

DOI:10.19296/j.cnki.1008-2409.2025-01-009

· 论 著 ·

· ORIGINAL ARTICLE ·

血清 Smad1 与 2 型糖尿病肾功能的关联及对糖尿病肾病的预测效能

王帅南,曹松真,王莹莹

开封市第三人民医院祥符区第一人民医院内分泌科,开封 475100

摘要 目的 分析血清 Smad 同源物 1(Smad1)与 2 型糖尿病(T2DM)肾功能指标的相关性,及对糖尿病肾病(DN)的预测效能。**方法** 选取 128 例 T2DM 患者,依据是否并发 DN 将入组患者分别列为 DN 组(38 例)、非 DN 组(90 例),检验血清 Smad1 等与肾功能指标的肾小球滤过率(eGFR)、尿蛋白(PRO)、血清肌酐(SCr)、血清尿素氮(BUN)之间的相关性;归纳 T2DM 继发 DN 的危险因素;验证 Smad1 对 T2DM 继发 DN 的预测效能。**结果** 经 Pearson 相关性系数检验,血清 Smad1 与 PRO、SCr、BUN 正相关,与 eGFR 负相关($P<0.05$);Logistic 多因素回归分析结果显示,BMI 指数、T2DM 病程、合并高血压、HbA1c、eGFR、PRO、SCr、BUN、Smad 为 T2DM 继发 DN 的危险因素;血清 Smad1 对 T2DM 继发 DN 的预测灵敏度、特异度分别为 80.77%、80.25%($AUC>0.85$)。**结论** 超重、合并高血压且病程较长的 T2DM 患者会由于肾功能损伤、Smad1 水平过高而继发 DN,动态监测血清 Smad1 水平能实现对 T2DM 继发 DN 的早期预测。

关键词: 2 型糖尿病;肾功能损伤;糖尿病肾病;危险因素;Smad 同源物 1

中图分类号:R58 文献标志码:A 文章编号:1008-2409(2025)01-0058-06

Correlation between serum Smad1 and renal function in type 2 diabetes mellitus and its predictive effect on diabetes nephropathy

WANG Shuainan, CAO Songzhen, WANG Yingying

Department of Endocrinology, Kaifeng Third People's Hospital, Kaifeng 475100, China

Abstract Objective To analyze the correlation between serum Smad homolog 1 (Smad1) and renal function indexes of type 2 diabetes mellitus (T2DM), and the predictive efficacy of Smad homolog 1 (Smad1) on diabetes nephropathy (DN). **Methods** 128 patients with T2DM were classified into the DN group (38 cases) and non DN group (90 cases) according to whether they were concurrent DN or not. Correlations between serum Smad1 and isorenal function indicators including glomerular filtration rate (eGFR), urinary protein (PRO), serum creatinine (SCr), and serum urea nitrogen (BUN) were

基金项目:河南省医学科技攻关项目(LHGJ2021010310)。

第一作者:王帅南,本科,主管护师,研究方向为糖尿病防治,wangshuainanwsn@yeah.net

tested to summarize the risk factors for diabetic nephropathy secondary to T2DM through logistic multiple regression analysis. Verify the predictive efficacy of Smad1 for diabetic nephropathy secondary to T2DM by plotting receiver operating characteristic (ROC) curves and observing offline area (AUC). **Results** Pearson correlation coefficient test showed that serum Smad1 was positively correlated with PRO, SCr, BUN, and negatively correlated with eGFR ($P < 0.05$). Logistic multivariate regression analysis showed that BMI index, T2DM duration, hypertension, HbA1c, eGFR, PRO, SCr, BUN, and Smad were all T2DM. Risk factors for secondary DN. According to ROC curve validation, the sensitivity and specificity of serum Smad1 for predicting DN secondary to T2DM were 80.77% and 80.25%, respectively (AUC > 0.85). **Conclusion** Overweight, hypertensive, and long-term T2DM patients may develop DN due to renal dysfunction and elevated levels of Smad1. Dynamic monitoring of serum Smad1 levels can achieve early prediction of DN secondary to T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; renal impairment; diabetic nephropathy; risk factors; Smad homolog 1

