

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.18.019

尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 对早期糖尿病肾病的诊断价值

刘 芳,李扬宇,毛起官,林 青[△]

福建中医药大学附属人民医院检验科,福建福州 350004

摘要:目的 探讨尿转铁蛋白(TRF)、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG1)和血清胱抑素 C(CysC)单项及联合检测对早期糖尿病肾病(DN)的诊断价值。方法 选取 2020 年 9—11 月该院收治的 2 型糖尿病患者 90 例,根据尿微量清蛋白/肌酐比值(ACR)水平分为无并发症的单纯糖尿病组(DM 组)、早期 DN 组、DN 组,每组 30 例,另选取同期该院体检健康者 30 例作为对照组。检测所有受试者尿 TRF、NAG1 及血清 CysC 水平并进行统计学分析,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价各指标的诊断价值。结果 DN 组尿 TRF、NAG1 及血清 CysC 水平高于早期 DN 组、DM 组和对照组,早期 DN 组高于 DM 组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。尿 TRF 与 NAG1、尿 TRF 与血清 CysC、尿 NAG1 与血清 CysC 之间均呈正相关($r = 0.58, 0.34, 0.56, P < 0.05$)。尿 TRF、NAG1 及血清 CysC 3 项联合检测诊断早期 DN 的曲线下面积为 0.991,高于各指标单独检测的 0.913、0.852 和 0.880($P < 0.05$)。结论 尿 TRF、NAG1 及血清 CysC 可作为评估早期 DN 的有效指标,3 项联合检测有助于提高诊断效能。

关键词:糖尿病肾病; 尿转铁蛋白; N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶; 胱抑素 C**中图法分类号:** **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2021)18-2700-04**Diagnostic value of urinary TRF, NAG1 and serum CysC in patients with early diabetic nephropathy**LIU Fang, LI Yangyu, MAO Qiguan, LIN Qing[△]*Department of Clinical Laboratory, Affiliated People's Hospital of Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou, Fujian 350004, China*

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of urinary transferrin (TRF), N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG1) and serum cysteine protease inhibitor C (CysC) single and combined detection for early diabetic nephropathy (DN). **Methods** Ninety patients with type 2 diabetes who were admitted to the hospital from September 2020 to November 2020 were selected and divided into uncomplicated simple diabetes mellitus group (DM group), early DN Group and DN group according to the level of urinary microalbumin/creatinine ratio (ACR), 30 cases in each group, 30 cases of healthy people in the hospital during the same period were selected as the control group. The levels of Urine TRF, NAG1 and serum CysC were detected and analyzed statistically. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic value of each indicator. **Results** The levels of urinary TRF, NAG1 and serum CysC in the DN group were higher than those in the early DN group, DM group and the control group, and the early DN group was higher than the DM group and the control group, the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There was a positive correlation between urine TRF and NAG1, urine TRF and serum CysC, and urine NAG1 and serum CysC ($r = 0.58, 0.34, 0.56, P < 0.05$). The area under the ROC curve of the combined detection of urinary TRF, NAG1 and serum CysC in the diagnosis of early DN was 0.991, which was higher than the 0.913, 0.852 and 0.880 detected by each indicator separately ($P < 0.05$). **Conclusion** Urinary TRF, NAG1 and serum CysC can be used as effective indicators to evaluate early DN, the combined detection of the three can help improve the diagnostic efficiency.

Key words: diabetic nephropathy; urinary transferrin; N-acetyl-β-D-glucosaminidase; cysteine protease inhibitor C

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的常见微血管并发症之一,晚期可以出现严重的肾衰竭,是导致糖尿病患

作者简介:刘芳,女,技师,主要从事临床细胞学和遗传学方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: fjlinqing@126.com。

本文引用格式:刘芳,李扬宇,毛起官,等.尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 对早期糖尿病肾病的诊断价值[J].检验医学与临床,2021,18(18):

