

· 论 著 ·

## 尿 mALB、RBP、CysC 及其联合检测在 II 型糖尿病肾病早期诊断中的临床意义\*

何彩云, 周少雄, 沈永坚, 邹 林, 黄丽珊

(广东省佛山市第二人民医院检验科 528000)

**摘要:**目的 探讨尿微量清蛋白(mALB)、视黄醇结合蛋白(RBP)和胱抑素 C(CysC)及其联合检测在 II 型糖尿病肾病(DN)早期诊断中的应用价值。方法 收集该院 2014 年 6 月至 2015 年 12 月住院的 DN 患者 92 例(DN 组)和体检健康者 90 例(对照组),对所有受试者的尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 水平进行检测,并对结果进行统计学分析。结果 DN 组患者的尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。三项指标中,尿 mALB 检测 DN 的阳性率最高,为 94.57%,三项联合检测的阳性率(97.83%)显著高于各项单独检测,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。三项指标联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和 Youden 指数均高于各项单独检测。ROC 曲线结果显示,尿 mALB 诊断 DN 的 AUC 为 0.732,诊断阈值为 43.58 mg/L;尿 RBP 的 AUC 为 0.685,诊断阈值为 1.47 mg/mL;尿 CysC 的 AUC 为 0.701,诊断阈值为 1.42 mg/L,联合检测的 AUC 为 0.928。结论 尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 为反映肾脏损伤的较好指标,三者联合检测可提高诊断 DN 的阳性率、灵敏度和特异度。监测糖尿病患者的尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 水平,对诊断糖尿病早期肾损伤的发生、发展和 DN 的预防、治疗和延缓疾病的进程具有重要意义。

**关键词:** II 型糖尿病; 糖尿病肾病; 尿微量清蛋白; 视黄醇结合蛋白; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.06.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)06-0786-03

### Clinical significance of urinary mALB, RBP and CysC and their combined detection in early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy\*

HE Caiyun, ZHOU Shaoxiang, SHEN Yongjian, ZOU Lin, HUANG Lishan

(Department of Clinical Laboratory, Foshan Municipal Second People's Hospital, Foshan, Guangdong 528000, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the application value of urine microalbumin(mALB), retinol binding protein(RBP) and cystatin C(CysC) and their combined detection in early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy(DN). **Methods** Ninety-two inpatients with DN (DN group) and 90 people undergoing the physical examination(control group) in our hospital from June 2014 to December 2015 were collected. Urine mALB, RBP and CysC were detected in all subjects and detection results were analyzed statistically. **Results** The levels of urine mALB, RBP and CysC in the DN group were significantly higher than those in the control group, the differences all had statistical significance( $P < 0.05$ ). Among 3 indicators, the positive rate of urine mALB for detecting DN was highest (94.57%), while which of 3-index combined detection was 97.83%, and significantly higher than that of single detection, the difference was statistically significant( $P < 0.05$ ). The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and Youden index of 3-index combined detection were all higher than those of single index. The ROC curve showed that AUC of urine mALB for diagnosing DN was 0.732, the diagnostic cut-off value was 43.58 mg/L, AUC of urine RBP was 0.685, the diagnostic cut-off value was 1.47 mg/mL, AUC of urine CysC was 0.701, the diagnostic cut-off value was 1.42 mg/L, while AUC of combined detection was 0.928. **Conclusion** Urine mALB, RBP and CysC are better indexes reflecting renal injury. Their combined detection will increase the positive rate, sensitivity and specificity for diagnosing DN. So monitoring the levels of urine mALB, RBP and CysC has an important significance to diagnosing the occurrence and development of DN early renal injury and prevention, treatment and delaying progress of DN.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; urine microalbumin; retinol binding protein; cystatin C

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病。高血糖是由胰岛素分泌缺陷或其生物作用受损,或两者兼有引起。糖尿病患者长期存在高血糖,会导致各种组织,特别是眼、肾、心脏、血管、神经的慢性损害、功能障碍。糖尿病可伴随多种并发症,其中糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者最重要的并发症之一。在我国,糖尿病的发病率呈上升趋势,目前已成为终末期肾脏病的第二位原因,仅次于各种肾小球肾炎<sup>[1]</sup>。由于代谢紊乱的存在, DN 一旦发展至终末期肾病,往往比其他肾脏疾病的治疗

