

• 临床检验研究论著 •

糖尿病肾病患者钙调节激素和胱抑素 C 相关性分析

田 华

(陕西省宝鸡市人民医院检验科 721000)

摘要:目的 探讨胱抑素 C(Cys C)、尿微量清蛋白(UmAlb)、降钙素(CT)、骨钙素(BGP)在评估糖尿病肾病钙磷代谢中的意义及相关性。方法 观察组为糖尿病肾病(I~IV期)患者 98 例,对照组为社区健康人群 50 例,分别检测血 Cys C、CT、BGP 及 UmAlb。结果 观察组患者 Cys C 及 UmAlb 显著高于对照组($P<0.01$),观察组 CT 及 BGP 较对照组显著升高($P<0.05$)。观察组内糖尿病肾病 II、III、IV 期患者 Cys C 及 UmAlb 均较糖尿病肾病 I 期患者显著升高($P<0.05$),糖尿病肾病 III、IV 期患者 CT 及 BGP 较糖尿病肾病 I 期患者显著升高($P<0.05$)。血清 Cys C 与 CT 相关系数为 0.487,与 BGP 相关系数为 0.563,UmAlb 与 CT 相关系数为 0.384,与 BGP 相关系数为 0.646,均呈正相关($P<0.05$)。结论 Cys C、UmAlb、CT、BGP 联合检测有助于评估糖尿病肾病进展及早期发现钙磷代谢紊乱。

关键词:糖尿病肾病; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 降钙素; 骨钙素
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.03.018 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2013)03-0300-02

Correlation analysis of calcium-regulating hormones and cystatin C in patients with diabetic nephropathy

Tian Hua

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Baoji, Baoji, Shanxi 721000, China)

Abstract:Objective To investigate the significance and correlation of cystatin C(Cys C), urinary albumin(UmAlb), calcitonin(CT), osteocalcin(BGP) in the assessment of diabetic nephropathy calcium and phosphorus metabolism. **Methods** 98 patients were included in the group of diabetic nephropathy(I - IV), a total of 50 cases of research objects were included in the control group from the community healthy population. Blood Cys C, CT, BGP and urine UmAlb were detected. **Results** Cys C, UmAlb in observation group were significantly higher than those in control group($P<0.01$), CT and BGP in observation group was significantly increased than those in control group($P<0.05$). The Cys C and UmAlb in patients with diabetic nephropathy phase II, III and IV was significantly higher, compared with patients with diabetic nephropathy stage I, CT and BGP of patients with diabetic nephropathy phase III and IV was significantly higher than those in patient at phase I ($P<0.05$). Correlation coefficient of serum Cys C and CT was 0.487, the correlation coefficient with BGP was 0.563, correlation coefficient of UmAlb with CT was 0.384, the correlation coefficient with BGP was 0.646($P<0.05$). **Conclusion** Combined detection of Cys C, UmAlb, CT and BGP could help to early detection of calcium and phosphorus metabolism and assess the progress of diabetic nephropathy.

Key words:diabetic nephropathy; cysteine proteinase inhibitors; calcitonin; osteocalcin

随着糖尿病发病率增高,糖尿病肾病(DN)已引起广泛的关注。糖尿病肾病的发生与慢性微血管病变密切相关,发病初期主要表现为微量清蛋白尿^[1],若不及时控制常可导致晚期的肾衰竭及磷代谢紊乱,增加骨折的危险。因此,采用反映糖尿病肾病所致肾功能变化的敏感指标及时评价肾损伤程度并及时反映钙磷代谢紊乱具有重要的意义^[2]。胱抑素 C(Cys C)是反映肾小球滤过率(GFR)变化的内源性标志物,在反映 GFR 变化及肾脏的早期损伤等方面具有其他指标不具备的优势^[3]。Cys C 是经肾小球滤过的一种小分子蛋白质,循环中 Cys C 水平与 GFR 密切相关。笔者对 2009 年 1 月~2012 年 1 月就诊于本院的 98 例糖尿病肾病患者检测了 Cys C 水平及降钙素(CT)、骨钙素(BGP)等钙调节及骨代谢相关指标的变化,分析了 Cys C 及骨代谢相关指标的关系,明确了其在糖尿病肾病病情评估中的意义,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 观察组选择自 2009 年 1 月至 2012 年 1 月期间到本院就诊的糖尿病肾病(I~IV期)患者 98 例,诊断标准

