

论著·临床研究

血清淀粉样蛋白 A 和尿清蛋白/肌酐比值联合应用 在早期糖尿病肾病诊断中的意义

罗 新

(天津华兴医院体检科,天津 300270)

摘要:目的 探讨血清淀粉样蛋白 A(SAA)和尿清蛋白/肌酐比值(ACR)在早期糖尿病肾病(DN)诊断中的应用价值。方法 选择经临床诊断为单纯 2 型糖尿病患者 65 例(A 组)、早期 DN 患者 60 例(B 组)和临床 DN 患者 51 例(C 组)作为研究对象,另外选择同期体检健康者 60 例作为对照组。分别检测清晨空腹血清 SAA 水平、晨尿 ACR。比较三组血清 SAA 水平和尿 ACR,采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 SAA 水平、尿 ACR 单项及联合诊断早期 DN 的价值。结果 对照组、A 组、B 组和 C 组血清 SAA 水平分别为(1.37±0.52)、(5.73±0.58)、(7.72±0.88)、(9.89±1.13)mg/L,尿 ACR 分别为(5.27±1.38)、(23.23±4.68)、(88.46±13.01)和(106.69±15.19)mg/μmol,均呈依次升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。Pearson 分析显示血清 SAA 水平与尿 ACR 呈正相关($r=0.787, P<0.05$)。血清 SAA 水平、尿 ACR 单独及联合诊断早期 DN 的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.787(95%CI:0.720~0.853)、0.816(95%CI:0.754~0.877)、0.878(95%CI:0.829~0.927),其灵敏度和特异度分别为 70.3%和 87.7%、75.6%和 84.2%、80.2%和 83.1%。结论 血清 SAA、尿 ACR 单独或联合检测在早期 DN 诊断中都有一定应用价值,联合检测具有更高的灵敏度和特异度。

关键词:淀粉样蛋白 A; 清蛋白/肌酐比值; 糖尿病肾病; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.23.018

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2019)23-2893-04

文献标识码:A

Combined determination of serum amyloid A protein, urinary albumin-to-creatinine ratio in the diagnosis of early diabetic nephropathy

LUO Xin

(Department of Physical Examination, Tianjin Huaxing Hospital, Tianjin 300270, China)

Abstract: Objective To investigate the value of serum amyloid A protein (SAA) and urinary albumin-to-creatinine ratio(ACR) in the diagnosis of early diabetic nephropathy(DN). **Methods** 65 patients with type 2 diabetes mellitus (group A), 60 patients with early DN (group B) and 51 patients with clinical DN (group C) were enrolled in the study, meanwhile 60 healthy subjects were enrolled as the control group. Fasting serum SAA levels and morning urine ACR were measured respectively. The levels of serum SAA and urinary ACR were compared among the three groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of serum SAA and urinary ACR in the diagnosis of early DN. **Results** The levels of serum SAA in control group, group A, group B and group C were (1.37±0.52), (5.73±0.58), (7.72±0.88), (9.89±1.13) mg/L, and urinary ACR were (5.27±1.38), (23.23±4.68), (88.46±13.01) and (106.69±15.19) mg/μmol, respectively. The trend of increase and the difference between the two indicators in each group were statistically significant($P<0.05$). Pearson analysis showed that serum SAA level was positively correlated with urinary ACR($r=0.737, P<0.05$). The AUC of ROC curves for single and combined tests of serum SAA, urinary ACR in the diagnosis of early DN were 0.787 (95%CI:0.720-0.853), 0.816 (95%CI:0.754-0.877), 0.878(95%CI:0.829-0.927), respectively. The sensitivity and specificity were 70.3% and 87.7%, 75.6% and 84.2%, 80.2% and 83.1%, respectively. **Conclusion** Single or combined detections of serum SAA and urinary ACR has a certain value in the early diagnosis of DN, and combined detection has higher sensitivity and accuracy.

Key words: amyloid A; albumin-to-creatinine ratio; diabetic nephropathy; early diagnosis

作者简介:罗新,男,主管技师,主要从事临床生化与分子生物学检验的研究。

本文引用格式:罗新.血清淀粉样蛋白 A 和尿清蛋白/肌酐比值联合应用在早期糖尿病肾病诊断中的意义[J].国际检验医学杂志,2019,40(23):2893-2896.

