·论　著·

血清胱抑素 C 在糖尿病肾病患者早期诊断中的价值*

王娴默[1]，杨章元[1]，明　亮[1]，谢良才[1]，鲁锦志[1]，肖　林[1△]，李彦林[2]
（1. 荆州市第一人民医院，湖北荆州 434000；2. 昆明医科大学，云南昆明 650100）

摘　要：目的　分析血清胱抑素 C(CysC)在糖尿病肾病患者早期诊断中的临床价值。**方法**　选择 2013 年 3 月至 2014 年 3 月该院诊治的 98 例糖尿病患者，按尿清蛋白排泄率(UAER)分为单纯糖尿病组 49 例，糖尿病肾病组 49 例，另选取同期健康体检者 49 例纳入对照组，比较 3 组受试者 CysC、β2-微球蛋白(β2-MG)、尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、尿微量清蛋白(mAlb)、糖化血红蛋白(HbAlc)等生化指标水平。**结果**　对照组 HbAlc、mAlb 水平均明显低于其他 2 组，单纯糖尿病组均低于糖尿病肾病组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；对照组 HbAlc、mAlb 水平均明显低于其他 2 组，单纯糖尿病组均明显低于糖尿病肾病组，差异均有统计学意义($P<0.05$)；糖尿病肾病组患者 CysC、β2-MG 阳性率明显高于其他 2 组，且分别明显高于 BUN、Scr 指标阳性率，差异均有统计学意义($P<0.05$)；单纯糖尿病组 CysC、β2-MG 阳性率明显高于 BUN、Scr 指标阳性率，差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论**　CysC 在糖尿病肾病患者早期诊断中的临床价值较高，提示患者的糖尿病发展情况，可作为临床诊断的主要依据指导相关治疗方案。

关键词：胱抑素 C；　糖尿病肾病；　单纯糖尿病
DOI：10.3969/j.issn.1673-4130.2015.17.004　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**1673-4130(2015)17-2464-03

Value of serum cystatin C in early diagnosis for diabetic nephropathy*

Wang Xianmo[1], *Yang Zhangyuan*[1], *Ming Liang*[1], *Xie Liangcai*[1], *Lu Jinzhi*[1], *Xiao Lin*[1△], *Li Yanlin*[2]
(1. *the First People's Hospital of Jingzhou, Jingzhou, Hubei* 434000, *China*;
2. *Kunming Medical University, Kunming, Yunnan* 650100, *China*)

Abstract: Objective　To analyze the value of serum cystatin C (CysC) for early diagnosis for diabetic nephropathy. **Methods**　A total of 98 patients with diabetes nephropathy from March 2013 to March 2014 were enrolled in this study. According to the level of urinary albumin excretion rate (UAER), the patients were divided into simple diabetic group(49 patients) and early diabetic nephropathy group(49 patients). Other 49 healthy subjects were recruited as the control group. The levels of CysC, β2-microglobulin (β2-MG), urea nitrogen(BUN), serum creatinine(Scr), urine microalbumin(mAlb), glycosylated hemoglobin(HbAlc) were analyzed in the three groups. **Results**　The levels of HbAlc, mAlb in the control group were significant lower than those of the other two groups, and those in the simple diabetic group were significant lower than those of the early diabetic nephropathy group, the differences were statistical significant($P<0.05$); The positive rates of CysC and β2-MG in the early diabetic nephropathy group were significant higher than those in the other two groups, and significant higher than those of BUN, Scr indicators respectively, those in the simple diabetic group were significant lower than those of the early diabetic nephropathy group, the differences were statistical significant($P<0.05$). **Conclusion**　CysC has important clinical value in the early diagnosis of patients with diabetic nephropathy, could indicate the development of diabetic patients, and could be used as the main basis for the clinical diagnosis of guidance related to treatment.

