

## 血清 Cys C 和 24h 尿微量清蛋白定量联合检测 对妊娠期糖尿病肾病的早期诊断价值\*

武冬娜, 张文杰, 唐招平, 周 勇, 王亚峰, 韩俊峰, 贾 卉(陕西省妇幼保健院, 西安 710032)

**摘要:**目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)和 24 h 尿微量清蛋白定量联合检测在妊娠期糖尿病肾病(GDN)早期诊断中的应用价值。方法 选取 110 例孕 37~40 周妊娠期糖尿病患者为研究对象,根据肾小球滤过率(GFR)将其分为 GFR 中度下降 30 例为 A 组( $30 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq \text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ),GFR 轻度下降 42 例为 B 组( $60 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq \text{GFR} < 89 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ),GFR 正常 38 例为 C 组( $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ )。选取同期健康相同孕周孕妇 40 例作为对照 D 组。统计 4 组研究对象的血清 Cys C 和尿微量清蛋白、血尿素、血肌酐水平,进行统计分析。结果 Cys C 和尿微量清蛋白各组之间比较,差异均有统计学意义( $F=31.21, 34.70, P < 0.01$ )。血尿素和肌酐 A 组和其他各组比较,差异均有统计学意义( $F=5.85, 4.58, P < 0.01$ ),血尿素和肌酐在 B 组、C 组和 D 组之间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。A 组和 B 组的血清 Cys C 与尿微量清蛋白间存在正相关关系( $r=0.756, 0.725, t=5.209, 4.835, P < 0.01$ )。B 组中 Cys C 的诊断敏感度为 95.2%,24 h 尿微量清蛋白的诊断敏感度为 90.5%,两者联合检测的敏感度为 100%( $\chi^2=8.24, 7.08, P < 0.05$ )。结论 血清 Cys C 和尿微量清蛋白作为妊娠糖尿病早期肾损害的敏感指标,联合检测对妊娠糖尿病肾病早期诊断及病情监测具有重要意义。

**关键词:**胱抑素 C;尿微量清蛋白;联合检测;糖尿病肾病

中图分类号:R587.2;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2015)02-139-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2015.02.044

## Diagnostic Value of Combined Measuring of Serum Cystatin C and 24 h Urine Microalbumin in Early Gestational Diabetes Kidney Disease

WU Dong-na, ZHANG Wen-jie, TANG Zhao-ping, ZHOU Yong, WANG Ya-feng, HAN Jun-feng,  
JIA Hui (Shaanxi Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Xi'an 710032, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the diagnostic value of serum Cystatin C and 24 h urine microalbumin quantitative examination in the early gestational diabetes kidney. **Methods** Chose 110 cases of patients from 37 to 40 weeks during pregnancy with gestational diabetes. According to the GFR, patients were divided into GFR moderate decline group A ( $30 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq \text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2, n=30$ ), GFR mild decline group B ( $60 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq \text{GFR} < 89 \text{ ml/min/1.73m}^2, n=42$ ) and GFR normal group C ( $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2, n=38$ ). Choose the same gestational weeks 40 healthy pregnant cases as control group D. Statistics of four groups of serum Cys C, 24 h urine microalbumin quantitative, serum urea and creatinine, then analyze. **Results** The levels of serum cystatin C and urine microalbumin compared between each group respectively, the differences were statistically significant ( $F=31.209, 34.698, P < 0.01$ , respectively). The levels of blood urea and creatinine in group A when compared with the other groups, found that the difference was statistically significant ( $F=5.845, 4.575, P < 0.01$ , respectively). When comparing the levels of blood urea and creatinine among the groups B, C and D, there was no statistical difference of significance ( $P > 0.05$ ). There was positive correlation between levels serum Cys C and urine microalbumin in group A and B ( $r=0.756, 0.725, t=5.209, 4.835, P < 0.01$ , respectively). The sensitivity of Cys C and urine microalbumin were 95.2% and 90.5%, sensitivity of the combination of Cys C and urine microalbumin was 100% ( $\chi^2=8.24, 7.08, P < 0.05$ , respectively). **Conclusion** As sensitive indicators of gestational diabetes in the early renal damage stage, joint detection of Cys C and urine microalbumin is of great significance for diagnosis and monitoring of diabetes in the early renal damage stage.

