

3 项指标联合检测在 2 型糖尿病早期肾损害的诊断价值

林明相¹, 赵玲敏² (1. 福建省厦门市第二医院检验科 361021; 2. 集美大学水产学院, 福建厦门 361021)

【摘要】 目的 探讨联合检测同型半胱氨酸(Hcy)、血清胱抑素 C(Cys C)和尿微量清蛋白(UmAlb)与尿肌酐(UCr)比值在 2 型糖尿病(T2DM)肾损害早期诊断和治疗意义。**方法** 依据 24 h 尿微量白蛋白的定量检测结果将 182 例 T2DM 患者分为 3 组: A 组为糖尿病无肾病组(UmAlb<30mg/24h)60 例, B 组为早期糖尿病肾病组(EDN)(UmAlb ≥ 30mg~300mg/24h)62 例, C 组为糖尿病明显肾病组(ADN)(UmAlb>300mg/24h)60 例。对这 3 组患者进行血清 Cys C、Hcy、UmAlb/UCr、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)含量检测, 并与 50 例健康对照组进行比较。**结果** B 组 CysC、Hcy、UmAlb/UCr 水平分别为(1.95±0.52)mg/L、(17.18±2.57)μmol/L、(142.5±31.47)mg/g, C 组分别为(2.43±0.65)mg/L、(19.28±3.66)μmol/L、(387.2±61.48)mg/g, 均高于健康对照组和 A 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); C 组血清 Cys C、血清 Hcy、UmAlb/UCr 水平高于 B 组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 以单一指标阳性作为诊断标准, 血清 Cys C、血清 Hcy、UmAlb/UCr 对 2 型糖尿病肾损害的阳性率分别为 85.2%、80.3%、86.9%, 3 项联合检测阳性率达 96.7%, 明显高于单项检测($P<0.05$)。**结论** 联合检测血清 Hcy、血清 Cys C、UmAlb/UCr 对 2 型糖尿病肾病早期诊断及病情监测具有重要价值。

【关键词】 2 型糖尿病; 早期肾损害; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 尿微量白蛋白; 尿肌酐

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2012.18.030 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2012)18-2315-03

Diagnostic value of combined measurement of serum Hcy, serum Cys C, urinary microalbumin and urinary creatinine ratio levels in type 2 diabetes mellitus with early kidney injury LIN Ming-xiang¹, ZHAO Ling-min² (1. Laboratory, Xiamen Second Hospital, Xiamen, Fujian 361021, China; 2. College of Fisheries, Jimei University, Xiamen, Fujian 361021, China)

【Abstract】 Objective To explore the diagnostic value of combined measurement of serum homocysteine (Hcy), serum cystatin C (Cys C), urinary microalbumin (UmAlb) and urinary creatinine (UCr) ratio levels in type 2 diabetes mellitus with early kidney injury. **Methods** 182 cases of type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients were enrolled and divided into three groups according to the excretion rate 24 hour urinary microalbumin. A group without diabetic nephropathy (UmAlb<30 mg/24 h) (NDN, 60 cases), B group with early diabetes nephropathy (30 mg/24 h ≤ UmAlb ≤ 300 mg/24 h) (EDN, 62 cases), C group with apparent diabetic nephropathy (UmAlb>300 mg/24 h) (ADN, 60 cases), and 50 healthy people served as normal control group (D group). Serum Cys C, Serum homocysteine, urinary microalbumin, urinary creatinine, serum creatinine and blood urea nitrogen of these four groups were detected simultaneously. **Results** Levels of serum Hcy, serum Cys C, UmAlb/UCr ratio in these two groups (B, C group) were higher than D group, Serum Hcy, serum Cys C, UmAlb/UCr ratio were significantly different between group B, C and group D ($P<0.05$). Levels of serum Hcy, serum Cys C, UmAlb/UCr ratio in these two groups (B, C) were higher than A group. Serum Hcy, serum Cys C, UmAlb/UCr ratio were significantly different between group B, C and group A ($P<0.05$). Levels of serum Hcy, serum Cys C, UmAlb/UCr ratio in the group C were higher than group B. Serum Hcy, serum Cys C, UmAlb/UCr ratio were significantly different between group C and group B ($P<0.05$). As a single positive marker for diagnosis, the sensitivity for serum CysC, serum Hcy, and UmAlb/UCr were 85.2%, 80.3% and 86.9% respectively, the positive rate of combined detection was 96.7%, which was significantly higher than that of the individual testing ($P<0.05$). **Conclusion** Combined measurement of serum Hcy, serum Cys C, and UmAlb/UCr ratio levels has important clinical value for diagnosis and condition monitoring in type 2 diabetes mellitus with early kidney injury.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; early kidney injury; cystatin C; homocysteine; urinary microalbumin; urinary creatinine

