· 论 著 ·

β_2 -MG、HbA1c 和 CysC 检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的临床意义

魏 杰¹, 王志国², 朱 诚¹, 潘振华^{1△}

(1. 上海梅山医院检验科, 南京 210039; 2. 江苏省中西医结合医院检验科, 南京 210028)

摘要:目的 探讨 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血红蛋白(HbA1c)及胱抑素 C(CysC)检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的临床意义。方法 选取 2015 年 1—11 月该院内科收治的 70 例糖尿病肾病(DN 组)和 110 例单纯糖尿病患者(DM 组)作为研究对象,与同期 50 例健康体检自愿者(对照组)进行对比研究。比较 3 组 β_2 -MG、HbA1c、CysC、血肌酐(SCr)及尿素(Urea)水平。结果 DM 组与对照组相比,SCr、Urea 水平差异无统计学意义($P>0.05$),而 DM 组 β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 水平显著高于对照组($P<0.05$);DN 组 β_2 -MG、HbA1c、CysC、SCr 及 Urea 均显著高于对照组和 DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。DN 组 β_2 -MG、HbA1c、CysC 单一检测及 3 项联合检测的阳性率均显著高于 DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 对于糖尿病患者, β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 能够较好反映其肾功能的早期损伤,三者联合检测有利于糖尿病的治疗和病情监测。

关键词:糖尿病; 肾损伤; 胱抑素 C; β_2 微球蛋白; 糖化血红蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.027

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)10-1363-03

Clinical significance of β_2 -MG, glycosylated hemoglobin and cystatin C in diagnosis of early diabetic kidney injury

WEI Jie¹, WANG Zhiguo², ZHU Cheng¹, PAN Zhenhua^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Shanghai Meishan Hospital, Nanjing, Jiangsu 210039, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Jiangsu Provincial Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing, Jiangsu 210028, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of β_2 -microglobulin(β_2 -MG), glycosylated hemoglobin(HbA1c) and cystatin C(CysC) in the diagnosis of early diabetic kidney injury. **Methods** Seventy cases of diabetic nephropathy(group DN) and 110 cases of simple diabetes(group DM) admitted and treated in our hospital from June to November 2015 were selected as the research subjects and performed the contrastive study with the 50 volunteers undergoing physical examination (control group) in the same period. The levels of β_2 -MG, HbA1c, CysC, SCr and Urea were compared among three groups. **Results** Compared with the control group, the SCr and Urea levels in the DM group had no statistically significant difference ($P>0.05$), while the β_2 -MG, HbA1c and CysC levels in the DM group were significantly higher than those in the control group($P<0.05$); the levels of β_2 -MG, HbA1c, CysC, SCr and Urea in the DN group were significantly higher than those in the control group and DM group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The positive rates of single index detection and combined detection of β_2 -MG, HbA1c and CysC in the DN group were significantly higher than those in the DM group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** For the patients with diabetes, β_2 -MG, HbA1c and CysC can better reflect the early damage of renal function, their joint detection is conducive to the diabetic treatment and disease condition monitoring.

Key words: diabetes; kidney injury; cystatin C; β_2 -microglobulin; glycosylated hemoglobin

糖尿病(DM)的主要病症是持续性的高血糖,致病原因是胰岛素分泌不足以及胰岛素抵抗,引起的代谢紊乱疾病。糖尿病最为严重的并发症是糖尿病肾病(DN),极易造成患者致残、致死^[1]。有研究表明, β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、血红蛋白(HbA1c)及胱抑素 C(CysC)的联合检测,对 DM 的治疗效果能进行有效评价,监控血糖的控制情况^[2]。为了探讨 β_2 -MG、HbA1c 和 CysC 检测在糖尿病中的临床意义,选取 2015 年 1—11 月本院内科收治的 180 例 DN 和 DM 患者作为研究对象,与同期到本院进行健康体检 50 例自愿者进行对比研究,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 1—11 月本院内科收治的 180 例 DN 和 DM 患者作为研究对象。根据 2007 年美国糖尿病协会(ADA)^[3],糖尿病诊断标准为空腹血糖不低于 7.8 mmol/L, DN 诊断标准为 DM 患者 24 h 内尿清蛋白排出量在 30~300 mg 即诊断为早期 DN。排除原发性肾病、糖尿病急性

