

• 论 著 •

尿 RBP、NAG 联合血清 CysC 检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的诊断价值

鲁 丹, 陈丽芳, 蔡洁丹

(深圳市龙岗区人民医院检验科, 广东深圳 518172)

摘要:目的 探讨尿视黄醇结合蛋白(RBP)、 β -N-乙酰葡萄糖苷酶(NAG)联合血清胱抑素 C(CysC)检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的诊断价值。方法 抽取该院 T2DM 糖尿病肾病患者 58 例(A 组), T2DM 单纯糖尿病患者 54 例(B 组), 健康体检者 52 例(C 组)。利用免疫比浊法检测 3 组受试者尿 RBP、NAG 和血清 CysC 水平, 比较其差异, 探讨单项及联合检测诊断糖尿病早期肾损伤的阳性率。结果 A 组尿 RBP、NAG 和血清 CysC 水平均显著高于 B、C 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$); B 组 RBP、NAG 和血清 CysC 水平均高于 C 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。RBP、NAG、CysC 单项检测阳性率分别为 87.93%、86.21%、84.48%, 联合 3 项指标检测的阳性率为 94.83%, 高于单项检测的阳性率, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 尿 RBP、NAG 及血清 CysC 是 2 型糖尿病早期肾损伤的灵敏指标, 且联合 3 项指标检测的综合敏感性更好, 具有较高的临床应用价值。

关键词:糖尿病; 肾脏损伤; 视黄醇结合蛋白; β -N-乙酰葡萄糖苷酶; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.07.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)07-0928-03

Diagnostic value of urine RBP, NAG combined with serum CysC detection in early kidney damage in type 2 diabetes mellitus

Lu Dan, Chen Lifang, Cai Jiedan

(Department of Clinical Laboratory, Longgang District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

Abstract: **Objective** To explore the diagnostic value of urine retinol binding protein (RBP), beta-N-acetyl amino glycosidase enzymes (NAG) combined with serum cystatin C (CysC) detection in early kidney damage of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Totally 58 cases of T2DM complicating in our hospital were selected as the group A, 54 cases of simple T2DM (group B) and 52 individuals undergoing the physical examination (group C). The urine RBP, NAG and serum CysC were detected in three groups, their differences were compared. The positive rates for detecting early diabetic renal damage were compared between the single index detection and combined detection. **Results** The levels of urine RBP, NAG and serum CysC level in the group A were significantly higher than those in the group B and C, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); the levels of urine RBP, NAG and serum CysC level in the group B were significantly higher than those in the group C, the differences were statistically significant ($P < 0.05$); The positive rates of single detection of RBP, NAG and CysC were 87.93%, 86.21% and 84.48% respectively, the positive rate of 3-index combined detection was 94.83%, which was significantly higher than that of single index detection, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Urine RBP, NAG and serum CysC are the sensitive indexes in early diabetic renal damage. The 3-index combined detection has better comprehensive sensitivity and possesses higher clinical application value.

Key words: diabetes; kidney damage; retinol binding protein; beta-N-acetyl amino glycosidase enzymes; cystatin C

糖尿病性肾病(DN)是糖尿病引起的严重和危害性最大的一种慢性并发症,由糖尿病引起的微血管病变而导致的肾小球硬化,是本症的特点,后期可出现慢性肾功能不全和肾功能衰竭,对患者生命健康造成威胁^[1],亦是患者主要死因。然而,糖尿病肾病起病隐匿,缓慢进展,早期的肾脏病有关症状不多,肾病初期肾脏增大,肾小球滤过功能亢进和微量蛋白尿可持续多年,也不容易被注意,因此大多数糖尿病肾病患者是在出现明显蛋白尿或显著水肿时方被觉察。之前临床上用于检测的 BUN、Cr 作为诊断糖尿病肾病的敏感性较差^[2]。而根据糖尿病早期肾损伤的结构和功能变化,发现新型标志物尿视黄醇结合蛋白(RBP)、 β -N-乙酰葡萄糖苷酶(NAG)、血清胱抑素 C(CysC)在糖尿病早期肾损伤中具有较高的灵敏性和诊断