2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)为我国糖尿病常见发病类型,此病多见于成年群体,近年随我国人口老龄化程度加剧,及人们生活、饮食习惯改变,T2DM 患病率较以往有明显增长,已成为目前临床常见病、多发病。T2DM 的发病原因考虑与胰岛素分泌不足、胰岛素抵抗密切相关,此类患者临床多伴有不同程度的多尿、多饮、多食及体重减轻表现,若未及时进行干预,患者血糖水平持续升高则会诱发大血管、微血管、神经病变,并进一步损伤眼睛、心脏、肾脏等组织器官^[1-2]。糖尿病肾病(DN)为 T2DM 病情进展后的常见并发症,DN 发病机制较为复杂,考虑与肾脏微血管病变相关,机体长期处于高血糖状态会不断增加肾脏血管压力,并导致其结构、形态变化,个人饮食结构不合理、系统性血压升高及肾小球高压也会增加 DN 发病风险^[3]。当 T2DM 患者随机尿蛋白(PRO)超过 15 mg/d、随机肾小球滤过率(eGFR) < 60 mL/min 时即可判定为 DN,但仍有半数 DN 患者发病初期无蛋白尿症状,且其 eGFR 下降趋势不明显,通过监测 PRO 或 eGFR 也无法实现对其肾功能损伤程度及 DN 发病风险的早期预测^[4-5]。Smad 同源物 1(Smad1)是一种可参与肾脏纤维化病变的信号转导分子,可通过激活肾小球基底膜等纤维化因子活性而参与肾小球损伤,可一定程度评估肾功能损伤情况^[6]。本研究旨在分析血清 Smad1 与 T2DM 肾功能指标的相关性,及对 DN 的预测效能。

1 资料与方法

1.1 资料收集

从开封市第三人民医院祥符区第一人民医院病历信息库中抽取 128 例 T2DM 患者的临床资料,开展回顾性研究,病例选择时间为 2022 年 3 月至 2024 年 3 月,一般资料包括性别、年龄、体质量指数(BMI)、T2DM 病程、吸烟饮酒史、合并症(高血压、高脂血症、脑卒中),临床资料包括空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2 h PG)、糖化血红蛋白(HbA1c)等血糖相关指标,肾小球滤过率(eGFR)、尿蛋白(PRO)、血清肌酐(SCr)、血清尿素氮(BUN)等肾功能指标,以及血清 Smad1。依据是否并发 DN 将入组患者分别列为 DN 组(38 例)、非 DN 组(90 例),DN 诊断标准如下^[7]:合并糖尿病,且随机测得 PRO 水平 ≥ 150 mg/d、eGFR < 60 mL/min 时即可诊断为 DN。本次研究已获得医院伦理委员会批准(文号:KF21128-2022)。

纳入标准:①入组患者均诊断为 T2DM^[8];②入院时测得空腹血糖 ≥ 7 mmol/L、餐后 2 h 血糖 ≥ 11 mmol/L;③临床资料完整可供查阅,且患者本人已从医护人员充分了解研究,同意获取并公开既往临床资料。

排除标准:①经病史调查确认合并其他糖尿病并发症;②已知伴有其他代谢性疾病或内分泌疾病;③已知有心肺、肝肾功能损伤;④已知合并恶性肿瘤;⑤临床资料缺失。

1.2 指标检测

血糖相关指标、肾功能指标以及 Smad1 均以入组患者清晨空腹时的 5 mL 肘静脉血为检测样本,在血液样本中加入 EDTA 抗凝剂作抗凝处理后,以转速 3 000 r/min、半径 0.5 cm 离心 3 min 后取上层清液备用,检测设备为 Elx 800TS 酶标仪(购自美国伯腾仪器有限公司),ELISA 检测步骤如下:①将 5 mL 血液样本分别滴入酶标仪的空白孔、标准孔及待测样品孔后稀释酶标包被板的标准品抗体,并将其加样至酶标板孔底部;②应用封板膜将酶标板封板后需先在 37 °C 环境下孵育 0.5 h;孵育完成后稀释浓缩洗涤液,将封板膜揭掉并对样本进行洗涤后,弃去液体并甩干;③后于样本中加入洗涤液后静置 30 s 弃去,以此循环 5 次后拍干样品,并在除空白孔外其余每孔分别加入酶标试剂,并按步骤②对样本进行孵育、洗涤,完成后即可在每孔加入显色剂并摇匀,待其在 37 °C 避光环境下显色 15 min 后分别加入终止液,并于 450 nm 波长下测量每孔吸光度,检测时间为入院当日。

