

• 论 著 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2022. 02. 008

## HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 对早期糖尿病肾病的诊断价值\*

丘 江

湖北江汉油田总医院医学检验科, 湖北潜江 433100

**摘要:**目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)、脑钠肽(BNP)、尿视黄醇结合蛋白(uRBP)、尿转铁蛋白(uTRF)对早期糖尿病肾病(DN)的诊断价值。方法 选取 2017 年 5 月至 2020 年 5 月该院收治的 2 型糖尿病患者 104 例为研究对象。根据尿清蛋白肌酐比值(UACR)将患者分为正常 UACR 组(UACR<30 mg/g)和 UACR 轻度升高组(UACR 为 30~300 mg/g),另选取同期体检健康者 52 例为对照组。检测研究对象 HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 水平;采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 4 项指标单独及联合检测对早期 DN 的诊断价值。结果 UACR 轻度升高组 UACR、HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 水平高于正常 UACR 组 and 对照组,正常 UACR 组 UACR、HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析结果显示,HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 诊断早期 DN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.705、0.822、0.794、0.792。4 项联合检测诊断的 AUC 为 0.951,高于 HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 单独检测。结论 HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 联合检测对早期 DN 具有较高的诊断价值,可用于指导临床诊断。

**关键词:**糖尿病肾病; 糖化血红蛋白; 脑钠肽; 尿视黄醇结合蛋白; 尿转铁蛋白

中图分类号:R587.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)02-0172-04

## Diagnostic value of HbA1c, BNP, uRBP, uTRF in early diabetic nephropathy\*

QIU Jiang

Department of Clinical Laboratory, Hubei Jiangnan Oilfield General Hospital,  
Qianjiang, Hubei 433100, China

**Abstract:** Objective To explore the diagnostic value of glycosylated hemoglobin (HbA1c), brain natriuretic peptide (BNP), urinary retinol binding protein (uRBP) and urinary transferrin (uTRF) for early diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 104 patients with type 2 diabetes who were admitted to the hospital from May 2017 to May 2020 were selected as the research objects. According to the urine albumin-creatinine ratio (UACR), patients were divided into normal UACR group (UACR<30 mg/g) and mildly elevated UACR group (UACR 30—300 mg/g). In addition, 52 healthy people took physical examination during the same period were selected as the control group. The levels of HbA1c, BNP, uRBP and uTRF of all the subjects were detected. Receiver operating characteristic curve (ROC curve) was used to analyze the diagnostic value of 4 indicators individually and in combination for early DN. **Results** The levels of UACR, HbA1c, BNP, uRBP and uTRF in the mildly elevated UACR group were higher than those in the normal UACR group and control group, the levels of UACR, HbA1c, BNP, uRBP and uTRF in the normal UACR group were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis results showed that the area under the curve (AUC) of HbA1c, BNP, uRBP and uTRF in the diagnosis of early DN were 0.705, 0.822, 0.794, 0.792 respectively. The AUC of the 4 indicators combined detection was 0.951, which was higher than that of HbA1c, BNP, uRBP and uTRF alone. **Conclusion** The combined detection of HbA1c, BNP, uRBP and uTRF has high diagnostic value for early DN and can be used to guide clinical diagnosis.

**Key words:** diabetic nephropathy; glycosylated hemoglobin; brain natriuretic peptide; urinary retinol binding protein; urinary transferrin

糖尿病肾病(DN)是糖尿病引起的常见慢性并发症。据文献报道,30%~40%的糖尿病患者可出现肾损伤,且约 5%的患者在确诊糖尿病时已存在肾损

伤<sup>[1]</sup>。DN 若早期未被发现并及时治疗,可逐渐加重,造成肾脏不可逆的损伤,进展为终末期肾病,危及患者生命,因此,早期诊断 DN 尤为重要。以往临床多

\* 基金项目:中关村国家自主创新示范区“重大前沿原创技术成果转化和产业化”项目(2019F000G320)。

作者简介:丘江,男,副主任技师,主要从事临床生化检验研究。

本文引用格式:丘江. HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2022,19(2):172-174.

