

论著 · 临床研究

Hcy、HbA1c 和肾病指数联合检测对 2 型糖尿病早期肾损伤筛查的临床应用价值

杨舒羽, 曾素根[△]

(四川大学华西医院实验医学科, 四川成都 610030)

摘要:目的 研究同型半胱氨酸(Hcy)、糖化血红蛋白(HbA1c)和肾病指数联合检测对 2 型糖尿病早期肾损伤筛查的临床应用价值。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月该院 164 例糖尿病患者为研究对象, 根据肾小球滤过率分为肾功能正常组($n=49$)、肾功能不全代偿组($n=56$)、肾功能不全失代偿组($n=59$), 并以 60 例健康体检人员为健康对照组, 评价 Hcy、HbA1c、肾病指数单独及联合检测对糖尿病早期肾损伤的诊断价值。

结果 健康对照组、肾功能正常组、肾功能不全代偿组、肾功能不全失代偿组的 Hcy、HbA1c 及肾病指数平均水平依次升高。3 个指标在糖尿病患者肾损伤的早期诊断, 灵敏度以 HbA1c(97.39%)最高, 特异度以 Hcy(81.16%)最高, 约登指数(0.76)、符合率(92.76%)均以肾病指数最高。3 个指标联合诊断的灵敏度(99.13%)、阴性预测值(98.43%)有所提高。结论 Hcy、HbA1c 和肾病指数联合检测对糖尿病早期肾损伤的早期发现有较高的临床应用价值。

关键词:2 型糖尿病; 肾早期损伤; 同型半胱氨酸; 糖化血红蛋白; 肾病指数

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.11.014

中图法分类号:R587.2; R446.1

文章编号:1673-4130(2018)11-1329-04

文献标识码:A

Clinical value of combined detection of Hcy, HbA1c and nephrotic index in screening for early renal injury in type 2 diabetes mellitus

YANG Shuyu, ZENG Sugeng[△]

(Department of Experimental Medicine, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610030, China)

Abstract: Objective To study the clinical value of combined detection of homocysteine (Hcy), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and nephrotic index in screening early renal injury in type 2 diabetes mellitus.

Methods From January 2016 to January 2017, 164 patients with diabetes were selected as the subjects. According to the glomerular filtration rate, they were divided into normal renal function group ($n=49$), renal insufficiency compensatory group ($n=56$), renal insufficiency decompensation group ($n=59$), and 60 healthy physical examination personnel were taken as the health control group. We also evaluated the diagnostic value of Hcy, HbA1c and nephrotic index alone and combined detection in early diabetic nephropathy. **Results** The average level of Hcy, HbA1c and nephropathy index in healthy control group, normal renal function group, renal insufficiency compensation group, and renal insufficiency decompensation group increased in turn. In the early diagnosis of renal injury in diabetic patients, the sensitivity was HbA1c (97.39%), the specificity was Hcy (81.16%), the Jordan index (0.76), and the rate of coincidence (92.76%) were all high in the index of kidney disease. The sensitivity (99.13%) and negative predictive value (98.43%) of the 3 indexes were improved. **Conclusion** Combined detection of Hcy, HbA1c and nephrotic index is of high clinical value in early detection of early diabetic nephropathy.

Key words: type 2 diabetes mellitus; early renal damage; homocysteine; glycosylated hemoglobin; nephrotic index

糖尿病肾病为 2 型糖尿病最常见的慢性并发症, 也是糖尿病晚期患者致死的重要原因。微血管病变为其主要病理特点, 肾小球滤过率(GFR)的进行性降

低导致双肾功能失代偿, 患者出现相应临床症状, 而传统的实验室检测指标如尿素氮、肌酐在疾病早期均无明显变化, 有显著的滞后性^[1], 对 2 型糖尿病早期

作者简介: 杨舒羽, 女, 技师, 。 [△] 通信作者, E-mail: 648249565@qq.com。

本文引用格式: 杨舒羽, 曾素根. Hcy、HbA1c 和肾病指数联合检测对 2 型糖尿病早期肾损伤筛查的临床应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(11): 1329-1331.

