

- 围神经病变患者糖代谢,周围神经传导速度和氧化应激的影响[J].海南医学院学报,2017,23(18):2491-2494.
- [9] 高妍,李立彬,曹梅娜,等.依帕司他, α -硫辛酸联合胰岛素泵强化治疗对老年糖尿病周围神经病变患者氧化应激反应的影响[J].中国老年学杂志,2017,37(17):4254-4256.
- [10] 胡亚耘,谭焱.中药熏洗联合硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变的疗效观察[J].浙江临床医学,2017,19(7):1285-1286.
- [11] 郭阳,何剑波,张恒,等. α -硫辛酸联合依帕司他治疗糖尿病周围神经病变的系统评价与 meta 分析[J].职业与健康,2017,33(21):2935-2938.
- [12] 薛芸,梁尚栋.钙信号在糖尿病周围神经病变中感觉神经
- 短篇论著 •

- 元和神经胶质细胞功能异常的研究进展[J].中国药理学通报,2017,33(3):308-311.
- [13] 杨柯柯.糖尿病周围神经病变正中神经与腓总神经卡压的超声特点[J].中国医师杂志,2017,19(1):135-137.
- [14] 肖芳. α -硫辛酸联合前列地尔治疗 2 型糖尿病并周围神经病变患者的临床观察[J].内科急危重症杂志,2017,23(3):209-211.
- [15] 王晓彤,林海雄. α -硫辛酸对比依帕司他治疗糖尿病周围神经病变临床疗效的系统评价[J].中国药房,2017,28(6):786-790.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-12-28)

血清 CysC、HbA1c、IL-6 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值*

张成伟¹,樊晓东^{1△},陆兴热¹,刘孝文¹,汪华丽¹,尹秋玲¹,徐 宇²,李官奎¹,雷爱林¹,陆 宏¹

(文山州人民医院:1.检验科;2.内分泌科,云南文山 663099)

摘要:目的 分析血清白细胞介素-6(IL-6)、胱抑素 C(CysC)及糖化血红蛋白(HbA1c)联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值。方法 选取该院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月收治的 200 例糖尿病患者作为研究对象,按临床诊断标准分为单纯糖尿病组(DM)40 例、早期糖尿病肾病组(EDN)80 例、临床糖尿病肾病组(DN)80 例,另外选取 100 例体检健康的非糖尿病肾病患者作为对照组。进行血清 IL-6、CysC 及 HbA1c 检测,并对其结果进行分析。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算曲线下面积(AUC),评价各指标的诊断价值。结果 与对照组比较,DM 组、EDN 组、DN 组 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平升高,且 3 组的 IL-6 和 HbA1c 水平升高更显著,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 DM 组比较,EDN 组、DN 组 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平升高,且 EDN 组、DN 组 IL-6 和 CysC 水平升高更显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$);DN 组 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平高于 EDN 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。HbA1c、CysC、IL-6 3 项联合检测诊断 DN 的 AUC 为 0.98,高于各指标单项检测时的 AUC。CysC、HbA1c、IL-6 任意两者之间均呈正相关(P 均 < 0.05)。结论 血清 CysC、HbA1c、IL-6 联合检测有利于早期糖尿病肾病患者的诊断,具有一定的积极意义。

关键词:糖尿病肾病; HbA1c; CysC; IL-6

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.08.029

文章编号:1673-4130(2019)08-1007-03

中图法分类号:R466.11

文献标识码:B

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见并发症,也是糖尿病常见的死亡原因^[1]。对于 DN 诊断,活检创伤大,患者接受度差,而尿蛋白的检测特异度差^[2]。由于 DN 早期临床症状不明显,患者确诊时已经到达晚期,出现肾功能衰竭,因此尽早诊断治疗尤为重要。糖化血红蛋白(HbA1c)可以提示 6~10 周前的血糖含量,是 DN 诊断、疗效评价及预后判断的较好指标^[3]。基于此,本研究通过对糖尿病患者血清中胱抑素 C(CysC)、白细胞介素-6(IL-6)和 HbA1c 水平 3 项