采用血清肌酐、尿素氮等肾功能指标评估早期肾损伤情况,但 DN 早期症状隐匿,且该类指标灵敏度较低。故寻找新的灵敏度更高的生物学指标,提高 DN 早期诊断率成为临床研究的重点。相关研究表明,糖化血红蛋白(HbA1c)、脑钠肽(BNP)、尿视黄醇结合蛋白(uRBP)、尿转铁蛋白(uTRF)可能有助于辅助诊断早期 DN<sup>[2-5]</sup>,但 4 项联合是否能提高诊断效能还有待进一步明确。本研究探讨了 HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 联合检测对早期 DN 的诊断价值,以期为临床应用提供依据,现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 5 月至 2020 年 5 月本院收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 104 例为研究对象。根据尿清蛋白肌酐比值(UACR)将患者分为正常 UACR 组(UACR<30 mg/g)和 UACR 轻度升高组(UACR 为 30~300 mg/g)。正常 UACR 组 48 例,其中男 20 例,女 28 例;平均年龄(53.62±7.82)岁;体质指数(BMI)18~29 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.16±4.72)kg/m<sup>2</sup>。UACR 轻度升高组 56 例,其中男 27 例,女 29 例;平均年龄(53.37±7.75)岁;BMI 19~30 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.37±4.81)kg/m<sup>2</sup>。另选取本院同期体检健康者 52 例为对照组,其中男 27 例,女 25 例;年龄 35~73 岁,平均(53.78±7.92)岁;BMI 19~30 kg/m<sup>2</sup>,平均(24.51±4.61)kg/m<sup>2</sup>。

**纳入标准:**T2DM 符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》<sup>[6]</sup> 诊断标准;UACR 轻度升高组患者住院期间 UACR 为 30~300 mg/g,在出院后的 3~6 个月重复检查 UACR 并追踪随访,3 次中至少有 2 次 UACR 升高,且 UACR 为 30~300 mg/g;排除感染等其他干扰因素;近 1 个月未应用影响本研究相关指标水平的药物。**排除标准:**大量显性蛋白尿患者,

UACR>300 mg/g;合并心、肝、脑等器官器质性病变;合并血液系统疾病、感染性疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤;其他原因导致的肾损伤;合并其他严重急性并发症。3 组研究对象性别、年龄、BMI 等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究获本院医学伦理学委员会批准,研究对象知情同意。

**1.2 方法** T2DM 患者均于治疗前,体检者于体检当天抽取空腹外周静脉血 4 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清置于-20℃中保存备测。6 h 内采用美国普莱默斯公司生产的 Hb9210 全自动 HbA1c 仪测定 HbA1c 水平,采用化学发光法检测 BNP 水平(使用美国贝克曼库尔特公司原装试剂盒)。另留取所有研究对象清晨中段尿液 10 mL,取 4 mL 尿液以 3 000 r/min 离心 10 min,收集上清,采用美国贝克曼库尔特公司生产的 AU680 全自动生化分析仪及配套试剂检测 uRBP、uTRF 水平。上述操作均严格遵循试剂盒说明书完成。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- $t$  检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能评价。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组 UACR、HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 水平比较** UACR 轻度升高组 UACR、HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 水平高于正常 UACR 组和对照组,正常 UACR 组 UACR、HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 水平高于对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组 UACR、HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别         | <i>n</i> | UACR (mg/g)              | HbA1c (%)               | BNP (pg/mL)                | uRBP (mg/L)             | uTRF (mg/L)             |
|------------|----------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-------------------------|
| UACR 轻度升高组 | 56       | 123.6±46.3 <sup>*△</sup> | 7.49±1.84 <sup>*△</sup> | 171.82±43.82 <sup>*△</sup> | 4.18±1.24 <sup>*△</sup> | 2.48±0.61 <sup>*△</sup> |
| 正常 UACR 组  | 48       | 25.7±8.12 <sup>*</sup>   | 6.57±1.73 <sup>*</sup>  | 112.69±29.48 <sup>*</sup>  | 2.56±0.69 <sup>*</sup>  | 1.79±0.41 <sup>*</sup>  |
| 对照组        | 52       | 14.1±4.66                | 4.95±0.87               | 59.84±12.23                | 0.46±0.11               | 1.17±0.24               |
| <i>F</i>   |          | 59.322                   | 63.206                  | 168.309                    | 266.065                 | 113.362                 |
| <i>P</i>   |          | <0.05                    | <0.05                   | <0.05                      | <0.05                   | <0.05                   |

注:与对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ;与正常 UACR 组比较,<sup>△</sup> $P<0.05$ 。

**2.2 HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 对早期 DN 的诊断价值** ROC 曲线分析结果显示,HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 诊断早期 DN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.705(95%CI:0.605~0.804)、0.822(95%CI:0.743~0.900)、0.794(95%CI:0.708~0.879)、0.792(95%CI:0.708~0.876)。4 项联合检测诊断的 AUC 为 0.951(95%CI:0.915~0.988),高于 HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 单独检测;4 项联合检测诊断的灵敏度为 94.6%,特异度为 83.3%。见表 2、图 1。

