

论著·临床研究

四种血浆水平对早期糖尿病肾病患者的检测意义分析^{*}

马腾远¹, 赵 阳²

(1. 首都医科大学德胜教研中心/北京市西城区德胜社区卫生服务
中心检验科, 北京 100120; 2. 北京市肛肠医院检验科, 北京 100120)

摘要:目的 探讨血浆视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(CysC)、可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)、尿微量清蛋白(u-MALB)水平对早期糖尿病肾病患者的检测意义。方法 选择 2015 年 5 月至 2016 年 5 月首都医科大学德胜教研中心接诊的 40 例糖尿病肾病患者作为观察组,并选取同时期 40 例健康者作为对照组,均采用免疫分析仪和生化仪进行检测。比较分析两组 RBP、CysC、sICAM-1、u-MALB 检测结果,分析相关指标单项及联合检测的敏感性和特异性,并作 ROC 曲线分析。结果 观察组 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平 $[(1.36\pm0.03)\text{mg/mL}, (1.43\pm0.10)\text{mg/L}, (208.72\pm30.34)\text{ng/mL}, (42.39\pm3.32)\text{mg/L}]$ 均高于对照组 $[(0.33\pm0.01)\text{mg/mL}, (0.14\pm0.01)\text{mg/L}, (85.39\pm16.85)\text{ng/mL}, (10.31\pm2.20)\text{mg/L}]$,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合检测的阳性率与 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 各指标的单独检测阳性率相比更高。结论 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 均为可反映患者肾损伤的有效指标,四者联合检测可有效提高诊断糖尿病肾病的阳性率,监测糖尿病肾病患者的 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平,对糖尿病早期肾损伤发生和发展的诊断、疾病的治疗有着重要意义。

关键词:糖尿病; 尿微量清蛋白; 视黄醇结合蛋白; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.10.013 **中图法分类号:**R587.1

文章编号:1673-4130(2018)10-1202-04

文献标识码:A

Clinical significance of four plasma levels in patients with early diabetic nephropathy^{*}

MA Tengyuan¹, ZHAO Yang²

(1. Department of Clinical Laboratory, Capital Medical University/Xicheng District Desheng community health service center, Beijing 100120, China, Beijing, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Anorectal Hospital, Beijing 100120, China)

Abstract: **Objective** To investigate the significance of plasma retinol binding protein (RBP), Cystatin C (CysC), soluble intercellular adhesion factor 1 (sICAM 1) and urinary microalbumin (u-MALB) in the detection of early diabetic nephropathy. **Methods** 40 patients with diabetic nephropathy received from May 2015 to May 2016 at the Capital Medical University Desheng Teaching and Research Center were selected as the observation group and 40 healthy subjects were selected as the control group. Both groups were tested by using immunoassay and biochemical analyzer. Then RBP, CysC, sICAM-1 and u-MALB results in two groups were compared. The sensitivity and specificity of individual and combined detection of related indexes were analyzed by ROC curve. **Results** The levels of RBP, CysC, sICAM-1 and u-MALB in the observation group $[(1.36\pm0.03)\text{mg/mL}, (1.43\pm0.10)\text{mg/L}, (208.72\pm30.34)\text{ng/mL}, (42.39\pm3.32)\text{mg/L}]$ were higher than those in the control group $[(0.33\pm0.01)\text{mg/mL}, (0.14\pm0.01)\text{mg/L}, (85.39\pm16.85)\text{ng/mL}, (10.31\pm2.20)\text{mg/L}]$, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The positive rate of combined detection was higher than single detection of RBP, CysC, sICAM-1 and u-MALB. **Conclusion** RBP, CysC, sICAM-1 and u-MALB are effective indicators to reflect the patient's renal injury. The combined detection could effectively improve the positive rate of diagnosis of diabetic nephropathy and monitoring the levels of RBP, CysC, sICAM-1 and u-MALB level in diabetic nephropathy patients is important for the diagnosis of the onset and the development of early kidney injury, and the treatment and the progression of the disease.

^{*} 基金项目:北京市科技计划重大项目(D09050704310904)。

作者简介:马腾远,男,主管检验师,主要从事检验、生化方面的研究。

本文引用格式:马腾远,赵阳.四种血浆水平对早期糖尿病肾病患者的检测意义分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(10):1202-1205.

