

血清胱抑素 C 及尿微量蛋白对糖尿病肾病早期损害的诊断价值

贾艳艳, 张永良 (中国人民解放军第二五一医院检验科, 河北张家口 075000)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、清蛋白(ALB)、尿素(BUN)、肌酐(CRE)及尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、转铁蛋白(TRF)、免疫球蛋白(IgG)、微量清蛋白(MA)等检测肾功能损害指标的敏感度及对 2 型糖尿病患者肾脏早期损害的诊断价值。**方法** 用全自动生化分析仪、特种蛋白分析仪等仪器对 96 例 2 型糖尿病患者的上述指标进行检测, 并对结果用统计学方法进行分析比较。**结果** 2 型糖尿病患者的上述各指标有不同程度的变化, 其敏感性由高到低依次为血清 CysC、 β_2 -MG、尿 α_1 -MG、TRF、IgG、MA、血清 ALB、CRE、BUN。**结论** 2 型糖尿病患者肾脏存在着不同程度的损害, 各项指标对肾脏早期损害有着较好的诊断作用, 经过对测试结果的对比分析显示: (1) 除 BUN、CRE 外各项指标均能较敏感地反映肾脏早期损害。(2) 敏感的程度(由高到低)分别为血清 CysC、 β_2 -MG、尿 α_1 -MG、TRF、IgG、MA、血清 ALB、CRE、BUN。(3) 综合各因素, CysC 是肾脏早期损害的最佳诊断指标, 传统的 BUN、CRE 不能作为肾脏早期损害的有用诊断指标。

【关键词】 糖尿病; 肾脏早期损害; 胱抑素 C; 微量蛋白

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 02. 015 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)02-0161-02

The diagnostic value of the serum cystatin C and urine trace protein on the damage in early diabetic nephropathy JIA Yan-yan, ZHANG Yong-liang (Clinical Laboratory Department of Chinese People's Liberation Army 251 Hospital, Zhangjiakou, Hebei, 075000)

【Abstract】 Objective To explore the sensitivity of the index and the diagnostic value of serum CysC, β_2 -MG, ALB, BUN, CRE and urine α_1 -MG, TRF, IgG, MA in early diabetic nephropathy. **Methods** Testing the above indexes for 96 cases of type 2 diabetes by automatic biochemistry analyzer, special protein analyzer and so on, and comparing the results with statistical methods. **Results** The above indexes of type 2 diabetes have different change, the sensitivity from high to low in turn is serum CysC, β_2 -MG, urine α_1 -MG, TRF, IgG, MA and serum ALB, CRE, BUN. **Conclusion** There are different degree of kidney damage in type 2 diabetes, and all the indexes have good diagnostic value to the kidney early damage, through the comparison of the testing results show: (1) All the indexes can sensitively reflect kidney early damage except BUN, CRE. (2) The sensitive degree (from high to low) is serum CysC, β_2 -MG, urine α_1 -MG, TRF, IgG, MA and serum ALB, CRE, BUN. (3) Comprehensive factors, CysC is the best diagnosis index of kidney early damage, and the traditional BUN, CRE can not be used as the useful index of early diagnosis of renal damage.

【Key words】 diabete; early renal damage; CysC; trace protein

糖尿病是人类常见的内分泌代谢紊乱综合征, 糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)最严重和最常见的并发症之一, 此病以肾小球和肾小管结构和功能改变为主要特征。DN 早期肾脏病变有可逆性, 其症状不明显, 但如不及时控制和治疗, 多数患者最终发展为肾衰竭^[1]。过去, 人们诊断糖尿病肾病主要根据尿素(BUN)、肌酐(CRE)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^[2]。近年来, 检测肾脏早期损害的指标不断增加, 本文对 96 例 2 型糖尿病患者相关指标进行检测及分析比较, 进一步探讨它们的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本院住院及门诊糖尿病患者 96 例, 其中男 57 例, 女 39 例, 年龄 26~81 岁, 平均年龄 57.3 岁, 均符合 1999 年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准。健康对照组 50 例, 为本院健康体检人群, 年龄 32~65 岁, 平均年龄 55.2 岁, 均无肾病史及其他慢性病史, 尿蛋白检测为阴性。所有对象均早晨空腹采血, 按要求立即离心检测各项指标。尿液标本留取第一次晨尿, 取中段尿, 离心检测。

1.2 试剂与方法 血清胱抑素 C(CysC)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、清蛋白(ALB)、尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、转铁蛋白(TRF)、免疫球蛋白(IgG)、微量清蛋白(MA)为上海西门子医学诊断试剂, 采用速率散射比浊法, 检测仪器为 BN ProSpec 特种蛋白分析仪; 尿素(BUN)、肌酐(CRE)为北京康大公司的酶法试剂, 检测仪器为日本奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪。所有项目严格按说明书进行测试, 同时进行质量控制。

