

• 临床检验研究论著 •

结缔组织生长因子联合尿 β_2 -微球蛋白检测在糖尿病肾病早期病变中的诊断价值

周丽敏

(广东增城市中医院检验科, 广东增城 511300)

摘要:目的 探讨结缔组织生长因子(CTGF)联合尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)检测在糖尿病肾病早期病变中的诊断价值。方法 选取 107 例 2 型糖尿病患者,并根据 24 h 尿蛋白排泄量将其分为正常尿蛋白组(35 例)、微量尿蛋白组(35 例)及临床尿蛋白组(37 例),同时选取 40 例健康者作为对照组。采用酶联免疫吸附法测定糖尿病患者与对照组健康者血清 CTGF 与尿 β_2 -MG 水平,并测定其蛋白排泄量(UAER)、血尿素氮(BUN)及血肌酐(SCr)水平,对各组间上述指标的检测结果进行比较。结果 糖尿病患者的 CTGF 与 β_2 -MG 明显高于对照组($P < 0.05$);糖尿病患者的 CTGF 与 β_2 -MG 水平与 UAER 呈正相关(r 分别为 0.761、0.533, $P < 0.05$);CTGF 与 β_2 -MG 联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.937,大于其单独检测。结论 CTGF 联合 β_2 -MG 在糖尿病肾病早期病变中有重要诊断价值,且对疾病的进展有较好的预示作用。

关键词:结缔组织生长因子; 尿 β_2 -微球蛋白; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.11.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)11-1378-02

Diagnostic significance of the joint detection of serum CTGF and urine β_2 -MG detection in early diabetic nephropathy

Zhou Limin

(Department of Clinical Laboratory, Zengcheng Traditional Chinese Medicine Hospital, Zengcheng, Guangdong 511300, China)

Abstract: Objective To study the diagnostic significance of the joint detection of serum CTGF and urine β_2 -MG detection in early diabetic nephropathy. **Methods** 107 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into the normal group(35 cases), microalbuminuria group(35 cases) and clinical albuminuria group(37 cases) according to the urine albumin excretion. 40 healthy people who received physical examination were selected as the control. Serum CTGF, BUN, SCr, UAER and urine β_2 -MG level were measured in each group. The results of the test in each group were compared and analyzed. **Results** Serum CTGF and β_2 -MG of in patients with diabetic nephropathy were higher than those without diabetes($P < 0.05$). CTGF and β_2 -MG were positively correlated with UAER in DM patients($r = 0.761, 0.533, P < 0.05$). ROC areas of joint detection was 0.937 and higher than the detection alone. **Conclusion** CTGF and β_2 -MG are sensitive indicators to diagnosis early stage clinical diabetic nephropathy. The joint detection can have more practical value, which has a preferably prompt effect on the progression of the disease.

Key words: CTGF; β_2 -MG; Diabetic nephropathy

糖尿病肾病是糖尿病患者常见的全身微血管病变的表现之一,在西方发达国家的终末期肾病患者中约有 20% 以上为糖尿病肾病,该病也是糖尿病患者常见的死因之一^[1]。流行病学调查结果显示目前国内的糖尿病患者约为 5 000 万左右,而糖尿病合并肾病患者约为其他肾病患者的 17 倍,且在不断增长。糖尿病对肾脏的损伤是一个循序渐进的过程,在病程早期,肾脏所发生的病变尚能够逆转,故对于早期的疾病十分重要^[2-3]。若能在早期对疾病进行干预,不仅可以改善预后,还能延迟透析或肾移植的时限,减轻患者的经济负担。动物实验表明糖尿病大鼠的尿 CTGF 水平在发病第 3 周即开始升高,而 β_2 -MG 是一种较为常用的反映肾小球滤过功能与肾小管吸收功能的灵敏指标^[4]。本次研究中旨在探讨分析 CTGF 与 β_2 -MG 联合检测在糖尿病肾病早期病变中的诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院于 2009~2012 年收治的 107 例 2 型糖尿病患者,所有患者均符合世界卫生组织于 1999 年颁布的 2 型糖尿病诊断标准,其所有患者均不并发除糖尿病以外原因引起的肾脏疾病、肝功能不全、泌尿系统感染、恶性肿瘤及器官纤维化,女性患者均不并发妊娠。糖尿病组中男 63 例,女 44 例,年龄 39~62 岁,平均年龄(49.2±10.1)岁,根据所有尿

