

[8] 王坤伟,刘军,徐炯,等.老年人血红蛋白含量与血压水平的相关性研究[J].临床内科杂志,2015,32(3):170-173.

[9] 蒿会玲.外周血血小板检测在妊娠高血压综合征病情判断中的应用[J].国际检验医学杂志,2012,33(6):752-753.

[10] 左进,夏豪,周纪宁.老年原发性高血压晨峰现象对心、肾功能的影响[J].微循环杂志,2011,21(3):64-65.

(收稿日期:2016-04-07 修回日期:2016-06-16)

• 临床研究 •

血清胱抑素 C 和尿微量清蛋白对糖尿病肾病的诊断意义研究

陈巧红¹,范世珍²,陈珊珊²

(1. 广东省深圳市盐田区盐港医院 518083;2. 广东省深圳市福田区中医院 518034)

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)和尿微量清蛋白(U-mALB)对糖尿病肾病(DN)的诊断意义。方法 采用免疫透射比浊法对 72 例 DN 患者(DN 组)CysC 和 U-mALB 进行测定,并与单纯糖尿病(DM)患者(DM 组)及健康者(健康对照组)进行比较分析。结果 DN 组患者 CysC 联合 U-mALB 检测结果均显著高于 DM 组及健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 监测 CysC 和 U-mALB 对诊断 DN 较合理且有效,具有重要临床意义。

关键词:糖尿病肾病; 血清胱抑素 C; 尿微量清蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.21.055

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)21-3078-02

糖尿病(DM)是一种常见病,其临床特征为慢性、持续性血糖升高,可引起多个脏器的慢性损害,其中,DM 对肾脏的损害为慢性进行性微血管病变。糖尿病肾病(DN)是 DM 微血管并发症之一,在 DM 患者中,大约有 20%~30% 会并发 DN。目前,DN 已成为终末期肾脏病的第 2 位,仅次于各种肾小球肾炎,是 DM 患者病死率及致残率较高的并发症,如果不给予足够重视,DM 患者的生命和健康将会受到极大危害。DM 作为 1 种慢性终身疾病,使患者长期处于 1 种复杂代谢紊乱中,容易导致其肾组织发生病理改变,如肾小球微血管病变、肾动脉硬化等^[1]。肾脏一旦发生损伤,现代医疗技术还缺乏行之有效的方法阻止肾脏病恶化。要阻止 DN 对肾脏造成损伤,需要对 DN 早发现、早诊断、早制订防治方案。以往临床上多采用血清尿素(Urea)、肌酐(Cr)、血及尿 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)等传统项目作为监测肾脏功能早期损害的指标。但 β_2 -MG 的水平易受年龄、多种药物、尿路感染、自身免疫疾病等众多因素影响;体内 Urea 水平更受上消化道出血、大面积烧伤、高热、急性传染病及高蛋白食物摄入等因素影响而增高。在反映肾小球滤过功能评价指标中,Urea 的特异性与敏感性均不高,不能满足内源性肾小球滤过率标志物的要求;而 Cr 多数在肾脏损害超过 60% 才能出现偏高,且受性别、饮食、肌肉量等因素影响。传统的 Urea、Cr、 β_2 -MG 等指标对早期轻度肾功能损伤的特异性、敏感性都不高。因此,寻找理想的反映肾小球滤过率变化方法极为重要^[2]。近年来,研究报道血清胱抑素 C(CysC)和尿微量清蛋白(U-mALB)检测被认为是肾早期损害的灵敏指标^[3-4]。本研究将对 DM 患者 CysC 和 U-mALB 进行监测分析,以探讨 CysC 及 U-mALB 在 DN 早期诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年深圳市盐田区盐港医院内科收治符合世界卫生组织 1999 年 DM 诊断及分型标准的 DM 患者共 72 例,患者病程均大于 2 年,并出现间歇性蛋白尿或持续性微量清蛋白尿,将其作为 DN 组,其中男 38 例,女 34 例,年龄 32~74 岁。选择同期在深圳市盐田区盐港医院就诊的 DM 患者 80 例,其中男 43 例,女 37 例,年龄 33~73 岁,排除其他原因引起的肾损害、近期服用肾毒性药物、尿液清蛋白定性为阴

