

• 临床检验研究论著 •

## Cys-C、HbA1c、GA 和 U-mAlb/Cr 检测对 2 型糖尿病早期肾损伤的诊断价值

陈冬莲<sup>1</sup>, 郑身宏<sup>2</sup>, 刘首明<sup>1</sup>, 卢永亮<sup>1</sup>, 杨莹<sup>1</sup>, 宋兴贤<sup>1</sup>

(广东省清远市中医院:1. 检验科;2. 糖尿病科, 广东清远 511500)

**摘要:**目的 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化清蛋白(GA)和尿微量清蛋白/肌酐比值(U-mAlb/Cr)联合检测对 2 型糖尿病(T2DM)早期肾损伤的价值。方法 选取 158 例 T2DM 患者(病例组),按 UACR 分为 3 组,糖尿病无肾病(A 组)、早期糖尿病肾病(B 组)、临床糖尿病肾病(C 组),另选 50 例健康者作为对照组,分别测定 Cys-C、HbA1c、GA 和 U-mAlb 及 Cr,评价各项测定结果的关系。结果 病例组与对照组比较,Cys-C、HbA1c、GA 水平差异有统计学意义( $P < 0.01$ );在病例组 3 组间各项指标比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ );Cys-C、HbA1c、GA 与 UACR 分别进行直线相关回归,均呈正相关( $P < 0.01$ )。结论 Cys-C、HbA1c、GA 在 T2DM 中表达异常,并与病程密切相关,联合检测 Cys-C、HbA1c、GA 对糖尿病及并发症早期诊断、治疗及预后有重要诊断价值。

**关键词:**胱抑素 C; 糖化血红蛋白; 糖化清蛋白; 糖尿病早期肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.06.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)06-0677-03

### Value of combined detection of Cys-C, HbA1c, GA and U-mAlb/Cr in diagnosis of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus

Chen Donglian<sup>1</sup>, Zheng Shenhong<sup>2</sup>, Liu Shouming<sup>1</sup>, Lu Yongliang<sup>1</sup>, Yang Ying<sup>1</sup>, Song Xingxian<sup>1</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Diabetes, Qingyuan Municipal Hospital of Traditional Chinese Medicine of Guangdong Province, Qingyuan, Guangdong 511500, China)

**Abstract: Objective** To investigate the value of the combined detection of cystatin C (Cys-C), glycosylated hemoglobin (HbA1c), glycosylated albumin (GA) and urine-microalbumin/creatinine (U-mAlb/Cr) in the diagnosis of early renal damage in the patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 158 cases of T2DM were selected as the patients group and divided into 3 groups according to the urine albumin creatinine ratio (UACR): non-diabetic nephropathy (DN) group (group A), early DN group (group B) and the clinical DN group (group C), other 50 cases of healthy people were chosen as the control group. Cys-C, HbA1c, GA, U-mAlb and Cr were detected and the relationship among the determination results was evaluated. **Results** Cys-C, HbA1c and GA levels had statistically significant differences between the patients groups and the control group ( $P < 0.01$ ). The statistical differences also existed among the three patients groups. The linear correlation regression analysis showed that Cys-C, HbA1c and GA were positively correlated with UACR ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Cys-C, HbA1c and GA have abnormal expression in T2DM, and are closely related with the course of the disease, so the combined detection of Cys-C, HbA1c and GA has important diagnostic value in early diagnosis, treatment and prognosis of diabetes and its complications.

**Key words:** cystatin C; glycosylated hemoglobin; glycosylated albumin; early diabetic renal damage

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病(T2DM)主要的慢性微血管并发症之一,以肾小球和肾小管结构和功能的改变为特征,早期肾脏病变有某种程度的可逆性,症状不多且不明显,早期多无症状,目前临床上使用的肾功能检测指标血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)只是在肾小球滤过率(GFR)低于 50%时才出现增高<sup>[1]</sup>,但大量的蛋白尿和 Cr 上升,最终发生肾衰竭,唯一能阻止肾脏疾病变化的方法是早期诊断、早期治疗,以逆转损伤的肾功能,对 DN 早期发现和诊断治疗是目前急需解决的问题,近年来,随着研究的不断深入,一些新的与肾损伤有关代谢标志物逐渐被发现,尤其是反映肾脏早期损伤代谢标志物,笔者对 158 例 T2DM 患者的血清胱抑素 C(Cys-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、糖化清蛋白(GA)等代谢标志物进行联合检测,探讨其对糖尿病肾损伤早期诊断的价值,为 DN 患者的早期诊断、治疗提供可靠的依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾 2012 年 1 月至 2013 年 6 月在广东省清