并发症、感染、肿瘤、高血压、高血脂、自身免疫等疾病。DM 组有 110 例患者,女性 31 例,有男性 79 例,年龄 31~74 岁,平均年龄(54.2±6.3)岁;DN 组有 70 例,女性 17 例,男性 53 例,年龄 32~73 岁,平均年龄(54.9±7.1)岁。同时选取同阶段到本院进行健康体检的 50 例自愿者作为对照组,年龄 33~71 岁,平均年龄(55.4±6.8)岁,女性 12 例,男性 38 例。3 组患者的性别及年龄差异无统计学意义($P>0.05$),具可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 采集患者 24 h 尿液,混匀后取 10 mL 用于 β_2 -MG 检测;采用氟化钠抗凝管进行采集患者清晨空腹静脉血 2 mL 用于 HbA1c 检测;采用肝素钠抗凝管采集患者清晨空腹静脉血 3 mL,离心后获得血清用于 CysC 检测。

1.2.2 检测方法 各指标分别采用相应的分析方法或仪器进行检测:CysC 采用乳胶颗粒免疫比浊法检测;HbA1c 检测采用 BIO-RAD D10 伯乐全自动糖化血红蛋白仪;血肌酐(SCr)采用苦味酸法检测; β_2 -MG 采用免疫透射比浊法检测;尿素

(Urea)检测采用脲酶波式比色法。同时还需要使用东芝 TBA-120FR 生化分析仪。各指标正常值范围如下: HbA1c 4.1%~6.1%; 尿 β_2 -MG 0~0.2 mg/L; CysC 0.60~1.13 mg/L。

1.3 统计学处理 所有结果均采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用 *t* 检验方法进行分析; 计数资料采用 χ^2 检验进行分析。 $P > 0.05$ 说明两者差异无统计学意义, $P <$

0.05 说明两者差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组 β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 水平表达情况的比较 DM 组与对照组相比, SCr、Urea 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 水平显著升高 ($P < 0.05$); 相比于 DM 组和对照组, DN 组的 β_2 -MG、HbA1c、CysC、SCr 及 Urea 均显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

表 1 3 组 β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 水平表达情况的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	β_2 -MG(mg/L)	HbA1c(%)	CysC(mg/L)	SCr(μ mol/L)	Urea(mmol/L)
对照组	50	0.79 $\pm$ 0.16	4.52 $\pm$ 1.06	0.58 $\pm$ 0.09	84.17 $\pm$ 12.52	5.57 $\pm$ 1.13
DM 组	110	3.92 $\pm$ 0.57*	7.93 $\pm$ 1.78*	1.36 $\pm$ 0.12*	90.24 $\pm$ 13.42	7.63 $\pm$ 1.26
DN 组	70	6.63 $\pm$ 0.96*#	13.74 $\pm$ 2.96*#	3.51 $\pm$ 0.56*#	231.17 $\pm$ 25.78*#	17.02 $\pm$ 3.41*#
<i>t</i>		7.01	8.16	6.27	8.25	7.42
<i>P</i>		0.00	0.00	0.00	0.00	0.00

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

2.2 β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 检测阳性率的比较 DN 组 β_2 -MG、HbA1c、CysC 单一检测及 3 项联合检测的阳性率均显著高于 DM 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 检测阳性率的比较 [% (*n/n*)]