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的微血管病变并发症,也是糖尿病致死的重要原因之一^[1],统计数据表明 DN 已经成为终末期肾衰竭的首要病因^[2]。DN 临床主要表现为持续性蛋白尿、水肿、贫血,病理上则主要表现为肾小球系膜区增宽和肾小球毛细血管基底膜增厚^[3]。DN 中晚期病情无法逆转,仅能通过控制饮食、血糖、高血压、血脂等延缓其进展,发病后患者肾功能将呈进行性减退,最终导致终末期肾病,而患者生存期仅 6~7 年^[4]。若能在早期诊断 DN 并给予积极有效的干预治疗,可极大程度延缓病情进展,改善其生活质量。血清淀粉样蛋白 A(SAA)是已经被证实与 2 型糖尿病(T2DM)及其并发症发生、进展和预后具有密切关系的一种急性时相蛋白^[5]。尿清蛋白/肌酐比值(ACR)是近年来研究较多的早期 DN 诊断指标^[6]。本研究以 65 例单纯 T2DM 患者、60 例早期 DN 患者、51 例临床 DN 患者以及 60 例健康者作为研究对象,分析了两种指标及其联合应用在早期 DN 诊断中的应用效果,现将研究内容及结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 4 月至 2018 年 4 月期间在本院内分泌科接受就诊的 176 例单纯 T2DM 患者作为研究对象,均符合 2016 年美国糖尿病协会(ADA)发布的《糖尿病医学诊疗标准》^[7],即满足以下任一点便可诊断为糖尿病:(1)空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L;(2)75 g 口服葡萄糖耐量试验(OGTT)≥200 mg/dL;(3)糖化血红蛋白(HbA1c)≥6.5%。排除急性代谢紊乱者、急慢性肾病患者及近期有服用影响肾功能的药物者。根据 24 h 尿蛋白排泄率(UAER)将患者分为 3 组,UAER≤30 mg/24 h 为单纯糖尿病组(A 组, n = 65),30 mg/24 h < UAER ≤ 300 mg/24 h 为早期 DN 组(B 组, n = 60),UAER ≥ 300 mg/24 h 为临床 DN 组(C 组, n = 51 例)。另选择同期体检健康者 60 例作为对照组。A 组,男 35 例、女 30 例;年龄 32~78 岁,平均(53.65±7.93)岁;病程 5~18 年,平均(9.38±3.29)年。B 组,男 32 例、女 28 例;年龄 34~79 岁,平均(54.25±7.43)岁;病程 6~18 年,平均(9.75±3.45)年。C 组,男 27 例、女 24 例;年龄 35~78 岁,平均(54.76±8.21)岁;病程 5~20 年,平均(9.85±3.13)年。对照组,男 32 例、女 28 例;年龄 34~78 岁,平均(54.52±7.54)岁。4 组人群性别组成和年龄比较差异无统计学意义(P > 0.05),A 组、B 组和 C 组病程比较差异无统计学意义(P > 0.05)。

1.2 方法 抽取患者 5 mL 清晨空腹静脉血,2 800

×g 离心 10 min,分离血清存于-20 °C 冰箱待测。采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清 SAA 水平,试剂盒购自上海纪宁生物科技有限公司,检测设备为美国 ThermoFisher 公司 MK-3 酶标仪。连续 3 d 收集患者晨尿 3~5 mL,采用深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司 UA-6800 型全自动干化学尿液分析仪测定 ACR,取 3 d 检测结果的平均值作为最终 ACR。以上检测过程均严格依照试剂盒操作说明书及仪器操作指南进行。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计软件进行数据分析,计量资料符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,三组间比较采用 F 检验。计数资料表示为频数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。血清 SAA 水平与尿 ACR 相关性进行 Pearson 分析。同时绘制受试者工作特征(ROC)曲线,通过计算曲线下面积(AUC)评估血清 SAA 水平、尿 ACR 以及两种指标联合对早期 DN 的诊断效能,并分析其灵敏度、特异度等。P < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 SAA 水平与尿 ACR 的比较 对照组、A 组、B 组和 C 组血清 SAA 水平和尿 ACR 依次升高,各组间两两比较,差异均具有统计学意义(P < 0.05)。见表 1。

表 1 各组血清 SAA 水平与尿 ACR 比较($\bar{x} \pm s$)