1.3 统计学方法

数据均采用软件 SPSS 22.0 处理,计数资料以样本量 n 、样本量占比(%)表示,用 χ^2 检验,计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,用 t 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。经 Pearson 相关性系数检验血清 Smad1 与等肾功能指标间的相关性, $P<0.05$ 表示二者显著相关, $r<0$ 表示负相关, $0<r<1$ 表示正相关。以是否发生 DN 为因变量,其余单因素为自变量,通过 Logistic 多因素回归分析归纳 T2DM 继发 DN 的危险因素,当 $P<0.05$ 时认为该变量为导致 T2DM 继发 DN 的危险因素。通过绘制受试者工作特征曲线(ROC)并观察线下面积(AUC)验证 Smad1 对 T2DM 继发 DN 的预测效能,当 $AUC>0.85$ 时表示具有较高预测效能。

2 结果

2.1 T2DM 继发 DN 的单因素分析

单因素分析结果显示, DN 组的 BMI 指数、T2DM 病程、合并高血压占比、合并高血脂症占比、FBG、HbA1c、PRO、SCr、BUN、Smad1 均高于非 DN 组, eGFR 低于非 DN 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),结果如表 1 所示。

表 1 T2DM 继发 DN 的单因素分析

单因素	DN 组($n=38$)	非 DN 组($n=90$)	t/χ^2	P
性别				
男	20(52.63)	45(50.00)	0.074	>0.05
女	18(47.37)	45(50.00)		
年龄(岁)	48.23±5.29	47.66±5.34	0.553	>0.05
BMI 指数	27.33±5.27	24.12±5.36	3.111	<0.05
T2DM 病程	12.49±3.36	10.36±3.28	4.071	<0.05
吸烟饮酒史				
有	20(52.63)	46(51.11)	0.025	>0.05
无	18(47.37)	44(48.89)		
合并高血压				
是	25(65.79)	28(31.11)	13.244	<0.05
否	13(34.21)	62(68.89)		
合并高血脂症				
是	28(73.68)	30(33.33)	17.556	<0.05
否	10(26.32)	60(66.67)		

续表

单因素	DN 组 (n=38)	非 DN 组 (n=90)	t/x^2	P
合并脑卒中				
是	15 (39.47)	32 (35.56)	0.177	>0.05
否	23 (60.53)	58 (64.44)		
FBG (mmol/L)	11.27±2.45	9.16±2.33	4.610	<0.05
2h PG (mmol/L)	15.45±3.29	14.46±3.34	1.539	>0.05
HbA1c (%)	12.33±3.25	10.25±2.41	4.006	<0.05
eGFR (mL/min)	57.66±10.28	64.39±10.44	3.347	<0.05
PRO (mg/d)	158.25±30.49	125.33±30.27	5.610	<0.05
SCr (μmol/L)	175.45±30.23	150.23±30.36	4.299	<0.05
BUN (mmol/L)	12.29±3.45	8.23±1.36	9.577	<0.05
Smad1 (mmol/L)	15.23±3.29	12.39±3.41	4.349	<0.05

2.2 血清 Smad1 与肾功能指标的相关性分析

经 Pearson 相关性系数检验,血清 Samd1 与 PRO、SCr、BUN 正相关,与 eGFR 负相关 ($P<0.05$),结果如表 2 所示。

表 2 血清 Smad1 与肾功能指标的相关性分析

指标	Smad1	
	r	P
eGFR	-0.254	<0.05
PRO	0.352	<0.05
SCr	0.348	<0.05
BUN	0.350	<0.05

2.3 T2DM 继发 DN 的 Logistic 多因素回归分析

结合表 1 结果,对 $P<0.05$ 的单因素分别进行赋值,年龄、BMI 指数、T2DM 病程、FBG、HbA1c、eGFR、PRO、SCr、BUN、Smad1 等连续变量按原始值赋值即可,其余非连续变量赋值情况如表 3 所示;Logistic 多因素回归分析结果显示,BMI 指数、T2DM 病程、合并高血压、HbA1c、eGFR、PRO、SCr、BUN、Smad 为 T2DM 继发 DN 的危险因素,结果如表 4 所示。

