

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*

高科,陶娟,范宁,王继红

(咸阳市第一人民医院检验科,陕西咸阳 712000)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(CysC)和尿微量清蛋白(U-mALB)三种生化指标联合检测在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的临床价值。方法 根据24 h尿微量清蛋白的定量检测结果将198例2型糖尿病患者分为三组:A组为单纯糖尿病组($n=65$),B组为早期糖尿病肾病组($n=68$),C组为临床糖尿病肾病组($n=65$),分别对这三组患者进行血清Hcy,CysC和24 h U-mALB含量检测,并与50例健康对照组结果进行比较。结果 B组Hcy,CysC和U-mALB水平分别为 $18.62 \pm 3.63 \mu\text{mol/L}$, $2.89 \pm 0.54 \text{ mg/L}$ 和 $198.33 \pm 52.69 \text{ mg/24 h}$;C组分别为 $23.15 \pm 4.16 \mu\text{mol/L}$, $5.23 \pm 1.35 \text{ mg/L}$ 和 $383.23 \pm 109.52 \text{ mg/24 h}$,均高于对照组和A组,差异有统计学意义($P < 0.05$);C组Hcy,CysC和U-mALB水平均高于B组,差异有统计学意义($P < 0.05$);C组和B组的异常率明显高于A组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),且异常率随患者肾损害程度的加重而升高。以单一指标异常作为诊断标准,Hcy,CysC和U-mALB对糖尿病肾损害的异常率分别为72.06%,76.47%和80.88%,三种指标联合检测异常率为95.64%,明显高于单项检测($P < 0.05$)。结论 联合检测CysC,Hcy和U-mALB三种生化指标对于糖尿病肾病早期诊断、治疗及预后监测具有重要的临床价值。

关键词:同型半胱氨酸;胱抑素 C;尿微量清蛋白;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(2016)04-117-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.033

Analysis of Combined Detection of Three Kinds of Biochemical Indexes of Clinical Value for Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy

GAO Ke,TAO Juan,FAN Ning,WANG Ji-hong

(Department of Clinical Laboratory,

the First People's Hospital of Xianyang,Shaanxi Xianyang 712000,China)

Abstract: Objective To research the serum homocysteine (Hcy),Cystatin C (CysC),urine trace albumin (U-mALB) three biochemical indicators combined detection in clinical value for early diagnosis of diabetic nephropathy (DN). **Methods** According to the quantitative detection results of the 24 h urine trace albumin,198 cases of patients with type 2 diabetes was divided into three groups:group A for simple diabetes group ($n=65$),group B for early diabetic nephropathy group ($n=68$),and C for clinical diabetic nephropathy group ($n=65$). For the three groups,the serum Hcy,CysC and 24 h urinary mALB content were detection respectively,and compared with the results in 50 cases of healthy controls. **Results** The level of Hcy,CysC and U-mALB in group B and C respectively were $18.62 \pm 3.63 \mu\text{mol/L}$, $2.89 \pm 0.54 \text{ mg/L}$, $198.33 \pm 52.69 \text{ mg/24 h}$ and $23.15 \pm 4.16 \mu\text{mol/L}$, $5.23 \pm 1.35 \text{ mg/L}$, $383.23 \pm 109.52 \text{ mg/24 h}$,respectively. The test results of B&C were significantly higher than that of group A ($P < 0.05$). The level of Hcy,CysC and U-mALB in group C were significantly higher than that of group B. The positive detection rate of C and B group was significantly higher than that of A and control group,the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The positive rate increased with the process of renal damage degree. Used the single index as diagnostic criteria,the positive rates of Hcy,CysC and U-mALB on diabetic renal damage were 72.06%,76.47% and 80.88%,respectively,and the positive rate of three indicators of combined detection were significant higher than that of single detection ($P < 0.05$). **Conclusion** Combined detection of CysC,Hcy,U-mALB three biochemical indicators for early diagnosis,treatment,and prognosis of diabetic nephropathy had important clinical value.

Keywords: homocysteine;Cystatin C;urine trace albumin;diabetic nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)是糖尿病(diabetes mellitus,DM)临床常见和多发的并

发症,是糖尿病患者最严重的并发症之一^[1],DN在早期治疗效果较好,一旦延误最佳的治疗时机,

* 作者简介:高科(1968—),男,大专学历,主管检验师,研究方向:主要从事临床生物化学检验,Tel:13892023303,E-mail:13892023303@139.com.
通讯作者:范宁(1974—),副主任检验师,主要从事微生物学检验,E-mail:330464724@qq.com.

