

志, 2024, 23(1): 63-67.

- [16] 杨文婧, 郭珊珊, 许丽萍, 等. miR-221 在 110 例喉鳞状细胞癌中的表达及其临床预后价值分析[J]. 肿瘤学杂志, 2023, 29(6): 511-518.
- [17] 李芸, 周光婷, 王刚, 等. miR-221/miR-222 及 c-KIT 在胃肠道间质瘤中的表达及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2023, 28(6): 524-529.
- [18] 于艳华, 王颖, 代芳芳, 等. AFP、GP73 及 miR-221 联合检测对于原发性肝细胞癌的诊断价值[J]. 中国实验诊断

学, 2020, 24(8): 1235-1237.

- [19] 焦文鹏, 郭秀娟, 焦文静, 等. MiR-221 在肝癌中的表达及其作用机制研究[J]. 中国肿瘤临床, 2021, 48(16): 839-846.
- [20] 朱昭晖, 孙为民. 25-羟基维生素 D₃、微小 RNA-221 在甲状腺乳头状癌中的表达[J]. 中华实验外科杂志, 2024, 41(4): 667.

(收稿日期: 2024-11-26 修回日期: 2025-04-12)

• 短篇论著 •

糖尿病肾病早期诊断中联合检测患者血尿指标的应用价值

王作龙¹, 李正茂¹, 吴海霞^{2△}

1. 重庆市江北区中医院检验科, 重庆 400021; 2. 重庆医药高等专科学校医学技术学院, 重庆 401331

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)、血清同型半胱氨酸(Hcy)联合尿微量白蛋白(MAlb)/尿肌酐(uCr)、转铁蛋白(TRF)检测在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的应用价值。方法 回顾性选取 2022 年 6 月至 2024 年 6 月在重庆市江北区中医院诊治的 75 例单纯糖尿病(DM)患者为研究 A 组和 75 例早期糖尿病肾病(DN)患者为研究 B 组, 选取同期到重庆市江北区中医院进行体检的 75 例健康体检人员为对照组, 比较 3 组血尿指标检测水平的差异, 以及早期 DN 患者血液检测指标水平与尿液检测指标水平的相关性, 采用受试者工作特征曲线分析上述指标单一和联合检测对早期 DN 的诊断效能。结果 研究 A 组血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr、TRF 水平均高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 研究 B 组血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr、TRF 水平高于研究 A 组和对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析发现, 早期 DN 患者血清 Hcy 水平与 MAlb/uCr、TRF 均呈正相关($P < 0.05$), 血清 Cys C 水平与 MAlb/uCr、TRF 均呈正相关($P < 0.05$)。血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr 和 TRF 联合检测诊断早期 DN 的 AUC 为 0.935, 大于单一指标检测的 AUC(分别为 0.821, 0.796, 0.811, 0.774), 联合检测的灵敏度为 89.33%, 准确度为 83.33%, 均高于单一指标检测, 而特异度为 77.33%, 低于单一指标检测。结论 血尿指标均对早期 DN 有一定的诊断价值, 可作为 DN 的早期诊断指标, 血尿指标联合检测对早期 DN 诊断的效能高于各指标单独检测。

关键词: 糖尿病肾病; 血尿指标; 联合检测; 回顾性分析

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.15.023

中图法分类号: R587.2

文章编号: 1673-4130(2025)15-1917-04

文献标志码: A

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病(T2DM)患者常见的微血管并发症, 也是终末期肾病(ESRD)发生的重要原因之一^[1]。DN 起病隐匿, 通常在早期阶段仅出现肾脏病理改变, 而患者一般没有明显的临床症状。随着 DN 病情的进展, 患者可能会经历高血压、高血糖等临床症状的改变, 对患者的肾小球具有微小损害, 导致其毛细血管壁增厚, 逐渐引发肾小球滤过率(GFR)的升高, 最终导致肾小球硬化及 ESRD 的发生。因此, 临床寻求一种有效的诊断方法对 DN 早期准确诊断具有重要意义, 对 DN 早期诊治, 有助于病情进展和改善患者预后。研究表明, 血清同型半胱氨酸(Hcy)作为评价肾功能的重要指标, 在 DN 诊断方面具有重要作用^[1-3]。血清胱抑素 C(Cys C)是反映 GFR 的内源性标志物, 可以早期发现肾脏损害, 在早

