

• 临床检验研究论著 •

糖化血红蛋白、胱抑素 C、尿微量清蛋白联合检测在 2 型糖尿病中诊治的应用

朱应红¹, 陈敏¹, 欧阳家乐¹, 杨益芳², 陈卫³

(四川省第五人民医院:1. 检验科;2. 内三科糖尿病专科 610031;

3. 四川省新成生物科技有限责任公司 611731)

摘要:目的 探讨糖化血红蛋白(HbA1c)、胱抑素 C(CysC)、尿微量清蛋白(mAlb)联合检测在 2 型糖尿病诊治中的应用。
方法 共纳入确诊 2 型糖尿病 56 例,分别测定二甲双胍缓释片治疗前后 HbA1c、CysC、mAlb 和肌酐(Crea)水平,监测治疗效果。
结果 整个疗程中,将治疗前测定的 HbA1c、CysC、mAlb 和 Crea 水平作为基线水平,组内重复测量表明,HbA1c、CysC、mAlb 水平在整个治疗过程中有明显下降趋势($P < 0.05$);不良反应率差异无统计学意义($P > 0.05$)。
结论 HbA1c、CysC、mAlb 是反映糖尿病早期肾损害的良好指标。

关键词:糖化血红蛋白; 胱抑素 C; 尿微量白蛋白; 肌酐; 二甲双胍缓释片

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.13.016

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)13-1576-02

Application of combined detection of HbA1c, CysC and mAlb for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes melitus

Zhu Yinghong¹, Chen Min¹, Ouyang Jiale¹, Yang Yifang², Chen Wei³

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Diabetes Specialist, the Fifth People's

Hospital of Sichuan Province, Chengdu, Sichuan 610031, China; 3. Sichuan Sinew

Bio-technology Co., LTD, Chengdu, Sichuan 611731, China)

Abstract: Objective To explore the application of combined detection of glycosylated hemoglobin A1(HbA1c), Cystatin C(CysC) and urine micro-albumin(mAlb) for the diagnosis and treatment of type 2 diabetes mellitus(T2DM). **Methods** 56 patients with definite diagnosis of T2DM were enrolled and detected for HbA1c, CysC, mAlb and creatinine(Crea) before and after treatment of melbine to monitor the efficacy of treatment. **Results** In the whole course of treatment, there was decreasing tendency of levels of HbA1c, CysC and mAlb, taking the results detected before treatment as baseline ($P < 0.05$), and incidence of adverse effect was not significant different ($P > 0.05$). **Conclusion** HbA1c, CysC and mAlb might be good indexes to reflect early renal damage caused by diabetes.

Key words: glycosylated hemoglobin; cystatin C; urine microalbumin; creatinine; metformin hydrochloride sustained-release tablet

2 型糖尿病又称非胰岛素依赖性糖尿病或成人发病型糖尿病,多在 35~40 岁后发病,占糖尿病患者 90% 以上。胰岛素抵抗是 2 型糖尿病发病的主要机制之一。盐酸二甲双胍缓释片既能增强胰岛素敏感性,促进外周组织对血糖的利用,又能减少肝糖原的分解,减轻体质量,是目前最常用的降糖药物^[1-2]。根据国际糖尿病联盟(IDF)统计,在 2000 年全球有糖尿病患者 1.51 亿,目前为 2.85 亿,按现有增长速度计算,估计至 2030 年将会有近 5 亿患者^[3]。本研究希望通过监测某些早期肾损害指标和血糖指标,探讨其在糖尿病疗效判断中的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入标准为年龄 70 岁以下,加入实验前已接受盐酸二甲双胍缓释片口服治疗至少 4 周,日服药剂量小于或等于 2.0 g,病情基本稳定,经临床或实验室确诊的 2 型糖尿病患者(根据 2010 年《中国 2 型糖尿病防治指南》^[4]);排除 1 型糖尿病、肝肾功能异常、使用胰岛素和其他影响糖脂代谢的药物,以及严重糖尿病急慢性并发症的患者,共 56 例纳入研究作为实验组。

1.2 仪器与试剂 所有试剂均由四川省新成生物科技有限责任公司提供,仪器为迈瑞 5600 全自动生化分析仪。

仪器为迈瑞 5600 全自动生化分析仪。

1.3 方法 患者经过 2~3 周导入期后,给予盐酸二甲双胍缓释片 1.5 g,1 次/日,晚餐后服用,分别在治疗前、治疗后 6、12、24 周收集患者清晨空腹静脉血 3 mL,2 h 内完成糖化血红蛋白(HbA1c)、胱抑素 C(CysC)和肌酐(Crea)检测,同时留取中段晨尿,以 3 000 r/min 离心 10 min,2 h 内上机检测尿微量清蛋白(mAlb)。

