

# 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 及 $\beta 2$ 微球蛋白的联合检测在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的临床意义\*

袁学华<sup>1</sup>, 张薇薇<sup>2</sup>, 李权伦<sup>1</sup>, 柯盈月<sup>1</sup>, 王宇卉<sup>1</sup>

(1. 十堰市妇幼保健院检验科, 湖北十堰 442000;

2. 湖北医药学院附属人民医院感染性疾病科, 湖北十堰 442000)

**摘要:**目的 探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(Cys C)及  $\beta 2$  微球蛋白( $\beta 2$ -M)联合检测在妊娠期糖尿病(GDM)早期肾损害的诊断价值。方法 选取 2009 年 1 月~2015 年 1 月在十堰市妇幼保健院患妊娠期糖尿病待产妇患者 85 例, 根据其尿清蛋白排泄率(UAER)的测定结果被分为单纯糖尿病组(35 例)、微量蛋白尿组(30 例)和大量蛋白尿组(20 例), 选取同期来院待产的健康孕妇 30 例为正常对照组, 比较 4 组间 24 h 尿蛋白量, 血清 RBP 和肾功能指标[尿素氮(BUN), 肌酐(Scr), Cys C 和  $\beta 2$ -M]水平, 血清 RBP, Cys C,  $\beta 2$ -M 单项及 3 项指标联合检测的阳性率。结果 单纯糖尿病组, 微量蛋白尿组及大量蛋白尿组的 24 h 尿蛋白量均明显高于对照组( $t=3.91\sim 16.33$ , 均  $P<0.01$ ), 且 3 组间两两比较, 差异均有统计学意义( $t=6.78\sim 16.94$ , 均  $P<0.01$ ); 微量蛋白尿组和大量蛋白尿组的 BUN, Scr, Cys C,  $\beta 2$ -M, RBP 水平均明显高于对照组和单纯糖尿病组( $t=3.68\sim 18.54$ , 均  $P<0.01$ ), 微量蛋白尿组与大量蛋白尿组间上述指标差异均有统计学意义( $t=4.70\sim 10.87$ , 均  $P<0.01$ ); 微量蛋白尿组和大量蛋白尿组血清 RBP, Cys C,  $\beta 2$ -M 单项及 3 项指标联合检测阳性率明显高于对照组和单纯糖尿病组( $\chi^2=20.27\sim 38.57$ , 均  $P<0.01$ ), 微量蛋白尿组与大量蛋白尿组间上述指标阳性率差异无统计学意义( $\chi^2=0.62\sim 0.93$ , 均  $P>0.05$ ); 同组 3 项指标的联合检测阳性率高于单项检测的阳性率( $\chi^2=3.97\sim 6.65$ ,  $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。结论 血清 RBP, Cys C 及  $\beta 2$ -M 的检测对妊娠期糖尿病早期肾损害诊断有较高的临床价值, 3 项指标联合检测的阳性率高于单项指标。

**关键词:** 视黄醇结合蛋白; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C;  $\beta 2$  微球蛋白; 妊娠期糖尿病; 早期肾脏损伤

**中图分类号:** R714.256; R392.11 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2017)02-106-04

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2017.02.029

## Clinical Significance of Combined Detection of Serum Retinol-binding Protein, Cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin in Diagnosis of Early Renal Injuries of Gestational Diabetes Mellitus

YUAN Xue-hua<sup>1</sup>, ZHANG Wei-wei<sup>2</sup>, LI Quan-lun<sup>1</sup>, KE Ying-yue<sup>1</sup>, WANG Zi-hui<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Shiyan Maternal and Child Health Care Hospital, Hubei Shiyan 442000, China; 2. Department of Infectious Disease, Affiliated Renmin Hospital of Hubei University of Medicine, Hubei Shiyan 442000, China)

