

血清胱抑素 C 与尿 α_1 -微球蛋白对糖尿病肾病的早期诊断价值

徐红菊, 李 冬, 万海英(同济大学附属同济医院检验科, 上海 200065)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)和尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的价值。**方法** 将 524 例 2 型糖尿病患者按尿微量清蛋白(mAlb)水平分为 3 组, mAlb 正常组 0~30 mg/L, mAlb 31~100 mg/L 组和 mAlb>100 mg/L 组。定量测定各组患者血清中 CysC、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、 α_1 -MG 的浓度。**结果** mAlb 正常组与健康对照组比较, BUN、Cr 差异无统计学意义($P>0.05$); 3 组糖尿病患者的血 CysC 和尿 α_1 -MG 水平较健康对照组均显著升高($P<0.05$), 并随着 mAlb 的上升而升高。血 CysC 和尿 α_1 -MG 的阳性检出率在 3 组糖尿病患者中均高于 BUN 和 Cr($P<0.05$)。血 CysC 和尿 α_1 -MG 联合检测, 其阳性检出率在 mAlb 正常组中明显高于单项指标检出率, 差异有统计学意义($P<0.05$)。在肾功能早期病变(患者 mAlb<100 mg/L)的糖尿病患者中, 各指标的阳性检出率由高到低为血 CysC 联合尿 α_1 -MG>尿 α_1 -MG>血 CysC>BUN>Cr。**结论** 血 CysC 和尿 α_1 -MG 对糖尿病肾病的早期诊断较 Cr 和 BUN 更有意义, 联合检测血 CysC 和尿 α_1 -MG 可显著提高糖尿病早期肾损害的阳性检出率。

【关键词】 胱抑素 C; 尿 α_1 -微球蛋白; 肌酐; 尿素氮; 糖尿病肾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 01. 027 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)01-0057-03

Clinical significance of combined testing of serum cystatin C and urinary α_1 -microglobulin in the diagnosis of early diabetic nephropathy XU Hong-ju, LI Dong, WAN Hai-ying (Department of Clinical Laboratory, Tongji Hospital of Tongji University, 200065 Shanghai, China)

【Abstract】 Objective The aim of the study was to investigate the diagnostic value of serum cystatin C(CysC) and urinary α_1 -microglobulin(α_1 -MG) in the early diabetic nephropathy. **Methods** The 524 type 2 diabetics in this study were divided into three different groups(mAlb normal group 0—30 mg/L, mAlb 31—100 mg/L 和 mAlb>100 mg/L) according to their Urinary microglobulin(mAlb) value. Serum CysC, urinary α_1 -MG, BUN and Cr were measured in all individuals. **Results** By contrast to healthy control, the concentration of blood urea nitrogen(BUN) and creatinine(Cr) had not significantly increased in mAlb normal group(0—30 mg/L)($P>0.05$). However, the levels of serum CysC and urinary α_1 -MG significantly increased in three different groups of diabetics compared with healthy control($P<0.05$), and in a mAlb concentration dependent manner. The positive rates of serum CysC and urinary α_1 -MG were higher than those of BUN and Cr in three different groups of diabetics($P<0.05$). Combined measure of serum CysC and urinary α_1 -MG remarkably increased the positive rate in mAlb normal group(0—30 mg/L), and the result was better than serum CysC or urinary α_1 -MG alone($P<0.05$). The positive rate sequence of 4 testing items in diabetics groups with early impairment of renal function(mAlb 0—30 mg/L and mAlb 31—100 mg/L) was serum CysC + urinary α_1 -MG > urinary α_1 -MG > serum CysC > BUN>Cr. **Conclusion** Serum CysC and urinary α_1 -MG are more efficacious than serum BUN and Cr in early diagnosis of diabetic nephropathy, and combined test of serum CysC and urinary α_1 -MG can significantly increase the positive rate of early renal impairment in diabetic patients.

