

论著 · 临床研究

血清 CysC、UTRF、α1MG 联合检测对早期糖尿病肾病诊断的临床价值

秦 凤, 张惠莉[△]

(青海大学附属医院内分泌科, 青海西宁 810001)

摘要:目的 研究血清胱抑素 C(CysC)、尿转铁蛋白(UTRF)、α1 微球蛋白(α1MG)联合检测对早期糖尿病肾病(DKD)诊断的临床价值。**方法** 选取 2016 年 1 月到 2017 年 1 月在该院治疗的 165 例糖尿病患者为研究对象,根据尿清蛋白排泄率(UAER)水平分为单纯糖尿病组(DM 组)和糖尿病肾病(DKD)组,另选取 83 例健康体检者作为对照组。使用全自动生化分析仪检测 3 组受试者血清 CysC、血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)水平,免疫比浊法检测 UTRF、α1MG 及微量清蛋白(MALB)水平。**结果** 与对照组及 DM 组相比,DKD 组血清 CysC、UTRF、α1MG 及 MALB 水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。与 DM 组相比,DKD 组患者 SCr、BUN 水平升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。早期 DKD 患者血清 CysC、UTRF、α1MG 阳性检出率明显高于 SCr 和 BUN,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。血清 CysC、UTRF、α1MG 与 MALB、SCr、BUN 均呈正相关。血清 CysC 水平与 α1MG 水平呈正相关关系。血清 CysC、UTRF 和 α1MG 三项指标联合检测灵敏度达到 92.9%,明显高于单项指标检测,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 CysC、UTRF、α1MG 联合检测对 DKD 早期诊断具有重要的临床价值。

关键词:血清胱抑素 C; 尿转铁蛋白; α1 微球蛋白; 联合检测; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.08.020 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2018)08-0966-04 **文献标识码:**A

Serum cystitis C and urinary transferrin and urinary α1 microglobulin combined detection in diagnosis of early diabetic kidney disease

QIN Feng, ZHANG Huili[△]

(Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic value of serum cystitis C (CysC), urinary transferrin (UTRF) and urinary α1 microglobulin(α1MG) in the diagnosis of early diabetic nephropathy (DKD). **Methods** Totally 165 patients with diabetic mellitus treated in the hospital from January 2016 to January 2017 were selected, and then assigned to diabetic mellitus group (DM group) and diabetic kidney disease group (DKD group) based on urinary albumin excretion rate (UAER). 83 healthy people were enrolled and assigned to control group. The level of serum CysC, serum creatinine (SCr) and blood urea nitrogen (BUN) were detected by automatic biochemical analyzer, the level of UTRF, α1MG and microalbuminuria (MALB) were detected by Immunoturbidimetry and then compare the variance in each group. **Results** Compared with the control group and DM group, the level of serum CysC, UTRF, α1MG and MALB were significantly increased in DKD group ($P < 0.05$); The level of SCr and BUN in DKD group were increased but had no statistical significance compared with DM group ($P > 0.05$). Meanwhile, the positive detection rate of serum CysC, UTRF and α1MG were significantly higher than SCr and BUN ($P < 0.05$). Serum Cys C, UTRF and α1MG showed positive correlation with MALB, SCr and BUN, the level of serum Cys C also showed a positive correlation with α1MG. The sensitivity of serum Cys C, UTRF and α1MG combined detection was 92.9%, which significantly higher than single maker detection ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum cystitis C, urinary transferrin and urinary α1 microglobulin have important value in the diagnosis of early diabetic kidney disease.

Key words: serum cystitis C; urinary transferrin; urinary α1 microglobulin; combined detection; diabetic kidney disease

糖尿病肾病(DKD)是糖尿病患者的常见死因,也是导致肾脏病变进展至终末期肾病(ESRD)的重要原

作者简介:秦凤,女,主治医师,主要从事内分泌系统常见病方向研究。 [△] 通信作者, E-mail: fyzhl@163.com。

本文引用格式:秦凤,张惠莉.血清 CysC、UTRF、α1MG 联合检测对早期糖尿病肾病诊断的临床价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(8):966-