蛋白排泄量的不同将患者分成糖尿病尿蛋白正常组(35 例, $UAE < 30$ mg/d),糖尿病微量尿蛋白组(35 例, $UAE: 30 \sim 300$ mg/d),糖尿病临床尿蛋白组(37 例, $UAE > 300$ mg/d)。同时选取在本院进行体检的 40 例健康者作为对照组,其中男 23 例,女 17 例,年龄 35~68 岁,平均年龄(50.1±12.4)岁,对照组中的所有对象均为健康者,不并发各类心脑血管疾病、代谢性疾病、肾功能不全或泌尿系统感染等疾病。糖尿病组与对照组的一般情况差异比较无统计学意义,具有可比性($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂

1.3 方法 由经验丰富的检验医师在本院检验科内对所有指标进行检测,所有患者于检查前一天收集所有患者 24 h 内的尿液,测定 UAER 与 β_2 -MG 的水平,晚上禁食,次日清晨在空腹情况下抽取 2 mL 外周静脉血,并测定血清 CTGF、BUN、SCr 水平。

1.4 统计学方法 采用 SPSS16.0 软件进行统计分析,两组数据间计量资料使用 t 检验,计数资料采用卡方检验,相关性分析采用 Pearson 相关性分析,检验标准为 0.05,当 $P < 0.05$ 时,差异具有统计学意义。绘制 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC)对各个标记物的诊断价值进行判定,同时计算出标志物的灵敏度、特异度及约登指数。

2 结 果

2.1 不同组别临床生化指标检测结果比较 糖尿病临床尿蛋白组的 UAER、BUN、SCr、CTGF、 β_2 -MG 显著高于糖尿病微量尿蛋白组、糖尿病正常尿蛋白组和对照组；糖尿病微量尿蛋白

组患者的 BUN、SCr 与糖尿病正常尿蛋白组、对照组的差异比较无统计学意义 ($P>0.05$)，而 CTGF 与 β_2 -MG 指标与对照组的差异比较有统计学意义 ($P<0.05$)，见表 1。

表 1 不同组别临床生化指标检测结果比较

组别	n	UAER($\mu\text{g}/\text{min}$)	BUN(mmol/L)	SCr($\mu\text{mol}/\text{L}$)	CTGF(ng/L)	β_2 -MG(mg/L)
糖尿病正常尿蛋白组	35	16.14 \pm 3.86	4.98 \pm 0.97	61.63 \pm 19.78	87.97 \pm 4.96 ^a	0.68 \pm 6.24
糖尿病微量尿蛋白组	35	127.89 \pm 47.52 ^{ab}	6.03 \pm 8.45	66.03 \pm 26.12	107.76 \pm 8.54 ^{ab}	1.63 \pm 7.83 ^a
糖尿病临床尿蛋白组	37	283.23 \pm 84.79 ^{abc}	8.96 \pm 2.91 ^{abc}	104.13 \pm 36.92 ^{abc}	129.82 \pm 5.59 ^{abc}	3.35 \pm 0.49 ^{abc}
对照组	40	6.97 \pm 2.41	4.33 \pm 0.69	59.86 \pm 14.02	64.88 \pm 6.94	0.19 \pm 0.07

^a: 与对照组比较, $P<0.05$; ^b: 与糖尿病正常尿蛋白组比较, $P<0.05$; ^c: 与糖尿病微量尿蛋白组比较, $P<0.05$ 。

2.2 Pearson 相关性分析结果 Pearson 相关性分析结果显示: 糖尿病患者的尿 CTGF、 β_2 -MG 水平与 UAER 呈正相关关系 (r 分别为 0.761、0.533, $P<0.05$)。

2.3 CTGF 与 β_2 -MG 单独检测及联合检测的准确性比较 以 CTGF 与 β_2 -MG 为检测变量, 是否发生肾损伤为状态变量, 定义状态变量值为 1, 建立 ROC 曲线, 结果显示联合检测的 AUC 最大为 0.937, 见表 2。

表 2 CTGF 与 β_2 -MG 单独检测及联合检测的准确性比较

检测指标	灵敏度	特异度	AUC
CTGF	0.776	0.838	0.857
β_2 -MG	0.913	0.624	0.772
CTGF+ β_2 -MG	0.905	0.876	0.937

3 讨 论

国内糖尿病肾病约占终末期肾病的 30%~50%，是引起终末期肾病的最常见原因之一^[5]。当前对于糖尿病肾病的发病机制尚未研究透彻, 临床治疗措施大多对症而不对因, 且十分有限。临床上诊断糖尿病肾病的金标准是肾组织病理活检, 而肾活检作为一项有创操作具有一定的指征与禁忌证, 且可重复性不强, 无法作为一项常规辅助检查。早期诊断不仅能为后续的临床治疗提供有力依据, 还能及时提示疾病的进展程度及患者的预后, 使患者早期得到最合适的治疗, 从而延缓由肾功能不全转向肾衰的期限^[6]。