期 DN 的诊断和监测中发挥着重要的作用。尿微量白蛋白(MAlb)是反映早期肾损伤的敏感指标, 可反映肾小球滤过膜的受损程度, 其水平升高可先于肾功能异常, 尿肌酐(uCr)排出量基本恒定, 以 uCr 进行参照可更加精准诊断早期 DN, 转铁蛋白(TRF)是反映早期肾损伤的重要指标。上述指标检测灵敏度较高, 均有助于对患者肾功能进行评价, 并及时干预和治疗, 从而减缓疾病进展, 提高患者的预后, 降低患者发展到晚期 DN 的风险, 上述指标在早期 DN 患者肾功能的诊断和监测中发挥着重要作用。但目前临床关于上述指标联合检测在 DN 早期诊断的相关研究报道较少, 临床价值尚不明确。鉴于此, 本文回顾性分析于重庆市江北区中医院诊治的 2 型糖尿病(T2DM)患者和健康体检人员血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb、

△ 通信作者, E-mail: 869144514@qq.com.

uCr 和 TRF 等资料,旨在探究上述血尿指标水平变化在 DN 早期诊断及病情评估方面的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集 2022 年 6 月至 2024 年 6 月在重庆市江北区中医院诊治的 75 例单纯糖尿病(DM)患者(研究 A 组)和 75 例早期 DN 患者(研究 B 组)的病例资料。所有 DM 患者病情符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)》相关诊断标准^[4],早期 DN 患者病情符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》关于 DN 的诊断标准^[5]。其中,研究 A 组男 53 例,女 22 例;平均年龄(49.14±10.1)岁,体重指数(BMI)为(24.57±2.18)kg/m²。研究 B 组男 55 例,女 20 例;平均年龄(50.55±8.4)岁,BMI 为(24.32±2.03)kg/m²。选取同期到重庆市江北区中医院进行体检的 75 例健康体检人员作为对照组,其中男 52 例,女 23 例;平均年龄(50.14±8.8)岁,BMI 为(24.88±1.87)kg/m²。3 组研究对象年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:肝功能正常,近 1 周内未服用过影响肾功能的药物,健康体检人员和单纯 DM 患者未出现肾功能下降或肾脏并发症情况等。排除标准:中晚期 DN 患者,由其他原因所引起的肾脏疾病者及合并其他 DM 并发症患者,伴有严重器质性病变、急性或慢性感染者。本研究经重庆市江北区中医院伦理委员会批准,因为回顾性研究申请豁免知情同意。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 由专职护士抽取单纯 DM 患者、早期 DN 患者在入院次日和健康体检人员体检当天清晨空腹(禁食 8~12 h)的肘静脉血 4 mL,于真空生化管中。采用一次性尿杯留取晨中段尿 5 mL,并置

入无菌器内,及时送检。静脉血和尿液标本均按常规方法(4℃条件下,3 000 r/min,10 min)离心后,在贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪上用重庆中元生物技术有限公司提供的 Hcy、Cys C、MAlb、uCr 和 TRF 检测试剂盒进行检测。血清标本用于检测血清 Hcy 和血清 Cys C,尿液标本用于检测 MAlb、uCr 和 TRF,计算 MAlb/uCr,MAlb/uCr>3.0 mg/mmol 为阳性。以上样品检测前检测系统经校准且室内质控合格,操作严格按照试剂盒说明书规定进行。

1.2.2 关注指标 (1)比较 3 组血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr 和 TRF 水平差异;(2)分析早期 DN 患者血清 Hcy、血清 Cys C 水平与 MAlb/uCr、TRF 水平的相关性;(3)采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 Hcy、Cys C、MAlb/uCr、TRF 单一检测与联合检测对早期 DN 的诊断效能。

1.3 统计学处理 本研究检测结果采用 SPSS22.0 软件处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD- t 检验。用 Pearson 相关分析血清 Hcy、血清 Cys C 水平与 MAlb/uCr 和 TRF 的相关性。用 ROC 曲线分析血清 Hcy、Cys C、MAlb/uCr、TRF 单一检测与联合检测对早期 ND 的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr、TRF 水平比较 结果显示,研究 A 组血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr、TRF 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);研究 B 组血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr、TRF 水平高于研究 A 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr、TRF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Hcy(μmol/L)	Cys C(mg/L)	MAlb/uCr(mg/mmol)	TRF(mg/L)
对照组	75	10.25±2.54	0.87±0.07	1.52±0.18	1.15±0.21
研究 A 组	75	18.77±4.19 ^a	1.48±0.32 ^a	2.78±1.01 ^a	1.89±0.38 ^a
研究 B 组	75	28.81±5.32 ^{ab}	2.24±0.91 ^{ab}	4.03±0.99 ^{ab}	3.52±1.10 ^{ab}
<i>F</i>		152.37	245.62	112.35	87.16
<i>P</i>		<0.050	<0.050	<0.050	<0.050

