

• 临床检验研究论著 •

多项生化检测指标对糖尿病肾病的早期诊断价值

姚碧婉

(广西梧州市中医医院检验科, 广西梧州 543002)

摘要:目的 探讨糖尿病肾病血清胱抑素 C(CysC)、视黄醇结合蛋白(RBP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)以及尿液微清蛋白(mALB)、转铁蛋白(TRF)的变化对糖尿病肾病(DN)的早期临床诊断价值。方法 根据尿蛋白排泄率(UAER)将确诊的 118 例糖尿病(DM)患者分为三组(单纯 DM 组, 早期 DN 组, 临床 DN 组), 应用免疫比浊法检测血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 以及尿液 β_2 -MG、TRF, 同时用酶法检测血清肌酐(Cr), 速率法检测尿素氮(Bun), 并进行统计学处理。结果 早期 DN 组、临床 DN 组 CysC、RBP、 β_2 -MG 和尿液 mALB、TRF 水平明显高于单纯 DM 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 而早期 DN 组 Cr、Bun 水平较单纯 DM 组略升高, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 临床 DN 组 Cr、Bu 明显高于单纯 DM 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 以及尿液 mALB、TRF 水平在 DN 患者早期显著升高, 对 DN 的早期诊断和监测有重要的临床价值。

关键词:血清胱抑素 C; 视黄醇结合蛋白; β_2 -微球蛋白; 尿微清蛋白; 尿转铁蛋白; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.14.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)14-1873-03

Values of multiple biochemical indexes in diagnosis of early diabetic nephropathy

Yao Biwan

(Department of Clinical Laboratory, Wuzhou Municipal Hospital of traditional Chinese Medicine, Wuzhou, Guangxi 543002, China)

Abstract:Objective To explore the diagnostic values of serum cystatin(CysC), retinol binding protein(RBP), β_2 microglobulin(β_2 -MG), and urine microalbumin(mALB) and transferrin(TRF) in the diagnosis of early diabetic nephropathy(DN). **Methods** 118 patients with diabetes mellitus(DM) were divided into three groups according to the urinary albumin excretion rate(UAER), simple DM group, early DN group and clinical stage DN group. The immunity turbidimetry method was applied to measure the serum CysC, RBP, β_2 -MG and urine mALB, TRF; the enzymatic method was applied to measure the serum Cr; the rate method was applied to measure the serum Bun. The detection results were analyzed statistically. **Results** serum CysC, RBP, β_2 -MG and urine mALB, TRF levels in the early DN group and the clinical stage DN group were significantly higher than those in the simple DM group, the differences had statistical significance($P < 0.05$). However, serum Cr and Bun levels in the early DN group were slightly higher than those in the simple DM group without statistically significant difference($P > 0.05$), serum Cr and Bun levels in the clinical stage DN group were significantly higher than those in the simple DM group with statistical difference($P < 0.05$). **Conclusion** Serum CysC, RBP, β_2 -MG and urine mALB, TRF levels in the patients with DN are significantly increased, which has the important clinical value for early diagnosing and monitoring DN.

Key words: CysC; RBP; β_2 -MG; U mALB; UTRF; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病引起的全身微血管病变在肾脏的表现, 可导致肾小球和肾小管病变, 引起肾功能不全, 最终导致肾衰竭、尿毒症。有研究表明^[1]在肾病初期可以实现逆转, 但一旦出现持续蛋白尿, 病情将无法得到有效控制直至死亡。因此早期诊断、治疗尤为重要。本文通过对糖尿病肾病患者血清胱抑素 C(CysC)、视黄醇结合蛋白(RBP)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和尿微清蛋白(mALB)、转铁蛋白(TRF)水平的测定, 探讨其在反映糖尿病早期肾功能损害的诊断价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选自本院 2011 年 10 月至 2013 年 7 月收治的符合 WHO 糖尿病诊断标准的 118 例 DM 患者, 排除原发性高血压、心力衰竭、泌尿系感染等疾病。其中男性 65 例, 女性 53 例, 年龄 31~73 岁。根据尿蛋白排泄率(UAER)将患者分为单纯糖尿病(DM)组(尿蛋白大于 30 mg/24 h)43 例, 早期 DN 组(尿蛋白 30~300 mg/24 h)41 例, 临床 DN 组(尿蛋白大于 500 mg/24 h)34 例。各组间性别、年龄差异无统计学意义。

