

3 项指标联合检测对早期糖尿病肾损伤的诊断价值

李喜荣, 周世锋(广州中医药大学附属茂名市中医医院检验科 525000)

【摘要】 目的 探讨胱抑素 C(CysC)与同型半胱氨酸(Hcy)及超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)联合检测对早期糖尿病肾损伤的诊断价值。**方法** 86 例 2 型糖尿病(T2DM)患者分为 40 例不伴 DN 组和 46 例伴 DN 组, 对照组为体检健康者 40 例。采用全自动生化分析仪测定 CysC、Hcy、hs-CRP 及尿微量清蛋白(mALB)含量。**结果** T2DM 组 CysC、Hcy、hs-CRP 和尿 mALB 含量明显高于健康对照组, 差异有统计学意义($P < 0.01$), 且联合检测阳性率达 91.9%, 明显高于单项检测。**结论** DN 患者血清 CysC、Hcy 和 hs-CRP 水平随着尿 mALB 的增加而升高, 提示可能与 DN 的进展有关, 是糖尿病肾病新的危险因素, 可作为预测糖尿病肾损伤及其损伤程度的指标。CysC、Hcy 及 hs-CRP 是糖尿病早期肾损伤的敏感指标, 联合检测更为敏感。

【关键词】 2 型糖尿病; 肾/病理学; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸; C 反应蛋白质

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.01.006 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)01-0014-02

Value of associated detection of serum CysC, Hcy and hs-CRP in diagnosis of early diabetic nephropathy LI Xi-rong, ZHOU Shi-feng (Department of Laboratory, Affiliated Maoming Hospital of Chinese Medicine, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Maoming, Guangdong 525000, China)

【Abstract】 Objective To explore the value of associated detection of serum cystatin C(CysC), homocysteine (Hcy) and high sensitive C-reactive protein(hs-CRP) in diagnosis of early diabetic nephropathy. **Methods** 86 patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) were divided into DM group (40 cases) without diabetic nephropathy and DN group (46 cases) with diabetic nephropathy and other healthy physical subjects (40 cases) were as control group. Serum CysC, Hcy and hs-CRP were examined by automatic biochemical analyzer, and urinary albumin(mALB) was detected for comparison. **Results** In type 2 diabetes group, CysC, Hcy, hs-CRP and mALB were significantly higher than those in the normal control group($P < 0.01$) and the positive rate of combined detection for CysC, Hcy and hs-CRP was 91.9%, significantly higher than that of single test. **Conclusion** The levels of CysC, Hcy and hs-CRP are increased with mALB increase in the DN patients, indicating which may be related to the progress of DN and could be increased with the kidney damage being increased gradually in diabetic nephropathy, being as the new risk factors. They might be a predictor of early diabetic renal injury and renal damage. CysC, Hcy and hs-CRP are the sensitive indicators of early kidney damage, and their joint detection will be more sensitive.

【Key words】 diabetes mellitus, type 2; kidney/pathology; cystatin C; homocysteine; C-reactive protein

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(DM)最常见的并发症,是以系膜细胞增生和细胞外基质增多、肾小球基底膜增厚及肾小球硬化为基本特征的病变,其发生机制目前尚未明了,一般认为是多种理化因素相互作用的结果。因此临床上早期全面诊断显得尤为重要。胱抑素 C(CysC)是近年来报道的理想肾小球滤过率(GFR)内源性测定指标,而超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)也是检测早期肾损伤的敏感指标,对预防及治疗肾损伤有重要临床价值。大量基础性研究已解释高同型半胱氨酸血症在 DN 发病过程中的生物学作用及血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平与肾损害状况的平行性^[1]。尿微量清蛋白(mALB)被列为 2 型糖尿病(T2DM)患者心、脑、肾血管并发症的预测指标,认为 mALB 反映广泛内皮功能紊乱和(或)血管损伤^[2]。本研究通过对 T2DM 患者血清中 CysC 及 Hcy、hs-CRP 的检测及与尿 mALB 的相关分析,探索上述指标联合检测对 DM 早期肾损伤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 研究对象为 2009 年 8 月至 2010 年 5 月在本医院诊治的 T2DM 患者共 86 例,均符合 2004 年中国糖尿病学

