

# 老年 2 型糖尿病患者血清 sCXCL16 水平与糖尿病肾病进展及预后的关联性研究

曾 真, 彭夫松, 王洪江

基金项目: 北京市自然科学基金青年基金项目(编号:7154201); 高血压病研究北京市重点实验室开放课题(编号:2017GXY-KFKT-01)

作者单位: 100000 北京, 清华大学附属垂杨柳医院老年医学科(曾 真, 彭夫松); 100020 北京, 首都医科大学附属北京朝阳医院心内科(王洪江)

作者简介: 曾 真, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 老年医学。E-mail: zengzhen412@163.com

**[摘要]** **目的** 探讨老年 2 型糖尿病(T2DM)患者血清可溶性 CXC 趋化因子配体 16(sCXCL16)水平与糖尿病肾病(DKD)进展及预后的关联性。**方法** 招募 2017 年 4 月至 2020 年 1 月清华大学附属垂杨柳医院收治的 55 例 DKD 患者(DKD 组)和 54 例单纯 T2DM 患者(T2DM 组)为研究对象,另选择 55 名体检健康者作为对照组。比较三组血清 sCXCL16 水平,并分析其与 DKD 进展及预后的关联性。**结果** DKD 组和 T2DM 组血清 sCXCL16 水平均高于对照组,且 DKD 组血清 sCXCL16 水平高于 T2DM 组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。对于 DKD 患者,大量白蛋白尿亚组血清 sCXCL16 水平显著高于微量白蛋白尿亚组( $P < 0.05$ )。Spearman 秩相关分析结果显示,血清 sCXCL16 水平与尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、尿白蛋白排泄(UAE)、评估稳态模型-胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、24 h 蛋白尿、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)均呈正相关( $P < 0.05$ )。多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 sCXCL16  $> 18.50$  ng/ml 是促进老年 T2DM 患者 DKD 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,血清 sCXCL16 水平能有效鉴别 T2DM 和 DKD[AUC(95% CI) = 0.866(0.801 ~ 0.931),  $P < 0.001$ ],并能有效预测 DKD 患者发生终末期肾脏病(ESRD)[AUC(95% CI) = 0.854(0.747 ~ 0.962),  $P < 0.001$ ]。多因素 Cox 回归分析结果显示,血清 sCXCL16 水平  $\geq 20.02$  ng/ml 是促进 DKD 患者发生 ESRD 的独立危险因素( $P < 0.05$ )。**结论** 老年 T2DM 患者血清 sCXCL16 水平升高与 DKD 的发生、发展密切相关,其水平监测有助于临床医师评估患者病情。

**[关键词]** 2 型糖尿病; CXC 趋化因子配体 16; 糖尿病肾病; 预后

**[中图分类号]** R 587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)10-1042-07

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.12

**A study on the relationship between serum sCXCL16 level and the progression and prognosis of diabetic kidney disease in elderly patients with type 2 diabetes mellitus** ZENG Zhen, PENG Fu-song, WANG Hong-jiang. Department of Geriatrics, Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University, Beijing 100000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the relationship between serum soluble CXC chemokine ligand 16(sCXCL16) level and the progression and prognosis of diabetic kidney disease(DKD) in elderly patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** Fifty-five patients with DKD(DKD group) and 54 patients with simple T2DM(T2DM group) who were admitted to Chuiyangliu Hospital Affiliated to Tsinghua University from April 2017 to January 2020 were recruited as the study subjects, and 55 healthy subjects undergoing physical examination were selected as the control group. Serum sCXCL16 level was compared among the three groups, and the relationship of the serum sCXCL16 level with DKD progression and prognosis was analyzed. **Results** The serum sCXCL16 level in the DKD group and the T2DM group was higher than that in the control group, and the serum sCXCL16 level in the DKD group was higher than that in the T2DM group, and the differences were statistically significant( $P < 0.05$ ). For the DKD patients, the serum sCXCL16 level in the macroalbuminuria subgroup was higher than that in the microalbuminuria subgroup( $P < 0.05$ ). The results of Spearman rank correlation analysis showed that serum sCXCL16 level was positively correlated blood urea nitrogen(BUN), creatinine(Cr) and urinary albumin excretion(UAE), homeostasis model assessment of insulin resistance(HOMA-IR), 24-hour

proteinuria, tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) and hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP) ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate logistic regression analysis showed that serum sCXCL16  $> 18.50$  ng/ml was an independent risk factor for DKD in elderly T2DM patients ( $P < 0.05$ ). The results of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that serum sCXCL16 level could effectively differentiate T2DM from DKD [AUC(95% CI) = 0.866(0.801-0.931),  $P < 0.001$ ], and could effectively predict end-stage renal disease (ESRD) in the DKD patients [AUC(95% CI) = 0.854(0.747-0.962),  $P < 0.001$ ]. The results of multivariate Cox regression analysis showed that serum sCXCL16 level  $\geq 20.02$  ng/ml was an independent risk factor for ESRD in the DKD patients ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Elevated serum sCXCL16 level in elderly T2DM patients is closely related to the occurrence and development of DKD, and the monitoring of serum sCXCL16 level is helpful for clinicians to evaluate the patients' condition.