**Keywords:** Cys C; urine microalbumin; joint detection; diabetic nephrosis

肾损害作为妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的严重并发症之一,对患者的生活质量造成严重影响,严重者将面临生命威胁。由于肾损害发病隐匿,当患者出现明显的肾功能损害症状时,已经失去了最佳的预防和治疗时期,因

此,早期诊断具有重要意义。本实验通过选择性检测研究对象的血清胱抑素 C(Cys C)、血尿素、血肌酐及 24 h 尿微量清蛋白水平,对相关数据进行分析,旨在探讨这些指标对妊娠期糖尿病肾病(gestational diabetic nephropathy, GDN)早期诊断及

\* 作者简介:武冬娜(1976-),女,硕士,主管检验师,专业:生化检验,E-mail:dongna2860@sina.com。

病情监测方面的临床应用价值,并通过联合检测寻找更灵敏的GDN早期诊断指标,现报道如下:

## 1 材料和方法

1.1 研究对象 选取2014年1月~6月于陕西省妇幼保健院产科就诊的孕37~40周明确诊断为GDM的孕妇110例,根据肾小球滤过率(GFR)分为A组:GFR中度下降30例,B组:GFR轻度下降42例,C组:GFR正常38例。另外选择同期健康37~40周孕妇40例作为对照D组。研究对象的年龄分布范围在22~40岁,既往排除高血压、高血脂、肝肾及心脏疾病、甲状腺疾病、以及有糖尿病史或多胎妊娠史孕妇。四组符合入选标准的孕妇中,平均年龄A组为 $28.08 \pm 3.65$ 岁,B组为 $27.14 \pm 2.75$ 岁,C组为 $28.91 \pm 2.52$ 岁,D组为 $27.35 \pm 3.02$ 岁。四组病例平均年龄、孕周比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 仪器及试剂 AU2700全自动生化分析仪。Cys C试剂和校准品由四川迈克生物科技公司提供,肌酐、尿素和微量清蛋白试剂和校准品均由北京利德曼生物科技公司提供。质控品由英国LANDOX公司提供。

## 1.3 方法

1.3.1 GDM诊断标准(IADPSG标准)<sup>[1]</sup>:OGTT三项中有一项达到或超过参考值诊断为GDM(空腹血糖: $5.1 \text{ mmol/L}$ ,1 h: $10.0 \text{ mmol/L}$ ,2 h: $8.5 \text{ mmol/L}$ )。

1.3.2 分组方法:对明确诊断为GDM的110例研究对象进行内生肌酐清除率试验(Ccr)计算出

GFR。按照美国肾脏基金会2001年(K/DOQI)分类标准<sup>[2]</sup>将研究对象分为A组:GFR中度下降30例( $30 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq \text{GFR} < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ),B组:GFR轻度下降42例( $60 \text{ ml/min/1.73m}^2 \leq \text{GFR} < 89 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ),C组:GFR正常38例( $\text{GFR} \geq 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$ )。同时选择健康相同孕周孕妇40例作为对照D组。Ccr试验前禁食肉类3天,不饮用咖啡和茶,避免剧烈活动,以避免外源性肌酐干扰。

1.3.3 标本来源及收集:患者清晨空腹抽取静脉血2 ml进行生化指标Cys C、肌酐、尿素测定;晨尿弃去排空后开始计时,从计时起到次日同一时间内所有尿液收集到加入二甲苯10 ml的干燥洁净容器内作为24 h尿标本,用于检测尿清蛋白。

1.4 统计学分析 所有数据均用SPSS18.0统计软件包处理,数值变量以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组均数比较采用 $t$ 检验,多个均数比较采用 $F$ 分析,两样本率的比较采用 $\chi^2$ 检验,相关性检验:正态分布资料采用Pearson相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组检测指标结果比较 见表1。血清Cys C各组之间比较,尿微量清蛋白各组之间比较,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.01$ )。血尿素、血肌酐A组和其他各组比较,差异均有统计学意义( $P$ 均 $< 0.01$ )。血尿素和血肌酐B组、C组和D组之间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