组别	<i>n</i>	β_2 -MG 阳性率	HbA1c 阳性率	CysC 阳性率	联合检测 阳性率
DM 组	110	4.5(5/110)	56.4(62/110)	9.1(10/110)	64.5(71/110)
DN 组	70	75.7(53/70)	84.3(59/70)	80.0(56/70)	94.3(66/70)
χ^2		6.08	7.28	6.43	7.19
<i>P</i>		0.00	0.00	0.00	0.00

3 讨 论

DM 最严重的并发症是 DN, 后者是导致患者死亡的重要原因。DN 的早期临床症状不明显, 很容易被患者忽视, 但是一旦被检测到时, 肾脏就已发生较为严重的病变, 且无法逆转^[4]。目前临床上对于晚期 DN 并没有较好的治疗手段, 所以及早发现糖尿病肾损伤非常重要。有研究表明, 对 DN 的早诊断和早治疗, 对该病的预后具有促进作用^[5]。

SCr 及 Urea 是临床常用的肾功能指标, 检测方法已经非常成熟, 其表达水平能够反映肾小球的损伤程度。Urea 是蛋白质代谢途径的中间产物, 容易受到多种因素的影响, 比如进食过多的高蛋白食物或者是胃肠道出血等; SCr 是产生于肌酸的代谢途径, 影响因素有药物、饮食、脂血、溶血等^[6]。所以 SCr 与 Urea 的检测与实际肾小球滤过率差异较大, 同时由于肾脏的代谢能力很强, 即使肾小球受到早期轻微损伤, SCr 和 Urea 水平不会有明显异常, 所以不适合用来评价肾脏的早期损害^[7]。

β_2 -MG 是一种小分子球蛋白, 主要来自于血小板、淋巴细胞、多形核白细胞。在健康人体内, β_2 -MG 可以从肾小球滤过, 由肾小管重吸收, 不会再反流入血液中, 因此在尿液中的排出量极低, 所以 β_2 -MG 可以作为指示肾小球滤过功能的敏感指标, 各种原因造成的肾小球病变只要是影响到肾小球的滤过功能, 都会导致 β_2 -MG 水平的升高^[8]。

HbA1c 是血液红细胞中的血红蛋白和血糖相互结合的产物, 且该合成是不可逆的, 随着血糖浓度的升高而 HbA1c 水平

越高, 一般可以保持 4 个月, 因此检测 HbA1c 浓度能够反映检测前 4 个月(120 d)血糖的平均水平。HbA1c 较为稳定, 与是否空腹、是否使用胰岛素均无关系, 可以有效准确地反映出血糖的控制情况。目前认为 DM 并发症的发展程度与 HbA1c 水平呈正相关^[9]。

CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 主要由有核细胞恒定产生, 年龄、性别、血脂、饮食等对其水平均无影响^[10]。CysC 可以自由通过肾小球滤过膜在近曲小管上皮细胞被重吸收并降解。肾脏是唯一可以代谢 CysC 的器官, CysC 水平与肾小球滤过率呈正比, 肾小球的微小损伤都会引起 CysC 水平的升高, 且 CysC 水平越高, 病症越严重, 所以 CysC 可以作为反映肾小球滤过率变化的敏感指标。

本文研究结果表明, DM 组和对照组的 SCr、Urea 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 DM 组 β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 水平显著高于对照组 ($P < 0.05$); DN 组在 3 组中, β_2 -MG、HbA1c、CysC、SCr 及 Urea 均为最高 ($P < 0.05$)。提示在 DN 早期, SCr 和 Urea 水平均在正常范围内, 而 β_2 -MG、HbA1c 和 CysC 水平均有明显升高, 因此这 3 个指标都可作为糖尿病早期肾损伤的敏感指示物, 三者联合检测的阳性检出率较高, 且采样简单方便, 无创伤性, 能快速出结果, 有利于 DN 的早期诊断, 对于预防 DN 的发生和发展有重要临床意义。

