

• 论 著 •

血清 Hcy 及尿 TRF、IgG、 α 1MG、NAG 对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值

高 倩¹, 宋 燕¹, 王 兵¹, 王琳琳², 李晓静², 徐 旭¹, 梁国威^{1△}

航天中心医院: 1. 检验科; 2. 内分泌科, 北京 100049

摘 要:目的 探讨血清同型半胱氨酸(Hcy)、尿转铁蛋白(TRF)、尿免疫球蛋白 G(IgG)、尿 α 1 微球蛋白(α 1MG)和尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)对 2 型糖尿病(T2DM)患者糖尿病肾病(DN)的早期诊断价值。**方法** 选择该院 2015 年 1 月至 2019 年 9 月收治的 T2DM 患者 99 例,根据尿微量清蛋白水平分为 T2DM 组(59 例)、早期 DN 组(EDN 组,21 例)和 DN 组(19 例);另收集同期该院体检中心体检健康者 25 例作为健康对照(NC)组。对 T2DM 组、EDN 组、DN 组临床表现、查体、糖尿病及其并发症发病情况,血清 Hcy、尿 TRF、IgG、 α 1MG、NAG 及其影响因素进行回顾性分析,并与 NC 组进行比较。分析各组差异并绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)。**结果** EDN 组、DN 组与 T2DM 组和 NC 组比较,血清 Hcy、IgG、 α 1MG、TRF 水平显著升高,DN 组尿 TRF 水平较 EDN 组进一步升高,尿 NAG 水平仅在 DN 组升高。血清 Hcy 及尿 NAG、IgG、 α 1MG、TRF 的 ROC 曲线下面积(95%CI)、灵敏度和特异度分别为 0.755(0.670~0.828)、65.00%、83.30%、0.654(0.555~0.744)、67.70%、66.20%、0.960(0.903~0.988)、83.80%、95.90%、0.792(0.702~0.865)、74.20%、78.30%、0.841(0.757~0.905)、67.70%、97.00%。尿液 IgG 和 TRF 2 个指标联合诊断的 ROC 曲线下面积为 0.968(0.914~0.993),诊断灵敏度为 87.10%,特异度为 93.20%。**结论** 血清 Hcy 及尿 α 1MG、NAG 对 DN 有辅助诊断价值,尿 TRF 和 IgG 联合检测可提高 DN 的早期诊断效能。

关键词:糖尿病肾病; 同型半胱氨酸; 转铁蛋白; 免疫球蛋白 G; α 1 微球蛋白; N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.021

中图法分类号:R587.1;R446

文章编号:1673-4130(2021)03-0343-05

文献标志码:A

Early diagnostic value of serum Hcy and urine TRF, IgG, α 1MG, NAG in type 2 diabetic nephropathy

GAO Qian¹, SONG Yan¹, WANG Bing¹, WANG Linlin², LI Xiaojing², XU Xu¹, LIANG Guowei^{1△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Endocrinology, Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China

Abstract: **Objective** To investigate the early diagnostic value of serum homocysteine (Hcy), urinary transferrin (TRF), urinary immunoglobulin G (IgG), urinary α 1-microglobulin (α 1MG) and urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) in the early diagnosis of diabetic nephropathy (DN) in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 99 patients with T2DM admitted to the hospital from January 2015 to September 2019 were selected and divided into T2DM group (59 cases), early DN group (EDN group, 21 cases) and DN group (19 cases) according to the level of urinary microalbumin; 25 healthy subjects in the physical examination center of our hospital were collected as the NC group. The clinical manifestations, physical examination, incidence of diabetes mellitus and its complications, serum Hcy and urine TRF, IgG, α 1MG, NAG and influencing factors were analyzed retrospectively, and compared with those of NC group in the same period. The differences were analyzed and the working characteristic curve (ROC curve) was drawn. **Results** Compared with T2DM group and NC group, serum Hcy, IgG, α 1MG and TRF levels in EDN and DN groups were significantly increased, urine TRF in DN group was further increased than that in EDN group, urine NAG was only increased in DN group. The area under ROC curve (95%CI), sensitivity and specificity of serum Hcy, urinary NAG, IgG, α 1MG and TRF were 0.755(0.670-0.828), 65.00%, 83.30%; 0.654(0.555-0.744), 67.70%, 66.20%; 0.960(0.903-0.988), 83.80%, 95.90%; 0.792(0.702-0.865), 74.20%, 78.30%; 0.841(0.757-

作者简介:高倩,女,主治医师,主要从事临床检验诊断学相关研究。△ 通信作者,E-mail:LGW721@126.com。

本文引用格式:高倩,宋燕,王兵,等.血清 Hcy 及尿 TRF、IgG、 α 1MG、NAG 对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(3):343-347.

