

3 项联合检测对糖尿病肾病的早期临床诊断价值

陈贵莲(湖南省怀化市第五人民医院检验科 418000)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿微量清蛋白(UmALB)联合检测对糖尿病肾病(DN)的早期临床诊断价值。**方法** 对 95 例明确诊断为 2 型糖尿病的患者(根据尿常规蛋白分为两组:尿常规蛋白阴性组 58 例、尿常规蛋白阳性组 37 例)和 50 例健康对照者的血清 Cys C、 β_2 -MG、尿素(Urea)、肌酐(Cr)及 UmALB 水平进行检测。**结果** 血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 水平在两组患者不同分组与健康对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。尿常规蛋白阴性组的 Urea 和 Cr 水平与健康对照组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。尿常规蛋白阳性组的 Urea 和 Cr 水平明显高于尿常规蛋白阴性组和健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。比较两组患者的阳性检出率,发现尿常规蛋白阴性组的血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 阳性检出率均明显高于同组的 Urea 和 Cr 阳性检出率,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。尿常规蛋白阳性组的血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 阳性检出率与该组的 Urea 和 Cr 阳性检出率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。联合检测血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 水平对 DN 患者的早期临床诊断敏感度和准确度明显高于单项检测。**结论** 血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 在 DN 患者早期显著升高,三者联合检测对 DN 的早期临床诊断具有重要意义。

【关键词】 胱抑素 C; β_2 -微球蛋白; 尿微量清蛋白; 糖尿病肾病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.10.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)10-1205-03

Early diagnostic values of the joint measurements of serum cystatinC, β_2 -microglobulin and urinary mAlb in patients with diabetic nephropathy CHEN Gui-lian (Department of Clinical Laboratory, Huaihua City Fifth People's Hospital, Huaihua, Hunan 418000, China)

【Abstract】 Objective To explore the early diagnostic values of the joint measurements of serum cystatinC (Cys C), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and urinary microalbumin (UmALB) in patients with diabetic nephropathy. **Methods** The levers of Cys C, β_2 -MG, urea, crtinine (Cr) and UmALB in 95 patients with type 2 diabetes mellitus, including urine protein negative group (58 cases), the urine protein positive group (37 cases), and 50 healthy controls were measured. **Results** Serun Cys C, β_2 -MG and UmALB levels in the two groups of diabetic nephropathy patients were significantly higher than those in the healthy controls ($P < 0.01$). However, serum urea and Cr levels in the urine protein negative group and the healthy controls were no with significant differences ($P > 0.05$). Serum urea and Cr levels in the urine protein positive group were significantly higher than those in the urine protein negative group and healthy controls ($P < 0.01$). Positive rate of the two groups were compared, the positive rate of serum Cys C, β_2 -MG and UmALB were higher than the positive rate of serum urea and Cr in the urine protein negative group, and the differences were statistically significant ($P < 0.01$). However, the positive rate of serum Cys C, β_2 -MG and UmALB and the positive rate of serum urea and Cr were no with significant differences in the urine protein positive group ($P > 0.05$). The sensitivity and accuracy of the joint measurement of serum Cys C, β_2 -MG and UmALB levels were obviously better than those of a single measurement ($P < 0.01$). **Conclusion** Serum Cys C, β_2 -MG and UmALB concentrations in patients with diabetic nephropathy could significantly increased, and the early clinical diagnosis of the three combined measurements in patients with diabetic nephropathy have important significance.

【Key words】 cystatin C; β_2 -microglobulin; urinary microalbumin; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是指与糖尿病有直接关系的肾小球硬化症,临床特征为蛋白尿、渐进性肾损害、高血糖、水肿,晚期出现严重肾功能衰竭,是糖尿病患者的主要原因之一^[1]。DN的发展可分为 5 期: I 期为肾肥大和肾小球滤过期; II 期是“静息期”,肾组织学改变开始出现,尿清蛋白排泄率(UAER)正常,运动后可出现增高; III 期为早期 DN 期,主要特点是持续性微量清蛋白尿,即 UAER 为 30~300 mg/24 h,本期后期肾小球滤过率(GFR)开始下降; IV 期是临床 DN 期,特点是 UAER > 300 mg/24 h,也称为常量蛋白尿,约 1/3 的患者出现典型的 DN“三联征”,即大量蛋白尿、肾性水肿和高血压; V 期是肾功