远市中医院经临床明确诊断 T2DM 或 DN 的住院患者 158 例(病例组),其体征、实验室检查、诊断符合世界卫生组织(WHO)的诊断标准。根据尿微量清蛋白(U-mAlb)/Cr(mg/g)即 UACR 的不同,将病例组分成 3 组,糖尿病无肾病患者 52 例为正常清蛋白尿组(A 组, UACR < 30 mg/g),其中男 30 例,女 22 例,年龄 29~77 岁,平均 48.2 岁;早期糖尿病肾病患者 52 例为微量清蛋白尿组(B 组, UACR: 30~300 mg/g),其中男 31 例,女 21 例,年龄 28~79 岁,平均 50.6 岁;临床糖尿病肾病患者 54 例为大量清蛋白尿组(C 组, UACR > 300 mg/g),其中男 33 例,女 21 例,年龄 30~80 岁,平均 52.8 岁,入选者诊断均符合 WHO 的诊断标准。另选广东省清远市中医院同期体检正常者 50 例作为对照组,其中男 30 例,女 20 例;年龄 25~61 岁,平均 49.5 岁。病例组与对照组在性别、年龄、血压方面比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 所有受检者均在禁食 12 h 后次日早晨静

脉采血 5 mL, 约 3 mL 血注入有促凝分离胶的真空采血管, RCF 1 200×g 离心 10 min 进行检测, 约 2 mL 注入含有 EDTA-K<sub>2</sub> 抗凝剂真空采血管中, 混匀进行 HbA1c 测定, 留取新鲜随机尿液 3 mL, 离心后取上清液进行 U-mAlb/Cr 测定, 所有标本检测均在 2 h 内完成。

**1.2.2 方法** Cys-C 采用胶乳增强免疫比浊法; GA 采用酶法; U-mAlb 采用免疫比浊法; Cr 采用肌氨酸氧化酶法, 上述检测试剂均由宁波美康生物科技股份有限公司提供, 所有测试都在 AU5800 全自动生化分析仪上进行, HbA1c 采用离子交换高效液相色谱法 (HPLC), 应用美国伯乐 (Bio-rad) HbA1c 检测仪测定, 操作均按广东省清远市中医院检验科标准 SOP 文件进行。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 11.5 统计软件进行统计学处理, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 *t* 检验, 计数资料  $\chi^2$  检验, 两变量相关分析采用线性相关分析,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组 Cys-C、HbA1c、GA 的检测结果比较** 见表 1。

表 1 两组 Cys-C、HbA1c、GA 水平比较

组别	<i>n</i>	Cys-C(mg/L)	HbA1c(%)	GA(%)
对照组	50	0.82±0.28	5.31±0.77	14.34±1.2
病例组	158	2.43±0.92	8.28±1.65	17.22±2.0
<i>t</i>		7.05	27.45	9.64
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

**2.2 T2DM 病例组各组间代谢指标的比较** 见表 2。早期 DN 血清代谢物水平平均显著高于 A 组, 而 C 组血清代谢物水平均高于 B 组。

表 2 3 组患者 Cys-C、HbA1c、GA 检测结果比较

组别	<i>n</i>	Cys-C (mg/L)	HbA1c(%)	GA(%)
A 组	52	1.25±0.38	7.75±1.26	16.17±0.80
B 组	52	2.61±0.95*	8.59±1.73*	17.52±1.10*
C 组	54	4.18±1.14#	9.71±2.17#	20.10±1.30#

\*:  $P < 0.01$ , 与 A 组比较; #:  $P < 0.01$ , 与 B 组比较。

**2.3 在病例组间的 Cys-C、HbA1c、GA 与 UACR 相关性** Cys-C、HbA1c、GA 与 ACR 具有相关性且这些指标随各病例组 UACR 的增高渐趋升高, 组间比较均具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。