0.905), 67.70% and 97.00%, respectively. The area under ROC curve of combined detection of urine IgG and TRF was 0.968(0.914–0.993), the diagnostic sensitivity was 87.10%, and the specificity was 93.20%. **Conclusion** Serum Hcy, urine α 1MG and NAG are helpful in the diagnosis of DN. The combined detection of urinary TRF and IgG can improve the diagnostic efficiency of DN.

Key words: diabetic nephropathy; homocysteine; transferrin; immunoglobulin G; α 1 microglobulin; N-acetyl- β -D glucosaminidase

在全球范围内,每 11 名成人当中就有 1 人患糖尿病,其中 90% 为 2 型糖尿病(T2DM)患者^[1],而糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,是导致终末期肾病的最主要病因^[2]。肾脏穿刺的病理学结果是 DN 诊断的“金标准”,但目前的临床实践常依据尿微量清蛋白(mAlb)或 mAlb/肌酐(Cr)比值(UACR)及肾小球滤过率(eGFR)的结果对 DN 进行诊断和分期。研究表明,DN 的自然病程分为 5 期:第 1 期以高 eGFR 和肾脏体积增大为表现;第 2 期 eGFR 仍可能升高伴有一过性的蛋白尿;第 3 期 mAlb 30~300 mg/24 h;第 4 期出现显性蛋白尿 > 0.5 g/24 h, eGFR 以每个月约 1 mL/(min · 1.73 m²)的速度减低;第 5 期为终末期肾病^[3]。因 T2DM 患者 DN 的起病较 1 型糖尿病患者 DN 更为隐匿,尿 mAlb 的变异度更大,大多患者可能至第 3 期或更后期才被诊断出来,因此,有必要找寻诊断 DN 更为灵敏和特异的生物标志物。

血清同型半胱氨酸(Hcy)是对体内细胞代谢非常重要的一种含硫氨基酸,其主要代谢部位在肾脏,高同型半胱氨酸血症可导致氧化应激,是慢性肾脏病产生的重要危险因素^[4]。研究表明,在尿蛋白出现时,一些糖尿病患者的肾脏就已经产生了肾小球和小管间质性的损伤^[5]。尿转铁蛋白(TRF)和尿免疫球蛋白 G(IgG)可反映肾小球的早期损伤,尿 α 1 微球蛋白(α 1MG)和尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)可反映肾小管的早期损伤^[6]。因此,本研究选取血清 Hcy 及尿 TRF、IgG、 α 1MG、NAG 5 项指标进行分析,评估 T2DM 患者上述指标变化情况及其对 DN 早期诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 1 月至 2019 年 9 月航天中心医院 99 例 T2DM 患者,均符合 2016 年美国糖尿病协会的诊断标准^[7],并经临床和(或)实验室检测结果证实未伴有原发性肾小球疾病、肾小管间质性疾病、尿路感染、风湿免疫系统疾病、实体肿瘤、血液系统肿瘤及其他活动性疾病。按照尿 mAlb 分为 3 组, mAlb < 30 mg/24 h 者纳入 T2DM 组(59 例),男 28 例、女 31 例,平均年龄(62.44 ± 12.55)岁; mAlb 30~300 mg/24 h 者纳入早期 DN 组(EDN 组,21 例),男 10 例、女 11 例,平均年龄(62.62 ± 12.77)岁; mAlb > 300 mg/24 h 者纳入 DN 组(DN 组,19 例),男 9 例,

女 10 例,平均年龄(65.05 ± 11.34)岁。患者临床资料包括体质指数(BMI)、血压、二甲双胍、B 族维生素、是否补钙、是否使用贝特类降脂药及 P α PR 类降糖药等影响血清 Hcy 水平的用药情况^[7-9],并发病情况包括糖尿病视网膜病变、糖尿病周围神经病变,合并症包括高血压、周围动脉粥样硬化。以 2014 年美国糖尿病学会制订的血脂、血压及糖化血红蛋白(HbA1c)达标准^[2]计算各组达标率。

