

• 经验交流 •

胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与视黄醇结合蛋白对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值

倪 勇

(安徽芜湖市中医院检验科,安徽芜湖 241000)

摘 要:**目的** 探讨 2 型糖尿病患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C,Cys-C)与视黄醇结合蛋白(retinol binding protein,RBP)的水平变化及对糖尿病早期肾损伤的诊断价值。**方法** 根据糖化血红蛋白(HbA1c)值不同,将 106 例尿蛋白为阴性的 2 型糖尿病患者分为 A(58 例,6.0%<HbA1c≤7.0%)、B(48 例,HbA1c>7.0%)两组,42 例健康体检者为对照组。以免疫比浊法检测糖化血红蛋白、血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、视黄醇结合蛋白的水平,同时用酶法检测其血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)、空腹血糖(FBG)的水平,进行比较分析。**结果** 2 型糖尿病患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C、视黄醇结合蛋白水平均显著高于对照组($P<0.05$),血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)水平 A 组与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),B 组显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** Cys-C、RBY 可作为糖尿病肾病的早期诊断指标,特别是对糖尿病肾病的预防、延缓其进程具有重要的临床意义。

关键词:糖尿病,2 型; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 视黄醇结合蛋白质类; 血红蛋白 A,糖基化; 糖尿病肾病
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.14.058 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2013)14-1893-02

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是一种世界性的流行性疾病,其患病率日益增高。据 WHO 估计,目前全球已有糖尿病患者 1.75 亿左右,至 2025 年将达 3 亿。中国糖尿病患病率亦在急剧增高,从 20 世纪 80~90 年代中期增加了 4~5 倍,估计现已有糖尿病患者 3 000~4 000 万^[1]。糖尿病肾病(DN)作为 DM 中危害极大的一种慢性并发症,约占 DM 并发症的 20%~30%,是 DM 致死、致残的主要原因^[2]。DN 发病具有隐匿性、不易察觉的特点,因而 DN 早期诊断是延缓和阻止肾病发展的关键^[3],具有重要的临床意义。目前临床上使用的肾功能检测指标血清尿素氮(BUN)、肌酐(Cre)只是在肾小球滤过率(GFR)低于 50%时才出现增高^[4]。Hohenstein 等^[5]研究表明,血清 CysC 和 RBP 反映肾小球滤过率明显优于血 BUN、Cre。本研究通过检测 2 型糖尿病患者血清 CysC、RBP 水平变化,与血清 BUN、Cre 指标比较,探讨血清 CysC、RBP 在糖尿病患者肾损伤早期诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 取 2012 年 1~10 月本院诊治患者尿蛋白定性均为阴性 2 型糖尿病患者 106 例,符合美国糖尿病学会(ADA)2002 年 2 型糖尿病诊断标准,其中男 55 例,女 51 例,年龄 36~72 岁。取同期 42 例健康体检者作为对照组,均排除高血压、糖尿病、泌尿系统感染、心功能不全、原发性肾脏疾病等引起尿蛋白增多的疾病,其中男 18 例,女 24 例;年龄 32~71 岁。糖尿病组与健康对照组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法及仪器 2 型糖尿病组及健康对照组均取晨尿 10 mL,同时采集空腹静脉血 3 mL。静脉血 3 000 r/min 离心 10

min,分离血清,采用 OLYMPUSAU400 型全自动生化分析仪检测血清 Cys C、RBP、BUN、Cre、FBG 水平变化,Cys C 试剂由北京九强生物科技有限公司提供,RBP 由北检新创源生物科技有限公司提供,FBG、BUN、Cre 由南京汇标生物科技有限公司提供。定标品、质控品均为公司原装配套产品;采用尤利特 B-500 型尿液分析仪作尿常规蛋白定性分析,试剂、质控品均为尤利特公司原装配套产品。

