

• 临床检验研究论著 •

Hcy、S β 2-MG、U β 2-MG 及 UmAlb 联合检测对糖尿病肾病的临床诊断价值

武春梅, 李霞莲, 李 玲, 尹莉莉, 杜叶平, 苗晋华 Δ

(中国人民解放军第二六四医院检验科, 山西太原 030001)

摘要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、血清 β 2 微球蛋白(S β 2-MG)、尿 β 2 微球蛋白(U β 2-MG)、尿微量清蛋白(Um-Alb)联合检测在糖尿病肾病(DN)中的临床诊断价值。方法 收集 2 型糖尿病患者 230 例,其中,无并发症患者 100 例(糖尿病组),DN 患者 130 例(DN 组),另选择 50 例健康者作为对照组。采用全自动生化分析仪检测血清 Hcy、肌酐,全自动化学发光仪检测 S β 2-MG、U β 2-MG,糖化血红蛋白仪检测糖化血红蛋白(GHbA1c)。比较血清 Hcy、S β 2-MG、U β 2-MG、UmAlb 的阳性检出率,单项及联合检测的敏感性、特异性、准确性、阴性预测值及阳性预测值。结果 DN 组患者血清 Hcy、GHbA1c、肌酐、S β 2-MG、U β 2-MG 及 UmAlb 浓度均显著高于糖尿病组和对照组($P < 0.01$);糖尿病组患者血清肌酐浓度与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),其余指标的检测浓度均显著高于对照组($P < 0.05$)。糖尿病组患者血清 Hcy、S β 2-MG、U β 2-MG、UmAlb 联合检测的阳性检出率为 23.00%;DN 组患者 4 项指标联合检测的阳性检出率为 95.38%,特异性、阳性预测值分别为 84.67%、84.35%,敏感性、准确性、阴性预测值分别为 95.38%、89.64%、95.49%。结论 血清 Hcy、S β 2-MG、U β 2-MG、UmAlb 联合检测对 DN 的早诊断具有重要价值。

关键词:糖尿病肾病; β 2 微球蛋白; 半胱氨酸; 尿微量清蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.09.012

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)09-1116-03

Clinical diagnostic value of Hcy, S β 2-MG, U β 2-MG and UmAlb combined detection for diabetic nephropathy

Wu Chunmei, Li Xialian, Li Ling, Yin Lili, Du Yeping, Miao Jinhua Δ

(Department of Clinical Laboratory, the 264th Hospital of Chinese People's Liberation Army, Taiyuan, Shanxi 030001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical diagnostic value of serum homocysteine(Hcy), serum beta 2-microglobulin(S β 2-MG), urine beta 2-microglobulin(U β 2-MG), urine microalbumin(UmAlb) combined detection for diabetic nephropathy(DN). **Methods** 230 cases of type 2 diabetes in which 100 patients without complications(diabetic group), 130 patients with DN(DN group) were enrolled, and another 50 healthy people served as control group. Automatic biochemical analyzer was employed to detect serum Hcy and creatinine, automated chemiluminescence analyzer was used to detect S β 2-MG and U β 2-MG, Glycated hemoglobin cytometry was adopted to measure glycosylated hemoglobin A1c(GHbA1c). Positive rates were compared among serum Hcy, S β 2-MG, U β 2-MG, UmAlb detection and sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value were compared between individual and joint detection. **Results** Serum Hcy, GHbA1c, creatinine, S β 2-MG, U β 2-MG and UmAlb concentrations of patients in DN group were significantly higher than those in the diabetic group and the control group($P < 0.01$). Difference of serum creatinine concentration showed no statistical significance between the diabetic group and the control group($P > 0.05$), and differences of remaining indicators' concentration in the diabetic group were significantly higher than those in the control group($P < 0.05$). The positive rate of Hcy, S β 2-MG, U β 2-MG and UmAlb combined detection in the diabetic group was 23.00%. In DN group, the positive rate of the four indicators combined detection was 95.38%, with 84.67%, 84.35% for specificity and positive predictive value, respectively, and 95.38%, 89.64%, 95.49% for sensitivity, accuracy and negative predictive values, respectively. **Conclusion** Serum Hcy, S β 2-MG, U β 2-MG and UmAlb combined detection has important value for early diagnosis of DN.