**[Key words]** Type 2 diabetes mellitus (T2DM); CXCL16 chemokine ligand 16 (CXCL16); Diabetic kidney disease (DKD); Prognosis

糖尿病肾病 (diabetic kidney disease, DKD) 是一种进行性肾病, 与体内长期高糖环境导致的微血管病变有关<sup>[1]</sup>。在我国, DKD 是最常见的透析原因。早期诊断、治疗以及特效药物的研发等都有助于推迟、减少对肾脏替代疗法的需要<sup>[2]</sup>。CXC 趋化因子配体 16 (CXC chemokine ligand 16, CXCL16) 是一种具有趋化功能的细胞因子, 是氧化低密度脂蛋白 (oxidized low-density lipoprotein, oxLDL) 的主要受体<sup>[3]</sup>。据报道, CXCL16 在体内通过 oxLDL 的内吞作用和配体结合, 激活促炎性级联, 进而促进微血管病变效应发生<sup>[4]</sup>。有研究发现, CXCL16 在足细胞中高表达, 并且在肾小球肾病的病理学中充当 oxLDL 的清道夫受体, 特别是对于膜性肾小球肾炎, 通过选择性上调以应对组织损伤<sup>[5-6]</sup>。上述研究结果提示 CXCL16 在肾病的发病机制中起着重要作用, 然而其与 DKD 的关系尚缺乏足够的证据支持。CXCL16 存在跨膜蛋白和可溶性片段两种形式, 本研究旨在探讨老年 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者血清可溶性 CXCL16 (soluble CXCL16, sCXCL16) 水平与 DKD 进展及预后的关系, 为 DKD 早期诊断和治疗提供参考。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 招募 2017 年 4 月至 2020 年 1 月清华大学附属垂杨柳医院收治的 DKD 患者 55 例 (DKD 组), 其中男 35 例, 女 20 例, 年龄 65 ~ 77 (69.27  $\pm$  3.37) 岁。根据尿蛋白排泄 (urinary albumin excretion, UAE) 进一步将其分为微量白蛋白尿亚组 (UAE 30 ~ 300 mg/24 h,  $n = 41$ ) 和大量白蛋白尿亚组 (UAE  $> 300$  mg/24 h,  $n = 14$ )。另外选择同期单纯 T2DM 患者 54 例 (T2DM 组), 其中男 32 例, 女 22 例, 年龄 65 ~ 75 (69.17  $\pm$  3.23) 岁。纳入标准: (1) 符合 T2DM 诊断标准<sup>[7]</sup>, DKD 组 UAE  $\geq 20$   $\mu\text{g}/\text{min}$ <sup>[8]</sup>; (2) 年龄  $\geq 65$  岁; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 妊娠糖尿病或 1 型糖尿病患者; (2) 有糖尿病大血管并发症、

糖尿病急性并发症者; (3) 合并感染、恶性肿瘤者; (4) 心、肝、肺功能严重障碍者; (5) 有自身免疫系统疾病者; (6) 合并急性肾损伤性疾病、高血压肾病者。另招募于我院体检门诊进行常规检查的健康志愿者 55 名作为对照组, 年龄和性别与 T2DM 组及 DKD 组相匹配。本研究获清华大学附属垂杨柳医院医学伦理委员会批准 (批号: 2020013), 所有研究对象均签署知情同意书。

**1.2 一般临床资料收集** 通过医院电子病历系统收集研究对象的一般临床资料, 包括年龄、性别、体质量指数 (body mass index, BMI)、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP), 以及降糖、他汀类药物使用情况等。

**1.3 一般实验室指标检测** 于治疗前或体检时采集研究对象空腹静脉血 5 ml, 3 500 r/min 离心 10 min, 取血清  $-80$   $^{\circ}\text{C}$  保存备检。采用美国贝克曼 AU2700 全自动生化分析仪测定甘油三酯 (triglyceride, TG)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白 (low-density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白 (high-density lipoprotein, HDL)、谷丙转氨酶 (alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、肌酐 (creatinine, Cr)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN) 等。采用双缩脲法测定 24 h 尿蛋白, 试剂盒购自上海玉兰生物技术有限公司。采用散色比浊法通过 Beckman Array System 全自动微量蛋白分析仪 (美国 Beckman 公司) 及其配套试剂测定 UAE。根据 mCHD-EPI 方程计算肾小球滤过率估计值 (estimated glomerular filtration rate, eGFR)<sup>[9]</sup>。使用优尼德 HA-120 全自动糖化血红蛋白分析仪 (上海聚慕医疗器械有限公司), 采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>)。应用拜安捷血糖试纸 (葡萄糖氧化酶法, 拜耳医药保健有限公司) 检测空腹血糖 (fasting blood glucose, FBG)。采用化学发光免疫法检测空腹