者死亡的主要原因^[1]。据统计, DN 患者进展至终末期肾病的速度比一般肾小球疾病患者快约 14 倍^[2], DN 患者约占开始血液透析肾病患者的 25%^[3], 因此, 寻找早期敏感生化指标对 DN 的早期诊断及预防具有十分重要的意义。目前临床上常用肌酐和尿素氮作为肾功能检测指标, 但是早期诊断的灵敏度较差^[4]。本研究对 90 例 2 型糖尿病(T2DM)患者和 30 例健康者的尿转铁蛋白(TRF)、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG1)和血清胱抑素 C(CysC)水平进行观察比较, 旨在探讨尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 水平在 DN 早期诊断中的意义, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 9—11 月本院内分泌科及肾病科门诊和病房收治的 T2DM 患者 90 例, 其中男 60 例、女 30 例, 平均年龄(54.43±1.46)岁; 另选择同期本院体检健康者 30 例作为对照组, 其中男 19 例、女 11 例, 平均年龄(52.15±2.31)岁。T2DM 患者与体检健康者的性别和年龄比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)T2DM 纳入标准: 入选患者均符合 2014 年美国糖尿病协会(ADA)糖尿病诊疗指南的糖尿病诊断标准^[5](即空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L, 口服糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L), 除 DN 外所有入选患者均排除肿瘤、妊娠、心脏病、泌尿系统疾病、血液系统疾病、其他内分泌疾病、肝脏疾病及其他肾脏疾病。(2)DN 纳入标准: 符合 2009 年美国肾脏病基金会(NKF)和美国食品药品监督管理局(FDA)制定的 DN 诊断标准^[6]。(3)对照组纳入标准: 受试者及直系亲属既往无糖尿病史, 且排除肝脏、肾脏、心血管和内分泌系统等疾病, 肝功能、肾功能、血糖、血脂、血压及尿常规均正常。

1.3 T2DM 患者分组标准 按照 2009 年 NKF 和 FDA 制订的尿清蛋白分级系统^[6], 依据尿微量清蛋白(mAlb)/肌酐比值(ACR)水平, 将糖尿病患者分为无肾病的单纯糖尿病组(DM 组, 30 例, 男 23 例、女 7 例, ACR <10 mg/g)、早期 DN 组(30 例, 男 16 例、女 14 例, 10 mg/g \leq ACR ≤ 29 mg/g)和 DN 组(30 例, 男 21 例、女 9 例, ACR >29 mg/g)。

1.4 方法 所有受试者均清淡饮食 3 d, 空腹 8 h 后于早晨采集静脉血 5 mL 置于无抗凝剂的抽血管内, 同时采集新鲜中段晨尿 10 mL 于尿管内, 尿 mAlb、肌酐检测采用酶法, 使用雅培 C16000 全自动生化分析仪及配套试剂完成测定。采用散射比浊法在西门子 BN II System 特定蛋白分析仪上测定尿 TRF, 试剂由西门子医学诊断产品(上海)有限公司提供。尿 TRF 的正常参考值为 0~0.20 mg/dL; 尿 NAG1 采用 MNP-G1CNAc 底物法, 血清 CysC 采用

散射比浊法, 均使用雅培 C16000 全自动生化分析仪及配套试剂完成测定。尿 NAG1 的正常参考值为 0~11.50 IU/L, CysC 的正常参考值为 0.56~1.22 mg/L。均按照仪器、试剂说明书及相关标准操作规程进行检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件对数据进行分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 多组间比较用方差分析, 两两比较采用 SNK- q 检验; 计数资料以频数、率表示, 组间比较采用 χ^2 检验; 采用 Pearson 相关进行相关性分析; 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 对 DN 诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 水平比较 4 组尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 水平比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 两两比较, 早期 DN 组的尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 水平高于 DM 组及对照组, DN 组高于早期 DN 组、DM 组及对照组($P<0.05$), 见表 1。

表 1 4 组尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 水平比较($\bar{x}\pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | TRF(mg/dL) | NAG1(U/L) | CysC(mg/L) |
|----------|----------|---------------------------|---------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 30 | 0.00±0.00 | 4.08±0.19 | 0.69±0.14 |
| DM 组 | 30 | 0.16±0.03 | 9.01±1.07 | 0.83±0.24 |
| 早期 DN 组 | 30 | 2.41±0.38 ^{ab} | 22.59±1.95 ^{ab} | 1.36±0.62 ^{ab} |
| DN 组 | 30 | 15.15±2.02 ^{abc} | 36.39±3.67 ^{abc} | 2.01±1.06 ^{abc} |
| <i>F</i> | | 16.86 | 16.88 | 26.90 |
| <i>P</i> | | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注: 与对照组比较, ^a $P<0.05$; 与 DM 组比较, ^b $P<0.05$; 与早期 DN 组比较, ^c $P<0.05$ 。