Key words: diabetic nephropathies; beta 2-microglobulin; cysteine; urine microalbumin

2 型糖尿病是常见的一种内分泌代谢疾病,近年来随着人民生活水平的提高,其发病率逐年增高。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是最常见的糖尿病微血管并发症。早期肾损害常无临床症状,肾常规和肾功能检查多无异常。患者一旦出现显性蛋白尿,肾功能将进行性恶化,最终导致肾功能衰竭。因此,早期发现和有效预防 DN 发展至关重要^[1]。近年来随着科学技术的快速发展,检测指标日益增多。本研究通过对 130 例 DN 患者血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、血清 β 2 微球蛋白(serum beta 2-microglobulin, S β 2-MG)、尿 β 2 微球蛋白(urine beta 2-microglobulin, U β 2-MG)和尿微量清蛋白(urine microalbumin, UmAlb)4 项指标联合检测,观察其敏感性、特异性、准确性、阳性预测值情况,进而为 DN 患者的早期诊断

及治疗监测提供重要依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2012 年 6 月至 2013 年 5 月在本院住院诊治的 2 型糖尿病患者 230 例,均符合 2004 年中国糖尿病学会制订的中国人 2 型糖尿病诊治标准。无并发症患者 100 例(糖尿病组),其中,男 47 例,女 53 例;年龄 31~76 岁,平均(56.57 \pm 12.00)岁。已确诊为 DN 患者 130 例(DN 组),其中,男 66 例,女 64 例;年龄 27~79 岁,平均(59.08 \pm 13.40)岁。另选择 50 例同期体检健康者作为对照组,无心、脑血管疾病及肝、肾、血液、内分泌疾病等,其中,男 22 例,女 28 例;年龄 28~77 岁,平均(57.68 \pm 12.25)岁。

1.2 主要仪器与试剂 Hcy、肌酐检测试剂由北京九强生物

技术有限公司提供,应用酶法在日立 7600 型全自动生化分析仪上检测;Sβ2-MG、Uβ2-MG 检测试剂由德国索灵全自动化学发光仪公司提供,用化学发光法在全自动化学发光仪上检测;糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,GHbA1c)试剂由美国 BIO-RAD 生命医学产品有限公司提供,用高效液相法在 BIO-RAD D-10™ GHbA1c 仪上进行检测;UmAlb 试剂由北京北方生物技术研究提供,应用放射免疫法在西安凯普机电有限责任公司生产的 FM-2000/10 γ 免疫计数器上检测。所有操作均严格按照说明书执行。

1.3 标本采集 采集空腹静脉血 4 mL,同时留取随意尿 2 mL,室温静置 30 min,离心 5 min(离心半径 8 cm,3 000 r/min),分离上清液,所有项目均在 4 h 内检测。

1.4 阳性判断方法 根据检测实验室确立的各项正常值,样本检测值超过正常值上限为阳性,低于正常值上限为阴性。本实验室正常值参考范围,男性血清 Hcy:<20.00 μmol/L,女性血清 Hcy:<15.00 μmol/L;GHbA1c:4.50%~6.30%;男性

血清肌酐:(49.00~20.00)μmol/L,女性血清肌酐:(42.00~80.00)μmol/L;Sβ2-MG:(0.90~2.00)μg/mL;Uβ2-MG:(0.01~0.30)μg/mL;UmAlb:(0.62~16.70)μg/mL。

