

• 论 著 •

血清 AAG 和 Hcy 与 2 型糖尿病肾病的关系

刘金昌¹, 史桂香¹, 于桂军², 李玉红¹

(1. 河北省盐山县人民医院检验科, 河北盐山 061300; 2. 沧州市中心血站, 河北沧州 061000)

摘要:目的 探讨血清 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白(AAG)和同型半胱氨酸(Hcy)水平在 2 型糖尿病肾病不同肾损害期的应用价值。方法 收集本院 2013 年 1~12 月住院的 2 型糖尿病患者 128 例, 根据 24 h 尿白蛋白排泄率(UAER)的不同分为单纯 2 型糖尿病组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组, 并选择同期健康体检者 80 例作为健康对照组, 分别检测血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和 Hcy 水平, 并对检测结果进行统计分析。结果 单纯 2 型糖尿病组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组血清 AAG、Hcy 水平有明显差异, 差异有统计学意义($P < 0.05$), UAER 与血清 AAG 水平呈正相关($r = 0.673, P < 0.05$), 与 Hcy 水平呈正相关($r = 0.35, P < 0.05$)。结论 联合检测血清 AAG、Hcy 对早期糖尿病肾病的诊断、以及评估糖尿病肾损伤程度具有重要意义。

关键词: $\alpha 1$ 酸性糖蛋白; 同型半胱氨酸; 2 型糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.040

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)14-2043-02

the Value of serum cystatin C and Homocysteine in different stage of renal damage in type 2 diabetes

Liu Jinchang¹, Shi Guixiong¹, Yu Guijun², Li Yuhong¹

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Yanshan County, Yanshan, Hebei 061300, China;

2. Center Blood bank of Cangzhou City, Cangzhou, Hebei 061000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of serum $\alpha 1$ acid glycoprotein(AAG) and Homocysteine(Hcy) in different stage of renal damage in type 2 diabetes(T2DM). **Methods** a total of 128 patients with T2DM were recruited from January 2013 to October 2013, According to 24 h urinary albumin excretion rate (UAER) were divided into the first group, the second and third groups, and choose 80 healthy cases over the same period as the normal control group. Serum AAG, Hcy, creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) were detected, the test results were analyzed statistically. **Results** There were significant differences in type 2 diabetes mellitus group, early diabetic nephropathy group, clinical diabetic nephropathy group of the serum AAG, Hcy levels($P < 0.05$), there were positively correlated ($r = 0.673, P < 0.05$) between UAER and serum AAG levels, and were positively correlated ($r = 0.35, P < 0.05$) between UAER and Hcy levels. **Conclusion** Combined detection of serum AAG, Hcy have a significant for early diagnosis of diabetic nephropathy and assessing the degree of renal injury in diabetes.

Key words: $\alpha 1$ acid glycoprotein; Homocysteine; type 2 diabetes

糖尿病肾病(diabetic nephropath, DN)是糖尿病最常见的慢性微血管并发症之一, 其患病率有逐渐增高的趋势, 是糖尿病致死的主要原因之一。DN 的进程较长, 早期无明显的临床表现, 因此, 早期发现和治疗 DN, 对延缓糖尿病患者肾脏疾病的进展尤为重要。目前临床和实验室的标志物不能很好的预测出 DN 的发展进程, 对临床 DN 的诊断带来较大的困扰, 本研究旨在对 2 型糖尿病(type 2 diabetes, T2DM)肾病患者血清 $\alpha 1$ 酸性糖蛋白($\alpha 1$ acid glycoprotein, AAG)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)进行测定, 探讨二者与糖尿病肾病不同肾损害期的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收治 2013 年 1~12 月在本院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 128 例, 诊断均依据 WHO 1999 年糖尿病诊断标准, 其中男 61 例, 女 67 例, 中位年龄 56 岁。按尿微量白蛋白排泄率(UAER)值分为 3 组: 单纯 T2DM 组 UAER < 30 mg/24 h, 早期 DN 组 UAER $30 \sim 300$ mg/24 h, 第三组为临床 DN 组 UAER > 300 mg/24 h。健康体检者 80 例作为对照组, 中位年龄 45 岁, 男性 42 例, 女性 38 例, 无糖尿病、心脑血管病、肝病、肾病等疾患, 无高血压及 DM 家族史。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 所有受试者留取晨起 8:00 至次日 8:00 内 24 h 尿, 收集于容器内, 并加入防腐剂。所有受试者禁食 12 h 后, 采清晨空腹静脉血 3 mL, 分离血清待检, 室温 2 h 内检测完毕。