如下。I 期:为糖尿病初期,肾体积增大,肾小球滤过率升高,肾小球入球小动脉扩张,肾小球内压增高;II 期:肾小球毛细血管基底膜增厚,尿清蛋白排泄率(UAER)多数在正常范围,或间歇性增高(如运动后);III 期:早期肾病,出现微量清蛋白尿,即 UAER 在 20~199 $\mu\text{g}/\text{min}$;IV 期:临床肾病,尿蛋白逐渐增多,UAER>200 $\mu\text{g}/\text{min}$,即蛋白尿排出量大于 300 mg/24 h,相当于尿蛋白总量大于 0.5 g/24 h,GFR 下降,可伴有浮肿和高血压,肾功能逐渐减退;V 期:尿毒症,多数肾单位闭锁,UAER 降低,血肌酐,尿素氮升高血压升高。患者年龄 48~76 岁,平均 61.2 岁,糖尿病平均病程 7.5 年。其中糖尿病肾病 I 期患者 22 例,II 期 25 例,III 期 31 例,IV 期 20 例。对照组为社区健康人群 50 例,经检查无肝功能、肾功能异常及糖尿病且无肝肾疾病临床表现及相关高危因素,其中男 28 例,女 22 例,年龄 49~75 岁,平均 62.8 岁。两组成员在年龄、体质量、性别等方面无统计学差异($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 肾功能相关指标检测 观察组和对照组均于入选后次

日晨抽取静脉血 4 mL, 静止 30 min 后离心, 取血清留存待检。同时采集两组研究对象新鲜尿液 4 mL, 3 000 r/min 离心 10 min 后留存待检。Cys C 和尿微量清蛋白(UmAlb)测定用日立 7180 全自动生化分析仪, Cys C 测定方法为胶乳增强免疫透射比浊法, 试剂购自四川迈克生物科技股份有限公司, UmAlb 测定方法为免疫比浊法, 试剂购自北京利德曼生化股份有限公司。以上指标校准品均采用试剂盒配套的校准品, 检验严格遵守操作规程, 并保证在试剂有效期内使用。

1.2.2 骨代谢相关指标检测 两组患者血清同时检测 CT、BGP。CT、BGP 测定用罗氏电化学发光仪 e 411 及配套试剂, 校准品采用罗氏公司提供的专用校准品。以上检验严格遵守操作规程, 并保证在试剂有效期内使用。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 计量资料均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料比较采用卡方检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 观察组与对照组 Cys C、UmAlb、CT 及 BGP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys C(mg/mL)	UmAlb(mg/mmolL)	CT(pmol/L)	BGP(μ g/L)
观察组	98	2.51 $\pm$ 0.72**	154.16 $\pm$ 53.38**	57.02 $\pm$ 2.60*	17.3 $\pm$ 4.8*
对照组	50	0.81 $\pm$ 0.09	3.53 $\pm$ 0.69	29.47 $\pm$ 1.48	6.7 $\pm$ 2.7

* : $P < 0.05$, 与对照组比较; ** : $P < 0.01$, 与对照组比较。

表 2 观察组内 Cys C、UmAlb、CT 及 BGP 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys C(mg/mL)	UmAlb(mg/mmolL)	CT(pmol/L)	BGP(μ g/L)
I 期	22	1.81 $\pm$ 0.42	14.53 $\pm$ 6.71	35.19 $\pm$ 5.48	6.9 $\pm$ 3.6
II 期	25	2.17 $\pm$ 0.39*	38.73 $\pm$ 10.14*	47.84 $\pm$ 7.63	8.3 $\pm$ 4.8
III 期	31	2.32 $\pm$ 0.53*	59.83 $\pm$ 22.02*	66.92 $\pm$ 12.78*	13.4 $\pm$ 7.2*
IV 期	20	2.97 $\pm$ 0.66**	121.93 $\pm$ 31.73**	89.14 $\pm$ 17.97**	21.1 $\pm$ 8.7**