【Key words】 cystatin C; urinary 1-microglobulin; blood urea nitrogen; creatinine; diabetic nephropathy

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一种严重危害人体健康的慢性代谢性疾病, 无论发达国家还是发展中国家, 糖尿病的发病率正在逐年增加, 而且相应的各种并发症也在增加, 其中并发糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)的约占 20%~30%, 已成为世界范围内的公共健康问题^[1]。大多数 DN 起病隐匿, 进展缓慢, 早期症状不明显, 当出现临床症状时已不可逆转, 因此 DN 的早期发现和早期治疗对延缓肾功能的恶化, 提高患者生活质量和延长患者寿命显得非常重要。本文通过检测 2 型糖尿病(T2DM)患者血清胱抑素 C(CysC)、尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)以及尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)水平, 以评估血 CysC 与尿 α_1 -MG 的检测在糖尿病早期肾损害诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 同济大学附属同济医院 2011 年 1~12 月收

治的符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准的 2 型糖尿病患者 524 例, 年龄 23~90 岁, 其中男 242 例, 女 282 例, 根据患者尿微量清蛋白(mAlb)又将其分为 3 组: A 组 mAlb 正常组 mAlb 0~30 mg/L, 共 297 例, 其中男 134 例, 女 163 例; B 组 mAlb 31~100 mg/L, 共 99 例, 其中男 49 例, 女 50 例; C 组 mAlb > 100 mg/L, 共 128 例, 其中男 69 例, 女 59 例。健康对照组: 同济大学附属同济医院健康体检者 285 例, 其中男 148 例, 女 137 例, 年龄 17~77 岁, 排除高血压、冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病等心脑血管及内分泌疾病, 肝肾功能正常。所有对象均早晨空腹采血, 按要求立即离心检测各项肾功能指标。

1.2 仪器与试剂 血清 CysC 检测试剂盒由浙江康特生物科技有限公司提供, 采用胶乳增强免疫比浊法; BUN 试剂盒由美国 Beckman Coulter 公司出品, 采用酶电导率法; Cr 测定试

试剂盒由美国 Beckman Coulter 公司出品,采用苦味酸法;仪器为贝克曼 DXC800 全自动生化仪。尿 α_1 -MG 检测试剂盒由西门子医学诊断产品有限公司提供,采用免疫散射比浊法,仪器为美国德灵特定蛋白分析仪(BNProSpec)。各指标正常参考范围:CysC 0.55~1.55 $\mu\text{g/mL}$,尿 α_1 -MG<12 mg/L ,BUN 2.1~7.1 mmol/L ,Cr(男)62~115 $\mu\text{mol/L}$,Cr(女)35~97 $\mu\text{mol/L}$,超出参考上限为阳性。

1.3 方法 早晨空腹采集静脉血 5 mL,置于添加促凝剂的真空管,待完全凝固后以 3 000 r/min 离心 10 min,在室温下 2 h 内检测完毕。

表 1 各组对象肾功能指标水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC($\mu\text{g/mL}$)	尿 α_1 -MG(mg/L)	BUN(mmol/L)	Cr($\mu\text{mol/L}$)
健康对照组	285	1.00 $\pm$ 0.24	6.50 $\pm$ 1.49	4.66 $\pm$ 1.12	64.15 $\pm$ 14.53
mAlb 正常组	297	1.25 $\pm$ 0.57▲	12.55 $\pm$ 20.62▲	4.83 $\pm$ 1.79	66.78 $\pm$ 22.26
mAlb 31~100 mg/L	99	1.39 $\pm$ 0.62▲	22.10 $\pm$ 18.11▲	5.56 $\pm$ 2.44▲	80.60 $\pm$ 43.94▲
mAlb>100 mg/L	128	1.86 $\pm$ 0.90▲	44.31 $\pm$ 40.62▲	7.66 $\pm$ 5.37▲	116.26 $\pm$ 95.37▲