Key words: cystatin C;　diabetic nephropathy;　simple diabetic

糖尿病肾病是糖尿病的常见并发症，今年来其发病率呈逐年上升趋势，且有较高的致残率和致死率。本研究中针对本院诊治的 98 例例糖尿病不同类型患者与 49 例健康受试者的临床生化检验结果予以综合性分析，以分析哪种指标是糖尿病肾病早期诊断的可靠指标，现将结果报道如下。

1　资料与方法

1.1　一般资料　2013 年 3 月至 2014 年 3 月本院诊治的 98 例糖尿病患者，按照尿清蛋白排泄率(UAER)及糖尿病肾病诊断标准分为单纯糖尿病组(UAER<30 mg/24 h)和糖尿病肾病组(UAER>30 mg/24 h)[1]。单纯糖尿病组 49 例，其中男 23 例，女 26 例，年龄 31～69 岁，平均(53.9±9.3)岁，病程 3～16 年，平均(7.2±5.5)年。糖尿病肾病组 49 例，其中男 24 例，女 25 例，年龄 32～73 岁，平均(54.6±9.7)岁，病程 3～21 年，平均(8.2±4.9)年。另选取同期健康成年人 49 例纳入对照组，其中男 29 例，女 20 例，年龄 34～68 岁，平均(51.6±8.6)岁。3 组患者性别、年龄等一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。

1.2　标本采集　受试者于标本采集前 10 h 内禁食，次日清晨抽取 5 mL 静脉血液，乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝和无抗凝剂各一管。采集标本过程中需严格按照无菌操作标准完成后立即送检。尿液标本采集[2-3]：患者保持正常的生活及饮食规律，留取受试者 24 h 尿液。

1.3　检验方法　血清胱抑素 C(CysC)、β2-微球蛋白(β2-MG)采用免疫比浊法测定，尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)采用尿酶-

*　基金项目：国家自然科学基金资助项目(30860286)。　作者简介：王娴默，女，主治医师，主要从事临床检验研究。　△　通讯作者，E-mail：w-gaoda@tom.com。

谷氨酸脱氢酶法检测，尿微量清蛋白（mAlb）采用 BN prospec 特种蛋白免疫散射比浊法进行检测。检测仪器为美国 Beckman Coulter-AU5400 全自动生化分析仪，试剂及校准品为该公司原装配套，质控品由美国伯乐公司提供。检测时严格按照操作规程执行。糖化血红蛋白（HbAlc）采用离子交换高效液相色谱法，D-10 糖化血红蛋白全自动分析仪检测，仪器及试剂由美国 Biorad 公司生产提供。将检测指标的 2 倍标准差定为各自的阳性临界值，BUN＞7.5 mmol/L，Scr＞115 μmol/L，mAlb＞30 mg/24 h，β2-MG＞2.0 mg/L，HbAlc＞6.2％判为阳性。

1.4　统计学处理　采用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理及统计学分析，计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用 t 检验，计数资料以例数或百分率表示，组间比较采用 χ^2 检验，$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　　果

2.1　3 组受试者 mAlb 及 HbAlc 指标情况　对照组患者的 HbAlc、mAlb 水平均明显低于其他 2 组，单纯糖尿病组均明显低于糖尿病肾病组，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 1。

表 1　3 组受试者 mAlb 及 HbAlc 指标情况（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	HbAlc(％)	mAlb(mg/24 h)
对照组	49	4.93±1.14	11.53±3.76
单纯糖尿病组	49	7.08±2.46*	17.38±4.05*
糖尿病肾病组	49	7.94±1.84*#	85.86±54.40*#

*：$P<0.05$，与对照组比较；#：$P<0.05$，与单纯糖尿病组比较。

2.2　3 组受试者肾功能各项指标情况　糖尿病肾病组患者 CysC、β2-MG 水平明显高于其他 2 组，且分别明显高于 Scr、BUN，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；单纯糖尿病组 CysC、β2-MG、BUN、Scr 水平与对照组比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）；糖尿病肾病组 BUN、Scr 水平与其他 2 组比较差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