1.3 统计学方法 用 SPSS 13.0 软件包, 采用 *t* 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 两组各项指标除 BUN、CRE 外差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。其增高程度差异有统计学意义, 由高到低依次为血清 CysC、 β_2 -MG、尿 α_1 -MG、TRF、IgG、MA、血清 ALB(表 1)。

2.2 各指标检出的阳性率依次为血清 CysC、 β_2 -MG、尿 α_1 -MG、TRF、IgG、MA、血清 ALB。最低为 BUN、CRE。无性别差异, 与表 1 中各指标升高程度也基本符合(表 2)。

表 1 两组检测结果的比较(±s)

组别	n	尿液				血液				
		α ₁ -MG(mg/L)	TRF(mg/L)	IgG(mg/L)	MA(mg/L)	CysC(mg/L)	β ₂ -MG(mg/L)	ALB(g/L)	BUN(mmol/L)	CRE(μmol/L)
对照组	50	5.69±2.13	0.92±0.42	5.26±1.96	14.41±6.84	0.72±0.09	1.28±0.14	40.44±3.89	5.94±1.44	61.58±14.43
试验组	96	12.65±3.92	1.75±0.98	9.87±2.56	24.74±8.23	3.21±0.46	3.98±1.03	52.77±6.78	5.48±1.66	69.94±21.35
t		4.08	3.97	3.57	3.42	5.06	4.23	2.42	1.13	1.24
P		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	>0.05	>0.05

表 2 96 例 2 型糖尿病患者各指标超过参考值的情况[n(%)]

性别	n	尿液				血液				
		α ₁ -MG	TRF	IgG	MA	CysC	β ₂ -MG	ALB	BUN	CRE
男	57	43(75.4)	40(70.2)	38(66.7)	35(61.4)	52(91.2)	45(78.9)	25(43.8)	5(8.8)	6(10.5)
女	39	28(71.8)	27(69.2)	25(64.1)	24(61.5)	37(94.9)	30(76.9)	16(41.6)	3(7.8)	4(10.3)

3 讨 论

近年来,2 型糖尿病的发病率逐年上升,其并发症已逐渐成为危害人类健康的几大杀手之一,特别是糖尿病肾病越来越被人们关注,因此,对糖尿病肾病的早期诊断已成为当前检验医学的热门问题。实验表明尿素、肌酐对于糖尿病肾病早期诊断已显落伍,而一些新的诊断指标能很好地反映肾脏的早期损伤,主要包括血清 CysC、β₂-MG、尿 α₁-MG、TRF、IgG、MA、血清 ALB。

3.1 血清胱抑素 C(CysC)是一种包含了 120 个氨基酸残基的非糖基化多肽链,等电点 9.3,属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族。CysC 基因及启动子属看家基因,故在多数人体组织中稳定表达。其特点是相对分子质量小,带正电荷,可自由通过肾小球基底膜,在近曲小管被重吸收且被完全代谢,无肾小管的分泌,在组织中产生的速率恒定,排出只受肾小管滤过率的影响,不受性别、年龄、饮食、炎症、恶性肿瘤、肌肉、血脂、肝脏疾病等其他因素的干扰^[3-4]。因此,血浆或血清中的 CysC 也就成为反映肾小球滤过率的一个非常好的标志物^[5]。

3.2 β₂-微球蛋白(β₂-MG)是由 100 个氨基酸组成的单链多肽小分子蛋白,健康人 β₂-MG 生成量恒定,相对分子质量小且不与血浆蛋白结合,可由肾小球自由滤过,并在近端小管重吸收而降解为氨基酸,不受年龄、性别、肌肉组织多少等因素的影响^[6]。β₂-MG 在血中含量极微,当血中 β₂-MG 升高时提示肾小球滤过率下降,尿中 β₂-MG 增加提示肾小管吸收功能减退。

3.3 尿 α₁-微球蛋白(α₁-MG)是相对分子质量为(26~33)×10³ 的小分子蛋白,在肝细胞和淋巴细胞内合成,易通过肾小球滤过膜,但几乎全部被近曲小管重吸收和降解。正常情况下尿中含量极少,但当肾近曲小管受损时,排泄率明显增加,可作为肾近曲小管受损的敏感指标^[7]。实验表明,糖尿病肾病患者早期尿 α₁-MG 的浓度明显增高,可作为肾小管损伤的敏感指标,对糖尿病肾病早期诊断有重要意义。

3.4 尿转铁蛋白(TRF)主要在肝脏合成,与清蛋白分子类似,也带负电荷,一般不能从肾小球滤过,在 DN 早期,肾小球滤过膜中带负电荷成分的硫酸肝素等含量减少,导致电荷屏障受损,而裂孔尚未发生改变时,虽然 TRF 与 ALB 相对分子质量相近,但由于 TRF 的等电点(5.6~6.6)高于 ALB 等电点(4.5~4.7),故 TRF 比 ALB 更易于从肾小球滤过,能更早、更敏感地反映电荷屏障受损^[8]。因此,TRF 对糖尿病肾病的早期诊断有较好的意义。

