

• 临床检验研究论著 •

CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 在糖尿病早期肾损伤诊断中的价值杨朝菊, 赵海利, 谭 鹤, 唐志鹏, 赵晓云 Δ

(河北省人民医院检验科, 河北石家庄 050051)

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)、 α 1 微球蛋白(α 1-MG)和 β 2 微球蛋白(β 2-MG)多指标检测在糖尿病早期肾损伤中的诊断价值。方法 选取糖尿病(DM)患者 188 例和健康对照者 90 例,检测各组血 CysC、 α 1-MG、 β 2-MG、BUN 和 Cr 的含量并作统计分析。结果 单纯 DM 组血清 CysC、 α 1-MG 水平较健康对照组明显升高($P<0.05$),但两组 β 2-MG、BUN 和 Cr 水平无明显差异;早期 DN 组血清 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 水平较单纯 DM 组显著升高($P<0.01$),但两组血清 BUN、Cr 水平无明显差异;188 例糖尿病患者血清 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 均与 BUN、Cr 水平呈正相关;早期 DN 组中 3 个指标的异常率较单纯 DM 组显著升高;3 个指标联合检测早期肾损伤的异常率较单指标检测明显升高;用 ROC 曲线进行诊断效能评价,以 CysC 最优。结论 血清 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 联合检测可发现糖尿病病程中的早期肾损伤,有重要的临床应用价值。

关键词:糖尿病; 胱抑素 C; α 1 微球蛋白; β 2 微球蛋白; 早期肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.24.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)24-3328-02

The value of CysC, α 1-MG and β 2-MG in the early diagnosis of diabetic nephropathyYang Chaoju, Zhao Haili, Tang Zhipeng, Tan He, Zhao Xiaoyun Δ

(Clinical Laboratory of Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China)

Abstract:Objective To investigate the clinical value of cystatin C(CysC), α 1-microglobulin(α 1-MG) and β 2-microglobulin(β 2-MG) for the early diabetic nephropathy(DN). **Methods** 188 cases of patients with diabetes mellitus were divided into 2 groups according to the urinary albumin to creatinine ratio(ACR). In addition, there was a healthy control group including 90 cases of healthy individuals. CysC, α 1-MG, β 2-MG, serum creatinine(Cr) and blood urea nitrogen(BUN) of all cases were measured, compared and analyzed. **Results** Between diabetes mellitus(DM) group and control group, the levels of CysC and α 1-MG had significant difference, but the levels of β 2-MG, BUN and Cr had no difference. In DM and DN group, CysC, α 1-MG and β 2-MG had positive correlation with BUN and Cr. Between DN group and DM group, the levels of CysC, α 1-MG and β 2-MG had significant difference, but the levels of BUN, Cr had no difference. The abnormal rates in DN group of CysC, α 1-MG and β 2-MG were evidently higher than those in DM group. The abnormal rates in combined examination of CysC, α 1-MG and β 2-MG were evidently higher than one of them. Diagnostic effects of three indicators were analyzed by ROC curve. The areas under ROC curves indicate that CysC was a superior indicator. **Conclusion** Combined detection of CysC and α 1-MG, β 2-MG is helpful for early diagnosis of renal damage in the course of diabetic mellitus, which will be an assistant way to forecast the DN.

Key words:diabetes mellitus; Cystatin C; α 1-microglobulin; β 2-microglobulin; early nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)常见的严重并发症,临床发现有 5%~20% 的 2 型糖尿病患者病程在 10~15 年出现 DN,它是糖尿病患者死亡的重要原因之一。肾损害在糖尿病早期就已开始,病情较隐匿,而传统肾功能指标灵敏度低难以反映早期肾损伤,导致其发生和发展易被忽视。因此,找到灵敏度高的检验指标,是及时诊治糖尿病肾病、改善其预后的前提。本研究检测 188 例糖尿病患者及 90 例健康对照者血清胱抑素 C(CysC)、 α 1 微球蛋白(α 1-MG)、 β 2 微球蛋白(β 2-MG)及肾功相关指标尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)并进行相关分析,探讨多指标联合检测在糖尿病早期肾损伤中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 188 例 2012 年 3~10 月在河北省人民医院就诊的糖尿病患者,其中男 102 例,女 86 例,平均年龄(55.8 \pm 12.9)岁。病例均符合 1999 年 WHO 推荐 DM 诊断标准,排除心、肺、肝疾病,泌尿系感染及其他肾脏疾病,在 1 个月内未发生 DM 酮症酸中毒及其他并发症,近期末使用对肾脏有损害的药物。根据尿微量清蛋白肌酐比值(ACR)的水平将 188 例糖尿病患者分为单纯 DM 组 98 例和早期 DN 组 90 例。