表 2　3 组受试者肾功能各项指标情况（$\bar{x}\pm s$）

组别	n	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	CysC(mg/L)	β2-MG(mg/L)
对照组	49	53.08±11.52	4.77±1.28	0.68±0.19*	0.84±0.25*
单纯糖尿病组	49	59.12±12.28	4.91±1.42	0.83±0.20*	1.10±0.47*
糖尿病肾病组	49	95.06±24.51	6.87±1.43	1.07±0.39#	2.12±0.76△

*：$P<0.05$，与糖尿病肾病组比较；# $P<0.05$，与同组 Scr 水平比较；△ $P<0.05$，与同组 BUN 水平比较。

2.3　3 组受试者肾功能指标检查阳性情况　糖尿病肾病组患者 CysC、β2-MG 阳性率明显高于其他 2 组，且分别明显高于 BUN、Scr 指标阳性率，差异均有统计学意义（$P<0.05$）；单纯糖尿病组 CysC、β2-MG 阳性率明显高于 BUN、Scr 指标阳性率，差异均有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。

表 3　3 组受试者肾功能指标检查阳性率情况[n(％)]

组别	n	Scr	BUN	CysC	β2-MG
对照组	49	0(0.00)	1(2.04)	0(0.00)*	1(2.04)*
单纯糖尿病组	49	1(2.04)	2(4.08)	8(16.33)*	9(18.37)*
糖尿病肾病组	49	5(10.20)	6(12.24)	26(53.06)#	25(51.02)△

*：$P<0.05$，与糖尿病肾病组比较；# $P<0.05$，与同组 Scr 阳性率比较；△ $P<0.05$，与同组 BUN 阳性率比较。

2.4　血清 CysC 诊断糖尿病早期肾损伤的受试者工作特征（ROC）曲线　以 UAER 30 mg/24 h 作为区分是否为糖尿病早期肾病的诊断界点，血清 CysC 的 ROC 曲线下面积（AUC）为 0.705，95％可信区间（0.55～0.86）；最大约登指数 0.403 对应的血清 CysC 水平 1.04 mg/L 为糖尿病早期肾损伤的诊断界点，其灵敏度为 77.3％，特异度为 63.0％。

3　讨　　论

糖尿病的常见且严重的微血管并发症是糖尿病肾病，糖尿病肾病的发生率呈逐年上升趋势，且有较高的致残率和致死率[5]，严重影响着糖尿病患者的生活质量，所以寻找敏感指标或进行联合检测对糖尿病肾病的防治和预后具有重要的意义。

本研究中针对糖尿病不同病情患者与健康人群的临床早期诊断检验情况予以分析，结果显示对照组患者的 HbAlc、mAlb 水平均明显低于其他 2 组，且组间比较差异均具有统计学意义（$P<0.05$），说明对受试者予以尿液及血液检查，可直接提示其身体健康状况。单纯糖尿病组相关指标明显低于糖尿病肾病组，说明糖尿病患者出现肾病等并发症情况时，其肾小球出现高滤过，且随患者的病程增长病情加重，属于其临床病情加重发展的表现[6]。早期糖尿病肾病诊断的金指标是病理结果，但难以获得。UAER 也可作为诊断标准，但其留取方式较麻烦[7]。而 CysC 是一种非糖基分子碱性蛋白，可从肾小球滤过，由肾小球近曲小管吸收并可迅速分解代谢，其产生速度和血液中浓度稳定不易受炎症反应、肿瘤、肝脏疾病及发热等病理因素的影响，且与年龄、性别等无关。如果肾小球基底膜有轻微改变，血中 CysC 浓度也会发生变化，而且随着病情加重而升高。检测结果显示 CysC 的灵敏度为 77.3％，特异度为 63.0％，CysC 的 AUC 为 0.705，95％可信区间为 0.55～0.86；最大约登指数 0.403 对应的血清 CysC 水平为 1.04 mg/L，说明其能敏感地反映肾小球滤过功能，是评价早期肾功能受损的灵敏标志物。