1.2 标本采集 所有研究对象均禁食 10 h 后于次日早晨采集血标本, 采集后离心血清检测 CysC、RBP、 β_2 -MG、Cr、Bun。

同时留取 24 h 尿液作 24 h 尿蛋白定量, 清晨尿液作尿液 mALB、TRF。

1.3 检测方法 血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 检测采用免疫透射比浊法, Cr 检测采用酶法, Bun 检测采用速率法, 使用奥林巴斯 AU400 全自动生化分析仪测定, RBP 试剂由上海北加生化试剂有限公司提供, CysC、Cr、Bun 试剂由北京九强生物技术股份有限公司提供。尿液 mALB、TRF 应用德国西门子公司 BNP 特种蛋白仪测定, 是免疫散射比浊法, 使用原装进口试剂。

1.4 阳性判断 以 CysC > 1.5 mg/L; RBP > 70 mg/L; β_2 -MG > 3 mg/L; Cr > 103 μ mol/L; Bun > 8.3 mmol/L; mALB > 30 mg/L; TRF > 1.6 mg/L 为阳性标准。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件系统处理数据, 用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 CysC、RBP、 β_2 -MG、Cr、Bun 和尿液 mALB、TRF 水平比较 血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 和尿液 mALB、TRF

水平在三组患者之间差异均具有统计学意义($P<0.05$),而早期 DN 组 Cr、Bun 水平较单纯 DM 组略升高,差异无统计学意义($P>0.05$),临床 DN 组 Cr、Bun 水平较单纯 DM 组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 各组血清 CysC、RBP、 β_2 -MG、Cr、Bun 和尿液 mALB、

TRF 阳性检出率情况 在单纯 DM 组、早期 DN 组血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 和尿液 mALB、TRF 阳性检出率与同组的 Cr、Bun 阳性检出率比较,差异均有统计学意义($P<0.05$),但在临床 DN 组 CysC、RBP、 β_2 -MG、Cr、Bun 和尿液 mALB、TRF 阳性检出率差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 1 各组血清 CysC、RBP、 β_2 -MG、Cr、Bun 及尿 mALB、TRF 水平比较($\bar{x}\pm s$)								
组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	RBP(mg/L)	β_2 -MG(mg/L)	mALB(mg/L)	TRF(mg/L)	Cr(μ mol/L)	Bun(mmol/L)
单纯 DM 组	43	1.31 $\pm$ 0.69	59.23 $\pm$ 14.63	1.47 $\pm$ 0.66	8.5 $\pm$ 5.8	1.27 $\pm$ 0.85	78.25 $\pm$ 29.5	5.63 $\pm$ 1.39
早期 DN 组	41	1.99 $\pm$ 0.98 ^a	80.23 $\pm$ 16.92 ^a	3.28 $\pm$ 0.91 ^a	78.1 $\pm$ 39.5 ^a	2.96 $\pm$ 1.41 ^a	98.34 $\pm$ 30.56	6.19 $\pm$ 2.79
临床 DN 组	34	2.90 $\pm$ 1.55 ^{a,b}	107.57 $\pm$ 39.8 ^{a,b}	4.90 $\pm$ 2.09 ^{a,b}	696.2 $\pm$ 105.3 ^{a,b}	4.00 $\pm$ 2.49 ^{a,b}	135.24 $\pm$ 38.51 ^b	9.56 $\pm$ 2.15 ^b

^a: $P<0.05$,与单纯 DM 组比较;^b: $P<0.05$,与早期 DN 组比较。

表 2 各组 CysC、RBP、 β_2 -MG、Cr、Bun 及尿 mALB、TRF 阳性检出率情况[<i>n</i> (%)]								
组别	<i>n</i>	CysC	RBP	β_2 -MG	mALB	TRF	Cr	Bun
单纯 DM 组	43	7 (16.2)	6(13.9)	5(11.6)	4(9.3)	4(9.3)	1(2.3)	0(0)
早期 DN 组	41	26(63.4)	24(58.3)	23(56.1)	25(60.9)	22(53.6)	6(14.6)	5(12.1)
临床 DN 组	34	33(97.2)	33(97.2)	32(94.1)	34(100)	33(97.2)	33(97.2)	32(94.1)

