

• 论 著 •

2 型糖尿病肾病患者血清脂蛋白(a)和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的变化及相关性研究

刘光明, 黄小兵, 陈世豪, 李健茹

(南方医科大学附属新会医院检验科, 广东 江门, 529100)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病肾病患者(T2DN)血清脂蛋白(a)[Lp(a)]和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)浓度的变化及相关性,分析血清 Lp(a)和 Cys C 水平在早期诊断 T2DN 中的作用及意义。方法 分别检测 146 例 2 型糖尿病(T2DM)患者(分为 SDM、EDN 和 CDN 组)和 60 例健康对照者的血清 Lp(a)和 Cys C 的浓度,对结果进行统计学分析。结果 与对照组相比,SDM、EDN、CDN 组患者 Lp(a)均显著升高($P<0.05$);与 SDM 组相比,EDN、CDN 组患者 Lp(a)均显著升高($P<0.05$)。SDM 组与对照组相比 Cys C 水平无统计学意义($P>0.05$),EDN、CDN 组患者 Cys C 均显著升高($P<0.05$);与 SDM 组相比,EDN、CDN 组患者 Cys C 均显著升高($P<0.05$)。血清 Lp(a)、Cys C 水平与 UAER 均呈直线正相关($r=0.411, P<0.05; r=0.783, P<0.01$);Lp(a)与 Cys C 呈直线正相关($r=0.389, P<0.05$)。EDN 组 Lp(a)与 Cys C 单独以及联合检测的阳性率均比 SDM 组显著增高($P<0.05, P<0.01, P<0.01$)。结论 T2DN 患者血清 Lp(a)和 Cys C 水平与 T2DN 的发生、发展有关,并且在糖尿病肾病早期已有异常,同时检测血清 Lp(a)和 Cys C 对 T2DN 的早期诊断以及防治和预后积极意义。

关键词:脂蛋白, HDL; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.04.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)04-0455-02

The changes of serum Lipoprotein(a) and Cystatin C levels and their relation in patients with type 2 Diabetic Nephropathy

Liu Guangming, Huang Xiaobing, Chen Shihao, Li Jianru

(Department of Clinical Laboratory, Xinhui Hospital, Affiliated Hospital of

Southern Medical University, Jiangmen, Guangdong 529100, China)

Abstract: Objective To explore relationship between the levels of serum Lipoprotein(a)[Lp(a)] and Cystatin C(Cys C), and their correlation in patients with type 2 diabetic nephropathy (T2DN), and analyze the role and significance of serum Lp(a) and Cys C levels in the early diagnosis of T2DM. **Methods** The levels of Lp(a) and Cys C were detected in 146 cases of T2DN (divided into 3 groups: SDM, EDN and CDN) and 60 healthy controls, and the results were analyzed statistically. **Results** Compared with control group, the levels of Lp(a) were significantly increased in SDM, EDN and CDN groups ($P<0.05$). Compared with SDM group, the levels of Lp(a) were significantly increased in EDN, CDN groups ($P<0.05$). The levels of Cys C in SDM were no statistical significance compared with control group ($P>0.05$), and were significantly increased in EDN, CDN groups ($P<0.05$). Compared with SDM group, the levels of Cys C were significantly increased in EDN, CDN groups ($P<0.05$). There were linear positive correlation between the serum Lp(a), Cys C levels and UAER levels ($r=0.411, P<0.05; r=0.783, P<0.01$), and there was linear positive correlation between Lp(a) and Cys C ($r=0.389, P<0.05$). Compared with SDM group, the positive rates of serum Lp(a), Cys C alone and combination in EDN group were significantly increased ($P<0.05, P<0.01, P<0.01$). **Conclusion** The levels of Lp(a) and Cys C are concerned with the development of T2DN, and there are even abnormalities in early diabetic nephropathy, so the combined determination of serum levels of Lp(a) and Cys C has positive effects on early diagnosis, prognosis and treatment of the T2DN.

Key words: lipoproteins, HDL; cysteine proteinase inhibitors; diabetic nephropathies

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(Diabetes mellitus, DM)全身性微血管病变表现之一,但在早期的临床表现不明显,其肾损伤尚处在可逆阶段,这时若给予积极治疗,对控制糖尿病肾病的发生和发展意义重大,故 DN 早期诊断极为重要。本研究旨在探讨 2 型糖尿病肾病患者(type 2 diabetic nephropathy, T2DN)血清脂蛋白(a)[lipoprotein(a), Lp(a)]和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C, Cys C)浓度的变化及相关性,分析血清 Lp(a)和 Cys C 水平在 T2DN 的早期诊断和防治中的作用及意义。