综上所述, 对于 DM 患者而言, β_2 -MG、HbA1c 及 CysC 水平能够较好反映其肾功能的早期损伤, 三者联合检测有利于糖尿病的治疗和病情监测。

参考文献

- [1] 甘家红, 常琳. β_2 -微球蛋白、糖化血红蛋白和血清胱抑素 C 的联合检测在糖尿病肾病中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(12): 1723-1724.
- [2] 欧兴义, 何志军, 吴琛, 等. 糖化血红蛋白、胱抑素 C 和微量清蛋白联合检测在糖尿病早期肾损伤中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(12): 1487-1488.
- [3] 王静, 刘海东. II 型糖尿病患者糖化血红蛋白和血脂检测及临床意义[J]. 中国现代医生, 2012, 30(33): 132-133.
- [4] 朱启波, 童南伟. 2011 年美国内分泌医师协会糖尿病临床实践指南解读[J]. 中国医学前沿杂志, 2011, 3(4): 3-8.
- [5] 陈涛, 王一萍, 马季, 等. 胱抑素 C、糖化(下转第 1367 页)

冠心病患者及普通人群^[7]。研究证实,冠状动脉疾病患者伴有抑郁情绪可加速冠心病的发生、发展进程,引发急性冠脉事件,是导致患者猝死的重要危险因素之一^[8]。目前,抑郁与 ACS 的相互作用机制尚未完全阐明,普遍认为抑郁、焦虑等负面情绪通过增强体内交感神经兴奋,诱导血小板和巨噬细胞等激活,CRP、IL-1、IL-6 等炎症介质、促凝物质及血管收缩物质大量释放,引发冠脉痉挛导致斑块破裂而发生 ACS;ACS 可通过影响 HPA 轴和 5-HT 合成,导致神经-内分泌平衡紊乱,从而促进抑郁的发生^[9-10]。

目前,对于重度抑郁症的 ACS 患者临床上主张采用药物治疗,但对于仅有轻度抑郁或抑郁状态患者是否需要抗抑郁治疗尚无定论^[11]。以舍曲林为代表的 5-羟色胺再摄取抑制类药物(SSRIs)是临床治疗抑郁的首选药物,具有选择性抑制中枢神经突触前膜对 5-羟色胺(5-HT)的回收,从而增强神经兴奋的传导效力,有效缓解抑郁,现已广泛应用于焦虑抑郁患者的治疗中。本组资料结果,治疗 3、6 个月后治疗组 HAMD 评分较对照组明显降低,且 IL-6、TNF- α 水平也明显降低($P < 0.05$),提示 ACS 伴抑郁患者进行抗抑郁治疗,在改善抑郁状态的同时,还有助于躯体疾病症状的缓解,避免异常生理反应对心血管的损害,提高 ACS 的临床疗效。

Dickens 等^[12]研究显示,ACS 合并抑郁患者存在更多的行为限制,心绞痛发生频率增加,其对接受的治疗及护理满意度较低,感觉生活质量差,且与其抑郁程度显著相关。本研究结果发现,治疗组治疗 6 个月后 SAQ 各维度得分、总分均有明显提高,且心绞痛发作情况、治疗满意程度及总分明显高于对照组($P < 0.05$),说明 PPI 联合抗抑郁治疗可有效减少心绞痛的发作次数,改善患者的生活质量。此外,多项研究证实,抗抑郁治疗可降低心血管事件的发生风险,严重者则腺苷酸环化酶所致室性心动过速诱发室颤而猝死^[13-14]。传统抗抑郁药可能存在直立性低血压、致心律失常等心血管系统的不良反应,舍曲林作为一种新型 SSRIs 在有效抗抑郁治疗过程中对心血管的影响较小。本文尚未发现两组心脏事件及消化道出血事件的发生率有明显差异,考虑与本研究的样本量较少有关。

综上所述,对 ACS 患者在质子泵抑制剂等针对疾病本身的治疗基础上,联合抗抑郁治疗是安全有效的,能够有效抑制炎症反应,缓解躯体症状,提高生活质量。鉴于本研究样本量有限,随访时间较短,其远期疗效与安全性尚需进一步大规模循证研究证实。

参考文献

[1] Hoen PW, Whooley MA, Martens EJ, et al. Differential associations between specific depressive symptoms and cardiovascular prognosis in patients with stable coronary

heart disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(11): 838-844.