就会由大量尿蛋白而发展至尿毒症、肾功能衰竭,甚至危及到患者的生命安全^[2],因此,采用何种方案才能较准确地诊断早期糖尿病肾病是目前临床的关键问题^[3]。本研究通过对198例2型糖尿病患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素C(CysC)和尿微量清蛋白(U-mALB)三种指标的检测和分析,来探讨三种生化指标联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2015年3月~9月间我院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者198例,糖尿病患者均符合WHO 2型糖尿病的诊断标准,根据24 h尿微量清蛋白的定量将糖尿病患者分为三组:A组为单纯糖尿病组(U-mALB < 30 mg/24 h)65例,男性35例,女性30例,平均年龄51.21±12.73岁;B组为早期糖尿病肾病患者(30 ≤ U-mALB ≤ 300 mg/24 h)68例,男性37例,女性31例,平均年龄49.18±13.11岁;C组为临床糖尿病肾病患者(U-mALB > 300 mg/24 h)65例,男性37例,女性28例,平均年龄52±11.73岁;健康对照组50例,男性26例,女性24例,平均年龄49.33±12.82岁,来自本院体检中心的健康体检者,均无肝、肾、心血管、血液及内分泌等病史,近期并没有服用相关药物。四组在年龄和性别等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 试剂和仪器 仪器为德国罗氏 Modular P800全自动生化分析仪,酶循环法测定血清 Hcy,

试剂由北京万泰德瑞诊断技术有限公司提供;胶乳增强免疫比浊法测定血清 CysC,试剂由浙江夸克生物科技有限公司提供;免疫比浊法测定尿 mALB,试剂由北京九强生物技术股份有限公司提供,操作过程均按照试剂盒说明书规范进行。

1.3 方法

1.3.1 标本采集:所有研究对象均过夜禁食禁水12 h后,于次日清晨空腹采集静脉血5 ml于促凝管中,以4 000 r/min离心10 min分离血清(溶血、脂血不用),置于-70℃冰箱保存备用。同时嘱咐受试者留取24 h尿液(苯甲酸10 ml防腐)于干净容器中,记录总量,混匀后取5 ml标本送检。

1.3.2 判定标准:CysC正常参考值为0.55~1.15 mg/L,Hcy正常参考值为4.0~15.0 μmol/L,U-mALB正常参考值为0.00~30.00 mg/24h。以大于正常参考上限判定为异常,三种指标联合检测时其中任何一个指标大于正常参考上限即为异常。

1.4 统计学分析 采用SPSS17.0统计学软件对收集数据进行统计学处理,计量资料的统计用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,率的比较采用四格表 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 四组人群三种生化指标 Hcy, CysC 及 U-mALB 检测水平比较 见表1。

表1 四组人群三种生化指标检测结果

指 标	对照组($n=50$)	A组($n=65$)		B组($n=68$)		C组($n=65$)	
	$\bar{x} \pm s$	$\bar{x} \pm s$	t 值	$\bar{x} \pm s$	t 值	$\bar{x} \pm s$	t 值
Hcy(μmol/L)	8.31±2.56	12.25±2.68	13.08	18.62±3.63	33.45	23.15±4.16	42.73 ^c
CysC(mg/L)	0.75±0.13	1.31±0.39	22.40	2.89±0.54	69.20	5.23±1.35	52.63 ^c
U-mALB(mg/24 h)	11.85±4.53	35.65±13.21	27.30	198.33±52.69	61.10	383.23±109.52	61.13 ^c

注:表中 t 值均为与对照组比较, P 均 < 0.05 。与A组比较,Hcy: $t=22.18, 32.50$;CysC: $t=40.69, 44.39$;U-mALB: $t=51.81, 56.81$, P 均 < 0.05 ;C组与B组比较,Hcy: $t=11.24$;CysC: $t=25.96$;U-mALB: $t=27.28$, P 均 < 0.05 。

2.2 四组人群三种指标单项检测与联合检测异常率的比较 见表2。

表2 四组人群三种指标单项检测与联合检测异常率的比较[%(n)]

指 标	对照组($n=50$)	A组($n=65$)	χ^2	B组($n=68$)	χ^2	C组($n=65$)	χ^2
Hcy	2.00(1)	4.62(3)	0.029*	72.06(49)	104.64 [△]	90.77(59)	164.55 ^{△▲}
CysC	0.00(0)	4.62(3)	0.901*	76.47(52)	65.29 [△]	100.00(65)	110.97 ^{△▲}
U-mALB	2.00(1)	6.15(4)	0.386*	80.88(55)	68.77 [△]	100.00(65)	107.02 ^{△▲}
三项联检	4.00(2)	9.23(6)	0.523*	94.12(64)	91.32 [△]	100.00(65)	99.97 ^{△▲}

注:与对照组比较,* $P > 0.05$;△ $P < 0.05$;与B组比较,▲ $P < 0.05$ 。

2.3 三种生化指标单项及联合检测对诊断早期 DN 的灵敏度和特异度比较 见表 3。

表 3 三种指标单项及联合检测对诊断早期 DN 的灵敏度和特异度(%)

