

子(如 IL-6)的刺激时,C-反应蛋白(CRP)、血清淀粉样蛋白-A、1-抗胰蛋白酶等正性急性时相反应蛋白的合成会增加,此时血清 PA 的 mRNA 表达会显著下调,导致血清 PA 的合成减少,进而血清 ALB 和血清转铁蛋白的合成也会减少^[4-5]。这些炎性细胞因子最终诱导正性急性时相反应蛋白,包括 CRP、血清淀粉样蛋白 A、降钙素原、1-抗胰蛋白酶、1-抗胰凝乳蛋白酶、1-酸性糖蛋白、结合珠蛋白等合成增加,同时使其他蛋白质的合成下调和血清浓度减少,这些蛋白质即为负性时相蛋白,包括血清 ALB、血清 PA、血清转铁蛋白^[6-7]。因此临床医生认为 PA 能够快速反映肝脏功能以及肝功能的储备功能。本研究通过分析 PA 水平与肝功能分级之间的关系,证明 PA 水平与肝功能之间存在一定的关系。

少量的血清 PA 由脉络丛、胰腺、肾脏及视网膜合成,但这些场所的血清 PA 浓度几乎不影响总的血清 PA 浓度,说明 PA 指标在临床上的稳定性较好^[8]。本研究对 170 例肝硬化患者进行临床上治疗后,对治疗前后 PA 水平进行比较,结果提示治疗后 PA 水平显著上升,进一步证明了 PA 水平反映肝功能的敏感性。

与 ALB 相比,PA 更能早期快速反映肝脏合成功能及储备功能,尤其对肝功能衰竭、肝硬化以及肝功能失代偿等患者预后早期评估作用;同时对营养不良、危重病预后的评估也体现了一定作用。因此在临床上可广泛采用 PA 水平推测患者肝功能的水平,以及评价患者肝硬化的病情进展情况。

综上所述,血清 PA 水平能够较为敏感地通过评价肝功能来反映肝硬化患者的病情进展情况,同时还可以在治疗中及时评价治疗效果,具有较好的临床应用价值。

• 经验交流 •

超敏 CRP、同型半胱氨酸的联合检测对 2 型糖尿病肾病早期诊断的意义

王 瑞,蔡迪娅

(天津市南开医院检验科,天津 300100)

摘要:目的 探讨超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)、同型半胱氨酸(Hcy)和血脂水平在 2 型糖尿病(T2DM)、糖尿病肾病(DN)中的诊断意义。方法 根据尿微量清蛋白排泄率(UAER)将 61 例 T2DM 患者分为单纯糖尿病组(SDM 组)、糖尿病肾病组(DN 组),30 例健康者作为对照组,分别测定各组血清 Hcy 和血脂的水平并与对照组比较。结果 DN 组血清 hs-CRP、Hcy、血脂水平与 SDM 组均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Hcy、Lp(a)和 hs-CRP 分别与 UAER 呈正相关(r 分别为 0.551、0.432、0.594, $P<0.01$)。结论 hs-CRP 和 Hcy 随着 UAER 的增加而明显升高,可体现病情的加重,可作为糖尿病(DM)及 DN 患者病情监测指标。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.16.071

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2014)16-2265-03

2 型糖尿病(T2DM)是一种慢性进行性疾病,而糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)重要慢性微血管并发症,也是 DM 致死的主要病因之一^[1]。同型半胱氨酸(Hcy)是一种反应性血管损伤氨基酸,是血管疾病的危险因素,与 DM 血管病变的发生发展有一定关系。超敏 C-反应蛋白(hs-CRP)是心、脑及外周血管病的危险因素和监测指标,与 DM 及其血管并发症相关联。T2DM 常伴随蛋白质及脂肪等代谢紊乱,DM 患者的脂代谢紊乱与并发 DN 关系密切。DM 患者与非 DM 患者在血管病变方面,其发病早,进展快,病情重等表现表明 DM 是血管病变的重要因素。而 Hcy 和 CRP 及血脂代谢水平又是血管病变的危险因子,本文讨论 DM 合并血管病变形成的 DN 与 Hcy、hs-CRP 及血脂水平的相关性。