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与研究 A 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 早期 DN 患者血清 Hcy、血清 Cys C 水平与 MAlb/uCr、TRF 的相关性分析 Pearson 相关分析发现,早期 DN 患者血清 Hcy 水平与 MAlb/uCr、TRF 均呈正相关($P<0.05$),血清 Cys C 水平与 MAlb/uCr、TRF 均呈正相关($P<0.05$),见表 2。

2.3 ROC 曲线分析血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/

uCr 和 TRF 指标单一检测与联合检测对早期 DN 的诊断效能 将血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr 和 TRF 水平作为检验变量,将 DN(1=DN,0=单纯 DM)作为状态变量,绘制 ROC 曲线发现,血清 Hcy、血清 Cys C、MAlb/uCr 和 TRF 联合检测的 AUC 为 0.935,大于单一指标检测的 AUC(分别为 0.821、

0.796、0.811、0.774)。联合检测的灵敏度为 89.33%，准确度为 83.33%，均高于单一指标检测，而特异度为 77.33%，低于单一指标检测。见表 3、图 1。

表 2 早期 DN 患者血清 Hcy、血清 Cys C 水平与 MA1b/uCr、TRF 的相关性分析

项目	血清 Hcy		血清 Cys C	
	r	P	r	P
MA1b/uCr	0.512	0.014	0.443	0.035
TRF	0.489	0.029	0.517	0.011

表 3 血清 Hcy、血清 Cys C、MA1b/uCr 和 TRF 指标单一检测与联合检测对早期 DN 的诊断效能

项目	AUC	95%CI	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)
Hcy	0.821	0.780~0.862	73.33	86.67	80.00
Cys C	0.796	0.756~0.836	69.33	82.67	76.00
MA1b/uCr	0.811	0.770~0.852	66.67	85.33	76.00
TRF	0.774	0.735~0.813	64.00	84.00	74.00
联合检测	0.935	0.888~0.892	89.33	77.33	83.33

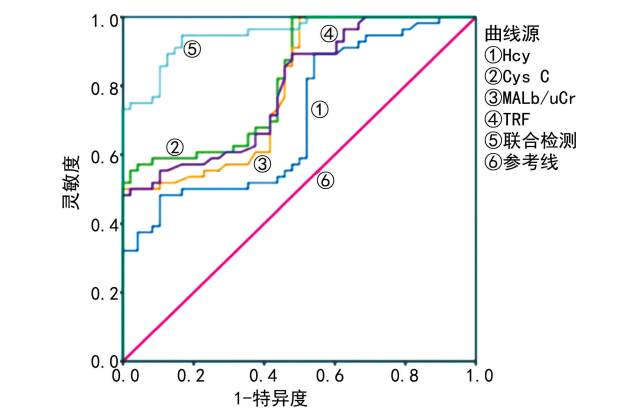


图 1 血尿指标单一检测与联合检测诊断早期 DN 的 ROC 曲线

3 讨 论

DN 是我国 DM 患者主要微血管并发症之一，也是临床最常见的一种慢性疾病，与血糖控制不佳有关，目前已成为全球 ESRD 的主要原因^[6]。随着我国人口老龄化加剧和生活方式的改变，DM 患病率已达 11.9%，且有 5% 的患者在诊断 DM 之初就已合并为 DN。近年来，DN 发病率呈逐年上升趋势，已严重降低了我国国民生活质量，威胁患者的生命健康。DN 是一种慢性疾病，其特征是肾小球肥大、蛋白尿、肾小球滤过减少等临床变化，且存在形态学（如肾小球基底膜进行性增厚等）和超微结构（如肾小球高滤过等）的改变。发病机制通常涉及长期高血糖对肾脏的损伤，早期阶段临床症状通常不明显，随着病情的进展，患者可能最终引起肾功能丧失，导致 ESRD 的发生。