更加棘手,因此及时地治疗对于延缓 DN 的进展意义重大。目前,检测 DN 的指标有很多,其中尿微量清蛋白(mALB)、视黄醇结合蛋白(RBP)和胱抑素 C(CysC)是常见用于诊断 DN 的检测指标<sup>[2]</sup>,但其单独检测用于诊断 DN 的灵敏度和特异度并不理想,对 DN 的早期诊断效果不佳。本课题组对本院收治的 92 例 DN 患者的尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 水平进行了检测,对其单独及联合检测对 DN 早期诊断的价值进行了探讨,现报道如下。

\* 基金项目:佛山市卫生和计生局医学科研课题(2015313);佛山市医学重点专科培育项目资助(Fspy3-2015022)。

作者简介:何彩云,女,主管技师,主要从事临床检验诊断学的研究。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2014 年 6 月至 2015 年 12 月本院住院的 DN 患者 92 例作为 DN 组,其中男 48 例、女 44 例,年龄 32~75 岁,平均(64.2±7.8)岁,所有患者经临床医生确诊为 III 期 DN,即临床早期 DN。另选择同期体检健康者 90 例作为对照组,其中男 45 例、女 45 例,年龄 32~75 岁,平均(63.3±6.5)岁,两组受试者性别、年龄等一般资料经比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 尿 mALB、尿 RBP 水平采用 Olympus 公司 AU5400 型全自动生化分析仪及其配套试剂进行检测;尿 CysC 采用 Biotek 公司 Elx808 型吸收光酶标仪进行检测,检测试剂为德国 BioVendor 公司生产的人 CysC 检测试剂盒。尿 mALB 和尿 RBP 检测采用免疫比浊法,尿 CysC 检测采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法。所有试验均按照试剂盒说明书进行操作。

1.3 参考范围 根据试剂盒说明书,各指标正常参考范围如下:尿 mALB 0~30 mg/L,尿 RBP 0~0.7 mg/mL,尿 CysC 0~1.0 mg/L。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验;根据诊断效能评价指标绘制 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),确定诊断阈值(cut-off 值);以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组间各指标水平的比较 尿 mALB、RBP 和 CysC 在 DN 组中的水平均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 1。

表 1 尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 水平在 DN 组和对照组中的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	尿 mALB(mg/L)	尿 RBP(mg/mL)	尿 CysC(mg/L)
DN 组	92	42.38±3.33	1.35±0.04	1.42±0.11
对照组	90	10.30±2.21	0.32±0.01	0.13±0.01
$t$		23.14	15.70	19.23
$P$		<0.05	<0.05	<0.05

2.2 DN 患者各指标单独及联合检测的阳性率 92 例 DN 患者中,尿 mALB、RBP 和 CysC 三项联合检测的阳性率显著高于各指标单独检测,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 2。

表 2 各指标单独及联合检测在 DN 患者中的阳性率

指标	阳性例数(n)	阳性率(%)
尿 mALB	87	94.57
尿 RBP	79	85.87
尿 CysC	82	89.13
联合检测	90	97.83
$\chi^2$ 值	—	15.34
$P$ 值	—	<0.05

2.3 各指标对 DN 的诊断效能评价 单项检测指标中,尿 mALB 的各诊断效能评价指标均高于尿 RBP 和尿 CysC。联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和 Youden 指数均高于各指标单独检测,分别为 97.83%、98.89%、

98.90%、97.80%和 0.97,见表 3。根据各指标灵敏度和特异度绘制 ROC 曲线,计算 AUC。尿 mALB 诊断 DN 的 AUC 为 0.732,cut-off 值为 43.58 mg/L;尿 RBP 的 AUC 为 0.685,cut-off 值为 1.47 mg/mL;尿 CysC 的 AUC 为 0.701,cut-off 值为 1.42 mg/L;联合检测的 AUC 为 0.928。

表 3 各指标单独及联合检测对 DN 的诊断效能评价

指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)	Youden 指数
尿 mALB	94.57	94.44	94.57	94.44	0.89
尿 RBP	85.87	91.11	90.80	86.32	0.77
尿 CysC	89.13	92.22	92.13	89.25	0.81
联合检测	97.83	98.89	98.90	97.80	0.97

3 讨论

DN 是糖尿病最严重和最常见慢性并发症之一,成为目前我国导致终末期肾脏衰竭的第二位病因[3]。DN 起病隐匿,早期常缺乏明显的临床表现[4],临床诊断比较困难,一旦进展至临床 DN,肾功能常呈进行性恶化,目前尚缺乏有效的治疗方法阻止其发展[5]。因此医学界也在不断寻找能早期诊断 DN 的检测指标,并进行早期干预,以期延缓和阻止 DN 的形成和发展。

