

- through Gprc6a[J]. Diabetes, 2014, 63(9):1021-1031.
- [7] WINHOFFER Y, HISURYA A, TURA A, et al. Osteocalcin is related to enhanced insulin secretion in gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2010, 33(1):139-143.
- [8] 王劲群. 特发性身材矮小儿童血清骨碱性磷酸酶和骨钙素的测定及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2008, 23(21):2987-2988.
- [9] MIZOKAMI A, YASUTAKE Y, GAO J, et al. Osteocalcin induces release of glucagon-like peptide-1 and thereby stimulates insulin secretion in mice[J]. PLoS One, 2013, 8(1):e57375.
- [10] FERRON M, WEI J, YOSHIZAWA T, et al. Insulin signaling in osteoblasts integrates bone remodeling and energy metabolism[J]. Cell, 2010, 142(31):296-308.
- [11] FULZELE K, RIDDLE R C, DIGIROLAMO D J, et al. Insulin re-ceptor signaling in osteoblasts regulates post-natal bone acquisition and body composition[J]. Cell, 2010, 142(31):309-319.
- [12] BADOR K M, WEE L D, HALIM S A, et al. Serum osteocalcin in subjects with metabolic syndrome and central obesity[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(Suppl 1):S42-S45.
- [13] HU W W, KE Y H, HE J W, et al. Serum osteocalcin levels are inversely associated with plasma glucose and body mass index in healthy Chinese women[J]. Acta Pharmacol Sin, 2014, 35(12):1521-1526.

(收稿日期:2018-03-20 修回日期:2018-06-05)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.17.029

血清 RBP、ADPN、NGAL、Cys C、 α_1 -MG 与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病肾病的相关性*

李元宽¹, 彭方毅¹, 邬红雨¹, 禹小凤^{1△}, 李润芝²
(重庆市垫江县中医院:1. 检验科;2. 皮肤科 408300)

摘要:目的 探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)、脂联素(ADPN)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、胱抑素 C(Cys C)与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病肾病的相关性。方法 选择 2014 年 2 月至 2016 年 9 月确诊为 2 型糖尿病的 60 例患者作为糖尿病组(G2 组),选择同期确诊为 2 型糖尿病合并早期肾病的 60 例患者作为 G3 组,选择同期确诊为 2 型糖尿病合并晚期肾病的 60 例患者作为 G4 组,选择同期健康体检者 60 例作为健康对照组(G1 组)。同时检测 4 组研究对象的血清 RBP、ADPN、NGAL、 α_1 -MG、Cys C、空腹血糖(FBG)和空腹胰岛素(FINS)水平并进行比较。结果 G3 组和 G4 组患者血清 RBP、NGAL、 α_1 -MG、Cys C 水平和胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)均明显高于 G1 组和 G2 组($P<0.05$);G4 组患者的血清 RBP、NGAL、 α_1 -MG、Cys C 水平和 HOMA-IR 均明显高于 G3 组($P<0.05$);G2 组、G3 组、G4 组患者 ADPN 水平均明显低于 G1 组($P<0.05$);G2 组、G3 组、G4 组患者 ADPN 水平差异均有统计学意义($P<0.05$)。G3 组和 G4 组患者血清 RBP、ADPN、NGAL、 α_1 -MG、Cys C 指标灵敏度均超过 80.00%,联合检测灵敏度均超过 95.00%;G3 组联合检测明显高于各单项指标检测结果,差异有统计意义($P<0.05$),但 G4 组差异无统计学意义($P>0.05$)。G3 联合检测的特异度为 88.33%(53/60)。结论 血清 RBP、ADPN、NGAL、 α_1 -MG、Cys C 与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病肾病具有一定的相关性,血清 RBP、ADPN、NGAL、 α_1 -MG、Cys C 联合检测能提高 2 型糖尿病肾病早期患者的检出率,其指标变化对 2 型糖尿病肾病的早期诊断、治疗监测、预后判断均具有较好的临床价值。

关键词:2 型糖尿病肾病; 视黄醇结合蛋白; 脂联素; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; α_1 -微球蛋白; 胱抑素 C; 胰岛素抵抗

中图分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)17-2618-03

糖尿病肾病是 2 型糖尿病常见的慢性并发症之一,发病率为 20%~40%,严重影响了 2 型糖尿病患者的生活质量,已成为 2 型糖尿病致残、致死的主要原因,若在发病早期不加以有效干预治疗,可最终发展为终末期肾病,危及患者生命安全^[1]。现探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)、脂联素(ADPN)、中性粒细胞