**Abstract:** **Objective** To study the diagnosis value of serum retinol binding protein (RBP), cystatin C (Cys C) and  $\beta 2$  microglobulin ( $\beta 2$ -M) in early renal injuries of gestational diabetes mellitus (GDM) patients. **Methods** 85 case of GDM pregnant women admitted to Shiyan Maternal and Child Health-Care Hospital from Jan. 2009 to Jan 2015 were chosen as research objects, and were divided into simple diabetes group (35 cases), micro proteinuria group (30 cases) and massive proteinuria group (20 cases) according to the urinary albumin excretion rate (UAER), while 30 cases of healthy pregnant women were recruited randomly during the same period as control group. The 24h urine protein, serum RBP and renal function indicators [blood urea nitrogen (BUN), creatinine (Scr), Cys C and  $\beta 2$ -M], the positive rates of RBP, Cys C,  $\beta 2$ -M and combined detection of RBP, Cys C,  $\beta 2$ -M of the four groups were compared. **Results** The 24h urine protein in simple diabetes group, micro proteinuria group and massive proteinuria group were significantly higher than that in the control group ( $t=3.91\sim 16.33$ , all  $P<0.01$ ), the difference between the 3 groups were statistically significant ( $t=6.78\sim 16.94$ , all  $P<0.01$ ). The levels of BUN, Scr, Cys C,  $\beta 2$ -M and RBP in micro proteinuria group and massive proteinuria group were significantly higher than those in control group and simple diabetic group ( $t=3.68\sim 18.54$ , all  $P<0.01$ ), there were significant difference in above indexes between micro proteinurine group and massive proteinuria group ( $t=4.70\sim 10.87$ , all  $P<0.01$ ). The positive rates of RBP, Cys C,  $\beta 2$ -M and combined detection of RBP, Cys C and  $\beta 2$ -M in micro proteinuria group and massive proteinuria

\* 作者简介: 袁学华(1968—), 男, 本科, 副主任技师, 从事临床检验工作, Tel: 13635711220, E-mail: syuanxh@sina.cn。

通讯作者: 张薇薇(1969—), 女, 本科, 从事感染性疾病临床和教学工作, Tel: 13635711220, E-mail: syzhangww@sina.com。

group were significantly higher than those in control group and simple diabetic group ( $\chi^2 = 20.27 \sim 38.57$ , all  $P < 0.01$ ). There was no significant difference in the positive rates between micro proteinuria group and massive proteinuria group ( $\chi^2 = 0.62 \sim 0.93$ , all  $P > 0.05$ ). The positive rate of combined detection of the three indicators was higher than that of the single detection in the same group ( $\chi^2 = 3.97 \sim 6.65$ ,  $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). **Conclusion** The detection of serum Cys C, RBP and  $\beta_2$ -M has a high clinical value in the diagnosis of early renal damage in patients with GDM. The positive rate of combined detection of 3 indexes was higher than that of single index.

**Keywords:** retinal-binding protein; cysteine proteinase inhibitor C;  $\beta_2$  microglobulin; gestational diabetes mellitus; early renal injury

