

- [J]. 放射免疫杂志, 2009, 22(1): 39-40.
- [10] 李文东, 康艳丽, 李灿东, 等. 女性性激素与原发性不孕症相关性的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(4): 95-96.
- [11] 刘兰花, 李英, 太升华. 1280 例女性不孕症病因分析[J]. 中国现代医生, 2008, 46(36): 71-72.
- [12] 吴爱武. 性激素六项检测在不孕症诊断中的临床意义[J]. 大家健康(中旬版), 2014, 16(10): 171-172.
- [13] 汤京义. 血清性激素检测在不孕症诊断中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(1): 106.
- [14] 张新平. 克罗米芬结合毛膜促性腺激素治疗多囊卵巢综合征的临床分析[J]. 实用妇科内分泌杂志, 2015, 2(3): 74-75.
- [15] 杨冬梓. 高泌乳素血症与闭经[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(12): 893-894.
- [16] 海燕. 性激素测定对不孕症妇女诊断的价值及临床意义[J]. 河北医学, 2012, 18(4): 517-519.

(收稿日期: 2016-03-06 修回日期: 2017-05-02)

• 临床研究 •

## CysC 等指标联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的应用

宋玉莲, 邓玉玲

(辽宁中医药大学附属医院检验科, 沈阳 110032)

**摘要:**目的 探讨检测同型半胱氨酸(Hcy)、血清胱抑素 C(CysC)、D-二聚体(DD)表达水平对诊断早期糖尿病肾病(EDN)的临床应用价值。方法 选择该院 2014 年 5 月至 2016 年 4 月内分泌科收治的 120 例 2 型糖尿病患者为研究对象, 根据 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)分为 EDN 组(UAER 30~300 mg/24 h)、单纯糖尿病组(SDM, UAER<30 mg/24 h), 选择同期于该院体检健康者 60 例为对照组。检测三组对象血清 Hcy、CysC 及血浆 DD 水平, 进行统计学分析。结果 与对照组相比, EDN 组和 SDM 组 Hcy、CysC、DD 表达水平显著升高( $P<0.05$ ); 与 SDM 组相比, EDN 组 Hcy、CysC、DD 表达水平显著升高( $P<0.05$ )。Hcy、CysC、DD 联合检测阳性率为 81.7%, 明显高于 Hcy、CysC、DD 单项检测阳性率(62.5%、66.7%、67.5%), 比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。相关性分析结果显示 Hcy、CysC、DD 表达水平与 UAER 呈正相关。结论 联合检测 Hcy、CysC、DD 表达水平可有效提高检测阳性率, 在早期诊断糖尿病肾病中具有重要临床意义。

**关键词:**早期糖尿病肾病; 同型半胱氨酸; 胱抑素 C; D-二聚体

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.034

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2017)12-1671-03

糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者常见的并发症之一, 预后差, 致死率高, 目前仍缺乏有效治疗手段。在一些国家和地区, DN 已成为终末期肾病的首位病因。流行病学调查显示, 亚洲人群 2 型糖尿病患者中 DN 的发病率较高, 单纯控制血糖并不能完全阻止糖尿病患者并发 DN。据世界卫生组织估测, 中国 2005—2015 年用于糖尿病防治的费用约 5 500 亿左右, 其中 80% 用于治疗糖尿病的各种并发症<sup>[1]</sup>。然而 DN 起病隐匿易漏诊, 一旦出现持续性蛋白尿后, 患者肾功能将出现进行性恶化。若能早期及时诊断 DN 并进行临床干预, 可延缓疾病进程、改善预后, 减轻公共卫生经济负担。研究表明, 胰岛素抵抗或缺乏也许会导致糖尿病患者同型半胱氨酸(Hcy)代谢异常<sup>[2]</sup>。Hcy 是一种含硫氨基酸, 通过肾脏排出。Hcy 可直接或间接导致血管内皮损伤。胱抑素 C(CysC)是一种低相对分子质量碱性非糖化蛋白质, 与糖尿病及其慢性并发症密切相关<sup>[3-5]</sup>。目前血栓与凝血功能异常学说成为 DN 发生发展的重要病理生理机制之一, 研究结果表明, 糖尿病患者的代谢紊乱使得机体凝血、纤溶系统失衡, 可引起血管内皮损伤, 促进血栓形成同时激活凝血、纤溶机制, 从而参与微血管病变的发展<sup>[6]</sup>。D-二聚体(DD)是特异性的最小片段的纤维蛋白降解产物, 末端连接较为稳定, 其本身不再被降解, 因此可特异性反映体内高凝状态及继发性纤溶亢进。DD 可在一定程度上反映肾脏损伤情况。本研究通过检测早期糖尿病肾病(EDN)、单纯糖尿病(SDM)患者及健康者 Hcy、CysC、DD 等指标表达水平, 探讨联合检测上述指标在早期诊断 DN 中的临床意义。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取本院 2014 年 5 月至 2016 年 4 月内分泌

