

• 论 著 •

尿微量清蛋白、 β_2 微球蛋白、血清胱抑素 C 在早期糖尿病肾病的临床诊断价值

刘田林

(山东省煤矿泰山疗养院, 山东泰安 271000)

摘要:目的 探讨尿微量清蛋白(mAlb)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血清胱抑素 C(CysC)在早期糖尿病肾病(DN)临床诊断中的价值。方法 选择该院 2013 年 1 月至 2014 年 12 月收治的 64 例早期 DN 患者(DN 组)、68 例无肾病糖尿病患者(NDN 组)、55 例健康体检者(对照组)为研究对象。采用免疫比浊法测定 3 组的血清 CysC、 β_2 -MG 水平和晨尿 mAlb 水平,并分析 3 个指标诊断 DN 的效能。结果 DN 组血清 CysC、 β_2 -MG 水平和尿 mAlb 水平均高于 NDN 组 and 对照组,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。DN 组血清 CysC、 β_2 -MG、mAlb 的阳性检出率分别为 81.3%、53.1%、76.6%,显著高于 NDN 组的 1.5%、2.9%、4.4%,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。CysC、 β_2 -MG、mAlb 诊断 DN 的特异度分别为 81.3%、53.1%、76.6%。CysC、 β_2 -MG、mAlb 诊断 DN 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.899、0.751、0.861,其中血清 CysC 的 AUC 最高。结论 mAlb、 β_2 -MG、CysC 均可用于 DN 的早期诊断,其中血清 CysC 的灵敏度、特异度、诊断效率最好。

关键词:糖尿病肾病; 胱抑素 C; 尿微量清蛋白; β_2 微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.08.024

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)08-1074-03

The value of urine albumin, β_2 -microglobulin and cystatin C in the early diagnosis of diabetic nephropathy

LIU Tianlin

(Taishan Coal Sanatorium, Taian, Shandong 271000, China)

Abstract: Objective To investigate the value of Serum cystatin C(CysC), urine albumin(mAlb), and β_2 -microglobulin(β_2 -MG) in the early diagnosis of diabetic nephropathy(DN). **Methods** 64 cases of patients with early DN (DN group), 68 diabetic patients without nephropathy (NDN group), and 55 healthy volunteers (control group) in our hospital from January 2013 to December 2014 were selected as study subject. The serum CysC, β_2 -MG and morning urine mAlb levels of three groups were detected by immunonephelometry, and the energy efficiency of three indexes in DN diagnosis were analyzed. **Results** The serum CysC, β_2 -MG and morning urine mAlb levels of DN group were significantly higher than NDN group and control group ($P < 0.05$). The positive rate of serum CysC, β_2 -MG and morning urine mAlb levels of DN group were 81.3%, 53.1% and 76.6%, respectively, which were significantly higher than the positive rate of NDN group (1.5%, 2.9%, and 4.4%) ($P < 0.05$). The specificity of serum CysC, β_2 -MG and morning urine mAlb levels of DN group were 81.3%, 53.1%, 76.6%. The area under the ROC curve of CysC, β_2 -MG and morning urine mAlb in DN diagnostic were 0.899, 0.751, and 0.861. The diagnostic efficiency of serum CysC was highest. **Conclusion** The detection of CysC, β_2 -MG, and morning urine mAlb could be used to DN early diagnosis. The sensitivity, specificity and efficient diagnosis of serum CysC were the best.