肾损伤的早期发现存在一定局限。2 型糖尿病早期肾损伤具有可逆性等特点, 进行早期治疗对于肾损伤的恢复及延缓至关重要^[2]。同型半胱氨酸(Hcy)作为心脑血管炎性指标, 与糖尿病血管病变息息相关, 糖化血红蛋白(HbA1c)及肾病指数(随机尿尿微量清蛋白/尿肌酐比值)主要应用于糖尿病的早期诊断。本研究回顾性分析了 2016 年 1 月至 2017 年 1 月本院肾内科 164 例 2 型糖尿病患者的临床资料, 旨在探讨 Hcy、HbA1c 和肾病指数联合检测在糖尿病早期肾损伤中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 164 例 2 型糖尿病患者均来源于 2016 年 1 月至 2017 年 1 月本院肾内科门诊及住院患者, 均符合 2013 年中国糖尿病学会研究颁布的《中国 2 型糖尿病防治指南》的相应诊断标准^[3], 以 GFR 为分组依据将其分为 3 组。其中, 肾功能正常组 49 例 (GFR>80 mL/min), 男 26 例, 女 23 例, 年龄 45~61 岁, 平均(55.3±5.3)岁; 肾功能不全代偿组 56 例 (GFR 50~80 mL/min), 男 28 例, 女 28 例, 年龄 42~67 岁, 平均(53.9±6.5)岁; 肾功能不全失代偿组 59 例 (GFR<50 mL/min), 男 34 例, 女 25 例, 年龄 45~69 岁, 平均(54.7±6.1)岁。并以同期 60 例健康体检人员为健康对照组, 男 35 例, 女 25 例, 年龄 40~67 岁, 平均(55.7±6.0)岁。4 组研究对象平均年龄、性别构成差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理会讨论通过, 所有研究人员均签署知情同意书, 享有知情权。纳入研究的 2 型糖尿病患者均排除了因心脑血管疾病、肝脏疾病或其他因素导致的肾脏疾病患者; 排除了肿瘤、异常血红蛋白病患者。

1.2 研究方法 所有研究对象 GFR 均采用肌酐 EPI 公式计算, 并以 GFR<80 mL/min 作为糖尿病患者肾早期损伤的评价标准^[4]。比较 4 组研究对象 Hcy、HbA1c 和肾病指数检测结果, 对其水平及异常率进行比较, 并对 Hcy、HbA1c 和肾病指数单独及联合检测 2 型糖尿病早期肾损伤进行方法学评价。

1.3 实验室检测 所有研究对象均空腹 12 h 抽血检测 Hcy(循环酶法, 四川迈克公司试剂)、肌酐(苦味酸法, 罗氏公司试剂), 肾病指数测定需留取随机尿并取尿量 5 mL 进行检测(免疫比浊法, 美国罗氏公司试剂), 三者均在全自动生化分析仪上进行检测(美国罗氏 cobas C701 生化分析仪); HbA1c 检测可随机取血 2 mL 以氟化钠抗凝, 采用离子交换高效液相色谱法, 仪器型号: 日本东曹 TOSOH-G7, 使用公司配套试剂。当日室内质量控制在控, 保证结果的有效性。正常参考值范围: Hcy 0~15 μmol/L (<50 岁), Hcy 0~20 μmol/L (>50 岁); HbA1c 4.5%~6.1%; 肾病指数<30 mg/g。