胰岛素 (fasting insulin, Fins) 水平, 试剂盒购自厦门波生生物技术有限公司。评估稳态模型-胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR), 计算公式为  $HOMA-IR = (FBG \times Fins) / 22.5^{[10]}$ 。

**1.4 血清 sCXCL16 水平及炎症指标检测** 采用酶联免疫吸附法检测血清 sCXCL16、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、高敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 水平, 试剂盒均购自中国武汉菲恩生物科技有限公司, 实验操作严格按照试剂盒说明书进行。

**1.5 随访** 通过电话、微信或门诊等方式进行随访, 了解 DKD 患者出院后 3 年内预后情况。随访终点事件为发生终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD), 定义为  $eGFR < 15 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ , 并开始接受透析治疗或肾脏移植手术治疗。记录患者全因死亡发生情况。

**1.6 统计学方法** 应用 SPSS26.0 统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 三组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 LSD- $t$  检验。不符合正态分布的计量资料以中位数 (下四分位数, 上四分位数) [ $M(P_{25}, P_{75})$ ] 表示, 组间比较采用秩和检验。采用 Spearman

秩相关分析血清 sCXCL16 水平与其他指标间的相关性。采用 logistic 回归分析影响老年 T2DM 患者发生 DKD 的因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线评估血清 sCXCL16 水平对老年 T2DM 患者 DKD 诊断及其预后的预测价值。采用 Cox 回归分析影响 DKD 发生 ESRD 的因素。

**2 结果**

**2.1 三组临床资料比较** 三组年龄、性别, 以及 BMI、TC、LDL 水平比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。三组 FBG、HbA<sub>1c</sub>、Fins、HOMA-IR、TG、HDL、Cr、BUN、UAE、eGFR、24 h 蛋白尿、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、血清 sCXCL16 水平比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。DKD 组和 T2DM 组 FBG、Fins、HOMA-IR、TG、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、血清 sCXCL16 水平均高于对照组, HDL 水平低于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。DKD 组 TG、IL-6、血清 sCXCL16 水平显著高于 T2DM 组 ( $P < 0.05$ )。DKD 组 Cr、UAE、BUN、24 h 蛋白尿高于对照组和 T2DM 组 ( $P < 0.05$ ), eGFR 显著低于对照组和 T2DM 组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。DKD 组患者大量白蛋白尿亚组血清 sCXCL16 水平显著高于微量白蛋白尿亚组 [ $54.10(45.83, 62.98) \text{ ng/ml}$  vs  $18.60(14.25, 22.80) \text{ ng/ml}$ ;  $Z = 4.918, P < 0.001$ ]。

表 1 三组临床资料比较 [ $(\bar{x} \pm s), M(P_{25}, P_{75}), n(\%)$ ]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	口服降糖药	
		男	女					否	是
对照组	55	36(65.45)	19(34.55)	69.76 $\pm$ 3.11	25.65 $\pm$ 3.43	128.50 (117.50, 135.00)	78.50 (72.25, 86.75)	-	-
T2DM 组	54	32(59.26)	22(40.74)	69.17 $\pm$ 3.23	27.09 $\pm$ 4.06	132.50 (117.50, 145.00)	80.00 (70.00, 92.00)	45(83.33)	9(16.67)
DKD 组	55	35(63.64)	20(36.36)	69.27 $\pm$ 3.37	26.55 $\pm$ 4.22	136.00 (130.00, 150.00)	86.50 (79.75, 94.25)	43(78.18)	12(21.82)
$F/\chi^2/H$	-	0.472		0.520	1.882	3.801	3.594	0.465	
$P$	-	0.790		0.595	0.155	0.093	0.101	0.495	

组别	例数	他汀类药物		FBG (mg/dl)	HbA <sub>1c</sub> (%)	Fins ( $\mu\text{U/ml}$ )	HOMA-IR	TG (mg/dl)
		否	是					
对照组	55	-	-	93.00 (85.75, 98.25)	6.01 (5.15, 6.97)	3.20 (2.10, 5.83)	0.80 (0.44, 1.29)	122.39 $\pm$ 49.42
T2DM 组	54	47(87.04)	7(12.96)	159.50 (144.00, 176.75) <sup>a</sup>	9.61 (8.10, 12.02) <sup>a</sup>	9.40 (5.58, 12.35) <sup>a</sup>	3.80 (1.99, 5.39) <sup>a</sup>	140.27 $\pm$ 42.68 <sup>a</sup>
DKD 组	55	50(90.91)	5(9.09)	167.50 (147.25, 184.00) <sup>a</sup>	9.47 (8.20, 11.90) <sup>a</sup>	9.50 (6.90, 12.20) <sup>a</sup>	3.90 (2.52, 5.19) <sup>a</sup>	164.04 $\pm$ 61.60 <sup>ab</sup>
$F/\chi^2/H$	-	0.417		109.629	95.019	63.463	86.935	8.920
$P$	-	0.518		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