注:与健康对照组比较,▲ $P<0.05$ 。

表 2 各组 DM 患者肾功能指标阳性检出率[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	CysC	尿 α_1 -MG	BUN	Cr	CysC+尿 α_1 -MG
mAlb 正常组	297	47(15.8)▲	81(27.3)▲	21(7.1)▲	15(5.1)▲	107(36.0)
mAlb 31~100 mg/L	99	22(22.2)▲	63(63.6)	15(15.2)▲	13(13.1)▲	70(70.1)
mAlb>100 mg/L	128	66(51.6)▲	113(88.3)	43(33.6)▲	43(33.6)▲	115(89.8)

注:以上各指标超出正常参考值为阳性,与 CysC+尿 α_1 -MG 组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.2 CysC 和尿 α_1 -MG 检测结果分析 3 组糖尿病患者的血 CysC 和尿 α_1 -MG 水平较健康对照组均有明显增加($P<0.05$),并且 3 组糖尿病患者之间的血 CysC 和尿 α_1 -MG 水平差异具有统计学意义($P<0.05$),随着尿中 mAlb 的升高,血 CysC 和尿 α_1 -MG 水平也随之升高(表 1)。

2.3 各指标在糖尿病各组中的阳性检出率分析 表 2 中的结果显示,在 mAlb 正常组的糖尿病患者中 BUN 和 Cr 的阳性检出率较低,不超过 10%,在 mAlb>100 mg/L 组的糖尿病患者中 BUN 和 Cr 阳性率也不超过 35%。但是血 CysC 和尿 α_1 -MG 在 mAlb 正常糖尿病组中阳性检出率分别达到约 15%和 27%,特别是将血 CysC 和尿 α_1 -MG 联合检测,其阳性率可提高到 36%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果还发现,在 3 组糖尿病患者中,血 CysC 和尿 α_1 -MG 的阳性检出率均明显高于血 BUN 和 Cr(表 2)。进一步的分析发现,在肾功能早期病变(患者 mAlb<100 mg/L)的糖尿病患者中,各指标的阳性检出率的由高到低为血 CysC 联合尿 α_1 -MG>尿 α_1 -MG>血 CysC>BUN>Cr。

3 讨论

糖尿病肾病是糖尿病严重的微血管并发症,由此造成的肾衰竭比非糖尿病者明显增高,是引起糖尿病患者病死的主要原因^[2]。在过去,人们诊断糖尿病肾病主要根据尿素氮(BUN)、Cr 和肌酐清除率(Ccr)等指标,但早期 DM 患者上述指标多在正常范围内,当其有变化时,肾脏病变已发展到相当的程度^[3]。本文结果亦显示,在 mAlb 正常组糖尿病患者中,BUN 和 Cr 与健康对照组比较差异不明显,只有当 mAlb 异常时,BUN 和 Cr 的结果才开始发生变化。另外,BUN 和 Cr 的浓度也受肌肉量和蛋白摄入量以及在体内代谢水平的影响,而且年龄和性

1.4 统计学方法 数据采用 SAS 软件进行 Kruskal-Wallis 分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同研究对象中 BUN 和 Cr 的水平检测结果 与健康对照组相比,作者发现 mAlb 正常的糖尿病患者组血清中 BUN 和 Cr 的浓度有所升高,但升高程度不明显,差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。而在 mAlb 31~100 mg/L 组、mAlb>100 mg/L 组分别与健康对照组的比较中,作者发现 BUN 和 Cr 的血清浓度均有显著上升($P<0.05$)(表 1)。

别差别也影响较大^[4-5]。

血清胱抑素 C(CysC)又称半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C,是一种相对分子质量为 $1\,313\times 10^3$ 的碱性非糖化蛋白质,含 120 个氨基酸残基,可自由通过肾小球滤过而不被肾小管分泌。CysC 是评价肾功能早期损害的灵敏标志物,不受炎症反应、性别、肌肉含量以及年龄变化等影响,能自由的通过肾小球滤过膜,并在近曲小管被重吸收和降解,在近曲小管完全吸收后不再重新回血液;同时肾小管也不分泌 CysC,因此是一个理想的评价肾小球滤过率(GFR)指标^[6]。有研究证实血清中 CysC 的浓度与肾小球滤过率有明显的负相关,当肾小球出现轻微损伤时,血中 CysC 浓度即可出现升高,并随着病情的加重而逐渐增高^[7]。

