血清25-(OH)D_3与尿微量蛋白系列在糖尿病肾病中的联合应用*

姜繁明，董西华，李 花，殷丽丽
（中国医科大学附属第一医院检验科，沈阳 110001）

摘 要：目的 探讨血清25-羟维生素D3[25-(OH)D_3]与尿微量蛋白系列的联合应用对糖尿病肾病(DN)早期诊断的价值。**方法** 选取271例2型糖尿病患者，按照尿微量清蛋白(MAlb)/肌酐(Cr)比值进行分组，另选取60例对照，比较各组25-(OH)D_3与尿微量蛋白系列的差异，对不同检测指标单独及联合应用检测糖尿病肾病进行ROC曲线分析。**结果** 在糖尿病肾病患者中，25-羟维生素D3及尿微量蛋白系列与对照组比较差异有统计学意义($F=22.04$，$\chi^2=71.54\sim202.21$，$P<0.05$)。联合血清25-(OH)D_3及尿微量蛋白三项指标与单一使用尿MAlb相比可以显著提高糖尿病肾病早期检测敏感度($\chi^2=3.892$，$P=0.049$)，敏感度高达94.2%。**结论** 血清25-(OH)D_3及尿微量蛋白系列的联合应用可以显著提高糖尿病肾病早期检测的敏感度。

关键词：25-羟维生素D3；尿微量蛋白系列；糖尿病肾病；联合应用
中图分类号：R587.2；R446.1 **文献标志码：**A **文章编号：**1671-7414(2016)04-143-03
doi：10.3969/**j. issn.** 1671-7414.2016.04.041

Joint Application of Serum 25-(OH)D_3 and Urine Microprotein Series in Diabetic Nephropathy

JIANG Fan-ming, DONG Xi-hua, LI Hua, YIN Li-li
(*Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang* 110001, *China*)

Abstract: Objective To explore the value of joint application of serum 25-hydroxyvitamin D_3[25-(OH)D_3] and urine microprotein series on early diagnosis of diabetic nephropathy(DN). **Methods** Selected 271 subjects of type 2 diabetes (T2DM), and the subjects were grouped according to the ratio of urine MAlb/Cr. Selected another 60 subjects as controls, compared the differences of [25-(OH)D_3] with urine microprotein series among different groups. Perform ROC curve analysis on different measurements with single use and joint application for diabetic DN. **Results** Among subjects of DN, there were significant differences of [25-(OH)D_3] and urine microprotein series comparing to control group ($F=22.04$, $\chi^2=71.54\sim202.21$, $P<0.05$). Compared to the single use of MAlb, joint application of serum [25-(OH)D_3] and urine microprotein series 3 measurements could significantly improve the sensitivity of early diagnosis of DN ($\chi^2=3.892$, $P=0.049$), the sensitivity of which was as high as 94.2%. **Conclusion** The joint application of serum [25-(OH)D_3] and urine microprotein series could significantly improve the sensitivity of early diagnosis of DN.

Keywords: 25-hydroxyvitamin D_3; urine microprotein series; diabetic nephropathy; joint application

糖尿病肾病是糖尿病最严重的并发症之一，也是引起终末期肾病的主要原因[1]。早期诊断，早期治疗对于改善糖尿病肾病的预后至关重要[1]。近年来，大量研究表明活性维生素D具有免疫调节功能、抗炎作用等，慢性肾病患者中会出现维生素D的显著下降[2]，同时尿微量蛋白系列-尿微量清蛋白(MAlb)，转铁蛋白(TRF)，β2-微球蛋白(β2-MG)，α1-微球蛋白(α1-MG)及免疫球蛋白G(IgG)也是反映肾脏损伤灵敏而特异的指标。本研究通过血清25-羟维生素D_3[25-(OH)D_3]及尿微量蛋白系列的联合应用来探讨其对糖尿病肾病早期诊断的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取2014年6月～2015年6月在中国医科大学附属第一医院内分泌科住院的2型糖尿病患者271例，其中男性143例，女性128例，平均年龄58±11岁，所有患者均符合世界卫生组织1999年2型糖尿病诊断标准，并且排除原发性肝、肾功能异常、泌尿道感染、糖尿病急性并发症、肿瘤以及近期服用维生素D和影响骨代谢药物的患者。按照尿微量清蛋白(MAlb)/肌酐(Cr)比值将纳入研究的患者分为3组[3]：尿MAlb/Cr<30 mg/g为单纯糖尿病组，男性79例，女性71例，平均年龄58±11岁；尿MAlb/Cr在30～300 mg/g之间为早期糖尿病肾病组，男性29例，女性35例，平均年龄59±12岁；尿MAlb/Cr>300 mg/g为临床糖尿病肾病组，男性35例，女性22例，平均年龄57±10岁。同时选取60例体检健康