有研究表明, 尿微量白蛋白(UmAlb)与尿肌酐(UCr)比值是诊断早期糖尿病肾病(DN)的敏感指标。同型半胱氨酸(Hcy)是一种含硫氨基酸, 近年来研究表明 Hcy 可促进糖尿病中的糖基化终末产物加剧微血管内损伤, 高 Hcy 血症可作为

DN 的危险因素之一。胱抑素 C(Cys C)是反映肾小球滤过率(GFR)变化新的内源性标记物, 它比常规血清肌酐和尿素氮有更高的灵敏度和特异性, 是近年来早期肾病临床诊断最常用的指标之一。本研究主要比较 2 型糖尿病及 T2DM 伴有 DN 的

患者血清 Cys C、血清 Hcy 及 UmAlb/UCr 水平,研究其相关性,并探讨联合诊断 T2DM 糖尿病早期肾病临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2009 年 2 月至 2012 年 4 月内分泌科住院治疗的 2 型糖尿病患者 182 例,依据 24 h 尿微量清蛋白的定量将其分为 3 组:A 组糖尿病无肾病组(UmAlb<30 mg/24 h)60 例(男 33 例,女 27 例),平均年龄(51±11)岁;B 组早期糖尿病肾病(EDN)组(UmAlb≥30 mg~300 mg/24 h)62 例(男 35 例,女 27 例),平均年龄(51±13)岁;C 组糖尿病明显肾病(ADN)组(UmAlb>300 mg/24 h)60 例(男 36 例,女 24 例),平均年龄(52±12)岁。健康对照组 50 例为本院同期健康体检者,其中男 24 例,女 26 例,平均年龄(49±11)岁,并排除高脂血症、高血压、糖尿病、心脑血管疾病、肝肾疾病等。

1.2 样本收集与处理 (1)所有受试者均过夜禁食 12 h,次晨空腹采集静脉血 4 mL,4 000r/min 离心 8 min,分离血清检测 Cys C、Hcy、BUN、SCr。(2)嘱受试者留取随机尿于干净容器中立即送检,检测 UmAlb 和 UCr。

1.3 仪器及试剂 测定血清 Cys C、血清 Hcy、SCr、UCr、血清

BUN 用 Beckman Coulterlx20 全自动生化分析仪。Cys C 测定试剂盒由北京利德曼生化股份有限公司生产,Hcy 试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司生产,Cr 和 BUN 测定试剂盒由 Beckman Couter 实验系统(苏州)有限公司生产,UmAlb 测定用 QuikRead® U-ALB 试剂盒由芬兰 Orion 诊断公司生产。

1.4 方法 Cys C 采用胶乳增强免疫比浊法,Hcy 采用循环酶法,Cr 采用苦味酸速率法,UmAlb 定量采用免疫比浊法,BUN 采用酶学传导速率法。

1.5 判断标准 CysC>1.25mg/L 为阳性,Hcy>17 μmol/L 为阳性,UmAlb/UCr>30 mg/g 为阳性,BUN>7.1 mmol/L,SCr>133 μmol/L 为阳性。

1.6 统计学处理 所测的数据输入 SPSS17.0 统计软件包进行分析,计量资料的统计描述用以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;阳性率比较采用四格表 χ^2 检验,相关性分析采用 Spearman 相关分析;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清 CysC、血清 Hcy、UmAlb/UCr 的检测结果 见表 1。

表 1 糖尿病患者及健康对照组各项指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	Hcy(μmol/L)	UmAlb/UCr(mg/g)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)
A 组	60	1.01±0.38 ^a	12.31±1.39 ^a	20.44±8.06 ^a	5.12±1.47	75.60±18.26
B 组	62	1.95±0.52 ^b	17.18±2.57 ^b	142.50±31.47 ^b	5.81±1.89	92.10±25.21
C 组	60	2.43±0.65 ^c	19.28±3.66 ^c	387.20±61.48 ^c	9.21±3.16 ^c	142.10±34.80 ^c
健康对照组	50	0.72±0.26	10.33±1.18	16.45±6.26	4.91±1.23	71.20±16.17

