

• 临床检验研究论著 •

超敏 C 反应蛋白 $\beta 2$ 微球蛋白 胱抑素 C 联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值

刘 兵, 杨联云, 刘 飞, 梁 滑, 黄志成
(合川人民医院检验科, 重庆 401520)

摘 要:目的 探讨单独及联合检测血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)和胱抑素 C(Cys-C)对早期糖尿病肾病(DN)的诊断价值。方法 采用免疫比浊法分别检测 100 例早期 DN 患者(DN 组)、50 例无肾病的糖尿病患者(NDN 组)、100 例健康体检者(对照组)的血清 hs-CRP、 $\beta 2$ -MG 和 Cys-C 水平。结果 DN 组的血清 hs-CRP、 $\beta 2$ -MG 和 Cys-C 水平显著高于对照组和 NDN 组($P < 0.05$)。结论 hs-CRP、 $\beta 2$ -MG 与 Cys-C 都是诊断早期 DN 较敏感的指标, 三项指标联合检测能大大提高检测灵敏度, 对于监测早期 DN 的发生和病情发展有一定价值。

关键词:糖尿病肾病; 超敏 C 反应蛋白; $\beta 2$ 微球蛋白; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.020

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)17-2315-02

Diagnostic value of single and combined measurement of serum hs-CRP, Cys-C, and $\beta 2$ -MG in diabetic nephropathy of early stage

Liu Bing, Yang Lianyun, Liu Fei, Liang Huang, Huang Zhicheng

(Department of Clinical Laboratory, Hechuan People's Hospital, Chongqing 401520, China)

Abstract:Objective To evaluate the diagnostic value of hypersensitive C-reactive protein(hs-CRP), $\beta 2$ -microglobulin($\beta 2$ -MG) and cystatin C(Cys-C) tests in diabetic nephropathy(DN) of early stage. **Methods** The turbidimetric immunoassay was adopted to determine serum hs-CRP, $\beta 2$ -MG and Cys-C concentrations in type 2 diabetic patients, including 100 cases with DN of early stage (DN group), 50 cases without DN(NDN group) and 100 cases healthy controls(control group). **Results** Serum hs-CRP, $\beta 2$ -MG and Cys-C concentrations in DN group were significantly higher than that in control group and NDN group($P < 0.05$). **Conclusion** Hs-CRP, $\beta 2$ -MG and Cys C are sensitive indicators in the diagnosis of DN. The combined determination of the three indicators improves the sensitivity of early DN diagnosis and is useful for monitoring the development of DN in early stage.

Key words:diabetic nephropathy; hypersensitive C-reactive protein; $\beta 2$ -microglobulin; cystatin C

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最常见的一种微血管并发症,容易引起肾功能衰退,导致患者死亡。一般认为 DN 的诱发因素很多,主要包括代谢代偿紊乱、肾小球血流动力学变化和遗传易感性等,其中代谢、代偿紊乱很可能是先决条件^[1]。DN 在糖尿病早期阶段的病情较隐匿,通常无明显临床症状,糖尿病早期肾脏损害的发生和发展极易被忽视。DN 的最佳治疗时期是在发病早期(I 期),如何在此阶段做到早发现、早预防、早治疗已成为广大医学工作者主要的研究方向。找到一种敏感度、准确度高,检测方便的方法显得尤为重要。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、胱抑素 C(Cys-C)与 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)是反映早期肾功能损害的敏感指标^[2-4]。本研究旨在探讨通过检测 2 型糖尿病患者 hs-CRP、Cys-C 与 $\beta 2$ -MG 水平对糖尿病早期肾损害程度进行诊断,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取糖尿病患者 150 例(糖尿病组),诊断均符合 1999 年 WHO 规定的诊断标准。将其中 100 例 24 h 尿微量清蛋白排泄率(UAER)维持在 30~300 mg 的患者归入早期糖尿病肾病组(DN 组),其中男性 61 例、女性 39 例,年龄 35~75 岁,平均 51.4 岁;其余 50 例 24 h UER<30 mg 的患者归入无肾病的糖尿病组(NDN 组),其中男性 28 例、女性 22 例,年龄 31~77 岁,平均 45 岁。另外,选取 100 例同期于本院进行体检且结果合格的健康成人作为对照组,其中男性 55 例、女性 45 例,年龄 30~55 岁,平均 45 岁。

