

• 临床检验研究论著 •

血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 和高半胱氨酸联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值

高海锋¹, 乔 芬², 王 静¹

(陕西省宝鸡市中心医院:1. 检验科;2. 小儿科, 陕西宝鸡 721008)

摘 要:目的 探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(Cys-C)和高半胱氨酸(Hcy)联合检测对早期糖尿病肾病(DN)的诊断价值。方法 根据糖尿病诊断标准和 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)的检查结果,选取单纯糖尿病患者 88 例(单纯糖尿病组),早期 DN 患者 76 例(早期 DN 组)和中晚期 DN 患者 94 例(中晚期 DN 组),同时选择健康体检者 100 例(对照组)。采用胶乳增强免疫比浊法检测血清 RBP、Cys-C 水平,速率法检测血清 Hcy 水平,并对检测数据进行统计学分析。结果 单纯糖尿病组与对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$),早期 DN 组患者血清 RBP、Cys-C 和 Hcy 的水平均高于单纯糖尿病组($P<0.01$),中晚期 DN 组患者血清 RBP、Cys-C 和 Hcy 的水平高于早期 DN 组($P<0.01$),且随着病情的进展,三者会不断增高。结论 血清 RBP、Cys-C 和 Hcy 三者联合检测对诊断 DN 具有更高的灵敏度,对 DN 的早期诊断具有重要的临床价值。

关键词:视黄醇结合蛋白质类; 胱抑素 C; 高半胱氨酸; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)16-2089-02

The diagnostic value of combined serum RBP, Cys-C and hcy tests in the early diabetic nephropathy

Gao Haifeng¹, Qiao Fen², Wang Jing¹

(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Pediatrics, Central Hospital of Baoji City, Baoji, Shanxi 721008, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of combined serum Retinol Binding Protein(RBP), cystatin C(Cys-C) and Homocysteine(Hcy) tests in the early diabetic nephropathy(DN). **Methods** According to the diagnostic criteria of diabetes and the results of 24 h urinary albumin excretion rate(UAER), 88 cases with simple diabetic(simple diabetic group), 76 cases with early DN(early DN group), 94 cases with end-stage DN(end-stage DN group) and 100 cases of healthy people(control group) were enrolled in the study. The levels of serum RBP and Cys-C were measured by latex enhanced turbidimetric immunoassay and serum Hcy was measured by rate method. The test data were statistically analyzed. **Results** The serum RBP, Cys-C and Hcy levels in the early DN group showed no significantly difference compared with the control group($P>0.05$); the serum RBP, Cys-C and Hcy levels in early DN group were significantly higher than those in simple diabetic group($P<0.01$); the serum RBP, Cys-C and Hcy levels in end-stage DN group were significantly higher than those in early DN group($P<0.01$). The three indicators increased as the disease continued to progress. **Conclusion** The combined serum RBP, Cys-C and Hcy tests display high sensitivity in the diagnosis of early DN, which could indicate the progress of pathological changes earlier and more accurately.

Key words: retinol-binding proteins; cystatin C; homocysteine; diabetic nephropathy

随着人们生活水平的提高和工作节奏的加快,糖尿病的疾病率逐年增高,并趋于年轻化。糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的微血管并发症之一,亦是晚期糖尿病患者因肾功能衰竭而死亡的主要原因。糖尿病早期肾损伤具有一定的隐匿性和可逆性,而传统的检测项目如尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)等受肾内外因素的影响都具有一定的局限性。因此,如何早期诊断 DN 成为提高患者生活质量和延长患者寿命的关键所在。本研究旨在通过对单纯性糖尿病组、早期 DN 组和中晚期 DN 组患者血清视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(Cys-C)和高半胱氨酸(Hcy)水平检测的研究,探讨其对早期 DN 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据 1999 年世界卫生组织(WHO)提出的糖尿病诊断标准,选取 2012 年 1 月至 2013 年 1 月本院肾内科和糖尿病科收治的糖尿病患者共 258 例,男 144 例,女 114 例;年龄 19~76 岁,平均(52.6±8.9)岁。根据 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)的检查结果将患者分为 3 组,单纯糖尿病组:

UAER<30 mg/24 h,共 88 例;早期 DN 组:UAER 在 30~300 mg/24 h 范围,共 76 例;中晚期 DN 组:UAER>300 mg/24 h,共 94 例。同时随机选取健康体检者 100 例作为对照组。研究对象均排除了严重感染、高血压、高血脂、高尿酸血症、糖尿病急性并发症、血液病、泌尿系感染、肝功能不全、肾脏原发疾病或非糖尿病引起的肾脏疾病,因其他疾病服药或输液引起的肾毒性损伤的病例,并排除溶血及脂血的标本。

1.2 方法 采集空腹静脉血 3~5 mL,分离血清后置于-20℃冰箱保存待测。RBP 和 Cys-C 测定均采用胶乳增强免疫比浊法,试剂由浙江康特生物科技有限公司提供;Hcy 检测采用速率法,试剂由北京九强生物技术股份有限公司提供。同时收集患者 24 h 尿液混匀后取 5 mL 待测,尿清蛋白检测采用免疫透射比浊法,试剂由浙江康特生物科技有限公司提供。设立正常值和病理值质控,质控物由上海罗氏诊断产品有限公司提供。以上项目均使用奥林巴斯 AU640 生化分析仪进行检测。3 个项目的正常参考区间分别为 RBP:25~70 mg/L, Cys-C:0.55~1.55 mg/L, Hcy≤15 μmol/L。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计学软件和 EXCEL 表格进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间比较采用方差分析,率的比较采用 t 检验,显著性检验水准为 $\alpha=0.01$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者血清 RBP、Cys-C 和 Hcy 水平的比较 单纯糖尿病组与对照组比较,血清 RBP、Cys-C 和 Hcy 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);早期、中晚期 DN 组与单纯糖尿病组比较,三者差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 各组 RBP、Cys-C 和 Hcy 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)				
组别	<i>n</i>	RBP(mg/L)	Cys-C(mg/L)	Hcy(μ mol/L)
对照组	100	36.64 $\pm$ 12.52	0.76 $\pm$ 0.32	11.36 $\pm$ 3.78
单纯糖尿病组	88	38.46 $\pm$ 13.04 ^a	0.74 $\pm$ 0.32 ^a	11.42 $\pm$ 3.82 ^a
早期 DN 组	76	71.40 $\pm$ 22.31 ^b	1.24 $\pm$ 0.43 ^b	20.63 $\pm$ 5.22 ^b
中晚期 DN 组	94	108.92 $\pm$ 32.12 ^{bc}	3.12 $\pm$ 0.92 ^{bc}	31.46 $\pm$ 7.18 ^{bc}

^a: $P>0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与单纯糖尿病组比较;^c: $P<0.05$,与早期 DN 组比较。

2.2 各组患者血清 RBP、Cys-C 和 Hcy 检测阳性率的比较 见表 2。

表 2 各组 RBP、Cys-C 和 Hcy 阳性率的比较[<i>n</i> (%)]				
组别	<i>n</i>	RBP	Cys-C	Hcy
对照组	100	0(0)	0(0)	0(0)
单纯糖尿病组	88	0(0)	0(0)	2(2.27)
早期 DN 组	76	28(36.84)	39(51.32)	47(61.84)
中晚期 DN 组	94	84(89.36)*	94(100.00)*	89(94.68)*

*: $P<0.01$,与早期 DN 组比较。

2.3 RBP、Cys-C 和 Hcy 单项及联合检测早期 DN 的灵敏度 见表 3。

表 3 RBP、Cys-C 和 Hcy 单项及联合检测早期 DN 的灵敏度(<i>n</i> =76)		
检测项目	阳性(<i>n</i>)	灵敏度(%)
RBP	28	36.84
Cys-C	39	51.32
Hcy	47	61.84
RBP+Cys-C	49	64.47
RBP+Hcy	56	73.68
Cys-C+Hcy	61	80.26
RBP+Cys-C+Hcy	72	94.74

3 讨 论

DN 早期常因起病隐匿,进展缓慢而易被忽视,一旦进入大量蛋白尿期,则不可逆转^[1]。2 型糖尿病中有 20.5% 的患者并发肾病,5%~10% 的患者最终死于 DN 引起的肾功能衰竭^[2]。RBP 相对分子质量为 21×10^3 ,半衰期为 3~12 h,广泛分布于人体血液、脑脊液、尿液及其他体液中。血液中游离的 RBP 可自由经肾小球滤过,并且绝大部分被近端肾小管上皮细胞重吸收。在正常情况下,血 RBP 水平常维持在一个稳定的范围内(25~70 mg/L),当肾功能轻微受损时,RBP 会显著增高。因此,测定血清 RBP 既可用于肾功能早期损伤的评估^[3],又可作为肾小管早期损伤的重要指标^[4]。本研究中,患者血清 RBP 水平在单纯糖尿病组与对照组之间无明显差异,但早期 DN 组与单纯糖尿病组和中晚期 DN 组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$),表明 RBP 水平的检测可用于三者的鉴别诊断,RBP 的阳性率在早期 DN 组为 36.84%,而在中晚期