1.4 统计学处理 采用 SAS8.0 软件包,根据资料的类型和特点,分别采用 χ^2 检验、 t 检验和广义估计方程等方法进行统计学分析。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 56 例患者中失访 1 例,由于年龄超出纳入标准、违背实验方案等原因剔除 4 例,全分析集(FAS 分析集)中实验组 51 例,男性 23 例,女性 28 例。患者治疗前、治疗后 6、12、24 周的实验室检测指标和年龄、病程、体质量等基线情况如表 1 所示。组间的差异经 χ^2 检验或 t 检验后差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 治疗后 6 周 51 例患者测定各指标阳性率比较,见表 2。

表 1 51 例患者治疗前后各实验室指标分析($\bar{x} \pm s$)

时间	年龄(岁)	病程(年)	重量(kg)	HbA1c(%)	CysC(mg/L)	mAlb(mg/L)	Crea(μ mol/L)
治疗前	56.1 \pm 7.9	4.3 \pm 0.1	71.1 \pm 11.9	7.0 \pm 0.7	1.45 \pm 0.35	24.50 \pm 9.50	105.72 \pm 33.26
治疗后 6 周	56.1 \pm 8.2	4.3 \pm 0.4	67.3 \pm 11.3	6.2 \pm 1.2	1.26 \pm 0.12	21.36 \pm 7.20	98.69 \pm 34.10
治疗后 12 周	56.1 \pm 8.5	4.3 \pm 0.7	66.2 \pm 10.9	5.3 \pm 0.8	1.09 \pm 0.11	20.11 \pm 6.98	92.44 \pm 31.06
治疗后 24 周	56.1 \pm 9.0	4.3 \pm 1.2	65.2 \pm 11.7	4.8 \pm 0.9	0.96 \pm 0.25	18.39 \pm 8.11	88.96 \pm 28.67
<i>t</i>	1.235	1.395	1.410	2.365	3.125	2.812	2.915
<i>P</i>	0.231	0.121	0.152	0.024	0.018	0.039	0.048

表 2 51 例患者治疗后 6 周测定的各指标阳性率比较

指标	参考范围	阳性(<i>n</i>)	阳性率(%)
HbA1c(%)	3.8~5.8	43	76.8
CysC(mg/L)	50 岁以下:0.51~1.09	39	69.6
	50 岁以上:0.51~1.30		
mAlb(mg/L)	<30 mg/24 h, <20 mg/L	31	55.4
Crea(μ mol/L)	男性:21.5~104.0	5	8.9
	女性:19.8~87.1		

2.3 HbA1c 分析 统计治疗 24 周后的 HbA1c 结果显示,以糖化血红蛋白参考范围为标准,将患者分为控制良好组(*n*=8)和控制不良组(*n*=43),超过 5.8% 的列为控制不良组。控制良好组和不良组的 mAlb 测定值分别为 (38.6 \pm 14.8) 和 (249.5 \pm 188.6)mg/L,两组相比较,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。

2.4 安全性分析 由于 56 例患者均至少接受一次治疗且有实验数据,故按照化学药物和生物制品临床实验的技术指导原则的意见^[5],全部纳入安全性分析。整个实验过程中,治疗后 6 周共发生 3 例不良反应,不良反应发生率 5.36%;治疗后 12 周共发生 7 例,不良反应发生率 12.5%;治疗后 24 周共 8 例发生不良反应,不良反应发生率 14.29%,经 Fisher 确切概率法比较,不良反应发生率差异无统计学意义(*P*>0.05)。8 例不良反应中有 6 例主要临床表现为轻度胃肠道不适,其他头晕、肌肉酸痛各 1 例。

3 讨论

肾病是糖尿病最常见的并发症之一,严重影响患者的生活质量,其早期肾损伤发病隐匿,无明显症状和体征;糖尿病患者因并发肾病而导致肾功能衰竭的发病率是非糖尿病者的 17 倍^[6-7];肾病是导致糖尿病患者死亡的主要原因之一。因此,肾病的早期诊断十分重要。

本研究中,在研究对象纳入标准方面,为了控制突然用药带来的不稳定因素,使纳入对象在实验开展前病情处于一个相对稳定的状况,所以作者做出了“加入实验前已接受盐酸二甲双胍缓释片口服治疗至少 4 周,日服药剂量小于或等于 2.0 g”的规定。

