

• 论 著 •

糖尿病肾病患者 BNP、HCY 和 cTnI 的变化与其发生心血管疾病的关系

王莹¹, 王懿², 李卓成^{1△}

(1. 深圳市第二人民医院 518035; 2. 第三军医大学检验系, 重庆 400038)

摘要:目的 探讨糖尿病肾病患者 B 型钠尿肽(BNP)、同型半胱氨酸(HCY)和肌钙蛋白 I(cTnI)的变化与其发生心血管疾病的关系。方法 将 178 例糖尿病肾病患者分为 2 组,即有心血管疾病组(CVD 组)87 例和没有心血管疾病组(NCVD 组)91 例,另取 50 例健康体检者为健康对照组,检测其血浆 BNP、HCY 和 cTnI 值并和其他生化指标:胱抑素 C(CysC)、尿微量蛋白(M-TP)、肌酐(CREA)和尿素氮(BUN)等进行比较。结果 2 组糖尿病肾病患者的肾功指标(CysC、M-TP、CREA 和 BUN)均较健康对照组高($P < 0.01$),且 2 组肾病患者之间 BNP、HCY 和 cTnI 差异有统计学意义($P < 0.01$),NCVD 组的 BNP 和 HCY 与肾功指标(CysC、M-TP、CREA 和 BUN)呈正相关($P < 0.01$),CVD 组的 BNP 和 cTnI 显著升高与肾功指标(CysC、M-TP、CREA 和 BUN)无相关性;但应该注意的是,HCY 与肾功能指标 CysC、M-TP、CREA、BUN 呈正相关($P < 0.01$)。结论 BNP、HCY 和 cTnI 可预测糖尿病肾病患者心血管疾病的发生,也可以作为反映其心血管功能的指标。

关键词:糖尿病肾病; BNP; HCY 和 cTnI; 肾功指标(CysC、M-TP、CREA 和 BUN); 心血管疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.05.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)05-0555-02

The relationship between the changes of BNP, HCY and cTnI in patients with diabetic & nephropathy and their cardiovascular diseases

Wang Ying¹, Wang Yi², Li Zhuocheng^{1△}

(The Second People's Hospital of Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518035, China; Department of Clinical Laboratory Science, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To study the relationship between the changes of BNP, HCY and cTnI in patients with diabetic & nephropathy and their cardiovascular diseases. **Methods** A total of 178 patients with diabetic and nephropathy were divided into two groups, namely, cardiovascular disease group (CVD group) 87 cases and non-cardiovascular disease group (NCVD group) 91 patients. Meanwhile, 50 healthy subjects were selected as the normal reference group. The plasma BNP testing, HCY and cTnI values and other biochemical indicators (CysC, M-TP, CREA and BUN, etc.) from the reference group were used for comparison. **Results**

Renal function (characterized as CysC, M-TP, CREA and BUN) in patients with diabetic and nephropathy of the two groups were both higher than those of the normal reference group (as $P < 0.01$). The levels of BNP, HCY and cTnI between the two groups of kidney patients were also significantly different (as $P < 0.01$). In the NCVD group, BNP and HCY and renal function indicators (CysC, M-TP, CREA and BUN) were positively correlated (as $P < 0.01$). However, in the CVD group, the increase of the BNP and cTnI had no correlation with the indicators of the renal function, i. e. CysC, M-TP, CREA and BUN. It should be noted that HCY was positively correlated with the indicator of the renal function, i. e. CysC, M-TP, CREA, BUN ($P < 0.01$). **Conclusion** The results of BNP, HCY and cTnI in patients with diabetic nephropathy can be used to predict their cardiovascular diseases as well as evaluate their cardiovascular function.