因之一。有研究报道称,约 30% 的 1 型糖尿病患者和 25%~30% 的 2 型糖尿病患者会发生 DKD^[1]。DKD 主要以不断进展的蛋白尿及持续下降的肾小球滤过率为主要特征,发展至中晚期后,肾脏的损伤往往具有不可逆性,持续加重的蛋白尿会引起肾功能的不断恶化,而不断恶化的肾功能又反过来加重蛋白尿,引起恶性循环,进而快速地进入到尿毒症期。因此,早发现、早诊断、早治疗对于 DKD 具有重要的意义,DKD 患者肾脏损伤早期及时的诊断及治疗,可最大程度地保护患者的肾功能,进而减缓肾损伤的进展速度,延长患者的生存时间。目前在临床上主要通过检测尿微量清蛋白(MALB)水平来对 DKD 进行诊断和分期,进而判断和评估肾脏损伤程度。但该指标的水平常受到感染、运动、月经等外界因素的影响,检测方法操作也较为繁琐,因此,在临床上应用有限^[2]。此外,还可以通过检测血肌酐(SCr)、内生肌酐清除率(Ccr)、血尿素氮(BUN)、肾小球滤过率等来判断肾功能的损伤程度,但是在 DKD 早期,残存的肾功能还可以代偿,因此这些指标升高并不是很明显,且也会受到性别、年龄、基础疾病等多种因素的影响,其敏感性、准确性、稳定性均不是很理想^[3]。近年来有报道指出,血清胱抑素 C(CysC)、尿转铁蛋白(UTRF)、 α 1 微球蛋白(α 1MG)是反映早期肾损伤的敏感指标,可有效地反映肾小球滤过率的变化及肾脏的损伤程度^[4]。本研究通过联合检测早期 DKD 患者体内血清 CysC、UTRF、 α 1MG 的水平,旨在进一步探讨联合检测对于早期 DKD 诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月在本院治疗的 165 例糖尿病患者为研究对象,纳入标准:所有患者均符合 WHO 糖尿病诊断标准。排除标准:(1)有肾脏原发疾病。(2)有自身免疫系统疾病、恶性肿瘤、血液系统疾病、心血管系统疾病、严重感染及其他原因所引起的肾脏疾病。早期 DKD 定义尿清蛋白排泄率(UAER)为 30~300 mg/24 h。将纳入的研究对象按照 UAER 分为 2 组:(1)单纯糖尿病组(DM 组)80 例,UAER<30 mg/24 h,其中男性 41

例,女性 39 例,平均年龄(55±6.4)岁。(2)DKD 组 85 例,UAER 30~<300 mg/24 h,男性 50 例,女性 35 例,平均年龄(48.0±7.2)岁。另选取健康体检者 83 例为对照组,其中男性 42 例,女性 41 例,平均年龄(47.0±6.1)岁。3 组患者性别、年龄等一般资料对比,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可对比性。

1.2 方法 3 组受试者均于清晨空腹状态下采集外周静脉血 5 mL,静置 30 min 后 3 000 r/min 离心 10 min 后收集血清待测。所有受试者均留取 24 h 尿,加入防腐剂后记录 24 h 总尿量,取 5 mL 尿液离心后取上清待测。MINDRAY BS480 全自动生化分析仪检测血清 CysC、SCr、BUN,免疫比浊法检测 UTRF 水平、 α 1MG 及 MALB 水平。

1.3 检测标准 以 UAER>30 mg/24 h 作为早期 DKD 的诊断指标,以 CysC>1.09 mg/L,UTRF>2 mg/L,尿 α 1MG>12.5 mg/L 为异常,定为阳性。分析单项检测 CysC、UTRF、 α 1MG 和联合检测的诊断价值。