指标的检测,以探索联合检测对 DN 早期诊断的价值及意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 200 例本院 2016 年 1 月至 2018 年 1 月治疗的糖尿病患者作为研究对象。临床症状表现为浮肿、血糖血脂升高、蛋白尿等,患者符合 2010 年《中国糖尿病防治指南》标准^[4],排除继发病引起的肾损伤、孕妇、过敏患者。其中男 109 例,女 81 例,年龄 31~76 岁,平均(45.93±8.03)岁;病程 1~

* 基金项目:云南省教育厅科学研究基金指导性项目(2016ZDX008)。

△ 通信作者, E-mail:58205418@qq.com。

22 年,平均(12.05±6.01)年。按临床诊断标准分为单纯糖尿病组(DM)40 例、早期糖尿病肾病组(EDN)80 例、临床糖尿病肾病组(DN)80 例。另选取本院 100 例体检健康者作为对照组。各组间一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经本院伦理委员会批准通过。

1.2 方法 所有受试者于入院清晨空腹采集静脉血 8~10 mL,以 3 800 r/min 离心 15~20 min,取血清后将其置于冰箱(-80 °C)保存并待测。HbA1c 标本为肝素锂抗凝全血,采集后 2 h 内进行检测。使用电化学发光法检测血清 IL-6 水平(试剂盒购自德国罗氏诊断产品有限公司)。采用免疫比浊法测定 CysC 水平和 HbA1c 水平(试剂盒购自德国罗氏诊断产品有限公司)。

1.3 统计学处理 使用 SPSS22.0 软件对数据分析处理,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,在满足正态分布情况下,组间比较使用 t 检验进行统计分析;对 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平预测 DN 绘制 ROC 曲线,计算灵敏度、特异度等。CysC、IL-6 和 HbA1c 相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $\alpha=0.05$ 为检验的临界值, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平比较 与对照组比较,DM 组、EDN 组、DN 组 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平均升高,且 3 组的 IL-6 和 HbA1c 水平升高更显著,差异有统计学意义($P<0.05$);与 DM 组比较,EDN 组、DN 组 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平升高,且 EDN 组、DN 组 IL-6 和 CysC 水平升高更显著,差异有统计学意义($P<0.05$);DN 组 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平高于 EDN 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CysC(mg/L)	IL-6(ng/L)	HbA1c(%)
对照组	100	0.9±0.3	5.2±0.1	5.1±0.3
DM 组	40	1.1±0.2	6.2±1.5 ^a	7.6±1.0 ^a
EDN 组	80	1.6±0.4 ^{ab}	6.9±2.3 ^{ab}	8.1±1.2 ^a
DN 组	80	2.1±0.7 ^{abc}	11.1±3.7 ^{abc}	8.9±2.4 ^{ac}

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 DM 组比较,^b $P<0.05$;与 EDN 组比较,^c $P<0.05$

2.2 单项、两两联合和 3 项联合检测诊断 DN 的 ROC 曲线 绘制单项、两两联合和 3 项联合检测预测 DN 的 ROC 曲线,结果显示 CysC 的 AUC、灵敏度、特异度最高,HbA1c 次之,IL-6 最低;两两联合检测的灵敏度相应提高;3 项联合检测的灵敏度和特异度都达到最高。见表 3、图 1。

2.3 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平相关性分析 Pearson 相关性分析显示,IL-6 与 CysC 呈正相关($r=0.468, P<0.01$),与 HbA1c 呈正相关($r=0.417,$

$P<0.01$);血清 CysC 与 HbA1c 呈正相关($r=0.568, P<0.01$)。

表 2 CysC、IL-6 和 HbA1c 预测 DN 的 AUC、灵敏度、特异度结果

指标	AUC(95%CI)	灵敏度 (%)	特异度 (%)
HbA1c	0.90(0.82~0.99)	83.52	82.02
IL-6	0.75(0.63~0.90)	79.83	81.65
CysC	0.93(0.90~0.95)	90.37	88.42
HbA1c+IL-6	0.86(0.71~0.88)	85.74	89.87
HbA1c+CysC	0.97(0.90~0.99)	94.56	93.41
IL-6+CysC	0.95(0.88~0.96)	89.13	92.77
IL-6+CysC+HbA1c	0.98(0.92~0.99)	95.79	94.94