表 3 非连续变量赋值情况

变量	赋值情况
合并高血压	是=1,否=0
合并高脂血症	是=1,否=0

表 4 T2DM 继发 DN 的 Logistic 多因素回归分析

单因素	β	标准误	Wald χ^2	OR	95%CI	P
BMI 指数	1.635	0.776	7.255	5.241	0.229~0.955	<0.05
T2DM 病程	1.501	0.811	7.421	5.229	1.272~7.933	<0.05
合并高血压(是)	1.632	0.416	8.012	6.115	1.221~9.926	<0.05
合并高脂血症(是)	1.125	0.341	2.442	0.466	0.221~0.725	>0.05
FBG	1.116	0.369	2.455	0.518	0.116~0.883	>0.05
HbA1c	2.535	0.426	6.277	5.223	1.334~7.955	<0.05
eGFR	1.664	0.852	5.336	6.325	0.341~0.926	<0.05
PRO	1.655	0.733	8.155	5.361	0.223~0.925	<0.05
SCr	1.631	0.725	8.026	6.331	0.233~0.916	<0.05
BUN	1.625	0.791	8.113	6.033	0.224~0.914	<0.05
Smad	1.631	0.782	8.236	5.552	0.231~0.895	<0.05

2.4 血清 Smad1 对 T2DM 继发 DN 的预测效能

经 ROC 曲线验证,血清 Samd1 对 T2DM 继发 DN 的预测灵敏度、特异度分别为 80.77%、80.25%,截断值为 13 mmol/L, AUC = 0.863 (95% CI: 0.811 ~ 0.902), 结果如图 1 所示。

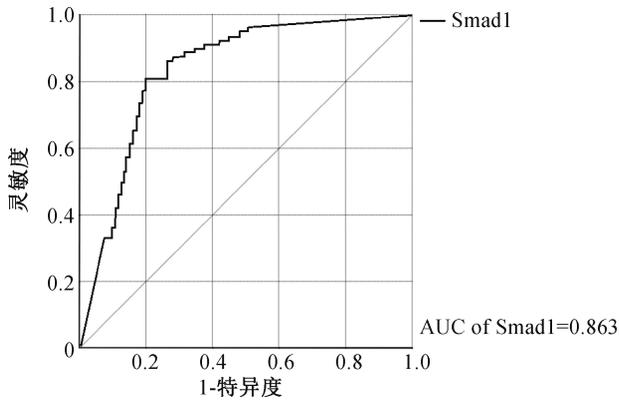


图 1 血清 Smad1 对 T2DM 继发 DN 的预测 ROC 图

3 讨论

T2DM 占有成人糖尿病患者的 95% 以上,为我国糖尿病的常见发病类型。T2DM 发病机制较为复杂,考虑与胰岛素抵抗或胰岛素分泌不足等密切相关,除此之外,个人不合理饮食、不良生活习惯也是诱发此病的重要原因,因此,此病也被称为一种生活方式病^[9]。DN 为 T2DM 患者常见微血管并发症,也是我国慢性肾脏病、终末期肾脏病发病的重要原因, DN 患者临床多存在高血压、水肿、蛋白尿症状,部分患者可能合并视网膜、下肢等其他类型微循环病变,此类患者的肾功能检查多表现为 PRO 升高、eGFR 降低^[10]。DN 病情加重可对患者肾脏功能造成不可逆损伤,目前此病已成为严重的全球公共卫生健康问题。早期明确 DN 发病的危险因素对指导临床治疗、改善 T2DM 患者预后有重要意义,但现阶段临床尚未提出可早期识别 DN 发病风险的有效标志物^[11-12]。

