467.
- [7] 卢建义. 原发性高血压肾病患者血清 TGF-β₁、APN 和尿 Alb 检测的临床价值[J]. 放射免疫学杂志,2011,24(5):527-528.
- [8] Sen D, Isenberg DA. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in systemic lupus erythematosus[J]. Lupus,2003,12(9):651-658.
- [9] 刘畅,曲贞,杨瑞,等. 抗肾小球基底膜病患者血清自身抗体的异质性及其临床病例的相关性分析[J]. 北京大学学报(医学版),2009,41(6):625-629.
- [10] 吴君霞,许赣,刘庆云,等. 肝豆状核变性患者静脉血细胞分析[J]. 临床输血与检验,2008,10(2):156-157.
- [11] 陈炼,张本恕. 肝豆状核变性肾脏近端小管损害的研究[J]. 天津医药,2007,35(7):503-505. (2012-08-15 收稿)

· 论 著 ·

甲状腺激素及 TSH 在老年糖尿病合并高血糖高渗状态的临床分析

内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院内分泌科(014010) 王云枝 任丽珏

摘要 目的:观察甲状腺激素及 TSH 在老年糖尿病合并高血糖高渗状态的变化。方法:选择 2007 年 6 月~2012 年 3 月住院的老年糖尿病合并高血糖高渗状态的患者 56 例,观察其在治疗前、后甲状腺激素及 TSH 的变化,同时把老年糖尿病没有高渗状态的患者设立为对照组,观察其甲状腺激素及 TSH 的变化。结果:老年糖尿病合并高血糖高渗状态患者的 TT₃、TT₄、FT₄ 水平下降,患者的高渗状态纠正 3 周后恢复,两者有统计学差异,其 FT₃、TSH 治疗前、后无明显变化,而老年糖尿病无高血糖高渗状态患者(对照组)的甲状腺激素无明显变化,后者与老年糖尿病合并高血糖高渗状态的患者治疗前相比,两者有统计学差异。结论:老年糖尿病合并高血糖高渗状态的患者,甲状腺激素 TT₃、TT₄、FT₄ 水平下降,经过治疗,患者的高渗状态纠正 3 周后,TT₃、TT₄、FT₄ 水平恢复,而其 FT₃、TSH 治疗前、后无明显变化。

关键词 老年糖尿病 甲状腺激素 血糖 高渗状态

Clinical Analysis of Thyroid Hormones and TSH in Elderly Diabetics with Hyperosmolar Hyperglycemic State

Wang Yunzhi, Ren Lijue

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital, Baotou Medical College, Inner Mongolia Science & Technology University, Baotou(014010), China

Abstract Objective To observe the changes of thyroid hormones and TSH in elderly diabetics with hyperosmolar hyperglycemic