另收集同期本院体检中心体检健康者 25 例作为健康对照(NC)组,并经临床和(或)实验室检测结果证实无心、脑、肾、内分泌及风湿免疫系统疾病,其中男 12 例、女 13 例,平均年龄(62.03 ± 11.56)岁。

1.2 仪器与试剂 采用美国贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪酶循环法检测血清 Hcy 水平,肌氨酸氧化酶法检测肾功能,美国贝克曼库尔特 AU2700 全自动生化分析仪免疫比浊法检测尿 TRF、IgG、 α 1MG 水平,代谢判定试验法检测尿 NAG 水平,美国贝克曼库尔特 DXI800 全自动化学发光免疫分析仪化学发光法检测叶酸和维生素 B₁₂ 水平,日本东曹 G8 糖化血红蛋白检测仪高效液相层析法检测 HbA1c 水平。

1.3 方法 标本采集及处理:空腹 12 h 后采集 4 mL 静脉血于惰性分离胶管中,待血液凝固后 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清进行 Hcy、叶酸、维生素 B₁₂ 及肾功能、血脂等生化指标检测;乙二胺四乙酸二钾抗凝全血 3 mL 用于 HbA1c 检测;晨起第 2 次尿液标本 10 mL 用于 mAlb、UACR 及早期肾损伤指标检测。eGFR 的计算:以 CKD-EPI 公式计算受检者 eGFR [mL/(min · 1.73 m²)]。男性血清 Cr ≤ 80 μ mol/L 时, eGFR = 141 × (Cr/0.9)^{-0.411} × 0.993^{Age}; Cr > 80 μ mol/L 时, eGFR = 141 × (Cr/0.9)^{-1.209} × 0.993^{Age}。女性 Cr ≤ 62 μ mol/L 时, eGFR = 144 × (Cr/0.7)^{-0.329} × 0.993^{Age}; Cr > 62 μ mol/L 时, eGFR = 144 × (Cr/0.7)^{-1.209} × 0.993^{Age}。Age 表示年龄。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 及 Medcalc 软件进行统计学分析。计量资料在方差齐的情况下以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验,在方差不齐的情况下以中位数和四分位数 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验,两两比较采用 Manne-Whitney *U* 检验。计数资料以率表示,率的比较采用 χ^2 检验。

两连续变量的相关性分析采用 Pearson 相关分析,两分类变量或连续变量与分类变量的相关性分析采用 Spearman 相关分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)进行诊断效能分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者临床特点在 T2DM 组、EDN 组、DN 组间的比较 DN 组糖尿病视网膜病变发生率与 T2DM 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);糖尿病周围神经病变发生率在 3 组间比较差异有统计学意义($P<0.05$)。其余各指标在 3 组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。3 组血脂、血压及 HbA1c 达标率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.2 患者生化及早期肾损伤指标检测结果在 T2DM 组、EDN 组、DN 组、NC 组间的比较 T2DM 组、

EDN 组、DN 组患者 HbA1c 水平与 NC 组比较,差异有统计学意义($P>0.05$);DN 组尿素(UREA)、血清 Cr、eGFR 与 EDN 组、T2DM 组与 NC 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);EDN 组和 DN 组的血清 Hcy 水平与 T2DM 组和 NC 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);叶酸在 4 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);因部分患者补充维生素 B₁₂,其水平在 T2DM 组与其余组间差异有统计学意义($P<0.05$),剔除此部分患者后,差异无统计学意义($P>0.05$);DN 组和 EDN 组尿 mAlb、IgG、α1MG 水平较 T2DM 组和 NC 组显著升高;DN 组尿 NAG 水平较 EDN 组、T2DM 组和 NC 组升高;尿 TRF 水平在 NC 组和 T2DM 组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与 NC 组比较,尿 TRF 水平在 EDN 组升高,在 DN 组显著升高。见表 2。