性等,作为 DM 组。选取同期于深圳市盐田区盐港医院体检的健康人群 90 例,其中男 50 例,女 40 例,年龄 25~75 岁,排除 DM、原发性高血压和肾脏疾病,近期没有服用影响肾的药物,尿常规检测正常,作为健康对照组。各组性别、年龄、体质量差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 U-mALB 采用美国 Beckman 公司 Ar-ray360 全自动特定蛋白分析仪,试剂为该公司提供的配套试剂;CysC 采用酶法检测,采用深圳迈瑞 BS-480 全自动生化分析仪,试剂由深圳迈瑞公司提供配套原装试剂。

1.3 方法 研究对象均禁食 12 h,次日清晨空腹抽取静脉血 5 mL,且在前一餐均无饮酒、脂饮食。30 min 后分离血清,3 000 r/min 离心 5 min,采用酶法检测 CysC,mALB 采用免疫透射比浊法,要求患者留取清晨非运动、非应激状态下洁净中段尿 5 mL,标本不加防腐剂,3 000 r/min 离心 10 min。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 对各项资料进行统计处理分析,所有计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料各组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较先进行方差齐性检验,方差齐则使用 q 检验,方差不齐则使用 Tamhanes T_2 检验。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

各组 U-mALB、CysC 检测结果,见表 1。DN 组中 U-mALB、CysC 检测结果显著高于 DM 组及健康对照组,DM 组检测结果显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 肾功能指标血清水平检测结果比较(mg/L)

组别	n	U-mALB	CysC
DN 组	72	71.17 ± 22.81 [#]	2.31 ± 0.33 [#]
DM 组	80	35.73 ± 16.35 [*]	1.72 ± 0.23 [*]
健康对照组	90	6.70 ± 1.80	0.86 ± 0.21

注:与 DM 组比较,[#] $P < 0.05$;与健康对照组比较,^{*} $P < 0.05$ 。

3 讨论

由于 DN 起病隐匿,进展缓慢,早期症状不显著,Urea、Cr 多为正常,尿蛋白为阴性,Urea 及 Cr 受肾脏内、外因素影响较

大, Urea 和 Cr 的测定值正常也并不能排除肾脏受损, 而当尿常规蛋白测定结果为阳性时, 肾脏受累往往已发展到不可恢复的阶段, 这给早期诊断 DN 带来困难。因此, 需要 1 种灵敏性、特异性更高的检测指标, 以利于 DM 患者肾功能的评估, 便于及早制订合理的个性化防治方案。

CysC 是 1 种小分蛋白质(13×10^3), 其为胱氨酸蛋白酶抑制剂, 含有 120 个氨基酸残基的非糖基化多肽链, 又被称为 γ -2 痕迹碱性蛋白或后 γ -球蛋白。编码 CysC 的基因属于“看管家基因”, 几乎能在所有的有核细胞表达且无组织特异性, 故 CysC 的机体产生率恒定^[5]。肾脏是清除循环中 CysC 的唯一场所, 因而血清 CysC 水平主要由肾小球滤过率决定^[6-7]。CysC 在近曲小管被重吸收时完全降解, 不会重返回血流中, 水平相对恒定, 不受年龄、饮食、身高、体质量、恶性肿瘤等因素的影响, 是反映肾小球滤过率较理想的内源性标志物^[8]。CysC 在血液中的水平随肾小球滤过率变化而变化, 只要有轻微的肾小球损害, 便可导致血清 CysC 水平显著升高, 其升高程度与病情呈正比, 这对监测 DN 早期具有较高临床价值。CysC 是新近发展起来评估肾功能的 1 种敏感性、特异性高的指标, 也是检出 DN 较敏感和实用的理想指标。大量研究发现, 定期检查 DM 患者 CysC, 可及时发现肾小球滤过率改变, 从而预防 DM 患者肾功能损害。众多学者提出, 血清 CysC 的测定方法简便, 血清水平稳定, 可随时检测, 在评价肾脏功能正常或轻度异常方面效果显著, 优于目前常用的其他指标^[9]。本研究中 DN 组患者 CysC 显著高于 DM 组患者和健康对照组, 与其他相关报道相符^[10], 提示 CysC 可作为 DM 早期肾脏损害的诊断指标之一。

