

多种血清联合测定在糖尿病肾病中的应用

连 莲¹, 谷秀兰² (内蒙古自治区乌海市人民医院: 1. 检验科; 2. 内分泌科 016000)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)、视黄醇结合蛋白(RBP)及 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)联合检测对糖尿病肾病的临床诊断价值。**方法** 测定 100 例单纯糖尿病患者、92 例糖尿病肾病患者血清 CysC 水平,同时测定 RBP、 β_2 -MG、血尿素(Sur)和血肌酐(Scr)水平,并以 100 例健康体检者作为对照组。**结果** 糖尿病肾病患者血清 CysC、RBP、 β_2 -MG、Sur、Scr 明显高于单纯糖尿病组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),且血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 的阳性检出率明显高于 Sur、Scr,并且 CysC、RBP、 β_2 -MG 联合检测优于单项检测。**结论** 糖尿病肾病患者血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 及三者联合测定与对照组比较差异有统计学意义。并且从健康对照组到单纯糖尿病再到糖尿病肾病患者血清 β_2 -MG 含量逐渐升高,呈进展趋势。而且通过血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 联合测定,可以提高早期糖尿病肾病检出率。

【关键词】 糖尿病肾病; 血清胱抑素 C; 血清视黄醇结合蛋白; 血清 β_2 -微球蛋白
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.21.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)21-2565-02

The application of multi-serum combined detection of diabetic nephropathy LIAN Lian¹, GU Xiu-lan² (1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Endocrinology, People's Hospital of Wuhai City, Inner Mongolia 016000, China)

【Abstract】 Objective To investigate the serum cystatin C (CysC), retinol binding protein (RBP) and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) of the combined detection of clinical diagnosis of diabetic nephropathy. **Methods** The serum CysC, RBP, β_2 -MG, blood urea (Sur) and serum creatinine (Scr) levels in 100 cases of diabeto patients and 92 patients with diabetic nephropathy were detected, and 100 healthy people were chosen as the control group. **Results** The levels of CysC, RBP, β_2 -MG, Sur and Scr in patients with diabetic nephropathy were significantly higher than the diabetes group and the control group ($P < 0.01$). And the positive ratio of serum CysC, RBP, β_2 -MG were significantly higher than that of the Sur, Scr. Combined detection was better than the first three single test. **Conclusion** The levels of CysC, RBP, β_2 -MG and as well as the joint detection of the three in patients with diabetic nephropathy were statistically significant compared with the control group. The serum β_2 -MG level in diabetic nephropathy patients was higher than that of the healthy controls, showing an ascending trend. Moreover, the serum CysC, RBP, β_2 -MG combined detection can improve the successful detection chance of early diabetic nephropathy.

【Key words】 diabetic nephropathy; serum CysC; serum RBP; serum β_2 -MG

随着人们生活水平的提高,饮食结构的改变及社会老龄化,从而导致糖尿病(DM)的发病率逐年增高,DM 又是一组病因和发病机制尚未完全阐明的内分泌代谢性疾病。由于 DM 发病率不断升高,使 DM 肾病(DN)逐渐成为终末期肾病的最常见病因。因此,寻找 DN 的早期标志物,并对早期肾损伤作出评价显得尤为重要。目前,临床上主要以尿微量清蛋白的排泄率来判断 DN 的损伤程度。但尿路感染、酮体状态、月经期、运动及血压等因素均可影响尿微量清蛋白的排泄率。近几年的研究表明,血清胱抑素 C(CysC)在反映肾小球滤过功能方面有非常重要的价值,有助于提示肾功能的轻度损伤。因此,近几年本院对 DM 患者进行血清 CysC 测定,并同时测定血清视黄醇结合蛋白(RBP)、血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血尿素(Sur)、血肌酐(Scr)进行检测分析。其目的在于评价血清 CysC 或多种血清项目联合测定在 DN 早期诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 DM 肾功能受损组。根据世界卫生组织 DM 诊断标准确诊为 DM 的患者共 92 例,其中男 50 例,女 42 例;年龄 38~68 岁,平均 54 岁。单纯 DM 组 100 例,男 52 例,女 48 例;年龄 37~69 岁,平均 56 岁。对照组为来本院体检中心的健康体检者 100 例,其中男 60 例,女 40 例;年龄 38~67 岁,

平均 53 岁。

1.2 仪器与试剂 仪器采用 AU640 全自动生化分析仪。检测试剂分别由浙江伊利康有限公司、浙江美康有限公司提供。质控品和标准品分别由朗道和美康公司提供。

1.3 标本采集 早晨抽取患者空腹静脉血 3~4 mL,离心分离血清待检。

1.4 测定方法 血 CysC、RBP、 β_2 -MG 分别采用免疫浊度法、免疫比浊法、胶乳增强免疫比浊法;Scr 采用肌氨酸氧化酶法;Sur 采用酶法。

1.5 统计学方法 数据分析采用 SPSS13.0 统计软件。各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示;组间比较采用两样本均数比较 t 检验;指标阳性率比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对照组、单纯 DM 组、DN 组患者血清 CysC、RBP、 β_2 -MG、Scr、Sur 检测结果 见表 1。