**2.3.1 Cys-C 与 ACR 相关性** 结果表明  $r = 0.92$ ,  $P < 0.01$ , 表明两者具有高度的正相关, 回归方程为  $Y = 217.9X - 80.44$ ,  $r^2 = 0.840$ , 见图 1。

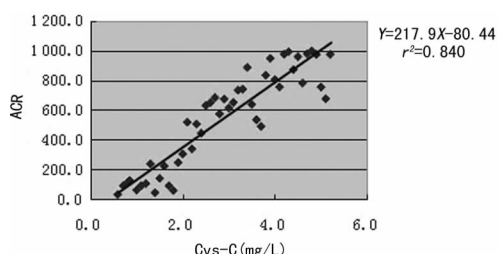


图 1 Cys-C 与 ACR 相关性结果

**2.3.2 HbA1c 与 UACR 相关性** 结果表明  $r = 0.63$ ,  $P <$

$0.01$ , 表明两者具有高度的正相关性, 回归方程为  $Y = 8.950X + 147.0$ ,  $r^2 = 0.400$ , 见图 2。

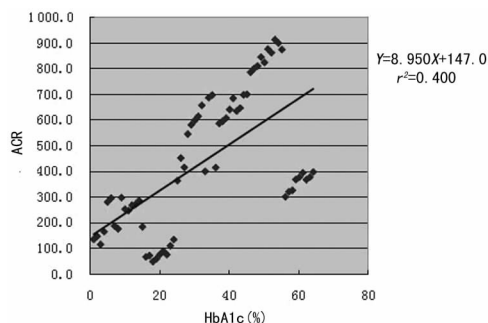


图 2 HbA1c 与 UACR 相关性结果

**2.3.3 GA 与 ACR 相关性** 结果表明  $r = 0.88$ ,  $P < 0.01$ , 表明两者具有高度的正相关性, 回归方程为  $Y = 72.43X - 843.7$ ,  $r^2 = 0.769$ , 见图 3。

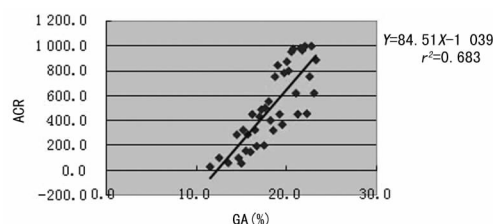


图 3 GA 与 ACR 相关性结果

**3 讨 论**

DN 是 DM 常见而难治的慢性并发症, 已经成为发达国家终末期肾病的首要病因, 患者早期常缺乏明显的临床症状, 一般肾功能检查正常, 待其有明显蛋白尿时多数病情已进入不可逆蛋白尿阶段, 因此积极探索 DN 的发病机制, 及早识别 DN 的发病危险因素, 进行有效的预防和病情干预就显得非常重要。

Cys-C 是一种有核细胞都能产生的蛋白质, 能被肾小球自由滤过在肾小管重吸收和降解, 肾脏是唯一的滤过和代谢器官, Cys-C 的上述特性显示 Cys-C 可以作为一个较理想的内源性测定 GFR 的物质<sup>[2]</sup>, 当肾小有轻微的损伤时, Cys-C 浓度就会迅速地升高, 随着病情的加重而逐渐增高, 本研究结果进一步证实了这点, 病例组明显高于对照组, 早期 DN 患者明显高于 A 组, 临床糖尿病肾病组明显高于早期糖尿病肾病组, 近几年逐渐受到临床重视, 国内学者也有报道 Cys-C 对早期 DN 的诊断价值<sup>[3]</sup>, 目前, Cys-C 被公认为是肾功能早期损伤的标志物之一<sup>[4]</sup>, 其敏感度和特异度高于血清 Cr, 为肾功能损伤特别是轻微和受损早期病变中 GFR 的变化提供了快速、准确而又简单的方法<sup>[5]</sup>。本次实验对血中 Cys-C 与 UACR 的相关性进行分析, 结果表明血中 Cys-C 与 UACR 存在高度正相关 ( $r = 0.92$ ,  $P < 0.01$ ), 证实了在肾功能不同程度降低时, 对应的 Cys-C 都能较好地反映这些变化, Cys-C 与肾小球滤过率有很好的相关性<sup>[6-7]</sup>, 对早期诊断肾功能损害具有更重要价值。