* : $P < 0.05$, 与 I 期患者比较; ** : $P < 0.01$, 与 I 期患者比较。

2.3 观察组 Cys C、UmAlb 与 CT、BGP 相关性分析 分析 Cys C 与 CT、BGP 的相关性, 结果显示血清 Cys C 与 CT 相关系数为 0.487, 与 BGP 相关系数为 0.563 ($P < 0.05$), UmAlb 与 CT 相关系数为 0.384, 与 BGP 相关系数为 0.646, 均呈正相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 Cys C、UmAlb 与 CT、BGP 相关性分析

项目	Cys C		UmAlb	
	相关指数	<i>P</i>	相关指数	<i>P</i>
CT	0.487	< 0.05	0.384	< 0.05
BGP	0.563	< 0.05	0.646	< 0.01

3 讨 论

随着糖尿病发病率的上升, 2 型糖尿病所致肾损伤有逐年增多的趋势。糖尿病肾损伤若控制不及时, 常可导致慢性肾脏病-矿物质及骨代谢紊乱(CKD-MBD)^[4], 增加骨质疏松及骨折的发生风险。因此, 对肾脏早期损伤的 Cys C 及钙调节相关激素关系展开研究将有助于早期发现骨代谢紊乱并监测其发展。

Cys C 最早发现于脑脊液中, 作为一种非糖基化的碱性蛋白质, 相对分子质量较小(13.3×10^3)^[5], 机体所有有核细胞均可稳定产生, 与性别、年龄、炎症、感染、肿瘤等因素无关, 在体内水平较为稳定^[6]。生理状态下, Cys C 可肾小球滤过膜滤

2 结 果

2.1 观察组与对照组 Cys C、UmAlb、CT、BGP 水平比较 对照组研究对象 Cys C、UmAlb、CT、BGP 检验结果均在参考值范围内, 观察组患者 Cys C 为 (2.51 ± 0.72) mg/mL, 显著高于对照组 ($P < 0.01$), UmAlb 为 (154.16 ± 53.38) mg/mmolL, 显著高于对照组 ($P < 0.01$), 观察组 CT 较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 观察组 BGP 为 (17.3 ± 4.8) μ g/L, 较对照组显著升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 观察组内 Cys C、UmAlb、Cys C、CT、BGP 水平比较 观察组糖尿病肾病 II、III、IV 期患者 Cys C 及 UmAlb 均较糖尿病肾病 I 期患者显著升高 (分别为 $P < 0.05$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$), 糖尿病肾病 III、IV 期患者 CT 及 BGP 较糖尿病肾病 I 期患者显著升高 ($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$), 但 II 期患者较 I 期患者并无统计学差异 ($P > 0.05$), 见表 2。

出, 近曲小管可重吸收绝大部分 Cys C, 而肾小管则不能主动分泌 Cys C。目前的研究表明, Cys C 浓度与 GFR 呈负相关, Cys C 可作为反映肾脏滤过功能受损程度的关键指标^[7], 优势较传统肾功能检测指标更为明显。BGP 是沉积于骨基质中的一种非胶原蛋白, 与骨代谢瞬间变化、成骨细胞分泌及其活性、骨更新率有关^[8], 在破骨过程中释放, 因此可反映早期骨吸收的变化。而 CT 可抑制骨吸收和降低血钙, 对于稳定糖尿病肾病所致钙磷代谢紊乱及减少骨质疏松有重要意义。