另 90 例健康对照者选自河北省人民医院门诊体检者,其中男性 48 例,女性 42 例,平均年龄(54.7 \pm 11.8)岁。各组人群年龄、性别构成无统计学差异。

1.2 样本采集 采集清晨空腹静脉血 3 mL,离心分离血清,−20℃ 保存待测,同时收集清晨中段尿 10 mL,离心取上清,加 0.02% NaNO₂ 防腐,4℃ 冷藏待测,当日测定尿微量清蛋白和肌酐。

1.3 方法 分析仪为日立 7600 全自动生化分析仪;CysC、 α 1-MG、 β 2-MG、Cr 及 BUN 诊断试剂盒为上海科华生物工程股份有限公司产品;UA 诊断试剂盒为北京利德曼生化股份有限公司产品;免疫比浊法检测 UA、 α 1-MG、 β 2-MG 和 CysC,酶法检测 BUN 和 Cr。

1.4 评价标准 以本实验室通过对河北地区 200 例健康人群血清 CysC、 α 1-MG、 β 2-MG、BUN、Cr 水平研究得出的参考区间为标准,将 CysC>1.0 mg/L, α 1-MG>30 mg/L, β 2-MG>2.7 mg/L, BUN>7.1 mmol/L, Cr>132 μ mol/L 判断为异常。联合检测的判断标准:3 个指标只要有 1 项超过临界值即判断为异常,3 个指标均低于临界值即判断为正常。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件对数据进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用单因素方差分析,方差齐时两两组间比较用 *LSD* 检验,方差不齐时用 Tamhane's *T*² 检验;变量间相关性用 Pearson 相关分析;异常率比较采用 χ^2 检验;采用 ROC 曲线进行检验诊断效能分析。

2 结 果

2.1 不同组间肾功能相关指标比较 单纯 DM 组较健康对照组, CysC、 α 1-MG 水平明显升高 ($P < 0.05$), β 2-MG 和 BUN、

Cr 水平升高但无统计学差异 ($P > 0.05$);早期 DN 组较单纯 DM 组, CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 水平显著升高 ($P < 0.01$), BUN、Cr 水平升高但无统计学差异 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 188 例糖尿病患者肾功能指标相关性比较 CysC、 α 1-MG、 β 2-MG 分别和 BUN 呈正相关 (r 分别为 0.55、0.497、0.55); CysC、 α 1-MG、 β 2-MG 分别和 Cr 呈正相关 (r 分别为 0.64、0.43、0.65)。

表 1 各组检测指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN(mmol/L)	Cr(mol/L)	CysC(mg/L)	α 1-MG(mg/L)	β 2-MG(mg/L)
健康对照组	90	5.08±1.20	77.83±14.03	0.63±0.13	19.07±3.40	1.74±0.31
单纯 DM 组	98	5.22±1.32	78.78±13.99	0.73±0.23**	23.06±4.40*	1.97±0.55
早期 DN 组	90	5.63±1.74	84.17±25.78	1.02±0.50*#	28.18±8.28*#	2.67±1.28*#

*: $P < 0.01$, **: $P < 0.05$, 与健康对照组比较; #: $P < 0.01$, 与单纯 DM 组比较。

2.3 单纯 DM 组和早期 DN 组检测指标的异常率比较 早期 DN 组中 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 的异常率分别为 44%、38%、36%,均显著高于单纯 DM 组(3 项指标异常率分别为 10%、9%、8%, $P < 0.01$);早期 DN 组中 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 的异常率均明显高于 Cr(7%)和 BUN(18%), $P < 0.05$;单纯 DN 组中 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 联合检测的异常率(61%)明显高于单指标检测的异常率 ($P < 0.05$)。

2.4 血清 CysC、 α 1-MG、 β 2-MG 对糖尿病早期肾损伤的诊断效率比较 以联合检测阳性为标准绘制各自 ROC 曲线, CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG ROC 曲线下的面积 (AUC) 分别为 0.902、0.844、0.890,表明三者均是诊断早期 DN 的敏感指标,以 CysC 最优。