表 2 HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 单独及联合检测对早期 DN 的诊断效能

| 项目    | AUC   | 最佳临界值         | 灵敏度 (%) | 特异度 (%) | 约登指数  |
|-------|-------|---------------|---------|---------|-------|
| HbA1c | 0.705 | 8.665%        | 48.2    | 89.6    | 0.378 |
| BNP   | 0.822 | 153.695 pg/mL | 55.4    | 97.9    | 0.533 |
| uRBP  | 0.794 | 2.490 mg/L    | 98.9    | 50.0    | 0.489 |
| uTRF  | 0.792 | 2.625 mg/L    | 48.2    | 99.4    | 0.476 |
| 4 项联合 | 0.951 | —             | 94.6    | 83.3    | 0.779 |

注:—表示无数据。

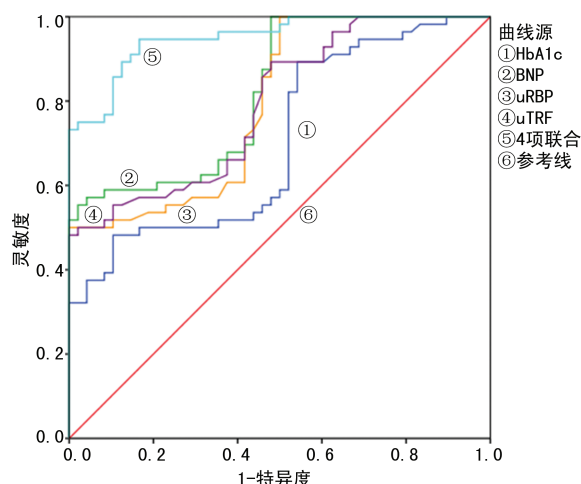


图1 HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 诊断早期 DN 的 ROC 曲线

### 3 讨 论

既往认为,早期 DN 的肾脏病变首发于肾小球,而近年来研究发现,早期 DN 患者同时存在肾小球与肾小管损伤,甚至损伤在诊断 DN 前已存在,肾小管上皮细胞存在间质肌层纤维细胞聚积、细胞表型演变等现象,该过程中转化生长因子与肾功能有一定关系,肾小管上皮细胞转化为肌成纤维细胞是间质纤维化的主要原因,亦参与肾小管损伤<sup>[7-8]</sup>。视黄醇结合蛋白(RBP)由肝脏合成,可自由经肾小球滤过,90%以上可被肾小管重吸收;健康个体 uRBP 水平较低,当肾小管重吸收异常时,uRBP 水平升高,故 uRBP 可作为反映肾小管损伤的敏感指标。张岱等<sup>[9]</sup>研究发现,部分 DN 患者早期就出现了肾小管-间质损伤,而 uRBP 水平升高是其危险因素。DN 早期由于肾血流量增多,血液中的 RBP 经肾小球滤过增加,滤过量大于近端小管重吸收量时,uRBP 水平就会升高。转铁蛋白(TRF)是携带负电荷的糖蛋白,有铁离子转运功能。DN 早期,肾小球滤过膜负电荷减少,通透性增加,血液中的 TRF 可经滤过膜进入肾小球,排泄量增加,故 uTRF 水平可反映肾小球滤过膜受损情况。ALRUBEAAN 等<sup>[10]</sup>研究表明,DN 患者早期 uTRF 水平高于健康者与单纯糖尿病患者,uTRF 对早期 DN 具有诊断意义。

HbA1c 是红细胞血红蛋白与葡萄糖的结合产物,糖尿病患者由于血液中葡萄糖水平过高,使得结构蛋白糖基化,其进一步反应可形成晚期糖基化终产物(AGEs),AGEs 又可与糖化胶原蛋白交联,促使内皮细胞、巨噬细胞被激活,增加血小板黏附性,造成基底膜功能障碍、形态改变,导致微血管病变,诱发 DN<sup>[11]</sup>。此外,在高血糖环境下,HbA1c 合成增加,而氧合血红蛋白水平降低,使得细胞摄氧能力减弱,引起血管内皮细胞损伤,释放血管活性物质,造成肾血管收缩异常,肾小球硬化,导致肾脏微血管病变。研究显示,早期 DN 患者 HbA1c 水平高于健康者<sup>[12]</sup>。黄晓雯等<sup>[13]</sup>研究表明,早期 DN 患者与肾功能正常的