科收治的 2 型糖尿病患者 120 例, 所有患者均按照 1999 年世界卫生组织(WHO)2 型糖尿病诊断标准确诊。排除标准: (1)排除 1 型糖尿病、妊娠期糖尿病以及其他特殊类型糖尿病等患者; (2)排除患有恶性肿瘤、肝肾疾病、甲状腺疾病的患者; (3)排除慢性感染患者; (4)排除心脑血管疾病患者。根据 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)将患者分为 2 组: UAER 30~300 mg/24 h 为 EDN 组, UAER<30 mg/24 h 为 SDM 组。EDN 组 71 例, 其中男 30 例, 女 41 例, 年龄 35~78 岁, 平均(55.9±11.3)岁。SDM 组 49 例, 其中男 23 例, 女 26 例, 年龄 38~80 岁, 平均(53.5±8.9)岁。选择同期体检健康者 60 例作为对照组, 男 30 例, 女 30 例, 年龄 30~75 岁, 平均(51.6±13.4)岁。三组受检者年龄、性别等一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**1.2 仪器与试剂** 日本奥林巴斯 AU400 全自动生化分析仪及配套 Hcy、CysC、清蛋白、肌酐(Cr)检测试剂; 日本希森美康公司 CA1500 型自动血凝分析仪及配套 DD 检测试剂。

**1.3 方法** 所有患者治疗前清晨空腹采集静脉血 5 mL, 1.8 mL 注入枸橼酸钠抗凝管中, 混匀后 3 000 r/min 离心 15 min, 取血浆检测 DD; 剩余的血注入生化抗凝管中, 离心分离血清, 检测 Hcy、CysC。收集患者 24 h 尿液, 检测 UAER。同时收集受检者尿微量清蛋白/Cr(UAlb/Cr)检测结果。所有操作均按照仪器和试剂说明书进行。Hcy、CysC、DD、UAER 的参考区间分别为 0~15  $\mu$ mol/L、0.54~1.15 mg/L、0.01~0.5 mg/L、0~30 mg/24 h。超过参考区间上限判为阳性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和统计学分析。计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资

料以例数和百分率表示,组间比较采用卡方检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$  为比较差异或分析参数有统计学意义。

## 2 结 果

### 2.1 各组受检者 Hcy、CysC、DD 等指标检测结果比较 与对

照组相比,EDN 组和 SDM 组 Hcy、CysC、DD、UAER、UAlb/Cr 水平显著升高,比较差异有统计学意义( $P<0.05$ );与 SDM 组相比,EDN 组 Hcy、CysC、DD、UAER、UAlb/Cr 表达水平显著升高,比较差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 1。

表 1 受检者各指标检测结果( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	Hcy( $\mu\text{mol/L}$ )	CysC( $\text{mg/L}$ )	DD( $\text{mg/L}$ )	UAER( $\text{mg/24 h}$ )	UAlb/Cr( $\text{mg/mmoll}$ )
EDN 组	71	21.68 $\pm$ 7.91* <sup>#</sup>	2.02 $\pm$ 0.71* <sup>#</sup>	0.86 $\pm$ 0.24* <sup>#</sup>	151.06 $\pm$ 15.24* <sup>#</sup>	280.62 $\pm$ 53.28* <sup>#</sup>
SDM 组	49	10.65 $\pm$ 6.02*	0.96 $\pm$ 0.57*	0.45 $\pm$ 0.18*	13.58 $\pm$ 2.89*	42.67 $\pm$ 11.37*
对照组	60	8.97 $\pm$ 7.35	0.72 $\pm$ 0.94	0.28 $\pm$ 0.21	8.72 $\pm$ 2.63	2.15 $\pm$ 1.18