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)指妊娠期发生不同程度的糖代谢异常,是孕妇常见的并发症之一。我国的GDM发生率超过7%,且有逐年上升趋势<sup>[1]</sup>。糖尿病肾损害是糖尿病患者的微血管并发症之一,表现为毛细血管基膜增厚,微循环异常,严重者可发生肾小球硬化症,导致肾小球滤过功能的下降<sup>[2]</sup>。GDM肾损害起病隐匿,进展缓慢,早期症状少容易被疏忽,其早期诊断和治疗对确保妊娠妇女的顺利生产有重要意义。临床上肾功能监测的常用指标包括血尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、尿酸(UA)等,近年来一些新的实验室指标如视黄醇结合蛋白(retinal-binding protein, RBP)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(cysteine proteinase inhibitor C, Cys C)及 $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -M)等应用于早期肾小球滤过功能损伤的诊断<sup>[3,4]</sup>。本文对单纯性糖尿病孕妇、患不同程度糖尿病肾病孕妇及健康孕妇的血清RBP, Cys C及 $\beta_2$ -M水平进行比较,探讨此3项指标对GDM早期肾损害诊断的临床意义。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2009年1月~2015年1月在十堰市妇幼保健院患GDM待产妇患者85例,年龄23~39岁,平均年龄 $27.6 \pm 4.5$ 岁,符合美国糖尿病协会GDM诊断标准<sup>[5]</sup>,排除原发肾脏疾病、原发性高血压、泌尿系感染、肝炎及恶性肿瘤等相关疾病以及非糖尿病引起的肾功能障碍的孕妇。根据24h尿清蛋白排泄率(UAER)将所有患者分为单纯糖尿病组(UAER  $< 30$  mg/24 h)35例,微量蛋白尿组( $30$  mg/24 h  $<$  UAER  $< 300$  mg/24 h)30例,大量蛋白尿组(UAER  $> 300$  mg/24 h)20例。选取同期来我院待产的健康孕妇30例作为正常对照组,平均年龄 $28.0 \pm 4.3$ 岁。4组受检者的年龄和体质指数等基本情况差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

1.2 方法 所有待产孕妇于入院后次日晨空腹采静脉血3 ml, 2 h内离心分离血清,检测RBP, Cys C,  $\beta_2$ -M, BUN和Scr等指标。同时留取晨尿5 ml用于检测尿微量蛋白、尿液常规分析。采用全自动生化分析仪(日立7600)对RBP和肾功能指

标进行检测。BUN, Scr, UA和Cys C试剂由日本积水株式会社提供;RBP,  $\beta_2$ -M试剂由北京九强生物技术股份有限公司提供。各测定项目按照仪器和试剂说明书要求严格进行操作。

1.3 观察指标 以各组孕妇血清RBP与肾功能指标(BUN, Scr, Cys C和 $\beta_2$ -M)作为观察指标。RBP正常参考范围为25~69 mg/L, Cys C的正常参考范围为0.61~1.25 mg/L,  $\beta_2$ -M的正常参考范围为1~3 mg/L<sup>[6]</sup>。

1.4 统计学分析 采用SPSS 13.0统计软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采取两样本独立 $t$ 检验,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,  $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组孕妇24h尿蛋白的组间比较 单纯糖尿病组( $0.18 \pm 0.07$  g/24 h)、微量蛋白尿组( $0.95 \pm 0.36$  g/24 h)及大量蛋白尿组( $1.85 \pm 0.58$  g/24 h)的24h尿蛋白均高于对照组( $0.12 \pm 0.05$  g/24 h)( $t = 3.91 \sim 16.33$ , 均 $P < 0.01$ );微量蛋白尿组及大量蛋白尿组的24h尿蛋白高于单纯糖尿病组( $t = 12.40, 16.94$ , 均 $P < 0.01$ );大量蛋白尿组24h尿蛋白高于微量蛋白尿组( $t = 6.78$ ,  $P < 0.01$ ),差异均有统计学意义。

2.2 各组孕妇血清RBP, 肾功能相关指标的组间比较 见表1。微量蛋白尿组和大量蛋白尿组BUN, Scr, Cys C,  $\beta_2$ -M和RBP水平均高于对照组和单纯糖尿病组,差异均有统计学意义( $t = 3.68 \sim 18.54$ , 均 $P < 0.01$ );大量蛋白尿组BUN, Scr, Cys C,  $\beta_2$ -M和RBP水平也高于微量蛋白尿组,差异均有统计学意义( $t = 4.70 \sim 10.87$ , 均 $P < 0.01$ )。