注:与健康对照组比较,^a*P*<0.05;与 A 组比较,^b*P*<0.05;与 B 组比较,^c*P*<0.05。

2.2 DM 患者各组与健康对照组血 CysC、Hcy、UmAlb/UCr 的阳性率 见表 2。

表 2 糖尿病患者与健康对照组各指标的阳性率[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	血清 Hcy	血清 CysC	UmAlb/UCr
A 组	60	6(10.0)	3(5.0)	4(6.7)
B 组	62	43(69.3)	44(71.0)	46(74.0)
C 组	60	55(91.6)	60(100.0)	60(100.0)
健康对照组	50	4(8.0)	0(0.0)	0(0.0)

2.3 血清 CysC、血清 Hcy、UmAlb/UCr 单项及联合检测对诊断早期 DN 的效能 见表 3。

表 3 血清 CysC、血清 Hcy、UmAlb/UCr 灵敏度及特异度比较(%)

组合	灵敏度	特异度
Hcy	80.3	90.0
Cys C	85.2	95.0
UmAlb/UCr	86.9	93.3
Hcy+Cys C	92.3	92.5
Hcy+UmAlb/UCr	91.8	91.6
Cys C+UmAlb/UCr	95.1	94.2
CysC+Hcy+UmAlb/UCr	96.7	92.7

2.4 相关性分析 选用 Spearman 等级相关分析,UmAlb/UCr 与血清 CysC、血清 Hcy 呈正相关,相关系数分别为 *r*=0.658,*P*<0.05,*r*=0.558,*P*<0.05;血清 CysC 与血清 Hcy 呈正相关,*r*=0.621,*P*<0.05。

3 讨 论

SCr 是体内肌酸分解代谢的产物,主要由肾滤过并排出体外,当 GFR 下降 50%时,SCr 才会有所升高,SCr 参考范围大,个体差异明显,影响因素多^[1]。BUN 和 SCr 一样在肾损伤发生早期也可在正常范围,其影响因素更多。临床经验表明,当糖尿病患者发现 SCr 和 BUN 轻度增高时,其肾功能代偿已经达极限,大部分患者将在短时间内进入肾功能失代偿期,并逐渐发展为尿毒症,这病程一旦开始,病情将不可逆转,因此发现早期糖尿病肾病很必要。本研究也反映出在 DN 早期阶段,SCr 和 BUN 变化不甚明显,尤其是 BUN 的改变与健康对照组相比差异无统计学意义(*P*>0.05)。因此 SCr 和 BUN 作为 DN 的早期指标其灵敏度、特异度均不高。

Hcy 在体内不能合成,是导致心血管疾病的一个新的独立危险因子^[2-5]。近来大量研究发现糖尿病患者中存在 Hcy 代谢异常,高 Hcy 血症作为糖尿病肾病的危险因素之一引起人们重视。本研究发现 DN 患者血清 Hcy 水平较健康对照组明显增高(*P*<0.01),这与 Ozemen 等^[6]研究结果一致,其认为高 Hcy 血症与糖尿病微血管并发症有关。Hcy 在血中不稳定,极易氧化,产生过氧化氢、超氧化物阴离子等,导致酶、受体功能

障碍;诱导产生应激蛋白,清除氧自由基的酶活性降低,内皮依赖性血管舒张因子(EDRF)产生减少,生物活性下降,破坏细胞膜的完整性,导致微血管内皮细胞损伤^[7-10]。有研究显示,随着糖尿病肾病中病情的不断恶化,Hcy 含量逐渐增高,本研究证实了糖尿病肾病组 Hcy 的水平明显高于健康对照组。

血清 Cys C 是血清半胱氨酸抑制剂超家族的成员之一,为 122 个氨基酸组织的一种低相对分子质量的非碱性糖化蛋白质^[11-12]。血清中 Cys C 的浓度主要由 GFR 决定,且不受性别、饮食、炎症、胆红素、肌肉量、溶血等因素的影响,且肾脏是清除循环中 CysC 的唯一器官。糖尿病患者由于长期高血糖,产生大量氧自由基,使肾小球基底膜细胞滤过功能不断地被破坏,使肾小球处于高过滤状态,造成尿蛋白漏出增多,对 Cys C 的滤过并不增加,由于肾小球基底膜增生,造成滤过面积减少,导致 GFR 下降,血 Cys C 上升。现在有报道认为 Cys C 是反映肾脏功能受损更早、更理想、更可靠、更敏感的指标^[13]。当肾小球有轻微损伤时,Cys C 浓度就会迅速升高,并随着病情的加重而逐渐增高,本实验结果进一步证实了这点。由表 1 可知,Cys C 随着 DM 患者 UmAlb 的增加而明显升高($P < 0.05$)。