1.3 分组与判断标准 依据糖化血红蛋白(HbA1c)不同,将 6.0%<HbA1c≤7.0%为 A 组共 58 例,HbA1c>7.0%为 B 组共 48 例。参考值:Cys C(0.6~1.03 mmol/L)、RBP(25~70 mg/L)、BUN(3.0~7.2 mmol/L)、Cre(44~133 μmol/L)、FBG(3.6~6.1 mmol/L),大于参考值上限为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 16.0 软件进行统计分析。定量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,计数资料以百分率表示,比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖尿病各组与健康对照组血清 Cys C、RBP、BUN、Cre 结果比较,见表 1。2 型糖尿病患者 A、B 两组血清 Cys C、RBP 与对照组比较,差异有统计学意义,其中 A 组 t 值分别为 3.946 ($P<0.05$)、7.050 ($P<0.05$),B 组 t 值分别为 5.012 ($P<0.05$)、7.9 ($P<0.05$),糖尿病 A 组和 B 组之间比较亦有明显统计学差异($P<0.05$);糖尿病 A 组患者血清 BUN、Cre 与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);而 B 组患者血清 BUN、Cre 均明显高于健康对照组, t 值分别为 7.510 ($P<0.05$)、5.883 ($P<0.05$)。

表 1 对照组与糖尿病组血清 Cys C、RBP、BUN、SCr 结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	RBP(mg/L)	Cys-C(mg/L)	BUN(mmol/L)	SCr(μmol/L)	FPG(mmol/L)
对照组	42	43.5±9.1	0.71±0.12	4.51±0.42	65.1±9.73	4.87±0.49
A 组	58	58.9±11.8 ^a	0.85±0.19 ^a	4.72±0.63	69.9±14.9	7.35±0.59
B 组	48	64.8±15.1 ^{ab}	1.07±0.43 ^{ab}	6.36±1.58 ^{ab}	83.6±17.9 ^{ab}	10.17±2.53

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^{ab}: $P<0.05$,与糖尿病 A 组比较。

2.2 糖尿病组与对照组血清 Cys C、RBP 与血清 BUN、SCr 阳性率比较,见表 2。从表 2 中可以看出,糖尿病 A 组,血清 CysC 和 RBP 检测阳性率已分别达 15.5%和 12%,血清 BUN、Cre 无明显变化。经 χ^2 检验,糖尿病 A 组、B 组与健康对照组之间均有显著差异($P<0.05$),A 组、B 组阳性率差异无明显统计学意义($P>0.05$)。

表 2 对照组与糖尿病组血清 Cys C、RBP、BUN、SCr 阳性率比较[n(%)]

组别	n	RBP	Cys-C	BUN	SCr
健康对照组	42	0	0	0	0
糖尿病 A 组	58	7(12) ^a	9(15.5) ^a	0	0
糖尿病 B 组	48	13(27) ^{ab}	13(27) ^{ab}	7(14.6)	1(2.1)

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^{ab}: $P>0.05$,糖尿病 A 组比较。

3 讨 论

CysC 是属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中的一种分泌性蛋白质,其相对分子质量较低(13.34×10^3),广泛存在于各种体液中。早在 1985 年 Grubb 等^[6]即首先报道血清 CysC 与肾小球滤过率密切相关,可作为肾小球滤过功能的指标。Cys-C 可以被肾小球自由滤过;不被肾小管上皮细胞分泌,在近曲小管几乎被完全重吸收,并被完全分解代谢,所以不会再重返血流中;Cys-C 在组织中产生的速率相当恒定,能在几乎所有有核细胞中持续、恒定的转录与表达,且 Cys-C 的排出只受 GFR 的影响,不受性别、年龄、饮食、炎症、感染、血脂、肝脏疾病等其他因素的干扰,是早期肾功能受损的标志物^[7-9]。

RBP 是血液中视黄醇的转运蛋白,为一种低分子量蛋白,在体内主要由肝脏细胞合成,广泛分布于人体血清、尿液、脑脊液等体液中^[10]。人体血浆中约 90% RBP 与甲状腺结合前蛋白(TTR)以 1:1:1 结合成高分子蛋白复合物,从而阻止视黄醇结合蛋白从肾小球滤过^[11]。未结合的视黄醇结合蛋白相对分子量较低,可自由通过肾小球,在近曲小管被重吸收,重吸收率可达 99.97%^[12]。血液中 RBP 主要为视黄醇-RBP 复合物,当肾小球滤过功能和肾血流量降低时,导致各种形式的 RBP 蓄积,血 RBP 浓度升高^[13]。