Key words:diabetes; urine microalbumin; retinol binding protein; Cystatin C

糖尿病患者的血糖会使患者的微血管发生病变,且随着病程的进展,其微血管的病变会不断加重,进而出现各种并发症,加重治疗难度^[1]。糖尿病患者早期症状不明显,临床检查结果中其尿蛋白、尿素氮和肌酐等均显示正常,易造成误诊,使病程加快,病情加重,故及时地进行检测治疗对延缓糖尿病肾病的进程有重大意义^[2]。目前,检测糖尿病肾病的指标很多,而视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(CysC)、可溶性细胞间黏附因子-1(sICAM-1)和尿微量清蛋白(u-MALB)则是其中最常用的检测指标^[3]。RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 均对糖尿病肾病的检测诊断有着一定的敏感性,但各指标单独检测并不十分理想^[4]。为进一步探讨 RBP、CysC、sICAM-1、u-MALB 水平对早期糖尿病肾病患者的检测意义,首都医科大学德胜教研中心选取了 40 例糖尿病患者和 40 例健康者,两组均使用免疫分析仪和生化仪对 RBP、CysC、sICAM-1、u-MALB 水平进行检测,并对结果进行分析,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 5 月至 2016 年 5 月首都医科大学德胜教研中心接诊的 40 例糖尿病肾病患者作为观察组和同期 40 例健康者(对照组)作研究对象。观察组纳入标准^[5]:(1)符合 1999 年世界卫生组织糖尿病专家委员会和 2007 年美国糖尿病协会制定的糖尿病诊断标准;(2)确诊为早期糖尿病肾病;(3)根据国际通用的 Mogensen 诊断标准,Ⅲ期之前的糖尿病肾病患者为早期患者。糖尿病患者排除标准^[6]:(1)存在感染现象者;(2)存在严重并发症者。观察组男 27 例,女 13 例,年龄 34~72 岁,平均(58.65±3.87)岁;选择 40 例体检显示健康者选为对照组,其中男 23 例,女 17 例,年龄 37~74 岁,平均(59.54±3.41)岁。整个研究均在患者知情同意并签署知情同

意的情况下进行,两组患者一般资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 两组均于准备检测当天晨起空腹取尿液进行检测。RBP、u-MALB 采用罗氏 232 免疫分析仪进行检测,检测试剂采用长春迪瑞尿 12 项试纸条和日本关东化学体外诊断试剂;CysC 采用贝克曼生化分析仪进行检测,试剂采用人 CysC 检测试剂盒(德国 BioVendor 公司生产);sICAM-1 采用酶联免疫吸附试验进行检测,试剂采用人 sICAM-1 检测试剂盒(武汉默沙克生物科技有限公司生产)。两组均在 2~4 h 检测完毕,并校准仪器,每日通过使用质控物检测对室内进行质量控制。

1.3 观察指标 (1)分别对两组 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平进行检测并比较;(2)分别以 RBP、CysC、sICAM-1、u-MALB 水平对观察组患者糖尿病肾病的阳性率进行检测,并与四者联合检测结果相比较。早期糖尿病肾病阳性判定标准:Ⅰ期,肾小球高滤过且肾脏体积变大;Ⅱ期,患者随机尿清蛋白和肌酐比值(ACR)显示正常,但经病理检查可见肾小球基底膜呈轻度增厚,且系膜基质轻度增宽;Ⅲ期,标志为持续性微量清蛋白尿,ACR 男性 2.5~30 mg/mmol,女性为 3.5~30 mg/mmol,病理检查可发现肾小球基底膜明显增宽,小动脉壁呈玻璃样变。

1.4 统计学处理 数据用 SPSS18.0 软件包处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,并采用 t 检验,计数资料的比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平比较 观察组 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 两组 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	RBP(mg/mL)	CysC(mg/L)	sICAM-1(ng/mL)	u-MALB(mg/L)
观察组	40	1.36±0.03	1.43±0.10	208.72±30.34	42.39±3.32
对照组	40	0.33±0.01	0.14±0.01	85.39±16.85	10.31±2.20
<i>t</i>		206.000 0	81.181 9	22.475 4	50.942 5
<i>P</i>		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0