续表 1

组别	例数	TC (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Cr (mg/dl)	UAE ( $\mu\text{g}/\text{min}$ )	eGFR [ $\text{ml}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$ ]	BUN (mmol/L)
对照组	55	172.68 $\pm$ 39.78	105.07 $\pm$ 32.41	48.00 (42.00,50.25)	1.00 (0.86,1.10)	10.95 (6.54,12.70)	117.77 (95.33,135.52)	5.97 (4.98,6.83)
T2DM 组	54	175.33 $\pm$ 45.64	103.74 $\pm$ 36.07	41.50 (37.00,46.00) <sup>a</sup>	1.20 (1.05,1.30)	10.81 (6.44,14.56)	121.61 (95.50,133.24)	5.51 (3.91,6.71)
DKD 组	55	187.20 $\pm$ 47.95	115.45 $\pm$ 36.28	41.00 (37.75,45.25) <sup>a</sup>	2.38 (1.92,2.82) <sup>ab</sup>	245.18 (155.56,297.36) <sup>ab</sup>	80.40 (65.90,102.05) <sup>ab</sup>	8.63 (6.80,13.32) <sup>ab</sup>
$F/\chi^2/H$	-	1.652	1.842	18.186	113.803	109.061	29.093	50.767
$P$	-	0.195	0.162	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	24 h 蛋白尿 (mg/24 h)	AST (U/L)	ALT (U/L)	IL-6 (pg/ml)	TNF- $\alpha$ (pg/ml)	hs-CRP (mg/L)	血清 sCXCL16 (ng/ml)
对照组	55	69.50 (55.60,99.08)	18.00 (14.00,25.00)	18.92 $\pm$ 7.83	5.39 $\pm$ 1.76	22.60 (15.13,27.50)	284.10 (151.25,428.45)	5.95 (5.03,8.50)
T2DM 组	54	65.00 (53.43,79.85)	21.50 (18.00,26.00)	21.43 $\pm$ 7.68	8.15 $\pm$ 3.50 <sup>a</sup>	27.45 (24.75,32.18) <sup>a</sup>	643.44 (485.04,1353.67) <sup>a</sup>	10.70 (7.98,13.98) <sup>a</sup>
DKD 组	55	662.90 (473.88,959.38) <sup>ab</sup>	20.50 (16.00,25.25)	21.73 $\pm$ 8.22	9.60 $\pm$ 2.97 <sup>ab</sup>	28.25 (17.18,34.68) <sup>a</sup>	597.25 (469.28,1323.80) <sup>a</sup>	21.00 (14.90,43.40) <sup>ab</sup>
$F/\chi^2/H$	-	109.546	5.300	3.082	31.320	13.199	72.441	102.082
$P$	-	<0.001	0.060	0.097	<0.001	0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 T2DM 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

**2.2 血清 sCXCL16 与肾功能及炎症指标的相关性分析结果** 经 Spearman 秩相关分析,DKD 组患者血清 sCXCL16 水平与 BUN、Cr、UAE、HOMA-IR、24 h 蛋白尿、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 均呈正相关( $P < 0.05$ )。见表 2。

**2.3 血清 sCXCL16 水平与老年 T2DM 患者发生 DKD 的 logistic 回归分析结果** 以老年 T2DM 患者发生 DKD 情况作为因变量(是 = 1,否 = 0),以其血清 sCXCL16 水平的四分位数值将其分为 < 8.85、8.85 ~ 11.89、11.90 ~ 18.50 和 > 18.50 四个亚组。单因素和多因素 logistic 回归分析结果显示,血清 sCXCL16 > 18.50 ng/ml 是促进老年 T2DM 患者 DKD 发生的独立危险因素( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 2 血清 sCXCL16 与肾功能及炎症指标的 Spearman 秩相关分析结果

指标	$r_s$	$P$
BUN	0.394	0.003
Cr	0.445	0.001
UAE	0.415	0.002
HOMA-IR	0.448	0.001
24 h 蛋白尿	0.502	<0.001
TNF- $\alpha$	0.413	0.002
hs-CRP	0.510	<0.001

表 3 血清 sCXCL16 水平与老年 T2DM 患者发生 DKD 的 logistic 回归分析结果

血清 sCXCL16 (ng/ml)	单因素分析模型		多因素分析模型 1		多因素分析模型 2	
	OR(95% CI)	$P$	OR(95% CI)	$P$	OR(95% CI)	$P$
< 8.85	1.000	-	1.000	-	1.000	-
8.85 ~ 11.89	1.100(0.370 ~ 3.268)	0.864	1.556(0.436 ~ 5.548)	0.495	-	0.864
11.90 ~ 18.50	1.587(0.545 ~ 4.616)	0.397	2.316(0.661 ~ 8.115)	0.189	-	0.396
> 18.50	7.140(2.047 ~ 24.909)	0.002	11.640(2.284 ~ 59.315)	0.003	-	0.001

