

• 论 著 •

血清胱抑素联合尿肾损伤分子-1 检测在妊娠糖尿病早期肾损伤中的意义

唐劲松, 吴莉莉, 周正维
(东莞市大朗医院检验科, 广东东莞 523770)

摘要:目的 探讨血清胱抑素(CysC)联合尿肾损伤分子-1(KIM-1)在妊娠糖尿病(GDM)早期肾损伤中的意义。方法 该院产科门诊确诊的 GDM 患者 70 例纳入 GDM 组, 70 例孕检无异常孕妇纳入正常妊娠组, 分别在孕中期和孕晚期采集空腹血清和留取随机尿, 检测 CysC、血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和尿 KIM-1, 比较 2 组孕妇孕中期和孕晚期结果。结果 GDM 组孕中期和孕晚期 CysC、尿 KIM-1、Cr 均高于正常妊娠组同孕期孕妇, 差异有统计学意义($P<0.05$); GDM 组孕晚期 CysC、尿 KIM-1、BUN 高于 GDM 组孕中期, 差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 联合检测 CysC、尿 KIM-1 可早期发现 GDM 肾损伤。
关键词:胱抑素 C; 肾损伤分子-1; 妊娠糖尿病; 肾损伤
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.11.043 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)11-1578-02

Diagnostic value of the combined measuring of serum Cystatin C and urine kidney injury molecule-1 in gestationai diabetes mellitus patients with early renal injury

Tang Jinsong, Wu Lili, Zhou Zhengwei

(Department of Clinical Laboratory, Dalang Hospital of Dongguan City, Dongguan, Guangdong 523770, China)

Abstract: Objective To study the early diagnosis value of Cystatin C(CysC) and urine kidney injury molecule-1 (KIM-1) for renal injuries of gestational diabetes mellitus(GDM) patients. **Methods** A total of 70 patients with GDM were recruited in GDM group and 70 healthy pregnant women were recruited in control group, detected CysC, serum creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN) and KIM-1. The results of the two groups were compared and analyzed in different pregnant time. **Results** The levels of serum CysC, KIM-1 and Cr in GDM group were obvious higher than those in the control group, the differences were significant($P<0.05$). The levels of CysC, urine KIM-1, BUN of third trimester of pregnancy in GDM group were significant higher than those of the second trimester, the differences were significant($P<0.05$). **Conclusion** Joint detection of CysC and urine KIM-1 could detected renal damage of GDM early.

Key words: Cystatin C; kidney injury molecule-1; gestational diabetes mellitus; renal damage

妊娠糖尿病(GDM)是产科门诊常见的一种疾病,是指在妊娠期间发现的糖耐量异常,如不及时诊治,可导致一系列机体危害。高血糖与不良妊娠结局(HAPO)研究结果显示,随着血糖水平的升高,孕妇剖宫产率、妊娠高血压综合征、子痫、胎盘早剥、脑血管意外、肾损伤等发病风险也会增加^[1]。胱抑素 C(CysC)是目前临床常用于检测肾功能的一个指标,可反映早期肾损伤,对糖尿病肾病有较为敏感的检出率。尿肾损伤分子-1(KIM-1)被作为肾小管组织病理改变的预测指标,在反映肾损伤时,尿 KIM-1 都优于其他常规肾损伤指标^[2]。本研究联合检测 70 例 GDM 患者的 CysC 和尿 KIM-1 水平,探讨其在 GDM 中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 1~12 月本院产科门诊 2 146 例孕检孕妇,经 75 g 葡萄糖耐量试验(OGTT)确诊的 GDM 孕妇 70 例, GDM 诊断采用 2011 年美国糖尿病协会(ADA)推荐的诊断标准^[3]。70 例 GDM 患者纳入 GDM 组,年龄 21~38 岁,平均(28.6±5.3)岁,患者无糖尿病家族史,心血管、甲状腺及泌尿系统等影响肾功能的疾病;70 例孕检无异常孕妇纳入正常妊娠组,年龄 20~39 岁,平均(29.1±5.7)岁,两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 标本采集 两组患者按要求在孕期 24~<29 周(孕中期)、29~<36(孕晚期)采集空腹血清,留取随机尿。空腹血清

用于检测 CysC、血清肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN);随机尿用于检测尿 KIM-1。