1.2.2 方法 采用蛋白散射比浊法检测尿微量白蛋白(MALB)总量, 计算出 UAER; 用日立 7600 生化分析仪检测血清 Cr、BUN, 用颗粒增强透射免疫比浊法检测血清 AAG、Hcy。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计分析, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间均数比较采用单因素方差分析。两变量间相关关系采用 Pearson 分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

各糖尿病组 UAER 水平分别是 (15.24 ± 10.83) 、 (198.71 ± 63.08) 、 (1025.36 ± 495.47) mg/24 h, AAG 水平分别是 (0.83 ± 0.28) 、 (1.44 ± 0.51) 、 (3.05 ± 0.51) g/L, Hcy 水平分别是 (9.8 ± 2.1) 、 (15.6 ± 4.6) 、 (36.4 ± 6.2) μ mol/L, 均明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。各组 Cr、BUN 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 对照组和各糖尿病组 UAER、Hcy、Cr、BUN 检测结果(̄x±s)

组别	n	UAER(mg/24 h)	AAG(g/L)	Hcy(μmol/L)	Cr(μmol/L)	BUN(mmol/L)
单纯 T2DM 组	35	15.24±10.83*	0.83±0.28*	9.80±2.10**	85.81±22.15	6.25±2.04
早期 DN 组	38	198.71±63.08**	1.44±0.51**	15.60±4.60**	105.60±34.60	8.13±2.64
临床 DN 组	55	1 025.36±495.47**	3.05±0.49**	36.40±6.20V**	226.40±76.21*	35.73±8.24*
对照组	80	5.20±2.46	0.43±0.15	2.80±1.10	72.8±20.84	5.23±1.84

*:P<0.05, **:P<0.01,与对照组比较。

相关分析表明,UAER 与血清 AAG 水平呈正相关($r=0.673, P<0.05$),与 Hcy 水平呈正相关($r=0.35, P<0.05$),血清 Cr、BUN 水平与 UAER 无明显相关。

3 讨 论

近年来,由于饮食习惯不合理,糖尿病尤其是 T2DM 的发生率逐渐增加,DN 是其主要并发症之一,多数学者认为 DN 的发病与多种机制有关,其中之一的炎症学说^[1]普遍被学者所关注。炎症因子可通过多种途径导致肾损伤,通过氧化应激反应,使 LDL 氧化为 OX-LDL,不仅增强单核细胞对血管内皮细胞的黏附和浸润,还可以通过糖基化和脂化终产物修饰血管蛋白,促进动脉硬化发生发展,或者可以通过炎症源性因子刺激血管内皮因子释放,导致肾小球系膜细胞增生,肾小球内皮细胞通透性增加,最终引起组织损伤^[2]。

以往国内外均以 UAER 作为早期 DN 诊断的金标准^[3],但其特异性及敏感性最近受到广泛质疑。有研究报道,非糖尿病患者有某些不良嗜好,如吸烟,均可在其尿液中检测到 MALB^[4]。一项前瞻性研究发现,伴有 MALB 的 T2DM 患者中,只有 6% 最终进展到 DN,而进入 DN 期的患者当中有 56% 发生 DN 缓解,尿中检测不到 MALB^[5]。因此,众多学者致力于研究探索各种用于反映糖尿病不同肾损害阶段的敏感性、特异性指标作为 T2DM 肾病早期诊断的标志物。

AAG 是由肝细胞产生的急性时相反应蛋白,相对分子质量约为 $(41\sim43)\times10^3$,健康人血清中含量很低,主要由巨噬细胞和粒细胞产生。AAG 在处于结合状态下一般不具有生物学活性,在机体感染产生炎症刺激作用下,AAG 不断释放成有活性的蛋白,具有结合药物、参与细胞免疫反应的作用^[6]。AAG 在健康人尿液中含量较低,因此少有关于 AAG 在早期 DN 诊断中的报道。Jain 等^[7]通过蛋白质组学研究发现 AAG 丰度在 DM 和健康人尿液中存在明显差异,且 AAG 升高往往伴有 MALB 的升高。