参考文献

- [1] 李新亮.血清前白蛋白检测指标对肝脏疾病的诊断价值[J].中外医学研究,2012,10(19):51-52.
- [2] 李莺,王霞.血清前白蛋白和白蛋白在肝脏疾病中的敏感性分析[J].宁夏医科大学学报,2012,34(1):83-84.
- [3] Caccialanza R, Palladini G, Klersy C, et al. Serum prealbumin: an independent marker of short-term energy intake in the presence of multiple-organ disease involvement[J]. Nutrition, 2013, 29(1): 580-582.
- [4] Huang L, Li J, Yan JJ, et al. Prealbumin is predictive for postoperative liver insufficiency in patients undergoing liver resection[J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(1): 7021-7025.
- [5] 任刚,陈颖.血清 PA、CHE、TBA、ALB 对肝硬化各期的诊断价值[J].中外医疗,2013,33(1):19-20.
- [6] Kato A, Takita T, Furuhashi M, et al. Comparison of serum albumin, C-reactive protein and carotid atherosclerosis as predictors of 10-year mortality in hemodialysis patients[J]. Hemodial Int, 2010, 14(2): 226-232.
- [7] Dashti N, Einollahi N, Nabatchian F, et al. Significance of albumin and C-reactive protein variations in 300 end stage renal disease patients in Tehran University of Medical Sciences Hospitals during year 2010[J]. Acta Med Iran, 2012, 50(1): 197-202.
- [8] Rocha JC, Almeida MF, Carmona C, et al. The use of prealbumin concentration as a biomarker of nutritional status in treated phenylketonuric patients[J]. Ann Nutr Metab, 2010, 56(1): 207-211.

(收稿日期:2014-01-28)

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院内分泌科 2011~2013 年门诊及住院 T2DM 患者 61 例,诊断符合世界卫生组织(WHO)DM 诊断及分类标准。男 32 例,女 29 例;平均(59.8±9.9)岁。根据 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)分为 31 例单纯糖尿病(SDM)组(UAER<30 mg/24 h),男 16 例,女 15 例,年龄 42~78 岁;30 例 DN 组(UAER≥30 mg/24 h),男 16 例,女 14 例,年龄 46~72 岁。患者在近 3 个月内未服用叶酸、维生素 B₁₂、维生素 B₆ 等药物。另选择本院健康体检者 30 例作为对照组,男 15 例,女 15 例,平均(56.2±7.2)岁,空腹及餐后 2 h 血糖均正常,无心、肝、肺、肾等重要脏器疾病,并排除急、慢性肾炎,充血性心力衰竭、发热、泌尿系感染、肿瘤等因素引起的蛋白尿和肾功能

不全患者。

1.2 标本采集 受试者禁食 8~12 h 抽取空腹静脉血 3 mL, 在采血 1 h 内, 离心半径 8 cm, 4 000 r/min 离心 10 min 后, 分离血清, 置于-80 ℃冰箱待测。在采血前 1 d 内嘱受试者准确留取 24 h 尿, 混匀后记录总尿量, 留取 3 mL 置于-80 ℃冰箱待测尿微量清蛋白。

1.3 方法 微量清蛋白(mAlb)、hs-CRP、Hcy 在 SIMENSE BNProSpec 分析仪测定; 使用华辰公司生产的血糖、三酰甘油(TG)、总胆固醇(CHO)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒、脂蛋白 a[Lp(a)]、肌酐(SCr)试剂盒在西门子 ADVIA 2400 自动生化分析仪测定。

1.4 肾小球滤过率(GRF)计算公式 采用简化的肾脏疾病饮食控制(MDRD)公式计算 eGFR: eGFR(mL/min · 1.73 m²) = 186 × (SCr)^{-1.154} × (年龄)^{-0.203} × (0.742 女性)

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。各参数用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料两组间差异性比较用 *t* 检验, 多组间差异性比较用方差分析。相关分析采用直线回归分析, 以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组空腹血糖(FGB)、GRF、24 h UAER 比较 两组血清 FGB 均明显高于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05), 表

明血糖水平控制不佳会加剧 DM 并发症的发展。GFR 在 SDM 组和 DN 组较对照组略有升高趋势, 但差异无统计学意义(*P* > 0.05), 表明其对 DN 的早期诊断意义不明显。见表 1。