2010 年《中国 2 型糖尿病防治指南》中明确指出, HbA1c 是长期控制血糖最重要的评估指标(正常值 3.8%~5.8%),也是指导临床治疗方案调整的重要依据之一。在治疗之初至少每 3 个月检测 1 次,一旦达到治疗目标可每 6 个月检查 1

次。从表 1 中可见, HbA1c 水平在治疗后比治疗前有显著性下降(*P*<0.05)。表 2 的 HbA1c 检测中有 76.8% 都超出了参考范围,同时随着 HbA1c 水平升高,氧合血红蛋白减少,血红蛋白携氧能力下降,加之血糖升高致使血液黏稠度增加,微血管灌注不足,引起组织细胞缺氧,使肾血管剧烈收缩,升高肾血管阻力,降低肾血流量,导致蛋白尿产生, mAlb 也显著升高。所以, HbA1c 不但有利于糖尿病的早发现,更有利于并发症肾损伤的早发现与早治疗。

近年来, CysC 被认为是反映肾小球滤过率 GFP 的一个非常好的指标^[8-9]。表 2 中 69.6% 的检测值都超出了参考范围,证实 CysC 是反映糖尿病早期肾损伤的灵敏指标,这与有关报道称 CysC 是评价早期肾损伤和肾小球滤过率(GFR)的理想指标相符合^[10-11]。

正常情况下,大部分血液中的蛋白质不能通过肾小球滤过膜,但糖尿病患者由于长期处于高血糖状态,极易导致肾小球处于高滤过状态,造成血液中蛋白质增加。mAlb 的发现和运用是糖尿病研究中的重大突破,同时也被证实是肾脏早期损伤的重要标志^[12]。本研究中 55.4% 的阳性率也基本和国内相关报道一致^[13]。因此,早期测定 mAlb 对诊断糖尿病早期肾损伤具有重要意义。

综上所述, HbA1c、CysC 和 mAlb 的联合检测是诊断 2 型糖尿病早期肾损伤的良好指标,也在监测临床治疗效果方面具有重要临床意义。

参考文献

- [1] 高洪伟,洪天配.二甲双胍缓释片的降糖效能及其对胰岛素功能和胰岛素抵抗的影响[J].中国糖尿病杂志,2007,15(12):711-713.
- [2] 王爱丽.66 例 2 型糖尿病的治疗分析[J].中国民族民间医药杂志,2011,20(12):76.
- [3] 欧阳娟,姜悦.肾脏的损伤性诊治[J].中华检验医学杂志,2005,29(8):877-880.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南[M].北京:北京大学医学出版社,2010:1.
- [5] 国家食品药品监督管理局.化学药物和生物制品临床试验的生物统计学技术指导原则[S].北京:中国医药科技出版社,2007.
- [6] 张丽琴,张俊英.2 型糖尿病患者血清胱抑素 C、尿微量清蛋白检测的临床应用[J].国际检验医学杂志,2011,32(13):1514-1515.
- [7] 张淑兰,王铭超.胱抑素 C 的临床应用及进展[J].国外医学临床生物化学与检验学分册,2002,23(5):271-272.
- [8] 李海霞,张春丽,徐国宾,等.健康人群血清半胱(下转第 1579 页)

1 阳性 47 例 (58.0%), mALB 阳性 43 例 (53.1%), β_2 -MG 阳性 40 例 (49.4%), 联合检测阳性率 93.8%, 明显高于单项检测的阳性率, 见表 2。

表 2 T2DM 组 3 项指标单独和联合测定阳性率比较

项目	n	阳性(n)	阳性率(%)
KIM-1	81	47	58.0
mALB	81	43	53.1
β_2 -MG	81	40	49.4
3 项联合	81	76	93.8

3 讨论

DN 是以系膜细胞增生和细胞外基质增多、肾小球基底膜增厚及肾小球硬化为基本特征的病变, 其发病机制包括代谢异常、血流动力学障碍及生长因子和遗传等多种因素的参与。DN 是 DM 的重要并发症之一, 并已成为 DM 患者致死的主要原因。因此, 临床上早期、全面诊断显得尤为重要。过去, 判断肾脏损伤一般采用尿常规、渗透压、血肌酐、尿素氮、内生肌酐清除率等几项指标, 但这些指标增高时, 很多肾脏损伤已经非常严重或已经产生了不可逆的损害。目前, 检测肾小管损伤的指标均因其自身特性而在临床应用中存在着不同问题, 如尿 N-乙酰 β 葡萄糖苷酶等虽能反映肾小管结构损伤, 但很大程度上受尿液理化性质的影响。