α_1 -MG 也叫人复合糖蛋白(Hc),是一种小分子糖蛋白,由一条含 183 个氨基酸残基多肽链组成,相对分子质量约为 2.0~3.3 万,主要来源于肝细胞和淋巴细胞^[8]。血液中 α_1 -MG 主要以 3 种形式存在:即游离的 α_1 -MG、与 IgA 结合的复合物和与清蛋白结合的复合物。只有游离型 α_1 -MG 能从肾小球滤过,然后在近端小管重吸收并在肾小管上皮细胞内代谢。正常情况下,滤过的 α_1 -MG 99.9%被重吸收,仅有微量排出体外。当近端小管功能受损时,重吸收效率降低而使尿中 α_1 -MG 排泄量急剧增加;当重吸收率从 99.95%下降至 99.85%就可使其排泄量增加 3 倍。动态观察发现肾小管受损时尿 α_1 -MG 升高,较 β_2 -MG 升高明显^[9]。当 Ccr 尚在正常水平时,患者尿 α_1 -MG 水平即可升高,而 β_2 -MG 和 N-乙酸-B-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)仍在正常水平^[10]。同时,尿中 α_1 -MG 相对稳定,不受恶性肿瘤影响,酸性尿中不会出现假阴性,并可在冷冻

下存放数月甚至 1 年不变,故更可靠^[11]。因此它的浓度升高,可提示发生了肾小管功能损伤,这种损伤可能预示肾炎和早期糖尿病肾病的发生。

从本文结果可以看出,在肾功能轻微受损(mAlb 31~100 mg/L)和明显损害(mAlb>100 mg/L)的糖尿病组中,患者血 CysC、尿 α_1 -MG、BUN 和 Cr 几项指标都明显升高,说明这几个指标都可以用来监测糖尿病患者的肾功能状况。但在 mAlb 正常组中,血 CysC 和尿 α_1 -MG 水平变化较 BUN 和 Cr 明显,阳性检出率也明显升高,与健康对照组比较差异显著。说明血 CysC 和尿 α_1 -MG 在 DN 的早期诊断中敏感性方面明显优于 BUN 和 Cr,对于糖尿病肾病早期的诊断有意义,能够早期发现糖尿病患者肾功能变化。

另外在 mAlb 正常组中,血 CysC 和尿 α_1 -MG 联合检出率明显高于单项指标检出率,由此可见,虽然血 CysC 与尿 α_1 -MG 作为 2 项独立的指标,可以从不同的方面反映肾功能的早期损害,但是如果将它们联合检测可在一定程度上提高早期肾损伤的检出率,为肾功能损伤特别是轻微受损和受损早期的糖尿病肾病提供诊断依据。

参考文献

- [1] 郑新山. 血清胱抑素 C 和尿微量清蛋白在糖尿病早期肾损害中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(1): 34-36.
- [2] Boulton AJ. The diabetic foot: a global view[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2000, 16(suppl): 2-5.
- [3] 胡芙蓉. 血清胱抑素 C 的测定及其临床应用[J]. 江西医学检验, 2001, 19(6): 375-377.
- [4] Lever AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate

method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine; a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group[J]. Ann Intern Med, 1999, 130(6): 461-470.

