

• 经验交流 •

血清胱抑素 C 早期诊断糖尿病肾病的循证评价*

刘旭映,徐 霞[△]

(广州医学院第一附属医院检验科,广东 510260)

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(SCysC)用于早期诊断糖尿病肾病(DN)的临床价值。方法 检测处于不同病情阶段的 DN 患者及健康者(对照组)SCysC、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)及尿微量清蛋白(UmAlb),分析检测结果,并以受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 SCysC 检测的临床价值。结果 处于 DN Ⅲ期的患者即出现 SCysC 升高;以 1.105 mmol/L 作为临界值,诊断肾功能损伤的灵敏度为 0.80,特异度为 0.909,诊断正确率为 78.8%;SCysC 与常规肾功能指标、年龄及病程均有相关性。结论 糖尿病患者肾功能出现轻微损伤时 SCysC 已显著升高。

关键词:抑素类; 糖尿病肾病; 早期诊断; 循证医学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.058 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2011)02-0258-02

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)微血管病变最危险并发症之一。DN 肾脏病变为慢性进行性损害,一旦出现持续性大量蛋白尿,肾功能将出现进行性损害^[1],因此及时诊断、治疗以延缓病情是 DN 预防和治疗的重点。反映肾损害的检测指标较多,包括尿微量清蛋白(UmAlb)、血清肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、内生肌酐清除率(Ccr)等,但其检测结果均受较多因素的影响。血清胱抑素 C(SCysC)浓度主要由肾小球滤过率(GFR)决定,影响因素少,可早期准确反映肾功能^[2-3]。本研究利用循证检验医学方法探讨 SCysC 评价 DM 患者早期肾损害的临床价值,以期临床提供更方便、准确、敏感、稳定的肾功能监测指标。

1 资料与方法

1.1 研究对象 (1)DM 组:2009 年 4~11 月本院收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 85 例,诊断符合 WHO 颁布的《糖尿病的诊断及分型标准》。参照相关 DN 分类标准^[4],将入选对象分为 3 组,A 组为尿蛋白滤过正常期(DN I~Ⅱ期,24 h UmAlb<30 mg);B 组为 DN 早期(DN Ⅲ期,30 mg≤24 h UmAlb≤300 mg);C 组为临床 DN 期及终末肾功能衰竭期(DN Ⅳ~Ⅴ期,24 h UmAlb>300 mg)。所有患者均排除肾脏实质性病变、泌尿系感染及严重心血管疾病。(2)健康组:健康体检者 35 例,均排除 DM、心血管疾病、肝病、肾病及其他系统疾病。

1.2 标本采集 所有研究对象在禁食 8 h 后次日早晨采集血标本后立即分离血清,2 h 内完成检测。DM 组留取 24 h 尿,并记录总尿量;取 24 h 尿标本 5 mL,4 500 g 离心 3 min,取上清 2 h 内测定 UmAlb。

1.3 测定方法 乳胶颗粒增强免疫透射比浊法检测 SCysC(北京利德曼公司试剂,贝克曼 LX 20 全自动生化分析仪)。免疫透射比浊法检测 UmAlb(上海德塞诊断公司试剂,日立 7170A 全自动生化分析仪)。其他项目按常规方法进行测定。

1.4 Ccr 的计算 按 MDRD 公式计算: $Ccr = [Uur(\mu mmol/L) / Scr(\mu mmol/L)] \times 尿量(mL/min) \times [1.73(m^2) / 实际体表面积(m^2)]$ 。

1.5 统计学处理 检测结果以($\bar{x} \pm SD$)表示。计量资料组间均数比较采用 One-Way ANOVA 检验, $P < 0.05$ 为差异有统

计学意义;描绘受试者工作特征曲线(ROC 曲线),比较曲线下面积(AUC)与 0.5 的大小,并根据“特异性+灵敏性”最大原则计算临界值和诊断正确率。相关性采用 Pearson 相关系数分析。数据分析均采用 SPSS 13.0 软件包完成。

2 结果

2.1 基本资料 85 例 T2DM 患者基本资料见表 1。

表 1 DM 患者各组基本资料

项目	A 组	B 组	C 组
例数(n)	40	31	14
男/女(n)	12/28	9/22	3/11
年龄(年)	60.50±10.35	65.74±9.80*	69.21±9.96*
病程(年)	5.83±5.39	10.10±6.50*	14.23±9.64*
伴高血压者[n(%)]	12(30%)	26(83%)	14(100%)
BMI(kg/m ²)	24.25±3.04	22.31±6.65	23.23±7.19
血糖(mmol/L)	11.68±6.50	12.30±7.16	10.04±6.16
Ccr(mL/min)	103.91±50.16	76.05±42.34*	45.34±20.07*
HbA1c(%)	9.04±2.94	9.23±2.54	8.63±2.29