表 1 各组诊断指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	UAER	FGB	eGRF
	(mg/24 h)	(mmol/L)	(mL/min · 1.73 m ²)
对照组	7.2 ± 2.7	4.71 ± 1.01	108.7 ± 28.4
SDM 组	12.1 ± 5.8	8.09 ± 2.71 *	125.4 ± 28.0
DN 组	157.9 ± 57.8	10.2 ± 3.81 * #	121.9 ± 71.4

* : *P* < 0.05, 与对照组比较; # : *P* < 0.05, 与 SDM 组比较。

2.2 各组 Hcy、Hs-CRP 和血脂水平比较 见表 2。DN 组和 SDM 组的血清 Hcy、hs-CRP、TG、CHO、LDL-C、Lp(a) 等指标水平均高于对照组, HDL-C 水平低于对照组, 差异有统计学意义(*P* < 0.05)。DN 组血清 Hcy、hs-CRP、TG、CHO、LDL-C、Lp(a) 指标高于 SDM 组, HDL-C 低于 SDM 组。其中 DN 组 Hcy 和 hs-CRP 上升幅度明显增大, 表明该指标是 DN 早期诊断的良好观察指标。HDL-C 值随病情进展, 都呈下降趋势, 在 DN 组中最低。Lp(a) 的升高幅度较大, 有利于观察患者的病情与进展, 也是 DM 和 DN 较好的观察指标。

表 2 各组相关指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	Hcy(μmol/L)	Hs-CRP(mg/L)	CHO(mmol/L)	TG(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Lp(a)(mg/L)
对照组	9.0 ± 2.1	2.46 ± 1.18	3.50 ± 1.04	1.16 ± 0.38	1.39 ± 0.50	2.21 ± 0.54	127.4 ± 68.3
SDM 组	12.9 ± 3.1 *	4.21 ± 1.94 *	4.17 ± 1.06 *	1.64 ± 0.58 *	1.15 ± 0.34 *	2.63 ± 0.71 *	184.8 ± 72.9 *
DN 组	20.3 ± 9.0 * #	9.39 ± 4.73 * #	5.05 ± 1.33 * #	2.08 ± 0.89 * #	0.95 ± 0.28 * #	3.11 ± 0.99 * #	352.1 ± 200.6 * #

* : *P* < 0.05, 与对照组比较; # : *P* < 0.05, 与 SDM 组比较。

2.3 相关性分析 在 DN 患者中以血清 Hcy、Lp(a) 和 hs-CRP 水平为应变量, UAER 为自变量, 分别与 UAER 水平进行相关分析, 经直线相关分析显示血清 Hcy、Lp(a) 和 hs-CRP 分别与 UAER 呈显著正相关(*r* 分别为 0.551、0.432、0.594, *P* < 0.01), hs-CRP 与 UAER 的相关性较 Hcy 和 Lp(a) 略高。

3 讨 论

DN 是 DM 的重要微血管并发症之一。DN 的过程在早期为肾脏体积增大、肾小球容积增多以及肾小球滤过率过高; 肾小球系膜细胞增生、肾小球基质积聚、尿清蛋白排泄增加, 最后肾小球硬化, 最终表现为肾功能衰竭。DN 是西方国家导致终末期肾病的首要病因, 我国 DN 比例也在逐年上升^[2]。DN 发病机制尚未完全清楚, 糖代谢紊乱(糖基化终末产物的形成, 多元醇通路的激活, 蛋白激酶 C 活性增高) 及肾脏血流动力学改变, 在 DN 的发病过程中起着重要作用。同时也认为多种细胞因子的异常表达、遗传基因易感性、氧化应激等因素也有一定作用^[3]。

微量清蛋白是肾小球滤过功能受损的标志。尿清蛋白的出现是 DM 早期肾损伤较敏感指标, 且提示发展为临床蛋白尿的危险性增加, 24 h UAER 仍是目前早期判断 DN 较好的指标^[4], 但其特异性不强, 患者出现尿蛋白异常时, 已失去治疗的最佳时机。

Hcy 是一类含硫氨基酸, 为甲硫氨酸代谢的中间产物, 既在肾脏排泄又在肾脏代谢, Hcy 经肾小球滤过, 几乎全部被肾小管重吸收, 在肾实质中经转甲基和巯基途径被代谢, 因此