血清 Hcy 是一种反应性血管损伤氨基酸,与糖尿病大血管和微血管病变的发生和发展存在着密切联系。以往研究结果表明,血清 Hcy 水平与 24 h 尿微量白蛋白发生危险性有关^[8]。Kassab 等^[9]认为 Hcy 代谢障碍导致的 hHcy 间接促进了尿微量白蛋白的产生。同时,尿微量白蛋白及血清 Hcy 水平随 DN 疾病进展逐渐升高,DN 疾病不断进展最终导致 Hcy 代谢障碍。

本研究发现,单纯 T2DM 组、早期 DN 组、DN 组血清 AAG、Hcy 水平明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),并随 DN 的进展,血清 AAG、Hcy 水平逐渐升高。提示 T2DM 患者血清 AAG 水平对早期 DN 诊断有一定的意义。

血清 Cr、BUN 在 DN 早期变化不明显,仅在临床 DN 期其水平才明显升高,DN 期两者水平明显高于对照组,差异有统

计学意义($P<0.05$)。提示由于肾脏储备和代偿功能,在早期肾损害时,检测血清 Cr、BUN 的意义不大。相关分析表明,UAER 与血清 AAG 水平呈正相关($r=0.673, P<0.05$),与血清 Hcy 水平呈正相关($r=0.35, P<0.05$),血清 Cr、BUN 水平与 UAER 无明显相关。另外有报道^[10]认为应激状态下可导致血清 AAG 水平的升高,本实验在分组时尚未考虑上述因素,因此血清 AAG 和 Hcy 对 DN 的诊断效能尚需进一步研究。

综上所述,在 DN 早期,随着 UAER 逐渐升高,血清 AAG、Hcy 水平不断升高,表明 UAER 与血清 AAG、Hcy 有密切关系,间接证明血清 AAG、Hcy 与 DN 的发生、发展有关。因此,联合检测血清血清 AAG、Hcy 对早期 DN 的诊断、以及评估糖尿病肾损伤程度具有重要意义。但两者是如何在 DN 疾病的进展中相互作用尚需进一步探讨。

参考文献

[1] Reinhard M, Erlandsen E J, Randers E. Biological vaeiation of cystatin C and creatinine[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2009, 69(8): 831-836.

[2] 贾安奎, 刘彦轩. 2 型糖尿病微血管病变患者细胞因子及急性时相反应蛋白测定的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2007, 28(3): 267-268.

[3] American Diabetes Association. Diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2002, 25(Suppl1): S85-95.

[4] Pinto-Sietsma SJ, Mulder J, Jannssen WM, et al. Somkinng is related to albuminuria and abnormal renal function in nondiabetic persons[J]. Ann Intern Med, 2000, 133(8): 585-591.

[5] Tabaei BP, Al-Kassab AS, Ilag LL. Does microalbmniuria predict diabetic nephropathy[J]. Diabtets Care, 2001, 24(9): 1560-1566.

[6] Fournier T, Medjoubi NN, Porquet D. Alpha-1-acid glycoprotein [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1482(1/2): 157-171.

[7] Jain S, Rajput A, Kumar Y, et al. Proteomic analysis of urinary protein markers for accurate prediction of diabetic kidney disorder [J]. J Assco Physicians India, 2005, 53(5): 513-520.

[8] 何雪梅, 蒋洪敏. 血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 及尿微量白蛋白联合检测在糖尿病早期肾病中的意义[J]. 实用预防医学, 2010, 17(1): 41-43.

[9] Kassab A, Ajmit, Issaoui M, et al. Homocysteine enhances LDL fatty acid peroxidation, promoting microalbuminuria in type 2 diabetes[J]. Ann Clin Biochem, 2008, 45(5): 476.

[10] 方乐, 姜碧霞, 黄自坤, 甘华侠, 李俊明. T2DM 患者尿 a1 酸性糖蛋白水平变化及与糖尿病肾病的关系[J]. 山东医药, 2012, 52(1): 18-19.