由本研究可以发现, 观察组患者 Cys C 及 UmAlb 显著高于对照组, 观察组 CT 及 BGP 较对照组显著升高。随糖尿病肾病进展, 观察组内糖尿病肾病 II、III、IV 期患者 Cys C 及 UmAlb 均较糖尿病肾病 I 期患者显著升高, 糖尿病肾病 III、IV 期患者 CT 及 BGP 较糖尿病肾病 I 期患者显著升高, 但 II 期患者较 I 级患者并统计学差异。糖尿病肾病的发生是高血糖、高血脂及炎症和免疫反应等多种因素共同作用所导致的。Cys C 水平与肾脏滤过功能密切相关, 较尿素氮及肌酐能更好地反映肾脏受损程度, 尤其可以敏感反映肾功能的早期损伤, 在临床上获得广泛应用^[6]。BGP 在成熟的骨组织中含量较高, 是低分子量的非胶原蛋白的一种, 随骨吸收的增加而升高^[9], 因此可以早期反映骨吸收状况。CT 由甲状腺滤泡旁细胞分泌, 主要作用于破骨细胞的 CT 受体^[10], 主要对抗骨吸收并降低血钙水平。分析 Cys C 与 CT、BGP 的相关性, 结果显示血清 Cys C 与 CT 相关系数为 0.487, 与 BGP 相关(下转第 304 页)

腋窝淋巴结状态、原发灶大小、肿瘤组织学分级、临床分期等为公认的判断乳腺癌预后的因子,腋窝淋巴结阳性通常提示患者预后不佳^[10]。本研究显示:hMAM 水平与患者 TNM 分期、淋巴结转移状态和肿瘤最大直径相关($P<0.05$),其血清水平随 TNM 分期的增加而升高;腋窝淋巴结阳性组 hMAM 水平显著高于淋巴结阴性组,说明血清 hMAM 水平能够反映腋窝淋巴结转移状态和临床分期,但血清 hMAM 与淋巴结转移数目之间的关系有待于进一步研究;血清 hMAM 还与肿瘤最大直径相关,随瘤体最大直径的增长,血清水平增高,这也反映了血清 hMAM 水平与肿瘤负荷或肿瘤实质的体积相关^[7]。肿瘤体积愈大,意味着肿瘤细胞数目愈多,分泌的 hMAM 释放入血和肿瘤细胞脱落入血的可能性愈高,乳腺癌发生微转移的风险相应增高。因此,循环血液中检测出较高浓度的 hMAM,在一定程度上意味着患者具有较强的转移倾向,有助于临床肿瘤的分期和治疗方案的选择。此外,hMAM 水平与患者年龄、月经状态、组织学分级、病理学类型、激素受体状态、Her-2、P53、Ki-67、分子分型等无关($P>0.05$),提示 hMAM 可能为独立于上述因素的可以反映乳腺癌微转移的标志物。

综上所述,hMAM 在乳腺癌患者中特异性高表达,血清 hMAM 水平升高可能与肿瘤的形成、发展和转移密切相关,对于乳腺癌的诊断、治疗及长期监测起着非常积极的作用^[11-12]。目前仍缺乏血清 hMAM 水平与乳腺癌远期生存与预后的较高质量的研究结论,故尚不推荐血清 hMAM 用于乳腺癌患者病情状态的常规判断,但可以作为组织学检测或 PCR 检测的有益补充。相信随着相关研究的不断深入,hMAM 的长期动态随访和更多合理使用该指标的临床证据的出现,其临床价值将会得到进一步证实。

参考文献

[1] Watson MA, Fleming TP. Mammaglobin a mammary-specific

(上接第 301 页)

系数为 0.563,UmAlb 与 CT 相关系数为 0.384,与 BGP 相关系数为 0.646,均呈正相关。由此可以看出,血清 Cys C 和 BGP、CT 浓度是反映糖尿病肾病发展及钙磷代谢紊乱的敏感指标,Cys C 早期的升高与钙调节相关蛋白呈明显正相关,因此对糖尿病肾病 Cys C 患者进行动态监测,有助于发现早期的骨丢失并有助于早期发现骨质疏松,对糖尿病肾功能损伤诊断和提供干预治疗具有重大意义。

综上所述,Cys C 在反映 GFR 变化及慢性心力衰竭所致肾脏的早期损伤等方面,具有其他指标不具备的优势,联合采用血清 Cys C 和 BGP、CT 在判断糖尿病肾病进展及骨代谢状况方面具有广阔的应用前景。

