

尿胱抑素 C 和微量清蛋白联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值

高海锋¹, 乔 芬² (陕西省宝鸡市中心医院: 1. 检验科; 2. 小儿科 721008)

【摘要】 目的 探讨尿胱抑素 C(Cys-C)和微量清蛋白(mAlb)联合检测对糖尿病肾病(DN)的早期诊断价值, 为早诊断、早治疗提供依据。方法 采用免疫透射比浊法对 170 例 DN 患者和 100 例健康体检者的尿 Cys-C 和 mAlb 的水平进行测定, 同时在尿分析仪上对尿蛋白进行定性测定, 并对结果进行统计学分析。结果 尿蛋白阳性组和尿蛋白阴性组尿 Cys-C 和 mAlb 均高于健康对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 尿蛋白阳性组尿 Cys-C 和 mAlb 显著高于尿蛋白阴性组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。结论 检测尿 Cys-C 和 mAlb 对 DN 的早期诊断具有重要的临床价值, 值得在临床上应用和推广。

【关键词】 糖尿病肾病; 胱抑素 C; 微量清蛋白; 早期诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.07.037 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)07-0940-02

尿微量清蛋白(mAlb)对糖尿病肾病(DN)的早期诊断价值已被众多学者证实, 而尿胱抑素 C(Cys-C)对 DN 的诊断价值却少有报道。作者选择 170 例 DN 患者和 100 例健康体检者的资料进行分析, 探讨尿 Cys-C 和 mAlb 联合检测对早期 DN 的诊断价值, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 4 月至 2013 年 4 月本院肾病内科和内分泌科患者的病历资料共计 170 例, 糖尿病的诊断标准采用 1999 年世界卫生组织(WHO)制定的糖尿病诊断标准。根据尿蛋白定性结果, 将其分为尿蛋白阳性组和尿蛋白阴性组, 其中尿蛋白阳性组 92 例, 男 54 例, 女 38 例, 年龄 5~76 岁, 平均 46 岁; 尿蛋白阴性组 78 例, 男 42 例, 女 36 例, 年龄 8~78 岁, 平均 43 岁。两组一般资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。同时选择本院健康体检者 100 例作为健康对照组, 均为无肾脏疾病史及临床症状和基础疾病的健康人群, 其中男 56 例, 女 44 例, 年龄 11~78 岁, 平均 51 岁。

1.2 排除标准

1.2.1 通过 B 超、尿成渣镜检和尿细菌培养等方法排除尿路感染所引起的尿蛋白阳性者。

1.2.2 排除严重感染、高血压、高血脂、高尿酸血症、糖尿病急性并发症、血液病、泌尿系感染、肝功能不全、肾脏原发疾病或非糖尿病引起的肾脏疾病, 因其他疾病服药或输液引起的肾毒性损伤的病例, 并排除溶血及脂血的标本。

1.2.3 排除测定前曾使用大剂量糖皮质激素的患者。

1.2.4 排除甲状腺功能亢进或减低者。

1.3 诊断标准 尿 Cys-C 参考值为 0.08~0.13 mg/L, 尿 mAlb 参考值为 0~30 mg/L^[1]。

1.4 方法 收集患者及健康体检者的晨尿两管, 各 10 mL, 其中一管 3 500 r/min 离心 10 min 后, 采用免疫透射比浊法在奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪上检测尿 Cys-C 和 mAlb, 试剂由浙江康特生物科技有限公司提供。另一管在迪瑞 H-500 尿液干化学分析仪上进行尿蛋白定性试验, 干化学试纸条由长春迪瑞医疗科技股份有限公司提供。严格按照仪器标准化操作规程和试剂说明书进行操作。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件和 Excel 表格进行数据处理和统计学分析, 尿 Cys-C 和 mAlb 的测定结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间分析采用方差检验; 各组阳性率的比较采用 χ^2 检

验, 检测水准为 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组尿 Cys-C 和 mAlb 的测定结果 尿蛋白阳性组和尿蛋白阴性组尿 Cys-C 和 mAlb 均高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 尿蛋白阳性组尿 Cys-C 和 mAlb 显著高于尿蛋白阴性组, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 各组尿 Cys-C 和 mAlb 的结果(mg/L, $\bar{x} \pm s$)

| 组别 | n | Cys-C | mAlb |
|--------|-----|---------------------------|-----------------------------|
| 尿蛋白阳性组 | 92 | 6.14 ± 1.62 ^{ab} | 86.40 ± 21.80 ^{ab} |
| 尿蛋白阴性组 | 78 | 1.82 ± 0.45 ^a | 38.50 ± 9.20 ^a |
| 健康对照组 | 100 | 0.09 ± 0.03 | 7.40 ± 1.80 |