能衰竭期^[2]。以前 DN 早期检测依赖于 UAER 试验,UAER 增加提示清蛋白经肾小球滤过增加,是微血管病变的标志。一旦 DN 发生,肾功能会迅速恶化。此时进行治疗仅能延缓疾病的进程,但不能停止或逆转肾损害,所以对 DN 的早期临床诊断显得尤为重要。本文就血清胱抑素 C(Cys C)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)及尿微量清蛋白(UmALB)联合检测对 DN 的早期临床诊断进行探讨,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 1 月至 2012 年 2 月在本院住院的 95 例 2 型糖尿病患者(患者均符合 2003 年世界卫生组织糖

尿病专家委员会制定的诊断新标准),根据尿常规蛋白分为两组:尿常规蛋白阴性组 58 例,平均年龄 48.6 岁;尿常规蛋白阳性组 37 例,平均年龄 52.3 岁。患者均排除其他原因引起的泌尿系统疾病及近期服用肾毒性药物史。另选同期在本院体检的 50 例健康人员,平均年龄 51.6 岁,排除肝脏、肾脏、内分泌和心脑血管疾病。所有患者和健康对照者年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 试剂与方法 所有患者入院时和健康对照者均抽取空腹静脉血,平行测定血清 Cys C、 β_2 -MG、尿素(Urea)、肌酐(Cr)水平,另取晨尿尿常规、UmALB。血清 Cys C 用胶乳增强免疫透射比浊法检测,试剂由武汉生之源生物科技有限公司生产;血清 β_2 -MG 用胶乳增强免疫比浊法检测,试剂由宁波美康生物科技有限公司生产;Urea 用酶促耦联法检测,Cr 用肌氨酸氧化酶法检测,Urea、Cr 试剂均由北京莱帮生物技术有限公司生产。四者检测均在 Beckman AU680 全自动生化分析仪上完成。UmALB 用速率散射比浊法在 Immage 特种蛋白分析仪上检测,试剂由美国贝克曼公司生产。尿常规用 Urit 尿干化

学分析仪检测。

1.3 血清 Cys C、 β_2 -MG、Urea、Cr 及 UmALB 的异常标准 血清 Cys C >1.50 mg/L 为异常,血清 β_2 -MG >3.00 mg/L 为异常,Urea >8.30 mmol/L 为异常,Cr >97.00 μ mol/L 为异常,UmALB >20.00 mg/L 为异常。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS11.0 统计学软件包处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验进行分析。计数资料采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者和健康对照者血清 Cys C、 β_2 -MG、Urea、Cr 及 UmALB 水平比较 见表 1。血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 在两组患者及健康对照者之间差异均有统计学意义($P<0.01$),但尿常规蛋白阴性组血清 Urea、Cr 水平和健康对照组之间差异无统计学意义($P>0.05$),尿常规蛋白阳性组血清 Urea、Cr 和尿常规蛋白阴性组及健康对照组之间差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表 1 各组血清 Cys C、 β_2 -MG、Urea、Cr 及 UmALB 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Cys C(mg/L)	β_2 -MG(mg/L)	UmALB(mg/L)	Urea(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
尿常规蛋白阳性组	37	6.01 \pm 1.87 Δ^*	5.16 \pm 1.24 Δ^*	357.6 \pm 34.4 Δ^*	14.61 \pm 5.33 Δ^*	327.7 \pm 83.30 Δ^*
尿常规蛋白阴性组	58	2.98 \pm 0.83 Δ	3.08 \pm 0.35 Δ	26.3 \pm 5.7 Δ	5.32 \pm 0.83	72.6 \pm 9.01
健康对照组	50	0.95 \pm 0.20	0.68 \pm 0.21	8.5 \pm 3.0	5.02 \pm 0.78	64.7 \pm 8.86

注:与健康对照组比较, $\Delta P<0.01$;与尿常规蛋白阴性组比较,* $P<0.01$ 。

2.2 两组患者血清 Cys C、 β_2 -MG、Urea、Cr 及 UmALB 的异常检出率比较 见表 2。尿常规蛋白阴性组血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 阳性检出率与同组的 Urea、Cr 阳性检出率比较,差异均有统计学意义($P<0.01$),但尿常规蛋白阳性组血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 阳性检出率与同组的 Urea、Cr 阳性检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 两组患者血清 Cys C、 β_2 -MG、Urea、Cr 及 UmALB 阳性检出率比较(%)