1.2 方法 对上述纳入研究人群空腹抽取静脉血,对血清标本进行尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、hs-CRP、 $\beta 2$ -MG、Cys-C 的检测,采集晨起 8:00 至次日 8:00 的 24 h 尿液标本进行尿微量清蛋白检测,记录检测的数据。用日立 7600 全自动生化分析仪进行检测,hs-CRP、Cys-C、 $\beta 2$ -MG 检测采用免疫比浊法,血尿素氮(BUN)、Cr 检测采用酶法,所有操作均严格按说明书进行。各项的阳性标准:hs-CRP>8 μ g/L、Cys-C>1.15 mg/L、 $\beta 2$ -MG>2.5 mg/L、BUN>7.14 mmol/L、Cr>97 μ mol/L。联合检测的判断标准:检测项目中只要有一项超过临界值,判断为阳性;组合中所有值均低于临界值,判断为阴性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行数据处理,各组的检测结果以 $\bar{x} \pm s$,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作曲线(ROC)分析血清 hs-CRP、Cys-C、 $\beta 2$ -MG 检测用于 DN 诊断的灵敏度、特异度和曲线下面积指标。

2 结 果

2.1 各组血清 hs-CRP、Cys-C、 $\beta 2$ -MG、BUN、Cr 水平比较 糖尿病组、DN 组的血清 Cys-C、 $\beta 2$ -MG、hs-CRP 水平均高于对照组($P < 0.05$);DN 组血清 Cys-C、 $\beta 2$ -MG、hs-CRP 水平均高于 NDN 组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 血清 hs-CRP、Cys-C、 $\beta 2$ -MG 单项及联合检测用于早期 DN 诊断的效能 联合检测灵敏度和特异度都明显提高($P < 0.05$),见表 2。

表 1 糖尿病组与对照组各检测项目水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	hs-CRP(mg/L)	β2-MG(mg/L)	Cys-C(mg/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
糖尿病组	150	7.9±2.4*	2.93±1.44*	2.37±1.53*	7.2±3.42	105.3±26.7
DN 组	100	9.7±3.8*△	3.51±1.51*△	2.87±1.03*△	9.5±3.72	127.0±34.5
NDN 组	50	4.3±1.8	1.77±0.87	1.37±0.87	2.7±1.07	31.9±16.4
对照组	100	2.1±1.0	0.89±0.57	1.24±0.79	4.1±2.87	64.2±22.4

*: $P < 0.05$, 与对照组比较; △: $P < 0.05$, 与 NDN 组比较。

表 2 三项检测单独及联合检测用于早期 DN 诊断的效能

检测项目	灵敏度	特异度	符合率(%)
hs-CRP	0.864	0.638	75.6
β2-MG	0.658	0.836	69.1
Cys-C	0.841	0.985	86.5
三项联合检测	0.921	0.990	93.4

2.3 hs-CRP、Cys-C、β2-MG 检测的 ROC 曲线分析 依据各组血清 hs-CRP、Cys-C、β2-MG 单项检测结果绘制 ROC 曲线, 见附图 1(见《国际检验医学杂志》网站首页“论文附件”)。各检测指标曲线下面积、灵敏度、特异度, 见表 3。

表 3 血清单项检测用于 DN 诊断的灵敏度、特异度和 ROC 曲线下面积

检测指标	灵敏度(%)	特异度(%)	曲线下面积(95%CI)
hs-CRP	0.864	0.638	0.859(0.769~0.948)
β2-MG	0.658	0.836	0.668(0.541~0.794)
Cys-C	0.841	0.985	0.907(0.835~0.979)

3 讨 论

糖尿病可引起眼、肾、血管、神经等的严重损害, 而 DN 是最为常见的微血管并发症之一, 发病率约为 33%^[1]。肾小球滤过率(GFR)被认为是评估肾脏功能的最佳指标。外源性物质的清除率如菊粉和放射性同位素的清除率是评估 GFR 的金标准, 然而, 由于这些方法需要特殊的设备并具有不确定的安全风险而使其临床应用受到限制。UAER 测试是一个相对简单的过程, 但它需要收集 24 h 的尿液标本并准确的测定尿量, 患者标本的采集相对困难。因此, 如何早期诊断和预防 DN 非常重要^[2-4]。