β_2 -MG 是一种常用的反映肾损伤的标志物, 通常情况下, 由于 β_2 -MG 的相对分子量极小, 在由血液通过肾小球滤出后, 绝大多数被近端小管重吸收后降解为氨基酸, 仅有不到 0.1% 的 β_2 -MG 通过尿液被排出体外。病毒感染、恶性肿瘤、肝功能不全等因素均会造成体内 β_2 -MG 的合成增多, 但是当 β_2 -MG 的合成正常, 而肾脏受到高血压、系统性红斑狼疮、糖尿病等疾病的累及或其本身发生病理改变如肾小球肾炎、肾病综合征时, 肾小管的重吸收功能受到损害, 尿中的 β_2 -MG 含量会明显升高^[7]。由于血 β_2 -MG 的水平不受患者年龄、性别等一般因素的影响, 除去其他疾病的因素, 在合成不增多的情况下, 尿 β_2 -MG 水平可较灵敏地反映近端小管重吸收功能。研究表明尿 β_2 -MG 在高血压 1 级时便开始升高, 而 SCr 或 BUN 等指标在高血压进展到 3 级才开始增高。故尿 β_2 -MG 水平对于早期肾损伤的监测十分重要。随着研究的深入, 不少学者发现与 β_2 -MG 相比, CTGF 对于早期肾损伤的诊断有着更高的灵敏度^[8]。国外学者发现糖尿病大鼠的肾小球上皮细胞内的 CT-

GF 表达明显增加。在用链佐星诱导的糖尿病大鼠中, 其尿 CTGF 在第 3 周就开始升高; 9 周之后, 肾小球系膜区内的 CTGF 表达也明显升高, 而在足细胞内 CTGF 呈永久性表达, 故有学者认为 CTGF 在糖尿病肾病患者肾小球基底膜肥厚中扮演着极为重要的角色^[9]。相比之下, 糖尿病大鼠的尿 β_2 -MG 的水平在 32 周时才发生显著升高, 明显晚于 CTGF 的升高时间。

尿蛋白排泄量是反映糖尿病患者肾损伤程度的指标, 在本研究中, 笔者根据糖尿病患者尿蛋白的排泄量将患者进行分组, 结果表明糖尿病患者 CTGF 与 β_2 -MG 的水平明显高于健康者, 并随着病程进展会进一步升高, 且 ROC 曲线显示 CTGF 联合 β_2 -MG 检测对糖尿病肾病的诊断准确性高于单项指标的检测。综上所述, CTGF 联合 β_2 -MG 检测在糖尿病肾病早期病变中有着重要的诊断价值, 可较好提示疾病进展及预后, 值得广大医务工作者进一步推广研究。

参考文献

- [1] 薄虹, 黄颂敏, 吴蔚华, 等. 糖尿病肾病的现状及对策[J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27(6): 464-465.
- [2] 马兴杰, 杨丽霞, 董岸莺. 糖尿病肾病蛋白尿形成机制[J]. 重庆医学, 2011, 40(20): 2064-2067.
- [3] 程岚, 王秋月. 结缔组织生长因子在糖尿病肾病诊断中的意义[J]. 中国医科大学学报, 2008, 37(4): 526-528.
- [4] 宋盼爱, 詹明, Kanwar YS, 等. 生物标志物在糖尿病肾病临床研究中的进展[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(2): 155-158.
- [5] Singal R, Gupta P, Dwivedi S, et al. An unforgettable concurrence: Successfully managed gallstone ileus accompanied by diabetic nephropathy[J]. J Res Med Sci, 2012, 17(4): 412-415.
- [6] Ellina O, Chatzigeorgiou A, Kouyanou S, et al. Extracellular matrix-associated(GAGs, CTGF), angiogenic(VEGF) and inflammatory factors(MCP-1, CD40, IFN- γ) in type 1 diabetes mellitus nephropathy [J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(1): 167-174.
- [7] 梁屹. 血清结缔组织生长因子与胱抑素 C 测定在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 中国综合临床, 2009, 25(11): 1164-1166.
- [8] 郭群华. 尿 β_2 -MG、MALB、TRF、NAG 测定对 2 型糖尿病肾功能损害的早期诊断[J]. 医学检验与临床, 2010, 21(2): 69-70.
- [9] Kanemoto K, Usui J, Tomari S, et al. Connective tissue growth factor participates in scar formation of crescentic glomerulonephritis[J]. Lab Invest, 2003, 83(11): 1615-1625.