1 资料与方法

1.1 标本来源 2009 年 2 月至 2010 年 3 月间本院门诊及住

院 T2DM 患者 146 例(符合 1999 年 WHO 诊断标准),病程 1~23 年,男 81 例,女 65 例,年龄 29~77 岁。所有病例病程稳定,无急性代谢紊乱,无肝病、肿瘤及风湿性疾病,近期末使用过影响肾功能的药物及降脂药物,均排除心血管、肝脏疾病及其他原因引起的肾脏疾病。根据 Mogensen 等^[1]提出的 DN 分型标准,按 24 h 尿白蛋白排泄率(UAER)将 DM 患者分为 3 组:(1)单纯糖尿病组(SDM 组,UAER<30 mg/24 h)58 例,其中男 34 例,女 24 例,年龄 29~70 岁,平均(51.6±11.3)岁;(2)早期糖尿病肾病组(EDN 组,UAER 30~300 mg/24 h)50 例,其中男 28 例,女 22 例,年龄 32~76 岁,平均(54.9±14.1)岁;(3)临床糖尿病肾病组(CDN 组,UAER>300 mg/24 h):

38 例,男 20 例,女 18 例,年龄 33~77 岁,平均(57.1±11.9)岁。(4)对照组为本院体检各项指标正常,无 DM 和心、肝、肾性疾病及其他疾病的健康体检者,共 60 例,其中男 36 例,女 24 例,年龄 30~75 岁,平均(50.5±10.4)岁。

1.2 方法 全部研究对象禁食 10~12 h 后早晨 6:00~8:00 时空腹经肘静脉采集静脉血 2 mL,室温下分离血清,检测血清 Lp(a) 和 Cys C;所有对象均留取 24 h 尿,记录总尿量,测定尿微量清蛋白(mAlb),计算出 UAER(UAER=mAlb×24 h 尿量)。Lp(a) 和 Cys C 试剂由北京利德曼公司提供,均为免疫透射比浊法;尿 mAlb 试剂由德国 Roche 公司提供,免疫透射比浊法。所有项目均采用德国 Roche 公司 COBAS 6000 全自动生化分析仪检测,使用与试剂配套的校准品及质控品。

1.3 统计学处理 计量资料均以($\bar{x}\pm s$)表示,采用 SPSS13.0 统计分析软件包,各项目组间比较采用单因素方差(One-Way ANOVA)分析和 Student Newman Keuls 法进行两两比较;各项目间相互关系采用 Pearson 相关分析,两组间率的比较用 χ^2 检验, $P<0.05$ 示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 与对照组相比,SDM、EDN、CDN 组 Lp(a)均显著升高($P<0.05$);与 SDM 组相比,EDN、CDN 组 Lp(a)均显著升高($P<0.05$)。SDM 组 Cys C 与对照组相比差异无统计学意义($P>0.05$),EDN、CDN 组与对照组相比 Cys C 均显著升高($P<0.05$);EDN、CDN 组与 SDM 组相比 Cys C 均显著升高($P<0.05$)。各组 Lp(a)、Cys C 水平与 UAER 指标比较,见表 1。

表 1 各组 Lp(a)和 Cys C 水平与 UAER 指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Lp(a)(mg/L)	Cys C(mg/L)	UAER(mg/24h)
对照组	60	145.6±96.0	0.90±0.24	16.0±6.0
SDM	58	243.5±132.1*	1.03±0.47	18.6±6.3
EDN	50	335.5±121.2*△	1.43±0.37*△	162.5±67.8*△
CDN	38	539.8±252.5*△	2.62±1.03*△	562.6±125.2*△

*: $P<0.05$,与对照组比较;△: $P<0.05$,与 SDM 组比较。

2.2 血清 Lp(a)、Cys C 水平与 UAER 均呈直线正相关($r=0.411, P<0.05; r=0.783, P<0.01$);Lp(a) 与 Cys C 呈直线正相关($r=0.389, P<0.05$)。

2.3 以 Lp(a)>300 mg/L 判断为阳性,SDM 组的阳性率为 34.5%,EDN 组的阳性率为 56.0%,2 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);以 Cys C>1.55 mg/L 判断为阳性,SDM 组阳性率为 17.2%,EDN 组阳性率为 72.0%,2 组间比较差异有统计学意义($P<0.01$)。两者联合检测(两者中任一检测结果阳性即为阳性),SDM 组阳性率为 41.3%,EDN 组阳性率为 84.0%,2 组间比较差异有统计学意义($P<0.01$),见表 2。

表 2 SDM 组与 EDN 组 Lp(a)和 Cys C 的阳性率比较[n(%)]

组别	例数	Lp(a)	Cys C	Lp(a)+Cys C
SDM	58	20(34.5)	10(17.2)	25(43.1)
EDN	50	28(56.0)*	36(72.0)**	42(84.0)**