2.2 单项和联合检测阳性结果 见表 2。92 例 DN 早期患者以超过对照组测定值 95% 作为正常参考值上线,超过此值即为异常。由表 2 可见,血 CysC、RBP、 β_2 -MG 3 项联合检测阳性率与各单项检测比较差异有统计学意义($P < 0.05$),并且联合检测阳性率高于各单项检测。

表 1 各组血清 4 项检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	RBP(mg/L)	β_2 -MG(mg/L)	Scr(μ mol/L)	Sur(mmol/L)
对照组	100	0.66 $\pm$ 0.14	42.30 $\pm$ 8.65	1.53 $\pm$ 0.22	68.23 $\pm$ 10.54	4.92 $\pm$ 1.66
DM 组	100	0.69 $\pm$ 0.17 ^a	46.20 $\pm$ 9.32 ^a	2.80 $\pm$ 0.31 ^b	70.10 $\pm$ 1.21 ^a	5.11 $\pm$ 1.89 ^a
DN 组	92	2.40 $\pm$ 0.40 ^c	79.80 $\pm$ 10.20 ^c	3.60 $\pm$ 0.41 ^c	96.70 $\pm$ 12.92 ^c	6.34 $\pm$ 1.54 ^c

注:与对照组比较,^b $P<0.05$;^{a,c} $P<0.01$ 。

表 2 DN 组单项和联合检测的阳性率比较

检测项目	阳性例数	阳性率(%)
CysC	59	65.1
RBP	48	52.2
β_2 -MG	54	58.7
Scr	19	20.6
Sur	14	15.2
CysC+RBP+ β_2 -MG	82	89.1

3 讨 论

DN 是 DM 患者常见的微血管并发症之一。长期血糖控制不佳就会造成肾脏的损害。早期肾损害表现为肾小球滤过率增加,随之出现微量蛋白尿,最终导致终末肾功能衰竭。对于早期 DN 患者,经过及时治疗可以减少或推迟终末肾功能衰竭。因此,对于 DN 的早期诊断和治疗显得尤为重要。在临床上肾小球滤过率是反映肾小球滤过功能的重要指标。传统反映肾小球滤过功能的检测项目中,最主要是 Scr 与 Sur。Sur 是体内蛋白质代谢的终产物,由于其分子小,可自由通过肾小球滤过膜进入原尿,其中 50% 被肾小管重吸收。因此,当肾功能发生改变时,Scr 浓度将发生变化。但 Scr 受诸多因素的影响,如高蛋白饮食、消化道出血、发热、感染等高分解状态下均可使其明显增加,因此其特异性和敏感性均较差^[1]。Scr 是肌酸的代谢产物,主要由肾小球滤过排出,肾小管有少量分泌。在肾小球早期受损或轻度受损时,由于肾脏有强大的储备能力和代偿能力,血 Scr 可以不发生改变。当肾小球滤过率降低到正常的 1/3 时,Scr 才明显升高。所以,Scr 不能作为肾脏疾病早期损害的监测指标。由于 Scr 水平受肌肉量、肉食的摄入量及体内代谢水平的影响,不能真实地反映肾小球的滤过功能^[2]。由于 Scr 和 Sur 受肾内或肾外影响因素较多,而且敏感性较差,所以不能作为肾脏早期受损的指标。

CysC 又被称为 γ -痕迹蛋白,是近年来被广泛关注的能够敏感和特异的反映肾小球滤过功能的新型检测指标。由于其相对分子质量低,能自由通过肾小球滤过膜,由近曲小管完全重吸收和分解;肾小管不分泌 CysC,而且不受肌肉、年龄、性别、饮食和炎症等影响;CysC 含量稳定,被认为是理想的肾小球滤过功能的内源性指标^[3]。蔡艳等^[4]报道表明血清 CysC 浓度与肾小球滤过率的相关性优于 Scr。Mojiminiyi 等^[5]也认为与其他指标相比,CysC 检出 DN 的灵敏度为 40%,特异性为 100%。本研究也证实了这一点。

RBP 是肝脏分泌的一种低相对分子质量(21×10^3)蛋白,由肝细胞合成,受全反式视黄醇刺激与之特异性结合分泌入血后于甲状腺素转运蛋白以 1:1:1 结合成三元复合物,当肾脏滤过功能降低时,肾小球滤过率和肾血流量降低,使血液中各

种形式的 RBP 储存,因此血液中 RBP 浓度升高^[6]。刘爱忠等^[7]对 100 例早期 DN 患者进行了 RBP 的测定,结果表明 RBP 水平明显高于单纯 DM 组和对照组。本文研究也同样说明了这一点。