1.4 统计学处理 采用统计学软件 SPSS22.0 对研

究数据进行分析处理, 计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 计数资料以率表示; 组间均值比较采用方差分析, 多组间两两比较采用 SNK-q 法, 率的比较采用 χ^2 检验; 方法学指标采用灵敏度、特异度、约登指数、符合率、阳性预测值等, 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组 Hcy、HbA1c 及肾病指数比较 4 组 Hcy、HbA1c 及肾病指数经方差分析, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 组间两两比较, 任意组间差异有统计学意义 ($P<0.05$), 健康对照组、肾功能正常组、肾功能不全代偿组、肾功能不全失代偿组各组的 Hcy、HbA1c 及肾病指数依次升高。见表 1。

表 1 4 组 Hcy、HbA1c 及肾病指数比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	n	Hcy(μmol/L)	HbA1c(%)	肾病指数(mg/g)
健康对照组	60	7.1±4.2	5.3±1.2	17.5±5.2
肾功能正常组	49	9.9±4.4*	7.5±1.3*	28.6±9.4*
肾功能不全代偿组	56	13.8±5.6*#	9.8±1.6*#	46.6±21.1*#
肾功能不全失代偿组	59	27.6±9.8*#△	13.6±2.8*#△	96.3±41.2*#△
F		114.422	213.184	120.284
P		0.000	0.000	0.000

注: 与健康对照组比较, * $P<0.05$; 与肾功能正常组比较, # $P<0.05$; 与肾功能不全代偿组比较, △ $P<0.05$

2.2 4 组 Hcy、HbA1c 及肾病指数异常率比较 4 组 Hcy、HbA1c 及肾病指数异常率经 χ^2 检验, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 组间两两比较 HbA1c, 肾功能不全代偿组、肾功能不全失代偿组差异无统计学意义 ($P>0.05$), 肾功能不全代偿组与肾功能正常组差异无统计学意义 ($P>0.05$), 其他任意组间差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 健康对照组、肾功能正常组、肾功能不全代偿组、肾功能不全失代偿组的 Hcy、肾病指数异常率依次升高。

表 2 4 组 Hcy、HbA1c 及肾病指数异常率比较 [$n(%)$]

组别	n	Hcy	HbA1c	肾病指数
健康对照组	60	2(3.3)	0(0.0)	2(3.3)
肾功能正常组	49	12(24.5)*	45(91.8)*	19(38.8)*
肾功能不全代偿组	56	28(50.0)*#	53(94.6)*	50(89.3)*#
肾功能不全失代偿组	59	43(72.9)*#△	59(100.0)*#	59(100.0)*#△
χ^2		68.331	192.934	146.301
P		0.000	0.000	0.000

注: 与健康对照组比较, * $P<0.05$; 与肾功能正常组比较, # $P<0.05$; 与肾功能不全代偿组比较, △ $P<0.05$

2.3 Hcy、HbA1c 及肾病指数检测对 2 型糖尿病肾早期损伤诊断的方法学评价 以 GFR<80 mL/min 作为糖尿病患者肾早期损伤的诊断标准, 任意指标阳性为三指标联合阳性, 三指标全阴性为阴性, Hcy、HbA1c 和肾病指数单独及联合诊断 2 型糖尿病早期肾损伤方法学指标见表 3。

表 3 Hcy、HbA1c 及肾病指数检测对 2 型糖尿病肾早期损伤诊断的方法学评价

项目	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	符合率(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
Hcy	61.74	81.16	0.43	77.57	83.53	73.64
HbA1c	97.39	58.72	0.56	82.24	71.33	95.52
肾病指数	94.78	80.73	0.76	92.06	83.85	93.61
三指标联合检测	99.13	57.80	0.57	82.71	71.25	98.43

