

• 综述 •

早期诊断标志物在糖尿病肾病临床诊断中的应用

龙晖¹综述,李玲²审校

(中国人民解放军第二六四医院医院:1.体检中心;2.检验科,山西太原 030001)

关键词:糖尿病肾病; 生物学标志物; 早期诊断**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2014.17.035**文献标识码:**A**文章编号:**1673-4130(2014)17-2348-02

糖尿病肾病是糖尿病临床常见的微血管并发症,是一种以糖尿病性肾小球硬化为主要表现的血管损害性肾小球病变。据相关统计显示大约有 30%~40% 的 2 型糖尿病患者最终会发展为糖尿病肾病^[1]。在美国,糖尿病肾病占终末肾功能衰竭疾病首位,约为 38%^[2];国内占 5% 左右并逐年上升,可见糖尿病肾病已成为临床危害人类健康的严重并发症之一。糖尿病肾病发病早期临床表现缺乏特异性,直至出现尿蛋白时患者病程一般已有 10 年以上,临幊上糖尿病肾病一旦出现持续性蛋白尿,肾功能损害病情往往已经不可逆转,最终发展至终末期肾衰竭^[3],因此对于糖尿病肾病的临床早期诊断尤为重要。糖尿病肾病是引发终末期肾病的常见病因之一,但是目前临幊尚缺乏可靠的反映糖尿病肾病发生、发展的实验室检测生物学标志物。随着近年来基因组学、代谢组学及蛋白质组学的飞速发展,为糖尿病肾病的生物标志物检测提供了新的研究思路和平台。国内外学者对糖尿病肾病的早期临幊诊断提出了多种实验室生物学标志物观察指标,现综述如下。

1 尿微量清蛋白

1982 年,国外有学者发现糖尿病患者中尿总蛋白处于正常范围内,但是尿清蛋白排泄显著增加,首先提出了尿微量清蛋白的早期诊断观点^[4]。尿微量清蛋白是由人体肝脏分泌的相对分子质量较小的负电荷蛋白质,由于肾小球滤过膜电荷具有选择性屏障作用,绝大多数微量清蛋白在正常情况下是不能透过的^[5];但是在糖尿病肾病早期肾小球受损,使得滤过膜的电荷选择性作用下降,血浆微量清蛋白在滤过压作用下能够透过滤过膜进入到原尿中,滤出微量清蛋白又很难被肾小管重吸收,因而使得尿中微量清蛋白浓度升高,即说明尿微量清蛋白水平能够反映出肾小球受损与否及受损程度^[6]。临幊上主要通过检测尿微量清蛋白排泄率来判断糖尿病时肾损伤程度,并作为分期的依据^[7]。尿微量清蛋白排泄率虽然已在糖尿病肾病早期诊断中得到充分肯定,但是因其测定方法会影响到 2 型糖尿病患者的尿微量清蛋白浓度,亦会延误糖尿病肾病早期检出。

2 胱抑素 C

胱抑素 C 是一种小分子非糖基化蛋白质,具有抑制胱氨酸蛋白酶的作用,循环血液中胱抑素 C 经肾小球滤过后几乎均被清除,是一种内源性的能够反映肾小球滤过率变化的标志物^[8]。血清胱抑素 C 浓度变化趋势与血清中肌酐浓度变化相同,呈显著相关性,阳性似然比为 5,阳性似然比为 0。初照成^[9]的研究发现,胱抑素 C 升高水平反映出 2 型糖尿病不同程度的肾损害,对糖尿病早期诊断以及肾损害程度评估具有重要价值。此外,在多项胱抑素 C 与其他糖尿病肾病早期诊断指标进行相关研究均显示,胱抑素 C 与其他指标相比,对肾小

球早期损害的检出灵敏度最高,已成临幊判断糖尿病肾功能早期受损的一项可靠标志物^[10-11]。

3 转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)

转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)是由 3 种结构相近、功能相似的生物活性因子组成的家族,化学本质是多肽类物质,TGF-β 至少有 6 个结构相关的分子(TGF-β1、TGF-β2、TGF-β3、TGF-β4、TGF-β5、TGF-β6),TGF-β1 是一种同型二聚体且性质稳定,它在多种组织和细胞内有表达,例如成纤维细胞、上皮细胞、骨骼及细胞外基质、各种组织细胞等。尤其在肾脏中的表达广泛,肾小管上皮、成纤维以及系膜细胞等受损时均会分泌 TGF-β1^[12]。它被认为是肾小管间质纤维化以及肾小球硬化病理机制中的一个最关键细胞因子。