注:多因素分析模型 1:纳入年龄、性别、BMI、SBP、DBP、口服降糖药及他汀类药物使用情况。多因素分析模型 2:在模型 1 的基础上纳入生化因素,包括 TC、TG、LDL、HDL、FBG、HbA<sub>1c</sub>、Fins、HOMA-IR、Cr、BUN、UAE、eGFR、24 h 蛋白尿、AST、ALT、IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP

**2.4 血清 sCXCL16 水平对老年 T2DM 患者 DKD 诊断及其预后的预测价值** ROC 曲线分析结果显示,血清 sCXCL16 水平能有效鉴别 T2DM 和 DKD[AUC(95% CI) =

0.866(0.801 ~ 0.931), $P < 0.001$ ],最佳截断值为 10.60 ng/ml,其对应的特异度为 50.02%,灵敏度为 94.58%。见图 1。血清 sCXCL16 水平能有效预测 DKD

患者发生 ESRD [AUC(95% CI) = 0.854(0.747 ~ 0.962),  $P < 0.001$ ], 最佳截断值为 20.02 ng/ml, 其对应的特异度为 59.54%, 灵敏度为 83.33%。见图 2。

**2.5 影响 DKD 患者发生 ESRD 的 Cox 回归分析结果**  
以 DKD 患者 ESRD 发生情况为因变量(未发生 = 0, 发生 = 1), 单因素 Cox 回归分析结果显示 Cr、UAE、

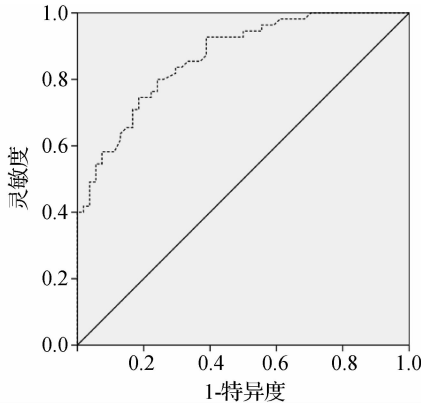


图1 血清 sCXCL16 水平鉴别诊断 DKD 与 T2DM 的 ROC 曲线图

eGFR、BUN 及血清 sCXCL16 水平与 DKD 患者发生 ESRD 存在关联性 ( $P < 0.05$ ), 进一步将上述因素纳入多因素 Cox 回归模型, 结果显示血清 sCXCL16 水平  $\geq 20.02$  ng/ml 是促进 DKD 患者发生 ESRD 的独立危险因素 ( $P < 0.05$ )。见表 4。