血清 β_2 -MG 同样也是一种小分子蛋白,相对分子质量为 11.8×10^3 ,合成速度恒定, β_2 -MG 主要由肾脏排泄,95% β_2 -MG 可经肾小球自由滤过;其中 99.9% 以上由肾脏近曲小管上皮细胞以胞饮形式摄取,并在该细胞溶酶体内降解为氨基酸,不再反流入血^[8]。因此,血清 β_2 -MG 的浓度主要由肾小球的滤过率决定。本文与沈林和张燕^[9]研究就证实了这点。但血清 β_2 -MG 浓度由于在炎症、肿瘤及免疫疾病时也会升高,所以不是一个理想的内源性标志物。

本研究显示,DN 早期患者血清 CysC、RBP、 β_2 -MG、Scr 和 Sur 浓度明显高于对照组和早期 DM 患者,差异有统计学意义($P<0.01$ 、 $P<0.05$),并且 β_2 -MG 在早期 DN 之前就已增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。但血清 β_2 -MG 浓度由于受多种因素影响,虽然其灵敏度较高,但特异性不强,不能完全真实地反映肾功能损伤的程度。CysC 是一种较为理想的评价肾小球滤过功能的指标,它的敏感性、特异性和稳定性使它在评价肾功能早期损伤中有很大的应用前景。Mojiminiyi 等^[5]也认为与其他指标相比,CysC 检出 DN 的灵敏度为 40%,特异性为 100%,而且他跟踪研究发现,CysC 与肾小球滤过率变化的相关性最好。由此说明 CysC 是一种更灵敏,更理想的反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,更能提早反映出早期 DM 肾损伤的出现。在研究中作者还发现 DM 患者肾损伤到一定程度时除了 CysC 升高以外,RBP、 β_2 -MG 也明显升高,并且 CysC、RBP、 β_2 -MG 与 DN 的病情加重及肾小球损伤程度的加重呈正相关。DM 患者随着病情加重,病程延长,最后将出现不同程度的肾脏损害,并且不只限于肾小球,同时也合并肾小管的损害。因此,如何提高 DN 的检出率,做到早发现,早治疗,就显得非常重要了。本研究还表明,多项联合检测可以提高阳性检出率。通过表 2 可以发现,联合检测阳性率高于单项检测阳性率。国内外文献报道也证实了多个危险因子的测定提高了危险分层的可靠性^[10-12]。CysC、RBP、 β_2 -MG 作为 3 项独立指标,从不同方面反映了肾功能的早期损害,所以联合检测对及时准确地诊断 DM 早期肾损害有非常重要的临床参考价值,这将大大提高临床 DN 的治愈率。

参考文献

[1] 周新,涂植光.临床生物化学和生物化学检验[M].3 版.北京:人民卫生出版社,2006:83-88.
[2] 陈伟,段贞,何蓉,等.糖尿病肾病早期检测血清胱抑素 C 的临床意义[J].实用预防医学,2009,2(16):29-30.
[3] 倪红,谢鸿飞,陈忠余.胱抑素 C 的临(下转第 2568 页)

较多局限:(1)术前已行 ESWL 治疗,结石粉碎或结石质地松软,术中可能无法完全取净碎石;(2)如结石离肾盂输尿管交界处较近,且结石近端明显肾积水,结石易上移至肾盂导致手术失败;(3)局部炎性粘连增加了辨认和分离输尿管的难度^[8]。由于上述原因,目前有学者认为,微创经皮肾镜取石术是复杂输尿管上段结石治疗的理想治疗方式^[9-10]。

作者采用微创经皮肾镜取石术治疗复杂输尿管上段结石 46 例,无中转开腹者,无输尿管穿孔、大出血、气胸、肠道损伤等并发症发生,无输血病例,无残留结石。作者体会如下:(1) 在进行 B 超引导下经皮肾穿刺时一般不通过留置的输尿管导管注水形成人工肾积水,而是穿刺前 10 min 静脉注射速尿 20 mg,可降低经皮肾穿刺造瘘难度,同时避免输尿管结石返回肾脏,避免增加寻找结石的难度(特别是肾盂盏系统复杂者)及结石残留的机会。留置输尿管导管的目的是阻挡结石下移,及碎石结束前辅助冲洗出残留结石。作者采用微创经皮肾镜取石术治疗 46 例输尿管上段结石,均为原位碎石,并一次性清除结石。(2)穿刺点适当向腋后线靠近,穿刺角度适当向头侧倾斜,目标盏选择中盏,这样通过该通道输尿管镜可最大限度到达输尿管低位,便于输尿管结石的处理。本院曾有 2 例穿刺点靠近肩胛下线,术中发现输尿管镜进入输尿管困难,进入距离短,后来分析考虑,可能与输尿管左右移动较向前移动的容受性大有关,而靠近肩胛下线的穿刺通道进镜时主要需要输尿管一定程度的向前移动。对于不是过度肥胖的患者,采用此法输尿管镜都能到达第 4 腰椎水平,部分能到达第 5 腰椎水平甚至更低。(3)发现结石后,直视下将剥皮鞘推入输尿管上段再碎石,这样可避免碎石块返回肾脏,有效消除结石,缩短手术时间。本文采用微创经皮肾镜取石术,46 例患者均一次性清除结石。(4)剥皮鞘选择 16 或 18 F,过小明明显增加结石清除效率,过大不能将剥皮鞘推入输尿管上段。(5)对于感染性结石及并发肾功能损害的患者,先行穿刺肾造瘘,充分引流及抗感染后再行碎石取石术,可避免发生感染性休克等严重并发症。