明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、胱抑素 C(Cys C)与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病肾病的相关性,为临床诊治提供参考依据。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 2 月至 2016 年 9 月该

* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)子课题(2014AA022304)。

△ 通信作者, E-mail:304897843@qq.com。

院门诊、住院的 2 型糖尿病患者 180 例,健康体检者 60 例。2 型糖尿病组 60 例(G2 组),男 32 例,女 28 例,年龄 42~72 岁,平均年龄(56.21±8.15)岁。2 型糖尿病合并早期肾病组 60 例(G3 组),男 27 例,女 33 例,年龄 43~71 岁,平均年龄(56.64±7.98)岁。2 型糖尿病合并晚期肾病组 60 例(G4 组),男 28 例,女 32 例,年龄 41~73 岁,平均年龄(56.37±8.28)岁。健康对照组 60 例(G1 组),男 34 例,女 26 例,年龄 38~75 岁,平均年龄(55.18±8.34)岁。4 组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计意义($P>0.05$),具有可比性。病情判断标准参照 WHO《糖尿病诊断标准(1990 年)》。G1 组 24 h 尿清蛋白排泄率正常,均排除心脑血管疾病、糖尿病、肝肾功能疾病、高血压、各种急慢性感染病等;G2 组 24 h 尿清蛋白排泄率 $<20\text{ }\mu\text{g/min}$;G3 组 24 h 尿清蛋白排泄率为 $20\sim 200\text{ }\mu\text{g/min}$;G4 组 24 h 尿清蛋白排泄率 $>200\text{ }\mu\text{g/min}$ 。G2 组、G3 组、G4 组均排除各种急慢性感染病、各种肿瘤、肝肾功能疾病(G3 组和 G4 组糖尿病肾病除外)、免疫系统疾病、甲状腺功能亢进、血液系统疾病等。本研究通过该院伦理委员会批准,参与研究者知情同意。

1.2 标本收集 分别采集 4 组研究对象清晨空腹静脉血 3.0 mL,离心收集血清待检。标本均排除溶血、污染、脂血。

1.3 仪器与试剂 仪器为 Freedom Evolyze 全自动酶免分析仪,由瑞士 Tecan Schweiz AG 公司提供。试剂为脂联素测定试剂盒,采用酶联免疫吸附双抗体夹心法,由上海抚生实业有限公司提供。血清 RBP、 α_1 -MG、Cys C 检测采用化学法,试剂由北京九强公司提供,NGAL 检测采用化学法,试剂由上海科华公司提供,实验均在贝克曼 AU640 全自动生化分析仪上测定完成。空腹胰岛素水平(FINS)检测采用电化学发光法,仪器为罗氏 E601 化学发光仪,罗氏公司提供配套试剂。所有实验严格参照试剂说明书进行待检

标本测定。实验各指标质量控制均在控。24 h 尿清蛋白排泄率:受试者均于采血前 1 d 晨 7:00 时开始留取 24 h 尿,使用斑点胶体金法测定尿清蛋白浓度。血糖、血脂、肾功能检测在美国贝克曼 DXC800 全自动生化分析仪上进行;糖化血红蛋白采用高效液相色谱法检测,仪器为 D10 糖化血红蛋白测试系统,由美国 Bio-Rad Laboratoriest,Inc 公司提供。

1.4 结果判断 RBP 参考范围为男 36.0~72.0 mg/L,女 22.0~53.0 mg/L;NGAL 参考范围 31~180 ng/mL; α_1 -MG 参考范围为 10~30 mg/L,Cys C 参考范围 $<1.03\text{ mg/L}$ 。超过参考范围上限表示结果阳性,联合检测时 1 个或 2 个指标超过参考范围上限表示结果阳性,2 个指标均在参考范围表示结果阴性。胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)=(FBG×FINS)/22.5,HOMA-IR <3.8 认为具有较低的 IR, >3.8 则是升高的 IR^[1]。体质指数(BMI)=体质量(kg)/身高(m²)。