糖尿病患者相比,HbA1c 水平明显偏高,高水平 HbA1c 的检出率为 49.3%,提示监测 HbA1c 有助于对早期 DN 的诊断。BNP 由心室合成,具有排钠、利尿、舒张血管的作用,其可抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS),使肾小球出现“三高”(高滤过、高灌注、高压)状态,持续增加肾小球滤过率。随着 DN 进展,BNP 对 RAAS 的抑制功能减弱,导致血管紧张素分泌增加,造成细胞因子介导的肾小球硬化。曹雪峰等<sup>[14]</sup>研究表明,DN 严重程度与 BNP 水平呈正相关( $r=0.732, P<0.05$ ),BNP 参与 DN 的发生、进展,可为早期 DN 诊断提供参考。

本研究结果显示,HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 诊断早期 DN 的 AUC 分别为 0.705、0.822、0.794、0.792,对早期 DN 具有一定的诊断价值,进一步验证了既往相关研究的结果<sup>[15-16]</sup>。4 项联合检测诊断早期 DN 的 AUC 为 0.951,高于各指标单独检测,提示联合检测的诊断价值更高。

综上所述,HbA1c、BNP、uRBP、uTRF 联合检测对早期 DN 具有较高的诊断价值,可用于指导临床诊断。

### 参考文献

- [1] ROSSING P, PERSSON F, FRIMODT-MØLLER M. Prognosis and treatment of diabetic nephropathy: recent advances and perspectives[J]. Nephrol Ther, 2018, 14 (1):S31-S37.
- [2] 李春梦,张红,白妮,等.糖化血红蛋白 A1c 和胱抑素 C 检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J].山西医药杂志,2018,47(4):415-417.
- [3] 胡志为,陈金安,王雷,等.脑钠肽对糖尿病血管病变预测及诊断的研究进展[J/CD].转化医学电子杂志,2017,4 (11):84-86.
- [4] 孔媛,徐爽,李萍,等.尿视黄醇结合蛋白、肾损伤分子-1 及胱抑素 C 在早期糖尿病肾病中的变化及其诊断价值[J].疑难病杂志,2017,16(3):255-258.
- [5] 杨宏秀,张会芬,刘丽,等.血清 NGAL、TRF、hs-CRP 及 SF 在糖尿病肾病诊断中的价值[J].山东医药,2017,57 (46):50-52.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版)[J].中华糖尿病杂志,2018,10(1):4-67.
- [7] ZHANG X, ZHOU H, YAN L. Combined detection of urinary micro albumin,  $\alpha$ 1-microglobulin and N-acetyl- $\beta$ -D-glucosaminidase in the early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(6):1324-1327.
- [8] MORI K P, YOKOI H, KASAHARA M, et al. Increase of total nephron albumin filtration and reabsorption in diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(1):278-289.
- [9] 张岱,叶山东,陈超.尿系列蛋白检测在 2 型糖尿病肾脏疾病诊断中的意义[J].安徽医学,2017,38(3):339-342.
- [10] ALRUBEAAN K, SIDDIQUI K, ALGHONAIM M A, et al. Assessment of the diagnostic value of different biomarkers in relation to various stages of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 2684-2692.

(下转第 178 页)

低效价组 IgG3 水平高于高效价组 ( $P < 0.05$ ), 提示具有 HDN、不明原因黄疸患儿生育史, 不明原因流产史, 不良妊娠结局史的育龄妇女需要在备孕阶段及妊娠早期进行 IgG3 检测, 避免因只检测血型抗体显示低效价而造成的误判。进一步分析 IgG1、IgG3 单独及联合检测诊断 HDN 的价值, 结果显示, IgG1、IgG3 联合检测诊断 HDN 的 AUC 为 0.953, 灵敏度为 0.903, 特异度为 0.957, 高于两项单独检测, 提示早期检测孕产妇血清 IgG 抗体亚型有助于预测母婴 ABO 血型不合 HDN。

陈伟等<sup>[12]</sup>研究发现, 有人工流产史的女性发生母婴 ABO 血型不合 HDN 的概率高于一般女性。本研究发现, 143 例母婴 ABO 血型不合患儿中, 早产儿 HDN 的发生率高于足月儿 ( $P < 0.05$ )。早产儿肝脏中葡萄糖醛酸转移酶水平低于足月儿有关, 该酶的主要作用是催化葡萄糖醛酸与间接胆红素结合形成直接胆红素, 其水平降低时会导致新生儿体内间接胆红素水平较高, 引发黄疸。此外, 143 例母婴 ABO 血型不合患儿中, 第 2 胎 HDN 的发生率高于第 1 胎 ( $P < 0.05$ ), 由于 ABO 血型系统 IgG 抗体为天然抗体, 可以不经免疫刺激产生, 所以在生育第 1 胎时也有较高的 HDN 发病率<sup>[13]</sup>, 同样若孕妇第 1 胎生育过 HDN 患儿, 那么第 2 胎发生 HDN 的概率会有所提升。