研究证实，DN 肾损伤早期诊断、早期发现、早期治疗尤为重要，且肾损伤早期是可逆转的^[7]。因此，早期诊断对预防 DN 的发生发展有重大意义。

DN 临床诊断主要依据 DM 病史、实验室检查等，患者通常有长期 DM 史，伴随尿蛋白升高、高血糖等症状。实验室检查如尿常规显示尿蛋白异常，肾功能检查显示血 Cr 升高、GFR 降低等时，均提示患者肾功能已开始受损。而在 DN 患者的早期，肾功能常规指标如尿素、尿酸等指标检查一般在正常范围内，但患者早期肾损伤已存在，导致患者的病情无法及时得到有效控制。肾功能常规指标对早期肾损伤不敏感，检出率欠佳，且对早期病变的灵敏度较差，难以对早期 DN 的诊断起到实际作用。相关研究也证实，对早期 DN 的诊治能有效控制病情进展，避免 ESRD 的发生^[8]。因此，及早寻求一种更有效、灵敏的诊断方法，选择理想并能反映患者早期肾损伤的敏感指标是非常必要的。Hcy 是一种人体中含有的非蛋白质氨基酸，是甲硫氨酸及半胱氨酸代谢过程中所产生的一种非常重要的中间代谢产物。血清 Hcy 水平的高低与肾损伤程度密切相关，在临床评估肾损伤中发挥重要作用。研究证实，DM 患者可能存在血清 Hcy 水平异常升高的情况，且在 DM 微血管病变并发症发生前已升高^[9]。但血清 Hcy 与 DN 的发病机制尚未完全清楚，可能与血清高 Hcy 水平引起内皮和系膜细胞损伤，导致肾脏病变，致使纤溶系统紊乱，从而引起肾脏内循环障碍等途径有关。Cys C 属于碱性非糖化蛋白（相对分子质量为 13.3×10^3 ），等电点为 93，由氨基酸残基（122 个）组成。Cys C 存在于不同组织的有核细胞和体液中，在机体内的有核细胞均能按照恒定速率产生，其能自由通过肾小球过滤膜，在近曲小管内被完全重吸收和降解，不重新回到血液循环中，且肾小管不分泌 Cys C。血清 Cys C 水平完全由 GFR 决定，GFR 下降将会引发血清 Cys C 水平升高。在体内血清 Cys C 水平与患者性别、年龄、炎症和恶性病变等因素无关，当患者肾功能有轻度变化（如肾小球滤过功能受损等）或早期损伤时，Cys C 在血液循环中水平迅速升高。因此，血清 Cys C 水平改变与肾损伤程度密切相关，其可作为反映患者 GFR 的内源性标志物和患者早期肾损伤的敏感指标，在评价肾功能方面的应用，已在临床被广泛认可^[10]。MA1b 主要用于检测尿蛋白质水平，在肾小球滤过受损后，表面电荷屏障功能也会受相应损伤，引起白蛋白滤过功能障碍，导致尿白蛋白水平升高，临床通过检测 mAlb 水平能有效诊断早期 DN 患者肾损伤。uCr 在机体正常情况或肾脏轻微受损时，其排出量基本恒定，以其作为参照可更加精准诊断早期 DN。MA1b/uCr 与 24 h 尿蛋白定量密切相关，其操作方便，可消除尿液浓度、尿量

等因素影响,可更加精准反映患者肾功能情况,常作为临床诊断 DN 的常用指标^[11]。TRF 是肝脏合成的结合金属并携带负电荷的糖蛋白,属于中等相对分子质量蛋白质,对铁离子有转运功能。尿液 TRF 水平变化能体现患者早期肾损伤,是早期肾损伤的标志物之一。研究证实,早期 DN 患者的肾结构屏障尚无明显变化,但由于肾小球滤过屏障负电荷减少,可导致早期 DN 患者的 TRF 水平升高^[12]。说明血尿指标水平异常的机制可能与通过损害肾小球微血管内皮细胞,进而引发微循环障碍和微血管病变有关。

本研究中,研究 A 组血清 Hcy、血清 Cys C、MALb/uCr、TRF 水平均高于对照组($P<0.05$),研究 B 组血清 Hcy、血清 Cys C、MALb/uCr、TRF 水平均高于研究 A 组和对照组($P<0.05$),与文献^[13]报道基本一致,说明上述血尿指标在 DN 早期就能被检查出异常,一定程度上能反映 DM 患者肾损伤的情况。本研究还发现,早期 DN 患者血清 Hcy、血清 Cys C 水平与 MALb/uCr、uTRF 均呈正相关,与文献^[14]报道基本一致,表明上述检测指标均可作为诊断早期 DN 的指标。故上述血尿指标可用于 DN 的早期诊断,其水平变化能为早期 DN 的临床诊断和临床治疗方案制订提供可靠的实验室依据。