Key words: Diabetic nephropathy; BNP; HCY and cTnI; renal index (CysC, M-TP, CREA and BUN); cardiovascular disease

严重的糖尿病肾病患者常常伴有高血压、心脏病及视网膜病变等疾病。近年来,心功能衰竭成为糖尿病肾病患者死亡的主要原因之一^[1]。目前研究表明,心肌肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)有高度的心肌特异性,可作为心肌梗死和其他原因所致心肌损伤的确诊性标志。B 型钠尿肽(B-type natriuretic peptide, BNP)是利钠肽系统的组分之一,有利尿、利钠、扩张血管等效应,同时可抑制醛固酮分泌及肾素的活性,当心室扩张或容量压力负荷增加时,其分泌亦随之增加,是心衰早期诊断、危险分层及预后估测的重要指标^[2]。同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)是一种含硫基的非必需氨基酸,高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化性心血管疾病的一个独立的危险因素。笔者通过检测 BNP、HCY 和 cTnI 的血浆水平,以研究其与糖尿病肾病患者并发心血管疾病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院从 2008 年 1 月至 2010 年 1 月确诊为糖尿病肾病住院的患者 178 例,其中男 102 例,女 76 例,平均年龄 56.4(40~65)岁,根据心电图、心脏彩超、胸片检查诊断其中有 87 例并发了心血管疾病。按照患者是否并发心血管疾病分为并发心血管疾病组(CVD 组)和无并发心血管疾病组(NCVD 组)。其中 CVD 组 87 例,男 59 例,女 28 例,平均年龄 58.2(45~65)岁;NCVD 组 91 例,男 43 例,女 48 例,平均年龄 53.6 岁(40~62)岁。另外选择本院健康体检者 50 例作为健康对照组,男 28 例,女 22 例,平均年龄 55.4(40~65)岁。采血前未经过透析或其他治疗,患者均知情同意。

1.2 检测指标及方法 全部观察对象均晨起空腹采血 6 mL,其中 EDTA 抗凝管 2 mL,干燥管 4 mL。BNP、cTnI 用 Triage

△ 通讯作者, E-mail: lizhuocheng@163.com。

心梗/衰诊断仪检测,试剂为美国博适(Biosite)公司提供。HCY、CysC、M-TP、CREA、BUN、GLU、TG、Cho、HDL-C 和 LDL-C 用日立 7600 全自动生化分析仪检测,试剂由 RAN-DOX 公司提供 M-TP,DIASYS 公司提供其余项目试剂。

1.3 统计学处理 所有数据均用($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析和 t 检验,相关性研究用 Spearman 相关分析,

所有统计均由 SPSS16.0 统计软件完成。

2 结 果

2.1 3 组 BNP、HCY、cTnI 及肾功能指标的比较结果,见表 1。

2.2 糖尿病肾病患者血糖血脂的变化,见表 2。

表 1 糖尿病肾病患者 CVD 组、NCVD 组和健康对照组 BNP、HCY、cTnI 及肾功能指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	BNP(pg/mL)	HCY(μ mol/L)	CTNI(ng/mL)	CysC(mg/L)	M-TP(mg/24 h)	CREA(μ mol/L)	BUN(mmol/L)
健康对照组	57.3 $\pm$ 26.7	9.7 $\pm$ 5.7	0.12 $\pm$ 0.02	0.7 $\pm$ 0.3	45.4 $\pm$ 28.7	92.3 $\pm$ 35.6	5.2 $\pm$ 2.4
NCVD 组	179.9 $\pm$ 69.1*	21.2 $\pm$ 5.8*	1.8 $\pm$ 0.2*	1.6 $\pm$ 0.4*	1083.6 $\pm$ 374.2*	458.3 $\pm$ 127.9*	15.7 $\pm$ 4.3*
CVD 组	487.9 $\pm$ 175.5*#	40.3 $\pm$ 13.3*#	15.2 $\pm$ 1.7*#	3.1 $\pm$ 1.2*#	1965.8 $\pm$ 427.5*#	657.1 $\pm$ 163.3*#	20.5 $\pm$ 6.1*#

*:与健康对照组比较, $P<0.01$;#:与 NCVD 组比较, $P<0.01$ 。

表 2 两组肾病患者血糖血脂指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	GLU(mmol/L)	TG(mmol/L)	Cho(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)
NCVD 组	7.39 $\pm$ 1.65#	1.92 $\pm$ 0.81#	6.74 $\pm$ 1.97#	1.07 $\pm$ 0.32#	3.14 $\pm$ 0.8#
CVD 组	7.85 $\pm$ 1.57	1.85 $\pm$ 1.0	6.58 $\pm$ 1.62	0.97 $\pm$ 0.28	3.02 $\pm$ 1.0