Hcy 的平衡就有赖于肾功正常。DM 患者存在胰岛素缺乏或胰岛素抵抗, 影响糖、脂的代谢, 同时影响 Hcy 的代谢, 出现高同型半胱氨酸血症, 可能是 DM 血管并发症发展的重要因素。近年来的研究表明血浆 Hcy 水平的升高与血管疾病有关^[5]。Hcy 浓度的升高, 降低体内的甲基化能力, 影响细胞的发育、分化, 影响肾脏内皮及肾小球基底膜细胞功能, 使肾小球滤过膜电荷选择性和孔径大小发生改变, 肾小球内压增加, 最终导致肾小球滤过率增加, 导致蛋白尿。本实验结果显示, DN 组血清 Hcy 水平显著高于 SDM 组和健康对照组, 并与 UAER 呈正相关, 是 DN 早期诊断和检测的良好指标。积极控制机体氧化和过氧化, 对 DN 发展形成有预防作用^[6]。

DM 患者多伴有脂质代谢紊乱。在本研究中, DN 组与 SDM 组和对照组比较 Lp(a)、CHO、TG、LDL-C 显著升高且随 T2DM 进展而递增, HDL-C 水平呈下降趋势, Lp(a) 与 UAER 呈正相关, 提示 DM 确有严重的脂代谢紊乱且随病情加重而加剧, 脂代谢异常与 DN 的发展有关。Lp(a) 是一种结构与低密度脂蛋白(LDL) 相似的特殊的脂质颗粒。Lp(a) 是一种独立的脂蛋白, 直接在肝脏中合成, 部分从肾脏清除, 不能转化为其他种类脂蛋白, 血中浓度较稳定。DM 患者 Lp(a) 显著升高, 且与 DM 微血管病变有关^[7]。在 DN 等微血管病变中, Lp(a) 升高可抑制纤维酶原的活性, 可能造成肾小球的阻塞以及微循环障碍, 使肾组织缺血、缺氧, 促进细胞因子生成、肾小球血管微血栓和新生血管的形成, 导致肾小球硬化、通透性增加、滤过功能受损, 加剧 DN 的发生发展。

(下转插 II)

(上接第 2267 页)

检查等内容,重点考核对各种常见细胞、有形物质的识别能力。采用图谱识别的形式考核,带教教师记录其考核成绩。

2.2.3 专业理论知识的考核 包括血细胞直方图分析,临床基础检验常规项目的室内质量控制和室间质量评价,血常规、尿便常规和其他体液常规检查等的专业理论知识,重点考核检测原理、报告方式、影响因素和临床意义。采用书面答卷的形式集中考核,带教教师记录理论考核成绩。

2.2.4 了解技术的考核 包括中性白细胞核象分析及临床应用,中性白细胞中毒性改变的识别和意义,尿含铁血黄素检查及临床意义,尿本周蛋白检查及临床意义,快速尿微量清蛋白检查及临床意义等内容,要求了解异常白细胞特点、检测原理、方法和临床意义。采用查阅资料撰写小结的形式分阶段考核,带教教师记录每份自学小结的评分成绩。

2.2.5 专业英语的考核 带教教师准备一份临床基础检验方面的英文文献,控制在 500 字以内,要求翻译成中文,带教教师记录专业英语考核成绩。

3 实践和总结

该过程考核方案正在笔者所在的临床检验技师培训基地实施。通过带教教师和在校人员的教学实践和信息反馈,该过程考核方案的意义表现在以下 4 方面。

3.1 促进教学改革,加强师资培养 临床检验技师规范化培训考核形式、方法、内容和手段的改革,需要基地带教教师在教学实践中不断地探索和研究。临床检验技师规范化培训过程考核建立的过程,是基地带教教师深入开展教学方法研究的过程,也是强化师资培养的过程,这有利于教学改革的深入和培训质量的提高。

3.2 提高在校人员实际工作能力 采用过程考核方案,边培训边考核,在校人员的培训过程有一定的紧张度,有利于强化和提高在校人员多方位的临床检验技能,使在校人员尽快地适

(上接第 2266 页)