1.5 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较使用 t 检验,计数资料以例数或百分率表示,组间比较应用 χ^2 检验,相关性采用 Spearman 相关分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组研究对象检测结果比较 G3 组和 G4 组患者血清 RBP、NGAL、 α_1 -MG、Cys C、HOMA-IR 均明显高于 G1 组和 G2 组,差异均有统计意义($P<0.05$);G4 组患者血清 RBP、NGAL、 α_1 -MG、Cys C、HOMA-IR 均明显高于 G3 组,差异均有统计意义($P<0.05$);G2 组、G3 组、G4 组患者 ADPN 水平明显低于 G1 组,差异有统计意义($P<0.05$);G2 组 ADPN 水平明显低于 G3 组和 G4 组,差异有统计意义($P<0.05$);G4 组 ADPN 水平明显高于 G3 组,差异有统计意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组研究对象检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数(<i>n</i>)	RBP(mg/L)	ADPN	NGAL(ng/mL)	α_1 -MG(mg/L)	Cys C(mg/L)	HOMA-IR
G1 组	60	52.1±5.6	8.6±2.1	69.4±5.7	19.3±4.2	0.54±0.12	1.6±0.3
G2 组	60	59.4±4.9	4.7±1.3 ^c	73.1±6.3	18.6±5.0	0.58±0.09	6.1±1.8
G3 组	60	89.3±6.7 ^a	5.5±1.2 ^{cd}	224.6±8.4 ^a	48.7±6.2 ^a	2.1±0.5 ^a	8.5±1.7 ^a
G4 组	60	97.1±5.8 ^a	6.8±1.4 ^{cde}	312.5±7.8 ^a	65.8±5.7 ^a	3.8±0.4 ^a	9.3±1.8 ^a

注:与对应 G1 组和 G2 组分别比较,^a $P<0.05$;与对应 G3 组分别比较,^b $P<0.05$;与 G1 组分别比较,^c $P<0.05$;与对应 G2 组分别比较,^d $P<0.05$;与对应 G3 组比较,^e $P<0.05$

表 2 各检测指标的灵敏度和特异度比较[$n(\%)$]

组别	例数(<i>n</i>)	RBP	ADPN	NGAL	α_1 -MG	Cys C	联合检测
G3 组	60	49(81.7) ^f	50(83.3) ^f	48(80.0) ^f	49(81.7) ^f	51(85.0) ^f	57(95.0)
G4 组	60	56(93.3) ^g	57(96.0) ^g	56(93.3) ^g	56(93.3) ^g	58(96.7) ^g	58(96.7)

注:与对应联合检测结果分别比较,^f $P<0.05$,^g $P>0.05$

2.2 各检测指标的灵敏度和特异度比较 G3 组和 G4 组患者血清 RBP、ADPN、NGAL、 α_1 -MG、Cys C

指标的灵敏度均超过 80.00%,联合检测灵敏度均超过 95.00%;G3 组联合检测明显高于各单项指标检测结果,差异有统计意义($P<0.05$),但 G4 组差异无统计学意义($P>0.05$)。G3 联合检测的特异度为 88.33%(53/60)。见表 2。

3 讨 论

糖尿病肾病是临床常见的导致糖尿病患者病死的主要原因之一,2 型糖尿病患者由于长期处于高血糖状态,致使肾脏受损的概率明显高于健康者几倍,早期肾损伤如果未得到及时有效的确诊、干预治疗,易引起患者肾脏出现不可逆的损伤,严重者可导致肾功能衰竭从而威胁生命安全^[2]。因此,2 型糖尿病患者肾损伤的早发现、早治疗非常重要。

RBP 是一种由脂肪细胞分泌的小分子蛋白,有研究证明其水平变化与糖尿病肾病的发生、发展密切相关,对 2 型糖尿病肾病的辅助诊断、病情监控、预后效果判断均有积极的临床价值^[3-4]。ADPN 是 1995 年发现的胶原蛋白超家族成员^[5]。KOSHIMURA 等^[6]研究表明 ADPN 从尿液中排出,糖尿病肾病患者其水平显著升高,认为脂联素升高可能是因为肾脏对脂联素的清除能力下降所致。FUJITA 等^[7]研究显示,血液和尿液 ADPN 在 2 型糖尿病肾病患者体内均显著升高。NGAL 是一种共价于中性粒细胞的明胶酶,李一飞等^[8]动物实验研究证明,小鼠被诱导肾脏受损 1 h 后其 NGAL 水平明显高于正常小鼠,而且即使轻微的“亚临床”型肾缺血也可检测到其水平变化,因此 NGAL 对于早期急性肾损伤辅助诊断具有重要的临床价值。 α_1 -MG 和 Cys C 均是小分子蛋白,均报道与 2 型糖尿病肾病具有密切的相关性,能辅助诊断早期肾损伤^[9-10]。