Key words: diabetic nephropathy; Cystatin C; microalbuminuria; β_2 -microglobulin

糖尿病肾病(DN)为糖尿病的慢性微血管并发症,患者早期无明显临床症状,易发生漏诊和误诊^[1]。因此,对其进行早期诊断非常重要。肾小球滤过率(GFR)是当前评估患者肾脏功能最重要和直接的指标,通常通过患者血清肌酐(SCr)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、内生肌酐清除率(Ccr)等来评估 GFR 水平,但临床研究却发现这些指标易受患者性别、年龄、并发症等的影响,灵敏度和准确性不佳^[2]。尿微量清蛋白(mAlb)是当前临床诊断早期 DN 常用的方式,具有较高的敏感性,但其稳定性不高^[3]。随着医学诊断研究的深入,研究人员发现血清胱抑素 C(CysC)可敏感、可靠的反映人体 GFR 的变化^[4]。因此,本文探讨了 CysC、mAlb、 β_2 -MG 3 个指标在早期 DN 诊断中的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 1 月至 2015 年 6 月本院收治的 132 例 2 型糖尿病患者,患者符合 1999 年 WHO 关于 2 型糖尿病的诊断标准,且尿蛋白均为阴性^[5]。排除有原发性肾病史、严重心功能不全、高血压、肝胆疾病、泌尿系感染、恶性肿瘤等

疾病的患者。将尿清蛋白排泄率(UAER)在 30~300 mg/24 h 的 64 例患者归入早期糖尿病肾病组(DN 组),其中男 39 例,女 25 例,年龄 36~76 岁,平均(42.6±5.9)岁,糖尿病病程 4~10 年;将 UAER<30 mg/24 h 的 68 例患者归入无肾病糖尿病组(NDN 组),其中男 41 例,女 27 例,年龄 34~77 岁,平均(43.5±5.4)岁,糖尿病病程 5~11 年;并选择与两组年龄匹配的 55 位健康体检者作为对照组,其中男 31 例,女 24 例,年龄 34~77 岁,平均(44.1±6.5)岁。

1.2 检测方法 3 组研究对象晚间 22:00 后禁饮禁食,次日清晨空腹下取肘静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,以免免疫比浊法用 OLYMPUS AU5400 型全自动生化分析仪测血清 CysC、 β_2 -MG 水平。CysC>1.2 mg/L 为阳性; β_2 -MG>2.2 mg/L 为阳性。3 组研究对象同时取其晨尿 10 mL,2 000 r/min 离心 10 min,取上清液,以免免疫比浊法用 OLYMPUS AU5400 型全自动生化分析仪测尿 mAlb 水平;mAlb>30 mg/L 为阳性。

1.3 评价指标 灵敏度= $a/(a+c) \times 100\%$,特异度= $d/(b+$

d)×100%，准确度=(a+d)/(a+b+c+d)×100%，阳性预测值=a/(a+b)×100%，阴性预测值=d/(c+d)×100%。a：真阳性数；b：假阳性数；c：假阴性数；d：真阴性数。

1.4 质量控制 检测前对患者及标本进行确认，检测均有同一组检测师完成；所用检测试剂均为同一批次，仪器为同一台仪器，且检测时完全按试剂盒及仪器的操作进行；并对结果进行审核。

1.5 统计学处理 以 SPSS17.0 对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间均数的比较采用 *t* 检验；计数资料用率(%)表示，组间率的比较采用 χ^2 检验。指标的诊断效能以 ROC 曲线进行检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 水平比较 DN 组、NDN 组血清 CysC、β₂-MG 水平和尿 mAlb 水平均显著性高于对照组，且差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。DN 组血清 CysC、β₂-MG 水平和晨尿 mAlb 水平显著高于 NDN 组，且差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 3 组血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 水平比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	<i>n</i>	CysC	β ₂ -MG	mAlb
DN 组	64	2.19±0.89*#	3.41±1.69*#	37.84±16.42*#
NDN 组	68	1.32±0.74*	2.11±0.78*	21.76±12.63*
对照组	55	0.87±0.68	0.42±0.15	15.38±6.82

注：与对照组比较，* *P* < 0.05；与 NDN 组比较，# *P* < 0.05。

2.2 3 组血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 指标阳性检出率比较 血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 在 DN 组阳性检出率分别为 81.3%、53.1%、76.6%，显著高于 NDN 组的阳性检出率(1.5%、2.9%、4.4%)，且差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 3 组血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 指标阳性检出率比较[n(%)]