表 2 观察组各指标单独和联合检测阳性率比较		
指标	阳性例数(<i>n</i>)	阳性率(%)
RBP	35	87.50
CysC	36	90.00
sICAM-1	33	82.50
u-MALB	38	95.00
联合检测	39	97.50

2.2 观察组各指标单独和联合检测阳性率比较 观察组患者 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平联合检测的阳性率明显高于各指标的单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$)。详见表 2。

2.3 观察组相关指标单项及联合检测敏感度和特异度 经检测,RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 联合检测敏感度、特异度均较高,且综合分析由于单项检测。见表 3。

表 3 观察组相关指标单项及联合检测敏感度和特异度[n(%)]

项目	RBP	CysC	sICAM-1	u-MALB	联合检测
敏感度	29(72.50)	35(87.50)	31(77.50)	33(82.50)	36(90.00)
特异度	24(60.00)	33(82.50)	29(72.50)	30(75.00)	37(92.50)

2.4 ROC 曲线分析 参考中国 2 型糖尿病防治指南的诊断标准,根据受试者 2 次随机尿白蛋白肌酐比值作为判断标准计算线下面积,经分析,RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 曲线下面积分别为 0.755、0.782、0.716、0.746,联合检测曲线下面积为 0.865 8,详见图 1。

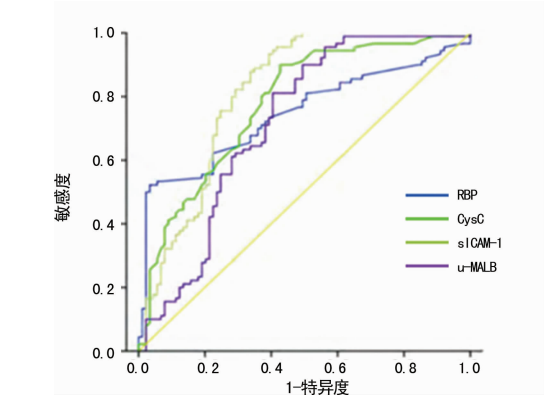


图 1 ROC 曲线分析

3 讨 论

内科临床上以高血糖作为糖尿病的典型特征,而高血糖则会造成血管、肾脏、神经等组织的功能障碍^[7]。糖尿病的病因主要有遗传及环境因素,临床表现有饮水多、体力疲乏、尿频尿多、消瘦及肥胖等,极大地影响患者的生活水平和身体健康。近年来随着社会的发展进步及人们生活水平的提高,糖尿病患病率逐渐上升,其高发病率已经成为全球的严重的公共卫生问题^[8]。目前临床技术水平尚不能根治糖尿病,只能通过对应治疗方式控制糖尿病。糖尿病能引起相应并发症群,造成心脑血管系统疾病,而糖尿病肾病作为糖尿病并发症中最为严重的疾病,可导致尿毒症,进而出现肾衰竭,导致患者死亡,因此对糖尿病肾病进行早期诊断治疗十分重要。

目前医学界普遍认可糖尿病重要的并发症及死亡因素就是糖尿病肾病,而糖尿病肾病也是尿毒症的重要诱因。但糖尿病的流行病学大都研究其临床终点,而对糖尿病的前期研究不够^[9]。有关研究表明,患者在糖尿病前期其肾功能已出现不同程度的损伤,而早期的肾功能损伤并没有明显的临床症状,是十分隐匿的病理过程^[10]。而当患者出现糖尿病肾病症状时,已处于糖尿病中晚期,治疗就更加困难。如患者在糖尿病前期就积极进行肾损伤检测,尽早地给予相关治疗干预,使其血糖水平逐渐趋于正常,就可显著降低糖调节异常患者发展为糖尿病肾病的发生率^[11]。