*: $P<0.05$,**: $P<0.01$,与 SDM 组比较。

3 讨 论

Lp(a)是 1967 年由挪威遗传学家 Berg 首先发现并命名的,主要由蛋白质、类脂和糖类组成,其密度及颗粒比低密度脂蛋白(LDL)大,富含胆固醇。其理化性质和脂质组成与 LDL 极其相似,其中心部分为脂质和载脂蛋白 B100(Apo B100),与外周的载脂蛋白(a)[Apo(a)]通过双硫键结合构成螺旋状结构。Lp(a)是一种独立的脂蛋白,与其他脂蛋白无相关性。Lp(a)主要在肝脏中合成,经多种途径代谢,在血清中的浓度一般认为由遗传决定,在个体中相对稳定,几乎不受饮食、年龄、性别等因素影响,男女间无显著差异^[2]。Lp(a)分子内含有与纤溶酶原结构同源的 Apo(a),其能与纤溶酶原竞争结合纤维蛋白和纤维蛋白原,具有抑制体内纤溶系统作用,从而加重 DN 的高凝状态,促进血栓形成。Lp(a)可促进肾小球系膜细胞产生血小板活化因子,促进血凝,加重肾小球损害。同时 Lp(a)作为 LDL 的特殊类型,可渗入肾小球动脉内膜沉积于动脉壁,促进肾小球硬化。Lp(a)还可通过对蛋白激酶 C(PKC)抑制剂或细胞内 cAMP 水平敏感的途径刺激肾小球产生氧自由基,刺激肾小球增殖、肥大,细胞外基质堆积,从而使肾小球血流量减少,加重肾损害^[3]。肾病患者血清中 Lp(a)水平在一定程度上能反映肾实质损害的进度,可作为肾病变程度判断的一项有效指标^[4]。本研究结果显示 DM 患者在 Cys C 和 UAER 与健康对照组相比变化不大的时候 Lp(a)水平已开始显著增高,并且随着病情发展增高更为明显,与 UAER 呈正相关。本研究认为血清 Lp(a)水平的增高与 DN 的发生、发展关系密切,有可能是 DN 的始发因素之一,并且与肾脏损害程度呈正相关,这与周光纪和马丽的报道相一致^[5]。

目前公认且普遍采用的诊断早期 DN 的特异性指标是 UAER,但尿 mAlb 的测定受多种因素的影响,如尿路感染、剧增运动、全身性感染、心功能不全等都会引起尿 mAlb 排泄率增多,从而影响了其对治疗的监测作用^[6]。Cys C 是一种小分子蛋白质,相对分子质量小,能够自由通过肾小球滤过膜,并在近曲小管几乎完全被重吸收,不再重新回到血液循环中,同时,肾小管也不分泌 Cys C。因此,Cys C 作为一种更为理想的反映肾小球滤过率(GFR)的灵敏标志物日益受到临床的重视。随着 Cys C 在临床上的应用,它的测定方法也越来越成熟^[7]。有研究指出 Cys C 可能是临床上评价早期糖尿病肾病更可靠、更敏感的血清学指标^[8-9],Cys C 结果在诊断早期肾功能损伤患者的灵敏度远远高于 Scr 测定^[10],能较早的发现肾脏滤过功能受损,弥补了其他反映肾小球滤过功能指标的不足^[11]。由此可见 Cys C 是一种理想的反映 GFR 变化的内源性标志物,在一定程度上可早期反映 T2DM 肾小球滤过功能的损伤^[12]。本研究结果显示 DN 患者血清 Cys C 浓度与 UAER 有很好的相关性,在不同程度的肾功能损伤中对应的 Cys C 结果都能反应出较好的灵敏度。

从表 2 结果中显示 SDM 组 Lp(a)与 Cys C 单独检测的阳性率分别为 34.5%和 17.2%,联合检测阳性率为 43.1%;EDN 组 Lp(a)与 Cys C 的单独检测阳性率分别为 56.0%和 72.0%,联合检测阳性率更是达到了 84.0%。笔者认为在 SDM 向 EDN 发展时血清 Lp(a)与 Cys C 会有相应的变化,血清 Lp(a)与 Cys C 联合检测能够辅助临床诊(下转第 459 页)

和44.4％,与治疗前43.5％和28.6％相比差异有统计学意义($P<0.05$),所以呼吸道感染治疗中应合理使用抗菌剂,以免诱发病原菌的耐药性增强和筛选出高耐药的病原菌,特别是筛选出高耐药的鲍曼不动杆菌,主要由于它们比其他临床致病菌有更强的环境生存能力和从环境中获得外源性耐药基因的能力,即具备了成为“超级细菌”家族后起之秀的能力,而且其发展的势头没有任何停顿减缓的迹象,为下次感染和院内感染的爆发留下隐患^[9-12]。

参考文献

[1] American Thoracic Society. Guidlines for the Management of Adults with Community-acquired Pneumonia: Diagnosis, Assessment of Severity, Antimicrobial Therapy, and Prevention[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2001, 163(20): 1730-1754.