既往临床主要将肾功能指标作为评估 T2DM 患者肾功能损伤程度并预测 DN 发病风险的重要依据,通常当 T2DM 患者伴有高血压、水肿表现,且实验室检查提示 PRO 超过 150 mg/d、eGFR 低于 60 mL/min 即可诊断为 DN,但也有研究^[13-14]表明,

部分早期 DN 可能无蛋白尿症状,其 eGFR 可在早期升高、晚期下降,依赖上述指标诊断 DN 存在一定漏诊、误诊风险。Smad1 为一种受体活化型 Smad,可在 I 型受体介导下被激活并形成受体复合物后参与细胞内信号转导,目前此指标已被用于各类肾脏疾病患者的肾功能损伤评估。与其他常见肾功能指标相比,Smad1 的变化趋势与不同分期肾脏病患者的肾损伤程度均具有一致性。本研究单因素分析结果显示, DN 组的 BMI 指数、T2DM 病程、合并高血压占比、合并高血脂症占比、FBG、HbA1c、PRO、SCr、BUN、Smad1 均高于非 DN 组, eGFR 低于非 DN 组,提示 T2DM 合并 DN 患者的 BMI 指数、病程、合并症、血糖水平、肾功能指标及 Smad1 与非 DN 患者均存在一定差异,通过 Pearson 相关性系数检验得知,血清 Samd1 与 PRO、SCr、BUN 正相关,与 eGFR 负相关,说明随着 T2DM 患者的肾功能损伤程度加剧,其对应的血清 Smad1 会逐步升高。Smad1 为一种可反映足细胞、肾脏纤维化病变的蛋白因子,可通过介导转化生长因子- β (TGF- β) 的信号转导而增加细胞线粒体的过氧化酶,可通过抑制线粒体功能而促使细胞变性、凋亡,其表达水平可在高糖刺激下异常升高,或可作为评估 T2DM 病情进程及肾功能损伤程度的重要标志物^[15-16]。本研究通过相关性系数初步证实了 Smad1 与肾功能指标间的相关性,且通过 Logistic 多因素回归分析结果显示, BMI 指数、T2DM 病程、合并高血压、HbA1c、eGFR、PRO、SCr、BUN、Smad 为 T2DM 继发 DN 的危险因素,提示除患者自身 BMI 指数、合并症、血糖指标、肾功能指标外, Samd1 升高也是导致 T2DM 继发 DN 的危险因素。BMI 指数为评估个体是否存在超重或肥胖的重要参数, BMI > 24 kg/m² 被认为是多种内分泌、代谢性疾病的危险因素之一,当 BMI 超过 28 kg/m² 时即可加重胰岛素功能障碍并引起胰岛素抵抗,随着病程延长, T2DM 患者也可能由于血糖控制不佳而出现 HbA1c 及糖脂代谢异常,甚至引起全身炎症反应及微循环病变^[17-18]。血压升高及水肿为 DN 患者的典型特征,对于部分合并高血压的 T2DM 患者来说,其血压水平未得到有效控制也可能进一步加重组织水肿及 DN 病情。除肾功能指标外, Smad1 水平也是 T2DM

继发 DN 的危险因素之一,Smad1 通常由肾脏原位细胞分泌,但也可被部分坏死细胞释放入血,血液中 Smad1 通常是经肾脏代谢,血清 Smad1 水平能一定程度反映肾脏代谢功能,并间接评估肾功能损伤程度。Smad1 可通过增加肾小球活性而促使细胞基质增生,可通过活化多种肾小球硬化分子而参与肾小球功能障碍及肾脏功能损伤,高表达 Smad1 提示 T2DM 患者肾功能损伤,也是导致患者继发 DN 的危险因素^[19-20]。为进一步证实 Smad1 与 T2DM 患者 DN 发病风险的关联,本研究通过绘制 ROC 曲线得知,Smad1 对 DN 发病风险的预测灵敏度、特异度均较高,当 Smad1 超过 13 mmol/L 时,T2DM 患者更易发生 DN。