3 讨 论

DN 是糖尿病主要的慢性并发症之一,其病理学改变为早期肾小球肥大,随病变进展,肾小球基膜增厚,系膜基质增宽,早期表现为肾小球滤过率(GFR)增高,继之 GFR 逐渐下降,出现微量蛋白尿^[2],进而水肿、高血压、肾功能不全,最终导致末期肾功能衰竭,是糖尿病主要的死亡原因之一。因此提高 GFR 的检测,尽早发现微量清蛋白尿,并对早期肾功能损伤做出评价,及时进行干预、治疗,可以稳定或逆转病情,避免肾衰竭的发生。菊酚清除率是目前测定 GFR 的金标准,由于菊酚是外源性物质,测定方法繁杂,故临床上多测定肌酐(Cr)、尿素氮(Bun)来间接反映肾小球滤过功能,但由于结果受多种肾外因素影响,在早期肾功能损害检测中敏感性较低,本文资料中血 Cr、Bun 在早期 DN 组的阳性检出率只有 14.6%、12.1%。只有当 GFR 下降到正常人的 50% 以下时,血 Cr、Bun 才有明显增高^[3],所以均不能作为评价肾脏早期损伤的理想指标。

CysC 是近年来报道反映 GFR 的理想内源性标志物,不受年龄、性别、饮食、炎症、胆红素、溶血、肿瘤及三酰甘油等因素的影响^[4]。血清中的 CysC 被肾小球自由滤过后,由近曲小管上皮细胞重吸收和降解,不再重新返回血液,肾小管上皮也不分泌,如果肾小球基底膜有轻微的改变,也使血中 CysC 浓度发生变化,而且随着病情加重而升高。检测结果显示 CysC 的敏感性高,其阳性检出率在单纯 DM 组、早期 DN 组与 Cr、Bun 的阳性检出率比较,差异均有统计学意义。提示了 CysC 比 Cr、Bun 更能敏感地反映肾小球滤过功能的受损,是评价早期肾功能受损的一个灵敏标志物^[5]。

RBP 主要由肝脏粗面内质网合成,在血液中 RBP 以复合物的形式转运视黄醇至机体组织,当 RBP 与细胞表面的 RBP 受体结合时,视黄醇进入细胞内,复合物解体,游离的 RBP 能自由滤过肾小球,其中 99.97 被近端肾小管上皮细胞重吸收并被分解供组织利用,当肾脏滤过功能和肾血流量降低时,导致全身体循环 RBP 的堆积而使血中 RBP 升高^[6]。当肾小管继发于肾小球病变后受累,使功能发生改变,可导致其重吸收功能减低,致尿 RBP 的浓度增高。本文中早期 DN 组 RBP 显著

高于单纯 DM,并随病情的进展进一步升高,在早期肾功能损害中,RBP 阳性检出率高达 58.3%。提示 RBP 敏感度较好,参与 DN 的发生、发展过程,可作为 DN 早期诊治及疗效判断的定期筛查及监测指标^[7]。值得注意的是由于 RBP 是肝脏合成,如果肝功能减退,如病毒性肝炎时,血中的 RBP 降低明显,会掩盖肾功能检测的真实性,但是尿液的 RBP 变化不大。

β_2 -MG 能自由通过肾小球滤过膜,滤过的 β_2 -MG 在近端肾小管几乎全被重吸收,吸收率达 99.92%,被重吸收的 β_2 -MG 在肾小管完全降解。DN 引起肾小球滤过膜受损,滤过功能下降,也使肾小管-间质发生病变,其重吸收功能受损,导致血中 β_2 -MG 水平升高,杨从茂^[8]研究认为 β_2 -MG 是比 Cr 更为敏感、准确、可靠反映肾功能早期损害的指标。本资料发现 β_2 -MG 在早期 DN 的水平及检出率较 Cr、Bun 高,与上述结果相符。