表 1 患者临床特点在 T2DM 组、EDN 组、DN 组间的比较

指标	T2DM 组(<i>n</i> =59)	EDN 组(<i>n</i> =21)	DN 组(<i>n</i> =19)	<i>F/Z</i>	<i>P</i>
病史[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),年]	10.0(5.0~10.0)	14.0(6.5~20.0)	15.0(10.0~20.0)	3.602	0.165
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	24.7±3.6	24.6±4.3	23.8±4.2	0.394	0.675
SBP($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	131.0±16.0	131.0±12.0	138.0±19.0	1.369	0.259
DBP($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	76.0±11.0	75.0±10.0	76.0±12.0	0.072	0.930
高血压 [<i>n</i> (%)]	45(76.3)	12(57.1)	15(78.9)	3.316	0.191
周围动脉硬化 [<i>n</i> (%)]	55(93.2)	18(85.7)	18(94.7)	1.426	0.490
糖尿病视网膜病变 [<i>n</i> (%)]	15(25.4)	10(47.6)	10(52.6)	6.410	0.041
糖尿病周围神经病变 [<i>n</i> (%)]	25(42.4)	13(61.9)	16(84.2)	10.729	0.005
二甲双胍 [<i>n</i> (%)]	36(61.0)	16(76.2)	9(47.4)	3.526	0.172
维生素 B ₁₂ [<i>n</i> (%)]	21(35.6)	3(14.3)	4(21.1)	4.073	0.131
钙剂 [<i>n</i> (%)]	6(10.2)	2(9.5)	0(0.0)	2.076	0.354
TC[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	3.94(3.42~4.68)	3.86(3.39~6.08)	4.71(3.46~6.11)	3.895	0.143
HDL[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	0.80(0.67~0.93)	0.77(0.62~0.98)	0.91(0.78~1.21)	4.568	0.102
LDL[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	2.06(1.72~2.64)	1.96(1.37~2.94)	2.49(1.68~3.45)	4.013	0.134
TG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	1.43(1.02~1.97)	1.94(1.19~3.35)	1.55(1.28~3.39)	7.286	0.026

注:SBP 为收缩压,DBP 为舒张压,TC 为总胆固醇,HDL 为高密度脂蛋白,LDL 为低密度脂蛋白。

表 2 患者生化及早期肾损伤指标检测结果在 T2DM 组、EDN 组、DN 组、NC 组间的比较

指标	T2DM 组(<i>n</i> =59)	EDN 组(<i>n</i> =21)	DN 组(<i>n</i> =19)	NC 组(<i>n</i> =25)	<i>F/Z</i>	<i>P</i>
尿酸($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	314.4±82.4	295.4±76.4	358.8±124.2	326.3±93.1	1.772	0.068
Hcy($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	11.34±3.77	12.82±4.94 ^{ab}	14.07±5.72 ^{ab}	10.48±3.48	3.217	0.025
叶酸[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),ng/mL]	9.65(8.06~12.97)	8.42(6.95~11.12)	11.46(7.50~16.36)	9.27(7.75~11.20)	2.805	0.423
维生素 B ₁₂ [<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),pg/mL]	535(353~1 500)	375(299~540)	446(333~1 070)	382(297~520)	8.523	0.036
HbA1c[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),%]	8.6(7.3~10.0) ^a	8.4(7.1~9.3) ^a	8.4(7.4~9.9) ^a	5.8(5.6~6.0)	42.943	<0.001
UREA[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mmol/L]	4.7(3.9~6.2)	5.3(4.5~7.1)	6.6(6.0~11.1) ^a	5.2(4.3~5.8)	23.181	0.030
Cr[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),μmol/L]	59.7(48.4~71.3)	64.3(41.9~71.0)	80.5(61.0~107.8) ^a	64.1(56.5~72.1)	15.938	0.001
eGFR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mL/(min·1.73 m ²)]	98.0(90.0~107.0)	100.0(89.5~112.0)	79.0(60.0~91.0) ^a	98.0(94.5~103.5)	7.95	0.047
mAlb[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mg/L]	9.03(5.44~17.10)	66.70(44.85~86.75) ^{ab}	1 139.60(620.00~1 616.00) ^{ab}	8.20(3.80~11.45)	84.542	<0.001
UACR[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mg/nmol]	1.20(0.69~2.79)	6.53(4.33~10.79) ^b	289.24(84.68~566.67) ^{bc}	—	65.577	<0.001
NAG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),IU/L]	7.70(4.10~15.20)	10.20(4.30~16.50)	14.25(9.40~28.88) ^{abc}	4.20(2.60~8.35)	15.789	0.014
IgG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mg/L]	2.59(1.56~3.56)	7.82(4.63~12.39) ^{ab}	44.63(23.55~166.79) ^{ab}	2.10(1.48~3.54)	58.509	<0.001
α1MG[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mg/L]	4.40(3.30~6.25)	6.30(4.90~17.7) ^{ab}	18.55(7.09~57.25) ^{ab}	4.21(2.95~4.88)	27.140	<0.001
TRF[<i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ ~ <i>P</i> ₇₅),mg/L]	2.29(1.39~2.56)	3.06(1.95~5.31) ^{ab}	38.31(15.88~72.28) ^{abc}	2.43(1.80~2.87)	41.192	<0.001