β2-MG 能自由通过肾小球滤过膜，滤过的 β2-MG 在近端肾小管几乎全被重吸收，然后在肾小管完全降解。糖尿病肾病引起肾小球滤过膜受损，滤过功能下降，肾小管间质病变，重吸收功能下降，引起血中 β2-M 水平升高[8]，本研究显示 CysC、β2-MG 在糖尿病肾病的阳性检出率较 Scr、BUN 高。

本研究显示糖尿病肾病组患者 CysC、β2-MG 水平明显高于其他 2 组，说明针对患者肾功能指标中的 CysC、β2-MG 水平检测，结果不仅能够直接提示受试者是否出现糖尿病病变，而且具体数值可显示患者的病情进展。单纯糖尿病组 CysC、β2-MG、BUN、Scr 水平与对照组比较及糖尿病肾病组比较差异均不明显，说明在糖尿病发病早期，采用 BUN、Scr 检验结果针对病情的诊断结果不明确[9-10]。原因是血清 Scr、BUN 受个体肌肉量、蛋白质摄入量、体内代谢水平、溶血及脂血等多种因素干扰影响，与肾小球实际滤过率有一定的误差[11]。本研究还显示糖尿病肾病组患者 CysC、β2-MG 阳性率分（下转第 2468 页）

与染色体上靶基因发生同源重组，从而实现在基因水平上对目的基因的敲除、替换和突变等操作[4]。本研究以 Red 同源重组技术敲除 *sdiA* 基因，证实该技术是一种高效准确的基因突变技术。

首先，本研究通过 PCR 测序检测结果证实 *sdiA* 基因突变成功。其次，在细菌表型方面，*sdiA* 基因高表达能够抑制生物膜成分 curli 形成。因刚果红能结合 curli 和纤维素，是检测 curli 形成的非特异性试验[6]；所以课题组尝试进行刚果红试验验证。然而结果发现 SM10λpir 和 BW25113 *sdiA* 基因突变株的刚果红试验结果与野生株间无明显差别（未在本文结果中描述），不能用于 *sdiA* 突变株表型鉴别。因此，本研究在基因水平上检测了 curli 形成相关基因 *csgD* 和 *csgB* 的表达。结果提示 *csgD*、*csgB* 基因在 SM10λpir *sdiA* 缺失株高表达，与文献报道一致，侧面说明试验菌株建立成功。

文献报道，*E. coli* 细胞分裂需要 ftsQ、ftsA 和 ftsZ 产物的参与，而转录因子 *sdiA* 能识别 ftsQAZ 基因簇启动子[7]，促进基因转录，并导致细菌分裂加速，形态上多为短杆状[8-9]。本实验通过细菌生长曲线和对延缓期、对数期（4、12 h）的细菌进行革兰染色，发现 37 ℃下 *sdiA* 基因的缺失对 *E. coli* SM10λpir 菌株的生长曲线和形态无明显影响，与文献报道的在 *sdiA* 基因高表达的条件下，*sdiA* 蛋白促进细菌分裂现象并不矛盾。

综上所述，本文成功建立 *E. coli sdiA* 基因缺失株，为后续研究 PA 信号分子 HSL 对大肠埃希菌的影响奠定了基础。

参考文献

[1] Piper KR, Beck von Bodman S, Farrand SK. Conjugation factor of Agrobacterium tumefaciens regulates Ti plasmid transfer by autoinduction[J]. Nature, 1993, 362(6419): 448-450.

[2] Zhang L, Murphy PJ, Kerr A, et al. Agrobacterium conjugation and gene regulation by N-acyl-L-homoserine lactones[J]. Nature, 1993, 362(6419): 446-448.

[3] Fuqua C, Greenberg EP. Listening in on bacteria: acyl-homoserine lactone signalling[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2002, 3(9): 685-695.

[4] Datsenko KA, Wanner BL. One-step inactivation of chromosomal genes in *Escherichia coli* K-12 using PCR products[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2000, 97(12): 6640-6645.