1.3 检测方法 CysC 检测采用乳胶增强免疫比浊法, Cr 检测采用苦味酸法, BUN 检测采用脲酶-谷氨酸脱氢酶法,试剂盒为宁波美康生物技术有限公司产品,检测仪器为 Olympus AU640 型全自动生化分析仪;尿 KIM-1 采用定量酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂为美国 ADL 公司产品。所有检测操作严格按试剂盒和仪器说明书进行。

1.4 CysC 与尿 KIM-1 阳性判断标准 CysC 正常参考范围为 0.55~1.05 mg/L,大于 1.05 mg/L 判为阳性,尿 KIM-1 正常参考范围为 0~30 ng/mL,大于 30 ng/mL 判为阳性。CysC 与尿 KIM-1 有一项为阳性即判为联合检测阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 OGTT 筛查阳性率 2 146 例孕检孕妇共有 70 例 OGTT 筛查结果阳性,符合 GDM 诊断标准,发病率为 3.26%。

2.2 2 组被试 4 项检测指标的比较 GDM 组患者孕中期和孕晚期 CysC、尿 KIM-1、Cr 均高于正常妊娠组,差异有统计学意义($P<0.05$); GDM 组孕晚期 CysC、尿 KIM-1、BUN 高于 GDM 组孕中期,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

项目	2 组被试 4 项检测指标的比较($\bar{x}\pm s$)			
	GDM组($n=70$)		正常妊娠组($n=70$)	
	孕中期	孕晚期	孕中期	孕晚期
CysC(mg/L)	0.91±0.15*	1.08±0.23*△	0.71±0.11	0.73±0.12
尿 KIM-1(ng/mL)	2.47±1.03*	4.16±1.07*△	1.75±0.61	1.77±0.65
Cr(μmol/L)	62.45±9.93*	65.58±11.32*	54.78±7.82	53.64±7.91
BUN(mmol/L)	2.68±0.75	3.38±0.83*△	2.62±0.72	2.61±0.61

*: $P<0.05$, 与正常妊娠组同一孕期比较; △: $P<0.05$, 与 GDM 组孕中期比较。

2.3 CysC 与尿 KIM-1 单独检测与联合检测的阳性率比较
GDM 组 CysC 与尿 KIM-1 联合检测的阳性率高于 2 项指标单独检测的阳性率, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

检测方法	CysC 与尿 KIM-1 单独检测与联合检测的阳性率比较 [$n=70, n(\%)$]			
	GDM 组孕中期		GDM 组孕晚期	
	阳性	阴性	阳性	阴性
CysC	16(22.9)*	54(77.1)	22(31.4)*	48(68.6)
尿 KIM-1	21(30.0)*	49(70.0)	33(47.1)*	37(52.9)
联合检测	24(34.3)	46(65.7)	38(54.3)	32(45.7)

*: $P<0.05$, 与联合检测比较。

3 讨 论

GDM 是一种常见疾病, 可导致多种并发症, 对孕妇及胎儿产生严重危害^[4]。其中较严重的并发症包括肾损伤, 这可能与妊娠时血容量增加、高血糖引起血液黏稠度增加及高血糖促使血管活性物质的产生有关。目前对 GDM 提倡早发现, 早治疗, 降低并发症。由于传统检测肾损伤指标, 如尿常规蛋白定性、BUN、Cr 和尿酸对 GDM 早期肾损伤灵敏度较低^[5], 因此, 本研究对 GDM 孕妇孕中期、孕晚期进行 CysC、尿 KIM-1、Cr、BUN 检测, 探讨 CysC 联合尿 KIM-1 检测在 GDM 中的临床价值。

CysC 在人体内恒定产生, 在健康人体内浓度甚微, 肾功能损伤时其水平明显升高, 是反映肾小球滤过率的一种理想内源性指标^[6]。国内陈桂媛等^[7]研究表明 CysC 能敏感提示早期的肾损伤, 且 CysC 升高程度与肾功能损伤程度呈正相关。张继红^[8]研究认为, GDM 孕妇的 CysC 水平明显高于健康孕妇, 且 CysC 水平与诊断糖尿病的“金标准”——糖化血红蛋白(HbA1c)水平呈正相关。KIM-1 是一种跨膜蛋白, 在近期大鼠肾毒性试验研究中, 尿 KIM-1 被作为肾小管组织病理改变的预测指标, 并与传统的急性肾损伤(AKI)生物学标志物作比较, 发现在反应多肾损伤时, 尿 KIM-1 都优于 Cr 和 BUN, 尿 KIM-1 的受试者工作特征曲线(ROC)下面积范围为 0.91~