注:—表示未进行检测;与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P<0.05$;与 EDN 组比较,^c $P<0.05$ 。

2.3 各指标间的相关性分析 eGFR 与血清 Hcy、尿 IgG、TRF、mAlb、UACR 和尿蛋白呈负相关(均 $P < 0.05$);与 $\alpha 1\text{MG}$ 、NAG、HbA1c 和性别无相关性(均 $P > 0.05$)。DN 分期与 Hcy、IgG、TRF、 $\alpha 1\text{MG}$ 、NAG、mAlb、UACR 和 HbA1c 呈正相关(均 $P < 0.05$)。Hcy 与维生素 B_{12} 水平无相关性($P > 0.05$)，在所有 T2DM 患者中补充维生素 B_{12} 的患者 28 例，未补充的患者 71 例，其 Hcy 水平分别为 $(11.32 \pm 4.75) \mu\text{mol/L}$ 和 $(12.51 \pm 4.44) \mu\text{mol/L}$ ，差异无统计学意义($P > 0.05$)。Hcy 与叶酸呈负相关($P < 0.05$)；所有患者均未补充叶酸，Hcy 与 Cr、mAlb、IgG、TRF 和 $\alpha 1\text{MG}$ 呈正相关(均 $P < 0.05$)；Hcy 与糖尿病视网膜病变和糖尿病周围神经病变存在与否则无相关性(均 $P > 0.05$)。

2.4 血清 Hcy 和尿 NAG、IgG、 $\alpha 1\text{MG}$ 、TRF 诊断 DN 的 ROC 曲线 血清 Hcy 及尿 NAG、IgG、 $\alpha 1\text{MG}$ 、TRF 诊断 DN 的最佳临界值、ROC 曲线下面积(95% CI)、灵敏度和特异度见表 3。

表 3 血清 Hcy 和尿 NAG、IgG、 $\alpha 1\text{MG}$ 、TRF 对 DN 的诊断价值

指标	最佳临界值	曲线下面积	灵敏度 (%)	特异度 (%)
Hcy	10.9 $\mu\text{mol/L}$	0.755(0.670~0.828)	65.00	83.30
NAG	8.6 IU/L	0.654(0.555~0.744)	67.70	66.20
IgG	6.13 mg/L	0.960(0.903~0.988)	83.80	95.90
$\alpha 1\text{MG}$	5.61 mg/L	0.792(0.702~0.865)	74.20	78.30
TRF	32.4 mg/L	0.841(0.757~0.905)	67.70	97.00

选取诊断效能较高的尿 IgG 和 TRF 2 个指标联合诊断 DN 的 ROC 曲线下面积为 0.968(0.914~0.993)，诊断灵敏度为 87.10%，特异度为 93.20%。ROC 曲线见图 1。

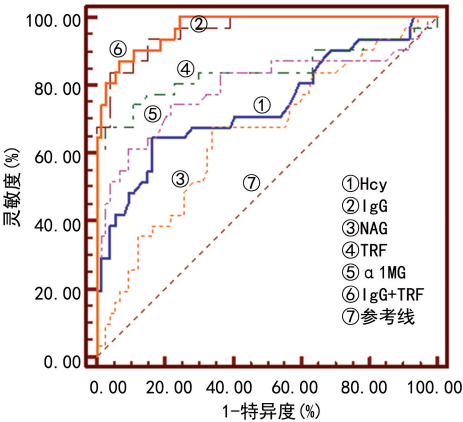


图 1 血清 Hcy 及尿 NAG、IgG、 $\alpha 1\text{MG}$ 、TRF 诊断 DN 的 ROC 曲线

在 DN 组患者中，有 40.8% 的患者 NAG 水平升高($>8.6 \text{ IU/L}$)，6.1% 的患者 IgG 水平升高($>6.13 \text{ mg/L}$)，30.6% 的患者 $\alpha 1\text{MG}$ 水平升高($>5.61 \text{ mg/L}$)，4.1% 的患者 TRF 水平升高($>3.24 \text{ mg/L}$)。