2.2 4 组尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 单独及联合检测的阳性率比较 尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 阳性率随着疾病进展不断升高, 其中早期 DN 组尿 TRF、NAG1 阳性率均高于 50.0%, 而 TRF、NAG1、CysC 联合检测的阳性率高达 93.3%, 见表 2。

表 2 4 组尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 单独及联合检测的阳性率比较[*n*(%)]

| 组别 | <i>n</i> | TRF 阳性 | NAG1 阳性 | CysC 阳性 | TRF+NAG1+CysC 阳性* |
|----------|----------|-----------|----------|----------|-------------------|
| 对照组 | 30 | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) | 0(0.0) |
| DM 组 | 30 | 1(3.33) | 10(33.3) | 0(0.0) | 10(33.3) |
| 早期 DN 组 | 30 | 16(53.3) | 26(86.7) | 5(16.7) | 28(93.3) |
| DN 组 | 30 | 30(100.0) | 27(90.0) | 21(70.0) | 30(100.0) |
| χ^2 | | 84.61 | 68.54 | 58.33 | 85.25 |
| <i>P</i> | | <0.05 | <0.05 | <0.05 | <0.05 |

注: 尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 超过正常值上限即为阳性; TRF+NAG1+CysC 阳性指的是 TRF、NAG1、CysC 3 项指标中任意一项阳性, 则该统计项即为阳性。

2.3 尿 mAlb、TRF、NAG1 及血清 CysC 水平间的相关性分析 Pearson 相关分析显示,尿 TRF、NAG1 及血清 CysC 水平与尿 mAlb 均呈正相关($r=0.91$ 、 0.65 、 0.42 , $P<0.05$),其中尿 TRF 与尿 mAlb 相关性最好;尿 TRF 与 NAG1、尿 TRF 与血清 CysC、尿 NAG1 与血清 CysC 之间也均呈正相关($r=0.58$ 、 0.34 、 0.56 , $P<0.05$),见表 3。

表 3 尿 mAlb、TRF、NAG1 及血清 CysC 间的相关性

| 指标 | TRF | | NAG1 | | CysC | |
|------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> | <i>r</i> | <i>P</i> |
| mAlb | 0.91 | <0.05 | 0.65 | <0.05 | 0.42 | <0.05 |
| TRF | — | — | 0.58 | <0.05 | 0.34 | <0.05 |
| NAG1 | 0.58 | <0.05 | — | — | 0.56 | <0.05 |
| CysC | 0.34 | <0.05 | 0.56 | <0.05 | — | — |

注:—表示无数据。

2.4 尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 单独和联合检测对早期 DN 的诊断效能 ROC 曲线分析显示,尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 3 项联合检测诊断早期 DN 的曲线下面积(AUC)为 0.991,优于这 3 项指标单独检测的 0.913、0.852、0.880($P<0.05$),见表 4。

表 4 尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 对早期 DN 诊断的 ROC 曲线分析结果

| 项目 | AUC | 最佳临界值 | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | <i>P</i> |
|---------------|-------|-------------|---------|---------|----------|
| TRF | 0.913 | 0.785 mg/dL | 89.7 | 85.6 | <0.05 |
| NAG1 | 0.852 | 1.295 U/L | 80.0 | 75.6 | <0.05 |
| CysC | 0.880 | 1.555 mg/L | 70.0 | 76.7 | <0.05 |
| NAG1+CysC | 0.885 | — | 76.7 | 93.3 | <0.05 |
| TRF+CysC | 0.917 | — | 86.7 | 90.6 | <0.05 |
| TRF+NAG1 | 0.898 | — | 90.0 | 73.3 | <0.05 |
| TRF+NAG1+CysC | 0.991 | — | 96.7 | 95.6 | <0.05 |

注:—表示无数据。

3 讨 论

DN 发病隐匿,症状往往不明显,在早期不能得到及时诊断,从而延误治疗。目前诊断 DN 的实验室指标包括两类,反映肾小球功能损伤的检测指标及反映肾小管损伤的检测指标^[7]。DN 是一种低度的炎症性疾病,NAG1 是一种在肾损伤期间释放的分泌蛋白,可作为早期肾损伤的标志物^[8]。CysC 可以通过肾小球自由过滤,并被近端小管重吸收和分解代谢^[9],研究表明,CysC 是早期肾功能不全的良好指标^[10]。铁作为机体的重要氧化剂,具有启动和催化机体氧化应激反应,加速活性氧形成的作用,因此,其水平变化会对机体细胞内的物质交换产生影响,诱发肾脏血管内皮细胞功能异常,是导致 T2DM 血管病变的发病机制