目前,临床仍以血 BUN、SCr 的变化来了解肾脏损伤的情况,主要是操作方便,价格便宜。但由于血清 BUN、Cre 个体差异较大,且受年龄、性别、饮食、肌肉含量等多种因素影响,血清 BUN、Cre 发生变化时已提示肾脏发生较严重的不可逆损伤,患者已失去最佳治疗时机。HbA1c 反映近 6~8 周血糖平均水平,且与血糖水平呈正相关,因此 HbA1c 已被作为检测糖尿病血糖控制情况的“金标准”^[14]。糖尿病患者若 HbA1c $\leq 7.0\%$ 时,表示患者处于糖尿病早期或控制良好,对靶器官影响较小;而 HbA1c $>7.0\%$ 时,特别是 HbA1c $>9.0\%$ 的患者,表示患者控制较差,此时已对靶器官造成较大影响^[15,16]。本文结果亦显示,在 $6.0\%<HbA1c\leq 7.0\%$ 组中,血清 RBP 检测阳性率已达 12%,明显高于常规检测项目,与对照组比较有显著统计学差异。在实验表 1 中显示,对于 $6.0\%<HbA1c\leq 7.0\%$ 的患者,其血清 BRP、Cys-C 水平已有升高,但是血清 BUN、Cre 却少有升高。只有在 HbA1c $>7.0\%$ 组,患者血清 BUN、Cre 水平才有所升高,但其升高幅度远远低于 BRP、Cys-C。

在本研究中,糖尿病各组,其血清中 BRP、Cys-C 含量均明显高于健康对照组($P<0.05$),而 BUN、Cre 只有在 HbA1c $>7.0\%$ 时,水平才有较明显升高。故糖尿病患者即使在 BUN、Cre 水平正常时,也不能排除已发生早期肾脏损伤的可能,BRP、Cys-C 是诊断糖尿病早期肾损伤的敏感指标。

综上所述,BRP、Cys-C 是较为敏感的反映肾小球滤过功能的内源性生化指标,能够较 BUN、Cre 更好地了解肾功能早期损伤的情况,对指导临床药物治疗、预后观察以及患者生活质量的提高均有重要的意义。

参考文献

[1] 中华医学糖尿病学分会. 中国糖尿病防治指南. (2005 版)2005;5.
[2] 李春仙,史训忠. 2 型糖尿病肾病患者血 D-二聚体、纤维蛋白原、c 反应蛋白水平的临床意义[J]. 检验医学,2010,25(2):107-109.
[3] 李岚岚,徐干卿. 胱抑素 C 在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(4):453-454.
[4] 府伟灵. 临床生物化学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012:223.
[5] Hohenstein K, Watschinger B. Hypertension and the kidney [J]. Wien Med Wochenschr,2008,158(13-14):359-364.
[6] Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, et al. Serum concentration of cystatin C, factor D and beta2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate [J]. Acta Med Scand,1985,218(5):499-503.
[7] Holmquist P, Torffvit O, Sjoblad S. Metabolic status in diabetes mellitus affects markers for glomerular filtration rate [J]. Pediatr Nephrol,2003,18(6):536-540.
[8] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate [J]. Nephrol Dial Transplant,2003,18(10):2024-2031.
[9] Muntner P, Vupputuri S, Coresh J, et al. Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum cystatin C [J]. Kidney Int,2009,76(1):81-88.
[10] McMurray MD, Trivax JE, McCullough PA. Serum Cystatin C, renal filtration function, and left ventricular remodeling [J]. Circ Heart Fail,2009,2(2):86-89.
[11] Jaconi S, Rose K, Hughes GJ, et al. Characterization of two post-translationally processed forms of human serum retinol-binding protein: altered ratios in chronic renal failure [J]. J Lipid Research,1995,36(6):1247-1253.
[12] Yazawa M, Tsuchida A, Imai Y, et al. Laminin and collagen [J]. Nippon Rinsho,2002,60(8):575-580.
[13] 戴翔,丁波,蔡伦. 视黄醇结合蛋白检测在观察高血压及糖尿病早期肾脏改变中的应用[J]. 检验医学,2006,21(3):304-305.
[14] 王佑清,喻飞,周本霞,等. 糖化血红蛋白与尿微量清蛋白联合检测诊断早期糖尿病肾病价值的测定方法的评价[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2012,5(26):481-482.
[15] 李岚岚,徐干卿,但加容. 糖化血红蛋白对糖尿病的诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志,2011,8(32):1326-1327.
[16] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南:2011 版[M]. 北京:北京大学医学出版社,2011:21.