价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)T2DM 糖尿病肾病患者 58 例(A 组):男 32 例,女 26 例。年龄 42~74 岁,平均年龄 58 岁;(2)T2DM 单纯糖尿病患者 54 例(B 组):男 28 例,女 26 例,年龄 40~72 岁,平均年龄 56 岁;(3)健康体检者 52 例(C 组):男 28 例,女 24 例,年龄 38~70 岁,平均年龄 54 岁。病例纳入标准:(1)所有患者均符合 1999 年 WHO 关于糖尿病的诊断及分型标准;(2)病程 1.8~23 年;(3)年龄 35~77 岁;(4)签署知情同意书。病例排除标准:(1)肾脏实质性病变和尿路感染而引起的尿蛋白阳性者;(2)糖尿病酮症酸中毒;(3)急慢性肝炎及其他急性炎症者;(4)应激状态;(5)月经期、妊娠期及哺乳期妇女;(6)

甲状腺功能异常、活动性结核及心功能衰竭者；(7)糖尿病诊断前已有高血压的患者。

1.2 仪器与试剂 尿 RBP、NAG；所用仪器为 BECKMAN COULTER UniCel Dx C800，试剂购自北京利得曼生化股份有限公司，血清胱抑素 C(CysC)所用仪器为 OLYMPUS AU640，试剂购自北京利得曼生化股份有限公司。

1.3 方法 所有受试者禁食 8~12 h，应用一次性真空采血管抽取次日清晨空腹静脉血 3 mL，3 500 r/min，离心 5 min，分离血清，利用免疫比浊法进行血清胱抑素 C(CysC)的测定。并留取第一次晨尿标本 5 mL，3 500 r/min 离心 5 min，之后收集上清液利用免疫比浊法进行尿 RBP、NAG 的测定。各测定项目按照仪器和试剂说明书要求严格进行操作，并保证实验室各项

结果均在控。阴性结果判读标准为 RBP(0~0.7) μg/mL，NAG(0~11.5) IU/L，血清胱抑素 C(CysC) < 1.25 mg/L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计学软件进行分析，阳性率的比较采用卡方检验；计量资料先进行正态检验，不符合正态分布的用中位数和四分位数(Q25-Q75)表示，采用非两独立样本非参数 Mann-Whitney 检验；符合正态分布的用 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用两组间独立样本 *t* 检验；检验水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组尿 RBP、NAG 和血清 CysC 水平比较 A 组尿 RBP、NAG 和血清 CysC 水平均显著高于 B、C 组，差异具有统计学意义($P<0.05$)。B 组 RBP、NAG 和血清 CysC 水平均高于 C 组，差异具有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。

表 1 3 组尿 RBP、NAG 和血清 CysC 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	NAG(IU/L)	RBP(μg/mL)
T2DM 糖尿病肾病患者(A 组)	58	2.54±0.61 * #	19.21±3.56 * #	1.67±0.36 * #
T2DM 单纯糖尿病患者(B 组)	54	0.93±0.24 *	7.82±2.21 *	0.49±0.18 *
健康体检者(C 组)	52	0.68±0.12	5.25±1.71	0.24±0.12

* : $P<0.05$ ，与 C 组比较；# : $P<0.05$ ，与 B 组比较。

2.2 尿 RBP、NAG 和血清 CysC 单项及联合 3 项指标检测的阳性率 RBP、NAG、CysC 单项检测阳性率分别为 87.93%、86.21%、84.48%，联合 3 项指标检测的阳性率为 94.83%，高于单项检测的阳性率，差异具有统计学意义($P<0.05$)，见表 2。

表 2 单项及联合 3 项指标检测的阳性率

项目	阳性例数(<i>n</i>)	阳性率(%)
RBP	51	87.93
NAG	50	86.21
CysC	49	84.48
RBP+ NAG+ CysC	55	94.83 *

$\chi^2=13.092, 8.923, 10.036, 9.227$ ，* : $P<0.05$ ，与单项比较。

3 讨论

糖尿病肾病由于受高糖、血液流动力异常、遗传等因素影响，引起体内胰岛素绝对与相对不足以致糖蛋白质和脂肪代谢障碍，引起微血管病变，累及肾脏成为主要病变之一。表现为蛋白尿、高血压、水肿、肾损害、严重者肾衰竭，目前已成为终末期肾脏病的第 2 位原因。其终末期患者 5 年生存率仅为 20%^[3]。糖尿病肾病临床一般分为早期(MA 在 30~300 mg/d)和临床糖尿病肾病 2 期(MA>300 mg/d)，糖尿病早期肾损伤阶段进行及时的干预可逆转其进展为临床糖尿病肾病 2 期^[4]。研究认为，约 70% 的糖尿病早期肾损伤经过合理的治疗是可逆转的，因而，糖尿病早期肾损伤的准确诊断至关重要^[5]。