研究证实,上述血尿指标虽能准确评估肾病患者尿白蛋白排泄能力和肾小管损伤情况,但当患者肾功能受损处于早期情况下,其灵敏度不高^[13-14]。当这些指标检测水平明显上升时,患者的肾损伤已不可逆。本研究结果表明,血清 Hcy、血清 Cys C、MALb/uCr、TRF 联合检测的 AUC 为 0.935,大于血清 Hcy、血清 Cys C、MALb/uCr 和 TRF 单一指标检测的 AUC(分别为 0.821、0.796、0.811、0.774)。灵敏度为 89.33%,准确度为 83.33%,均高于单一指标检测,而特异度为 77.33%,低于单一指标检测。与文献^[15]报道基本一致。说明血尿指标联合检测在早期 DN 的诊断和监测中发挥着重要的作用,能提高对 DN 早期肾损伤诊断的准确率,使其在有临床症状之前实施干预成为可能。联合检测可尽早发现肾损伤,为临床诊断 DN、制订科学干预方案提供有力证据。故笔者建议临床对 DN 诊治时,及早实施血尿指标联合检测,及时发现 DM 早期肾损伤情况,在肾损伤可逆期给予及时干预措施,进而降低 ESRD 发生的概率,来提高 DM 患者的预期寿命。

综上所述,血清 Hcy、血清 Cys C、MALb/uCr、TRF 均对早期 DN 有一定的诊断价值,可作为 DN 的早期诊断指标,血清 Hcy、血清 Cys C、MALb/uCr、TRF 联合检测对早期 DN 诊断的效能高于各指标单

独检测。但由于本研究为回顾性分析,在病例数、病案选择等方面有限,后续还需要进一步增强循证研究。

参考文献

[1] 梁桂芳,朱瑞娜. 同型半胱氨酸与尿微量白蛋白联合检测对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 航空航天医学杂志,2024,35(9):1065-1067.

[2] 张琳,谢荣荣,杨芳远,等. 肾小管及肾小球标志物在 2 型糖尿病患者不同肾损伤阶段诊断价值的研究[J]. 首都医科大学学报,2024,45(3):429-437.

[3] 韩峥嵘,袁丹萍,杜通. MALB、CysC 及 β_2 -MG 检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 系统医学,2024,9(12):17-20.

[4] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409.

[5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志,2019,11(1):15-28.

[6] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus; a review of the literature [J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18 (6) : 14791641211058856.

[7] KOCH E A T, NAKHOUL R, NAKHOUL F, et al. Autophagy in diabetic nephropathy; a review[J]. Int Urol Nephrol, 2020, 52(9):1705-1712.

[9] 王东,李娟,王艳. 血清肌酐、尿素氮与胱抑素 C 水平检测与肾病综合征病情严重程度的关系研究[J]. 临床研究, 2024, 32(5):139-142.

[10] 鲁琬. β_2 -MG、CysC 及尿 mAlb 检测在糖尿病肾病诊断中的应用价值分析[J]. 罕少疾病杂志, 2024, 31(02):76-77.

[11] 曾海莲. 尿微量白蛋白与尿肌酐比值、尿视黄醇结合蛋白及尿 β_2 微球蛋白联合检测对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 智慧健康, 2024, 10(2):45-47.

[12] 云晓滢,王菲菲,陈春苗,等. 联合检测尿肾损伤标志物诊断早期糖尿病肾脏疾病的价值[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(8):619-627.

[13] 周宏,柴琳,周志瑞,等. 超敏 C 反应蛋白、 β_2 微球蛋白、尿微量白蛋白联合检测糖尿病肾病的诊断价值[J]. 糖尿病新世界, 2024, 27(10):51-54.

[14] 岳丽,王楠楠,陆群,等. 血清 RBP、CYSC 和尿 ALB/Cr 联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2022, 16(3):283-286.

[15] 杜元,宋雨轩,武智强,等. 尿 MAU 联合血清 NGAL、IL-27 在糖尿病肾病诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2024, 21(16):2385-2389.