尿液成分检测主要用于了解肾小球滤过膜的通透性和肾小管分泌、重吸收功能,是肾脏疾病辅助诊断和疗效评价的重要指标[6]。相较于血液学检查,尿液检查为无创性检测,能够最大限度地降低患者的身体和心理负担,适用于疾病监测和常规检查。正常情况下肾小球滤过膜的电荷选择性屏障作用使绝大多数清蛋白(ALB)不能透过,在糖尿病早期肾小球受损,滤过膜电荷选择性下降,血浆 ALB 在滤过压作用下可透过滤过膜进入原尿,滤出的 ALB 很难被肾小管重吸收,导致尿中 ALB 水平升高,即尿 ALB 可反映肾小球有无受损及受损程度[7]。但尿 ALB 灵敏度较低,往往在患者肾小球受损情况较严重时才出现阳性结果。随着检验技术的发展,实现了尿中 mALB 的检测,对早期发现肾小球受损有较大意义。CysC 在生理 pH 环境中带正电荷,因此循环中的 CysC 可经肾小球自由滤过,并且在近曲小管中被重吸收并降解。肾脏是清除循环中 CysC 的唯一器官,受影响非常小,是一种理想地反映肾小球清除率变化的内源性标志物,能够反映早期肾功能损伤[8]。RBP 在正常情况下不被肾小球滤过而且在尿中稳定性强,不易分解,不受 pH 和血压干扰,RBP 排泄量甚微,但在肾近曲小管损伤时,其在尿液中的排泄量明显增加,故尿 RBP 排泄量增加可作为肾近曲小管损伤的标志物[9]。

本文通过对 92 例 DN 患者和 90 例健康人的尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 水平的检测进行分析,结果显示 DN 患者的尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 水平均显著高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。说明 DN 患者早期即存在肾脏不同部位和不同程度的损伤。这与姚碧婉[10]的研究结果一致。DN 患者各指标单独及联合检测的阳性率显示,单独检测中尿 mALB 的阳性率最高,而联合检测的阳性率高于各项单独检测,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。说明尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 联合检测可提高 DN 的检出率,从而降低漏诊率。各指标对 DN 的诊断效能评价结果显示,单项检测中,尿 mALB 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值和 Youden 指数均为最高,而联合检测的各项诊断效能指标均(下转第 791 页)

要,直接影响到食物中毒事件的查明率。5 年来珠海市细菌性食物中毒事件的查明率为 59.46%,反映了相关职能部门处理食物中毒事件的能力和效率有待进一步提高。另外标本种类对致病菌的检出率也有一定影响,肛拭子检出率最高(38.89%)、其次是粪便(36.17%),而可疑食物标本(16.84%)和食物操作间用品用具的涂抹拭子标本的检出率低(9.10%),与其他相关文献报道相符<sup>[9-10]</sup>。提示了在进行细菌性食物中毒调查时,肛拭子采样效果最好。有些责任单位为逃避法律责任,不配合卫生监督机构调查,私自销毁了可疑食物甚至故意迟报和缓报,当调查人员到达现场时制作场地和加工用具已消毒,造成采回的剩余食物、用品涂抹拭子等标本无代表性,还有中毒患者不能如实提供进食情况或者不同意采集肛拭子等等,也影响食物中毒事件的调查分析。

如今食品安全问题已经成为社会关注的焦点<sup>[8]</sup>,给人民群众提供良好的食品安全保障是目标。WHO 的资料显示,在食源性疾病危险因素中细菌性食物中毒居各类中毒的首位<sup>[11]</sup>。建议加强对餐饮行业人员(负责人)食品卫生知识和预防食物中毒的宣传教育工作;建立对餐饮行业有效的监督管理,加强监督监测力度,包括狠抓食品从业人员健康证和餐饮业卫生许可证;提高职能部门处理食物中毒事件的能力和效率,包括规范标本的采集、运输、保存和提高实验室检测水平;严厉处理发生食物中毒的餐饮单位,建立健全食物中毒的预警机制,通过媒体开展全民食品卫生宣传教育,提高消费者的自我保护能力,使其知道发生食物中毒时要保留吐泻物和可疑食物的常识,从而做到群防群治,有效地预防食物中毒的发生。

参考文献

[1] 吴坤. 营养与食品卫生学[J]. 5 版. 北京:人民卫生出版

(上接第 787 页)

