

• 临床研究 •

HCY、CysC 及 IL-8 对糖尿病肾病早期诊断的意义

任安义

(湖北省谷城县妇幼保健院公共卫生科 441700)

摘要:**目的** 检测早期糖尿病肾病患者外周血指标,分析其对早期糖尿病肾病的诊断价值。**方法** 分析 2015—2016 年在该院接受诊疗的 2 型糖尿病患者的临床资料,依据是否合并早期糖尿病肾病分为观察组[尿清蛋白排泄率(UAER)20~200 μg/min]及对照组(UAER<20 μg/min)。检测两组患者外周血同型半胱氨酸(HCY)、血清胱抑素 C(CysC)、白细胞介素-8(IL-8)及白细胞介素-10(IL-10),并采用 ROC 曲线分析各指标对早期糖尿病肾病的诊断价值。**结果** 共纳入观察组患者 51 例,对照组 56 例。观察组外周血 HCY、CysC 及 IL-8 水平均显著高于对照组($P<0.05$),而外周血 IL-10 水平比较未见显著差异($P>0.05$)。ROC 曲线分析显示,以 147.70 ng/L 为 cutoff 值,IL-8 诊断早期糖尿病肾病的敏感性为 80.36%,特异性为 76.47%,曲线下面积为 0.838,优于 HCY 及 CysC。相关性分析显示,观察组患者外周血 IL-8 水平与 UAER 呈现显著正相关关系($r=0.845$, $P<0.05$)。**结论** 外周血指标对糖尿病肾病有一定早期诊断价值,其中 IL-8 的诊断价值较高,对该疾病的二级预防具有一定意义。

关键词:糖尿病肾病; 白细胞介素-8; 同型半胱氨酸; 血清胱抑素 C; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.10.057 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)10-1432-02

糖尿病是一组以高血糖为特征的代谢性疾病,能够导致各种组织如眼、肾、血管、心脏等慢性损害及功能障碍。糖尿病肾病是糖尿病常见的并发症之一,据研究统计,糖尿病患者中有 20%~40% 的患者出现糖尿病肾脏疾病,仅次于眼部疾病^[1]。糖尿病患者肾小球基底膜细胞在高血糖的环境下发生氧化应激,导致肾小球滤过膜通透性增加,使肾小球滤液中的蛋白质增加,尿中的蛋白质浓度就会上升,形成蛋白尿^[2]。早期糖尿病肾病患者尿清蛋白排泄率(UAER)轻度增加,随着肾功能的衰退大量清蛋白随着尿液一同排出。目前,对于糖尿病肾病患者的早期诊断是临床治疗和控制糖尿病肾病发展的关键。一旦患者疾病未及时控制,最终可形成终末期肾脏病。故早期诊断糖尿病肾病对患者的预后十分重要。为此本研究检测糖尿病肾病外周血相关指标,探讨外周血相关指标在临床诊断糖尿病肾病的意义及诊断价值,以期为该疾病的临床诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 分析 2015 年 1 月至 2016 年 12 月在本院接受诊疗的 2 型糖尿病患者的临床资料,依据是否合并早期糖尿病肾病分为观察组(UAER 20~200 μg/min, $n=51$)及对照组(UAER<20 μg/min, $n=56$)。所有患者均明确诊断为 2 型糖尿病,并接受 UAER 检测。排除以下情况的患者:合并其他代谢性疾病;合并活动性感染;合并严重肝功能障碍;合并其他肾脏疾病;合并恶性肿瘤等终末期疾病。

1.2 方法 早期糖尿病肾病的诊断标准为^[3]:(1)糖尿病病史明确;(2)UAER 在 6 个月内连续 2 次 ≥ 20 μg/min 且<200 μg/min。所有患者均于清晨空腹抽取外周血行如下指标检测:同型半胱氨酸(HCY)、血清胱抑素 C(CysC)、白细胞介素-8(IL-8)及白细胞介素-10(IL-10)。血液学检测采用酶联免疫吸附法,试剂盒购置于 R&D 公司(USA)。

1.3 统计学处理 数据分析采用 SPSS20.0 软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验。计数资料采用例数及百分比表示,比较采用 χ^2 检验。诊断价值分析采用受试者工作曲线(ROC)。相关性分析采用 Pearson 相关性检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 研究共纳入观察组患者 51 例,对照组 56 例。两组一般临床资料比较见表 1,各项指标比较未见显著差异