组别	<i>n</i>	CysC	β ₂ -MG	mAlb
DN 组	64	52(81.3)*	34(53.1)*	49(76.6)*
NDN 组	68	1(1.5)	2(2.9)	3(4.4)
对照组	55	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)

注：与 NDN 组比较，* *P* < 0.05。

2.3 血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 指标诊断效能比较 血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 指标诊断能效结果，可以看出血清 CysC 的灵敏度和特异度最高。见表 3。

表 3 血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 指标诊断能效比较(%)

指标	阳性预测值	阴性预测值	灵敏度	特异度
CysC	98.1	84.8	81.3	98.5
β ₂ -MG	94.4	68.8	53.1	97.1
mAlb	94.2	81.3	76.6	95.6

2.4 血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 指标诊断 DN 的 ROC 曲线分析 血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 指标诊断 DN 的 ROC 曲线图见图 1，3 个指标 ROC 曲线面积(AUC)分别为 0.899、0.751、0.861。

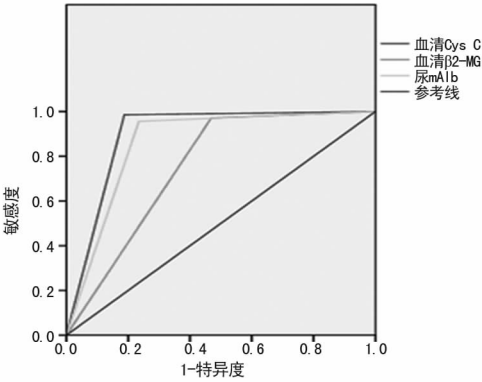


图 1 血清 CysC、β₂-MG 及尿 mAlb 指标诊断 DN 的 ROC 曲线分析

3 讨 论

糖尿病患者机体长期处于代谢紊乱中，肾小球易发生微血管病变和动脉硬化等病变。糖尿病患者肾脏病变过程可分为五期：Ⅰ期，肾脏肥大、肾小球高滤过；Ⅱ期，基底膜增厚，尿 mAlb 水平正常或运动后升高；Ⅲ期，持续性微量清蛋白尿期；Ⅳ期，显性蛋白尿期；Ⅴ期，肾衰竭期(终末期)。患者肾脏病变发展到Ⅳ期，肾功能将不可逆转，这是导致患者死亡的最重要原因^[6]。统计数据显示，5%~20%的糖尿病患者会在发病 10 年后出现 DN^[7]。DN 患者在早期无明显临床症状，很难发现，易出现漏诊和误诊，因此对患者进行早期筛查非常重要。患者肾组织活体检查可灵敏、准确的对肾脏病理变化进行确认，但该方法固有的有创伤性使其无法普及^[8]。早期 DN 患者血尿素氮、SCr 水平仍处于正常水平范围内，无法对 DN 的病变情况进行反映，CCr 等内源性标志物易受炎症反应、肌肉含量、感染等因素影响，无法准确反映患者肾小球滤过功能^[9]。因此，寻找具有高灵敏度、特异度的 DN 诊断标志物，对 DN 的诊治具有重要意义。

CysC 是一种低相对分子质量的胱氨酸蛋白酶抑制剂，在机体中具有比较恒定的合成速率，受患者年龄、性别、肌肉量、炎症、肝功能等因素的影响小，可作为反映患者肾小球滤过功能受损的内源性标记物，具有很好的特异度和灵敏度^[10]。肾脏是清除 CysC 的惟一器官，经肾小球自由滤过的 CysC 几乎全部被近曲小管细胞吸收并分解^[11]。因此 CysC 可很好的反映患者 GFR、肾脏滤过功能的变化。本组中，DN 组患者血清 CysC 水平显著高于 NDN 组和对照组，且差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，提示了患者肾脏功能出现损害后，CysC 水平显著升高。NDN 组，虽然尿蛋白为阴性，但患者 CysC 水平显著高于对照组，且差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，说明糖尿病患者在尿蛋白阴性时，即出现了肾脏功能损伤。