会制定的中国人 T2DM 的诊断治疗标准,其中男 47 例,女 39 例,年龄 25~79 岁,平均 59 岁。40 例对照组来自本院体检健康者,无肝、肾、心血管、血液及内分泌代谢方面疾病,男 26 例,女 14 例,年龄 27~75 岁,平均 58 岁。

1.2 标本采集 空腹采集静脉血 3 mL,不抗凝,3 000 r/min 离心后取上清液检测血清 CysC、hs-CRP、Hcy,同时留取 24 h 尿液测定 mALB。

1.3 检测方法 采用免疫比浊法测定血清 CysC、hs-CRP、mALB 浓度,循环酶法测定 Hcy,严格按照试剂盒说明书在 Synchron LX20 全自动生化分析仪上进行。试剂盒分别购自北京利德曼公司、宁波瑞源生物科技有限公司,校准品均由上述公司提供,质控在控。

1.4 统计学方法 采用 SPSS13.0 统计学软件进行数据处理,数据均数采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,4 组间均数比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各项指标测定值 T2DM 患者 DN 组尿 mALB 与血清 CysC、hs-CRP、Hcy 水平均显著高于健康对照组和 DM 组,差

异有统计学意义($P<0.01$),见表 1。

2.2 T2DM 组 CysC、hs-CRP、Hcy 检测阳性率 CysC 阳性 58 例(67.4%),hs-CRP 阳性 55 例(63.9%),Hcy 阳性 53 例(61.6%),联合检测阳性率 91.9%,明显高于单项检测的阳性率,见表 2。

表 1 T2DM 患者与健康对照者各项指标测定结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	hs-CRP(mg/L)	Hcy(μ mol/L)	mALB(mg/24 h)
健康对照组	40	0.81 $\pm$ 0.20	0.89 $\pm$ 0.30	7.40 $\pm$ 1.31	12.72 $\pm$ 5.88
DM 组	40	1.21 $\pm$ 0.32	1.76 $\pm$ 0.42	15.42 $\pm$ 1.35	41.64 $\pm$ 16.30
DN 组	46	4.91 $\pm$ 0.81	5.12 $\pm$ 2.16	19.51 $\pm$ 2.20	226.91 $\pm$ 45.21

注:组间比较, $P<0.01$ 。

表 2 T2DM 组 4 项指标单独和联合检测阳性率比较

项目号	对比项目	例数	阳性数	阳性率(%)
1	CysC	86	58	67.4
2	hs-CRP	86	55	63.9
3	Hcy	86	53	61.6
4	1+2+3	86	79	91.9

3 讨 论

DN 是 DM 的一种严重并发症。在西方发达国家,DN 是导致终末期肾脏疾病的首要原因,同样,在我国 DN 也逐渐成为慢性肾衰竭的主要病因。CysC 是血清半胱氨酸蛋白抑制剂超家族的成员之一,为 122 个氨基酸的低相对分子质量的蛋白质,人体所有有核细胞都能持续产生 CysC 且相当恒定。特别是不受炎症反应、肌肉量、发热或性别等因素的影响,其在血浆中的浓度主要由肾小球过滤,然后由近曲小管细胞重吸收并迅速分解代谢。同时,肾小管也不分泌 CysC,当肾小球有轻微损伤时,CysC 浓度就会迅速升高,并随着病情的加重而逐渐增高。CysC 作为一种新的反映 GFR 的内源性标记物,为肾损伤特别是轻微和受损早期病变中的 GFR 变化提供了快速、精确而又简单的方法^[3]。高同型半胱氨酸血症现已被认为是一种心血管疾病的独立危险因素,并且在终末期肾脏疾病患者中发生率可达 85%~100%^[4]。DN 作为 DM 全身性微血管病变的一部分,在考虑传统性危险因素如高血糖、高血压、高脂血症、吸烟等的同时,研究高同型半胱氨酸血症是否作为 DN 可调整的危险因素促进了疾病的发生和发展,从而为实施防止 DN 的发生、延缓其进展的干预性治疗提出了新的方法。Hcy 是一种含硫非必需氨基酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的一个重要中间产物,与动脉粥样硬化有关。血清高 Hcy 水平是 DM 和 DN 的一个独立危险因素^[5]。Hcy 可能通过诱导过氧化物酶的产生,使自由基活性增强,具有直接的细胞毒作用,损伤血管内皮功能,促进二磷酸腺苷增多,增加血小板聚合能力,并促进平滑肌细胞增生,影响肾脏内皮及肾小球基底膜细胞功能,使肾小球滤过膜电荷选择性和孔径大小发生改变,肾小球内压增加,最终导致 GFR 增加,引起蛋白尿。