4 结论

高表达 Smad1 为 T2DM 继发 DN 的危险因素之一,监测 Smad1 水平能实现对患者肾功能损伤程度的动态评估,并实现对 DN 发生风险的早期预测。

参考文献

- [1] 高晶晶,高艳虹.早发 2 型糖尿病流行病学、临床特征及病因机制的研究进展[J].内科理论与实践,2022,17(4):344-348.
- [2] WU B R, NIU Z Y, HU F. Study on risk factors of peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and establishment of prediction model[J]. Diabetes Metab J, 2021, 45(4):526-538.
- [3] HE H J, WANG H L, CHEN X C, et al. Treatment for type 2 diabetes and diabetic nephropathy by targeting Smad3 signaling[J]. Int J Biol Sci, 2024,20(1):200-217.
- [4] 王丽娟,贾楠,王京京,等.糖尿病肾病患者尿白蛋白水平与糖尿病视网膜病变相关性分析[J].中国临床医生杂志,2024,52(7):815-818.
- [5] 蒋志建,江旭.血清肾小球滤过率、富亮氨酸 α -2 糖蛋白-1、蛋白聚糖-1 在早期糖尿病肾病中的表达及临床意义[J].四川解剖学杂志,2023,31(2):6-8.
- [6] 陈纤纤,冯烈,周颖,等.糖尿病肾病与其他类型肾病患者肾组织中 Smad1 蛋白表达的比较[J].基础医学与临床,2023,43(7):1097-1103.
- [7] 李琳,李全民.糖尿病肾病美国糖尿病协会指南更新要点及治疗进展[J].中华糖尿病杂志,2020,12(6):424-428.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.
- [9] 杨雪,何志伟,陈煜,等.2 型糖尿病缓解:来自美国生活方式医学会的立场声明(2020)和专家共识(2022):解读与思考[J].国际内分泌代谢杂志,2023,43(2):195-198.
- [10] JUNG C Y, YOO T H. Pathophysiologic mechanisms and potential biomarkers in diabetic kidney disease[J]. Diabetes Metab J, 2022,46(2):181-197.
- [11] 田野,高丽丽,张巍,等.糖尿病肾病生物标志物电化学检测方法研究进展[J].分析化学,2023,51(5):744-756.
- [12] 于天宇,姜世敏,高红梅,等.糖尿病肾病慢性肾脏病 4 期患者肾脏临床及病理因素与预后的关系[J].首都医科大学学报,2022,43(5):707-712.
- [13] 阮毅,李菁,黄肖容.早期糖尿病肾病患者血清肾小球滤过率、尿蛋白肌酐比、尿微量白蛋白、糖化血红蛋白水平变化及其临床意义[J].实用医院临床杂志,2021,18(4):113-116.
- [14] 陈月梅,张春莹,龙婷婷,等.随机尿蛋白、尿蛋白/肌酐比值及尿微量白蛋白/肌酐比值在早期糖尿病肾病中应用价值[J].临床军医杂志,2023,51(4):362-365.
- [15] 李梦,田少江.Smadi 蛋白在糖尿病肾病中的应用与研究进展[J].广东医学,2020,41(12):1294-1297.
- [16] VEIGA G, ALVES B, PEREZ M, et al. NGAL and SMADI gene expression in the early detection of diabetic nephropathy by liquid biopsy[J]. J Clin Pathol. 2020, 73(11):713-721.
- [17] 张健,胡怡.2 型糖尿病患者并发糖尿病肾病的危险因素及 Nomogram 风险预测模型构建[J].广西医科大学学报,2023,40(11):1843-1849.
- [18] 申爱宁,常雄,高利利,等.糖尿病肾病的临床诊断指标及危险因素分析[J].医学临床研究,2023,40(5):689-691.
- [19] 师苹,杨伟然,卢超,等.2 型糖尿病肾病患者血清 Smad1、BMP4 水平变化及其临床意义[J].国际检验医学杂志,2022,43(15):1822-1825.
- [20] 刘孟雪,缪佳,盛雪鹤.血 UA、Smad1 蛋白、尿 mALB 含量与 2 型糖尿病肾病患者达格列净治疗效果的相关性分析[J].昆明医科大学学报,2024,45(4):170-176.

[收稿日期:2024-10-14]

[责任编辑:王慧瑾,李佳睿 英文编辑:李佳睿]