DN 组达到 89.36%,表明血清 RBP 水平在肾脏损伤早期就会增高,且随疾病的进展其阳性率持续升高。因此,RBP 检测可作为糖尿病患者肾脏早期损害的理想指标。

Cys-C 相对分子质量为 13×10^3 ,存在于所有体液中,以脑脊液和精液中水平最高,尿液中水平最低,且不受年龄、体质量、炎症、药物的影响,在生理条件下带正电荷,能自由从肾小球滤过,完全被肾小管上皮细胞重吸收并降解,不会重新回到血液中,同时肾小管上皮细胞也不分泌 Cys-C 至管腔,因此其血清水平主要取决于 GFR,当肾脏出现轻微损伤时 Cys-C 就会升高,所以 Cys-C 是反映 GFR 的理想内源性标志物^[5]。在本研究中,早期 DN 组患者血清 Cys-C 水平与单纯糖尿病组和中晚期 DN 组间均存在明显差异($P<0.01$),表明 Cys-C 可用于三者的鉴别诊断和对 DN 的辅助诊断,Cys-C 阳性率在早期 DN 组中为 51.32%,中晚期 DN 组则达到 100%,表明随病情进展 Cys-C 水平迅速升高。因此,Cys-C 可被看作是反映肾小球滤过功能受损的一个更可靠、更敏感的指标。

Hcy 是一种含硫基的氨基酸,在细胞内由蛋氨酸脱甲基生成。Hcy 最初报道与心血管疾病相关,其水平升高是心血管疾病的一个重要危险因素^[6]。高 Hcy 血症被认为是 DN 的一个独立危险因素^[7-9]。在本研究中,Hcy 的水平在单纯糖尿病组、早期 DN 组和中晚期 DN 组间存在明显差异($P<0.01$),表明其可用于三者的辅助鉴别,且其阳性率随疾病进展不断增高,因此对 DN 患者而言,Hcy 是一个较好的早期诊断指标。

综上所述,RBP、Cys-C 和 Hcy 三者任何一项指标都可用于单纯糖尿病、早期 DN 和中晚期 DN 的鉴别诊断。三者联合检测对早期 DN 诊断的灵敏度高于单项及其中两项联合诊断的敏感度。因此,三者联合检测可提高 DN 诊断的灵敏度,对糖尿病导致的肾脏功能损害的早期诊断和病情检测具有重要价值。

参考文献

[1] 牟晓峰,朱婕,李红霞.糖尿病肾病人尿视黄醇结合蛋白的变化及意义[J].齐鲁医学杂志,2004,19(5):412-413.

[2] Hu C, Jia W, Zhang R, et al. Effect of RBP4 gene variants on circulating RBP4 concentration and type 2 diabetes in a Chinese population[J]. Diabet Med, 2008, 25(1):11-18.

[3] 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(3):230-231.

[4] 刘义明,黄日安,莫伟.糖尿病肾病患者尿微量白蛋白、免疫球蛋白 G、转铁蛋白和视黄醇结合蛋白的检测及意义[J].广东医学院学报,2009,27(1):35-36.

[5] 周新,府伟灵.临床生物化学与检验[M].北京:人民卫生出版社,2007:213.

[6] Guba SC, Fink LM, Fonseca V. Hyperhomocysteinemia. An emerging and important risk factor for thromboembolic and cardiovascular disease[J]. Am J Clin Pathol, 1996, 106(6):709-722.

[7] 邵耀明,吴国荣,倪芳颖.血清高半胱氨酸水平、尿微量白蛋白联合检测在糖尿病肾病中的临床意义[J].中国血液流变学杂志,2008,18(2):277-277.

[8] 巴应贵,白光辉.胱抑素 C 和同型半胱氨酸与早期糖尿病肾病的关系[J].临床医学,2010,30(2):118-120.

[9] 涂良水,詹爱霞.糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 及同型半胱氨酸的变化及相关性研究[J].实用医学杂志,2009,25(8):1262-1263.