CRP 是一种由肝脏合成的非糖基化聚合蛋白,是机体非特异性炎症反应的敏感指标之一,其合成主要受激活的单核细胞、成纤维细胞、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)等的调节。在急性炎症反应时,其血浓度可迅速增高达正常值的 1 000 倍,但是在慢性低度炎症反应状态下含量甚微,用 hs-

CRP 试剂可监测亚临床炎症反应状态下 CRP 水平。国内外研究显示,T2DM 是一种亚临床型慢性炎症反应过程^[6-7],T2DM 患者 hs-CRP 升高的机制可能与下列因素有关:(1)胰岛素抵抗(IR)。胰岛素可促进清蛋白的合成而抑制纤维蛋白原和 CRP 的合成,IR 时胰岛素生理功能受到影响,导致 CRP 合成增加。此外,IR 时 TNF- α 表达与合成增强,促使肝脏合成 CRP 增加。(2)体内高血糖可促进胰岛细胞分泌 IL-6,大量 IL-6 可作用于肝脏使 CRP 的合成增加。当 DM 早期存在慢性炎症反应时,肾脏表现为肾小球毛细血管的内皮损伤,基底膜和生理功能减弱,血中 CRP 也随之升高,因此 hs-CRP 也是早期肾损伤的敏感标志物^[8]。本实验通过 CysC、Hcy、hs-CRP 与 mALB 的相关分析发现,前三者与 mALB 呈正相关,这与何冰等^[9]研究结果相一致,表明 hs-CRP 水平与 DN 肾脏损伤程度平行。而 DM 的各种因素可刺激 IL-6、TNF- α 分泌增加,并作用于肝脏导致 CRP 合成增加,从而进一步促进 DN 的发生与发展。同样,DN 组 Hcy 水平显著高于健康对照组,并与 mALB 尿呈正相关,随着肾病的进展不断增高,表明 DM 患者血清 Hcy 水平升高除与动脉粥样硬化等因素有关外,肾功能受损导致的排泄降低也是不可忽视的因素之一。长期血糖控制不佳不仅引起肾小球损伤,并可进一步引起肾小管损伤。故在 DN 早期 CysC 的含量可随病情的加重而增高,并与病情严重程度有一定的相关性^[10]。本文观察到 T2DM 患者血清 CysC、Hcy、hs-CRP 水平明显高于健康对照组,而 DN 患者又明显高于无肾损伤者。

DN 起病隐匿,常规检查方法难以确诊是否发生肾脏的早期损害,血清 CysC、Hcy、hs-CRP 水平升高可能是 DN 的一个新的危险因素,亦可以作为预测 DM 肾损伤及肾损害程度的指标。联合检测大大提高了阳性率,且方便,快速,对早期预测、早期治疗 DN 及进一步研究 DM 患者肾脏损伤机制及判断肾脏损害程度有着重要临床实用价值。

参考文献

[1] 陆明. 高同型半胱氨酸血症与糖尿病肾病相关性研究进展[J]. 蚌埠医学院学报,2009,34(3):272-275.

[2] 赵春荣,陈高翔,桂树华,等. 2 型糖尿病检测晨尿 Alb 的临床价值[J]. 中国微循环,2003,7(1):46-47.

[3] 胡美蓉. 血清胱抑素的测定及其临床应用[J]. 江西医学检验,2001,19(6):375.

[4] 杨世峰,尹爱萍. C 反应蛋白与糖尿病肾病的研究进展[J]. 医学综述,2008,14(3):432-434. (下转第 17 页)