1.5 统计学处理 采用 SPSS10.0 软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料用率表示,率的比较采用 χ^2 检验,组间比较采用 t 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受检者血清 Hcy、GHbA1c、肌酐、Sβ2-MG、Uβ2-MG 及 UmAlb 水平的比较 DN 组、糖尿病组与对照组受检者年龄、性别及一般资料的差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。DN 组患者血清 Hcy、GHbA1c、肌酐、Sβ2-MG、Uβ2-MG 及 UmAlb 浓度均显著高于糖尿病组 and 对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);糖尿病组患者除血清肌酐浓度与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其余指标的检测浓度均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 血清 Hcy、GHbA1c、肌酐、Sβ2-MG、Uβ2-MG 及 UmAlb 检测水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | <i>n</i> | Hcy(μmol/L) | GHbA1c(%) | 肌酐(μmol/L) | Sβ2-MG(μg/mL) | Uβ2-MG(μg/mL) | UmAlb(μg/mL) |
|------|----------|--------------|-------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
| 对照组 | 50 | 7.67±2.20 | 5.45±0.58 | 58.82±12.55 | 1.31±0.31 | 0.11±0.07 | 8.81±3.85 |
| 糖尿病组 | 100 | 11.17±3.35* | 7.98±2.32* | 60.47±16.20 | 1.53±0.39* | 0.17±0.11* | 12.24±4.35* |
| DN 组 | 130 | 17.02±7.20*△ | 9.22±2.88*△ | 71.81±25.27*△ | 2.28±1.00*△ | 0.61±1.01*△ | 32.87±15.51*△ |

*: $P<0.05$,与对照组比较;△: $P<0.01$,与糖尿病组比较。

2.2 各组受检者 Hcy、Sβ2-MG、Uβ2-MG、UmAlb 单项及联合检测的阳性检出率比较 单项检测中,糖尿病组患者血清 Hcy、Sβ2-MG、Uβ2-MG、UmAlb 的阳性检出率分别为 5.00%、11.00%、3.00%及 12.00%,4 项指标联合检测的阳性检出率为 23.00%;DN 组患者上述指标的阳性检出率分别为 34.62%、52.31%、33.85%、79.20%,4 项指标联合检测的阳性检出率为 95.38%。与任一单项指标的阳性检出率相比,4

项指标联合检测的阳性检出率均有显著提高($P<0.05$)。

2.3 DN 组患者 Hcy、Sβ2-MG、Uβ2-MG、UmAlb 单项及联合检测的敏感性、特异性、准确性、阴性预测值及阳性预测值比较

DN 组患者 Hcy、Sβ2-MG、Uβ2-MG、UmAlb 联合检测的特异性、阳性预测值分别为 84.67%、84.35%,敏感性、准确性、阴性预测值分别为 95.38%、89.64%、95.49%。其中敏感性、准确性、阴性预测值均比单项检测明显增高,见表 2。

表 2 DN 患者 UmAlb、Sβ2-MG、Hcy、Uβ2-MG 单项及 4 项联合检测的比较[%(*n/n*)]

| 项目 | 敏感性 | 特异性 | 准确性 | 阴性预测值 | 阳性预测值 |
|----------|----------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|
| Hcy | 34.62(45/130) | 96.67(145/150) | 67.86(190/280) | 63.04(145/230) | 90.00(45/50) |
| Sβ2-MG | 52.31(68/130) | 92.67(139/150) | 75.93(207/280) | 69.15(139/201) | 86.08(68/79) |
| Uβ2-MG | 33.85(44/130) | 96.67(145/150) | 67.50(189/280) | 62.77(145/231) | 89.80(44/49) |
| UmAlb | 79.20(103/130) | 92.00(138/150) | 86.07(241/280) | 83.64(138/165) | 89.57(103/115) |
| 4 项联合检测* | 95.38(124/130) | 84.67(127/150) | 89.64(251/280) | 95.49(127/133) | 84.35(124/147) |

*:联合检测中,有 1 项或 1 项以上为阳性,即计为阳性。

3 讨论

糖尿病时,由于高血糖和糖基化终产物等因素的影响,患者存在广泛的血管内皮功能异常,可造成肾微循环障碍,蛋白滤过异常,出现蛋白尿的同时也会因肾小管 Hcy 代谢异常导致血清 Hcy 增高。肾脏不仅是 Hcy 的排泄器官,也是其代谢器官。正常肾脏可产生与肾小球滤过等量的 Hcy,使血液循环中的 Hcy 保持量的动态平衡。DN 时,随着尿蛋白的增加,肾细胞功能不断减退,继而出现 Hcy 代谢功能异常^[2-3]。

本研究结果显示,血清 Hcy 水平随着糖尿病组患者血清肌酐及 UmAlb 浓度的升高而上升,DN 组患者血清 Hcy 浓度明显高于对照组和糖尿病组。DN 组患者高 Hcy 的发生率明显高于糖尿病组。与 Salles 等^[4] 及 Ozdemir 等^[5] 的研究结果一致。本研究提示,血清 Hcy 浓度与 DN 病变的发生具有相