2.3 各组孕妇血清RBP, Cys C及 $\beta_2$ -M单项及联合检测阳性率的比较 见表2。微量蛋白尿组和大量蛋白尿组RBP, Cys C,  $\beta_2$ -M单项及RBP+Cys C+ $\beta_2$ -M联合检测阳性率均高于对照组和单纯糖尿病组( $\chi^2 = 20.27 \sim 38.57$ , 均 $P < 0.01$ ),而微量蛋白尿组与大量蛋白尿组间阳性率差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.62 \sim 0.93$ , 均 $P > 0.05$ )。单纯糖尿病组Cys C阳性率,微量蛋白尿组RBP和Cys C单项阳性率,大量蛋白尿组RBP阳性率均低于同

组 RBP + CysC +  $\beta$ 2-M 联合检测阳性率 ( $\chi^2 = 3.97 \sim 6.65, P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 差异有统计学意义。

表 1 各组孕妇血清 RBP、肾功能相关指标的组间比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	BUN(mmol/L)	Scr( $\mu$ mol/L)	Cys C(mg/L)	$\beta$ 2-M(mg/L)	RBP(mg/L)
对照组	30	4.28 $\pm$ 0.45	76.45 $\pm$ 12.52	0.81 $\pm$ 0.19	1.30 $\pm$ 0.38	40.25 $\pm$ 12.35
单纯糖尿病组	35	4.36 $\pm$ 0.48	82.50 $\pm$ 13.85	0.86 $\pm$ 0.21	1.45 $\pm$ 0.42	45.34 $\pm$ 13.26
微量蛋白尿组	30	5.25 $\pm$ 0.58	102.25 $\pm$ 18.72	1.78 $\pm$ 0.45	1.87 $\pm$ 0.50	115.75 $\pm$ 30.20
大量蛋白尿组	20	7.16 $\pm$ 0.65	145.68 $\pm$ 23.20	2.56 $\pm$ 0.581	2.68 $\pm$ 0.72	165.26 $\pm$ 42.65

表 2 各组孕妇血清 RBP、Cys C 及  $\beta$ 2-M 单项及联合检测阳性率比较 [n(%)]

组别	n	RBP	Cys C	$\beta$ 2-M	RBP + Cys C + $\beta$ 2-M
对照组	30	0(0)	0(0)	1(3.33)	2(6.67)
单纯糖尿病组	35	2(5.71)	1(2.86)	3(8.57)	6(17.14)
微量蛋白尿组	30	17(56.67)	19(63.33)	21(70.0)	26(86.67)
大量蛋白尿组	20	14(70.0)	15(75.0)	16(80.0)	19(95.0)

3 讨论 糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一,也是终末期肾功能衰竭的主要原因之一。该病早期较为隐匿、进展缓慢而被忽视,后期当患者出现大量蛋白尿时提示患者的病情已相当严重<sup>[7]</sup>。随着经济水平的提高及生活方式的改变,GDM 发病率逐年上升,其中糖尿病肾损伤为其严重并发症之一<sup>[4]</sup>。GDM 肾损伤不仅对患者自身的健康造成威胁,而且对其整个妊娠过程、腹中胎儿的健康发育及生产也会带来严重的不良后果。因此,尽早发现 GDM 肾损伤并积极防治对母婴的健康有重要意义。

糖尿病的肾损害评价以往多以尿蛋白定性定量,血清 BUN、Scr 和 UA 作为主要监测指标。本文结果也显示,GDM 患者的 24 h 尿蛋白量明显高于对照组,GDM 肾损伤组的 BUN、Scr 明显高于对照组和单纯糖尿病组,且随着 GDM 肾损伤程度加重,患者 24 h 尿蛋白量,BUN、Scr 明显升高。然而,研究认为上述检测指标由于受到肾内外因素的影响,其对糖尿病的肾损害早期检测的敏感度并不高<sup>[8,9]</sup>,寻找一些能诊断、监测糖尿病早期肾损害的指标一直是临床医生关注的焦点。最近一些新的监测指标,如 Cys C、RBP、 $\beta$ 2-M 等适用于临床。