注:与对照组相比,\* $P<0.05$ ;与 SDM 组相比,<sup>#</sup> $P<0.05$ 。

2.2 各指标单项检测和联合检测阳性率比较 Hcy 单项检测阳性率为 62.5%(75/120),CysC 单项检测阳性率为 66.7%(80/120),DD 单项检测阳性率为 67.5%(81/120),UAER 阳性率为 70.0%(84/120),而 Hcy、CysC、DD 联合检测阳性率为 81.7%(98/120)。Hcy、CysC、DD 三项指标联合检测阳性率高于 Hcy、CysC、DD、UAER 单项检测,比较差异有统计学意义( $\chi^2$  值分别为 10.95、7.05、6.35、4.41, $P<0.05$ )。

2.3 Hcy、CysC、DD 与 UAER 的相关性分析 以 UAER 作为 EDN 诊断参考项目,Hcy、CysC、DD 表达水平与 UAER 表达水平进行相关性分析,结果表明 Hcy、CysC、DD 水平与 UAER 呈正相关( $r=0.6825,0.7018,0.7137,P<0.05$ )。

## 3 讨 论

DN 是糖尿病最严重的微血管并发症之一。传统评价肾功能的指标有血清肌酐(Scr)、内生肌酐清除率(Ccr)、肾小球滤过率(GFR)等,但以上指标易受体重、血糖控制情况等个体差异因素的影响<sup>[7-8]</sup>。目前常用 UAER 作为预测 DN 进展的指标,但其检测方法灵敏度有限、检测过程繁琐耗时,有一定局限性。因此找到更精准的评价指标对于早期诊断 DN 具有重要临床意义。

Hcy 是蛋氨酸循环的中间产物,本身不参与蛋白质的合成。机体 70% 的 Hcy 由肾脏清除,健康肾脏可完成 99% 的代谢,肾功能受损会影响 Hcy 的代谢清除。近年研究发现 Hcy 可作为一个新的心血管疾病独立危险因素,也是糖尿病并发症的危险因素之一。Hcy 升高会影响低密度脂蛋白的氧化,促使肾小球内皮细胞损伤、血栓形成等,从而导致微血管病变,损害肾功能。并且,Hcy 的含量与肾脏损伤严重程度密切相关。监测 Hcy 水平有助于判断 DN 的发生发展。研究显示,终末期肾脏疾病患者中血浆高 Hcy 血症发生率高达 85%~100%,是西方发达国家终末期肾衰竭的首位病因,亦是国内维持性透析人群的主要病因<sup>[9-10]</sup>。

CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂,广泛表达于机体有核细胞中,肾脏是其唯一排泄器官,几乎能完全被肾小球滤过,并被肾小管重吸收。CysC 也是一种新型淀粉样蛋白,有助于纤维血管壁的形成以及维持血管稳定性。其产生速率和含量稳定,不随 24 h 昼夜节律变化,不受年龄、性别、身高、体质量、饮食、炎症、肿瘤及大多数药物等因素的影响<sup>[11]</sup>。研究显示,CysC 影响因素少,敏感度高于 Scr 和 Ccr<sup>[12-13]</sup>,是反映肾小球滤过功能的理想内源性指标。

DD 是已交联的纤维蛋白的降解产物,能直接反映机体凝血和纤溶系统的激活,可作为机体血栓形成的指标。研究证

实,高糖环境中,终末糖基化产物可通过多种途径减少内皮细胞合成及释放一氧化氮,导致凝血和纤溶系统失衡,促使血栓形成等,从而参与微血管病变进程<sup>[14]</sup>。