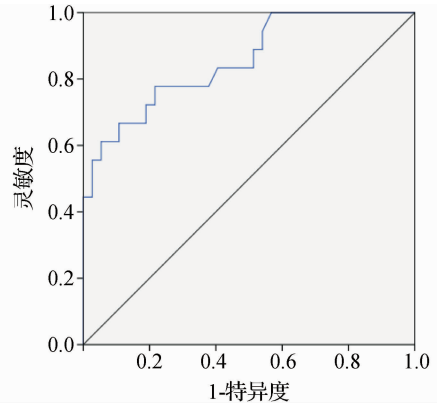


图2 血清 sCXCL16 水平预测 DKD 患者发生 ESRD 的 ROC 曲线图

表 4 影响 DKD 患者发生 ESRD 的 Cox 回归分析结果

变 量	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P	HR(95% CI)	P
年龄( $\geq 60$ 岁 vs $< 60$ 岁)	0.613(0.227 ~ 1.680)	0.318		
性别(男 vs 女)	0.097(0.449 ~ 3.190)	0.720		
FBG( $\geq 115$ mg/dl vs $< 115$ mg/dl)	0.435(0.163 ~ 1.359)	0.096		
HbA <sub>1c</sub> ( $\geq 6.2\%$ vs $< 6.2\%$ )	1.981(0.062 ~ 5.373)	0.138		
Fins( $\geq 5$ $\mu$ U/ml vs $< 5$ $\mu$ U/ml)	1.797(0.614 ~ 4.023)	0.234		
HOMA-IR( $\geq 1$ vs $< 1$ )	1.953(0.695 ~ 5.494)	0.240		
TG( $\geq 150$ mg/dl vs $< 150$ mg/dl)	0.858(0.403 ~ 3.021)	0.360		
HDL( $\geq 30$ mg/dl vs $< 30$ mg/dl)	0.503(0.282 ~ 2.881)	0.200		
Cr( $\geq 1.2$ mg/dl vs $< 1.2$ mg/dl)	4.895(1.603 ~ 9.946)	0.005	2.152(0.539 ~ 8.597)	0.278
UAE( $\geq 20$ $\mu$ g/min vs $< 20$ $\mu$ g/min)	4.514(1.780 ~ 10.767)	0.008	2.557(0.644 ~ 9.160)	0.182
eGFR( $\geq 80$ ml/(min · 1.73 m <sup>2</sup> ) vs $< 80$ ml/(min · 1.73 m <sup>2</sup> ) ]	0.560(0.216 ~ 1.450)	0.023	0.511(0.191 ~ 1.368)	0.182
BUN( $\geq 7.5$ mmol/L vs $< 7.5$ mmol/L)	3.691(1.312 ~ 7.385)	0.013	1.754(0.532 ~ 5.787)	0.356
24 h 蛋白尿( $\geq 150$ mg/24 h vs $< 150$ mg/24 h)	2.291(0.859 ~ 6.112)	0.098		
IL-6( $\geq 7$ pg/ml vs $< 7$ pg/ml)	1.196(0.480 ~ 2.444)	0.838		
TNF- $\alpha$ ( $\geq 30$ pg/ml vs $< 30$ pg/ml)	1.773(0.687 ~ 4.578)	0.236		
hs-CRP( $\geq 10$ mg/L vs $< 10$ mg/L)	2.109(0.907 ~ 8.731)	0.131		
血清 sCXCL16( $\geq 20.02$ ng/ml vs $< 20.02$ ng/ml)	4.887(1.601 ~ 12.919)	0.005	4.626(1.470 ~ 9.454)	0.010

注:一般临床生化指标根据正常值范围或试剂盒检测正常范围进行分层;血清 sCXCL16 以 ROC 曲线分析截断值进行分层

### 3 讨论

**3.1** 本研究结果显示,DKD 患者的血清 sCXCL16 水平高于 T2DM 患者和健康人群,且与 DKD 的严重程度具有关联性,这可能与长期高糖环境诱发机体微炎症状态及胰岛素抵抗有关。另外,高水平 sCXCL16 是 DKD 患者预后不良的独立危险因素,对 DKD 患者进展为 ESRD 有预测作用。因此,血清 sCXCL16 水平监测有助于临床医师对患者进行风险分层管理,对治疗干预的选择有较好的参考价值。

**3.2** CXCL16 属于 CXC 趋化因子家族,以跨膜和可溶性形式存在<sup>[3]</sup>。CXCL16 的可溶性形式源于细胞表面的裂解,反映上游炎症通路活性的增加,但也具有直接促进下游炎症反应的能力<sup>[4]</sup>。可溶形式的 CXCL16 的释放可由炎症细胞因子诱导,包括 TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  和干扰素- $\gamma$  等。可溶性 CXCL16 亦可诱导 CXCR6<sup>+</sup> 细胞(包括 Th1 细胞、NK 细胞和活化的 CD8<sup>+</sup> T 细胞)迁移、M2-巨噬细胞浸润<sup>[11]</sup>、细胞免疫反应和炎症反应<sup>[12]</sup> 以及胸腺细胞发育<sup>[13]</sup>。此外,CXCL16 在足细

胞和肾小管细胞中表达,并通过募集骨髓来源的成纤维细胞前体促进肾纤维化<sup>[14]</sup>。有研究表明,CXCL16 缺乏可显著抑制链霉素诱导 DKD 小鼠的疾病进展;CXCL16 基因产物可促进炎症因子和细胞浸润因子的产生,并抑制抗氧化因子的表达,加速 DKD 的发生、发展,而 CXCL16 缺乏可通过蛋白激酶 B 信号通路减弱 DKD<sup>[15]</sup>。Hu 等<sup>[16]</sup>研究发现,炎症激活的 CXCL16 信号通路导致 DKD 小鼠发生肾损伤。在一项针对基线白蛋白尿正常且肾功能正常的 T2DM 患者的研究中发现,血清 CXCL16 水平与肾脏疾病发生具有关联性<sup>[17]</sup>。本研究中,DKD 组、T2DM 组血清 sCXCL16 水平平均高于对照组,且 DKD 组患者血清 sCXCL16 水平显著高于 T2DM 组,提示 sCXCL16 水平升高与肾功能有关。多因素 logistic 回归分析结果显示,高水平的血清 sCXCL16 是老年 T2DM 患者发生 DKD 的独立危险因素,ROC 曲线分析结果也证实了血清 sCXCL16 对 DKD 具有良好的诊断效能。