指 标	灵敏度	特异度
Hcy	72.06 [*]	98.0
CysC	76.47 [*]	100.0
U-mALB	80.88 [*]	98.0
三项联检	95.64	96.0

注:与三项联检比较,^{*} $P < 0.05$ (χ^2 值分别为 11.77, 5.94, 12.92)。

3 讨论 随着人们饮食习惯和饮食结构的改变,近年来糖尿病的患病率呈直线上升趋势,DN 患者也在逐年增加。多家研究结果显示,DM 并发肾病的患者病死率显著高于未并发肾病的患者^[4]。然而 DN 的发病较为隐匿,发病机制非常复杂,当患者出现临床蛋白尿时,往往肾脏损害已进入不可逆阶段。因此尽早诊断 DN 并给予有效治疗是提高糖尿病患者生存几率的重要前提。探寻对 DN 敏感的生化指标对改善糖尿病患者的临床症状具有重大意义。

CysC 是一种碱性非糖化蛋白质,是半胱氨酸蛋白酶抑制剂的一种,广泛分布于各种体液中。其浓度不受年龄、性别、饮食、炎症、血脂和肝脏疾病等因素的干扰。研究发现,血清 CysC 水平是反映肾小球滤过率变化灵敏而特异的内源性指标^[5,6],能够自由通过肾小球滤过膜,因而在近曲小管中能被完全吸收。在不同程度肾功能损害时,胱抑素 C 均能准确反映肾小球滤过功能,尤其更能敏感地提示早期的肾功能损害^[7]。Chae 等^[8]研究报道,当肾小球出现轻微损伤时,血清 CysC 浓度随之升高,且与病情呈正相关。本次研究结果进一步证实了这点,由表 1 可知,B 组检测水平明显高于健康对照组和 A 组($P < 0.01$),而 C 组检测水平明显高于 B 组($P < 0.01$),说明 CysC 的水平高低是随着肾脏损害程度的加重在逐渐增高。因此 CysC 可作为 DN 肾小球滤过功能早期损伤的一个重要诊断指标^[9]。

Hcy 是一种与血管损伤反应相关的含硫氨基酸,是人体内蛋氨酸和半胱氨酸代谢中的重要中间产物。Wang 等^[10]认为,糖尿病患者的糖代谢紊乱和肾脏对 Hcy 清除能力降低,致使叶酸、维生素 B6 及 B12 等代谢酶辅助因子缺乏,导致血清 Hcy 水平升高。当血中的 Hcy 含量升高时,提示肾功能减退、肾小球滤过率增加或肾小管受损。研究表

明 Hcy 的代谢与糖尿病及其血管并发症的发生发展有密切关系^[11,12],早期检测 Hcy 水平能够降低 DN 的发生率,对病情发展具有一定减慢作用。李琳等^[13]研究显示,糖尿病并发微血管病变的患者血清 Hcy 水平高于单纯糖尿病患者。本研究中,B 组和 C 组患者 Hcy 水平较 A 组和健康对照组有明显增高,且 Hcy 的检测水平随 DN 病情的严重程度而逐渐增高($P < 0.05$),这与相关研究^[14]结果一致,证实 Hcy 与 DN 严重程度密切相关,故可作为 DN 早期的诊断指标之一。

U-mALB 是可以通过肾小球滤过膜的小分子蛋白质,肾小球滤过膜轻微损伤即可造成 U-mALB 从尿中漏出增多。随着肾小球损伤的加重以及滤膜的孔径增加,致使尿中出现更多的 mALB^[15]。DM 患者由于长期低血糖使肾小球基底膜增厚受损,处于高滤状态、通透性增加最终导致 U-mALB 从尿中排出。因此 U-mAlb 在评估 DM 发生 DN 的危险程度和治疗效果时具有很重要的价值。本研究资料表明,C 组和 B 组受试者 U-mAlb 较健康对照组和 A 组明显升高($P < 0.01$),且 C 组和 B 组之间的比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。B 组患者作为早期糖尿病肾病组其 U-mAlb 单项检测的异常率达到 80.88%,说明 U-mAlb 也是反映早期肾小球损伤的敏感标志^[16]。

本次研究将 Cys C, Hcy 及 U-mALB 三种生化指标进行联合检测,从不同角度反映了糖尿病患者的肾功能损伤情况,有效地弥补了各指标单项检测时存在的不足,有利于提高早期糖尿病肾病诊断的敏感度。本研究结果显示三种生化指标的含量是随着患者肾功能损害程度的加重而逐渐升高的,三指标联合检测时其诊断异常率高达 95.64%,明显高于三指标单独检测的 72.06%, 76.47% 和 80.88%。说明三种指标联合检测有利于 DN 的早期诊断和治疗。