指标	n	SAA(mg/L)	ACR(mg/ μ mol)
对照组	60	1.37±0.52	5.27±1.38
A 组	65	5.73±0.58 ^a	23.23±4.68 ^a
B 组	51	7.72±0.88 ^{ab}	88.46±13.01 ^{ab}
C 组		9.89±1.13 ^{bc}	106.69±15.19 ^{abc}
F		1 256.331	1 442.782
P		0	0

注:与对照组比较,^aP < 0.05;与 A 组比较,^bP < 0.05;与 B 组比较,^cP < 0.05

2.2 血清 SAA 水平与尿 ACR 的相关性分析 经 Pearson 分析,血清 SAA 水平与尿 ACR 呈正相关(r = 0.787, P < 0.05)。

2.3 血清 SAA 水平与尿 ACR 单独及联合检测诊断早期 DN 的效果 绘制血清 SAA 水平、尿 ACR 单独及联合诊断早期 DN 的 ROC 曲线,AUC 分别为 0.787(95% CI: 0.720~0.853)、0.816(95% CI: 0.754~0.877)、0.878(95% CI: 0.829~0.927),其相应的灵敏度和特异度分别为 70.3% 和 87.7%、75.6% 和 84.2%、80.2% 和 83.1%。血清 SAA 水平联合尿 ACR 诊断早期 DN 的 AUC 大于两种指标单独诊断,见图 1、表 2。

表 2 血清 SAA 水平与尿 ACR 单独与联合检测诊断早期 DN 的 ROC 曲线分析

指标	AUC(95%CI)	标准误	P	灵敏度(%)	特异度(%)
血清 SAA	0.787(0.720~0.853)	0.034	0.000	70.3	87.7
尿 ACR	0.816(0.754~0.877)	0.031	0.000	75.6	84.2
血清 SAA+尿 ACR	0.878(0.829~0.927)	0.030	0.000	80.2	83.1

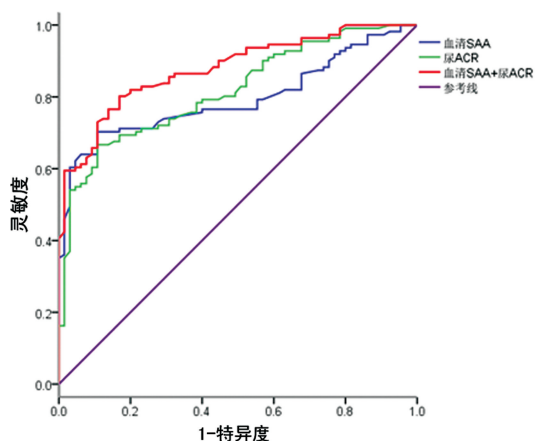


图 1 血清 SAA 水平与尿 ACR 单独与联合检测用于诊断早期 DN 的 ROC 曲线

3 讨论

DN 是最为常见的一种糖尿病微血管并发症,其发生率仅次于周围神经病变,是造成糖尿病患者死亡的重要原因。DN 的发生和发展与遗传、代谢、血流动力学改变、生长因子、细胞因子、氧化应激、炎症及足细胞损伤等多种因素有关,其中生长因子、细胞因子激活和氧化应激是病变形成的直接原因^[8-10]。早期发现 DN 并给予一定治疗和护理,可以延缓疾病进展,保护患者肾脏功能,改善预后。然而 DN 在早期并无明显症状,部分患者进展为临床 DN 时方表现为水肿、贫血、尿量减少、低蛋白血症、高血压等,此时已无逆转可能,临床治疗效果不佳。因此临床需要寻找能够早期诊断 DN 的指标。

糖尿病患者肾功能障碍发生前就已经出现一些生化指标的改变,而造成这些改变的主要原因是高血糖引起异常糖基化、氧化应激、脂质过氧化和炎症加重等^[9,11-13]。SAA 是淀粉样 A 蛋白的在血清中的前体形式,是一种机体主要的急性时相反应蛋白,在机体发生感染、创伤、炎症后血清 SAA 水平可在 5~6 h 升高 1 000 倍^[14]。随着 SAA 蛋白结构、生物学功能及分子调控机制研究的深入,其作为新的标记物在认知功能障碍、原发性肾病、DN、自身免疫性疾病中被广泛关注^[15-17]。白伟等^[18]的研究表明,T2DM 肾病患者血清 SAA 水平显著高于单纯 T2DM 患者,且均显著高于健康人;同时未行透析治疗的中晚期 DN 患者血清 SAA 水平显著高于单纯 T2DM 及早中期 DN 患者。本研究表明,对照组、A 组、B 组和 C 组血