本研究旨在通过检测 EDN 患者、SDM 患者以及健康对照组的 Hcy、CysC、DD 等指标表达水平,从不同角度综合反映患者肾损伤情况,探讨联合检测 Hcy、CysC、DD 在早期诊断 DN 中的临床意义。实验结果表明,与对照组相比,EDN 组和 SDM 组 Hcy、CysC、DD 表达水平显著升高( $P<0.05$ );与 SDM 组相比,EDN 组上述指标表达水平显著升高( $P<0.05$ ),提示 EDN 组患者肾功能受损更严重。Hcy 单项检测阳性率为 62.5%,CysC 单项检测阳性率为 66.7%,DD 单项检测阳性率为 67.5%。而 Hcy、CysC、DD 联合检测阳性率为 81.7%;三项指标联合检测阳性率明显高于 Hcy、CysC、DD 单项检测阳性率( $P<0.05$ ),也显著高于 UAER 单项检测阳性率( $P<0.05$ )。以 UAER 作为 EDN 诊断参考项目,Hcy、CysC、DD 的表达水平与 UAER 表达水平呈正相关。

综上所述,EDN 患者 Hcy、CysC、DD 水平显著升高。并且联合检测 Hcy、CysC、DD 可有效提高早期诊断 DN 的敏感度,优于 UAER 单项检测,可有效弥补单项指标检测带来的不足。联合检测 Hcy、CysC、DD 对 DN 的发生发展以及预后具有重要的预测和诊断价值,为临床诊断治疗提供参考依据,值得临床推广应用。

## 参考文献

[1] Lehmann R,Schleicher ED. Molecular mechanism of diabetic nephropathy[J]. Clin Chim Acta,2000,297(1/2): 135-144.

[2] 乔丽丽,李冬娥. 血清同型半胱氨酸与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 中华全科医学,2011,9(6):874-875.

[3] Lee SH,Park SA,Ko SH,et al. Insulin resistance and inflammation may have an additional role in the link between cystatin C and cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. Metabolism,2010,59(2):241-246.

[4] Kimura T,Ikeda H,Fujikawa J,et al. Usefulness of serum cystatin C in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract,2009,83(2):58-61.

[5] Mcbane RD,Hardison RM,Sobel BE,et al. Comparison of plasminogen activator inhibitor-1,tissue type plasminogen

activator antigen, fibrinogen, and D-dimer levels in various age decades in patients with type 2 diabetes mellitus and stable coronary artery disease (from the BARI 2D trial) [J]. *Am J Cardiol*, 2010, 105(1): 17-24.

[6] 刘小林. 2 型糖尿病患者血浆同型半胱氨酸检测的临床意义[J]. *临床输血与检验*, 2010, 12(1): 41-43.

[7] Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Cockcroft-Gault formula is biased by body weight in diabetic patients with renal impairment [J]. *Metabolism*, 2006, 55(1): 108-112.

[8] Rigalleau V, Lasseur C, Raffaitin C, et al. Glucose control influences glomerular filtration rate and its prediction in diabetic subjects [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(7): 1491-1495.

[9] Inker LA, Okparavero A. Cystatin C as a marker of glomerular filtration rate: prospects and limitations [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2011, 20(6): 631-639.

[10] Li JB, Shi M, Zhang HM, et al. Relation of homocysteine to early nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. *Clin Nephrol*, 2012, 77(4): 305-310.

[11] Sen Utpal, Rodriguez E, Tyagi Neetu, et al. Ciglitazone, a PPARgamma agonist, ameliorates diabetic nephropathy in part through homocysteine clearance [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2008, 295(5): 1205-1212.

[12] Angelidis C, Deftereos S, Giannopoulos G, et al. Cystatin C: an emerging biomarker in cardiovascular disease [J]. *Curr Top Med Chem*, 2013, 13(2): 164-179.

[13] Shlipak MG, Mattes MD, Peralta CA. Update on cystatin C: incorporation into clinical practice [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 62(3): 595-603.

[14] 张劼, 李兴. 终末糖基化产物在糖尿病微血管病变中的作用 [J]. *医学综述*, 2007, 13(24): 1976-1978.