KIM-1 是肾脏近曲小管上皮细胞一种跨膜糖蛋白, 属于免疫球蛋白基因超家族。KIM-1 在正常肝、肾、脾微量表达, 而在受损后再生的近曲小管上皮细胞中表达显著增强^[4-5]。KIM-1 能迅速、灵敏、特异地反映各种肾脏疾病的损伤及恢复过程, 可成为一种检测早期肾损伤的可靠生物学标志物^[6-7]。尿中 KIM-1 也能在早期先于其他指标被检测到, 用酶联免疫吸附法可定量, 且不受尿液理化性质的干扰, 表明尿 KIM-1 可作为一种无创、迅速、灵敏、特异和准确的检测早期肾损伤的方法^[8-9]。 β_2 -MG 约 99.9% 在近端肾小管被重吸收, 并在此全部被分解成氨基酸, 若肾小管重吸收功能受损伤, 则进入尿液中的 β_2 微球蛋白必然增多, 故尿液中 β_2 微球蛋白测定是诊断肾小管疾病较灵敏且特异的方法^[10-11]。mALB 的检测是一种灵敏、简便、快速的测定方法, 易于在常规实验室中广泛应用, 其对早期肾损伤的诊断远远优于常规定性或半定量实验, 是早期发现肾病最敏感、最可靠的诊断指标之一^[12]。DN 起病隐匿, 常规检查方法难以确诊是否发生肾脏的早期损害。本文观察到 T2DM 患者尿液 KIM-1、mALB、 β_2 -MG 水平明显高于健康对照组, 而 DN 患者又明显高于无肾损伤者, 说明尿液 KIM-1、mALB、 β_2 -MG 可作为 DM 早期肾损伤的指标。KIM-1 的阳性率高于 mALB 和 β_2 -MG, 提示 KIM-1 优于 mALB 和 β_2 -MG,

是预测 DM 早期肾损伤的新指标。联合检测尿液中的 KIM-1、mALB、 β_2 -MG, 能大大提高诊断的阳性率, 且检测方便、快速, 对早期预测、早期治疗 DN 及进一步研究 DM 患者肾脏损伤机制及判断肾脏损害程度有着重要临床实用价值。

参考文献

- [1] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(2):517-529.
- [2] van Timmeren MM, van den Heuvel MC, Bailly V, et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease[J]. J Pathol, 2007, 212(2):209-217.
- [3] 向跃芸. 微量清蛋白尿的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(9):967-968.
- [4] Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1[J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 7(6):15-19.
- [5] Huo W, Liu R, Zhang K, et al. Kidney injury molecule-1: a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury[J]. J Nephrol, 2010, 7(4):32-34.
- [6] Chaudhary K, Phadke G, Nistala R, et al. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease[J]. Curr Diab Rep, 2010, 10(1):37-42.
- [7] Gardiner L, Akintola A, Chen G, et al. Structural equation modeling highlights the potential of kim-1 as a biomarker for chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol, 2012, 35(2):152-163.
- [8] Vaidya VS, Ramirez V, Ichimura T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2006, 290(2):517-529.
- [9] Huang Y, Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction, diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2011, 10(4):260-271.
- [10] Kalansooriya A, Holbrook I, Jennings P, et al. Serum cystatin C, enzymuria, tubular proteinuria and early renal insult in type 2 diabetes[J]. Br J Biomed Sci, 2007, 64(3):121-123.
- [11] Schaub S, Wilkins JA, Antonovici M, et al. Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts [J]. Am J Transplant, 2005, 5(4):729-738.
- [12] 杜红心, 罗海峰, 彭必红, 等. 尿微量蛋白联合检测在糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(4):337-338.

(收稿日期:2011-10-09)

(上接第 1577 页)

氨酸蛋白酶抑制剂 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过功能的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(11):970-974.

[9] 代秀安, 邓演超, 李全双. 溴甲酚绿法检测尿微量清蛋白在 2 型糖尿病早期肾损伤诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(8):804-806.

[10] 刘广勤, 张娆, 张欣松. 糖尿病肾病血清胱抑素 C 和尿微量清蛋白的检测分析[J]. 中国误诊学杂志, 2008, 8(8):1805-1806.

[11] 谭小燕. 对 2 型糖尿病患者实施综合干预的效果评价[J]. 按摩与导引, 2011, 2(6):93-94.

[12] 黄玉, 梅远伦, 沈海龙, 等. 口服降糖药治疗失败的 2 型糖尿病患者胰岛素的选择[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(30):3232-3234.

[13] 王庆, 林书卿, 卞永娟. 2 型糖尿病的发病危险因素病例对照研究[J]. 吉林医学, 2011, 32(12):2314.

(收稿日期:2012-01-05)