综上所述,我们认为 CysC, Hcy 和 U-mAlb 三种生化指标联合检测能够大大提高 DN 诊断的异常检出率,对于 DN 早期诊断、治疗及预后监测具有重要的临床价值。

参考文献:

- [1] Zhang N, Gao Y, Zou D, et al. Effects of chinese medicine tong xinluo on diabetic nephropathy via inhibiting TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014(2014):123497.
- [2] Jin H, Piao SG, Jin JZ, et al. Synergistic effects of leflunomide and benazepril in streptozotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Nephron Exp Nephrol, 2014,

- 126(3):148-156.
- [3] 朱柄铭, 陈文璟, 苏运钦, 等. 血清 miR-21 在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(12):2160-2166.
- Zhu BM, Chen WJ, Su YQ, et al. Diagnostic value of serum miR-21 for diabetic nephropathy[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2013, 29(12):2160-2166.
- [4] 陈菲, 程彧彧. 高同型半胱氨酸血症与老年糖尿病肾病及胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(12):2891-2892.
- Chen F, Cheng YY. Correlation between serum homocysteine and diabetic nephropathy and insulin resistance in elderly patients[J]. Chinese Journal of Gerontology, 2013, 33(12):2891-2892.
- [5] Levey AS, Becker C, Inker LA. Glomerular filtration rate and albuminuria for detection and staging of acute and chronic kidney disease in adults: a systematic review[J]. JAMA, 2015, 313(8):837-846.
- [6] Zhu Y, Zhang HP, Wang YC, et al. Serum cystatin C level is associated with carotid intima-media thickening and plaque[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(3):265-272.
- [7] 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 cys-C in diagnosing CKD[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2011, 26(6):70-72.
- [8] Chae HW, Shin JI, Kwon AR, et al. Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients[J]. J Koren Med Sci, 2012, 27(7):784-787.
- [9] 黄瑾. 肾功能指标联合检测在糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. 现代预防医学, 2015, 42(2):323-325.
- Huang Y. Diagnostic value of the combined detection of the renal function in early diabetic nephropathy[J]. Modern Preventive Medicine, 2015, 42(2):323-325.
- [10] Wang T, Wang Q, Wang Z, et al. Diagnostic value of the combined measurement of serum Hcy, serum cystatin C, and urinary microalbumin in type 2 diabetes mellitus with early complicating diabetic nephropathy[J]. Isrn Endocrinol, 2013, 2013(10):407452.
- [11] 杨辉, 施森, 何延政, 等. 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸水平与合并血管病变的关系[J]. 中国医药导报, 2012, 9(30):72-74.
- Yang H, Shi S, He YZ, et al. Plasma Hcy level in type 2 diabetes mellitus and the correlation of vascular lesions[J]. China Medical Herald, 2012, 9(30):72-74.
- [12] 周广举. 高 Hcy 血症对高龄 2 型糖尿病患者认知功能的影响[J]. 安徽医药, 2014, 18(8):1505-1507.
- Zhou GJ. Cognitive impairment in elderly type 2 diabetes patients with hyperhomocysteinaemia[J]. Anhui Medical and Pharmaceutical Journal, 2014, 18(8):1505-1507.
- [13] 李琳, 涂欢, 朱武, 等. 糖尿病患者血清同型半胱氨酸、脂蛋白 a、超敏 C 反应蛋白联合检测的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(6):148-149, 152.
- Li L, Tu H, Zhu W, et al. Clinical significance of detecting the levels of homocysteine, combined with lipoprotein(a) and high sensitivity C-reactive protein in serum from patients with diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(6):148-149, 152.
- [14] 顾晓东, 邵海荣, 樊盛. 血清 Hcy, U-mAlb, U- α 1-m 及 HbA1c 联检在 DM2 早期肾损害中的诊断价值[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(6):829-830.
- Gu XD, Shao HR, Fan S. The diagnosis value of combine serum Hcy, U-mAlb, u- α 1-m and HbA1c indicators in the of alpha DM2 of early renal damage[J]. Journal of Radioimmunology, 2013, 26(6):829-830.
- [15] 张猛. HbA1c 和 U-mAlb 联检与早期糖尿病肾病的关系[J]. 放射免疫学杂志, 2013, 26(2):237-238.
- Zhang M. The relationship between combined test of HbA1c & U-mAlb and early diabetic nephropathy[J]. Journal of Radioimmunology, 2013, 26(2):237-238.
- [16] 黄波, 万小涛, 张有辉, 等. 尿微量蛋白检测在高血压早期肾损伤诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(6):783-784.
- Huang B, Wan XT, Zhang YH, et al. Diagnosis value of urinary micro protein in early diagnosis of renal damage in patients with hypertension[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2014, 35(6):783-784.

收稿日期:2016-03-02

修回日期:2016-06-12