视黄醇结合蛋白(RBP)是肝脏分泌的一种低相对分子质量蛋白(21×10^3)，由肝细胞合成，受全反式视黄醇刺激并与之特异性结合，主要功能是将视黄醇从肝细胞转运到上皮细胞。血浆中的视黄醇结合蛋白(RBP)约有 90% 与甲状腺素结合前蛋白结合，形成高分子蛋白复合物，故而不被肾小球滤过膜滤过，当视黄醇被转运到靶细胞后，视黄醇结合蛋白(RBP)便游

离到血浆中，迅速被肾小球滤过，几乎全部被肾近曲小管重吸收而分解。正常情况下，在尿中稳定性强，不易分解，不受 pH 和血压干扰，排量甚微($100 \mu\text{g/d}$)^[6-7]。但在肾近曲小管损伤时，其尿排量明显增加，故视黄醇结合蛋白(RBP)排量增加可作为肾近曲小管损伤标志^[8]。本研究结果表明，A、B 组糖尿病患者尿 RBP 显著高于 C 组健康体检者。单独检测尿 RBP 诊断糖尿病早期肾损伤的阳性率为 87.93%。

NAG 是一种广泛存在于各组织溶酶体中的高相对分子质量溶酶体水解酶，在前列腺和肾脏近端肾小管中含量最高，健康人体血清中的 NAG 不能通过肾小球滤过膜达到尿液中，而当糖尿病患者出现早期肾损伤时，随着肾小管细胞的损害，出现溶酶体增殖的自溶反应，表现为尿 NAG 显著升高^[9-10]。本研究结果也发现，A、B 组糖尿病患者尿 NAG 显著高于健康体检者。单独检测尿 NAG 诊断糖尿病早期肾损伤的阳性率为 86.21%。

CysC 是一种低相对分子质量、碱性非糖化蛋白质，广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中。循环中的胱抑素 C 具有产生率及释放入血速率恒定，能自由通过肾小球滤过，在近曲小管全部重吸收并迅速代谢分解，不返回血液，不和其他蛋白形成复合物等特点。其血清浓度变化不受炎症、感染、肿瘤及肝功能等因素的影响，与年龄、性别、饮食、体表面积、肌肉量无关^[11]。是低相对分子质量蛋白质中与 GFR 最相关的内源性标志物，分析灵敏度和特异性均优于血肌酐及内生肌酐清除率。其含量变化可以敏感反应肾小球的轻微损伤，能有效的反映肾小球滤过率变化，是一种评价早期肾功能损伤准确性好、特异度高的理想指标^[12]。本研究结果发现，A、B 组糖尿病患者血清 CysC 水平显著高于 C 组健康体检者，单独检测血清 CysC 诊断糖尿病早期肾损伤的阳性率为 84.48%。

糖尿病早期肾损伤症状隐匿，寻找敏感指标，并进行有效干预、阻断、延迟、至关重要。而单一指标虽(下转第 932 页)

肝素的主要不良反应为自发性出血,LMWH 是由普通肝素解聚制备而成的一类相对分子质量较低的肝素的总称,其出血的发生率远远低于普通肝素。本研究 6 个月观察期内,联合 LMWH 治疗组患者除注射部位出现瘀斑外,血小板数、PT、TT、APTT 均未见明显异常,提示 LMWH 安全性较好,不需要进行凝血功能方面的特别监测。

总之,本研究结果显示,联合 LMWH 治疗可进一步减少 IgA 肾病患者的蛋白尿,改善其肾功能,而且出血危险性小,无需特别监护,便于长期应用。然而,由于观察期较短,其远期疗效有待进一步探讨。

参考文献

[1] Li LS,Liu ZH. Epidemiologic data of renal diseases from a single unit in China;analysis based on 13 519 renal biopsies[J]. *Kidney Int*,2004,66(3):920-923.

[2] Zhou FD,Zhao MH,Zou WZ,et al. The changing spectrum of primary glomerular diseases within 15 years;a survey of 3 331 patients in a single Chinese centre[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009,24(3):870-876.

[3] Lewis EJ,Xu X. Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetic nephropathy; implications for the therapeutic use of low-molecular weight heparin[J]. *Diabetes Care*,2008,31(Suppl 2):S202-207.

[4] 李俊霞,董晨,关凤军,等. 糖皮质激素联合低分子肝素钠对 IgA 肾病小鼠的疗效观察[J]. *中南药学*,2010,8(2):87-91.

[5] Lv J,Zhang H,Zhou Y,et al. Natural history of immunoglobulin

A nephropathy and predictive factors of prognosis;a long-term follow up of 204 cases in China[J]. *Nephrology (Carlton)*,2008, 13(3):242-246.