参考文献

[1] Chang J H, Gurley S B. Assessment of diabetic nephropathy in the akita mouse[J]. Methods Mol Biol, 2012, 933(1): 17-29.
[2] 屠霞,王振林. II 型糖尿病患者血清清和谷胱甘肽过氧化物酶浓度分析[J]. 国外医学:医学地理分册, 2010, 31(1): 49-51.
[3] Pei X, Bao L, Xu Z, et al. Diagnostic value of cystatin C and glomerular filtration rate formulae in Chinese nonelderly and elderly populations[J]. J Nephrol, 2012, 18(9): 511-514.

member of the uteroglobin gene family, is overexpressed in human breast cancer[J]. Cancer Res, 1996, 56(15): 860-865.
[2] 田英,姜专基,司晓枫. 人乳腺珠蛋白检测与乳腺癌诊治[J]. 国际肿瘤学杂志, 2011, 38(2): 129-132.
[3] 黄雄,马桢,谢文彪. 原发性乳腺癌组织中人乳腺珠蛋白的表达及意义[J]. 肿瘤防治研究, 2010, 37(6): 667-670.
[4] 付丽,傅西林. 乳腺肿瘤病理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 288.
[5] 沈镇宙,邵志敏. 现代乳腺肿瘤学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2005: 147-155.
[6] 耿其荣,刘冬耕,史艳侠,等. 浸润性乳腺癌近似分子亚型的临床意义[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2009, 30(4): 458-467.
[7] Diel IJ, Cote RJ. Bone marrow and lymph node assessment for minimal residual disease in patients with breast cancer[J]. Cancer Treat Rev, 2000, 26(1): 53-65.
[8] Mercatali L, Valenti V, Calistri D, et al. RT-PCR determination of maspin and mammaglobin B in peripheral blood of healthy donors and breast cancer patients[J]. Ann Oncol, 2006, 17(4): 424-428.
[9] 颜蕴文,张敬杰,徐晓军,等. 联合检测乳腺癌患者外周血中细胞角蛋白 19 及人乳腺球蛋白 mRNA 的意义[J]. 中华乳腺病杂志(电子版), 2010, 4(2): 45-49.
[10] Yenidunya S, Bayrak R, Haltas H. Predictive value of pathological and immunohistochemical parameters for axillary lymph node metastasis in breast carcinoma[J]. Diagn Pathol, 2011, 6(18): 1-9.
[11] 吴国球,张臣,孙宏伟,等. 建立人乳腺珠蛋白 mRNA FQ-PCR 方法用于乳腺癌微小转移的诊断[J]. 临床检验杂志, 2006, 24(2): 85-88.
[12] 吕赛平,邹学森. 人乳腺珠蛋白检测在乳腺癌诊断中的临床应用进展[J]. 实用癌症杂志, 2010, 25(3): 321-322.

(收稿日期:2012-10-22)

[4] 王淑梅,曹峻岭. 生活方式对骨矿物盐密度及骨质疏松症流行的影响和预警[J]. 国外医学:医学地理分册, 2009, 30(1): 23-24.
[5] Urbchat A, Obermuller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury. [J]. Biomarkers, 2011, 16(Suppl 1): S22-S30.
[6] Weinert LS, Camargo EG, Soares AA, et al. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations. [J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(11): 1761-1771.
[7] Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2011, 20(6): 631-639.
[8] Zhang Y, Zhang Q. Bone morphogenetic protein-7 and Gremlin: New emerging therapeutic targets for diabetic nephropathy[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2009, 383(1): 1-3.
[9] Rastogi N, Mitra K, Kumar D, et al. Metal ions as cofactors for aggregation of therapeutic peptide salmon calcitonin [J]. Inorg Chem, 2012, 51(10): 5642-5650.
[10] Chen L, Li Q, Yang Z, et al. Osteocalcin, glucose metabolism, lipid profile and chronic low-grade inflammation in middle-aged and elderly Chinese[J]. Diabet Med, 2012, 15(6): 482-491.

(收稿日期:2012-08-18)