3.5 尿 IgG 是大分子蛋白,基本不带电荷,通常不能通过肾小

球滤过膜,有独特的酸性等电点,当肾小球滤过膜孔径增大,肾小球基底膜电荷发生改变,尿中 IgG 选择性丢失,可反映肾小球滤过膜损害的严重程度,对糖尿病肾病早期诊断有一定价值。

3.6 微量蛋白尿是指尿中蛋白含量超出健康人参考范围,但不能用常规的方法检测这种微量的变化。微量清蛋白尿的出现是反映肾脏结构与功能受损的早期敏感指标,在肾脏组织学或结构改变之前即可检出^[9]。尿微量清蛋白是由肝脏分泌的一种中分子蛋白质,带负电荷,绝大多数不能透过滤过膜。健康人通过肾小球毛细血管网滤入尿中的少量血浆清蛋白 99% 被近曲小管重吸收。故尿中几乎不含清蛋白,当肾小球滤过膜的通透性增加或肾小管的重吸收功能受损时,会引起明显蛋白尿。当肾小球轻度受损时,尿微量清蛋白即可明显升高,故可作为早期肾脏损伤的检测指标。

3.7 因肾脏具有强大的储备能力和代偿能力,所以在肾小球受损早期或轻度受损时,血中尿素和肌酐仍可维持在正常水平。只有当肾小球损害严重(一般肾小球滤过率降低 50% 以上)时,血中尿素和肌酐浓度才会明显上升。又因尿素生成不恒定,其敏感性较差,所以不能作为肾脏早期病变诊断的敏感指标,但其可以很好地反映肾脏损害的严重程度。

参考文献

[1] Vattemi G,Engel WK,McFerrin J,et al. Cystatin C colocalizes with amyloid-beta and coimmunoprecipitates with amyloid-beta precursor protein in sporadic inclusion-body myositis muscles[J]. J Neurochem, 2003, 85(6): 1539-1546.

[2] 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.

[3] Swiatio E,King J,Nabors CS,et al. Pneumococcal surface protein A is expressed in vivo,and antibodies to PspA are effective for therapy in a murine model of pneumococcal sepsis. [J]Infect Immun, 2003, 71(12): 7149-7153.

[4] Hollingshead SK,Becker R,Briles DE. Diversity of PspA: mosaic genes and evidence for past recombination in Streptococcus pneumoniae. [J] Infect Immun, 2000, 68(10): 5889-5900.

[5] Ito Y,Osawa M,Isozumi R,et al. Pneumococcal surface protein A family types of Streptococcus(下转第 164 页)

仪测定结果的偏倚均符合标准,全部合格。

表 1 23 台 POCT 血糖仪重复性测定结果 (mmol/L)

浓度	$\bar{x}\pm s$	CV%	s 范围	CV 范围 (%)
高	18.2±0.41	2.26	0.31~0.56	1.70~3.00
中	9.5±0.30	3.15	0.13~0.53	1.36~5.74
低	4.5±0.29	6.33	0.16~0.39	3.36~8.81

表 2 生化分析仪测定结果与 POCT 血糖仪测定结果 (mmol/L)

标本号	生化分析仪	POCT 血糖仪				
		$\bar{x}$	最小值	最大值	s	CV%
1	6.25	5.89	5.5	6.6	0.30	5.08
2	12.48	12.16	11.6	12.8	0.39	3.21
3	18.65	18.03	17.4	18.8	0.33	1.84
4	9.37	8.79	8.4	9.6	0.30	3.47
5	4.09	3.79	3.3	4.2	0.21	5.50

表 3 POCT 血糖仪比对试验偏倚 (mmol/L)

标本号	$\bar{x}$	最小偏倚 (%)	最大偏倚 (%)
1	5.89	-12.0	5.60
2	12.16	-7.05	2.60
3	18.03	-6.70	0.80
4	8.79	-10.35	2.45
5	3.79	-19.3	2.69

3 讨 论

由于便携式血糖仪具有体积小、快速方便、操作简单、用量少的突出优点,使用便携式血糖仪进行床旁快速血糖检测已经日益普遍。研究表明,不同型号血糖仪检测结果存在差异,给诊断、治疗带来影响^[1-2]。根据要求,一个医院只能使用同一厂家品牌同一型号的血糖仪,使用同一规格的试剂条^[3-4]。本院自 2005 年起按照这一要求执行,有利于测定结果的统一,为血糖仪的规范管理提供了有利的条件。