[2] 张秀珍, 主编. 当代细菌检验与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 142.

[3] 褚海青, 任胜祥, 李惠萍. 下呼吸道标本铜绿假单孢菌感染产 AmpC 酶和 ESBL 酶的研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2006, 6(4): 22-26

[4] 李岩, 王晶, 刘新元, 等. 金黄色葡萄球菌 3 年耐药性变迁研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2008, 18(11): 112-113.

[5] 罗燕萍, 张秀菊, 徐雅萍, 等. 产超广谱 β -内酰胺酶的肺炎克雷伯菌和大肠埃希菌的分布及耐药性研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2006, 16(1): 101-103.

[6] Arancibia F, Bauer TT, Ewig S, et al. Community-acquired pneumonia due to gram-negative bacteria and *P. aeruginosa*[J]. Arch Intern Med, 2002, 162(10): 1849-1858.

[7] 杨启文, 徐英春, 陈民钧, 等. 2005-2007 年全国 15 家医院耐药菌研究[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(39): 2753-2758.

[8] American Thoracic Society. Guidelines for the Management of Adults with Hospital-acquired, Ventilator-associated, and Healthcare-acquired, Ventilator associated and Healthcare associated, and Healthcare associated Pneumonia[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2005, 171(6): 388-416.

[9] Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, et al. Multi-drug resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization[J]. Emerg Infect Dis, 2007, 13(6): 97-103.

[10] Vila J, Pachon J. Therapeutic option for *Acinetobacter baumannii* infections[J]. Exper Opin Pharmacother, 2008, 9(4): 587-599.

[11] Giamarellou H, Antoniadou A, Kanellakopoulou K. *Acinetobacter baumannii* a universal threat to public health[J]. Int J Antimicrob Agents, 2008, 32(2): 106-119.

[12] Perez F, Hujer AM, Hujer KM, et al. Global Challenge of Multi-drug resistant *Acinetobacter baumannii*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(7): 3471-3484.

(收稿日期: 2010-05-10)

(上接第 456 页)

断早期 DN 患者, 对 T2DN 的防治和预后也有积极意义。

参考文献

[1] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patient[J]. Diabetes Metabol Rev, 1988, 4(5): 453-483.

[2] 曾爱源, 蒋静子, 唐永刚, 等. 血清脂蛋白 a、纤维蛋白原、D-二聚体水平与急性缺血性脑卒中患者的相关分析[J]. 实用心脑血管病杂志, 2007, 17(5): 349.

[3] 林宏初, 吴恒莲, 邝明子, 等. 血清 Lp(a) 水平变化与早期糖尿病肾病进展之间关系探讨[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(8): 447-449.

[4] 张国忠, 张丽华, 杨长青. 血清脂蛋白(a)检测在肾脏疾病诊断中的作用[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(4): 246-247.

[5] 周光纪, 马丽. 血 Lp(a)在糖尿病肾病早期诊断中的价值探讨[J]. 实用预防医学, 2006, 13(6): 1439.

[6] 邱谷, 戴世荣, 陈红梅. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶测定在糖尿病肾损害治疗监测中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(10): 998-999.

[7] 班副植, 黄承乐. 血清胱抑素 C 测定的方法学研究进展[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(15): 1299-1300.

[8] 顾峻菱, 徐勇, 钟海花, 等. Cystatin C 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 重庆医学, 2006, 35(10): 896-897.

[9] 罗佩珏. 血清胱抑素 C 检测在评价糖尿病肾病中的应用[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(4): 348-349.

[10] 蒋维, 李淑莲, 罗君. 血清胱抑素 C 对早期肾损伤的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(4): 352-353.

[11] 沈萍, 张金磊, 胡琼. 胱抑素 C 的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(20): 1768-1771.

[12] 初照成. 胱抑素 C 在 2 型糖尿病不同肾损害期的变化[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(11): 1070-1071.

(收稿日期: 2010-05-04)

2010 年美国综合大学医学院排名

《美国新闻和世界报道》杂志按教学质量(学校间评分及所在地方政府评分)、学术研究活动(学校总体和教职员工个人)、学员(学员入学前参加医药学院入学测验成绩、本科生课程平均分和申请入学人员接受率)及教学资源对各综合大学的医学院进行了排名, 排名前十位的大学依次是: 1. 哈佛大学, 2. 宾夕法尼亚大学, 3. 约翰霍普金斯大学, 4. 加州大学旧金山分校、华盛顿大学圣路易斯分校, 6. 杜克大学、密歇根大学安娜堡分校、华盛顿大学、耶鲁大学, 10. 哥伦比亚大学。