* 作者简介：姜繁明(1987－)，男，硕士研究生，初级检验师，主要研究方向：免疫学检验，Tel：024-83282033，E-mail：jfm4221@126.com。

人员作为对照组，其中男性32例，女性28例，平均年龄58±11岁。各组之间年龄及性别均具有可比性（$F=0.171$，$\chi^2=3.131$，$P>0.05$）。

1.2　试剂和仪器　尿微量蛋白系列（MAlb，TRF，β2-MG，α1-MG及IgG）测定采用西门子BNII检测，尿液标本3 500 r/min离心10 min后上机检测，尿肌酐测定采用罗氏cobas8000检测，血清25-(OH)D_3采用罗氏E170检测，尿微量蛋白系列及血清25-(OH)D_3所用试剂均为仪器配套试剂，尿肌酐测定所用试剂为日本积水试剂。

1.3　方法　尿微量蛋白系列测定采用免疫比浊法检测，尿肌酐测定采用酶法检测，血清25-(OH)D_3采用电化学发光法检测。

1.4　统计学分析　采用SPSS 20.0软件进行统计分析。对于计量资料，首先采用单样本Kolmogorov-Smirnov检验判断数据是否符合正态分布，如果符合正态分布，采用均值±标准差（$\bar{x}\pm s$）的方式来表示，不同组间的比较采用单因素方差分析，如果不符合正态分布，采用中位数（四分位数间距）来表示，不同组间的比较采用Kruskal-Wallis检验，之后进行成对比较分析；对于计数资料的比较采用χ^2检验。不同检测指标单独及联合应用检测糖尿病肾病的结果进行ROC曲线分析，计算曲线下面积以及最佳诊断点。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　不同研究组间血清25-(OH)D_3及尿微量蛋白系列水平的比较　见表1。通过比较不同研究组间血清25-(OH)D_3及尿微量蛋白系列水平后发现，糖尿病肾病患者（单纯糖尿病组）早期糖尿病肾病组及临床糖尿病肾病组）的血清25-(OH)D_3水平显著低于对照组（$F=22.04$，$P<0.05$），且随着疾病严重程度的增加，血清25-(OH)D_3水平进行性降低；而尿微量蛋白系列（MAlb，TRF，β2-MG，α1-MG及IgG）在糖尿病肾病患者中均显著高于对照组（$\chi^2=71.54\sim202.21$，$P<0.05$），随着疾病严重程度的增加，尿微量蛋白系列水平均进行性增高。

表1　不同研究组间血清25-羟维生素D_3（$\bar{x}\pm s$）及尿微量蛋白系列水平[中位数（四分位数间距）]的比较

组别（n）	25-(OH)D_3（ng/ml）	MAlb（mg/L）	TRF（mg/L）	β2-MG（mg/L）	α1-MG（mg/L）	IgG（mg/L）
对照组(60)	16.97±4.72	11.80(11.80,11.80)	2.21(2.21,2.21)	0.22(0.22,0.22)	5.84(5.04,7.92)	3.55(3.55,3.98)
单纯糖尿病组(150)	14.46±5.89	11.80(10.60,13.53)	2.21(2.21,2.41)	0.22(0.22,0.32)	7.90(5.70,13.73)	3.55(3.55,5.42)
早期糖尿病肾病组(64)	13.30±6.36	43.20(25.98,77.65)	2.41(2.40,4.37)	0.22(0.22,0.38)	8.22(5.70,18.88)	8.18(3.96,13.20)
临床糖尿病肾病组(57)	8.62±5.80	1 090(460,2 685)	66.60(22.60,157.50)	0.80(0.22,13.00)	36.60(15.05,91.55)	113.00(44.00,344.5)