注:与 A 组比较,* $P < 0.05$ 。

2.2 SCysC 对 DN 诊断价值与鉴别诊断价值评价 (1)DM 组及健康组 SCysC、Scr、BUN 检测结果见表 2。(2)各指标诊断效能评价: A 组相对于健康组描绘 ROC 曲线见图 1,SCysC、Scr、BUN 的 AUC 分别为 0.48、0.38、0.58,与 0.5 比较差异无统计学意义(P 值均大于 0.05);B、C 组相对于健康组描绘 ROC 曲线见图 2,血清 CysC、Scr、BUN 的 AUC 分别为 0.87、0.73、0.83。

表 2 糖尿病各组与健康对照组 CysC、Scr、BUN 比较($\bar{x} \pm sD$)

组别	CysC(mmol/L)	Scr(mmol/L)	BUN(mmol/L)
健康对照组	0.96±0.13	80.67±16.38	4.21±1.11
A 组	0.95±0.24 [△]	74.98±16.99 [△]	4.63±1.45 [△]
B 组	1.33±0.42* [▽]	94.16±29.55 ^{#△}	6.34±2.30* [▽]
C 组	2.29±1.21* [▽]	172.40±133.80* [▽]	10.23±7.19* [▽]

注:与健康对照组比较,[▽] $P < 0.05$,[△] $P > 0.05$;与 A 组比较,* $P < 0.05$,[#] $P > 0.05$ 。

2.3 SCysC 临床价值评价 由图 2 计算获得 SCysC 临界值

* 基金项目:广东省高等学校重点扶持学科资助项目[粤教科(2007)26 号],广州医学院课外科研项目 [△] 通讯作者,E-mail:xuxia503@126.com

为 1.105 mmol/L, 此时灵敏度为 0.80, 特异度为 0.909, (灵敏度 + 特异度) 最大 (1.709)。以 SCysC ≥ 1.105 mmol/L 为阳性 (肾功能出现损伤), SCysC < 1.105 mmol/L 为阴性 (肾功能未出现损伤), 正确率按 $[(TP+TN)/N \times 100\%]$ 计算为 78.8%。

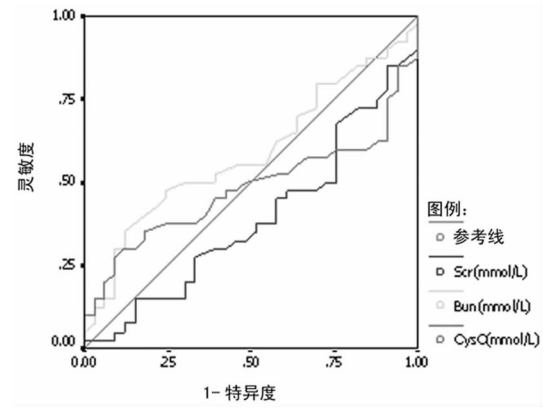


图 1 A 相对于健康对照组描绘 ROC 曲线

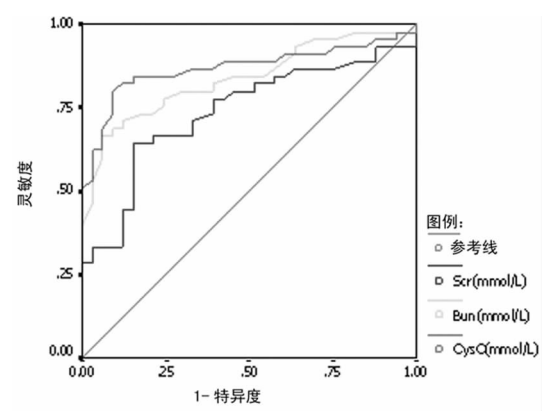


图 2 B、C 组相对健康对照组描绘 ROC 曲线

2.4 相关性分析 SCysC 与常规肾功能指标 (Ccr、Scr、BUN、UmAlb)、年龄及病程均有相关性 ($P < 0.05$), 与 Ccr 及 Scr 相关性较强。

3 讨论

根据 DN 的进展过程可知, 当处于 DN I ~ II 期时, 若能良好控制血糖, DM 患者可长期处于此期。当 DN 发展到 III 期时, 患者尿中出现“持续性微量清蛋白”, 并可伴有血压升高, 若积极进行治疗, 可减少尿蛋白排出, 延缓肾损害进展。患者一旦进入 DN IV 期, 病情呈进行性发展并难以控制, 最终发展到肾功能衰竭期^[1]。因此对 DM 患者肾功能进行积极监测是防治 DN 的关键。

