

血清胱抑素 C 及脂联素水平变化与糖尿病肾病的相关性研究

聂翠华(湖南省常德市皮肤病医院 415000)

【摘要】 目的 探讨检测血清胱抑素 C(Cys C)及脂联素(APN)水平在 2 型糖尿病肾病(DN)发生、发展机制中的作用及临床意义。**方法** 选择 2 型糖尿病(T2DM)患者 105 例,根据尿微量清蛋白排泄率(UAER)分为 3 组:正常蛋白尿组 35 例,微量蛋白尿组 35 例,大量蛋白尿组 35 例;另选 35 例健康体检者为健康对照组。观察所有研究对象的尿微量清蛋白(mAlb)、Cys C、APN、空腹血糖(Fib)、糖化血红蛋白(HbA1c)、尿素氮(BUN)和三酰甘油(TG)。**结果** 3 组患者血清 Cys C 水平分别为(1.72±0.57)、(2.49±0.86)、(3.97±1.20)mg/L,明显高于健康对照组的(0.91±0.25)mg/L,差异均有统计学意义($P<0.01$)。正常蛋白尿组血清 APN 为(3.27±0.68)mg/L,低于健康对照组的(9.72±4.30)mg/L,微量蛋白尿组、大量蛋白尿组血清脂联素水平分别为(10.88±2.85)mg/L 和(12.75±2.46)mg/L,高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 血清 Cys C、APN 可能参加了 2 型糖尿病肾病的发生和发展,检测其血清水平可能对早期诊断和评估 DN 有作用。

【关键词】 糖尿病肾病; 血清胱抑素; 血清脂联素

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.17.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)17-2149-02

Correlation of changes of serum cystatin C and adiponectin(APN) level in patients with diabetic nephropathy NIE

Cui-hua (Changde Skin Hospital, Changde, Hunan 415000, China)

【Abstract】 Objective To explore the roles of serum cystatin C(Cys C) and adiponectin in the pathogenesis and progress of nephropathy among type2 diabetic patients through serum levels detection. **Methods** A total of 105 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into three groups according to the urinary albumin excretion rate (UAER): normal-albuminuria group(35 cases), micro-albuminuria group(35 cases) and macro-albuminuria(35 cases); with 35 healthy subjects included as controls. The mAlb, serum Cys C, APN, FBG, HbA1c, BUN and TG were observed in all subjects. **Results** Serum Cys C levels in three groups with diabetic patients were (1.72±0.57), (2.49±0.86), (3.97±1.20)mg/L respectively, these were significantly higher than controls ($P<0.01$). Serum adiponectin levels in the normal albuminuria group was (0.91±0.25)mg/L, it was over than controls, while these in the micro-albuminuria group and the macro-albuminuria group were (10.88±2.85), (12.75±2.46)mg/L, these were higher than controls ($P<0.01$). **Conclusion** Serum Cys C, adiponectin may play important roles in the occurrence of the diabetic and development of DN. Levels of serum cystatin C and adiponectin may help with the early diagnosis and evaluation of DN.

【Key words】 diabetic nephropathy; serum cystatin C; serum adiponectin

糖尿病肾病(DN)是糖尿病慢性并发症,它可以从不同途径或方式损害肾脏。目前临床判断肾功能的主要指标有血清肌酐(Scr)、尿素(Urea)、尿微量清蛋白(mAlb)等。最近发现血清胱抑素 C(Cys C)、脂联素(APN)与肾小球滤过率的变化最为相关,有可能优于其他的检测指标。据文献报道,血清 Cys C 水平可反映早期肾病肾功能的改变^[1-3]。最新研究发现 APN 作为脂肪细胞因子参与了胰岛素抵抗和 2 型糖尿病的发生^[4]。本研究通过对 DN 患者的血清 Cys C 和血清 APN 的检测,探讨他们与 DN 的相关性,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 105 例糖尿病患者为 2010 年 1 月至 2012 年 1 月本院内分泌科门诊及住院患者,并符合 1999 年世界卫生组织《糖尿病的诊断及分型标准》的诊断标准,确诊为 2 型糖尿病。其中男 61 例,女 44 例,年龄(58.7±8.3)岁。根据尿清蛋白排泄率(UAER)分为 3 组:正常蛋白尿组(UAER<20 μg/min)35 例,微量蛋白尿组(UAER 20~200 μg/min)35 例,大量蛋白尿组(UAER>200 μg/min)35 例。健康对照组取本院同期健康体检者 35 例,所有体检指标均排除糖尿病、肾病及其他器质性疾病,其中男 20 例,女 15 例,年龄(50.9±6.2)岁。