2.2 Cys C与24 h尿微量清蛋白定量的相关分析

表1 各组指标测定结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A组( $n=30$ )	B组( $n=42$ )	C组( $n=38$ )	D组( $n=40$ )	F	P
Cys C(mg/L)	$2.52 \pm 0.75$	$1.78 \pm 0.71$	$1.25 \pm 0.52$	$0.65 \pm 0.25$	31.209	0.000
尿微量清蛋白(mg/24 h)	$212.52 \pm 14.32$	$55.26 \pm 10.56$	$25.23 \pm 12.3$	$15.26 \pm 4.25$	34.698	0.000
尿素( $\mu\text{mol/L}$ )	$5.74 \pm 0.76$	$2.89 \pm 0.54$	$2.52 \pm 0.68$	$2.01 \pm 0.56$	5.845	0.001
肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	$78.22 \pm 10.25$	$45.20 \pm 8.23$	$42.02 \pm 6.25$	$36.23 \pm 6.12$	4.575	0.001

A组和B组的血清Cys C与尿微量清蛋白间存在正相关关系( $r=0.756, 0.725$ ;  $t=5.209, 4.835$ ;  $P$ 均 $< 0.01$ )。C组和D组的Cys C与尿微量清蛋白间无相关关系( $r=0.329, 0.367$ ;  $t=1.924, 1.258$ ;  $P$ 均 $> 0.05$ )。

2.3 Cys C与24 h尿微量清蛋白单项检测和联合检测的敏感度比较 见表2。A组和B组的Cys C与尿微量清蛋白单项检测和联合检测检出敏感度明显高于对照C组和D组。Cys C与尿微量清蛋白的诊断敏感度随着患者肾损害程度的加重而升高,B组中Cys C与尿微量清蛋白联合检测的检出

敏感度高于单项检测( $\chi^2 = 8.24, 7.08$ ,  $P$ 均 $< 0.05$ )。

表2 Cys C与24 h尿微量清蛋白定量检测肾功能不全的敏感度比较(%)

项目	A( $n=30$ )	B( $n=42$ )	C( $n=38$ )	D( $n=40$ )	F	P
Cys C	100	95.2	23.7	0	13.87	0.001
尿微量清蛋白	100	90.5	7.9	0	13.25	0.001
联合检测	100	100	31.6	0	18.25	0.000

3 讨论 糖尿病肾病(DN)是以微血管病变为主的肾小球病变。长期高糖毒性导致组织缺氧,血液黏度增高;内皮细胞释放血管活性物质使肾小球毛细血管张力变化;长期高灌注状态使肾小球滤过膜

受到损害,同时引起肾小球基底膜电荷屏障缺陷,造成微量清蛋白的滤出增加。尿微量清蛋白可作为肾小球微血管病变早期损伤的重要标志。缺点在于其影响因素很多,如患者病程、年龄、血糖及血脂水平等,且重复性差,仅根据尿微量清蛋白并不能完全确定患者肾损害的严重程度。据报道<sup>[3]</sup>有20%~30%的2型糖尿病患者在尿蛋白排泄量正常时已经出现肾功能的损害。

Cys C属胱氨酸蛋白酶抑制剂家族,是由人体有核细胞产生的相对低分子质量蛋白质,在体内合成速度稳定,血浆水平始终维持在一定水平,不受其它病理、生理因素(如性别、饮食、炎症、溶血等)的影响。Cys C能自由通过肾小球滤过,在肾近曲小管被重吸收并分解代谢,肾脏是其唯一的滤过和代谢器官,所以血 Cys C 浓度主要由 GFR 决定。GFR 轻微的减少就会引起 Cys C 变化。因此,Cys C 评估 GFR 具有高敏感性。研究表明<sup>[4]</sup>,与传统内源性指标尿素、肌酐等相比,Cys C 的敏感度和特异度显著增强。特别对于早期的肾损伤,Cys C 与 GFR 的线性关系要优于血肌酐。