注: 与健康对照组比较, ^a $P < 0.01$; 与 II 组比较, ^b $P < 0.01$ 。

2.2 II 组尿 Cys-C 和 mAlb 单独及联合检测的阳性率比较 Cys-C+mAlb 阳性率为 93.59% (73/78), 显著高于 Cys-C 阳性率 [60.26% (47/78)] 和 mAlb 阳性率 [41.03% (32/78)], 差异有统计学意义($P < 0.01$)。

3 讨论

早期 DN 具有一定的隐匿性和可逆性, 如若能做到早期诊断并及时对症治疗, 便可延缓甚至逆转 DN 的发展。因此, 早诊断并采取行之有效的措施是降低 DN 患者病死率、提高患者生命质量和生活质量的关键所在^[2]。由于 DN 患者早期多无自觉症状, 再加上目前临床上常用于检测肾功能的指标如尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)等易受肾内外因素的影响而有一定的局限性^[3]。造成这种局限性的原因在于肾脏有强大的储备能力和代偿能力, 在肾小球受损早期或轻度受损时, 血中 BUN、Cr 仍可维持在正常水平, 只有在严重肾小球损害, 肾小球滤过率降低 50% 以下时, BUN、Cr 浓度才明显升高, 因此不适于 DN 的早期诊断。近年来的研究发现, mAlb 能反映早期肾小球损害, 可用于早期肾病及 DN 的早期诊断而被广大学者认同。mAlb 是反映肾小球微血管病变早期的客观指标, 并可用于评估糖尿病患者发生肾并发症的危险度^[4]。当肾小球发生病变时, mAlb 滤过量超过肾小管的重吸收能力, 大量 mAlb 即被从尿中检出, 并且升高程度与肾损伤程度密切相关。众多的研究已经证实, 尿 mAlb 是反映肾小球疾病和损伤的一个非常敏感的指标, 在病变早期即可有明显的改变^[5]; 再加上其较高的灵敏度, 使得尿 mAlb 成为预测早期 DN 的重要指标^[6]。24 h 尿 mAlb 作为目前临床上用于诊断早期 DN

的金指标,但存在留取标本繁琐、患者留取样本不规范及受外源性蛋白(如经期血、白带、细菌)的影响,而造成检验分析前质量控制不合格的状况。本研究结果显示,尿蛋白阳性组尿 mAlb 的水平为(86.40±21.80)mg/L,尿蛋白阴性尿 mAlb 的水平为(38.50±9.20)mg/L,其差异具有统计学意义($P<0.01$)。健康对照组尿 mAlb 的水平为(7.40±1.80)mg/L,尿蛋白阳性组和尿蛋白阴性组与健康对照组相比较,其差异亦具有统计学意义($P<0.01$),这与刘程远等^[7]通过研究 96 例糖尿病患者尿 mAlb 后的结果相一致。同时,随病情加重和病程的延长,尿 mAlb 水平逐渐增高。虽然尿 mAlb 对早期 DN 的诊断敏感度较高,但仍存在易受尿路感染、酮症状态、营养状况、女性月经期、运动及血压等因素的影响,故其特异度较差,若单独用来诊断 DN,误诊率较高^[8]。