- [5] 吴甲文, 李洁莲, 王巍. 血清胱抑素 C 测定在肾功能损害中的临床应用[J]. 中国医药指南, 2008, 6(25): 75-76.
- [6] 李海霞, 张春丽, 徐国宾, 等. 健康人群血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过率功能的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(5): 702-704.
- [7] 李云生, 曾爱平, 戴再友, 等. 240 例肾脏疾病患者血清胱抑素 C 的变化及临床相关研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(10): 598-599.
- [8] Marsh SJ, Dolson GM. Rhabdomyolysis and acute renal failure during high-dose haloperidol therapy[J]. Ren Fail, 1995, 17(4): 475-478.
- [9] Brunskill NJ, Stuart J, Tobin AB, et al. Receptor-mediated endocytosis of albumin by kidney ProXimal tubule cells is regulated by phosphatidylinositol 3-kinase[J]. J Clin Invest, 1998, 101(10): 2140-2150.
- [10] 周晓光, 刘佩玲. 血、尿 α_1 -微球蛋白测定及其对肾功能的评价[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 1994, 15(2): 83-55.
- [11] 陆学军, 李志艳, 徐国宾. 人 α_1 -微球蛋白的生物学研究新进展及其与疾病的关系[J]. 中国实验诊断学, 2004, 10(5): 562-564.

(收稿日期: 2012-06-08 修回日期: 2012-11-17)

(上接第 56 页)

早期发生垂直传播更容易导致胎儿发生感觉神经性耳聋或其他神经系统的后遗症, 在孕后期垂直传播的婴儿预后比较好^[3]。因此孕妇早期进行巨细胞病毒的检测至关重要。

本中心于 2008 年开始对孕期妇女及新生儿进行巨细胞病毒的荧光定量 PCR 的检测, 从表 1、2 可以看出, 2008~2011 年 4 年乳汁中 CMV 的阳性率明显高于尿液中的阳性率。考虑巨细胞更容易从乳汁中排泄, 母乳喂养的新生儿更容易被传染。本研究孕妇尿液中巨细胞病毒阳性率在 3% 左右, 较国际数据偏低, 考虑原因之一是国际上采用的血清学检测方法假阳性率较高, 导致检测结果偏高。而本中心采用的是实时荧光定量聚合酶链反应法, 弥补了血清学检测的不足, 它不仅仅大大降低了假阳性的可能, 极大地缩短了检测的窗口期(7 d), 做到了早期检测, 而且对于病毒检测做到了量化, 因此可以用来检测病毒的活动性, 评价抗病毒疗效, 对于产前诊断及活动性感染和评价抗病毒治疗效果有着重要的意义; 原因之二是巨细胞病毒是通过尿液间歇排放的, 存在假阴性的可能, 因此对可疑者需进行多次检测。本中心检测新生儿的感染率较国际数据偏高, 原因可能是到本中心进行检测的新生儿大多数存在着一定的阳性体征如黄疸、发育迟缓等, 在高危人群中进行检测导致巨细胞病毒阳性率偏高。

本中心通过巨细胞病毒的检测, 帮助计划怀孕的妇女预防病毒的感染。对于孕期妇女通过检测可以帮助她们进行病毒感染以及病毒垂直传播风险的评估(通过羊膜腔穿刺, 进行羊水中病毒检测)^[4-6], 从而达到优生优育的目的。对于新生儿通

过 CMV DNA 的早期检测、早期发现、早期治疗, 降低了新生儿的病残率。

参考文献

- [1] Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection[J]. J Clin Virol, 2008, 41: 192-197.
- [2] Carlson A, Norwitz ER, Stiller RJ. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Should All Women Be Screened[J]. Rev Obstet Gynecol, 2010, 3(4): 172-179.
- [3] Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy[J]. Obstet Gynecol Surv, 2010, 65(11): 736-743.
- [4] Yinon Y, Farine D, Yudin MH, et al. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy[J]. J Obstet Gynecol Can, 2010, 32(4): 348-354.
- [5] 赵英, 林成芳, 杨劲. 胱抑素 C 及 α_1 -微球蛋白检测对糖尿病肾病诊断价值的比较分析[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(9): 935-936.
- [6] 张英芬, 钟柱香. 糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 和尿 α_1 -微球蛋白的测定[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(21): 5072-5073.

(收稿日期: 2012-05-22 修回日期: 2012-11-19)