1.4 统计学处理 所有数据分析均使用 SPSS 20.0 软件进行,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 来表示,两组间比较采用 t 检验;多组间比较采用方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以率(%)表示,比较使用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为有差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者血清 CysC、SCr、BUN、UTRF、 α 1MG 及 MALB 水平对比 与对照组及 DM 组相比,DKD 组血清 CysC、UTRF 水平及 α 1MG 水平明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与 DM 组相比,DKD 组患者 SCr、血 BUN 总体水平有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 各组患者各项指标检测阳性情况对比 在早期 DKD 患者中,血清 CysC 检测阳性者 51 例,占 60.0%,UTRF 检测阳性者 42 例,占 49.4%, α 1MG 检测阳性者 53 例,占 62.4%。而 SCr 和 BUN 阳性者分别为 10 例和 12 例,分别占 11.8%和 14.1%,血清 CysC、UTRF、 α 1MG 阳性检出率明显高于 SCr 和 BUN,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 1 3 组受试者血清 CysC、SCr、BUN、UTRF、 α 1MG 及 MALB 水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	SCr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	UTRF(mg/dL)	α 1MG(mg/L)	MALB(mg/L)
DKD 组	85	1.69±0.95*	95.2±27.3	4.33±0.81	2.46±0.98*	18.79±7.55*	19.83±7.26*
DM 组	80	1.12±0.39	87.8±31.7	5.73±1.90	1.51±0.37	8.53±2.26	17.21±5.01
对照组	83	0.53±0.11	68.2±10.2	6.21±2.27	0.23±0.09	4.26±1.4	15.19±3.8

注:与 DM 组及对照组相比,* $P<0.05$

2.3 血清 CysC、UTRF、 α 1MG 和 MALB、SCr、BUN 的相关性分析 结果显示,血清 CysC、UTRF、 α 1MG 均与 MALB 呈正相关(r 分别为 0.617、0.729、0.702, $P<0.05$)。血清 CysC、UTRF、 α 1MG 与 SCr 水平呈

正相关(r 分别为 0.801、0.791、0.692, $P<0.05$)。血清 CysC、UTRF、 α 1MG 与 BUN 水平呈正相关(r 分别为 0.871、0.762、0.795, $P<0.05$)。血清 CysC 水平与 α 1MG 水平呈正相关($r=0.807$, $P<0.05$)。

2.4 血清 CysC、UTRF、 α 1MG 单项与联合检测对早期 DKD 的诊断效能对比 血清 CysC、UTRF 和 α 1MG 单项指标诊断早期 DKD 的灵敏度分别为 60.00%、49.41% 及 62.35%；三项指标联合检测时，

特异度变化不明显，而灵敏度达到 92.90%，明显高于单项及联合检测，差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 3 组患者各项指标检测阳性情况对比 [$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	CysC	UTRF	α 1MG	SCr	BUN
DKD	85	51(60.0)*	42(49.4)*	53(52.4)*	10(11.8)	12(14.1)
DM	80	12(15.0)	11(13.8)	8(10.0)	1(1.2)	0(0.0)
对照组	83	1(1.2)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

注：与 DM 组及对照组相比，* $P < 0.05$

表 3 血清 CysC、UTRF、 α 1MG 单项与联合检测对早期 DKD 的诊断效能对比 (%)

指标	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
CysC	60.00	88.34	72.86	80.90
UTRF	49.41	90.8	73.68	77.49
α 1MG	62.35	88.96	74.65	81.92
CysC+UTRF+ α 1MG	92.90*	85.77	93.96	83.11

注：与单项指标相比，* $P < 0.05$

3 讨论

DKD 是糖尿病患者最常见、最严重的并发症之一，也是引起终末期肾病的最主要原因之一^[5]。早期 DKD 肾脏损伤较为隐匿，靠单一指标很难进行准确的诊断，因此，联合多种指标诊断 DKD，对指导临床有着重要的意义。

CysC 经肾小球滤过清除，并在近曲小管处被重吸收后在小管上皮细胞内被分解代谢降解，不会回到血液循环，且肾小管本身不分泌 CysC，因此体内 CysC 水平的变化可以很好地反映出肾小球滤过率的变化，同时对肾功能变化的灵敏度、特异度均较高^[6]。有研究证实，血清 CysC 水平与肾小球滤过率呈负相关，在肾脏早期发生损伤时，血液中 CysC 水平就开始升高，且随着肾功能的恶化而不断升高，是反映肾小球滤过率的理想指标^[7-8]，可有效地提高早期 DKD 的检出率。同时，在 DKD 发生早期，肾小球滤过膜因为糖基化作用而使带负电荷成分减少，电荷屏障受损使得蛋白质大量滤出，进入肾小囊后由尿液排出^[9]。而 UTRF 等电点较清蛋白高，在肾脏损伤早期即可出现，因此，可以更敏感地反映出肾小球滤过膜的损伤情况。临床研究中也证实，在肾小球损伤的早期 UTRF 较 MALB 相比更为敏感^[10]。另外，肾小管上皮细胞受损导致肾小管对 α 1MG 的重吸收减少，使其在尿中水平升高，因此 α 1MG 水平可反映早期肾小管损伤的程度^[11]。