[6] Song L,Xiao W,Templeton DM. Low-concentration heparin suppresses ionomycin-activated CAMK-Ⅱ/EGF receptor-and ERK-mediated signaling in mesangial cells[J]. *J Cell Physiol*,2010,224 (2):484-490.

[7] Hedberg A,Kanapathippillai P,Rekvig OP,et al. LMW heparin prevents increased kidney expression of proinflammatory mediators in(NZBxNZW)F1 mice[J]. *Clin Dev Immunol*,2013,791262: 1-11.

[8] Pecly IM,Gonalves RG,Rangel EP,et al. Effects of low molecular weight heparin in obstructed kidneys; decrease of collagen, fibronectin and TGF-beta, and increase of chondroitin/dermatan sulfate proteoglycans and macrophage infiltration[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2006,21(5):1212-1222.

[9] Nonaka TS,Fujita T,Takahashi T,et al. TGF-beta1 and CTGF mRNAs are correlated with urinary protein level in IgA nephropathy[J]. *J Nephrol*,2008,21(1):53-63.

[10] 刘江,杨金围,裴晓慧. 尿转化生长因子-β₁ 的检测在 IgA 肾纤维化中的临床意义[J]. *临床内科杂志*,2004,21(3):192-193.

[11] Jiao B,Zhang YH,Cheng YN,et al. A low-dose combination of valsartan and low molecular weight heparin better improved glomerular permeability than did high-dose monotherapy in rats with diabetic nephropathy[J]. *Drug Discov Ther*,2011,5(3):119-124.

(收稿日期:2015-11-20)

(上接第 929 页)

都具其优势,但一定程度上也存在局限性,所以联和运用其敏感性和特异性,更能提高诊断的精确性。本研究结果发现,尿 RBP、NAG 和血清 CysC 是肾脏肾小管和肾小球细微早期损害的敏感指标,联合检测的阳性率为 94.83%,高于单项检测阳性率。能及时准确的诊断糖尿病早期肾损伤,从而逆转糖尿病肾病,提高其临床治愈率,具有重要的临床价值和意义。

参考文献

[1] Chen X,Xiao W,Li X,et al. In vivo evaluation of renal function using diffusion weighted imaging and diffusion tensor imaging in type 2 diabetics with normoalbuminuria versus microalbuminuria [J]. *Front Med*,2014,8(4):471-476.

[2] Ciddi V,Dodda D. Therapeutic potential of resveratrol in diabetic complications;In vitro and in vivo studies[J]. *Pharmacol Rep*, 2014,66(5):799-803.

[3] 朱柄铭,陈文璟,苏运钦,等. 血清 miR-21 在糖尿病肾病中的诊断价值[J]. *中国病理生理杂志*,2013,29(12):2160-2166.

[4] Jayakumar C,Nauta FL,Bakker SJ,et al. Netrin-1, a urinary proximal tubular injury marker, is elevated early in the time course of human diabetes[J]. *J Nephrol*,2014,27(2):151-157.

[5] Kim SS,Song SH,Kim IJ,et al. Clinical implication of urinary tubular markers in the early stage of nephropathy with type 2 diabeticpatients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*,2012,97(2):251-257.

[6] 李俊如,黄静. 血清视黄醇结合蛋白(RBPs)和尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)在糖尿病肾病诊断中的价值[J]. *成都医学院*

学报,2013,8(6):706-708.

[7] Holm J,Nielsen NV,Hemmingsen L. Retinopathy in type Ⅱ diabetes mellitus associated with above-normal urinary excretion of RBP[J]. *Kidney Int Suppl*,1994,47(1):105-108.

[8] 张琳. 血清视黄醇结合蛋白、低密度脂蛋白胆固醇测定对糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*,2012,33(5): 611-612.

[9] Vaidya VS,Niewczas MA,Ficociello LH,et al. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes is associated with lower levels of urinary tubular injury biomarkers, kidney injury molecule-1, and N-acetyl-β-D-glucosaminidase[J]. *Kidney Int*, 2011, 79(4): 464-470.

[10] Bouvet BR,Paparella CV,Arriaga SM,et al. Evaluation of urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as a marker of early renal damage in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*,2014,58(8):798-801.

[11] Jeon YL,Kim MH,Lee WI,et al. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Lab*,2013,59(11/12):1221-1229.

[12] Arun O,Celik G,Oc B,et al. Renal effects of coronary artery bypass graft surgery in diabetic and non-diabetic patients;a study with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C[J]. *Kidney Blood Press Res*,2015,40(2):141-152.

(收稿日期:2015-11-20)