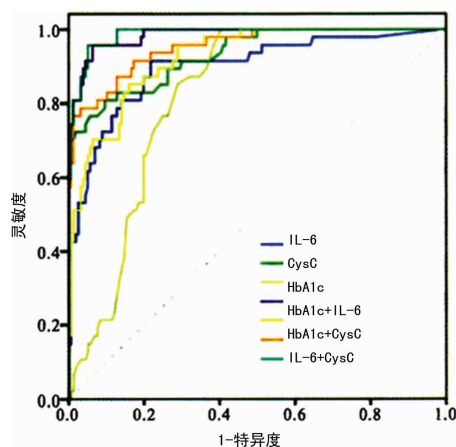


图 1 CysC、IL-6 和 HbA1c 单项、两两联合和 3 项联合检测诊断 DN 的 ROC 曲线

3 讨 论

早期 DN 患者肾功能常在正常范围内,加之尿蛋白阴性,很多临床医生据此排除肾损伤,从而错过了最佳治疗时机。因此,寻找一种早期诊断的敏感指标至关重要。联合检测不同病程糖尿病患者 CysC、IL-6 和 HbA1c 水平,来发现早期肾损伤,有助于尽早筛选出早期 DN。

CysC 为目前常用的诊断早期 DN 的灵敏指标,而且干扰因素少^[5-8]。有学者研究提示,当肾小球受到损害后,血清 CysC 水平显著升高,且与病情严重程度呈正相关^[9]。本次研究结果表明,DN 组患者 CysC 水平高于 DM 组、EDN 组及健康人群,提示 CysC 可反映肾脏损害,且与肾脏损害程度有关。

IL-6 是常见的炎症因子,可通过与胰岛素的相互作用而激发 DN^[10]。本研究结果显示 DN 组患者血清 IL-6 水平显著高于 DM 组和对照组,并与 HbA1c 水平呈显著正相关性,提示血清 IL-6 水平的升高与 DN 发生和疾病进展有一定关系。其可能的机制为肾脏受到攻击后刺激人体血液中 IL-6 水平升高,且肾脏分泌的 IL-6 与受体结合后进一步刺激系膜细胞的增

殖,使肾小球的病理变化加剧,从而引起肾小球的组织结构和功能异常^[11-12]。因此,血清 IL-6 水平测定可作为 DN 患者危险性预测的新指标。

HbA1c 水平可以间接反映患者血糖水平,且 HbA1c 的合成稳定,不受其他因素的干扰,是衡量 DM 血糖控制好坏的指标^[13-15]。同时 HbA1c 是反映肾脏早期损伤的又一重要指标。DN 患者血糖愈高, HbA1c 就会越高,氧合血红蛋白则减少,引起肾脏微血管灌注不良,组织细胞缺血缺氧而使内皮细胞及血管损伤,释放内皮素等血管活性物质,刺激肾小管收缩、血流下降,导致肾小球硬化^[16-20]。本研究中, DN 组 HbA1c 水平高于 DM 组和对照组; DN 组 HbA1c 水平高于 EDN 组,表明糖尿病患者肾损伤与 HbA1c 水平有一定关系。

DN 组的血清 CysC 与 IL-6 水平较 DM 组患者明显升高,且糖尿病患者血清 IL-6 水平与 HbA1c 水平呈显著正相关, IL-6 参与了糖尿病患者肾损伤的发生、发展,可以一定程度上反映患者肾损伤的程度。ROC 曲线表明,三者联合检测预测 DN 的 AUC、灵敏度、特异度高于两者联合检测及单一指标。

综上所述, CysC、IL-6 和 HbA1c 可动态观察糖尿病患者肾脏微血管病变程度,联合检测可提高对糖尿病肾病的阳性检出率,对糖尿病肾病早期诊断、治疗、病情监测具有重要意义。