#:与 CVD 组比较, $P>0.05$ 。

2.3 各指标的相关性分析 相关分析显示 NCVD 组的 BNP、HCY 与 CysC、M-TP、CREA、BUN 呈正相关($P<0.01$),cTnI 与 CysC、M-TP、CREA、BUN 无相关性($P>0.05$);CVD 组 BNP、cTnI 大幅升高与肾功能指标 CysC、M-TP、CREA、BUN 无关($P>0.05$),而 HCY 与肾功能指标 CysC、M-TP、CREA、BUN 呈正相关($P<0.01$)。两组糖尿病肾病患者的血糖、血脂水平差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨 论

由于 BNP 是一种主要由心室合成、分泌的心脏激素,通过增加肾小球的滤过率和抑制钠的重吸收来提高钠和水的排泄,并通过减少醛固酮和肾素分泌来抵消肾素-血管紧张素的作用,因而具有排钠和利尿两种特性。有学者认为,BNP 在发生心血管疾病的人群中显著升高可能是机体对抗心功能不全及缺血性心脏病的一种反馈性调节反应。有研究表明糖尿病肾病患者的 BNP 均要高于正常人,这与糖尿病肾病患者肾小球滤过率下降,而肾脏是 BNP 清除的主要途径有关^[1]。国外也有研究表明慢性肾衰患者 BNP 水平与左心功能不全和左心肥大程度有关^[3]。通过分组试验,结果显示糖尿病肾病患者血清 BNP 水平与血清 CysC、M-TP、CREA、BUN 的相关性随患者病程的发展而变化,NCVD 组 BNP 水平是与肾功能指标成正相关的,而在 CVD 组慢性肾衰患者 BNP 水平受心功能影响远远大于肾小球滤过率的影响,其增加的幅度远超过肾功能增加的程度。

cTnI 能反映心肌损伤的程度。心肌损伤早期细胞膜受损,游离于胞浆中的 cTnI 释出细胞外,血清 cTnI 水平升高。cTnI 升高是细胞膜损伤的结果,持续心肌损伤必然伴有心肌构型蛋白的降解和释放。虽然 NCVD 和 CVD 组 cTnI 的值均与肾功能指标 CysC、M-TP、CREA、BUN 无明显相关性,但我们可以把它作为检测指标用来确证心血管疾病的发生。

HCY 是一种含巯基的非必需氨基酸,高同型半胱氨酸血症是动脉粥样硬化性心血管疾病的一个独立的危险因素。有研究表明肾脏在 HCY 有关复合物的清除中起着重要的作用,且肾衰患者中 HCY 的清除随着肾功能减退而下降^[4]。肾功

能指标 CysC 是一种低相对分子质量、碱性非糖蛋白质,是半胱氨酸蛋白酶的抑制剂,由 120 个氨基酸组成,相对分子质量为 130×10^3 ,可由机体所有有核细胞产生,产生率恒定。CysC 经肾小球自由滤过,在近曲小管被重新吸收并降解,肾脏是清除循环中 CysC 的唯一器官,血清 CysC 是反映肾小球受损的非常灵敏的标志物^[7]。本研究表明,无论是 NCVD 组还是 CVD 组 HCY 的值都是与肾功能指标 CysC、M-TP、CREA、BUN 呈正相关($P<0.01$)。正如结果所示:随着 CysC 水平的增加,反映患者肾脏的滤过清除功能越差,而此时,HCY 和 BNP 的值随之增长,只是同时有心血管疾病患者的 BNP 增长得更迅猛一些;M-TP 是反映肾小球基底膜的通透性的指标,当基底膜受损,平时分子量较大的蛋白也能滤过析出,随着 M-TP 的增长,HCY 也在成比例的增加。与之同时,在 CVD 组 BNP 和 cTnI 较 NCVD 组有着更显著的增加,由此可见,随着 HCY 值的增加,其发生心血管疾病的可能性加大^[5]。

由以上研究可见,BNP、cTnI 和 HCY 不仅可作为糖尿病肾病患者心血管疾病并发症的预测指标,同时,BNP 和 HCY 还可以反映其肾功能的情况,为临床治疗和评估提供了必要的参考。

参考文献

[1] Foley RN,Parfrey PS,Samak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease[J]. Am J Kidney Dis, 1998,32(3):112-119.