有研究发现,在糖尿病肾病早期 TGF-β1 就已有明显升高现象^[13]。一些体外细胞培养研究亦发现,高糖培养基可使近曲小管内皮或者是肾小球上皮等多种细胞肥大,且这些细胞中 TGF-β1 mRNA 表达以及蛋白水平显著升高,进而引起基底膜增厚及细胞外基质过度积聚,破坏肾小球滤过膜的分子及电荷屏障作用^[14],最终产生肾小球硬化。

谢枫等^[15]对 54 例 2 型糖尿病患者血清、尿 TGF-β1 水平变化进行了相关研究,结果发现与正常对照组相比,微量清蛋白尿组血清 TGF-β1 水平明显升高;正常蛋白尿组与微量清蛋白尿组血 TGF-β1 水平亦存在明显差异。在正常蛋白尿组中随肾脏疾病的加重患者 24 h 尿 TGF-β1 已有明显升高;尿 TGF-β1 在微量清蛋白尿组中表达水平进一步升高。由此看出,血清、24 h 尿 TGF-β1 表达随糖尿病肾病的发生及病情进一步发展而逐渐增高,可作为临幊早期诊断糖尿病肾病的敏感指标。

4 α1 微球蛋白及 β1 微球蛋白

有研究表明,在部分糖尿病肾病患者中肾小管病变的出现有时会更早于肾小球病变。因此仅仅选择判断肾小球病变的相关检测指标作为糖尿病肾病的早期诊断的指标可能会延误病情。反映肾小管损伤的尿 α1、β1 微球蛋白、视醇结合蛋白等的检测也应对其进行研究,因为这些指标也可能用于糖尿病肾病早期诊断。

α1、β1 微球蛋白是由肝脏及淋巴细胞合成分泌的一种低分子蛋白质,可以自由通过肾小球滤过膜,其中 99% 能够被肾小管重吸收^[16]。当肾小管发生受损时,其重吸收 α1、β1 微球蛋白的能力显著下降,尿中水平明显升高。因此,α1、β1 微球蛋白是一项反映肾小管功能及其完整性的敏感性、特异性指标。有研究对 α1、β1 微球蛋白检测糖尿病肾病的敏感、特异性与尿微量清蛋白等其他指标相比,诊断准确率、特异性、敏感度高于尿微量清蛋白等其他指标,当尿蛋白检测显示为阴性时,

而 α_1 - β_1 微球蛋白检出异常, 提示在肾小球功能尚未出现明显损害前就可能已经存在肾小管和间质损害^[17]。

5 免疫球蛋白 IgG 和 IgM

IgG 多数以单体形式存在, 是机体血液中主要免疫球蛋白, 主要由脾脏和淋巴结合成, 不需通过肾小球滤过, 因此健康人尿液中的水平极低^[18]。日本有学者认为 IgG 升高范围与患者肾小球破坏程度呈正相关性, 且在糖尿病肾病早期, 微量清蛋白尿正常时 IgG 水平已有明显升高, 对早期糖尿病肾病诊断具有重要参考价值。IgG 中的 IgG4 带负电荷, 当出现电荷屏障受损时, 发现 IgG4 与清蛋白排泄率呈正相关性。IgG4 浓度、IgG4/IgG 比值可反映早期糖尿病肾病电荷屏障损害^[19], 对早期糖尿病肾病的诊断意义更大。

IgM 是相对分子质量较大的一种免疫球蛋白, 尿中 IgM 表达往往能够反映出严重的肾小球滤过屏障功能受损。Tofik 等^[20]对 139 例糖尿病患者进行了平均 18 年的长期随访, 发现患者生存率以及肾脏存活率与尿 IgM、清蛋白排泄有关。分层分析发现, 不同程度蛋白尿患者终末期肾病、心血管疾病的发生、病死率随尿 IgM 排泄的增多而风险明显增高(3 倍左右)。糖尿病肾病无论早期、晚期, 随着尿液 IgM 排泄增加, 患者的心血管病病死率以及发生肾衰的风险性均明显增加。

6 展望

糖尿病肾病标志物的研究对于临床早期诊断糖尿病肾病意义重大, 尽管目前研究发现许多具有潜在性价值的早期糖尿病肾病诊断标志物, 但其对糖尿病肾病进展的临床预测价值尚未通过循证医学实验证明。虽然蛋白质组学已初步在糖尿病肾病生物标志物研究中应用, 但仍存在较多的技术性问题, 如正常尿液蛋白含量低, 浓缩技术不完善^[21]; 对不同疾病尿液分析尚缺乏充分标准图谱等。但是随着现在技术的不断发展, 相信不久的将来, 人们必然可以找出更多更理想的糖尿病肾病早期诊断生物标志物, 发现更多与糖尿病肾病病理生理密切相关且可准确预测糖尿病肾病进展和严重程度的标志物^[22-25], 为糖尿病肾病早期诊断和临床治疗提供更多更具价值的生物学信息。