[5] Zhou X, Meng X, Sun B. An EAL domain protein and cyclic AMP contribute to the interaction between the two quorum sensing systems in *Escherichia coli*[J]. Cell Res, 2008, 18(9): 937-948.

[6] Lee J, Maeda T, Hong SH, et al. Reconfiguring the quorum-sensing regulator *sdiA* of *Escherichia coli* to control biofilm formation via indole and N-acylhomoserine lactones[J]. Appl Environ Microbiol, 2009, 75(6): 1703-1716.

[7] García-Lara J, Shang LH, Rothfield LI. An extracellular factor regulates expression of sdiA, a transcriptional activator of cell division genes in *Escherichia coli*[J]. J Bacteriol, 1996, 178(10): 2742-2748.

[8] Wang XD, de Boer PA, Rothfield LI. A factor that positively regulates cell division by activating transcription of the major cluster of essential cell division genes of *Escherichia coli*[J]. EMBO J, 1991, 10(11): 3363-3372.

[9] Bendezú FO, de Boer PA. Conditional lethality, division defects, membrane involution, and endocytosis in mre and mrd shape mutants of *Escherichia coli*[J]. J Bacteriol, 2008, 190(5): 1792-1811.

（收稿日期：2015-04-28）

（上接第 2465 页）

别为 53.06%、51.02%，明显高于其他 2 组，且分别高于 BUN、Scr 指标阳性率，进一步显示 CysC、β2-MG 诊断方案的可行性及可信性。

综上所述，糖尿病肾病早期诊断应用 CysC 的临床诊断效果明显[12-13]，能有效提示患者的病变情况，并提高临床诊断准确率，具有重要的临床价值。

参考文献

[1] 赵建军，朱武. 血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及尿微量清蛋白/肌酐比值在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 现代检验医学杂志，2014，29(2)：117-120.

[2] 张晓飞. 血清 CysC 和 Hs-CRP 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中应用[J]. 中国实用医药，2014(15)：64-65.

[3] 林养，陈梅，吴春芳，等. 联合检测血清胱抑素 C 和 α-L 岩藻糖苷酶对糖尿病肾病诊断的意义[J]. 检验医学与临床，2013，10(5)：575-576.

[4] 乔立冬. 血清胱抑素 C 与肌酐和尿素检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 中国中医药现代远程教育，2012，10(4)：110-111.

[5] 姚碧婉. 多项生化检测指标对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 国际检验医学杂志，2014，35(14)：1873-1874.

[6] 杨英波. 检验指标对糖尿病诊治的影响[J]. 中国卫生产业，2012，10(14)：139.

[7] 程苏琴，朱美财. 尿微量白蛋白在糖尿病肾损伤早期诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志，2005，28(7)：740-741.

[8] 王晓青. 胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病早期肾损害监测中的作用[J]. 中国实验诊断学，2010，14(11)：1801-1802.

[9] 程莹，李宁娜，刘君静，等. ROC 曲线评价血清胱抑素 C 在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 西南国防医药，2014，24(7)：715-718.

[10] 蔡锦亮，洪桂清，陈静萍. CysC、Hcy、HbAlc、hs-CRP 在糖尿病早期肾损伤中的应用研究[J]. 临床和实验医学杂志，2013，12(13)：1017-1018.

[11] 陈红涛，伍绍东，刘道利. 胱抑素 C 与超敏 C 反应蛋白联合检测 2 型糖尿病早期肾损害的临床价值[J]. 中国实用医药，2009，4(30)：13-14.

[12] 诸波，李维春，戴书连. 胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 安徽卫生职业技术学院学报，2012，11(6)：85-86.

[13] 汤建雷，袁莉，刘贤称. 胱抑素 C 对 2 型糖尿病肾病的诊断价值[J]. 南通大学学报：医学版，2012，32(4)：272-274.

（收稿日期：2015-04-08）