清 SAA 水平依次升高,提示血清 SAA 水平可作为早期 DN 诊断和病情严重程度评估的指标。

尿 ACR 是尿微量清蛋白(mAlb)与肌酐(Cr)的比值,其中 mAlb 是实验室常应用的早期 DN 诊断的重要依据,但有研究显示约 10% 的早期进行性肾功能减退的糖尿病患者尿 mAlb 水平正常,且在未接受治疗的情况下 mAlb 也可恢复正常^[19],因此单独采用尿 mAlb 作为早期 DN 诊断的依据具有一定局限性。尿 ACR 可矫正尿 mAlb 的波动,能够较为准确反映 24 h 尿蛋白量。贾良勇等^[20]以单纯糖尿病患者、早期 DN 患者、临床 DN 患者及体检健康者作为研究对象,分析了血清胱抑素 C(CysC)、ACR 早期诊断 DN 的临床价值,结果表明,早期 DN 和临床 DN 患者尿 ACR 水平显著高于单纯糖尿病患者和健康者,且临床 DN 患者尿 ACR 水平显著高于早期 DN 患者。本研究结果也得出相同结论,提示尿 ACR 也可作为早期 DN 诊断和病情严重程度评估的指标。

本研究还采用 ROC 曲线分析了血清 SAA 和尿 ACR 诊断 T2DM 患者早期 DN 的临床价值,结果表明,血清 SAA 水平、尿 ACR 诊断早期 DN 的 ROC 曲线 AUC 分别为 0.787(95%CI:0.720~0.853)、0.816(95%CI:0.754~0.877),其灵敏度和特异度分别为 70.3%和 87.7%、75.6%和 84.2%。提示血清 SAA 水平和尿 ACR 诊断早期 DN 具有一定的临床价值。本研究采用 Pearson 分析了血清 SAA 水平与尿 ACR 的相关性,结果表明二者呈正相关。进一步采用 ROC 曲线分析两种指标联用诊断早期 DN 的效能,结果显示血清 SAA 水平联合尿 ACR 单独诊断早期 DN 的 AUC 为 0.878(95%CI:0.829~0.927),灵敏度和特异度为 80.2%和 83.1%,AUC 和灵敏度高于血清 SAA 或尿 ACR 单独使用。

4 结论

血清 SAA、尿 ACR 单独或联合检测在早期 DN 诊断中都具有一定应用价值,联合检测具有更高的灵敏度和特异度。但本研究纳入病例数较少,结果可能存在一定偏倚,需进一步扩大患者样本量,获得更多数据积累,方可得出最准确的结论,为临床提供最佳诊断和预后评估标记物。