2.2　血清25-(OH)D_3及尿微量蛋白系列单独及联合应用的ROC曲线分析　见表2。通过对血清25-(OH)D_3及尿微量蛋白系列的5项指标单独及联合应用检测糖尿病肾病进行ROC曲线分析发现，就单一指标而言，尿MAlb对糖尿病肾病的诊断价值最高，敏感度为86.8%。同时我们发现多指标联合应用可以提高糖尿病肾病检测的敏感度，但同时降低了其检测特异度，相比之下，我们发现尿微量蛋白3项指标（MAlb＋TRF＋α1-MG）与血清25-(OH)D_3的联合应用可以使糖尿病肾病检出的敏感度达到最高，为94.2%，与单一使用尿MAlb检出的敏感度相比差异有统计学意义（$\chi^2=3.892$，$P=0.049$），同时具有相对较高的特异度（49.30%）。

表2　不同检测指标单独及联合应用对糖尿病肾病诊断的ROC曲线分析

检测项目*	曲线下面积	最佳诊断点	敏感度(%)	特异度(%)
β2-MG	0.649	0.245	54.50	70.70
α1-MG	0.683	11.95	57.00	72.30
IgG	0.854	9.68	68.60	92.70
TRF	0.870	2.50	69.40	98.00
25-(OH)D_3	0.664	11.06	72.00	54.50
MAlb	0.933	27.95	86.80	94.70
尿微量蛋白3项	0.779	—	88.40	67.30
尿微量蛋白5项	0.723	—	89.30	55.30
尿微量蛋白5项＋25-(OH)D_3	0.674	—	94.20	40.70
尿微量蛋白3项＋25-(OH)D_3	0.718	—	94.20▲	49.30

注：*尿微量蛋白3项为MAlb＋TRF＋α1-MG，尿微量蛋白5项为MAlb＋TRF＋β2-MG＋α1-MG＋IgG。▲尿微量蛋白3项＋25-(OH)D_3的敏感度显著高于MAlb敏感度（$\chi^2=3.892$，$P=0.049$）。

3　讨论

随着人们生活水平的提高，2型糖尿病患者数量逐年增加，糖尿病肾病患者数目也随之逐

年增加。对于糖尿病肾病目前仍无十分有效的治疗措施,因此,早期诊断糖尿病肾病对于预防终末期肾病的发生有重要的意义[1]。本研究通过回顾性分析271例2型糖尿病患者25-(OH)D_3及尿微量蛋白系列,发现25-(OH)D_3及尿微量蛋白3项指标(MAlb+TRF+α1-MG)的联合应用与单一使用尿微量清蛋白相比可以显著提高糖尿病肾病早期诊断的敏感度($\chi^2=3.892$,$P=0.049$),从而可以在早期进行临床干预,预防终末期肾病的发生。

维生素D是一种脂溶性类固醇衍生物,在肝脏中转换为25-(OH)D_3,其含量丰富且较为稳定,是评估体内维生素D较好的指标[4]。在肾脏中又进一步转化为有活性的1,25-二羟维生素D3[4]。大量研究表明活性维生素D3具有肾脏保护功能[2,5],本研究同样发现在糖尿病肾病患者中25-(OH)D_3含量显著低于对照组($F=22.04$,$P<0.05$),同时在不同研究组间其含量呈现进行性下降,表明血清25-(OH)D_3水平可以反映肾脏病变的严重程度。这与Fernandez-Juarez等[6]人的研究结果相类似。活性维生素D的肾脏保护作用可能是由于:①活性维生素D可以通过抑制肾素的基因表达来抑制肾素的表达,从而抑制肾素-血管紧张素系统[7];②活性维生素D通过抑制多种炎症介质来抑制肾脏增生和纤维化[2];③活性维生素D还可以防止足细胞的损伤,维持肾小球滤过屏障的完整性[5]。