清蛋白是血浆重要蛋白质之一, 在正常情况下, 清蛋白分子大, 不能通过肾小球基底膜, 尽管有少量滤入原尿中, 也可被肾小管重吸收。因此, 健康人群尿液中含有较低水平的清蛋白。肾小球基底膜受损害(即便是早期的轻微受损)会使其通透改变, 清蛋白便可进入尿液中。健康人群 U-mALB 为 5~30 mg/24 h(U-mALB 排泄率 $<20 \mu\text{g}/\text{min}$), 在肾脏病变早期, 尿液中清蛋白会增加^[11], 微量清蛋白尿症的出现预示肾功能减退, 是诊断早期肾脏损伤的重要临床指标。微量清蛋白尿症是 DM 最常见并发症之一, U-mALB 则是 DN 最早出现的生化指标^[12]。血糖过高主要通过肾脏血流动力学改变及代谢异常引起肾脏损害, 其中代谢异常导致肾脏损害可能为其先决条件。DM 诱发 U-mALB 升高原因包括: (1) 肾小球损伤; (2) 血液流动力学改变; (3) 组织和血液中的蛋白质和高水平葡萄糖接触后增加了非酶糖酰化的速率, 从而引起基膜屏障的改变。DM 使肾脏受累导致肾小球微血管病变, 主要指 DM 性肾小球硬化症, 这种以血管损害为主的肾小球病变早期症状不显著, 常伴有肾脏病变的缓慢进行性恶化, 给早期诊断 DN 带来困难, 治疗不及会导致病情进一步发展。近年来, 通常认为检测 U-mALB 对预测 DN 有较大临床实用价值^[13]。因此, 对 DM 患者 U-mALB 的测定可较早发现异常。虽然 U-mALB 检测是目前临床上应用最广泛的 DN 肾脏功能改变指标, 但是尿液中 U-mALB 排泄量变动较大, 变异率为 45%~100%, 并容易受到运动、尿路感染、高血压、急性发热等因素影响, 所以 U-

mALB 检测只是 1 项筛选早期肾病重要诊断方式。而 CysC 在血清中的水平比较恒定, 迄今基本满足理想内源性肾小球滤过率标志物要求, 能更客观地反映肾小球滤过膜通透性的早期变化, 其在 GFR 轻微降低时立即升高。

综上所述, 联合检测血清 CysC 和 U-mALB 水平判断糖尿病肾病患者的肾功能, 准确率较高, 对 DN 早期诊断具有显著意义。血清 CysC 与 U-mALB 是 DM 肾损伤早期诊断的有效指标, 具有患者留取标本简便、检测方法快速可靠、敏感性高等优点, 有助于 DN 早期诊断, 便于临床早期发现 DM 患者的肾脏功能改变及随后的治疗监控, 具有显著实用临床价值, 值得大力推广应用。

参考文献

- [1] 钱雅新, 彭文, 王浩. 糖尿病肾病血清 TGF- β 1 改变及普伐他汀的治疗作用[J]. 实用诊断与治疗杂志, 2006, 20(2): 117-119.
- [2] 黄金英, 沈淑波, 刘运杰, 等. 探讨胱抑素 C 检测对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011, 19(3): 115-116.
- [3] 沈清. 一种新的反映肾小球滤过功能的指标: Cystatin C [J]. 国外医学: 泌尿系统分册, 2002, 22(1): 6-9.
- [4] 吴光哲, 张必利, 郑兴, 等. 慢性肾脏病与冠心病相关性的临床研究[J]. 心血管康复医学杂志, 2006, 15(5): 447-450.
- [5] Taglieri N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Clin Chem, 2009, 55(11): 1932-1943.
- [6] Prats M, Font R, Bardaji A, et al. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension[J]. Blood Press, 2010, 19(1): 20-25.
- [7] 马红霞, 周运恒. 胱抑素 C 的临床价值研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(10): 974-975.
- [8] Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate[J]. Clin Chem, 2002, 48(5): 699-707.
- [9] 张海晨, 宋云霄, 蔡海斌, 等. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 参考范围的设立及糖尿病肾功能评价的作用[J]. 检验医学, 2009, 24(3): 194-195.
- [10] 黄群, 杨香玖, 姚弘, 等. 血清胱抑素 C 在 2 型糖尿病不同肾损害期的变化及其临床意义[J]. 临床内科学杂志, 2006, 23(7): 467-477.
- [11] 李萍. 生物化学检验[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 249-265.
- [12] 尹伯元, 李龙, 顾文涛. 临床特种检验医学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 2004: 184-190.
- [13] 刘彩玲, 钟永根. 血清胱抑素 C 与尿微量白蛋白检测对糖尿病及高血压早期肾损害的临床价值探[J]. 赣南医学院学报, 2011, 31(1): 69-70.