

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.19.017

5 项指标联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值

罗 丹

广东省深圳市龙岗中心医院检验科,广东深圳 518116

摘要:目的 探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(Cys-C)、可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)、尿微量清蛋白(MALB)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值。方法 依据尿蛋白定性试验结果将该院 137 例 2 型糖尿病患者分为尿蛋白阳性组($n=53$)和尿蛋白阴性组($n=84$)。另在该院体检中心选取 40 例健康体检者纳入健康对照组。分别对各组 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 水平进行比较,并统计分析单项和联合检测的阳性率。采用受试者工作特征(ROC)曲线比较各指标单项检测和联合检测的诊断效能,并计算各指标的灵敏度、特异度、阳性预测值。结果 尿蛋白阴性组、尿蛋白阳性组的 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);尿蛋白阳性组的 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 水平明显高于尿蛋白阴性组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。尿蛋白阳性组患者 5 项指标联合检测的阳性率明显高于单项检测,差异均有统计学意义($P<0.05$)。联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)达 0.865,明显高于各单项指标的 AUC。联合检测的灵敏度为 90.00%,特异度为 92.50%,阳性预测值为 93.85%。结论 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 水平可反映糖尿病肾病早期肾损伤,5 项指标联合检测有助于提高早期糖尿病肾病的检出率,以便尽早采取科学合理的预防和治疗方案。

关键词:视黄醇结合蛋白; 胱抑素 C; 可溶性细胞间黏附因子-1; 微量清蛋白; β_2 -微球蛋白; 糖尿病肾病; 早期诊断

中图分类号:R587.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)19-2811-03

Clinical value of 5 indicators combined detection in the diagnosis of early diabetic nephropathy

LUO Dan

Department of Clinical Laboratory, Center Hospital of Longgang, Shenzhen, Guangdong 518116, China

Abstract: Objective To investigate the clinical value of combined detection of plasma retinol binding protein(RBP),cystatin C (Cys-C),soluble intercellular adhesion factor-1(sICAM-1),microalbumin (MALB), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in the diagnosis of early diabetic nephropathy. **Methods** According to the urine protein qualitative test results,137 patients were divided into urine protein positive group ($n=53$) and urine protein negative group ($n=84$). Another 40 healthy subjects were selected into the normal control group from our physical examination center. The levels of RBP,Cys-C,sICAM-1,MALB and β_2 -MG were detected and compared,and the positive rates of single and combined detection were statistically analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to compare the combination of indicators and the diagnostic efficacy of each indicator when used alone,and to calculate the sensitivity,specificity,and positive predictive value of each indicator. **Results** The levels of RBP,Cys-C,sICAM-1,MALB,and β_2 -MG in urine protein positive group and urine protein negative group were significantly higher than those in the normal control group ($P<0.05$). The levels of RBP,Cys-C,sICAM-1,MALB,and β_2 -MG in urine protein positive group were significantly higher than those in the urine protein negative group ($P<0.05$). The positive rate of combined detection of these five indicators in the urine protein positive group was significantly higher than that of each indicator ($P<0.05$). The AUC value of combined detection reached 0.865,which was significantly higher than the AUC value of each individual index,the sensitivity of the combined test was 90.00%,the specificity was 92.50%,and the positive predictive value was 93.85%. **Conclusion** The levels of RBP,Cys-C,sICAM-1,MALB and β_2 -MG could reflect the early renal injury of diabetic nephropathy. The combined detection of five indicators could improve the positive rate of early diabetic nephropathy,so as to take scientific and reasonable prevention and treatment options as soon as possible.

Key words:retinol binding protein; cystatin C; soluble intercellular adhesion factor-1; microalbumin; β_2 -microglobulin; diabetic nephropathy; early diagnosis

在美国、日本等国家,引起终末期肾病的诸多原因中,糖尿病占 40%,在我国,终末期肾病从 1990 年每百万人口中有 126 例发病,逐年上升至 2007 年每百万人口中有 421 例发病,增加超过 200%,与糖尿病发病率持续上升有关^[1]。流行病学调查结果显示,我国糖尿病患者中糖尿病肾病发病率从 2000 年的 13.32% 逐年上升至 2009 年的 15.42%,10 年间,增长大于 15%,说明糖尿病肾病已成为国民健康的重大威胁^[2]。目前,用于诊断糖尿病肾病的指标很多,但各指标单独检测并不十分理想^[3]。为了更有效地对糖尿病肾病进行早期诊断,笔者对血清视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(Cys-C)、可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)、尿微量清蛋白(MALB)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)在 137 例 2 型糖尿病患者和 40 例健康者中的表达水平进行了检测及比较,并探讨了 5 项指标与糖尿病肾病的关系,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2017 年 8 月至 2018 年 8 月收治的 2 型糖尿病患者 137 例为研究对象,其中男 86 例,女 51 例;年龄 34~79 岁,平均(52.71±13.54)岁;病程 2~15 年,平均(6.08±1.66)岁。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》的诊断标准^[4];(2)18~80 岁。排除标准:(1)存在急性感染者;(2)存在其他代谢性疾病并发症者;(3)存在肾毒性药物治疗史或其他原因引起的肾脏疾病者;(4)符合国际通用的 Mogensen 诊断标准 IV~V 期者^[5]。依据尿蛋白定性试验结果将 137 例患者分为两组,尿蛋白阳性组($n=53$)和尿蛋白阴性组($n=84$)。另外,将同期本院体检中心 40 例健康体检者纳入健康对照组,其中