血清 CysC 为分泌性非糖化小分子蛋白,广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中。循环中的 CysC 经肾小球滤过,在近曲小管全部重吸收并迅速代谢分解,不和其他蛋白形成复合物,其血清水平不受炎症、感染、肿瘤及肝功能等影响,与体表面积、肌肉量无关。研究表明,CysC 含量变化可以敏感反映肾小球的轻微损伤,能有效地反映肾小球滤过率变化,其分析灵敏度和特异度优于 Scr 及内生肌酐清除率,是一种评价早期肾功能损伤准确性

好、特异度高的理想指标<sup>[10,11]</sup>。RBP 是一种在肝脏合成的低分子量蛋白质,携带视黄醇。正常血液中 90% 的 RBP 与甲状腺前蛋白结合形成高分子蛋白复合物,不能被肾小球过滤掉。当视黄醇被转运到靶细胞后,RBP 便游离被肾小球过滤,再经肾近曲小管吸收分解<sup>[12]</sup>。正常情况下血清 RBP 水平维持在一个相对恒定的范围内,当肾脏功能受损时,肾小球滤过率和肾血流量降低,导致血清 RBP 蓄积而升高。有研究表明,当肾功能出现轻微受损时 RBP 会显著升高<sup>[7]</sup>,故作为评估肾小管早期损伤的重要指标。正常人体内  $\beta$ 2-M 的生成和释放速度恒定,全部由肾小球滤过,原尿中 99.9% 的  $\beta$ 2-M 经肾近端肾小管上皮细胞重吸收和降解,是反映肾小管重吸收功能的重要指标<sup>[4]</sup>。研究表明,肾小球滤过功能减退早期, $\beta$ 2-M 血中浓度即可升高<sup>[13]</sup>。

本研究结果表明,GDM 肾损伤患者血清 RBP、Cys C、 $\beta$ 2-M 水平明显高于对照组和单纯糖尿病组,且随着 GDM 肾损伤程度的加重,上述指标水平呈上升趋势,而单纯糖尿病组与对照组间差异无统计学意义。提示血清 RBP、Cys C、 $\beta$ 2-M 升高与 GDM 肾损伤密切相关。本文对 4 组血清 RBP、Cys C 和  $\beta$ 2-M 单项与 3 项指标联合检测的阳性率进行比较,结果显示,微量蛋白尿组和大量蛋白尿组 RBP、Cys C 和  $\beta$ 2-M 单项及 3 项指标联合检测的阳性率均明显高于对照组和单纯糖尿病组;而单纯糖尿病组与对照组间,微量蛋白尿组与大量蛋白尿组间的上述指标阳性率差异无统计学意义。说明 RBP、Cys C 和  $\beta$ 2-M 较好地反映肾小球的滤过功能,可以作为评价糖尿病患者早期肾功能损伤的敏感指标。RBP、Cys C 和  $\beta$ 2-M 等指标

主要从肾小球滤过率、肾小管重吸收、肾小球微血管等多方面反映肾脏损伤,为了解指标的联合检测是否能提高诊断的阳性率,本研究对 RBP, Cys C 和  $\beta$ 2-M 三项指标联合检测的阳性率与单项指标进行比较。结果表明,糖尿病肾损害的两组患者中,3 项指标联合检测的阳性率远高于各指标单项检测。

综上所述,本研究认为血清 RBP, Cys C 和  $\beta$ 2-M 可作为 GDM 早期肾损害诊断的有价值指标,3 项指标的联合检测可以提高诊断的阳性率。