高于各项单独检测。根据 ROC 曲线,尿 mALB 的 AUC 0.732, cut-off 值为 43.58 mg/L;尿 RBP 的 AUC 为 0.685, cut-off 值为 1.47 mg/mL;尿 CysC 的 AUC 为 0.701, cut-off 值为 1.42 mg/L;联合检测的 AUC 为 0.928。说明尿 mALB 检测 DN 的诊断效能最好,尿 RBP 稍差。而三者联合检测的 AUC 可达 0.928,说明尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 联合检测较各项单独检测对 DN 的诊断效能最佳,能更好地反映 DN 患者的早期肾损伤情况,对 DN 的早期诊断具有较高的临床价值。

综上所述,尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC 为反映肾脏损伤的较好指标,三者联合检测可提高 DN 检测的检出率、灵敏度和特异度,对 DN 发病机制的研究及病情的判断、监测有十分重要的意义。目前上述检测方法均能实现常规化,因此建议在常规糖尿病诊断及治疗过程中定期检测尿 mALB、尿 RBP 和尿 CysC<sup>[11]</sup>,实时监测糖尿病早期肾损伤的发生、发展,对于 DN 的预防、治疗和延缓疾病的进程具有重要意义。

参考文献

[1] 李惠秀,曹文富. 糖尿病肾病发病机制及治疗进展[J]. 重庆医学,2013,42(21):2545-2547.  
 [2] 柴杰,吕凌波,李海燕,等. 2 型糖尿病肾病的早期诊断探讨[J]. 中国实验诊断学,2013,17(6):1034-1036.  
 [3] 卢伟波,李舒敏. 糖尿病肾病早期诊断的研究进展[J]. 中国当代医药,2014,21(16):191-193.

社,2006:350.  
 [2] 李泰然. 中国食源性疾病现状及建议[J]. 中华流行病学杂志,2003,24(8):651-653.  
 [3] 陈倩,骆海明,赵春玲,等. 北京市食品中 5 种食源性致病菌污染状况调查研究[J]. 中国卫生检验杂志,2003,13(5):570-571.  
 [4] 刘恕安,李荔. 广州市白云区 68 起食物中毒结果分析[J]. 现代医院,2014,14(7):38-40.  
 [5] 郭玉梅,秦丽云,徐保红,等. 2003 至 2012 年石家庄地区细菌性食物中毒病原菌特征研究[J]. 微生物学杂志,2013,33(5):73-77.  
 [6] 黄芳,吴琪,曾雅,等. 2008—2013 年海珠区细菌性食物中毒病原分布特征[J]. 中国公共卫生管理,2015,26(2):157-159.  
 [7] 杨瑛. 2005-2011 年某地区 98 起细菌性食物中毒病原菌分析[J]. 中外医疗,2013,32(16):35-36.  
 [8] 李雪莲. 从业人员健康体检工作存在的问题及管理对策分析[J]. 继续医学教育,2016,30(1):90-91.  
 [9] 刘新. 2004—2007 年北京市宣武区细菌性食物中毒检测结果分析[J]. 中国预防医学杂志,2009,10(8):758-760.  
 [10] 钱瑶,刘敏. 2000—2004 年镇江江口区食物中毒致病菌检测分析[J]. 实用预防医学,2006,13(2):368.  
 [11] Zwieterin MH, van Gerwen SJ. Sensitivity analysis in quantitative microbial risk assessment[J]. Int J Food Microbiol,2000,15,58(3):213-221.

(收稿日期:2016-08-19 修回日期:2016-10-21)

[4] Adiyanti SS, Loho T. Acute kidney injury (AKI) biomarker[J]. Acta Med Indones,2012,44(3):246-255.  
 [5] 王朝英. 不同时段尿微量清蛋白对糖尿病早期肾损害的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2011,8(8):939-940.  
 [6] 翟玉娥,李慧,郑红英,等. 不同尿蛋白成分测定对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 青岛大学医学院学报,2013,49(6):539-541.  
 [7] Tsavdaridis I, Papadimitriou D, Karanikola D, et al. Sitagliptin reduces urinary microalbumin in experimental model of diabetic nephropathy [J]. Hell J Nucl Med, 2015,18(Suppl 1):154.  
 [8] Javanmardi M, Azadi NA, Amini S, et al. Diagnostic value of cystatin C for diagnosis of early renal damages in type 2 diabetic mellitus patients; The first experience in Iran [J]. J Res Med Sci,2015,20(6):571-576.  
 [9] 单立新,高越,王学菊. 血清 Cys C, RBP, 尿 mALb/Cr 检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 天津医科大学学报,2014,20(3):241-242.  
 [10] 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.  
 [11] 鲁礴,杨玉梅. 尿蛋白联合检测对 2 型糖尿病早期肾损害的临床价值[J]. 中国医学检验杂志,2011,10(9):804-805.

(收稿日期:2016-08-20 修回日期:2016-10-22)