3 讨论

在肾脏病预后质量倡议(KDOQI)的临床指南中 DN 的诊断依据 eGFR 和 mAlb 的水平来判定^[10]。eGFR 作为估算指标，由血清 Cr 的结果计算而来，目前常用的酶法检测血清 Cr 有多种影响因素可致其结果不准确，如饮食、药物、胆红素水平等，且根据年龄和性别 2 个指标很难准确计算 eGFR。另外 DN 第 1 期 eGFR 升高，在临床实践中很难发现已经产生了肾损伤。研究表明，当 GFR 降低时，30%~45% 的患者 $\text{UACR} < 30 \text{ mg/g}$ ^[11]，依据目前的诊断标准可能导致部分患者漏诊，反之当患者有高血压等影响 GFR 的情况，尿蛋白可能呈阳性，导致部分患者被误诊为 DN。因此，早期诊断 DN 需要更加灵敏和特异的生物学指标。DN 的病理机制包括氧化应激、球管损伤、炎症、肾素-血管紧张素-醛固酮系统的过度激活和肾脏纤维化等^[12]。前期的队列研究表明，血清 Hcy 水平升高与糖尿病大血管并发症及 DN 的发生率升高相关^[13]。在 DN 的发生、发展过程中，机体可能一方面通过抑制 Hcy 的肾脏清除，一方面通过影响 Hcy 的肾外代谢从而导致血清 Hcy 水平的升高，而高水平的 Hcy 又会进一步加重氧化应激水平，导致细胞的损伤，使肾功能下降，Hcy 的基线水平可预测 2 型糖尿病患者 eGFR 的下降速率^[14]。本研究结果表明，即使 EDN 组患者其血清 Hcy 水平也较 T2DM 患者和 NC 组显著升高，其与 eGFR 呈负相关，对 DN 有一定的诊断效能[曲线下面积为 0.755(0.670~0.828)]，在日常的临床实践中有必要监测 Hcy 水平的变化以辅助 DN 的诊断，从而采取干预措施，减缓肾损伤速度，但 Hcy 可能并非 DN 的理想早期诊断标志物。在 DN 发生的早期，肾小球和肾小管的结构和功能就已经发生了重要改变，包括肾小球基底膜、毛细血管壁和肾小管基底膜的增厚^[15]及肾小球的高滤过和近端小管重吸收的增强^[16]。尿 $\alpha 1\text{MG}$ 相对分子质量为 27.0×10^3 ，肾小管损伤发生重吸收障碍时其在尿中水平升高。研究表明，33% 的尿蛋白阴性 T2DM 患者有尿 $\alpha 1\text{MG}$ 水平的升高，但也有部分尿蛋白阳性患者尿 $\alpha 1\text{MG}$ 水平不高^[17]，本研究结果与上述研究相似。NAG 位于近端小管细胞溶酶体中，可反映肾小管的早期损伤，有研究表明，NAG 可在 T2DM 患者中早于尿蛋白出现^[18]，但本研究中 NAG 在 DN 组显著升高，与 AMBADE 等^[19]的研究结论相同，且二者均与 eGFR 不相关，可能并非 DN 理想的早期诊断指标。TRF 相对分子质量仅为 76.5×10^3 ，分子半径 $< 55 \text{ \AA}$ ，很容易通过肾小球滤过屏障，IgG 相对分子质量为 150.0×10^3 ，与 TRF 同属于分子半径 $< 55 \text{ \AA}$ 的小分子血浆蛋白家族，有研究指出二者均可先于 mAlb 的