HCT 过高或过低都会影响血糖的检测结果,为减少这一影响,本次研究对标本 HCT 值进行了选择,所有标本的 HCT 均在 30%~50%之间,符合试验要求。根据国家对手血糖检测系统的测量重复性要求(当血糖浓度低于 5.5 mmol/L,要求 $s<0.42$ mmol/L,当血糖浓度超过 5.5 mmol/L 时, $CV<7.5\%$),本研究结果显示 23 台血糖仪的检测重复性良好,均符合要求,2 台血糖仪出现无法检测标本的现象,经调查发现这 2 台血糖仪为普外科、神经外科专用,由于长期未使用,仪器亦没有进行相应的维护,已告知科室暂停使用并通知供应商予以更换新的仪器。根据 CLSI 2002 年发布的 POCT 血糖仪的应用准则 C30-A 文件,要求血糖仪测定值大于 4.2 mmol/L 时,与医院检验部门之间的差异应小于 20%;血糖仪测定值小于

或等于 4.2 mmol/L 时,差异小于或等于 0.83 mmol/L。根据此判断标准,本次比对试验中 23 台血糖仪测定结果显示当血糖仪测定结果大于 4.2 mmol/L 时,与检验部门之间的最大偏倚为 12%;小于 4.2 mmol/L 时,差异为 0.79 mmol/L,其偏倚均符合上述要求,表明这种测定的差异在临床中的应用是可以接受的。

目前医院内 POCT 血糖仪的主要操作者是非检验人员(医生、护士)。有研究发现,专业人员与非专业人员使用血糖仪检测结果差异有统计学意义。非专业人员的不准确度偏倚大,重复性差,非专业人员间的结果不一致性显著。经培训后的非专业人员检测结果的精密度和准确度均明显提高^[5-7]。针对这一情况,本院已采取了措施对 POCT 血糖仪实行规范管理,制定了 POCT 的程序文件:(1)医院成立由院领导、医教科、护理部、临床科室、检验科共同组成的 POCT 委员会;(2)POCT 工作站的审批程序与操作人员培训制度,操作人员经培训、考核合格后方能从事临床血糖仪的操作;(3)建立血糖仪的标准操作程序(SOP);(4)制定血糖仪室内质量控制程序,检测量大的血糖仪每天检测质控品,其他仪器则根据检测量确定检测频度,但至少每周一次,并做好记录;(5)开展室内质评活动;(6)每半年进行一次血糖仪的比对工作;(7)全院只使用同一品牌的血糖仪。

综上所述,POCT 血糖仪的精密度和准确度在可接受范围内,血糖仪的检测结果可信。建立行之有效的管理规范和质量保证措施并落实到血糖仪检测的全部过程中,才能保证 POCT 血糖仪测定结果的准确。

参考文献

[1] 李丽萍. 两种血糖仪的临床应用评价[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(10): 973-974.

[2] 丁红香, 张维策, 徐晓杰, 等. 即时检验血糖[J]. 医学研究杂志, 2006, 35(5): 85-86.

[3] 冯仁丰. 美国医院内非检验科进行葡萄糖 POCT 的管理要求介绍[J]. 上海医学检验, 1999, 14(3): 139-140.

[4] 何亚妮, 李海炜, 伍惠玲, 等. 88 台 4 种型号 POCT 血糖仪检测血糖结果的探讨[J]. 广西医科大学学报, 2012, 29(1): 85-86.

[5] 章秀兰. 简易血糖仪使用前培训的重要性[J]. 检验医学, 2004, 19(4): 327-329.

[6] 万本愿, 江青龙. POCT 的临床应用及存在问题[J]. 实验与检验医学, 2011, 29(4): 387-390.

[7] 黄祥芬. 即时检验(POCT)发展现状与应用[J]. 中外医学研究, 2011, 9(25): 154-156.

(收稿日期: 2012-06-18 修回日期: 2012-11-19)

(上接第 162 页)

pneumoniae from community-acquired pneumonia patients in Japan. [J] Eur J Clin Microbiol Infect Dis JT, 2007, 26(10): 739-742.

[6] 张俊勇, 孙益民, 沈华银. 苏北盐阜地区猪三大寄生虫病的发病率调查[J]. 肉品卫生, 1998, 10(1): 8-9.

[7] 李碧, 雷斌, 祝兴元. 联合检测尿微量白蛋白诊断糖尿病早期肾损害的意义[J]. 检验医学与临床, 2009, 12(6):

970-971.

[8] 沈道江, 蒋群, 叶芳, 等. 尿视黄醇结合蛋白与尿转铁蛋白诊断传染性单核细胞增多症早期肾损害的价值[J]. 浙江医学, 2007, 29(4): 309-310.

[9] 吴学飞, 巢国祥, 杨立坤. 尿微量清蛋白的测定及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(12): 7.

(收稿日期: 2012-06-11 修回日期: 2012-11-13)