[2] Lim GB. Risk factors; depression recognized as a risk factor in ACS[J]. Nat Rev Cardiol, 2014, 11(4): 185.

[3] 赵宇,杨莉莉,陈晶,等.老年急性冠脉综合征与焦虑抑郁的关系[J].中国老年学杂志,2012,32(16):3513-3514.

[4] 姜明明,史冬梅.冠心病伴抑郁患者抗抑郁治疗安全性的现状与进展[J].中国实用内科杂志,2009,29(12):1147-1149.

[5] 张明园.精神科评定量表手册[M].长沙:湖南科学技术出版社,1993:35-39.

[6] 饶中和,袁志敏.一种新的估测冠心病患者机体功能状态的调查表[J].国外医学(老年医学分册),1996,17(1):14-16.

[7] Huffman JC, Celano CM, Januzzi JL, et al. The relationship between depression, anxiety, and cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndromes [J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2010, 6:123-136.

[8] 黄曾艳,梁东辉.急性冠脉综合征与焦虑抑郁状态相关性的研究进展[J].广东医学,2015,11(22):3552-3554.

[9] 范晋奇,杜华安,殷跃辉.冠心病合并抑郁症的诊治进展[J].心血管病学进展,2009,30(6):1015-1019.

[10] 李鸿博,李卉,高晓欢,等.儿茶酚胺介导抗焦虑抑郁药物改善急性冠脉综合征预后的作用[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(7):696-698.

[11] Licht CM, de Geus EJ, Seldenrijk A, et al. Depression is associated with decreased blood pressure, but antidepressant use increases the risk for hypertension[J]. Hypertension, 2009, 53(4): 631-638.

[12] Dickens C, Cherrington A, McGowan L. Depression and health-related quality of life in people with coronary heart disease: a systematic review[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2012, 11(3): 265-275.

[13] Pajak A, Jankowski P, Kotseva K, et al. Depression, anxiety, and risk factor control in patients after hospitalization for coronary heart disease: the EUROASPIRE III Study [J]. Eur J Prev Cardiol, 2013, 20(2): 331-340.

[14] Psychosis BJ. Depression, and high risk for sudden cardiac death: time for co-operation between psychiatrists and cardiologists[J]. Eur Heart J, 2012, 33(6): 687-688.

(收稿日期:2016-12-26 修回日期:2017-02-18)

(上接第 1364 页)

胱抑素 C 检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2013, 34(12):1604-1605.

血红蛋白、同型半胱氨酸、超敏 C 反应蛋白联合检测对糖尿病肾病早期诊断的临床价值[J].卫生职业教育,2014, 32(13):145-146.

[6] 陈涛,王红,马季,等.胱抑素 C、同型半胱氨酸、糖化血红蛋白、尿微量白蛋白联合检测与糖尿病早期肾损伤的关系[J].中国临床研究,2014,27(2):151-152.

[7] 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.

[8] 赵文辉.糖尿病肾病患者尿微量清蛋白、糖化血红蛋白、

胱抑素 C 检测的临床意义[J].国际检验医学杂志,2013, 34(12):1604-1605.

[9] 李君莲,木合塔尔·麦合素提,綦迎成.联合检测血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的意义[J].重庆医学,2012,41(7):654-655.

[10] 赵新兰,秦爱平,李浪波,等.糖尿病肾病患者 HbA1c、Cys-C 和 β_2 -MG 早期联合检测的临床意义[J].中国现代医生,2013,51(27):46-47.

(收稿日期:2017-01-02 修回日期:2017-03-03)