糖尿病患者体内的血糖易升高,特别是对血糖控

制不理想的糖尿病患者,其糖化终产物会不断增加,导致细胞为基质的变化,造成肾脏合成的细胞中外基质水平的变化^[12]。尿微量清蛋白在糖尿病患者体内的水平会上升,是早期诊断糖尿病肾损伤的敏感指标。细胞外基质的沉积,使肾小球的毛细血管基底膜得以变厚,从而堵塞毛细血管,表现肾脏损害^[13]。而伴随着糖尿病病程的不断进展,肾小球的基底膜不断变厚,肾小球不断变硬、透明,不断加重肾脏的损害,从而扩大肾小球基底膜孔径、过量减少体内负电荷进而增加尿微量清蛋白的排出量,故观察尿微量清蛋白水平的变化,就可观察到患者的肾脏功能和结果的变化,尽早地发现肾脏受损的情况,进而给临床治疗提供有效的参考^[14-15]。在生理 pH 条下 CysC 带正电荷,故循环状态下的 CysC 能由肾小球自由滤过,且在近曲小管中被降解吸收。肾脏作为可清理循环中 CysC 的唯一器官,几乎不受影响^[16]。故 CysC 是一种能反映肾小球清除率变化的理想内源性标志物,可有效反映早期肾损伤^[17]。正常情况下 RBP 不被肾小球滤过且在尿中的稳定性较强,难以分解,不受血压和 pH 干扰,排泄量极少,但当肾近曲小管损伤,RBP 在尿中的排泄量显著升高,因此 RBP 水平升高可作为肾近曲小管损伤的标志物^[18-19]。内皮细胞合成分泌产生的 sICAM-1,不仅能反映内皮损伤和炎性反应的程度,还可进一步介导炎性细胞与内皮细胞黏附,从而使得内皮损伤与功能障碍更为严重,故 sICAM-1 能有效反映内皮细胞的炎性反应和功能障碍的程度^[20]。本研究通过对糖尿病肾病患者和健康者的 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平的检测分析,结果显示糖尿病肾病患者 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平均明显高于健康者,提示糖尿病肾病患者早期就存在肾脏的不同程度、不同部位的损伤。而对糖尿病肾病患者各指标单独和联合检测的阳性率显示,单独检测中 u-MALB 水平的阳性率最高,而联合检测的阳性率比各项单独检测都高,表明四者联合检测可提高糖尿病肾病患者阳性检出率,从而减少漏诊情况的发生。本研究中,RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 联合检测敏感性、特异性均较高,且综合分析由于单项检测,RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 曲线下面积分别为 0.755、0.782、0.716、0.746,联合检测曲线下面积为 0.865 8。根据目前各指标的值所得出的阳性预测值及灵敏度虽有所欠缺,但根据联合检测结果来看,提示联合对早期糖尿病进行动态检测更为可靠。

综上所述,RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 均

为可反映患者肾脏损伤的有效指标, 四者联合检测可有效提高诊断糖尿病肾病的阳性率, 监测糖尿病肾病患者的 RBP、CysC、sICAM-1 和 u-MALB 水平, 对糖尿病早期肾损伤发生和发展的诊断、疾病的治疗和延缓有着重要意义。

参考文献

[1] 吴大梅, 陈静, 刘继涛, 等. 影响早期糖尿病肾病尿微量清蛋白相关因素的临床研究[J]. 世界科学技术-中医药现代化, 2014, 16(11): 2411-2414.

[2] 曹雪峰, 董承伟, 杨雅静, 等. 糖尿病肾病患者血浆基质金属蛋白酶-2 和尿微量清蛋白的检测结果分析[J]. 广东医学, 2013, 34(8): 1224-1225.

[3] 马学斌, 马聪, 王倩, 等. 2 型糖尿病患者血管病变相关指标的检测及其临床意义[J]. 解放军医学杂志, 2013, 39(10): 851-854.

[4] ASLAN O, DEMIR M, KOSEOGLU M. Kidney injury molecule levels in type 2 diabetes mellitus[J]. J Clin Lab Anal, 2016, 30(6): 1031-1036.

[5] 黄王莹. 肾功能指标联合检测在糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. 现代预防医学, 2015, 42(2): 323-325.

[6] 刘芝, 杜玉君, 孟帮柱, 等. 早期糖尿病肾病相关因素分析及其在传统医药临床试验设计中的应用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 224-228.