参考文献

[1] 魏晓,欧三桃.综合防治,延缓进展—2014 年版《中国糖尿

- 肾病防治专家共识》解读[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(1): 1-3.
- [2] 杨晓晖, 龙泓竹. 糖尿病肾脏病的诊断和治疗[J]. 中华全科医学, 2017, 15(6): 915-916.
- [3] DING Y, CHOI M E. Autophagy in diabetic nephropathy[J]. J Endocrinol, 2015, 224(1): 15-30.
- [4] IMASAWA T, OBRE E, BELLANCE N, et al. High glucose repatterns human podocyte energy metabolism during differentiation and diabetic nephropathy[J]. FASEB J, 2017, 31(1): 294-307.
- [5] 蔡静, 王绵, 苏胜偶, 等. 2 型糖尿病合并非酒精性脂肪肝患者血清淀粉样蛋白 A 水平与胰岛素抵抗的相关性[J]. 中国糖尿病杂志, 2010, 18(3): 176-178.
- [6] 闫赋琴, 徐春. DPP4 抑制剂对 2 型糖尿病患者的血糖、血脂、胰岛素、瘦素、SAA 和白细胞介素的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2016, 15(24): 2426-2429.
- [7] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers[J]. Clin Diabetes, 2015, 33(2): 97-111.
- [8] 赵鹏鸣, 王俭勤, 梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2): 169-172.
- [9] 张体华, 王明. 糖尿病肾病患者炎症水平、免疫功能及与肾脏病变的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10): 1524-1526.
- [10] LEHMANN R, SCHLEICHER E D. Molecular mechanism of diabetic nephropathy[J]. Clin Chim Acta, 2000, 297(1/2): 135-144.
- [11] 方春丽. 糖尿病肾病糖基化蛋白质组学及新型糖基化蛋
- 白质富集材料的研究[D]. 乌鲁木齐: 新疆大学, 2014.
- [12] 刘浩, 姜迎萍, 李凯利, 等. 血糖波动与糖尿病肾病氧化应激的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(16): 3045-3046.
- [13] 马丽芬, 苏振丽, 王文科, 等. 姜黄素对 2 型糖尿病肾病模型大鼠肾脏氧化应激以及脂质代谢的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(9): 2128-2132.
- [14] 孙卫平, 廖利珍. 胰岛素对新诊断 2 型糖尿病炎症脂肪因子的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(22): 55-58.
- [15] 谭曦舒, 李立群, 胡玲玲, 等. OSAHS 患者 HCY、SAA 水平与认知功能的关系研究[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(1): 82-85.
- [16] 穆云. 血清淀粉样蛋白 A 在类风湿关节炎患者体内的表达及其受体与血管形成关系的研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2012.
- [17] 盛秀芝, 蔡溢, 王涛. 血清淀粉样蛋白 A 在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2010, 14(5): 728-728.
- [18] 白伟, 刘建凤, 王艳霞, 等. 2 型糖尿病肾病患者血清淀粉样蛋白 A 水平[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(4): 337-338.
- [19] KROLEWSKI A S. Progressive renal decline: the new paradigm of diabetic nephropathy in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2015, 38(6): 954-962.
- [20] 贾良勇, 李慧, 李刘倩, 等. 早期糖尿病肾病患者联合检测血清 CysC 与尿 mALB/Cr 的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 238-240.

(收稿日期: 2019-04-11 修回日期: 2019-08-12)

(上接第 2892 页)

入分析, 对日后建立输血预警机制通过了参考。

参考文献

- [1] 张珍丹, 郑琳, 王卫华, 等. 2012—2014 年宁波地区输血不良反应调查分析[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(11): 1394-1396.
- [2] 黄蓉. 30 例血液病患者输血不良反应调查分析[J]. 医学临床研究, 2017, 34(06): 1225-1226.
- [3] CONNELL N T. Transfusion Medicine. Prim Care[J]. 2016, 43(4): 651-659.
- [4] DASARARAJU R, MARQUES MB. Adverse effects of transfusion[J]. Cancer Control, 2015, 22(1): 16-25.
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 输血反应分类: WS/T624-2018[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018, 9, 26.
- [6] 王广杰, 陈洁, 马晓露, 等. 大连市某院 2012 年临床输血不良反应回顾性分析[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(6): 642-643.
- [7] 杨芳年, 郭玉嵩, 林天平, 等. 113 例输血不良反应情况分析[J]. 中国输血杂志, 2013, 26(9): 915-916.
- [8] 陈月宽, 颜利江, 费良芬, 等. 176 例输血不良反应的分析
- [J]. 中国输血杂志, 2013, 28(12): 1504-1506.
- [9] 朱萍, 李佩. 辐照血液的循证输注[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(11): 1149-1151.
- [10] 滕方, 张燕, 孙桂香, 等. 我国三甲医院输血不良反应发生率的 Meta 分析[J]. Chin J Evid based Med, 2015, 15(3): 282-289.
- [11] 袁茜茜, 曾德理, 黄梅香, 等. 输血不良反应情况分析[J]. 中国输血杂志, 2012, 25(6): 140.
- [12] 陈志远, 张洪为. 临床输血不良反应的调查研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(23): 3178-3179.
- [13] 王晓卫, 韩军, 冯丽, 等. 儿童患者临床输血不良反应情况调查[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 35(12): 1837-1838.
- [14] 王从刚, 陈靖, 包建国, 等. 近 3 年输血不良反应回顾分析[J]. 安徽医学, 2016, 37(4): 457-459.
- [15] 唐聪海, 林小晶. 输血不良反应发生与漏报情况调查及对策[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(7): 828.
- [16] 黄慧萍. 某院输血不良反应的回顾分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(11): 1455-1457.

(收稿日期: 2019-04-26 修回日期: 2019-08-12)