HbA1c 是葡萄糖与人体血液中红细胞内 Hb 中 2 条 B 链的 N 端缬氨酸持续不可逆地进行非酶促反就产物, HbA1c 可反映测定前 2~3 个月血糖检测情况, 是目前评价糖尿病患者血糖控制情况的“金标准”<sup>[8]</sup>, 而且 HbA1c 增高可引发或加速糖尿病慢性肾功能损伤, Hb 的糖化可导致组织缺氧, 损伤血管内皮细胞, 引起肾小球硬化及基底膜通透性增高, 清蛋白漏出, 同时肾小球基底膜结构的非酶糖化, 引起基底膜电荷屏障

缺陷,也导致尿蛋白产生,因此 HbA1c 是糖尿病肾损伤的良好监测指标,其重复性好、稳定性强,而且美国糖尿病学会(ADA)2010 年指南重新修订了糖尿病标准提出了 HbA1c $\geq$ 6.5%可作为区分糖尿病的高危标志<sup>[9]</sup>,研究显示, DN 组的 HbA1c 检测结果高于另两组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),表明 2 型糖尿病患者肾脏受损与 HbA1c 的控制有直接关系,糖尿病患者 HbA1c 和 U-mAlb 水平呈正相关,说明随着 HbA1c 水平增高患者的肾脏损伤逐渐严重, U-mAlb 增多,加大了患糖尿病肾病的风险<sup>[10]</sup>。

不受血红蛋白代影响的血糖控制指标 GA,是葡萄糖与血清清蛋白发生糖化非酶促反应的产物,由于清蛋白在体内的半衰期较短,其检测值反映糖尿病患者近 2~3 周内的平均血糖水平,与 HbA1c 联合检测可以提高糖尿病的筛查效率,同时还能为 DN 早期诊断及预后评估提供依据;体内清蛋白发生糖化非酶促反应虽然是时刻存在,但在糖尿病患者中明显增加,GA 能够通过增加系膜基质的扩张和减少肾小球系膜细胞的形成促使肾脏发生肾小球硬化,GA 表达增加会加速肾小球动脉硬化和蛋白尿的生成,从而加速 DN 的发生与发展<sup>[11]</sup>,GA 可能是造成糖尿病肾病的重要原因,结果显示,糖尿病患者各组的 GA 均高于分对照组,糖尿病肾病组的 GA 均高于糖尿病非肾病组,差异有统计学意义( $P<0.01$ ),GA 在 2 型糖尿病患者肾病的发生及发展中起到重要的作用,在临床上,GA 水平可作为对 2 型糖尿病患者肾病预测和病情变化的指标,表明 GA 水平也是影响 DN 发病及病情严重程度的独立危险因素<sup>[12]</sup>。

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伤,血清 Cys-C、HbA1c、GA 和 U-mAlb/Cr 都是诊断早期 DN 的有效指标,联合检测可降低其他干扰因素,大大提高对早期 DN 诊断的敏感度,明显提高肾功能早期损伤的检出率,对早期预测、早期治疗 DN 及监测病情进展有较大的临床价值。

参考文献

[1] 府伟灵.临床生物化学检验[M].5 版.北京:人民卫生出版社,

(上接第 676 页)

是细胞免疫功能低下患者,应该给予免疫治疗<sup>[12]</sup>,而对于艾滋病患者在 HARRT 治疗基础上联合母牛分枝杆菌疫苗治疗是否提高其细胞免疫功能的恢复,将进一步研究探讨。