[2] McCullough PA. B-type natriuretic peptide and clinical judgment in emergency diagnosis of heart failure: analysis from Breathing Not Properly (BNP) Multinational Study[J]. Circulation, 2002, 106(4):416-422.

[3] Yang JW, Kim MS, Kim JS, et al. Relationship between serum brain natriuretic peptide and heart function in patients with chronic kidney disease[J]. Korean J Intern Med, 2008, 23(4): 191-200.

[4] Suliman ME,Barany P,Kalantar-Eadeh K, et al. Homocysteine in uremia-a puzzling and conflicting story[J]. (下转第 559 页)

验证评估规则的有效性,计算真阳性率(%)、假阳性率(%)、真阴性率(%)、假阴性率(%)。

2 结 果

2.1 急诊复检规则应用分析 急诊复检规则的真阳性率 7.95%(196/2 452),主要原因:中性粒细胞比率阳性 29 例,异型淋巴阳性 26 例,WBC 计数阳性 23 例,Hb 阳性 23 例,WBC、PLT 计数阳性 17 例,淋巴细胞比率阳性 17 例,单核细胞比率阳性 16 例,嗜酸粒细胞比率阳性 12 例,PLT 计数阳性 12 例,幼稚粒细胞阳性 9 例,有核红细胞阳性 5 例,血小板聚集阳性 4 例,异常淋巴阳性 1 例,原始细胞阳性 1 例,红细胞凝集 1 例。假阳性率 10.36%(254/2 452),主要原因:幼稚粒细胞阳性 40 例,单核细胞比率阳性 37 例,嗜酸粒细胞比率阳性 34 例,嗜碱粒细胞比率 29 例,异型淋巴阳性 25 例,血小板聚集阳性 22 例,异常淋巴阳性 19 例,有核红细胞阳性 18 例,原始细胞阳性 15 例,PLT 计数阳性 8 例,碎片 5 例,WBC 计数阳性 2 例。真阴性率 78.34%(1 921/2 452)。假阴性率 3.19%(81/2 452),主要原因:红细胞形态 RBC 明显大小不等 23 例,大血小板 21 例,血小板聚集 18 例,异型淋巴 11 例,有核红细胞 7 例,疟原虫 1 例,复检率 18.31%。

2.2 急诊复检规则验证评估 将 248 例验证标本在 SYS-MEX XS-800i 按标准操作程序测定,将急诊复检规则与涂片镜检结果对照,真阳性率 53.23%(132/248)、假阳性率 16.13%(40/248)、真阴性率 27.02%(67/248)、假阴性率 3.63%(9/248),无白血细胞漏检。

3 讨 论

应用国内协作组复检规则对血细胞结果进行统计学分析,真阳性率 10.24%(251/2 452)、假阳性率 21.17%(519/2 452)、真阴性率 66.7%(1 637/2 452)、假阴性率 1.84%(45/2 452),复检率 31.42%。接近 1/3 标本要进行镜检,这无疑增大了急诊化验工作量,降低了效率。将国内协作组复检规则结合实际进行了改进。将 Q-flags 12 个信息,缩减为 8 个,重点关注白细胞和血小板,将左移、混浊/Hb 干扰、缺铁性贫血、Hb 缺乏等与其他复检指标有重复的 4 个提示指标去除,减少了假阳性率,提高了效率。将 WBC、PLT 和 Hb 上下限进行了调整。在原始细胞和幼稚粒细胞阳性时,增加了人工分类计数。涂片镜检观察有无阳性细胞时,观察 10 个或 20 个视野并无统一的规定,易出现随意性。分类计数更客观,更具有可操作性。修改的急诊复检规则,复检率从 31.42%降至 18.31%,假阴性率提高到 3.19%,但仍小于国际认同可接受 5%假阴性率^[12]。经过 1 年多的运行,达到了良好的效果。