尿微量蛋白系列为常用的评价肾脏损伤的指标,其中MAlb为中分子量蛋白,带有负电荷。正常情况下绝大部分MAlb不能从肾小球滤过,在糖尿病肾病早期,由于氧化应激和多种炎症反应,使肾小球电荷屏障及孔径屏障受损,从而尿中出现MAlb。尿中出现MAlb是反映早期肾损伤敏感的指标[8]。Trf为中分子量蛋白,带有负电荷并少于MAlb,可以更敏感地反映早期肾小球电荷屏障的损伤[9]。尿α1微球蛋白为小分子量蛋白,可自由从肾小球滤过,正常情况下几乎全部在肾小管重吸收,在糖尿病肾病早期,由于肾小球损伤,使得血浆蛋白会持续通过肾小管内腔,导致肾小管上皮细胞出现炎症和损伤,重吸收能力下降,尿中出现α1微球蛋白为主要反映肾小管损伤的指标[10]。本研究发现与对照组相比,这5种尿微量蛋白在糖尿病肾病患者中均有显著性升高($\chi^2=71.54\sim202.21$,$P<0.05$)。同时我们发现多指标联合应用可以提高糖尿病肾病检测的敏感度,尿微量蛋白的3项指标(MAlb+TRF+α1-MG)兼顾了中、小分子量蛋白,可以同时反映肾小球及肾小管的损伤,与血清25-(OH)D_3的联合应用较单一使用尿MAlb相比可显著提高糖尿病肾病检测的敏感度($\chi^2=3.892$,$P=0.049$),同时具有相对较高的检测特异度(49.30%)。综上所述,通过回顾性分析,我们发现血清25-(OH)D_3及尿微量蛋白3项指标的联合应用可以显著提高糖尿病肾病早期检测的敏感度,敏感度可高达94.2%,值得临床推广。

参考文献:

[1] Mora-Fernandez C,Dominguez-Pimentel V,de Fuentes MM,et al. Diabetic kidney disease: from physiology to therapeutics[J]. J Physiology,2014,592(Pt 18):3997-4012.

[2] Yang L,Ma J,Zhang X,et al. Protective role of the vitamin D receptor[J]. Cell Immunol,2012,279(2):160-166.

[3] Molitch M,De Fronzo RA,Franz MJ,et al. Nephropathy in diabetes[J]. Diabetes Care,2004,27(Suppl 1):S79-83.

[4] Bendik I,Friedel A,Roos FF,et al. Vitamin D:a critical and essential micronutrient for human health[J]. Front Physiol,2014(5):248.

[5] Li YC. Podocytes as target of vitamin D[J]. Curr Diabetes Rev,2011,7(1):35-40.

[6] Fernandez-Juarez G,Luno J,Barrio V,et al. 25(OH) vitamin D levels and renal disease progression in patients with type 2 diabetic nephropathy and blockade of the renin-angiotensin system[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology,2013,8(11):1870-1876.

[7] Santoro D,Caccamo D,Lucisano S,et al. Interplay of vitamin D, erythropoiesis, and the reninangiotensin system[J]. Biomed Res Int,2015(2015):145828.

[8] 毛达勇,喻 飞,张吉才.糖尿病肾病患者铁代谢的研究[J].现代检验医学杂志,2011,26(4):105-107.
Mao DY,Yu F,Zhang JC. Study of iron metabolism in diabetic nephropathy patients[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine,2011,26(4):105-107.

[9] 兰 飞.尿转铁蛋白和胱抑素C联合检测在原发性肾小球肾炎患者早期诊断的应用[J].检验医学与临床,2014,11(2):234-235.
Lan F. The application of urinary transferrin and Cystatin C joint detection in early diagnosis of primary glomerular nephritis[J]. Laboratory Medicine and Clinic,2014,11(2):234-235.

[10] Holzscheiter L,Beck C,Rutz S,et al. NGAL,L-FABP,and KIM-1 in comparison to established markers of renal dysfunction[J]. Clin Chem Lab Med,2014,52(4):537-546.

收稿日期:2016-02-29
修回日期:2016-06-12