本研究结果显示,G3 组和 G4 组患者血清 RBP、NGAL、 α_1 -MG、Cys C 水平和 HOMA-IR 均明显高于 G1 组和 G2 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);G4 组患者血清 RBP、NGAL、 α_1 -MG、Cys C、HOMA-IR 均明显高于 G3 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);G2 组、G3 组、G4 组患者 ADPN 水平均明显低于 G1 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);G2 组 ADPN 水平明显低于 G3 组和 G4 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),G4 组 ADPN 水平明显高于 G3 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),说明患者出现肾损伤时均有明显的各指标水平变化,呈现逐步升高趋势,对疾病的辅助诊断、病情监测、预后效果判断具有积极的临床参考价值,目前 2 型糖尿病肾病患者 ADPN 水平升高的机制还不完全明确,推测是由于患者肾功能不全而刺激 ADPN 产生或导致 ADPN 清除障碍,其来源为循环血液,可能是患者大量清蛋白尿阶段时 ADPN 升高是对机体的一种保护机制^[11]。G3 组和 G4 组患者血清 RBP、ADPN、NGAL、 α_1 -MG、Cys C 等指标的灵敏度均超过 80.00%,联合检测的灵敏度

均超过 95.00%,G3 组联合检测明显高于各单项指标检测结果,差异有统计意义($P<0.05$),但 G4 组差异无统计学意义($P>0.05$),G3 联合检测的特异度为 88.33%(53/60),说明各指标均有较好的灵敏度,且早期 2 型糖尿病肾病患者联合检测以上指标更有意义,具有较好的特异度,能有效降低漏诊率和误诊率,有利于临床对 2 型糖尿病肾病患者精准诊断。

综上所述,血清 RBP、ADPN、NGAL、 α_1 -MG、Cys C 与胰岛素抵抗及 2 型糖尿病肾病具有一定的相关性,血清 RBP、ADPN、NGAL、 α_1 -MG 和 Cys C 联合检测能提高 2 型糖尿病肾病早期患者的检出率,其指标变化对 2 型糖尿病肾病的临床诊断、病情治疗、预后判断均有较好的临床价值。

参考文献

- [1] KIMOTO E,SHOJI T,EMOTO M,et al. Effect of diabetes on uremic dyslipidemia[J]. J Atheroscler Thromb, 2002,9(6):305-313.
- [2] SAQUIB N,SAQUIB J,AHMED T,et al. Cardiovascular diseases and Type 2 Diabetes in Bangladesh:A systematic review and meta-analysis of studies between 1995 and 2010[J]. BMC Public Health, 2012,12(1):434-436.
- [3] 梁学颖,徐琪寿. 视黄醇结合蛋白分子生物学[J]. 生理科学进展,2000,31(3):277-279
- [4] YANG Q,GRAHAM T E,MODY N,et al. Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes[J]. Nature,2005,436(7049):356-362.
- [5] SCHERER P E,WILLIAMS S,FOGLIANO M,et al. A novel serum protein similar to C1q,produced exclusively in adipocytes[J]. J Biol Chem,1995,270(45):2646-2649.
- [6] KOSHIMURA J,FUJITA H,NARITA T,et al. Urinary adiponectin excretion is increased in patients with overt diabetic nephropathy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004,316(1):165-169.
- [7] FUJITA H,MORII T,KOSHIMURA J,et al. Possible relationship between adiponectin and renal tubular injury in diabetic nephropathy[J]. Endocr J, 2006,53(6):745-752.
- [8] 李一飞,徐婷婷,姚广涛,等. 尿液 NGAL,KIM-1,IL-18 在商陆所致的大鼠肾损伤中的变化特征及其联合检测的意义[J]. 中国中药杂志,2012,37(23):3611-3617.
- [9] 徐红菊,李冬,万海英. 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[J]. 检验医学与临床,2013,10(1):57-59.
- [10] 王剑. 血清同型半胱氨酸、胱抑素 C、 α_1 微球蛋白及 β_2 微球蛋白联合检测在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 南京医科大学学报,2013,21(9):1311-1313.
- [11] 李敏娟. 血清脂联素与 2 型糖尿病肾病患者胰岛素抵抗的关系[J]. 河北中医杂志,2011,33(3):470-471.