1.2 标本采集 所有研究对象均在禁食 10 h 后,于次日凌晨用真空管采集空腹肘静脉血 5 mL,2 h 内离心(3 000 r/min, 10min),分离血清,一部分即时采用全自动生化仪测定血清 Cys C,空腹血糖(Fib),糖化血红蛋白(HbA1c),三酰甘油(TG)及尿素氮(BUN);余下血液标记后贮存于-76℃低温冰箱,同批测定血清 APN。连续 3 d 记录 24 h 尿量,并检测尿微量清蛋白。

1.3 仪器与试剂 生化检测:采用日立 7600 全自动生化分析仪,血清 Cys C 终点法试剂由广东虹业抗体科技有限公司提供;尿微量清蛋白采用高效免疫比浊法检测,根据 24 h 尿量计算 UAER,取 3 次测定值的均值。采用酶联免疫吸附(ELISA)方法检测血清 APN 水平,试剂盒由美国 Linco 公司提供。

1.4 统计学处理 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以数值大于两倍标准差作为检测结果阳性;运用 SPSS17.0 软件包进行统计学处理。组间比较采用方差分析和 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 4 组观察指标的水平比较 由表 1 可见正常蛋白尿组 Cys C 较健康对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.01$),

微量蛋白尿组 Cys C 高于正常蛋白尿组,差异有统计学意义($P<0.01$),大量蛋白尿组 Cys C 明显高于微量蛋白尿组,差异有统计学意义($P<0.01$);正常蛋白尿组 APN 较对照组明显降低,差异有统计学意义($P<0.01$),微量蛋白尿组 APN 明显高于正常蛋白尿组,差异有统计学意义($P<0.01$),大量蛋

白尿组 APN 明显高于微量蛋白尿组,差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 3 组糖尿病患者 Cys C 和 APN 水平与 UAER 的相关血清 Cys C 和 APN 水平与 UAER 呈正相关, r 值分别为 0.810 6、0.781 3, $P<0.01$ 。

表 1 4 组观察指标的水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Fib(mmol/L)	HbA1c(%)	TG(mmol/L)	BUN(mmol/L)	UAER(μ g/min)	Cys C(mg/L)	APN(mg/L)
健康对照组	35	5.01 $\pm$ 0.42	5.14 $\pm$ 1.23	1.38 $\pm$ 0.46	5.03 $\pm$ 0.66	8.65 $\pm$ 1.98	0.91 $\pm$ 0.25	9.72 $\pm$ 4.30
正常蛋白尿组	35	8.05 $\pm$ 1.78	8.10 $\pm$ 1.52	2.35 $\pm$ 0.73	5.18 $\pm$ 1.21	9.32 $\pm$ 2.86	1.72 $\pm$ 0.57	3.27 $\pm$ 0.68
微量蛋白尿组	35	8.37 $\pm$ 2.15	8.95 $\pm$ 1.68	2.58 $\pm$ 0.80	5.29 $\pm$ 0.77	98.60 $\pm$ 31.45	2.49 $\pm$ 0.86 ^a	10.88 $\pm$ 2.85 ^a
大量蛋白尿组	35	8.45 $\pm$ 1.96	9.88 $\pm$ 1.74	2.62 $\pm$ 0.94	7.88 $\pm$ 1.36	498.87 $\pm$ 115.63	3.97 $\pm$ 1.20 ^a	12.75 $\pm$ 2.46 ^a