关性,是 DN 患者微血管病变的一个危险因素。

β2-MG 是一种小分子蛋白,相对分子质量为 11 800,因电泳图位于 β2 带而得名。它在新陈代谢过程中进入血液循环,能自由通过肾小球毛细血管壁,在正常情况下几乎全部被肾小管重吸收并分解。正常人 β2-MG 的合成及释放速度非常恒定,而且只经肾脏分解和排泄,昼夜变化很小,因此,它可作为评估肾小球及肾小管功能状态的指标^[6]。当肾小球滤过率降低时,Sβ2-MG 增高。当肾近曲小管轻微受损时,对 β2-MG 的重吸收下降,Uβ2-MG 浓度就升高^[7-8]。本实验数据显示,DN 组患者 Sβ2-MG 和 Uβ2-MG 浓度明显高于对照组和糖尿病组,DN 组患者 Sβ2-MG 和 Uβ2-MG 的阳性检出率明显高于糖尿病组,差异有统计学意义,从而也证实了 β2-MG 是肾小球和肾小管损伤灵敏和特异的指标,应用 β2-MG 测定 DN 患者早期

肾损害无疑具有重要意义。

UmAlb 是由肝脏分泌的一种蛋白质,带负电荷,由于肾小球滤过膜电荷选择性屏障的静电同性排斥作用,绝大多数 Alb 不能透过滤过膜,正常人通过毛细血管网滤入尿中的血浆清蛋白 99%被近曲小管重吸收,故尿液中几乎不含清蛋白,当肾小球滤过膜的通透性增加或肾小管对蛋白质的重吸收功能受损时,会引起明显蛋白尿;当肾小球轻度受损时,UmAlb 可明显升高。DN 早期病变以肾小球损害为主,UmAlb 的测定可反映肾小球的受损情况^[9-13]。从本研究结果可以看出,DN 组患者 UmAlb 的阳性检出率、准确性分别为 79.20%、86.07%,在单项检测中最高,且随着糖尿病病程的延长呈明显上升趋势。表明 UmAlb 能很好地反映肾小球滤过功能的轻微变化,是早期肾小球滤过功能减退的敏感指标。

本实验表明,单项指标诊断 DN 不能满足临床早期诊断的需要,而 4 项指标的联合检测大大提高了敏感性和准确性,且方便、快捷、无创伤,对 DN 的早发现、早治疗有极其重要的临床价值,值得推广应用^[14]。

参考文献

[1] 刘续春. 2 型糖尿病早期肾损害与血清同型半胱氨酸的关系[J]. 中国实用医药, 2011, 6(1): 97-98.

[2] 关悦. 同型半胱氨酸与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2011, 24(5): 547-549.

[3] Li J, Shi M, Zhang H, et al. Relation of homocysteine to early nephropathy in patients with Type 2 diabetes [J]. Clin Nephrol, 2012, 77(4): 305-310.

[4] Salles GF, Bloch KV, Cardoso CR. Mortality and predictors of mortality in a cohort of Brazilian type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2004, 27(6): 1299-1305.

[5] Ozdemir G, Ozden M, Maral H, et al. Malondialdehyde, glutathione, glutathione peroxidase and homocysteine levels in type 2 dia-

betic patients with and without microalbuminuria[J]. Ann Clin Biochem, 2005, 42(Pt 2): 99-104.

[6] Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, et al. Beta2-microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2004, 112(4): 195-200.

[7] 田卫东, 杨志娜, 崔征, 等. 监测血清同型半胱氨酸和尿 β_2 微球蛋白在原发性高血压早期肾脏损伤中的诊断价值[J]. 现代中西医结合杂志, 2011, 20(4): 487-488.

[8] 陈桂媛, 高鹏霞, 林涛. 血清 Hcy、hs-CRP 和尿 β_2 -m 联检对 DM2-N 的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24(2): 209-211.

[9] 孙慧博, 高伟, 刘继军. 糖尿病肾病的早期诊断方法研究进展[J]. 中国医药导报, 2011, 8(30): 11-12.