**3.3 T2DM 的特征是进行性胰岛素缺乏和  $\beta$  细胞功能受损,同时伴随胰岛素抵抗。T2DM 的代谢环境,包括胰岛素抵抗、高血糖和过量游离脂肪酸的释放,以及其他代谢异常,如血小板高反应性、氧化应激和低度炎症等<sup>[18]</sup>。据报道,在肾脏疾病的背景下,糖尿病和微量白蛋白尿患者的胰岛素抵抗性更强,表明胰岛素抵抗可能是导致 DKD 加速进展的因素<sup>[19]</sup>。另外,DKD 的炎症细胞浸润和间质纤维化与多种炎性细胞因子有关,如 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和转化生长因子  $\beta$ ,证实了慢性低度炎症激活与 DKD 的发病密切相关<sup>[20]</sup>。在本研究中,胰岛素抵抗、炎症因子在 DKD 中的表达水平与相关研究结果相似<sup>[21]</sup>,DKD 患者胰岛素抵抗指标 FBG、HbA<sub>1c</sub>、Fins、HOMA-IR 及炎症细胞因子 IL-6、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 均显著高于 T2DM 组,且血清 sCXCL16 水平除了与 BUN、Cr、UAE、24 h 蛋白尿等肾功能指标有显著相关性外,也与 HOMA-IR、TNF- $\alpha$ 、hs-CRP 水平呈正相关,提示血清 sCXCL16 水平与炎症、糖尿病、胰岛素抵抗密切相关,可能是 T2DM 的治疗靶点,在葡萄糖-胰岛素稳态和炎症途径中的作用可能会影响 DKD 的预后。**

**3.4 DKD 是导致 ESRD 的重要病因,也是糖尿病患者死亡的主要原因。有证据表明,透析或肾移植的肾脏代替疗法可以显著降低 ESRD 患者死亡率<sup>[2,22]</sup>,早期诊治至关重要。尽管已有多因子可预测 DKD 患者的发病及进展,但晚期 DKD 患者的预后仍然较差<sup>[22]</sup>。本研究结果提示高水平血清 sCXCL16 与 DKD 患者预后不良存在显著关联,可作为预测肾脏病理损伤程度**

的重要指标。

综上所述,高水平血清 sCXCL16 可能是 DKD 的重要危险因素,并在疾病进展及预后中起着关键作用,为临床诊断和靶向治疗提供了新的证据。但本研究也存在一定的局限性,例如样本量较小、sCXCL16 在 DKD 中具体机制尚未明确等,有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] 聂礼强,臧建华,周立新,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 GDF-15、sVCAM-1、YKL-40、 $\alpha$ -klotho 蛋白水平与糖脂代谢、胰岛素抵抗及肾功能的相关性分析[J]. 现代生物医学进展,2021,21(14): 2703-2707.
- [2] 孙明裕,高坡,张世阳,等. 中性粒细胞淋巴细胞比值与老年糖尿病患者早期肾功能水平的相关性研究[J]. 临床肾脏病杂志,2019,19(11):809-812,824.
- [3] 卢洁. 儿童肾病综合征血清 TGF- $\beta$ 1、CXCL16 及血脂水平变化探析[J]. 成都医学院学报,2018,13(3):302-305.
- [4] Sun J, Zhang H, Liu D, et al. A functional variant of CXCL16 is associated with predisposition to sepsis and MODS in trauma patients: genetic association studies[J]. Front Genet, 2021,12:720313.
- [5] Petreski T, Piko N, Ekart R, et al. Review on inflammation markers in chronic kidney disease[J]. Biomedicines, 2021,9(2):182.
- [6] 魏靖,朱慧楠. 糖尿病肾病患者血清胰岛素抵抗指数、胰岛素样生长因子-1 与炎症因子表达水平的相关性[J]. 中国老年学杂志,2019,34(3):546-547.
- [7] 中华医学会糖尿病分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2014,22(8):后插 2-后插 42.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.
- [9] 冯珊珊,哈小琴. 老年 T2DM 患者血清相关指标与糖尿病肾病的相关性[J]. 科学技术与工程,2021,21(30):12854-12859.
- [10] Mosavat M, Mirsanjari M, Lwaleed BA, et al. Adipocyte-specific fatty acid-binding protein(AFABP) and chemerin in association with gestational diabetes: a case-control study[J]. J Diabetes Res, 2021, 2021:5533802.
- [11] Kim MJ, Sun HJ, Song YS, et al. CXCL16 positively correlated with M2-macrophage infiltration, enhanced angiogenesis, and poor prognosis in thyroid cancer[J]. Sci Rep, 2019,9(1):13288.
- [12] Carossino M, Dini P, Kalbfleisch TS, et al. Equine arteritis virus long-term persistence is orchestrated by CD8<sup>+</sup> T lymphocyte transcription factors, inhibitory receptors, and the CXCL16/CXCR6 axis[J]. PLoS Pathog, 2019,15(7):e1007950.
- [13] Lepennetier G, Hracsko Z, Unger M, et al. Cytokine and immune cell profiling in the cerebrospinal fluid of patients with neuro-inflammatory diseases[J]. J Neuroinflammation, 2019,16(1):219.
- [14] Kim KS, Lee JS, Park JH, et al. Identification of novel biomarker for early detection of diabetic nephropathy[J]. Biomedicines, 2021, 9(5):457.
- [15] Ye Y, Chen Q, Li J, et al. CXCL16 deficiency attenuates diabetic

nephropathy through decreasing oxidative stress and inflammation[J].