尿 mALB 是常规方法难以检出的一些尿蛋白,正常情况下尿液含量很低,在肾小球病变的早期,尿 mALB 就会轻微增加,出现时间早较,是肾脏疾病的早期诊断指标,其升高程度与肾小球受损程度有关。TRF 为单链糖蛋白,其主要功能是转运铁离子,带负电荷。正常情况下,肾小球滤过膜存在电荷选择性屏障,带负电荷 TRF 在静电作用下绝大部分不能通过滤过膜^[9]。但在 DN 早期肾小球滤过膜负电荷减少,导致电荷屏障受损,通透性增加,使带负电荷的 TRF 易通过肾小球滤过膜^[10],从而进入肾小囊并从尿中排泄。本文资料显示,早期 DN 组尿液 mALB、TRF 水平明显高于单纯 DM 组,其阳性检出率也明显高于同组的 Cr、Bun 阳性检出率。充分说明了尿液 mALB、TRF 在 DN 患者早期临床诊断中的作用。

综上所述,血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 以及尿液 mALB、TRF 可作为 DN 早期检测的敏感性指标,较 Cr、Bun 更敏感地反映肾功能早期损害的情况,对于 DN 的早期诊断和监测具有临床实用价值。

参考文献

[1] Steink JM,Sinaiko AR,Kramer MS,et al. The (下转第 1877 页)

3 讨 论

心力衰竭是各种心脏病进展的结局,对心力衰竭患者的心功能采取有效的客观指标进行评价有重要意义^[11]。BNP 广泛存在于心、脑、肺、肾等组织中,主要由心室肌分泌,是反映心、肾功能的敏感指标之一^[12]。BNP 主要有利尿、消除水钠潴留、抑制血管收缩肽的产生等作用,从而有效调节血管容量及动脉压变化^[13]。尿酸是嘌呤代谢的终产物,血清尿酸与多种心血管疾病密切相关,心力衰竭患者血清尿酸水平升高是疾病恶化及病死率增加的一个重要因素^[14]。本文对 84 例心力衰竭患者进行分析发现,患者血清 BNP 水平和血尿酸 UA 浓度高于对照组,且Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级组间血清 BNP 水平和血尿酸 UA 浓度依次递增,说明这种升高与心力衰竭严重程度相关。血清 BNP 与心功能分级具有良好正相关关系,同时,血尿酸 UA 与心力衰竭的严重程度呈正相关关系,说明在临床上进行动态监测血清 BNP 和血尿酸 UA 浓度有助于判断心力衰竭严重程度。本文还对不同基础疾病的心力衰竭患者 BNP 浓度和血尿酸 UA 浓度进行对比,结果显示不同基础疾病的心力衰竭患者血清 BNP 浓度和血尿酸 UA 浓度相似。进一步分析还可以发现,缺血型心力衰竭患者血清 BNP 水平和血尿酸 UA 浓度明显高于其他类型心力衰竭患者。缺血性心脏病患者高尿酸血症时,尿酸微结晶容易析出,沉积于血管壁,直接损伤血管内膜,尿酸能促进血小板黏附、聚集^[15-16]。急性左心衰组血清 BNP 和血尿酸 UA 浓度高于慢性心衰组,且急性左心衰组缓解时血清 BNP 和血尿酸 UA 浓度均显著下降。

综上所述,通过检测心力衰竭患者脑钠素水平和血尿酸浓度可以用于判定心力衰竭患者严重程度,测定血清脑钠素水平和血尿酸浓度有助于心力衰竭患者发病机理、病情严重程度和预后的判断,从而为指导临床治疗提供依据。

参考文献

[1] 卢永昕. 2013 年心力衰竭研究热点 [J]. 临床心血管病杂志, 2014, 30(4): 275-277.

[2] 李宏丽, 王小艳, 石卉, 等. 心力衰竭新标记物临床研究进展 [J]. 心脏杂志, 2014, 26(4): 484-490.

[3] Goonewardena SN, Gemignani A, Ronan A, et al. Comparison of hand-carried ultrasound assessment of the inferior vena cava and N-terminal pro-brain natriuretic peptide for predicting readmission after hospitalization for acute decompensated heart failure [J]. JACC, 2008, 1(5): 595-601.