0.99, 而 Cr 为 0.73~0.85, BUN 为 0.79~0.90^[9]。
本研究对 2 146 例孕检女性进行 OGTT 筛查, 共有 70 例患者符合 GDM 诊断标准, 发病率为 3.26%, 与国内其他报道基本一致^[4]。本研究结果显示 GDM 组孕中期 CysC、尿 KIM-1、Cr 均明显高于正常妊娠组同期相应指标, 差异有统计学意义($P<0.05$), GDM 组晚期 CysC、尿 KIM-1、Cr、BUN 均高于正常妊娠组同期相应指标, 可见 BUN 对早期肾损伤检测的灵敏度不高。本研究结果显示 GDM 孕妇孕晚期尿 KIM-1 升高程度明显高于其他指标, 这表明尿 KIM-1 较其他指标能更好地反映肾损伤程度。本研究中 CysC 单独检测在 GDM 组孕晚期阳性率为 31.4%, 与国内其他报道 CysC 阳性率基本一致^[8]; 尿 KIM-1 单独检测阳性率为 47.1%, 两者联合检测阳性率为 54.3%, 可见联合检测 CysC 和尿 KIM-1 能降低 GDM 肾病发生漏诊率。
综上所述, CysC 联合尿 KIM-1 检测可提高 GDM 肾病诊断率, 在评估 GDM 早期肾损伤时具有重要作用。其检测结果为临床提供可靠诊断依据, 一旦发现阳性结果孕妇应及时干预和治疗, 做到优生优育, 降低孕妇及胎儿并发症风险。

参考文献

[1] HAPO Study Cooperative Research Group, Metzger BE, Lowe LP, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9): 1991-2002.
[2] 许琛, 王丽姝, 许碧华, 等. AKI 生物学标志物新进展[J]. 中国医学创新, 2013, 10(28): 162-164.
[3] Amer DA. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. Diabetes Care, 2013, 36(1): 11-66.
[4] 杨慧霞, 魏玉梅, 孙伟杰. 妊娠期糖尿病诊断标准的新里程碑[J]. 中华围产医学杂志, 2010, 13(3): 177-180.
[5] 陈勇, 魏云, 刘前程, 等. 24 小时尿微量清蛋白和血清胱抑素 C 联合检测在糖尿病肾损伤早期诊断中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 262-263.
[6] Ferguson MA, Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function[J]. Clin Chem, 2012, 58(4): 680-689.
[7] 陈桂媛, 高鹏霞, 林涛. 血清胱抑素 C 和血尿 β₂-微球蛋白对 2 型糖尿病早期肾损害的诊断价值[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(4): 231-233.
[8] 张继红. 尿微量白蛋白/肌酐和血清胱抑素 C 联合检测对妊娠期糖尿病患者早期肾功能评价的临床意义[J]. 中国医药导报, 2013, 10(6): 15-16.
[9] Vaidya VS, Ozer JS, Dieterle F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in preclinical biomarker qualification studies[J]. Nat Biotechnol, 2010, 28(5): 478-485.

(收稿日期: 2015-01-28)

(上接第 1577 页)

[5] 冯艺, 颜丙玉, 张丽, 等. 山东省法定传染病报告系统乙型病毒性肝炎报告病例临床分类复核结果分析[J]. 现代预防医学, 2013, 40(14): 2714-2716.
[6] 陈宝, 李辉, 刘明斌, 等. 南昌市 2005~2011 年乙型病毒性肝炎流行特征及趋势分析[J]. 南昌大学学报: 医学版, 2013, 53(7): 66-69.

[7] 符振旺, 孙莲英, 曾雪霞. 海南省特殊人群乙型病毒性肝炎血清学调查分析[J]. 现代预防医学, 2012, 39(23): 6285-6287.
[8] 胡记妹, 张栋武, 曾军荣, 等. 乙肝患者 HBV-DNA 含量与性别、年龄的关系研究[J]. 中国医药导报, 2009, 6(5): 121-122.

(收稿日期: 2015-02-28)