3 讨 论

随着生活条件的改善,近 20 年来糖尿病的发病率增长了 3 倍,约超过 30% 的糖尿病患者发展成糖尿病肾病^[5],需接受透析治疗。糖尿病肾病起病隐匿,以蛋白尿、水肿、高血压、贫血及肾功能异常为主要临床症状。2 型糖尿病患者因胰岛素代谢障碍引发的高血糖所导致肾小球进行性硬化并伴肾小管及间质损伤为糖尿病肾病的病理生理基础^[6]。2 型糖尿病患者存在广泛的血管内皮损伤及功能障碍,具体到肾脏表现为肾小球滤过膜电荷丢失、基底膜孔径变化导致肾小球通透性的变化。统计资料显示^[7],在 20 年病程以上的糖尿病患者中糖尿病肾病的发生率近 100%,糖尿病肾病已成为糖尿病危害最为严重的并发症。肾脏具有较为强大的代偿功能,临床肾功能检测指标在早期肾损伤时多不敏感,寻找灵敏的诊断指标已成为糖尿病治疗研究领域的重要课题。

Hcy 为蛋氨酸及半胱氨酸代谢的中间产物,研究证明^[8-9],高同型半胱氨酸血症与动脉粥样硬化密切相关。RIZVI 等^[10]研究报道,35% 的糖尿病患者伴高同型半胱氨酸血症。Hcy 可诱导过氧化酶产生,增加血液自由基活性,损伤血管内皮功能,并促进平滑肌细胞增生,促进二磷酸腺苷的生成,增强血小板的聚合能力。肾毛细血管病变直接影响肾小球滤过率导致蛋白尿的产生。尿微量清蛋白为肾早期损伤的标志^[11],在糖尿病患者出现蛋白尿之前尿微量清蛋白已呈现亚临床性升高,尿微量清蛋白属于小分子蛋白,等电点为 4.9,正常肾小球基底膜表面有天然的电荷屏障,可防止蛋白的丢失,电荷屏障的破坏导致尿液中微量清蛋白水平升高。有临床研究显示^[12-13],近 80% 尿微量清蛋白阳性糖尿病患者均会发展成肾功能不全。随机尿微量清蛋白存在稳定性不好的缺点,本研究采用肾病指数结合血肌酐变化可以消除这一缺陷,能较好地反映患者的肾功能情况。研究数据显示,随糖尿病患者肾功能的恶化,患者血清 Hcy 及肾病指数异常率呈现相应升高。HbA1c 为葡萄糖游离醛基与血红蛋白非酶缩合产物,其具有不可逆性,在临床应用于 6~10 周血糖水平监测,HbA1c 水平一定程度反映了一段时期内机体血糖水平,也间接反映了肾小球基底膜结构的非酶糖化水平^[14],基底膜电荷屏障缺陷为蛋白尿产生的重要因素。本研究数据显示,HbA1c 在健康对照组、肾功能正常组、肾功能不全代

偿组、肾功能不全失代偿组中进行性升高。HbA1c 增高可降低红细胞的携氧功能,肾组织供氧不足可导致血管活性物质(NO、内皮素)产生及血管内皮损伤,同时,HbA1c 在肾小球基底膜的沉积也可影响肾小球滤过率及肾损伤^[15]。

Hcy、HbA1c 和肾病指数联合检测糖尿病患者肾损伤的早期诊断,灵敏度以 HbA1c(97.39%)最高,特异度以 Hcy(81.16%)最高,约登指数、符合率均以肾病指数最高,3 个指标联合诊断对方法的灵敏度、阴性预测值有所提高。综上所述,Hcy、HbA1c 和肾病指数联合检测对糖尿病肾损伤的早期筛查有较高的临床应用价值。