β₂-MG 是一种低相对分子质量蛋白质，存在于体细胞的细胞膜上，可经肾小球自由滤过，尿液中 99%的 β₂-MG 可被近曲小管细胞吸收和分解，因此患者血清中 β₂-MG 水平很低^[12]。β₂-MG 主要经肾脏代谢，β₂-MG 水平和 GFR 密切相关，可作为评估患者 GFR 敏感性指标，但其易受其他因素影响而增大，因此 β₂-MG 的特异度较差^[13]。本研究中，DN 组患者血清 β₂-MG 水平显著高于 NDN 组和对照组，且差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，提示了患者肾脏功能出现损害后，β₂-MG 水平显著升高。NDN 组，虽然尿蛋白为阴性，但患者 β₂-MG 水平显著高于对照组，且差异具有统计学意义(*P* < 0.05)，说明糖尿病患者在尿蛋白阴性时，即出现了肾脏功能损伤。

正常状态下，清蛋白无法通过肾小球的滤过膜，因此患者

尿液中的清蛋白水平很低。但患者发生代谢紊乱、炎性反应、免疫损伤等后,肾小球滤过膜的静电排斥力下降,经肾小球滤过的清蛋白量明显升高^[14]。因此,尿 mAlb 可作为反映糖尿病患者肾损伤的敏感指标^[15]。当前,临床采用尿 mAlb 水平变化来判断患者肾损害程度,并作为 DN 分期的标准。本组中,DN 组患者尿 mAlb 水平显著高于 NDN 组和对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),提示了患者肾脏功能出现损害后,尿 mAlb 水平显著升高。NDN 组,虽然尿蛋白为阴性,但患者尿 mAlb 水平显著高于对照组,且差异具有统计学意义($P<0.05$),说明糖尿病患者在尿蛋白阴性时,即出现了肾脏功能损伤。进一步诊断能效分析显示:血清 CysC、 β_2 -MG、mAlb 诊断 DN 的特异度分别为 81.3%、53.1%、76.6%;AUC 分别为 0.899、0.751、0.861,提示了血清 CysC 的诊断效能最高。

综上所述,定期检查糖尿病患者血清 CysC、 β_2 -MG 和尿 mAlb 水平,利于糖尿病、DN 发生、发展的监控,对 DN 的早期筛查、防治意义重大。

参考文献

[1] Kim JW,Chae JY,Kim JW,et al. Survey on the perception of urogenital complications in diabetic patients[J]. World J Mens Health,2012,30(3):172-176.

[2] 王诚,何伶俐,胡新梅,等. 血清同型半胱氨酸和血清胱抑素 C 及尿 β_2 -微球蛋白联合检测对糖尿病肾病的临床价值[J]. 中国老年学杂志,2014,34(6):1509-1510.

[3] 林静华,张冬清,方琳丽,等. β_2 -微球蛋白和胱抑素 C 及糖化血红蛋白检测在糖尿病肾病诊治中的应用价值[J]. 中国校医,2012,26(12):921-922.

[4] 王彦春,张俊峰,魏殿军. 胱抑素 C 和 β_2 -微球蛋白对糖尿病肾病早期诊断的价值及相关性[J]. 广东医学,2014,35(17):2715-2717.

[5] 周雁,郭立新,于冬妮,等. 1 758 例 2 型糖尿病住院患者糖尿病肾病的相关因素分析[J]. 中华流行病学杂志,

2012,33(6):610-613.

[6] 刘红,岳华,赵红娟,等. 尿 NAG、mALB、 β_2 -MG、 α_1 -MG 检测对早期肾损害的诊断价值[J]. 西部医学,2011,23(2):239-241.