[10] Negrean M, Stirban A, Stratmann B, et al. Effects of low- and high-advanced glycation endproduct meals on macro- and micro-vascular endothelial function and oxidative stress in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Am J Clin Nutr, 2007, 85(5): 1236-1243.

[11] Wong WT, Wong SL, Tian XY, et al. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension[J]. J Cardio-vasc Pharmacol, 2010, 55(4): 300-307.

[12] Hashemipour S, Charkhchian M, Javadi A, et al. Urinary total protein as the predictor of albuminuria in diabetic patients[J]. Int J Endocrinol Metab, 2012, 10(3): 523-526.

[13] Lin L, Guo XZ, Li M. Analysis on relationship of Chinese medicine syndrome pattern with urinary albumin excretion rate and its related factors in early stage diabetic nephropathy[J]. Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi, 2010, 30(9): 912-914.

[14] Cho EH, Kim EH, Kim WG, et al. Homocysteine as a risk factor for development of microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. Korean Diabetes J, 2010, 34(3): 200-206.

(收稿日期: 2013-12-12)

(上接第 1115 页)

时的特异性(72.8%)明显升高,虽然敏感性降为 53.3%,但可以通过与 FPG 的联合检测来弥补,GHbA1c 与 FPG 联合检测用于 IGR 的筛查既保证了特异性(72.8%)又提高了敏感性(82.1%),具有最佳的筛查效果。

综上所述,以 OGTT 为金标准,ADA 推荐的 GHbA1c \geq 5.7%诊断糖尿病前期标准对广州健康体检人群具有高敏感性、低特异性的特点,可用于糖尿病前期的筛查,但不宜用于诊断。GHbA1c \geq 5.95%或 FPG \geq 5.6 mmol/L 者进一步行 GOTT 检测确诊是在本地区健康体检人群中筛查糖尿病前期的有效方法。

参考文献

[1] American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus[J]. Diabetes Care, 2014, 37(Suppl 1): S81-90.

[2] 中华医学会糖尿病学分会. 空腹血糖受损下限诊断切割点的建议[J]. 中华医学杂志, 2005, 85(28): 1947-1950.

[3] 沈雄文, 孙关忠, 裴敏丽, 等. 空腹和餐后 2h 血糖与糖化血红蛋白关联度的研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2083-2084.

[4] 吴炯, 邵文琦, 周琰, 等. 上海地区糖化血红蛋白一致性计划建立和结果初步评价[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(4): 370-372.

[5] 徐志伟, 张葵, 魏红霞. 南京市 35 家实验室糖化血红蛋白 A1c 检

测结果的初步调查[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(6): 406-409.

[6] 中华医学会检验分会, 卫生部临床检验中心, 中华检验医学杂志编辑委员会. 糖尿病诊断治疗中实验室检测项目的应用建议[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(1): 8-15.

[7] 胡丽敏, 毕艳, 李莉蓉, 等. 糖化血红蛋白切点和糖调节异常的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2009, 26(12): 812-814.

[8] 田慧, 李春霖, 方福生, 等. 糖化血红蛋白诊断糖尿病切点的横断面研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5): 375-380.

[9] 杨宏云, 徐国宾, 李海霞. HbA1c 对糖调节受损和 2 型糖尿病的诊断价值[J]. 临床检验杂志, 2012, 30(3): 193-195.

[10] 孟作龙, 李坤山, 方莹, 等. 糖化血红蛋白与糖调节受损血糖水平相关性的研究[J]. 中华糖尿病杂志, 2010, 2(1): 38-42.

[11] 熊陈岭, 刘扬, 李瑞炎, 等. 2 型糖尿病及糖调节受损诊断中的糖化血红蛋白切点分析[J]. 微循环学杂志, 2012, 22(4): 57-59.

[12] Wu S, Yi F, Zhou C, et al. HbA1c and the diagnosis of diabetes and prediabetes in a middle-aged and elderly Han population from northwest China (HbA1c)[J]. J Diabetes, 2013, 5(3): 282-290.

[13] Olson DE, Rhee MK, Herrick K, et al. Screening for diabetes and pre-diabetes with proposed A1C-based diagnostic criteria[J]. Diabetes Care, 2010, 33(10): 2184-2189.

(收稿日期: 2013-12-10)