3 讨 论

国内外文献^[1-3]报道,随机 ACR 定量检测可以代替 24 h 尿微量清蛋白作为 DN 的诊断标准。因此,本研究依据 ACR 水平把糖尿病患者分为单纯 DM 组和早期 DN 组,观察了血清 CysC、 α 1-MG、 β 2-MG 及肾功相关指标 Cr、BUN 的变化。CysC 体内产生稳定,不易受炎症等因素的影响,肾脏是清除血清 CysC 的唯一器官, CysC 是评估肾功能敏感性好、特异性高的指标,其作为一种反映肾小球滤过率的血清学指标目前已得到广泛认可^[4-6]。血清 α 1-MG 水平随着肾功能的损害逐步升高,在反映肾脏病理改变方面也具有高度敏感性,是反映早期肾功能损害的标志物,但也有报道其易受多种因素(如年龄、性别、肌肉量、炎症、胆红素、血糖等)的影响而产生较大的波动,不能精确反映肾小球滤过率的早期变化,尤其对总肾功能损害不到 50% 的患者缺乏敏感性。在健康人的血和尿中 β 2-MG 含量是极微量的,血清 β 2-MG 增加提示肾小球滤过率下降。因此, β 2-MG 可作为 DM 早期肾损害的检测指标。

本研究结果表明,单纯 DM 组中 CysC 和 α 1-MG 水平较健康对照组明显升高,而 BUN、Cr 和 β 2-MG 水平有所升高但较健康对照组无统计学差异;早期 DN 组中 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 浓度较单纯糖尿病组和健康对照组均显著升高。这说明这 3 项指标都是诊断早期 DN 的有效指标, CysC 和 α 1-MG 水平在 DN 的早期诊断中敏感性方面优于 β 2-MG,更优于 BUN

和 Cr。3 组的 CysC 水平变化与柯箫韵等^[7]、翟红艳等^[8]的报道结果一致。但单纯 DM 组和健康对照组比较,翟红艳等^[8]报道 β 2-MG 水平有差异与本研究结果不一致,这可能与糖尿病患者的病程长短和标本例数的差异性有关。

结果显示在糖尿病患者中血清 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 均与 BUN、Cr 的水平呈正相关,随肾损伤的发展而升高,在早期 DN 组中 3 项指标的异常率均显著高于单纯 DM 组,尤其 CysC 异常率最高,而且明显高于传统指标 BUN 和 Cr 的异常率,这进一步说明了 3 项指标在反应糖尿病早期肾损伤方面优于传统指标。另外,血清 CysC、 α 1-MG 和 β 2-MG 检测方便,且联合检测可明显提高阳性率,更能反映糖尿病早期肾功能损害,值得临床推广应用。

参考文献

[1] Tsujikawa H, Machii R, Hiratsuka N, et al. Evaluation of novel test strip to measure albumin and creatinine in urine[J]. Rinsho Byori, 2005, 53(2): 111-117.
[2] 冯绍华. 尿微量清蛋白/尿肌酐比值临床意义新探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7): 864-865.
[3] 高阳, 陈思娇, 杨红艳, 等. 糖尿病肾病患者尿微量清蛋白与肌酐比值的相关因素研究[J]. 中国全科医学, 2011, 14(2): 598.
[4] Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children[J]. Clin Nephrol, 1998, 49(4): 221-225.
[5] 王亚平, 姜宇海, 余伟, 等. 胱抑素 C 在糖尿病早期诊断中的应用[J]. 临床检验杂志, 2006, 24(3): 240.
[6] 陈新宽, 郑萍, 赵绍林, 等. 血清 β -痕量蛋白检测在糖尿病肾损伤中的初步应用[J]. 临床检验杂志, 2011, 29(8): 633.
[7] 柯箫韵, 余育才. 尿单核细胞趋化蛋白 1 和血清胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的临床意义[J]. 中国全科医学, 2011, 11(14): 3781-3783.
[8] 翟红艳, 苏珂, 龙艳, 等. 胱抑素 C 和 β 2 微球蛋白在 2 型糖尿病早期肾病诊断中的意义[J]. 广东医学, 2011, 32(24): 3241-3243.