[7] Dai GL,He JK,Xie Y,et al. Therapeutic potential of Naja naja atra venom in a rat model of diabetic nephropathy[J]. Biomed Environ Sci,2012,25(6):630-638.

[8] 唐敏娟,苏珂,龙艳,等. 同型半胱氨酸及胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 广东医学,2012,33(20):3095-3097.

[9] 蒋鹏,梁明. 联合检测 CysC 和 β_2 -MG 对早期糖尿病肾病的观察与研究[J]. 中华全科医学,2011,9(10):1526-1527.

[10] 陈顺仪,陈慧谊,朱丽梨,等. 联合检测血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白和尿微量清蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 实用医学杂志,2011,27(9):1678-1680.

[11] 李文根,廖兢业,张科,等. 血 β_2 微球蛋白水平在系统性红斑狼疮中的临床意义[J]. 现代生物医学进展,2013,13(33):6518-6520.

[12] 闫红霞. 胱抑素 C、糖化血红蛋白和 β_2 微球蛋白联合 HbA1c 检测对早期糖尿病肾损伤的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,36(7):934-935.

[13] Dyck PJ,Clark VM,Overland CJ,et al. Impaired glycemia and diabetic polyneuropathy: the OC IG Survey[J]. Diabetes Care,2012,35(3):584-591.

[14] 徐新蓉,张剑波,马萍. 胱抑素 C 和 β_2 -微球蛋白联合糖化血红蛋白检测在糖尿病方面的应用[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(5):613-615.

[15] 刘中先. 血清同型半胱氨酸等指标联合检测对糖尿病肾病的临床价值[J]. 医学综述,2014,20(3):549-551.

(收稿日期:2016-11-20 修回日期:2017-01-11)

(上接第 1073 页)

参考文献

[1] 陶黎黎,胡必杰,周春妹,等. 3 644 瓶阳性血培养病原菌分析及双份血培养意义评价[J]. 中华医院感染学杂志,2010,20(2):258-261.

[2] 骆俊,吴菊芳,朱德妹,等. 上海市华山医院血流感染患者的病原学和临床研究[J]. 中华传染病杂志,2006,24(1):29-34.

[3] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006.

[4] 陈小晶,朱红军,黄德喜,等. 血培养污染菌与 C-反应蛋白相关性研究[J]. 中国社区医师(医学专业),2012,14(24):213-214.

[5] 倪语星,尚红. 临床微生物学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社,2012.

[6] 习慧明,杨文航,刘文静,等. 59 例人体血液及静脉导管培养葡萄球菌阳性病历污染率及其临床意义[J]. 中国护理管理,2011,11(2):14-16.

[7] Dai Y,Leng JH,Lang JH,et al. Anatomical distribution of pelvic deep infiltrating endometriosis and its relationship with pain symptoms[J]. Chin Med J (Engl),2012,125(2):209-213.

[8] 张婷菊,刘贵建. 降低血培养污染的对策[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(1):119-120.

[9] Caldeira D,David C,Sampaio C. Skin antiseptics in venous puncture-site disinfection for prevention of blood culture contamination:systematic review with meta-analysis[J]. J Hosp Infect,2011,77(3):223-232.

[10] Bekeris LG,Tworek JA,Walsh MK,et al. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracks study of 356 institutions[J]. Arch Pathol Lab Med,2005,129(10):1222.

[11] Kim D,Mcdonald C,Jarvis R,et al. Determining the significance of coagulase-negative staphylococci isolated from blood cultures at a community hospital:a role for species and strain identification[J]. Infect Control Hosp Epidemiol,2000,21(3):213-217.

[12] 答嵘,吴友伟,王伟,等. 血培养实验室污染菌群分布与阳性报警时间的判断[J]. 检验医学与临床,2015,12(18):2647-2649.

[13] 王海燕,王晓眉,俞群. 血培养标本采集发生污染的原因分析及对策[J]. 护理与康复,2008,7(5):383-384.

(收稿日期:2016-09-13 修回日期:2016-11-14)