本研究结果显示 GDM 患者肾功能早期下降时,血 Cys C 和尿微量清蛋白即出现不同程度的升高,升高程度和 GFR 下降程度有关,并且血 Cys C 和尿微量清蛋白之间呈现明显正相关关系。表明血 Cys C 敏感地反映了引起尿中微量清蛋白排出增加的早期肾病理损害,起到监测 GDM 肾病病情变化的作用。进一步的分析发现,Cys C 对早期肾脏损害的诊断敏感度达到 95.2%,尿微量清蛋白的诊断敏感度达到 90.5%,两者联合检测诊断敏感度达到 100%,这与刘健等<sup>[5]</sup>的研究结果一致,认为联合检测显著提高了早期诊断的敏感度。张成诗等<sup>[6]</sup>对非妊娠期的糖尿病患者的研究中,Cys C 和尿微量清蛋白的诊断敏感度仅为 77.14%,这可能是研究对象的不同以及分组标准不同所引起的差异。

对非孕期病例的研究认为,在 GFR 降至正常的 50%以下时,血尿素和肌酐才出现明显上升<sup>[2]</sup>。血尿素浓度除了受肾功能影响外,还受蛋白质分解及血容量不足等状况影响。血肌酐浓度受年龄、性别、药物、饮食及血清状态(黄疸、脂血)等因素的影响。本研究显示,血尿素和肌酐在 GFR 中度下降时才明显升高,显然不适于用作早期肾损害的诊断指标;另外血尿素和肌酐在 GFR 中度下降时明显升高,但是两个指标的数值仍在非孕期人群参考范围之内,这是因为妊娠晚期生理性的肾小球滤过率增大,血尿素和肌酐浓度在孕期普遍降低引起的,

提示我们孕期的各项指标的参考区间和非孕期有很大的差异,孕期的各项生理指标的参考区间范围有待建立。

对于早期肾损害,许多现有的检测指标受患者体内各种生理病理变化因素或技术条件本身的影响,特异度及敏感度较低。多项检验指标的联合应用,必然是评估早期肾损害的发展趋势。血清 Cys C 和尿微量清蛋白两个指标联合应用可以从不同的角度综合反映患者的肾功能损害情况,有效地弥补了各单项指标检测带来的不足,有利于肾损害的早期诊断和病情监测。

#### 参考文献:

- [1] 谢 幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:75-79.  
Xie X, Gou WL. Obstetrics and Gynecology[M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2013:75-79.
- [2] 曹忠帅,闫 峰,马淑红. 血清胱抑素 C(Cys C)对轻中度肾损伤的诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2013,17(8):1443-1445.  
Cao ZS, Yan F, Ma SH. The diagnostic value of serum Cystatin C(Cys C) in the mild and moderate renal in Jury[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2013,17(8):1443-1445.
- [3] 李红丽. 尿微量白蛋白、血清糖化血红蛋白和血清胱抑素 C 联合检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的价值[J]. 陕西医学杂志,2013,42(3):361-362.  
Li HL. Value of joint examination of the urine trace albumin, serum glycosylated hemoglobin and serum Cystatin C in the diagnosis of diabetes early renal damage[J]. Shaaxi Medical Journal, 2013,42(3):361-362.
- [4] 陈 鑫,王开宇,兰小鹏. 探讨胱抑素 C 在慢性肾病中的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志. 2011,26(6):70-72.  
Chen X, Wang KY, Lan XP. Analyzing the value of CysC in diagnosing CKD[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011,26(6):70-72.
- [5] 刘 健,欧阳清,石青峰. 血清胱抑素 C 联合尿微量白蛋白在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学,2012,16(6):1131-1133.  
Liu J, Ou YQ, Shi QF. Diagnostic value of the combinative measuring of serum cystatin C and microalbumin in gestational diabetes mellitus patients with early renal injury[J]. Chinese Journal Laboratory Diagnosis, 2012,16(6):1131-1133.
- [6] 张成诗,吴 兵,魏光明. 血清 Cys C, Hcy 和 U-mAlb 联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的临床应用研究[J]. 中国实验诊断学,2014,18(5):733-735.  
Zhang CS, Wu B, Wei GM. The diagnostic value of Cys C, Hcy and U-mAlb cinjoined detection for early diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2014,18(5):733-735.

收稿日期:2014-08-19

修回日期:2015-01-17