[7] POLAT S B, UGURLU N, ASLAN N, et al. Evaluation of biochemical and clinical markers of endothelial dysfunction and their correlation with urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Arch Endocrinol Metab, 2016, 60(2): 117-124.

[8] 张群妹, 张晨光, 鲁广建. 2 型糖尿病早期肾损害患者血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白/肌酐比值的检查意义[J]. 现代预防医学, 2012, 39(3): 761-762.

[9] 尹作骥. 尿微量清蛋白联合尿酶检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值探讨[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 41(3): 639, 641.

[10] KARAR T, ALNIWAIDER R A, FATTAH M A, et al. Assessment of microalbuminuria and albumin creatinine

ratio in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Nat Sci Biol Med, 2015, 6(Suppl 1): S89-S92.

[11] 屠印芳, 于浩泳, 李连喜, 等. 2 型糖尿病患者血清镁离子水平与 24h 尿微量清蛋白的关系研究[J]. 中国全科医学, 2012, 15(7): 751-754.

[12] 叶亚丽, 韩珊珊, 叶惠英. 尿四样蛋白联合检测对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 现代预防医学, 2016, 43(5): 942-944.

[13] SON M K, YOO H Y, KWAK B O, et al. Regression and progression of microalbuminuria in adolescents with childhood onset diabetes mellitus[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2015, 20(1): 13-20.

[14] 朱炳铭, 吴勇, 余权, 等. 血清 miR-21 联合尿微量清蛋白、尿微量清蛋白与尿肌酐比值诊断糖尿病肾病的价值[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2016, 37(4): 318-323.

[15] 罗南友. 检测 UM-Alb、NAG-U 和 U β -2-MG 对诊断肝硬化早期肾损害的重要意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(15): 2212-2213.

[16] 赵国兵, 杨惠林. 检测 NAG、尿 mAlb、 α 1-MG 和 TRF 在糖尿病肾病诊断中的重要意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(15): 2199-2201.

[17] ROHANI F, HOOMAN N, MORADI S, et al. The prevalence of pre-hypertension in children with type 1 diabetes mellitus[J]. Int J Prev Med, 2014, 5(Suppl 1): S44-S49.

[18] 王显河, 潘盛榕. 检测 HbA_{1c}、CysC 和 U-mAlb 水平对糖尿病肾病的重要诊断意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(15): 2202-2204.

[19] 侯茜, 胡可, 梁捷予, 等. 多项指标联合检测对早期糖尿病肾病的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2014, 24(30): 49-52.

[20] K P, KUMAR J A, RAI S, et al. Predictive value of serum sialic Acid in type-2 diabetes mellitus and its complication (nephropathy)[J]. J Clin Diagn Res, 2013, 7(11): 2435-2437.

(收稿日期: 2017-10-06 修回日期: 2017-11-16)

(上接第 1201 页)

血浆 25-羟维生素 D 与葡萄糖转运子 4 及胆固醇调节元件结合蛋白 1C 表达关系的研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(5): 424-428.

[11] 张展, 蒋陈东, 冯杨, 等. 过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 2 基因 Pro12Ala 多态性与妊娠期糖尿病关系的 meta 分析[J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(4): 308-314.

[12] 王春, 杨海燕, 尹震宇, 等. 老年 2 型糖尿病患者过氧化物酶体增殖物活化受体 γ 与动脉粥样硬化程度的相关分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 31(9): 945-948.

[13] 王磊, 刘铜华, 秦灵灵, 等. 抵抗素、瘦素、脂联素与 2 型糖

尿病患者肝郁脾虚证的相关性[J]. 中医杂志, 2015, 56(15): 1298-1301.

[14] 王鸳鸯, 吴赛群, 吴屹哲, 等. 脂联素与糖尿病肾脏疾病的关系及其效应机制的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2016, 16(7): 445-448.

[15] 邹文萍, 张羽飞, 王会岩, 等. 重组人成纤维细胞生长因子-21 对 2 型糖尿病模型大鼠 LXR α 及 GLUT1 mRNA 表达的调节作用[J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(6): 386-389.

(收稿日期: 2017-09-12 修回日期: 2017-11-03)