Biochem Biophys Res Commun, 2017,491(3):848-854.

[16] Hu ZB, Ma KL, Zhang Y, et al. Inflammation-activated CXCL16 pathway contributes to tubulointerstitial injury in mouse diabetic nephropathy [J]. Acta Pharmacol Sin, 2018,39(6):1022-1033.

[17] Scurt FG, Menne J, Brandt S, et al. Systemic inflammation precedes microalbuminuria in diabetes[J]. Kidney Int Rep, 2019,4(10):1373-1386.

[18] 张珍华,孙娟,何苗苗,等. 正常范围内 CD4<sup>+</sup>T 细胞水平对 2 型糖尿病患者胰岛素抵抗的影响[J]. 中国临床新医学,2023,16(4):384-388.

[19] Huang J, Peng X, Dong K, et al. The association between insulin resistance, leptin, and resistin and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus patients with different body mass indexes[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021,14:2357-2365.

[20] Xiang E, Han B, Zhang Q, et al. Human umbilical cord-derived mes-

enchymal stem cells prevent the progression of early diabetic nephropathy through inhibiting inflammation and fibrosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2020,11(1):336.

[21] Xu LL, Gao W, Chen ZM, et al. Relationships between diabetic nephropathy and insulin resistance, inflammation, Trx, Txnip, CysC and serum complement levels[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020,24(22):11700-11706.

[22] Muñoz-Terol JM, Rocha JL, Castro-de la Nuez P, et al. Prognosis factors of patients undergoing renal replacement therapy[J]. J Pers Med, 2023,13(4):605.

[收稿日期 2023-04-13][本文编辑 余军 吕文娟]

本文引用格式

曾真,彭夫松,王洪江. 老年 2 型糖尿病患者血清 sCXCL16 水平与糖尿病肾病进展及预后的关联性研究[J]. 中国临床新医学,2023,16(10):1042-1048.

论著

# 颈侧胸锁乳突肌前缘入路术式治疗单侧甲状腺癌的临床效果观察

唐杰, 厉芝, 魏万, 封紫玉, 任毅

基金项目: 江苏省高层次卫生人才“六个一工程”拔尖人才项目(编号: LGY2019049)

作者单位: 223300 江苏,南京医科大学附属淮安第一人民医院甲乳外科

作者简介: 唐杰,在读硕士研究生,研究方向:甲状腺乳腺疾病的外科治疗。E-mail:tj1412881755@163.com

通信作者: 任毅,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:甲状腺乳腺疾病的外科治疗。E-mail:only\_renyi@163.com

**[摘要]** **目的** 观察颈侧胸锁乳突肌前缘入路术式治疗单侧甲状腺癌的临床效果。**方法** 选择 2022 年 8 月至 2022 年 12 月于南京医科大学附属淮安第一人民医院行单侧甲状腺癌手术治疗的 97 例患者的临床资料,根据不同入路术式将其分为三组:颈侧组 24 例,采用颈侧胸锁乳突肌前缘入路术式;正中组 50 例,采用传统正中切口入路术式;腔镜组 23 例,采用无充气腋窝入路腔镜术式。比较三组围手术期相关指标、术后美容效果以及并发症发生情况。**结果** 三组患者术中淋巴结清扫数与淋巴结转移数比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。颈侧组手术时间、术中出血量及术后引流量与正中组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。颈侧组住院时间显著短于腔镜组( $P < 0.05$ )。与颈侧组和正中组相比,腔镜组手术时间、引流管留置时间较长,术中出血量及术后引流量较大,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。在术后 1 d,腔镜组视觉模拟量表(VAS)评分高于正中组和颈侧组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在术后 3 个月,腔镜组与颈侧组的非外科研讨会(NSS)评分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),均显著高于正中组( $P < 0.05$ )。颈侧组的术后总并发症发生率显著低于正中组(8.33% vs 36.00%,  $P < 0.05$ ),与腔镜组比较差异无统计学意义(8.33% vs 21.74%,  $P > 0.05$ )。**结论** 与传统正中切口、无充气腋窝入路腔镜术式相比,胸锁乳突肌前缘入路术式能在保证安全的前提下完成单侧甲状腺癌治疗,同时兼顾了切口的美容效果,患者术后并发症较少,值得临床推荐。

**[关键词]** 颈侧胸锁乳突肌前缘入路; 正中切口入路; 无充气腋窝入路腔镜; 甲状腺癌; 临床疗效

**[中图分类号]** R 736.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2023)10-1048-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.10.13