总之,本文认为,微创经皮肾镜取石术是治疗复杂输尿管上段结石安全而有效的方法,值得临床推广应用。

参考文献

[1] 杨登科,陈书奎,焦湘,等.不同微创方法治疗输尿管上段

(上接第 2566 页)

床应用评价[J]. 华西医学,2008,23(4):729-730.
[4] 蔡艳,白云霞,张永新.血清胱抑素 C 在早期糖尿病肾病中的临床研究[J]. 中国中西医结合杂志,2010,6(11):528-529.
[5] Mojiminiyi OA, Abdella N, Gorge S. Evaluation of serum Cyatatin C and chromog raniu. A as markers of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Scand J Clin Lab Invest,2000,60(6):483-489.
[6] 王蕾,庄亦军,高峰.血清视黄醇结合蛋白在肾脏疾病中的应用[J]. 检验医学,2004,19(2):89-91.
[7] 刘爱忠,腾春燕,刘昕鸣.胱氨酸抑制剂 C 在早期糖尿病肾病诊断中的价值[J]. 吉林医学,2009,30(18):2057-2059.
[8] 曾成林,林湛裴.两种血清诊断糖尿病早期肾损伤 106 例

结石的比较分析[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1):49-53.
[2] Anagnostou T, Tolley D. Management of ureteric stones [J]. Eur Urol,2004,45(6):714-721.
[3] Lam JS, Greene TD, Gupta M. Treatment of proximal ureteral calculi:holmium:YAG laser ureterolithotripsy versus extracorporealshock wave lithotripsy [J]. J Urol,2002,167(5):1972-1976.
[4] Park H, Park M, Park T. Two-year experience with ureteral stones:extracorporeal shockwave lithotripsy vs ureteroscopic manipulation[J]. J Endourol,1998,12(6):501-504.
[5] Lee YH, Tsai JY, Jiaan BP, et al. Prospective randomized trial comparing shock wave lithotripsy and ureterosopic lithotripsy for management of large upper third ureteral stones[J]. Urol,2006,67(3):480-484.
[6] Mugiya S, Ozono S, Nagata M, et al. Retrograde endoscopic management of ureteral stones more than 2 cm in size[J]. Urol,2006,67(6):1164-1168.
[7] 陈兴屹,温晓飞,仇广明,等.嵌顿性输尿管上段结石三种微创术式的疗效比较[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1):26-31.
[8] 张士伟,刘光香,李笑弓,等.后腹腔镜与微创经皮肾碎石治疗输尿管上段结石的比较[J]. 现代泌尿外科杂志,2009,14(6):470-472.
[9] 赵海涛,刘致中,黄学宏.微造瘘经皮肾镜气压弹道碎石术治疗肾及输尿管上段结石[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志:电子版,2010,4(1):40-43.
[10] 刘洪新,张爱民,单金海.微创经皮肾镜取石术治疗上段输尿管结石 27 例报告[J]. 腹腔镜外科杂志,2010,15(2):109-110.

(收稿日期:2011-06-17)

临床分析[J]. 检验医学与临床,2009,6(6):868-869.
[9] 沈林,张燕.糖尿病肾病患者检测血清胱抑素 C 的临床价值探讨[J]. 中外医疗,2009,2(12):58-59.
[10] 黄凌宁,赵淑好,颜晓芳,等.血清胱抑素 C、超敏 C-反应蛋白在 2 型糖尿病并发症中的意义[J]. 中国医药导报,2009,12(6):41-42.
[11] 陈晖,郭媛.胱抑素、视黄醇结合蛋白和脑钠肽对 2 型糖尿病早期肾病的诊断价值[J]. 江苏医药,2010,5(26):1009-1011.
[12] Borges RL, Hirota AH, Quinto BM, et al. Is cystatin C a Useful marker in detection diabetic Kidney[J]. Nephrou Clin Pract,2009,114(2):127-134.

(收稿日期:2011-06-23)