综上所述, 母婴 ABO 血型不合 HDN 的早期诊断和早期干预非常必要。对于夫妻双方血型不合的 O 型血孕妇, 围产期重点监控 ABO 血型 IgG 抗体效价, 有不良妊娠史、生育 HDN 患儿史的孕妇, IgG 抗体效价无论高低都可以通过 IgG 抗体亚型检测来预测 HDN 的发生情况。此外, 若孕妇 IgG1 或 IgG3 水平异常, 还可以通过胎儿非侵入性血型基因检测确定胎儿血型, 结合超声检测胎儿大脑中动脉峰值流速来预测 HDN 的发病风险, 早期干预。

## 参考文献

[1] 孔庆铸, 袁春雷, 彭建明, 等. 孕妇血型抗体效价与新生儿

ABO 溶血病的相关分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(1):97-99.

[2] 李江萍, 廖国林, 谢跃文, 等. 孕期血型抗体监测与医学干预对新生儿溶血病发病率的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4):871-872.

[3] 杨伯家, 邹志强, 鲍海娥, 等. O 型血孕妇 IgG 血型抗体效价与 ABO 新生儿溶血病的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(20):2845-2847.

[4] 王冬梅, 董伟群, 邹映东, 等. 2 580 例 O 型孕妇 IgG 抗 A 抗 B 血型抗体效价检测分析[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(10):119-121.

[5] 贡中桥, 马红丽. 低效价血型抗体导致 ABO 新生儿溶血病的机制研究[J]. 当代医学, 2012, 18(23):24.

[6] 马印图, 陈莉, 张怡, 等. 稀有血型孕妇 IgG 抗体亚型与新生儿溶血病的相关性分析[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(7):100-103.

[7] 赵彩霞, 靳晓燕. ABH 血型物质中和 IgG 抗 A(B) 血型抗体的实验探讨[J]. 医学理论与实践, 2020, 33(1):1-2.

[8] 肖军, 郑飞天, 陈柄浩, 等. O 型孕产妇 IgG 抗体效价与胎儿新生儿溶血病关系的 Meta 分析[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(9):925-928.

[9] 陈洋, 王慧茹, 周明, 等. 微柱凝胶技术检测 O 型血孕妇血清 IgG 抗体效价与新生儿溶血病的相关性 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(11):2646-2648.

[10] 李翠莹, 李小薇. 胎儿新生儿溶血病实验室检测专家共识[J]. 临床输血与检验, 2021, 23(1):20-23.

[11] ARORA S, DODA V, MARIA A, et al. Maternal anti-M induced hemolytic disease of newborn followed by prolonged anemia in newborn twins[J]. Asian J Trans Sci, 2015, 9(1):98.

[12] 陈伟, 李菲, 马筱洁, 等. 223 例新生儿溶血病的回顾性研究[J]. 中国输血杂志, 2020, 33(11):1164-1167.

[13] 范贞, 乔静, 庞新丰, 等. Rh 血型不合的新生儿溶血病与不规则抗体相关性分析[J]. 国际遗传学杂志, 2021, 44(1):20-23.

(收稿日期:2021-03-22 修回日期:2021-09-09)

(上接第 174 页)

[11] 殷明刚, 隆霞, 林爽. 糖化白蛋白、糖化血红蛋白在 2 型糖尿病及并发症预测中的作用[J]. 成都医学院学报, 2018, 13(2):189-192.

[12] 卢亚男, 孙志新, 刘丽俊, 等. GA 及 GA/GHb 比值在诊断糖尿病肾病中的临床价值[J]. 重庆医学, 2018, 47(29):3788-3791.

[13] 黄晓雯, 张雪, 叶红波. 糖化血红蛋白、尿微量白蛋白、空腹血糖与糖尿病肾病的关系[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(1):88-90.

[14] 曹雪峰, 李欢, 李艳华, 等. 探讨脑钠肽、同型半胱氨酸、胱

抑素 C 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(10):68-70.

[15] 吴家斌, 洪富源, 杨国凯, 等. 血清 CysC、RBP 和尿 TRF、mAlb 检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(8):1153-1156.

[16] MAYER G, HEERSPINK H J, ASCHAUER C, et al. Systems biology-derived biomarkers to predict progression of renal function decline in type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2017, 40(3):391-397.

(收稿日期:2021-04-06 修回日期:2021-09-29)