产生而升高,从而更早地反映肾小球的损伤^[6,20]。本研究表明,尿 IgG、TRF 在 EDN 组较 T2DM 组显著升高,二者均与 eGFR 呈负相关,且与 DN 分期呈正相关,二者单独或联合检测诊断 DN 均有很好的诊断效能,且灵敏度和特异度较高。二者较尿 α 1MG 和 NAG 诊断 DN 的特异度更高,可对 mAlb $<$ 30 mg/24 h 而尿 TRF 和 IgG 升高人群的肾功能及早期肾损伤指标进行密切监测,以达到早期诊断 DN 的目的。

参考文献

- [1] ZHENG Y, LEY S H, HU F B. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications[J]. Nat Rev Endocrinol, 2018, 14(2): 88-98.
- [2] TUTTLE K R, BAKRIS G L, BILOUS R W, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA consensus conference[J]. Diabetes Care, 2014, 37(10): 2864-2883.
- [3] IOANNOU K. Diabetic nephropathy: is it always there? Assumptions, weaknesses and pitfalls in the diagnosis [J]. Hormones (Athens), 2017, 16(4): 351-361.
- [4] OSTRAKHOVITCH E A, TABIBZADEH S. Homocysteine in chronic kidney disease[J]. Adv Clin Chem, 2015, 72: 77-106.
- [5] SAID S M, NASR S H. Silent diabetic nephropathy[J]. Kidney Int, 2016, 90(1): 24-26.
- [6] GLUHOVSCHI C, GLUHOVSCHI G, PETRICA L, et al. Urinary biomarkers in the assessment of early diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 4626125.
- [7] ALDASOUQI S, CORSER W, ABELA G S, et al. American diabetes association (2016) standards of medical care in diabetes. diabetes care[J]. J Clin Appl Res Edu, 2016, 39(1): S1-S112.
- [8] SEN U, RODRIGUEZ W E, TYAGI N, et al. Ciglitazone, a PPARgamma agonist, ameliorates diabetic nephropathy in part through homocysteine clearance[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2008, 295(5): e1205-e1212.
- [9] BAUMAN W A, SHAW S, JAYATILLEKE E, et al. Increased intake of calcium reverses vitamin B₁₂ malabsorption induced by metformin[J]. Diabetes Care, 2000, 23(9): 1227-1231.
- [10] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD 2012 update notice section I use of

the clinical practice guideline[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(5): 850-886.

- [11] ZYLKA A, DUMNICKA P, KUSNIERZ-CABALA B, et al. Markers of glomerular and tubular damage in the early stage of kidney disease in type 2 diabetic patients[J]. Mediators Inflamm, 2018, 2018: 7659243.
- [12] LIN Y C, CHANG Y H, YANG S Y, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease[J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(8): 662-675.
- [13] MARTIN B M, ANNE-SOPHIE D M, PIERRE E, et al. Hyperhomocysteinemia in type 2 diabetes[J]. Diabetes Care, 2000, 23(12): 1816-1822.
- [14] WANG H, CUI K, XU K, et al. Association between plasma homocysteine and progression of early nephropathy in type 2 diabetic patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(7): 11174-11180.
- [15] ALICIC R Z, ROONEY M T, TUTTLE K R. Diabetic kidney disease challenges, progress, and possibilities[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [16] BLANTZ R C, SINGH P. Glomerular and tubular function in the diabetic kidney[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2014, 21(3): 297-303.
- [17] HONG C Y, HUGHES K, CHIA K S, et al. Urinary alpha₁-microglobulin as a marker of nephropathy in type 2 diabetic Asian subjects in Singapore[J]. Diabetes Care, 2003, 26(2): 338-342.
- [18] DHARA N P, KIRAN K. Efficacy of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase to evaluate early renal tubular damage as a consequence of type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study[J]. Int J Diabetes Dev Ctries, 2015, 35(S3): 449-457.
- [19] AMBADE V, SING P, SOMANI B L, et al. Urinary N-acetyl beta glucosaminidase and gamma glutamyl transferase as early markers of diabetic nephropathy[J]. Indian J Clin Biochem, 2006, 21(2): 142-148.
- [20] NARITA T, SASAKI H, HOSOBABA M, et al. Parallel increase in urinary excretion rates of immunoglobulin G, ceruloplasmin, transferrin, and orosomucoid in normoalbuminuric type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Care, 2004, 27(5): 1176-1181.

(收稿日期: 2020-05-02 修回日期: 2020-08-26)