在以往报道中,有关 DN 与 Cys-C 相关性的研究均是以患者血清作为研究标本。如高海锋等^[9]通过 76 例早期 DN 患者的病历资料后发现,血清 Cys-C 是反映肾小球滤过功能受损的一个更可靠而敏感的指标。曹龙翎等^[10]通过 74 例尿蛋白阳性及 161 例尿蛋白阴性的糖尿病患者的资料研究后得知,Cys-C 阳性率远高于血 Cr,敏感性与尿 mAlb 相当,是早期诊断糖尿病肾损伤的可靠指标。Zhang 等^[11]在证明血清 Cys-C 不受代谢影响的同时,还证实优于血清 Cr,而用于作为评价 DN 患者高灌注阶段和终末期肾功能不全阶段肾小球滤过率的指标。Jeon 等^[12]也证实,不同蛋白尿水平的患者血清 Cys-C 浓度间差异有统计学意义($P<0.05$),且随患者尿蛋白水平不断增多,血清和尿 Cys-C 水平均逐渐增加。因此,血清 Cys-C 对于诊断早期 DN 是一个更为敏感、可靠的内源性指标,在肾小球损害上具有更好的临床价值。依据上述学者的研究成果,并结合 Cys-C 的分子结构、产生机制及生理代谢特点,作者推测,尿 Cys-C 作为肾脏代谢的终末代谢产物,其 24 h 生成持续且恒定,是一种反映肾近曲小管重吸收功能较敏感而又特异的内源性蛋白。由于肾小管是 Cys-C 代谢清除的惟一部位,一旦近端肾小管功能出现异常,尿 Cys-C 在肾小管的重吸收和分解就随之减低,尿中的排出就会增多^[13]。Nakai 等^[14]通过大量试验论证得出,尿 Cys-C 是肾脏疾病最具特征性的肾小管源性蛋白。本研究结果显示,尿蛋白阳性组尿 Cys-C 的水平为(6.14±1.62)mg/L,尿蛋白阴性尿 Cys-C 的水平为(1.82±0.45)mg/L,健康对照组尿 Cys-C 的水平为(0.09±0.03)mg/L,尿蛋白阳性组和尿蛋白阴性组尿 Cys-C 水平显著高于健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$);尿蛋白阳性组与尿蛋白阴性组相比较,差异亦具有统计学意义($P<0.01$)。因此,尿 Cys-C 检测可用于早期 DN 的诊断。这与文凯良和彭佑铭^[15]的研究结果相近。鉴于尿 Cys-C 具有来源稳定、浓度大小只与肾小管重吸收功能相关、24 h 昼夜变化幅度小、尿中稳定性高、检测方法成熟、检测成本低、无创伤等优点,可以通过检测尿 Cys-C 来反映早期 DN 肾小管的损伤。本研究结果进一步显示,尿 Cys-C 单独检测 DN 的阳性率为 60.26%,尿 mAlb 单独检测 DN 的阳性率为 41.03%,而尿 Cys-C 和 mAlb 联合检测早期 DN 的阳性率为 93.59%,二者联合检测 DN 的阳性率显著高于单项 Cys-C 或 mAlb 检测的阳性率,差异具有统计学意义($P<0.01$)。因此,二者联合检测可提高检测的灵敏度,对于筛查和诊断早期 DN 具有十分重要的价值。

总之, DN 是糖尿病严重的慢性微血管并发症之一,也是

糖尿病患者最主要的死亡原因。本研究发现,尿蛋白阳性患者尿 Cys-C 和 mAlb 已极度升高,而尿蛋白阴性患者,通过检测尿 Cys-C 和 mAlb,其水平在绝大部分患者中也明显升高,如果仅采用 BUN、Cr、内生肌酐清除率等指标检测 DN,则绝大多数患者不能做到早期诊断而延误治疗。因此,尿 Cys-C 和 mAlb 联合检测对糖尿病早期肾损伤的诊断具有重要的临床价值,可为其早诊断、早治疗及病情评估提供依据,值得在临床上应用和推广。

参考文献

- [1] 向礼贤. 血清胱抑素 C 检测与疾病[J]. 四川医学, 2004, 25(11):1258-1259.
- [2] Hu C, Jia W, Zhang R, et al. Effect of RBP4 gene variants on circulating RBP4 concentration and type 2 diabetes in a Chinese population[J]. Diabet Med, 2008, 25(1):11-18.
- [3] 黄向阳, 王英, 刘倩, 等. 血清胱抑素 C 检测与肾功能关系的临床研究[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(6):801-802.
- [4] 欧阳涓, 姜悦. 肾脏的损伤性诊断[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(8):877-880.
- [5] 周芹, 陈立松. 尿微量白蛋白及 β_2 -微球蛋白检测对糖尿病肾病早期诊断的价值探讨[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(4):405-406.
- [6] 陈燕, 赵敏, 张家红, 等. 尿微量蛋白检查对糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(9):562-564.
- [7] 刘程远, 刘静, 刘宁, 等. 尿液微量白蛋白和视黄醇结合蛋白的检测在糖尿病肾病诊断中的价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2010, 17(6):361-363.
- [8] 程苏琴, 朱美财. 尿微量白蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(7):740-741.
- [9] 高海锋, 乔芬, 王静. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 和高半胱氨酸联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16):2089-2090.
- [10] 曹龙翎, 黎雪英, 林梓波, 等. 尿微量白蛋白和血清胱抑素 C 联合检测对评估 2 型糖尿病患者早期肾损伤的价值[J]. 新乡医学院学报, 2013, 30(4):304-305.
- [11] Zhang PP, Zhan JF, Xie HL, et al. Evaluation of glomerular filtration rate using cystatin C in diabetic patients analysed by multiple factors including tubular function[J]. J Int Med Res, 2010, 38(2):473-483.
- [12] Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(2):258-263.
- [13] Uchida K, Gotoh A. Measurement of cystatin-C and creatinine in urine[J]. Clin Chim Acta, 2002, 323:121-128.
- [14] Nakai K, Kikuchi M, Omori S, et al. Evaluation of urinary cystatin C as a marker of renal dysfunction[J]. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 2006, 48(5):407-415.
- [15] 文凯良, 彭佑铭. 尿液 Cys C 在肾病早期诊断中的应用价值[J]. 实用预防医学, 2011, 18(4):711-712.