参考文献

- [1] 谭婷婷,程莉,魏红霞,等. HbA1c、尿 AAG 和血清 CysC 对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 临床检验杂志, 2015, 33(11):827-829.
- [2] 马宏星,陈淑珍,陈雪民. 基于血清胱抑素 C 的肾功能估算公式在肾功能评价中的价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2013, 33(5):204-207.
- [3] 冯雪凤,李爱梅,许守林,等. 肾小球滤过率、尿微量白蛋白、血 β_2 -微球蛋白和胱抑素 C 诊断糖尿病肾病的临床价值[J]. 中华核医学与分子影像杂志, 2017, 37(6):331-336.
- [4] 张琳. 2010 年 ADA 糖尿病诊疗指南[J]. 糖尿病天地:临床, 2010, 4(2):253-263.
- [5] 吴寒静. 血清 Hcy、CysC、HbA1c 及尿 β_2 MG 水平的变化对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中国实用医刊, 2017, 44(8):38-40.
- [6] 张婷兰,李守勇,陈维霞,等. 联合检测血清可溶性补体受体 sCRI、胱抑素 C、 β_2 微球蛋白和尿微量白蛋白对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中国实用医刊, 2014, 41(5):61-63.
- [7] 王世英,孙志强,陈宝平. 2 型糖尿病肾病患者治疗前后血清胱抑素 C 和 β_2 微球蛋白变化的临床意义研究[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(2):34.
- [8] 包慧兰,叶赏和,楼时先,等. 早期糖尿病肾病血清 HGF、Cys C 和 TGF- β_1 水平及平肾汤干预的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6):1128-1131.
- [9] SIDDIQI Z, KAROLI R, KAUL A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy[J]. Ann Afr Med, 2017, 16(3):101-106.
- [10] GALLO D, COCCHIETTO M, MASAT E, et al. Human recombinant lysozyme downregulates advanced glycation endproduct-induced interleukin-6 production and release in an in-vitro model of human proximal tubular epithelial cells[J]. Exp Biol Med (Maywood), 2014, 239(3):337-346.
- [11] 王义娟,高美华,于谨铭,等. 胱抑素 C、白细胞介素-6 联合检测在糖尿病肾病诊断中的临床意义[J]. 医学检验与临床, 2014, 25(2):1-2.
- [12] 黄晓华,黄超林,郑艳斌. HbA1c、CRP、IL-6 和 IMA 对糖尿病肾病早期诊断的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(19):2618-2619.
- [13] 艾桂莲. 糖尿病肾病早期诊断中 3 项联合检测的应用价值解析[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(15):2065-2066.
- [14] 郑华荣,胡建军,姚燕,等. 糖化血红蛋白与尿微量白蛋白联合检测诊断早期 2 型糖尿病肾病的价值[J]. 中国基层医药, 2016, 23(20):3159-3162.
- [15] 赵静,王伟涛. HbA1c 和 UmAlb 联合检测对糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(21):3186-3187.
- [16] 杨忠臣. 联合检测血清胱抑素 C、糖化血红蛋白和尿微量白蛋白/肌酐在 2 型糖尿病肾病损伤诊断价值[J]. 实验与检验医学, 2013, 31(3):261-262.
- [17] 程龙飞,章金灿,黄泽伟,等. 糖化血红蛋白联合尿微量白蛋白检测对糖尿病肾病早期诊断的临床价值[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2016, 10(16):2382-2385.
- [18] NATHAN D M, MCGEE P, STEFFES M W, et al. Relationship of glycosylated albumin to blood glucose and HbA1c values and to retinopathy, nephropathy, and cardiovascular outcomes in the DCCT/EDIC study[J]. Diabetes, 2014, 63(1):282-290.
- [19] Nordwall M, Abrahamsson M, Dhir M, et al. Impact of HbA1c, Followed From Onset of Type 1 Diabetes, on the Development of Severe Retinopathy and Nephropathy: The VISS Study (Vascular Diabetic Complications in Southeast Sweden)[J]. Diabetes Care, 2015, 38(8):e123.
- [20] Umayahara Y, Fujita Y, Watanabe H, et al. Association of glycosylated albumin to HbA1c ratio with diabetic retinopathy but not diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Biochem, 2017, 50(6):270-273.

(收稿日期:2018-09-11 修回日期:2018-12-22)