组别	n	Cys C	β_2 -MG	UmALB	Urea	Cr
尿常规蛋白阴性组	58	53.4	50.0	51.7	13.8	15.5
尿常规蛋白阳性组	37	86.5	83.3	86.5	81.1	81.1

2.3 各检测指标对患者的早期临床诊断符合率 见表 3。血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 联合检测敏感度和诊断符合率明显高于单项检测,差异均有统计学意义($P<0.01$)。

表 3 3 项单项与联合检测诊断符合率比较(%)

项目	敏感度	特异度	诊断符合率
Cys C	83.6	64.7	66.3
β_2 -MG	78.9	60.5	63.2
UmALB	76.2	56.3	65.3
Cys C+ β_2 -MG+UmALB	94.6	61.9	82.1

3 讨 论

3.1 DN 是糖尿病常见的微血管并发症之一,也是糖尿病患

者的主要死因之一。早期 DN 常无临床症状,尿常规和常规肾功能检测多无异常,对糖尿病患者及早进行诊断并且适当干预治疗,可使肾脏病变发生逆转,这对控制糖尿病患者的病情发展具有重要意义。

3.2 血清 Cys C 生成速率恒定,排泄决定于 GFR,不受性别、年龄、饮食、炎症反应等其他因素影响,能灵敏、准确地反映肾功能损害,可作为检测肾功能的理想指标[3-4]。李莉等[5]证实肾小球滤过功能轻微损害的患者,血清 Cys C 水平比尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)水平更能反映肾小球滤过功能的损害,是早期诊断肾小球滤过功能受损的敏感指标。在肾功能不全的中、重度损害组中,Cys C 水平与 BUN、SCr 水平高度相关,说明血清 Cys C 水平在不同肾脏损害时都能准确判断。血清 Cys C 的敏感性高,其阳性检出率在单纯糖尿病组及糖尿病早期肾损害组与 BUN、SCr 的阳性检出率比较,差异均有统计学意义,在早期肾损害阶段其阳性检出率高达 50% 以上[6]。本研究结果发现,尿常规蛋白阴性组血清 Cys C 水平明显高于健康对照组,其阳性检出率也明显高于同组的 Urea 和 Cr,与上述结果相符。人体除成熟红细胞和胎盘滋养层细胞以外,所有有核细胞都有 β_2 -MG,淋巴细胞表面尤为丰富。 β_2 -MG 相对分子质量小,易于由肾小球滤过,但几乎全部由近曲小管重吸收,因此健康人血和尿液中 β_2 -MG 含量很低。血清 β_2 -MG 在体内的代谢特点表明其是一项理想的反映肾小球滤过和肾小管重吸收功能的良好指标,其生成浓度稳定,各组织生成不受年龄、性别、肿瘤、免疫性和内分泌的影响。DN 引起肾小球滤过功能下降,肾小管重吸收功能受损,导致血清中 β_2 -MG 水平升高。杨从茂[7]研究发现, β_2 -MG 是比 SCr 更为敏感的指

标, β_2 -MG 是一项敏感、准确、可靠的反映肾功能早期损害的指标, 对于临床上早期发现糖尿病肾脏受损和肾功能改变具有指导意义。本研究发现, β_2 -MG 在早期 DN 的水平及检出率较 Urea、Cr 水平及检出率高, 与上述结果相符。UmALB 是指常规方法难以检出的一些尿蛋白, 正常情况下尿液中蛋白质含量很低, 在肾小球病变的早期, 尿液中清蛋白就会轻微增加, 并且出现时间早于尿蛋白定性阳性及其他临床指征出现之前, 是肾脏疾病的早期诊断指标, 其升高程度与肾小球受损程度有关^[8]。血清 Cys C 和 UmALB 联合检测可提高糖尿病早期肾功能损害检出率, 有利于糖尿病继发性肾功能损害的早期预防和治疗^[9]。本研究结果发现, 尿常规蛋白阴性组 UmALB 水平明显高于健康对照组, 其阳性检出率也明显高于同组的 Urea、Cr 阳性检出率, 充分说明了 UmALB 在 DN 患者早期临床诊断中的作用。

3.3 本研究发现, 血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 在尿常规蛋白阴性组其水平和阳性检出率均明显高于健康对照组, 说明尿常规蛋白阴性患者早已存在肾损害, 此时患者尿常规蛋白定性为阴性, 血 Urea、Cr 均正常, 是治疗的关键时期, 及时正确的治疗可以阻止 DN 的进展, 甚至可以逆转 DN 的病理改变。本研究结果充分证明了血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 可作为 DN 的早期临床诊断指标, 其优点明显高于一般肾功能检测指标 (Urea、Cr)。另外, 本文就血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 进行了联合检测, 结果发现其对 DN 的早期临床诊断敏感度和准确度大大提高。