CRP 是急性时相反应的标志物, 是一种非糖基化的聚蛋白, 由脂肪细胞分泌的白细胞介素-6(IL-6)以及肿瘤坏死因子-α(TNF-α)等参与炎症过程的细胞因子刺激肝脏合成。糖基化的终末产物结合于肾脏特异性细胞表面受体, 诱导 IL-6、TNF-α 等细胞因子的生成, 进而刺激肝脏合成 CRP, 从而启动慢性炎症反应, 造成肾小球系膜过度氧化, 刺激细胞增殖, 系膜增厚等肾功能损害^[5-7]。

慢性高血糖患者如果血糖控制不理想会导致肾小球基底膜的增厚、GFR 增加和微量清蛋白渗漏, 即使无症状的单纯糖尿病患者也会出现 UAER 显著增高。这种方法可用于确定糖尿病患者 DN 的严重程度。UAER 测试是一个相对简单的过程, 但它需要 24 h 尿液样本的收集, 但是运动、尿路感染、应激反应、蛋白质摄入也可能影响微量清蛋白排泄。β2-MG 是体内有核细胞合成的一种低相对分子质量蛋白质, 普通人 β2-MG 的合成和释放速度恒定, 全部由肾小球滤过, 99.9% 经肾近曲小管重吸收。正常情况下在血清中浓度很低。β2-MG 升高是 GFR 下降, 肾功能损害的重要指标之一。国内外研究表明, 血、尿 β2-MG 的检测有利于发现高血压、糖尿病等造成的早期慢性肾功能损害^[8-9]。

Cys-C 在机体的有核细胞都能够合成并稳定分泌, 其浓度不受年龄、性别、饮食、炎症、血脂、肝脏疾病的干扰, 它几乎全部由肾小球滤过, 并在近曲小管被重吸收和完全降解, 不重返血流中, 与 GFR 具有很好的相关性^[10-13]。

综上所述, 血清 CRP、β2-MG、Cys-C 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, 大大提高早期 DN 诊断的灵敏度。对于监测早期 DN 的发生和病情发展程度具有重要临床意义。

参考文献

[1] 美国糖尿病协会. 2010 年 ADA 糖尿病诊疗指南[J]. 糖尿病天地: 临床刊, 2010, 4(2): 56-65.

[2] Michael D, Williams MD, Jerry L, et al. Inflammatory mechanisms of diabetic complications[J]. Current Diabetes Reports, 2007, 7(3), 242-248.

[3] Zambrano-Galvan G, Rodriguez-Morán M, Simental-Mendia LE, et al. C-reactive protein is directly associated with urinary albumin-to-creatinine ratio[J]. Arch Med Res, 2011, 42(6): 451-456.

[4] Menne J, Haller H. Diabetic nephropathy[J]. Internist, 2011, 52(5): 495-504.

[5] Chen FQ, Wang J, Liu XB, et al. Levels of inflammatory cytokines in type 2 diabetes patients with different urinary albumin excretion rates and their correlation with clinical variables[J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 138969.

[6] 姚美娟, 丁庆莉, 沈红石, 等. 血、尿 5 项指标对初诊 2 型糖尿病患者早期肾功能损伤的诊断价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(24): 1926-1927.

[7] Horio M, Imai E, Yasuda Y, et al. Performance of serum cystatin C versus serum creatinine as a marker of glomerular filtration rate as measured by inulin renal clearance[J]. Clin Exp Nephrol, 2011, 15(6): 868-876.

[8] 王跃海, 赵津彩, 张健, 等. 血 hs-CRP、Cys-c 和尿 β2-MG、mALB 早期诊断糖尿病肾病的临床研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2012, 19(3): 185-186.

[9] El Mesallamy HO, Ahmed HH, Bassyouni AA, et al. Clinical significance of inflammatory and fibrogenic cytokines in diabetic nephropathy[J]. Clin Biochem, 2012, 45(9): 646-650.

[10] Haneda M. Diabetic nephropathy: diagnostic criteria and staging [J]. Nihon Rinsho, 2005, 63(Suppl 6): 320-323.

[11] 马勇, 许吉斌. 血清 Cys-C、β₂-MG、RBP 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(2): 135-136.

[12] Stehouwer CD, Gall MA, Twisk JW, et al. Increased urinary albumin excretion, endothelial dysfunction, and chronic low-grade inflammation in type 2 diabetes: progressive, interrelated, and independently associated with risk of death[J]. Diabetes, 2002, 51(4): 1157-1165.

[13] 刘爱忠, 滕春燕, 刘听鸣. 胱氨酸抑制剂 C 在早期糖尿病肾病诊断中的价值[J]. 吉林医学, 2009, 30(18): 2057-2059.