SCysC 生成速率恒定、排泄决定于 GFR, 不受性别、年龄、饮食、炎性反应等其他因素的影响, 能灵敏、准确反映肾功能损伤^[5-6], 可作为监测肾功能的理想指标。乳胶颗粒增强免疫透射比浊法检测 SCysC 在敏感性、特异性、相关性等方面均符合临床要求^[7]。

本研究运用循证检验医学理论和方法, 通过诊断性试验价值循证评价的 3 个阶段 (诊断价值评价、鉴别诊断价值评价、临床价值评价), 对 SCysC 早期诊断 DN 的价值进行了较系统全面评价。研究发现 DM 患者处于 DN I ~ II 期时, SCysC、BUN 和 Scr 与健康组比较差异无统计学意义, 可能与此期肾脏病理

变化主要以肾小球高滤过、基底膜增厚为特征, GFR 增高, 各指标处于正常或超滤状态有关。DN 发展到 III 期时, SCysC 及 BUN 较 Scr 先出现升高。BUN 升高与患者体内糖利用障碍致使蛋白利用增加有关, 因此不具有肾损害特异性指示作用。与 DN I ~ II 期比较, GFR 的降低具有统计学差异 (不能排除是由于 A 组处于超滤期而使结果高于正常所致), 但仍正常或略下降。B 组 SCysC 与健康组及 A 组差异有统计学意义, AUC 也提示 SCysC 较 BUN、Scr 具有更高诊断效能, 与国内外研究一致^[8-9], 说明 SCysC 不仅能区分健康者与早期 DN 患者, 也能区分早期 DN 患者与未出现肾损害的 DM 患者。为明确其诊断正确性, 在 ROC 曲线基础上, 根据“特异度 + 灵敏度”最大原则计算 SCysC 临界值为 1.105 mmol/L, 以此值诊断肾损伤正确率达 78.8%, 对临床诊断及用药有很好的预警作用。Ccr 是反映 GFR 的金标准, 但标本收集麻烦、计算繁琐且影响因素多。本研究发现 SCysC 与 Ccr、Scr 相关性较高, 与相关报道结果一致^[10], 为 SCysC 取代 Ccr 提供了可靠依据。SCysC 与病程有相关性, 若在研究中排除药物作用的影响, 其相关性有可能进一步提高。SCysC 与年龄亦有相关性, 可能是由于随年龄增长 GFR 自然下降所致, 另一个影响因素可能为病例选择中未充分排除各组间年龄的差异, 使相关性呈假性升高。本研究以 24 h UmAlb 作为诊断及分期标准, 排除运动、蛋白摄入、炎性反应等因素影响, 但未排除药物对蛋白排泄的影响, 有待进一步探索。

参考文献

- [1] 赖凌云, 林善铎. 糖尿病肾病的诊断[J]. 中华全科医师杂志, 2004, 3(1): 10-11.
- [2] Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate[J]. Clin Chem, 2002, 48(5): 699-707.
- [3] 杨放如, 郝伟. 糖尿病早期检测血清胱抑素 C 的临床意义[J]. 实用预防医学, 2009, 16(2): 31.
- [4] Mogensen CE. Management of nephropathy in diabetic patients [J]. Annu Rev Med, 1995, 46(1): 79-93.
- [5] 汤树庆, 陈雪功. 糖尿病肾病的早期诊断研究进展[J]. 安徽预防医学杂志, 2008, 14(1): 37-39.
- [6] 方一卿, 马骏, 沈海超, 等. 血清胱抑素 C 评价慢性肾脏病患者早期肾损害的临床研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(3): 145-148.
- [7] 程献, 侯振江. 胱抑素 C 对诊断治疗肾脏疾病检测的预实验[J]. 江西医学检验, 2006, 24(4): 321-322.
- [8] Kalansooriya A, Holbrook I, Jennings P, et al. Serum cystatin C, enzymeuria, tubular proteinuria and early renal insult in type 2 diabetes [J]. Br J Biomed Sci, 2007, 64(3): 121-123.
- [9] Yang YS, Peng CH, Lin CK, et al. Use of serum cystatin C to detect early decline of glomerular filtration rate in type 2 diabetes [J]. Intern Med, 2007, 46(12): 801-806.
- [10] 张培培, 刘志红, 谢红浪, 等. 血清胱抑素 C 测定在糖尿病肾病功能评价中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(6): 501-508.

(收稿日期: 2010-03-01)