男 23 例,女 17 例;年龄 33~78 岁,平均(53.11±13.12)岁。

1.2 方法 采集所有研究对象空腹 12 h 的静脉血标本和中段尿标本。所有研究对象均进行 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 水平检测。Cys-C 采用乳胶增强免疫比浊法检测,参考范围为 0.30~1.16 mg/L;RBP 采用免疫比浊法检测,参考范围为 25.0~70.0 mg/L,仪器为 Modular 全自动生化分析仪;MALB 采用免疫比浊法检测,参考范围为 0~15 mg/L; β_2 -MG 采用免疫比浊法检测,参考范围为 0.1~0.3 mg/L,仪器为 Bio systems A25 全自动特定蛋白分析仪;sICAM-1 采用 ELISA 检测,仪器为 PHOMO 酶标仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两两比较采用 SNK- q 检验,计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的两两比较采用 Fisher 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各项指标单独检测及联合检测的诊断性能,并计算各指标的灵敏度、特异度、阳性预测值。

2 结果

2.1 各组 5 项指标水平比较 尿蛋白阴性组、尿蛋白阳性组的 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 水平均明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);尿蛋白阳性组的 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 水平明显高于尿蛋白定性阴性组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 各组 5 项指标水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	n	RBP	Cys-C	sICAM-1	MALB	β_2 -MG
尿蛋白阳性组	53	1.37±0.15*#	1.45±0.13*#	207.63±28.67*#	42.44±3.27*#	4.78±0.62*#
尿蛋白阴性组	84	0.59±0.09*	0.37±0.08*	145.06±18.60*	18.45±2.73*	1.61±0.43*
健康对照组	40	0.34±0.06	0.13±0.02	84.42±15.25	10.26±2.13	0.95±0.24

注:与健康对照组比较,* $P < 0.05$;与尿蛋白阴性组比较,# $P < 0.05$

2.2 尿蛋白阳性组患者各指标单项和联合检测阳性率比较 尿蛋白阳性组患者 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 及 5 项指标联合检测的阳性率分别为 86.79%(46/53)、88.68%(47/53)、81.13%(43/53)、94.34%(50/53)、33.96%(18/53)、98.11%(52/53),尿蛋白阳性组患者 5 项指标联合检测的阳性率明显高于单项检测,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 5 项指标单项及联合检测的诊断性能 联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)达 0.865,明显高于各单项指标的 AUC。联合检测的灵敏度为 90.00%,特异度为 92.50%,阳性预测值为 93.85%。见表 2。

表 2 5 项指标单项及联合检测的诊断性能

项目	AUC	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)
RBP	0.755	72.50	60.00	83.80
Cys-C	0.782	87.50	82.50	84.65
sICAM-1	0.716	77.50	72.50	78.65
MALB	0.746	82.50	75.00	81.20
β_2 -MG	0.752	81.00	78.50	83.15
联合检测	0.865	90.00	92.50	93.85

3 讨论

MALB 是指尿中清蛋白水平超出健康人的参考值,而常规的尿液检查无法测出这种微小的变化。MALB 增加是糖尿病肾病的早期表现,对糖尿病肾病

的早期诊断、早期治疗有重要的参考价值。研究证实, MALB 是预测糖尿病、高血压、心血管疾病血管损伤的敏感指标^[6]。1/3 的 2 型糖尿病患者会出现微量清蛋白尿, 若未能适时治疗, 5~10 年后, 20%~40% 的这部分患者会出现蛋白尿, 进而引发肾功能衰竭^[7]。MALB 检测对肾脏功能改变具有较高的灵敏度, 可作为慢性肾功能损伤性疾病病程中的定期检查项目, 如糖尿病肾病、高血压、系统性红斑狼疮等疾病。Cys-C 的产生在不同年龄、性别、种族及肌肉质量个体之间的差异比肌酐少^[8]。研究指出 Cys-C 在肾小球滤过率(GFR)轻微下降至 70~90 mL/min/m² 时就已经上升^[9], 而在此时, 肌酐水平则还未出现变化, 因此, 在高 GFR 的情况下, Cys-C 比肌酐更适合作为监测肾脏功能的指标。然而 Cys-C 在临床上应用须注意两点: (1) 目前 Cys-C 的测量并没有标准化^[10]。(2) 血清中的 Cys-C 水平不仅与 GFR 有关, 它在恶性肿瘤、HIV 感染、甲状腺功能亢进和使用类固醇者血清中也会上升, 其他如吸烟、C 反应蛋白(CRP)的水平也会影响其水平。基于以上所述, Cys-C 可以用于早期肾损伤的筛查^[11]。机体健康情况下, RBP 自由通过肾小球滤过进入原尿, 其中约 90% 可被肾小管重吸收而降解, 但当肾近曲小管存在损伤时, 血清 RBP 水平会明显升高^[12]。内皮细胞合成分泌产生的 sICAM-1 仅能反映内皮损伤和炎症反应的程度, 还可进一步介导炎症细胞与内皮细胞黏附, 从而使内皮损伤及其功能障碍更为严重, 故 sICAM-1 能有效反映内皮细胞的炎症反应和功能障碍的程度^[13]。机体健康情况下, β_2 -MG 可自由通过肾小球膜, 并且大约有 99.9% β_2 -MG 经由近端肾小管再吸收, 最后可被肾脏完全清除。已有文献指出血清 β_2 -MG 水平在多种肾脏病患者血清中均会升高, 如肾小球病变、肾小管病变、肾衰竭及类淀粉沉积症患者^[14-15]。