之一^[11],尿 TRF 水平可反映机体血液循环中蛋白结合铁的总含量^[12]。因而本研究采用上述 3 项指标进行观察。

本研究结果显示,早期 DN 组的尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 高于 DM 组及对照组($P<0.05$),而 DN 组高于早期 DN 组、DM 组及对照组($P<0.05$),说明随着肾损伤程度的加深,尿 mAlb 水平不断增加,其余各指标也相应升高。进一步分析尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 检测的阳性率,在早期 DN 组中,TRF、NAG1 单独检测的阳性率均高于 50.0%,而 3 项联合检测的阳性率高达 93.3%,说明 3 项指标联合检测可减少早期 DN 漏诊率。在相关性研究中,尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 任意二者之间均呈现良好的正相关,其中 TRF 与 NAG1 相关性最好($r=0.58$, $P<0.05$)。ROC 曲线分析显示,尿 TRF、NAG1、血清 CysC 单独检测诊断早期 DN 的 AUC 分别为 0.913、0.852、0.880,说明这 3 项指标对早期 DN 均有较好的诊断价值;本研究还分别对 TRF、NAG1、CysC 两两联合、3 项联合检测的诊断效能进行了分析,结果显示,3 项指标联合检测诊断早期 DN 的 AUC、灵敏度及特异度均高于两两联合检测($P<0.05$)。因此,TRF、NAG1、CysC 3 项联合检测诊断早期 DN 的效能优于单独检测及两两联合检测。

综上所述,尿 TRF、NAG1 和血清 CysC 联合检测具有较高的诊断价值,可提高早期 DN 的确诊率,为 DN 的早期干预提供帮助,延缓 DN 进展,提高患者生存质量。

参考文献

- [1] MCFARLANE P, CHERNEY D, GILBERT R E, et al. Chronic kidney disease in diabetes[J]. Can J Diabetes, 2018, 42(Suppl 1):S201-S209.
- [2] IKIZLER T A, BURROWES J D, BYHAM-GRAY L D, et al. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 76(3 Suppl 1):S1-S107.
- [3] O'SHAUGHNESSY M M, SAI L, MONTEZ-RATH M E, et al. Cause of kidney disease and cardiovascular events in a national cohort of US patients with end-stage renal disease on dialysis: a retrospective analysis[J]. Eur Heart J, 2019, 40(11):887-898.
- [4] 刘田林. 尿微量清蛋白、 β_2 微球蛋白、血清胱抑素 C 在早期糖尿病肾病的临床诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(8):1074-1076.
- [5] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1):S14-S80.

参考文献

[1] REID B M, PERMUTH J B, SELLERS T A. Epidemiology of ovarian cancer: a review[J]. *Cancer Biol Med*, 2017, 14(1): 9-32.

[2] 陈珊, 李荣清. 卵巢癌靶向治疗新进展[J]. *医学综述*, 2016, 22(23): 4617-4621.

[3] 方勇. Gem 和 CarBo 和 5-Fu 三线治疗 PVB 及 VAC 晚期卵巢癌的观察[J]. *医药论坛杂志*, 2016, 37(9): 148-150.

[4] ORR B, EDWARDS R P. Diagnosis and treatment of ovarian cancer[J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2018, 32(6): 943-964.

[5] GUO J, YANG W L, PAK D, et al. Osteopontin, macrophage migration inhibitory factor and anti-interleukin-8 autoantibodies complement CA125 for detection of early stage ovarian cancer[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(5): 596-599.

[6] 刘端, 李红雨, 臧星卉, 等. VEGF、MMP-9 在卵巢癌组织中的表达及贝伐单抗联合顺铂对卵巢癌细胞 SKOV3 的作用[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2018, 53(4): 516-520.

[7] 赵成帅, 王蕾, 王梅. 结肠癌与直肠癌生物学行为及临床治疗的差异[J]. *中国肿瘤生物治疗杂志*, 2018, 25(10): 979-986.

[8] 赫艳玲, 徐鑫, 韩丽英. 复发性卵巢癌的治疗研究进展[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(1): 229-234.