本研究中，早期 DKD 组患者血清 CysC、UTRF、 α 1MG 及 MALB 水平明显高于单纯 DM 组及对照组，而 SCr 和 BUN 两项指标水平总体虽然均有升高，

但是与 DM 组及对照组对比无明显差异。有研究报道称，在 DKD 发生早期，残存肾功能有一定的代偿能力，可部分代偿血液中的毒素如 SCr 和 BUN，因此在早期 DKD 患者血液中水平变化不大，无法反映早期肾脏损伤的水平^[12]。而血清 CysC、UTRF、 α 1MG 在 DKD 早期就已经出现了明显的变化，说明了这些指标对早期肾脏损伤的变化比 SCr 及 BUN 更为敏感^[13]。进一步对比 3 组人中各项指标的阳性率情况发现血清 CysC、UTRF、 α 1MG 在早期 DKD 组患者的阳性率明显高于 SCr 及 BUN，也间接说明了 DKD 早期 SCr 和 BUN 的水平变化不明显，无法准确预测肾功能的损伤情况，而血清 CysC、UTRF、 α 1MG 则诊断阳性率变化明显，则有效预示了肾功能的损伤情况，因此，可作为早期 DKD 诊断的有效指标。这也与之前的研究结果相一致^[14]。

通过对血清 CysC、UTRF、 α 1MG 水平与反映肾功能的经典指标如 MALB、SCr、BUN 做相关性分析研究，结果显示血清 CysC、UTRF、 α 1MG 的水平会随着 MALB、SCr、BUN 水平的升高而升高，具有明显的正相关关系。说明血清 CysC、UTRF、 α 1MG 与 MALB、SCr 水平、BUN 水平一样可作为反映肾功能的指标，显示出对肾功能损伤情况变化反映的准确性，同时可有效地反映出肾功能的变化，且较 SCr 及 BUN 水平变化更为敏感。本研究还发现血清 CysC 水平与 α 1MG 水平呈正相关关系，可能是因为在 DKD 发生时，肾小管上皮细胞受损导致 CysC 分解代谢减少，且肾小球损伤导致其滤过也相应减少，同时肾小管受损引起 α 1MG 重吸收减少，在 3 个因素协同效应下，表现出血清 CysC 与 α 1MG 的正相关关系。

血清 CysC、UTRF、 α 1MG 单项检测与联合检测的灵敏度和特异度检测结果显示单项指标检测灵敏度较低，三项指标联合检测时灵敏度达到最大，特异度未发生显著的变化，说明三项指标联合检测时可以对早期 DKD 做出有效的诊断，提高诊断准确率，并减少漏诊的发生。这也与之前多个研究结果相一致。

综上所述，血清 CysC、UTRF、 α 1MG 是诊断早期 DKD 的有效指标，联合检测可明显提高早期 DKD 的

检出率,对 DKD 的早期诊断和治疗具有重要的意义和临床价值。

参考文献

[1] BAKRIS G L, WILLIAMS M, DWORKIN L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(3):646-661.

[2] 陈顺仪,陈慧谊,朱丽梨,等.联合检测血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白和尿微量白蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9):1678-1680.

[3] 唐敏娟,苏珂,龙艳,等.同型半胱氨酸及胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. *广东医学*, 2012, 33(20):3095-3097.

[4] 黄双旺,沈素晶,宋武.血清胱抑素 C 和尿 α_1 -微球蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2016, 37(11):1564-1566.

[5] COLLINS A J, FOLEY R N, CHAVERS B. Introduction to volume one: US Renal Data System 2013 annual data report[R]. US:2014.

[6] FERGUSON T W, KOMENDA P, TANGRI N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2015, 24(3):295-300.

[7] RX L, YS L, HJ H, et al. Estimating glomerular filtration rate based on serum cystatin C[J]. *J Sichuan University*,

2012, 43(1):104.