CRP 是一种急性时相蛋白,是感染等组织损伤时表达的炎性细胞因子作用下由肝细胞产生的,是反映组织损伤后发生炎症反应及修复的因子。高血糖可促进胰岛细胞分泌 IL-6,作用于肝脏使 CRP 生成增加^[8]。在 T2DM 血管并发症中 CRP 增高的机制可能为内皮功能障碍导致动脉粥样硬化,慢性炎症刺激平滑肌细胞的增生,在局部形成损害,增加白细胞或血小板对内皮细胞的黏附性和通透性,诱导产生血管活性因子、细胞因子及生长因子,使肝脏合成 CRP 增加^[9]。hs-CRP 检测较 CRP 检测灵敏度更高,可测定到更低水平待测物。本文结果显示 DN 组患者血清 hs-CRP 水平与 SDM 组和对照组相比较明显增高,且随着 UAER 的增高而增高。说明 T2DM 及 DN 患者中存在程度不同的炎症性反应,处于低水平慢性炎症损害状态,炎症严重程度随微血管并发症的发生发展而加重。

综上所述,早期诊断对 DN 的预防和治疗具有重要意义。血清 Hcy、hs-CRP、Lp(a)及血脂的水平在 T2DM 并发 DN 的患者中均显著升高,而且 Hcy、Lp(a)、hs-CRP 与 UAER 呈正相关,说明这些指标与 DN 的发生发展密切相关,虽然其作用机制尚不完全清楚,但对 DM 并发症的早期诊断、病情发展和监测有重要意义,对 DM 风险的预测及治疗有效性的评估有较高价值。

应临床工作。

3.3 获得在培人员对培训的反馈信息 在过程考核的实施过程中,在校人员会把大量的信息提供给带教教师,带教教师可以适时了解在校人员掌握知识技能的情况,调整带教方法,查漏补缺,不断完善。培训与考核相结合,才能真正提高培训效果。

3.4 引起同行专家对检验技师规范化培训考核的重视 临床检验技师规范化培训工作尚处于起步阶段,还需要检验同行专家们进一步完善其培训体系、考核体系和管理体系。笔者希望建立的过程考核方案可以在更多的临床检验技师培训基地推广试用,更多的基地带教教师参与其中,发现存在的问题,积累更多的反馈信息,不断完善过程考核方案,为卫生行政部门制定临床检验技师考核手册提供参考,有助于不断提高临床检验技师队伍的质量和水平,适应于检验医学和临床医学的快速发展。

参考文献

- [1] 鲁辛辛,岳燕,吴薇. 检验医师队伍的建设与探索[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(5):585-586.
- [2] 郑磊,王前,张鹏,等. 检验医师规范化培训实践和体会[J]. 西北医学教育,2008,16(5):1000-1002.
- [3] 王建成,苏建荣. 检验医师规范化培训的实践与探索[J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(23):1909-1910.
- [4] 张鹏,王前,曾方银,等. 检验医师培养中的循证医学教育[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(1):95-96.
- [5] 陈川,栗军,秦莉. 我国检验医师培养的现状 & 对策分析[J]. 中国医学教育技术,2011,25(3):321-324.

(收稿日期:2014-03-08)

参考文献

- [1] 苏宏业,王乃尊. 糖尿病肾病治疗研究[J]. 医学综述,2008,14(9):1376-1378.
- [2] 海燕. 肾脏病学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2008:1414.
- [3] 李敏州,高彦彬. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(22):344-348.
- [4] 杨丽. 尿微量清蛋白在糖尿病早期肾损伤检测中的应用分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(21):2380-2381.
- [5] 李华美. 血浆同型半胱氨酸和 2 型糖尿病并发症的探讨[J]. 中国当代医学,2007,6(20):38-39.
- [6] 胡晓鸥,汪杰,朱华. 糖尿病患者血清同型半胱氨酸检测临床意义[J]. 山东医药,2010,12(1):114-115.
- [7] Cooper MR, Jandeleit DA, Dahl KA. Lipids and diabetic renal disease[J]. Curr Dia Rep,2005,5(6):445-448.
- [8] 龙敏. C 反应蛋白和糖尿病[J]. 国外医学:内分泌分册,2002,22(2):75-77.
- [9] Friedman AN, Hunsicker IG, Selhub J, et al. C-reactive protein as a predictor of total atherosclerotic outcomes in type 2 diabetic nephropathy[J]. Kidney Int,2005,68(2):773-778.

(收稿日期:2014-04-01)