[4] Turley AJ, Raja SG, Salhiyyah K, et al. Does cardiac resynchronization therapy improve survival and quality of life in patients with

end-stage heart failure? [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2008, 7(6): 1141-1146.

[5] Raveen Kandan S, Augustine D, Easaw J. Are we using BNP wisely? Audit of the utility of natriuretic peptide testing (NT-Pro-Bnp) in banes, Wiltshire and somerset for patients with suspected heart failure [J]. Heart, 2014, 100(Suppl 3): 24-25.

[6] Matthias P, Peter B, Hans R, et al. BNP-Guided vs Symptom-Guided Heart Failure [J]. Therapy, 2009, 301(4): 383-392.

[7] Flint KM, Allern LA, Pharm M, et al. B-Type natriuretic peptide predicts 30-day readmission for heart failure but not readmission for other causes [J]. J Am Heart Assoc. 2014, 3(3): Pii. E000806.

[8] Dahle DO, Jenssen T, Holdaas H, et al. Uric acid has a J-shaped association with cardiovascular and all-cause mortality in kidney transplant recipients [J]. Clin Transplant. 2014, 28(1): 134-140.

[9] Amaral FA, Costa VV, Tavares LD, et al. NLRP3 inflammasome-mediated neutrophil recruitment and hypernociception depend on leukotriene B (4) in a murine model of gout [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(2): 474-484.

[10] Lin H, Zhou Y, Xu G. Predictors for cardiac resynchronization therapy response [J]. Int Heart J. 2014, 55(3): 256-263.

[11] Pitt B. Multiple rennin-angiotensin-aldosterone-blocking agents in hear failure: how much is too much? [J]. Curr Heart Fail Rep, 2009, 6(2): 112-116.

[12] Singh TP, Almond C. Are angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers ineffective in children with dilated cardiomyopathy and heart failure [J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(10): 823.

[13] Tu R, Zhong G, Zeng Z, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with mild heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2011, 25(4): 331-340.

[14] Rickard J, Bassiouny M, Cronin EM, et al. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in patients with a non-left bundle branch block morphology [J]. Am J Cardiol, 2011, 108(11): 1576-1580.

[15] Arao K, Fujiwara T, Sakakura K, et al. Hyponatremia as a predictor for worsening heart failure in patients receiving cardiac resynchronization therapy [J]. Circ J, 2013, 77(1): 116-122.

[16] Lyon AR, Samara MA, Feldman DS. Cardiac contractility modulation therapy in advanced systolic heart failure [J]. Nat Rev Cardiol, 2013, 10(10): 584-598.

(收稿日期: 2014-01-18)

(上接第 1874 页)

early natural of nephropathy in Type 1 diabetes Predictors of 5-year urinary albumin excretion rate patterns in initially normoalbuminuric patients [J]. Diabetes, 2005, 54(7): 2164-2171.

[2] 南征, 高彦彬, 钱秋海. 糖尿病 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 173-174.

[3] 府伟灵, 徐克前. 临床生物化学检验 [M]. 5 版, 北京: 人民卫生出版社, 2012: 189-192.

[4] Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as new marker for noninvasive estimate on of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impanment Am [J]. Kidney Dis, 2000, 36(1): 29-34.

[5] 李莉, 刘凌云, 赵元明, 等. 测定血清胱抑素 C 在肾脏疾病中的诊断意义 [J]. 中华全科医学, 2011, 9(3): 457-458.

[6] 倪勇. 胱氨酸蛋白酶抑制 C 与视黄醇结合蛋白对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 7(34): 1894.

[7] 连连, 谷秀兰. 多种血清联合测定在糖尿病肾病中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(21): 2565-2568.

[8] 杨从茂. β_2 -微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(11): 1358-1359.

[9] 朱玮玮, 陈惠萍, 葛永纯, 等. 糖尿病肾病肾小球滤过膜超微结构改变及其与蛋白尿的关系 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2008, 17(5): 415-421.

[10] 曹丽华. 联合检测尿 TRF、NAG 及血 Cysc 对糖尿病肾病的早期诊断意义 [J]. 当代医学, 2011, 17(32): 34-35.

(收稿日期: 2014-01-18)