($P>0.05$)。

表 1 两组一般资料比较

项目	观察组	对照组	t/χ^2	P
男/女(n/n)	46/5	49/7	0.195	0.659
年龄(岁)	52.6 \pm 5.7	53.1 \pm 6.1	0.437	0.663
BMI(kg/m ²)	21.6 \pm 1.5	21.9 \pm 1.6	0.998	0.321
病程(年)	8.6 \pm 2.1	8.3 \pm 1.9	0.776	0.440
吸烟史(n)	是 22 否 29	19 37	0.958	0.328
饮酒史(n)	是 16 否 35	20 36	0.225	0.635

2.2 观察组与对照组血液学指标比较 观察组外周血 HCY、CysC 及 IL-8 水平均显著高于对照组($P<0.05$)。两组外周血 IL-10 水平比较未见显著差异($P>0.05$),见表 2。

表 2 观察组与对照组外周血液指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)

指标	观察组	对照组	t	P
HCY(μmol/L)	14.90 \pm 3.80	13.10 \pm 3.60	2.516	0.013
CysC(mg/L)	0.85 \pm 0.31	0.71 \pm 0.27	2.496	0.014
IL-8(ng/L)	165.60 \pm 31.90	117.90 \pm 27.60	8.290	<0.01
IL-10(ng/L)	16.10 \pm 4.20	15.90 \pm 3.80	0.259	0.796

2.3 血液学指标对糖尿病肾病的早期诊断价值分析 以 147.70 ng/L 为 cutoff 值,IL-8 诊断早期糖尿病肾病的敏感性为 80.36%,特异性为 76.47%,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.838,优于 HCY 及 CysC,见表 3。

表 3 血液学指标对糖尿病肾病的早期诊断价值分析

指标	cutoff 值	AUC	敏感性(%)	特异性(%)
HCY	15.71 μmol/L	0.742	73.21	64.71
CysC	0.75 mg/L	0.747	73.21	70.59
IL-8	147.70 ng/L	0.838	80.36	76.47

2.4 观察组患者外周血 IL-8 水平与 UAER 的相关性分

析 观察组患者的平均 UAER 为 $(126.9 \pm 28.5) \mu\text{g}/\text{min}$, 相关性分析显示, 观察组患者外周血 IL-8 水平与 UAER 呈现显著正相关关系 ($r=0.845, P<0.05$)。

3 讨 论

糖尿病肾病是糖尿病最为常见的微血管并发症之一, 该疾病是以损伤血管为主的肾小球病变, 主要表现为肾小球硬化症。近年来随着糖尿病的发病率不断上升, 糖尿病肾病患者也在逐年增加。据国外研究统计, 糖尿病肾病已成为终末期肾病的主要原因, 也是导致糖尿病患者出现死亡的主要原因^[4-5]。根据相关研究资料显示, 糖尿病肾病的发生率随着糖尿病的发展逐渐增加, 糖尿病病史为 5 年的其肾病发生率为 10%, 而糖尿病史为 20 年的患者, 肾病发生率高达 35%^[6-7]。近年来研究显示, 糖尿病肾病早期治疗可以显著改善患者的临床症状, 能够及时缓解糖尿病肾病的发展, 因此对患者的早期诊断是治疗疾病的关键。临床目前常用微量清蛋白作为糖尿病肾病的诊断标志物^[8-9], 但是微量清蛋白的诊断具有一定的局限性。有部分糖尿病患者没有出现微量清蛋白尿, 但是肾脏确出现病理表现, 对于疾病的敏感性较低, 容易出现误诊、漏诊。因此寻找能够可靠反应糖尿病肾病患者肾功能出现损伤是有待解决的问题。