(收稿日期: 2017-01-22 修回日期: 2017-03-18)

• 临床研究 •

## 结直肠癌患者血清对氧磷酯酶-1 水平变化及临床意义

王 晶

(赤峰学院附属医院检验科, 内蒙古赤峰 024000)

**摘 要:**目的 探讨结直肠癌(CRC)患者血清对氧磷酯酶-1(PON-1)水平变化及临床意义。方法 采用对硝基苯酚为底物的速率法测定 66 例治疗前 CRC 患者以及 60 例健康对照人群血清 PON-1 水平。结果 CRC 患者的血清 PON-1 水平较对照组人群血清 PON-1 水平降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CRC 患者血清 PON-1 水平在未积极参加体育运动的、有吸烟史、肥胖、病理分级为 3 级的人群中降低, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。而在性别、是否淋巴血管侵犯、是否肝转移、肿瘤浸润程度、淋巴结转移数量及肿瘤分期等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 血清 PON-1 水平在 CRC 疾病患者中降低, 有望成为 CRC 的疾病相关因子。

**关键词:**结直肠癌; 血清; 对氧磷酯酶-1; 芳香基酯酶  
**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2017.12.035 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2017)12-1673-03

结直肠癌(CRC)是全世界消化道恶性肿瘤死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。进展期 CRC 易受到环境与遗传因素双重影响。虽然遗传易感性使得 CRC 患病风险大大增加, 但是大部分 CRC 发病呈现散发性<sup>[2-3]</sup>。研究表明, 积极参与体力活动, 多食水果与蔬菜、鱼类、富含纤维素、叶酸、vitamin B<sub>6</sub>、钙片及乳制品、vitamin D 的食物, 以及服用阿司匹林、非甾体类抗炎药物等有益于提高机体抗氧化应激反应的能力, 从而降低 CRC 发生的风险<sup>[4-7]</sup>。对氧磷酯酶-1(PON-1)是一类钙离子依赖的定位于高密度脂蛋白(HDL)的抗动脉粥样硬化的芳香酯酶<sup>[8-9]</sup>。研究证实, DNA 氧化损伤可能增加癌症发生风险, 抗氧化剂 PON-1 是人体内一种内源性自由基清除剂, 因此其能够对体内 DNA 氧化损伤具有一定的保护作用<sup>[10]</sup>。目前关于 PON-1 在 CRC 疾病进程中的变化情况鲜有报道, 为此, 本研究将探讨 PON-1 水平在 CRC 疾病进程中的变化情况及其临床参数间的相关性, 推测 PON-1 在 CRC 中的作用机制。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 2013 年 5 月至 2015 年 9 月, 于赤峰学院附属医院胃肠外科住院的确诊 CRC 患者 66 例, 及同期健康对照组人群 60 例。CRC 患者的肿瘤病理分期依据美国癌症联合会(AJCC)第 7 版 TNM 分类标准进行<sup>[11]</sup>。排除标准: 脂代谢紊

乱, 心脑血管疾病, 糖尿病, 慢性感染及炎症疾病, 肾衰竭, 服用降血脂及抗氧化药物的人群。所有人群均签署知情同意书, 且研究经医院伦理道德委员会同意。

### 1.2 方法

**1.2.1 收集临床资料** 详细记录 CRC 组及对照组人群的一般临床资料, 包括年龄、性别、吸烟史、并发症、肿瘤病理分级及分期情况、发病及转移部位、肿瘤血管神经经济神经浸润程度、是否淋巴结转移及数量、术后生存状态等。

**1.2.2 制备血清标本** 所有受试对象均于清晨空腹肘前静脉抽取血液 5 mL, 2 000 r/min 离心 10 min, 抽取上清液, -80 ℃ 保存, 以备检测 PON-1 水平。

**1.2.3 测定血清 PON-1 水平** 参照文献[12], 在日本日立 7060 全自动生化分析仪中, 采用对硝基苯酚为底物的速率法测定血清 PON-1 水平。反应条件: 37 ℃; 测定波长: 405 nm; 测定 350~500 s 内对硝基苯酚产生的速度。反应体系: 1:50 稀释血清的对硝基苯酚产物, 反应混合物含有 paraoxon 1.5 mmol/L; Tris hydrochloride 10 mmol/L (pH 8.0); 氯化钠 1 mol/L; 氯化钙 2 mmol/L。对硝基苯酚的摩尔吸光系数  $18.05 \times 10^3$ 。PON-1 水平单位采用国际单位/升(U/L)计算。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS13.0 软件进行数据处理和统计