参考文献

[1] 李育芬,申峰. HIV 感染者和 AIDS 病人 CD4<sup>+</sup> T 淋巴细胞的临床意义[J]. 中国公共卫生管理,2011,27(6):630-631.  
 [2] 罗永艾. 微卡的临床疗效及安全性[J]. 临床肺科杂志,2002,7(3):F003.  
 [3] Porichis F, Kaufmann DE. HIV-specific CD4 T cells and immune control of viral replication [J]. Curr Opin HIV AIDS,2011,6(3):174-180.  
 [4] Navaneethapandian PG, Karunaianantham R, Subramanyan S, et al. CD4<sup>+</sup> T-lymphocyte count/CD8<sup>+</sup> T-lymphocyte count ratio: surrogate for HIV infection in infants? [J]. J Trop Pediatr,2012,58(5):394-397.  
 [5] 蒋自强,郭会军,李强,等. 无症状期 HIV 感染者 CD4<sup>+</sup> 和 CD8<sup>+</sup> T 细胞计数与病毒载量的关系[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2013,29(5):531-532.  
 [6] 张鑫,陶立峰. 国内外母牛分枝杆菌疫苗的研究动态[J]. 安徽医

2012;223.  
 [2] 张培培,刘志红,谢红浪,等. 胱抑素 C 测定在糖尿病肾病肾功能评价中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(6):501-508.  
 [3] 潘风军,杨晓芳,司钰媚,等. 血清胱抑素 C 检测在早期糖尿病肾病损害诊断中的应用价值[J]. 现代中西医结合杂志,2011,20(25):3177-3178.  
 [4] 杜国有,顾向明,黄阶胜. 血清胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白联合检测在 2 型糖尿病早期肾损害诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(7):679-682.  
 [5] 罗敏琪,尹小菁,宋志兴,等. 联合检测血清胱抑素 C 与尿微量白蛋白/肌酐比值对早期肾损伤的诊断价值[J]. 广东医学,2010,31(3):358-360.  
 [6] 李雅雯,王晓蕾,王昌林,等. 血清胱抑素 C 在新生儿窒息后肾损伤早期诊断价值[J]. 新乡医学院学报,2011,28(4):479-480.  
 [7] Kim JS, Kim MK, Lee JY, et al. The effects of proteinuria on urinary cystatin-C and glomerular filtration rate calculated by serum cystatin-C[J]. Ren Fail,2012,34(6):676-684.  
 [8] 倪勇. 胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与视黄醇结合蛋白对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(14):1893-1894.  
 [9] 美国糖尿病协会. 2010 年 ADA 糖尿病诊疗指南概述[J]. 糖尿病天地:临床刊,2010,4(1):4-12.  
 [10] 崔国利,张旭,张文陆. 糖尿病肾病患者糖化血红蛋白与尿微量蛋白联合检测的临床价值[J]. 中国医药科学,2011,1(9):162.  
 [11] Margo PC, Sheldon CH, Fuad NZ, et al. Evidence linking glycosylated albumin to altered glomerular nephrin and VEGF expression, proteinuria and diabetic nephropathies [J] Kidney Int. 2005, 68(4):1554-1561.  
 [12] 张晋. 2 型糖尿病患者血清糖化白蛋白水平与糖尿病肾病的相关性分析[J]. 重庆医科大学学报,2010,35(1):113-115.

(收稿日期:2013-12-12)

药,2009,13(7):819-822.

[7] Dhar N, Rao V, Tvagi AK, et al. Skewing of the Th1/Th2 responses in mice due to variation in the level of expression of an antigen in a recombinant BCG system [J]. Immunol Lett,2003,88(3):175-184.  
 [8] 李国利,庄玉辉. 母牛分枝杆菌制剂对免疫功能低下小白鼠的免疫调节作用[J]. 中国防痨杂志,1998,20(4):194-196.  
 [9] 李艳,谭守勇,邝浩斌,等. 母牛分枝杆菌疫苗辅助治疗对糖尿病并肺结核患者细胞免疫功能低下的疗效[J]. 实用医学杂志,2012,28(12):1994-1996.  
 [10] 孙燕芝,顾美红,李少珍,等. 母牛分枝杆菌疫苗对 PPD 强阳性者预防性治疗效果[J]. 中国生物制品学杂志,2004,17(4):249-250.  
 [11] Andersson J, Boasso A, Nilsson J, et al. The prevalence of regulatory T cells in lymphoid tissue is correlated with viral load in HIV-infected patients[J]. J Immunol,2005,174(6):3143-3147.  
 [12] Oswald-Richter K, Grill SM, Shariat N, et al. HIV infection of naturally occurring and genetically reprogrammed human regulatory T-cells[J]. PLoS Biol,2004,2(7):E198.

(收稿日期:2013-12-10)