总之, 血清 Cys C、 β_2 -MG 及 UmALB 可作为 DN 的早期临床诊断指标, 其三者联合检测可大大提高 DN 的早期临床诊

断敏感度和准确度, 具有重要临床意义。

参考文献

[1] 周焱, 吴月平. 尿微量蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(19): 2342-2343.
 [2] 丛玉隆, 尹一兵, 陈瑜. 检验医学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 623.
 [3] 汤树庆, 陈雪功. 糖尿病肾病的早期诊断研究进展[J]. 安徽预防医学杂志, 2008, 14(1): 37-39.
 [4] 方一卿, 马骏, 沈汉超, 等. 血清胱抑素 C 评价慢性肾脏病患者早期肾损害的临床研究[J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2007, 8(3): 145-148.
 [5] 李莉, 刘凌云, 赵元明, 等. 测定血清胱抑素 C 在肾脏疾病中的诊断价值[J]. 中华全科医学, 2011, 9(3): 457-458.
 [6] 任小英, 李晓芳, 徐春林, 等. 血清胱抑素 C 与尿素氮和肌酐在糖尿病肾病中的比较分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(13): 13-15.
 [7] 杨从茂. β_2 -微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(11): 1358-1359.
 [8] 涂植光. 临床检验生物化学[M]. 北京: 高等教育出版社, 2006: 203.
 [9] 何凌志. 血清胱抑素 C 联合尿微量清蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(9): 1057-1058.

(收稿日期: 2012-11-06)

(上接第 1204 页)

总数。

总之, 采用 RQ-PCR 方法跟踪检测 PML-RAR α 可早期发现分子生物学复发情况, 及时干预治疗避免血液学复发。PML-RAR α 表达水平与病情进展相一致, 应根据 MRD 水平正确评价治疗效果, 预测预后, 制订个体化治疗方案。

参考文献

[1] Lo Coco F, Diverio D, Falini B, et al. Genetic diagnosis and molecular monitoring in the management of acute promyelocytic leukemia[J]. Blood, 1999, 94(1): 12-22.
 [2] Grimwade D, Lo Coco F. Acute promyelocytic leukemia: a model for the role of molecular diagnosis and residual disease monitoring in directing treatment approach in acute myeloid leukemia[J]. Leukemia, 2002, 16(10): 1959-1973.
 [3] Melo RA, de Vasconcellos JF, Melo FC, et al. PML-RARalpha fusion gene transcripts and biological features in acute promyelocytic leukemia patients [J]. Clin Lab Haematol, 2006, 28(2): 126-129.
 [4] Reiter A, Lengfelder E, Grimwade D. Pathogenesis, diagnosis and monitoring of residual disease in acute promyelocytic leukaemia [J]. Acta Haematol, 2004, 112(1/2): 55-67.
 [5] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京: 科学出版社, 2007: 134-135.

[6] 蔡莹, 张迎媚, 李金梅, 等. 急性早幼粒细胞白血病亚砷酸治疗后的微量残留病检测[J]. 中华血液学杂志, 2009, 30(9): 637-638.
 [7] 赵峻峰, 李华, 王立新. 急性早幼粒细胞白血病融合基因荧光定量动态检测的临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30(18): 2571-2573.
 [8] González M, Barragán E, Bolufer P, et al. Pretreatment characteristics and clinical outcome of acute promyelocytic leukaemia patients according to the PML-RAR alpha isoforms: a study of the PETHEMA group [J]. Br J Haematol, 2001, 114(1): 99-103.
 [9] Beillard E, Pallisgaard N, van der Velden VH, et al. Evaluation of candidate control genes for diagnosis and residual disease detection in leukemic patients using 'real-time' quantitative reverse-transcriptase polymerase chain reaction (RQ-PCR)-a Europe against Cancer program [J]. Leukemia, 2003, 17(12): 2474-2486.
 [10] Schnittger S, Weissner M, Schoch C, et al. New score predicting for prognosis in PML-RARA⁺, AML1-ETO⁺, or CBFMBYH11⁺ acute myeloid leukemia based on quantification of fusion transcripts[J]. Blood, 2003, 102(8): 2746-2755.

(收稿日期: 2012-10-26 修回日期: 2012-12-28)