国内学者指出,不同的仪器因测试原理不同,对细胞形态的识别能力会有差异,而且与仪器报警系统中报警项目数量及灵敏度设置高低有关,即使使用统一型号仪器,因医院规模、病种差异和实验室要求不同,复检标准也可不同^[8]。因此,结合医院特点、实验室的要求以及仪器的性能等实际,建立适合自身需要的自动血细胞分析及白细胞分类复检规则具有重要的价值。

参考文献

- [1] 齐振普,孙政敏,路爱丽,等.对 MEK-6318K 型血细胞分析仪的评价及白细胞人工复检的必要性[J].国际检验医学杂志,2006,27(9):774-776.
- [2] 卢兴勇,丛玉隆.应重视和提升传统血液形态学检验水平[J].中华检验医学杂志,2006,29(6):481-482.
- [3] 李顺义.血细胞形态学漏诊分析与对策[J].中华检验医学杂志,2005,28(2):140-141.
- [4] 孙芾,王厚芳,于俊峰,等.血细胞显微镜复检标准的制定及临床应用[J].中华检验医学杂志,2005,28(2):155-157.
- [5] 丛玉隆,乐家新.再论血细胞分析仪技术进展与临床应用[J].中华检验医学杂志,2007,30(4):365-370.
- [6] Barnes PW,McFadden SL,Vachin SJ,et al. The Internations Consensus Group for Hematology Review: suggested criteria for action following automated CBC and WBC differential analysis[J]. Lab Hematol,2005,11(30):83-90.
- [7] XE-2000 血细胞分析复检标准制定协作组. Sysmex XE-200 自动血细胞分析和白细胞分类的复检规则探讨[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(7):752-757.
- [8] 王厚芳,孙芾,于贵杰.国际血细胞复检规则在贝克曼-库尔特系列血细胞分析仪上的应用及改进方案[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(7):758-762.
- [9] 袁洁.血细胞分析仪血涂片复审标准的制定及应用评价[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(11):1066-1067,1069.
- [10] 陈小剑,王晓欧,李绵绵,等. XE-2100 血细胞分析仪血涂片复检标准制定及评价[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(4):384-387.
- [11] 中华医学会检验分会全国血液学复检专家小组. 中华检验医学杂志编辑委员会. 全国血液学复检专家小组工作会议纪要暨血细胞自动计数释义[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(4):380-382.
- [12] 彭黎明,邱广斌,赵伟,等.自动血细胞计数和白细胞分类计数的复检规则[J]. 中华检验医学杂志,2007,30(4):377-379.

(收稿日期:2010-08-10)

(上接第 556 页)

Nephrol Dial Transplant,2005,20(1):16-21.

- [5] 田军,张金元,胡大勇,等.肾功能损害对血浆同型半胱氨酸浓度的影响[J].中国血液净化,2005,4(10):542-544.
- [6] 王群兴,向贵州,左江成,等. NT-ProBNP 和 Q 波在 ST 段升高型急性心肌梗死溶栓治疗后的疗效监测价值[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(12):1169-1172.
- [7] 任爱英,王凡.血清胱抑素 C 的临床应用及研究[J]. 检验医学与临床,2008,5(1):32-34.
- [8] 傅强,王志宏,姚迪.胱抑素 C 对于糖尿病早期肾损伤的检测意义[J]. 吉林医学,2009,30(2):230-231.
- [9] 王克俊,荆蕊平,任更朴,等.血浆 BNP 测定对老年人心衰诊断价

值及预后评估[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(1):48-49.

- [10] 李美珠,梁指荣,李启欣. B 型脑钠肽在糖尿病肾病诊断中的临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(3):240-242.
- [11] 张玉梅.危重症患者血清胱抑素 C 与预后关系的临床研究[J]. 中国现代医生,2010,48(5):10-11.
- [12] 田俊华,莫百军,王宇军.老年 2 型糖尿病患者 BNP、HbA1c 的变化与视网膜病变的关系[J]. 检验医学,2010,25(1):42-43.
- [13] 姚立腾,王锦驹.血清胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白联合检测在糖尿病肾病临床诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(5):440-441.

(收稿日期:2010-08-25)