本研究结果显示, 尿蛋白阳性组、尿蛋白阴性组患者的 RBP、Cys-C、sICAM-1、MALB、 β_2 -MG 水平较健康对照组均明显升高, 且尿蛋白阳性组又明显高于尿蛋白阴性组。可见在糖尿病肾病早期, 肾小球及肾小管都有可能受到损伤, 而且患者肾脏功能受损程度越严重, 其 RBP、Cys-C、sICAM-1 和 MALB、 β_2 -MG 水平升高就越明显。对糖尿病肾病各指标单项和联合检测的阳性率比较结果显示, 单项检测中 MALB 的阳性率最高, 而联合检测的阳性率比 5 项指标单项检测都高, 表明 5 项指标联合检测可提高糖尿病肾病检出率, 从而减少漏诊情况的发生。ROC 曲线分析显示, 联合检测 AUC 达 0.865, 且联合检测的灵敏度为 90.00%, 特异度为 92.50%, 阳性预测值为 93.85%, 均明显高于各单项指标, 表明联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值高。

综上所述, RBP、Cys-C、sICAM-1 和 MALB、 β_2 -

MG 水平可反映糖尿病肾病早期肾损伤, 5 项指标联合检测有助于提高早期糖尿病肾病的检出率, 以便尽早采取科学合理的预防和治疗方案。

参考文献

- [1] 王姗姗, 陈光明. 尿 ACR、 β_2 -MG 及胱抑素 C 对糖尿病肾病早期诊断价值及相关性研究[J]. 中国现代医生, 2018, 56(33): 27-30.
- [2] 刘蕊. 尿清蛋白检测的临床应用及注意的问题[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(3): 129-132.
- [3] 陈敏, 方小正. 老年 2 型糖尿病肾病患者血清胰岛素样生长因子 1 及胱抑素 C 与糖尿病肾病的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3060-3062.
- [4] 高科, 陶娟, 范宁, 等. 联合检测三种生化指标对糖尿病肾病早期诊断的临床价值分析[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 117-120.
- [5] 王金霞. 血清胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 现代诊断与治疗, 2018, 29(18): 2959-2961.
- [6] 翟凯齐, 张丽娜, 张汉涛. 血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白联合检测在儿童过敏性紫癜早期肾功能损伤中的临床价值[J]. 实用检验医师杂志, 2015, 7(2): 97-99.
- [7] 秦淑国, 胡恒贵, 邵从军, 等. FA、VitB6、Hcy 和 Cys C 与糖尿病肾病病变程度的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(16): 2371-2373.
- [8] 张小南, 朱跃进, 钟传奇, 等. 糖尿病肾病早期生化诊断指标临床分析[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(4): 487-489.
- [9] 李东千. 尿微量清蛋白检测在早期糖尿病肾病诊断中的应用价值[J]. 四川医学, 2013, 34(7): 1083-1084.
- [10] 俞琳, 朱圣炜. 联合检测 3 项指标在诊断早期 2 型糖尿病肾损伤中的应用分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(9): 1345-1347.
- [11] 刘莉, 沈尧, 邢雪梅, 等. DD、Fib、Hcy 和 Cys-C 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(22): 3349-3351.
- [12] 王锋, 高许萍, 汪年松. 尿液 α_1 -微球蛋白测定对糖尿病肾病小管间质病变的诊断价值[J]. 海南医学, 2011, 22(22): 114-115.
- [13] BAKRIS G L, AGARWAL R, CHAN J C, et al. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2015, 314(9): 884-894.
- [14] 徐泳, 姜大勇, 毛志华. 探讨 C-肽及肾脏相关蛋白对糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J]. 实用检验医师杂志, 2014, 6(3): 168-172.
- [15] 李孟兰, 童华诚, 沈亚芳. 多项生化指标联合检测在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(5): 633-635.