参考文献

- [1] 张翠平,陈璟.老年 2 型糖尿病肾病患者血清胱抑素 C、脂蛋白(α)与尿微量清蛋白/肌酐的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2017,38(8):1029-1031.
- [2] 刘艳秋,解长银,王志伟,等.糖尿病肾病患者血清和肽素与降钙素原水平的变化及意义[J].广东医学,2017,38(6):888-890.
- [3] 陆菊明.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)更新要点的解读[J].中国糖尿病杂志,2014,22(10):865-869.
- [4] GONZALEZ SUAREZ M L, THOMAS D B, BARISONI L, et al. Diabetic nephropathy: Is it time yet for routine kidney biopsy[J]. World J Diabetes, 2013, 4(6):245-255.
- [5] 宋霖,张宁.糖尿病肾病患者尿液白细胞介素-6 与肿瘤坏死因子-α 检测的临床意义[J].检验医学与临床,2017,14(3):348-349.
- [6] 刘倩,杨伏猛,赵绍林,等.血清游离脂肪酸和尿足细胞标志蛋白检测在 2 型糖尿病肾病中的诊断价值[J].临床检验杂志,2017,35(3):189-192.
- [7] 王岚,王小琴.温阳活血利水法治疗糖尿病肾病的 Meta 分析[J].临床肾脏病杂志,2017,17(1):12-19.
- [8] 张子阳,曹明燕,黄妍,等.外源性腺病毒对糖尿病大鼠肾组织血栓调节蛋白-1 和 Ki-67 表达的影响[J].中国糖尿病杂志,2017,25(3):255-258.
- [9] 黄晶.筛选糖尿病早期肾损伤检验指标的研究[J].实用糖尿病杂志,2015,11(6):21-22.
- [10] RIZVI S, RAZA S T, MAHDI F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy[J]. World J Diabetes, 2014, 5(6):809-816.
- [11] MONTSERRAT B, ALBERTO F. Diabetic nephropathy and inflammation[J]. World J Diabetes, 2014, 5(3):393-398.

(下转第 1335 页)

IL-6 与 CRP 为临床公认的重要炎性因子, 其于炎性发生的早期可见升高表达, 随着炎症的进展其表达水平逐渐升高, 当炎症得到控制后则可见迅速降低, 是炎性疾病的重要生化指标。IL-10 为明确的抑炎因子, 正常情况下 IL-6 与 IL-10 维持着相对平衡的关系。当机体发生炎性反应时 IL-6 于短期内迅速升高, IL-10 随之升高以拮抗 IL-6 的异常高表达, 但当 IL-6 升高幅度过大时 IL-10 与 IL-6 间的平衡被打破, 此时提示机体的免疫功能显著减弱, 炎性状态则处于过度反应状态下。

本研究对两组患者进行临床疗效评估, 结果表明观察组的临床疗效较对照组更为理想。观察组的 SIRS 发生率为 32.14%, 对照组 SIRS 发生率为 71.43%, 充分说明了丹参川芎注射液对于预防重度烧伤后 SIRS 发生具有确切效果。观察组与对照组 MODS 的发生率虽未见差异化, 但观察组患者 MODS 病情明显轻于对照组, 说明丹参川芎注射液对于减轻 MODS 病情及预防 MODS 发生均具有重要作用。对 IL-6、CRP 与 IL-10 进行了监测结果表明三项炎性因子的表达与变化过程均符合其自身规律。观察组患者在应用了丹参川芎注射液后 IL-6 与 CRP 的表达水平均低于对照组, 而 IL-10 的表达水平则高于对照组。相关性分析发现, IL-6、CRP 与 SIRS、MODS 的发生及病情严重程度间具有正相关性, 提示 SIRS、MODS 的发生及病情的加重可使 IL-6、CRP 在血清中的表达逐渐升高; 同时 IL-10 则表现为负相关性, 提示 SIRS、MODS 的发生及病情的加重可使 IL-10 的表达逐渐下调, 也意味着患者的自身免疫能力逐渐下降甚至丧失。

综上所述, 丹参川芎注射液有利重度烧伤患者的病情控制, 可有效预防或减轻全身性炎症反应, 降低患者血清炎性因子的表达, 从而对于 MODS 发挥确切的预防与减轻病情的作用。这一研究结果期望为重度烧伤并发症的相关治疗提供新的用药思路与依据。