[8] GUO X, QIN Y, ZHENG K, et al. Improved glomerular filtration rate estimation using new equations combined with standardized cystatin C and creatinine in Chinese adult chronic kidney disease patients[J]. *Clin Biochem*, 2014, 47(13/14):1220-1226.

[9] 石磊.检测指标对糖尿病慢性肾脏疾病诊断率的影响[J]. *基因组学与应用生物学*, 2017(8):3414-3420.

[10] 位松华. α_1 -微球蛋白检测对于糖尿病肾病早期诊断的临床价值分析[J]. *中国实验诊断学*, 2015, 19(6):1001-1003.

[11] 吴晓玉,陈云霞,何新华.急性肾损伤的新型生物标记物[J]. *中华急诊医学杂志*, 2014, 23(5):587-591.

[12] 金友存,龚芳,华玉蓉.血清 CysC、 β_2 -MG 在妊娠期高血压疾病早期肾功能损伤中的意义[J]. *重庆医学*, 2015, 44(33):4630-4631.

[13] 张丽岩,刘艳庚,颜媛. UTRF、ET-1 和 CysC 在诊断妊娠高血压患者早期肾功能损害的价值[J]. *热带医学杂志*, 2015, 15(12):1618-1621.

[14] 叶亚丽,韩珊珊,叶惠英.尿四样蛋白联合检测对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. *现代预防医学*, 2016, 43(5):942-944.

(收稿日期:2017-09-19 修回日期:2017-11-09)

(上接第 965 页)

[7] GALLAGHER P, FAGAN C J, BEDI D G, et al. Potential placenta previa: definition, frequency, and significance[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1987, 149(5):1013-1015.

[8] HAMM R F, WANG E Y, BASTEK J A, et al. Assessing reVITALize: should the definition of postpartum hemorrhage differ by mode of delivery? [J]. *Am J Perinatol*, 2017, 34(5):503-507.

[9] ANDERSON BL. Puerperal group A streptococcal infection: beyond Semmelweis[J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(4):874-882.

[10] 李媛,吴芬英,孙琦,等.产妇剖宫产术后感染的危险因素分析[J]. *中华医院感染学志*, 2014, 24(23):5937-5938.

[11] WANG C F, HU M. Arterial hemorrhage from cesarean scar: a rare cause of recurring massive uterine bleeding and successful surgical management[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(2):305-308.

[12] WANG L L, SUN L B, WANG L J, et al. Laparoscopic temporary bilateral uterine artery occlusion with silicone tubing to prevent hemorrhage during vacuum aspiration of cesarean scar pregnancies[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2015, 41(11):1762-1768.

[13] WANG J H, QIAN Z D, ZHUANG Y L, et al. Risk factors for intraoperative hemorrhage at evacuation of a cesarean scar pregnancy following uterine artery emboliza-

tion[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2013, 123(3):240-243.

[14] 刘丽学,云海霞,王菲,等.影响剖宫产术后并发产褥感染的相关危险因素分析[J]. *现代生物医学进展*, 2016, 16(3):515-518.

[15] 蒋凤芳,李怡澄,赵赛婉,等.疤痕子宫患者再次剖宫产术后产褥感染的危险因素与病原学和耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(7):1608-1611.

[16] ALEXOPOULOU A, PAPADOPOULOS N, ELIOPOULOS D G, et al. Increasing frequency of gram-positive cocci and gram-negative multidrug-resistant bacteria in spontaneous bacterial peritonitis[J]. *Liver Int*, 2013, 33(7):975-981.

[17] DOLCH M E, JANITZA S, BOULESTEIX A L, et al. Gram-negative and -positive bacteria differentiation in blood culture samples by headspace volatile compound analysis[J]. *J Bio Res (Thessalonike, Greece)*, 2016, 23(3):3.

[18] ITO M, SHIOZAKI A, SHIMIZU M, et al. Hemolytic-uremic syndrome with acute encephalopathy in a pregnant woman infected with epidemic enterohemorrhagic *Escherichia coli*: characteristic brain images and cytokine profiles[J]. *Int J Infect Dis*, 2015, 34(12):119-121.

(收稿日期:2017-10-21 修回日期:2017-12-28)