#### 参考文献:

- [1] 胡矩锋, 马玉燕. 妊娠糖尿病母亲血清视黄醇结合蛋白 4 水平与巨大儿发生率的相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2015, 24(4): 287-289.  
Hu JF, Ma YY. Study on the correlation between serum RBP4, GDM and the incidence of macrosomia[J]. Prog Obstet Gynecol, 2015, 24(4): 287-289.
- [2] Momeni A, Nasri H. Concurrent diabetic nephropathy and C1q nephropathy in a young male patient: the first report in literature[J]. J Nephropathol, 2013, 2(3): 201-203.
- [3] 薛邦禄, 李妍, 徐维家. 血清胱抑素 C、视黄醇结合蛋白与尿微量清蛋白/肌酐联合检测在早期肾损伤中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(4): 425-426, 429.  
Xue BL, Li Y, Xu WJ. Diagnostic value of serum cystatin C, retinol binding protein and microalbuminuria/creatinine in early renal damage[J]. Int J Lab Med, 2013, 34(4): 425-426, 429.
- [4] 石祖亮, 王维鹏, 叶涛, 等. 血清胱抑素 C 及  $\beta$ 2 微球蛋白在妊娠期糖尿病患者肾功能评价中的临床意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2016, 24(4): 72-73.  
Shi ZL, Wang WP, Ye T, et al. Clinical significance of cystatin C and  $\beta$ 2-microglobulin in evaluation of renal function of gestational diabetes mellitus[J]. Chinese Journal of Birth Health and Heredity, 2016, 24(4): 72-73.
- [5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 75-79.  
Xie X, Gou WL. Obstetrics and Gynecology[M]. 8th Ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2012: 75-79.
- [6] Lambadiari V, Kadoglou NP, Stasinou V, et al. Serum levels of retinol-binding protein-4 are associated with the presence and severity of coronary artery disease[J]. Cardiovasc Diabetol, 2014(13): 121.
- [7] 栗文堂, 刘菁. 视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 及  $\beta$ 2 微球蛋白联合检测对 2 型糖尿病早期肾损害的诊断价值[J]. 中外医学研究, 2014, 12(24): 41-43.  
Su WT, Liu J. Diagnostic value of retinol binding protein, cystatin C and  $\beta$ 2 microglobulin in type 2 diabetes mellitus early renal damage[J]. Chinese and Foreign Medical Research, 2014, 12(24): 41-43.
- [8] Zhou FD, Zhao MH, Zou WZ, et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years: a survey of 3 331 patients in a single Chinese centre[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(3): 870-876.
- [9] 刘健, 欧阳清, 石青峰, 等. 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.  
Lu J, Ouyang Q, Shi QF, et al. Diagnostic value of the combinative measuring of serum cystatin C and urine microalbumin in gestational diabetes mellitus patients with early renal injury[J]. Chin J Lab Diagn, 2012, 16(6): 1131-1133.
- [10] Arun O, Celik G, Oc B, et al. Renal effects of coronary artery by pass graft surgery in diabetic and non-diabetic patients: a study with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C[J]. Kidney Blood Press Res, 2015, 40(2): 141-152.
- [11] 杨渝伟, 黄玉霞, 陈小红, 等. 胱抑素 C 及其 eGFR 方程在诊断肝硬化肾损害中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 24-29.  
Yang YW, Huang YX, Chen XH, et al. Clinical application of cystatin C and its eGFR equation for diagnosing kidney injury in patients with liver cirrhosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 24-29.
- [12] Jiang R, Xu C, Zhou X, et al. Detection of cystatin C biomarker for clinical measurement of renal disease by developed ELISA diagnostic kits[J]. J Transl Med, 2014, 12(1): 205.
- [13] 张伟, 程丰. 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C 和  $\beta$ 2 微球蛋白联合检测对糖尿病肾病早期诊断的价值[J]. 临床血液学杂志, 2014, 27(12): 1025-1027.  
Zhang W, Cheng F. Value of combined detection of urine trace albumin, serum cystatin C and beta 2 microglobulin C in early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. J Clin Hematol, 2014, 27(12): 1025-1027.

收稿日期: 2016-06-14

修回日期: 2016-12-01