参考文献

- [1] 杨帆, 姚忠军, 周伟, 等. 重度烧伤患者休克期感染防治的临床研究 [J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25 (2): 390-392.
- [2] VASIL'EVA A G, ZINOV'EV E V. Successful treatment of the child who's got a vast deep burn complicated by sepsis, the multiple organ failure and refractory hyperglycemia [J]. Vestn Khir Im I I Grek, 2015, 174 (1): 71-72.
- [3] 孟爱华, 任勇, 杨浪, 等. 连续性血浆滤过吸附辅助治疗烧伤脓毒症的临床研究 [J]. 中华烧伤杂志, 2014, 30 (4): 310-314.
- [4] Shao H, Luo R, Wang X, et al. Management of a patient with small-area burns, severe sepsis and superficial vein thrombosis [J]. J Wound Care, 2015, 24 (2): 73-76.
- [5] 黎明. 中西医结合治疗重度烧伤脓毒症的疗效分析 [J]. 世界中医药, 2016, 11 (9): 1811-1813.
- [6] NAKAJIMA A, YAZAWA J, FUJISIRO M, et al. Clinical usefulness of procalcitonin as a marker of sepsis: a novel predictor of causative pathogens? The authors reply [J]. Intern Med 2015, 54 (9): 1165.
- [7] 薛欣, 王志永, 刘建刚, 等. 重度烧伤并发脓毒症及治疗与血清 IL-6、TNF- α 、IL-10 水平的相关性分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24 (6): 636-637.
- [8] 薛欣, 刘彦表, 和晓培, 等. 成人重度烧伤并发脓毒症的相关因素及与血清 IL-6、IL-10、TNF- α 水平的相关性探讨 [J]. 临床合理用药杂志, 2014, 7 (34): 112-113.
- [9] 宋威利. 中西医结合治疗重度烧伤脓毒症的效果研究 [J]. 中国实用医药, 2016, 11 (9): 199-201.
- [10] 刘淑岩, 赵宇辉, 李莉, 等. 重度烧伤患者血清 IL-6、IL-10 变化及其与脓毒症发生及预后的关系 [J]. 中国老年学杂志, 2014, 34 (6): 1497-1499.
- [11] Jeschke MG, Pinto R, Kraft R, et al. Morbidity and survival probability in burn patients in modern burn care [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (4): 808-815.
- [12] 郭峰, 梁勋, 郁京宁. 持续血小板减少症预测严重烧伤并发脓毒症的临床意义 [J]. 中华烧伤杂志, 2014, 30 (4): 295-298.
- [13] 胡德林, 方林森, 余又新, 等. 早期综合治疗对重度烧伤 MODS 发生的影响 [J]. 中华疾病控制杂志, 2014, 18 (4): 340-342.
- [14] 贾凤玉, 任红旗, 龚德华, 等. 连续性血液净化治疗在重度烧伤患者救治中的应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25 (1): 30-34.
- [15] 张涛, 李孝建, 邓忠远, 等. 血清 PCT、IL-6 和 IL-10 水平对重度烧伤伴脓毒症的诊断价值及临床意义 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20 (8): 1351-1353.

(收稿日期: 2018-01-06 修回日期: 2018-03-11)

(上接第 1331 页)

- [12] EVANGELOS K. Gastrointestinal dysfunction in liver cirrhosis [J]. World Gastroenterology, 2014, 20 (40): 14686-14695.
- [13] 王俊杰. 联合检测 Cys-C、 β 2-MG、尿 m-ALB 对早期 2 型糖尿病肾病的诊断意义 [J]. 实验与检验医学, 2017, 35 (2): 243-245.
- [14] 王中东, 黄麦华. 联合检测血清 CYSC、RBP、尿 NAG 及

MALB 在糖尿病与高血压患者早期肾损伤中的临床应用 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22 (11): 1110-1112.

- [15] TANUJ C, DEEPIKA S, ARCHANA S. Role of the renin angiotensin system in diabetic nephropathy [J]. World J Diabetes, 2010, 1 (5): 141-145.

(收稿日期: 2017-12-18 修回日期: 2018-02-28)