Hcy 是一种含硫氨基酸, 为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物。在正常情况下, Hcy 能在体内被分解代谢, 浓度维持低水平; 当机体受到损伤影响 Hcy 代谢异常, 则会引起 Hcy 堆积升高。有研究显示 Hcy 是动脉粥样硬化性病变以及糖尿病大血管并发症的独立危险因素, 是参与血管内皮的损伤重要物质^[10]。本研究显示 Hcy 在糖尿病肾病患者体内水平高于对照组, 说明 Hcy 在患者体内异常表达。可能是由于糖尿病肾病患者肾脏代谢 Hcy 能力降低, 导致血液中 Hcy 的水平异常升高, 并且 Hcy 具有损伤血管内皮细胞的功能, 能够损伤微血管内皮细胞, 进一步损伤肾小球滤过膜细胞功能, 导致肾小球孔径增大, 并最终导致血液中 Hcy 水平增加^[11]。CysC 是有 CST3 基因编码的蛋白质, 能够自由的通过肾小球, 且不被肾小管上皮细胞分泌和重吸收, 是肾功能的主要生物标记物。当肾小球滤过功能出现损伤, 体内 CysC 水平即可升高, 并且随着病情的发展逐渐升高。根据研究结果, 糖尿病肾病患者体内 CysC 水平显著高于对照组, 提示糖尿病肾病患者肾功能出现损伤, 影响肾小球对 CysC 的滤过功能。糖尿病肾病患者体内存在慢性微炎症状态, 在每一阶段始终伴随着炎症细胞的浸润。炎症细胞因子与细胞黏附分子、趋化因子及其受体、转录因子等功能组成复杂的分子网络, 参与糖尿病肾病的发生与发展。IL-8 是由单核巨噬细胞分泌产生的, 在细胞免疫中发挥重要作用, 能够激活中性粒细胞, 使中性粒细胞趋化、脱粒、增加溶酶体酶活性, 具有诱导细胞增殖和促进炎症细胞趋化的作用。有研究结果显示, IL-8 水平与糖尿病肾病的病情进展有相关性, 说明 IL-8 参与糖尿病肾病的发生发展^[12,13]。本研究结果显示, IL-8 在糖尿病肾病患者体内显著高于对照组, 说明 IL-8 的升高可能与糖尿病肾病的发病相关。并且根据 ROC 曲线分析显示, IL-8 诊断早期糖尿病肾病的敏感性为 80.36%, 特异性为 76.47%, 其结果优于 Hcy 及 CysC; 而且 IL-8 与 UAER 呈现显著正相关关系。说明糖尿病肾病患者血清 IL-8 与患者的尿蛋白量具有良好的相关性, 可

作为糖尿病肾病的早期诊断的优良指标。

综合以上研究和讨论, 糖尿病肾病患者外周血 Hcy、CysC 及 IL-8 水平均显著升高, 对糖尿病肾病有一定早期诊断价值; 其中 IL-8 与患者的尿蛋白量具有相关性, 其在疾病的诊断价值最高。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(10): 26-89.
- [2] Keenan J. Cardiology update. Radio frequency catheter ablation[J]. Nurs Stand, 1994, 9(10): 50-51.
- [3] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [4] Gnudi L, Coward RJ, Long DA. Diabetic nephropathy: perspective on novel molecular mechanisms[J]. Trends Endocrinol Metab, 2016, 27(11): 820-830.
- [5] Zhang Y, Ruan Y, Zhang P, et al. Increased indoleamine 2,3-dioxygenase activity in type 2 diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Complications, 2017, 31(1): 223-227.
- [6] John S. Complication in diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Syndr, 2016, 10(4): 247-249.
- [7] Su Z, Widomski D, Ma J, et al. Longitudinal changes in measured glomerular filtration rate, renal fibrosis and biomarkers in a rat model of type 2 diabetic nephropathy[J]. Am J Nephrol, 2016, 44(5): 339-353.
- [8] Kumar PA, Chitra PS, Reddy GB. Advanced glycation end products mediated cellular and molecular events in the pathology of diabetic nephropathy[J]. Biomol Concepts, 2016, 7(5/6): 293-309.
- [9] N R, Bhat CR, Shariff MA, et al. Study to correlate microalbuminuria with diabetic nephropathy and diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. J Assoc Physicians India, 2016, 64(1): 92.
- [10] Zhou B, Zou H, Xu G. Clinical utility of serum cystatin C in predicting diabetic nephropathy among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis[J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41(6): 919-928.
- [11] Takir M, Unal AD, Kostek O, et al. Cystatin-C and TGF- β levels in patients with diabetic nephropathy[J]. Nefrologia, 2016, 36(6): 653-659.
- [12] Ravindran S, Kuruvilla V, Wilbur K, et al. Nephroprotective effects of metformin in diabetic nephropathy[J]. J Cell Physiol, 2017, 232(4): 731-742.
- [13] Elneam AI, Mansour NM, Zaki NA, et al. Serum interleukin-18 and its gene haplotypes profile as predictors in patients with diabetic nephropathy[J]. Open Access Maced J Med Sci, 2016, 4(3): 324-328.