参考文献

- [1] Fioretto P, Bruseghin M, Berto I, et al. Renal protection in diabetes: Role of glycemic control[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(Suppl 4): S86-89.
- [2] 安玉. 糖尿病肾病的生物标志物[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014, 23(1): 63-67.
- [3] 杨莉亚, 刘必成. 糖尿病肾病诊断生物标志物研究新进展[J]. 东南大学学报: 医学版, 2010, 29(4): 469-472.
- [4] 刘红, 邢淑清, 赵红娟, 等. 尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶、尿微量清蛋白、尿 β_2 -微球蛋白、尿 α_1 -微量球蛋白检测对糖尿病肾病的早期诊断价值及临床意义[J]. 中国临床实用医学, 2010, 04(4): 161-162.
- [5] Babazono T, Ohta M, Nyumura I, et al. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict earlier decline in glomerular filtration rate in diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(8): 1518-1520.
- [6] Satchell SC, Tookey JE. What is the mechanism of microalbuminuria in diabetes: a role for the glomerular endothelium? [J]. *Diabetologia*, 2008, 51(5): 714-725.
- [7] Doi T, Mima A, Matsubara T, et al. The current clinical problems for early phase of diabetic nephropathy and approach for pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2008, 82(1): S21-S24.
- [8] Weinert LS, Prates AB, do Amaral FB, et al. Gender does not influence cystatin C concentrations in healthy volunteers [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(3): 405-408.
- [9] 初照成. 胫抑素 C 在 2 型糖尿病不同肾损害期的变化[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(11): 1070-1071.
- [10] 童俊容, 何凤, 罗正茂, 等. 血清 NGAL 和 Cystatin C 对糖尿病肾病早期诊断的意义研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(8): 810-812.
- [11] Fehrman-Ekhholm I, Seeberger A, Björk J, et al. Serum cystatin C: a useful marker of kidney function in very old people[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2009; 69(5): 606-611.
- [12] 丁曦. 早期糖尿病肾病痰湿证与生长转化因子、内皮素等相关性的研究[J]. 云南中医学院学报, 2014(1): 60-62.
- [13] Gao C, Chen G, Liu L, et al. Impact of high glucose and proteasome inhibitor MG132 on histone H2A and H2B ubiquitination in rat glomerular mesangial cells[J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 589474.
- [14] Hills CE, Squires PE. TGF-beta1-induced epithelial-to-mesenchymal transition and therapeutic intervention in diabetic nephropathy[J]. *Am J Nephrol*, 2010, 31(1): 68-74.
- [15] 谢枫. 血尿转化生长因子- β_1 对糖尿病肾病的早期诊断意义[J]. 海峡药学, 2009, 21(5): 145-146.
- [16] Parikh CR, Gyumlani GG, Carvounis CP. Screening for microalbuminuria simplified by urine specific gravity[J]. *Am J Nephrol*, 2002, 22(4): 315-319.
- [17] Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) and progression of chronic kidney disease[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4(2): 337-344.
- [18] Bakoush O, Segelmark M, Torffvit O, et al. Urine IgM excretion predicts outcome in ANCA-associated renal vasculitis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(5): 1263-1269.
- [19] Akinlade KS1, Arinola OG, Salimonu LS, et al. Circulating immune complexes, immunoglobulin classes (IgG, IgA and IgM) and complement components (C3c, C4 and Factor B) in diabetic Nigerians[J]. *West Afr J Med*, 2004, 23(3): 253-255.
- [20] Tofik R, Torffvit O, Rippe B, et al. Increased urine IgM excretion predicts cardiovascular events in patients with type diabetes nephropathy[J]. *BMC Med*, 2009, 7(1): 39.
- [21] 葛永纯. 代谢组学技术在糖尿病和糖尿病肾病研究中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2014, 23(1): 58-62.
- [22] 林鲁霞, 季虹, 荣海钦. 代谢组学及其在糖尿病研究中的应用[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30(1): 19-22.
- [23] 刘晓琴, 李明. 糖尿病肾病的早期诊断及预防[J]. 实用医技杂志, 2007, 14(30): 4201-4202.
- [24] 徐海燕, 戴春, 李霞, 等. 尿类黏蛋白在糖尿病肾病早期诊断的价值[J]. 临床荟萃, 2011, 26(3): 232-233.
- [25] 程苏琴, 朱美财, 李建标, 等. 尿特定蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2009, 16(4): 222-224.

(收稿日期: 2014-05-12)