[9] GUAN L Y, LU Y. New developments in molecular targeted therapy of ovarian cancer[J]. *Discov Med*, 2018, 26(144): 219-229.

[10] IVY S P, LIU J F, LEE J M, et al. Cediranib, a pan-VEGFR inhibitor, and olaparib, a PARP inhibitor, in combination therapy for high grade serous ovarian cancer[J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2016, 25(5): 597-611.

[11] 路平, 郭玉琪. 奥拉帕尼联合贝伐珠单抗在复发性铂类敏感卵巢癌患者中的疗效观察[J]. *中国合理用药探索*, 2020, 17(7): 77-82.

[12] 刘宗谕, 范丽梅, 张嘉玲, 等. 奥拉帕尼在乳腺癌基因突变的晚期卵巢癌中的应用[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(2): 422-425.

[13] LIU N, PENG S M, ZHAN G X, et al. Human chorionic gonadotropin beta regulates epithelial-mesenchymal tran-

sition and metastasis in human ovarian cancer[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1464-1472.

[14] POTENZA E, PARNINEL G, LAUDANI M E, et al. Prognostic and predictive value of combined HE-4 and CA-125 biomarkers during chemotherapy in patients with epithelial ovarian cancer[J]. *Int J Biol Markers*, 2020: 347080645.

[15] GUO J H, YU J T, SONG X J, et al. Serum CA125, CA199 and CEA combined detection for epithelial ovarian cancer diagnosis: a meta-analysis[J]. *Open Med (Wars)*, 2017, 12(1): 131-137.

[16] PATTERSON A M, KAABINEJADIAN S, MCMURTRY C P, et al. Human leukocyte antigen-presented macrophage migration inhibitory factor is a surface biomarker and potential therapeutic target for ovarian cancer[J]. *Mol Cancer Ther*, 2016, 15(2): 313-322.

[17] JI H Y, LIU N, YIN Y C, et al. Oxytocin inhibits ovarian cancer metastasis by repressing the expression of MMP-2 and VEGF[J]. *J Cancer*, 2018, 9(8): 1379-1384.

[18] ZHANG L, YANG N, PARK J W, et al. Tumor-derived vascular endothelial growth factor up-regulates angiopoietin-2 in host endothelium and destabilizes host vasculature, supporting angiogenesis in ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2003, 63(12): 3403-3412.

[19] SAKURAGI N, SALAH-ELDIN A E, WATARI H, et al. Bax, Bcl-2, and p53 expression in endometrial cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2002, 86(3): 288-296.

[20] AUST S, PILS S, POLTERAUER S, et al. Expression of Bcl-2 and the antiapoptotic BAG family proteins in ovarian cancer[J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2013, 21(6): 518-524.

[21] 刘宏峰, 张彩虹, 张秀芳, 等. PDCD5 通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制肾细胞癌侵袭转移及其机制研究[J]. *中国医药生物技术*, 2018, 13(3): 232-237.

[22] 黄茜, 张春莹, 粟军. 肺癌患者血清中 PDCD5、Bax 含量与肿瘤病灶内病理特征的相关性研究[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(8): 857-860.

(收稿日期: 2020-11-09 修回日期: 2021-07-05)

(上接第 2702 页)

[6] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease[J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(2 Suppl): S12-S154.

[7] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J/CD]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2015, 7(3): 26-89.

[8] 任风梅. 血清 CysC 与尿 NAG、RBP 联合检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的应用[J]. *糖尿病新世界*, 2020, 23(13): 194-195.

[9] SALEM N A, EI HELALY R M, ALI I M, et al. Urinary cyclophilin A and serum cystatin C as biomarkers for diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes[J]. *Pe-*

diatric Diabetes, 2020, 21(5): 846-855.

[10] ARCEO E S, DIZON G A, TIONGCO R E G. Serum cystatin C as an early marker of nephropathy among type 2 diabetics: a meta-analysis[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(6): 3093-3097.

[11] 冯敏, 徐成波, 温俊平, 等. 老年 2 型糖尿病患者血清铁代谢与糖尿病肾病的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(3): 547-549.

[12] 徐琳, 贺菲菲. 糖尿病肾病患者血清铁代谢指标与尿蛋白排泄量相关性分析[J]. *陕西医学杂志*, 2019, 48(10): 1281-1284.

(收稿日期: 2020-12-10 修回日期: 2021-07-08)