UmAlb 属于肾小球性蛋白肾小电荷选择性和筛网选择性屏障损伤的标志性蛋白,是肾小球滤过功能损伤的标志。单独检测 UmAlb 易受月经期、尿路感染、发热、运动量、血压等因素影响,正常情况或肾轻度损伤时患者 UmAlb 与 UCr 的排出量均受同样因素的影响而发生变化,故 UmAlb/UCr 比值保持相对不变,因此只有 UmAlb/UCr 比值水平才能较准确诊断 T2DM 早期肾损伤。有学者认为,在半年内连续检测尿 UmAlb/UCr 比值有 2 次超过正常范围提示有肾损伤的存在^[14]。

在本研究中 B 组的血清 Cys C、血清 Hcy 和 UmAlb/UCr 的结果均明显高于健康对照组($P < 0.05$)。C 组的血清 Cys C、血清 Hcy 和 UmAlb/UCr 的结果均明显高于 B 组($P < 0.05$)。3 种联合检测的阳性率明显高于单项检测($P < 0.05$)。本研究结果表明,在患者出现大量的蛋白尿之前,联合检测血清 Cys C、血清 Hcy 和 UmAlb/UCr 能大大提高检测阳性率,从而能早期预测 DM 患者并发糖尿病肾病的可能性,当血清 Cys C、Hcy 升高时及时做好预防和治疗措施。

参考文献

- [1] 谢少武,李国娟. 2 型糖尿病早期肾损伤中血清胱抑素 C 的测定[J]. 实用医学杂志,2009,25(18):3091-3092.
- [2] Kelly PJ, Rosand J, Kistler JP, et al. Homocysteine, MTHFR 677C→T polymorphism, and risk of ischemic stroke: results of a meta-analysis[J]. Neurology, 2002, 59(4):529-536.

- [3] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis[J]. BMJ, 2002, 325(7374):1202.
- [4] Lazzarini PE, Capecchi PL, Selvi E, et al. Hyperhomocysteinemia: a cardiovascular risk factor in autoimmune diseases? [J]. Lupus, 2007, 16(11):852-862.
- [5] Hillenbrand R, Hillenbrand A, Liewld F, et al. Hyperhomocysteinemia and recurrent carotid stenosis[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2008, 8(1):1-2.
- [6] Ozemen B, Ozemen D, Turgan N, et al. Association between homocysteinemia and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Ann Clin Lab Sci, 2002, 32(2):279-286.
- [7] Lentz SR. Homocysteine and cardiovascular physiology [M]. Cambridge: University Press, 2001:441-450.
- [8] Hucks D, Thuraishingham RC, Raftery MJ, et al. Homocysteine induced impairment of nitric oxide-dependent vasorelaxation is reversible by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(8):1999-2005.
- [9] 刘军须,张敬各,王树人,等. 同型半胱氨酸对内皮细胞一氧化氮合酶活力及基因表达的影响[J]. 华西药理学杂志, 2007, 22(5):508-511.
- [10] 杨天山伦,贺琳,李传昶,等. 冠心病患者血清同型半胱氨酸与冠脉侧支循环的关系[J]. 中南大学学报:医学版, 2006, 31(5):655-658.
- [11] Tarif N, Alwakeel JS, Mitwalli AH, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in patients with acute renal failure[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2008, 19(6):918-923.
- [12] Jibom T, Albrahamson M, Wallin H, et al. Cystatin C is highly expressed in the human male reproductive system [J]. J Androl, 2004, 25(4):564-570.
- [13] Laura P, Stefano T, Daniela L, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patient[J]. Clin Chem, 2007, 53(3):480-488.
- [14] 唐毅菁. 半胱氨酸蛋白酶抑制物 C 与血清肌酐检测在肾脏病中的应用比较[J]. 国际医药卫生导报, 2004, 24(1):74-75.

(收稿日期:2012-02-15)

总体与样本

根据研究目的确定的同质研究对象的全体(集合)称为总体,包括有限总体和无限总体。从总体中随机抽取的部分观察单位称为样本,样本包含的观察单位数量称为样本含量或样本大小。如为了解某地区 10~15 岁儿童血钙水平,随机选取该地区 3 000 名 10~15 岁儿童并进行血钙检测,则总体为该地区所有 10~15 岁儿童的血钙检测值,样本为所选取 3 000 名儿童的血钙检测值,样本含量为 3 000 例。类似的研究需满足随机抽样原则,即需要采用随机的抽样方法,保证总体中每个个体被选取的机会相同。