注:与健康对照组比,^a $P<0.01$ 。

3 讨 论

早期诊断 DN 并予治疗是提高糖尿病患者生活质量的重要途径。因此医学检验的任务是必须找到能早期反映 DN 的检查指标,达到早发现、早治疗、延缓严重肾病的发生。

Cys C 是一种非糖基化的碱性低分子蛋白,由 120 个氨基酸组成,相对分子质量 13×10^3 ,可通过肾小球自由滤过,在近曲小管重吸收并降解,肾脏是清除循环中 Cys C 的惟一器官,所以血清 Cys C 浓度主要由肾小球滤过率决定。由此可见血清 Cys C 是一种理想的反映肾小球滤过率变化的内源性标志物^[5]。Premaratne 等^[6]研究发现,血清 Cys C 比任何一种以肌酐为基础的计算肾小球滤过率的方法能更精确反映糖尿病患者肾功能的减退。本研究结果显示,正常蛋白尿组血清 Cys C 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.01$),微量蛋白尿组及大量蛋白尿组 Cys C 水平明显高于正常蛋白尿组($P<0.01$),Cys C 呈明显上升趋势。这说明在糖尿病患者早期肾受损时 Cys C 水平有相应变化,进一步提示 Cys C 可作为 2 型 DN 早期诊断的指标之一。Cys C 水平与 UAER 也有一定正相关性,可见随肾小球滤过功能受损加重,其水平均有增长趋势。肾小球滤过功能受损越严重,Cys C 升高越明显,又由于 Cys C 具有生成稳定,经过肾小球滤过而被降解,不再重新进入血循环^[7]。

APN 与肥胖、2 型糖尿病、胰岛素抵抗、抗炎、抗动脉硬化,调节血脂密切相关^[8-10]。Ran 等^[11]发现 DN 患者的血清 APN 水平随尿清蛋白排泄率的增加逐渐提高。血清 APN 水平随 DN 进展逐渐升高的发生机制可能与肾脏是循环 APN 清除的重要脏器,肾功能受损可促进循环中 APN 聚积有关^[12-14]。同时在发生 DN 时,体内保护机制的反馈调节使患者脂肪组织合成 APN 增加。本研究发现,正常蛋白尿组 APN 水平低于健康对照组,微量蛋白尿组及大量蛋白尿组 APN 明显高于正常蛋白尿组($P<0.01$),且与 UAER 呈正相关,表明随着患者肾功能的减退,患者血清 APN 水平升高,提示 APN 与 DN 的发生、发展相关。

综上所述,2 型糖尿病患者中血清 Cys C 和 APN 可能是肾功能受损的标志物,均与 DN 的发生、发展有关,研究 Cys C 与 DN 的相关性,对 DN 的早期诊断、评估有着重要的临床价值。

参考文献

[1] 陆新虹.胱抑素 C 在糖尿病中的应用研究进展[J].医学综述,2009,15(19):2997-2999.

[2] Hoek FJ,Kemperman FA,Krediet RT. A comparison between cystatin C,plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate[J]. Nephrol Dial Transplant,2003,18(10):2024-2031.

[3] Surendar J,Anuradha S,Ashley B,et al. Cystatin C and cystatin glomerular filtration rate as markers of early renal disease in Asian Indian subjects with glucose intolerance(CURES-32)[J]. Metab Syndr Relat Disord,2009,7(5):419-425.

[4] 张森,傅祖植.脂联素研究进展[J].国外医学:内科学分册,2002,29(10):415-416.

[5] Hojs R,Bevc S,Ekart R,et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with mild to moderate impairment of kidney function[J]. Nephrol Dial Transplant,2006,21(7):1855-1862.

[6] Premaratne E,MacIsaac RJ,Finch S,et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care,2008,31(5):971-973.

[7] de Boer IH,Katz R,Cao JJ,et al. CystatinC,albuminuria, and mortality among older adults with diabetes[J]. Diabetes Care,2009,32(10):1833-1838.

[8] 劳力敏,向红.脂联素基因多态性与妊娠糖尿病的相关性[J].中国全科医学,2008,11(9):1640.

[9] Becker B,Kronenberg F,Kielstein JT,et al. Renal insulin resistance syndrome, adiponectin and cardiovascular events in patients with kidney disease:the mild and moderate kidney disease study[J]. Am Soc Nephrol,2005,16(4):1091-1098.

[10] Schulze MB,Rimm EB,Shai I,et al. Relationship between adiponectin and glycemic control,blood lipids,and inflammatory markers in men with type 2 diabetes[J]. Diabetes Care,2004,27(7):1680-1687.

[11] Ran J,Xiong X,Liu W,et al. Increased plasma adiponectin closely associates with vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract,2010,88(2):177-183.

[12] Risch L,Saely C,Hoefle G,et al. Relation-(下转第 2153 页)

2.4 D-试验结果 74 株金黄色葡萄球菌中有 9 株红霉素耐药而克林霉素敏感,D-试验阳性 8 株,占红霉素耐药克林霉素敏感的 88.9%,其中有 1 株 D-试验阳性的 MRSA 携带 PVL 基因。D-试验结果见表 3。

3 讨 论

近年来 MRSA 的临床分离率呈明显上升趋势,肖松生等^[3]报道 MRSA 检出率为 34.13%,杨长顺等^[4]研究显示 MRSA 的检出率为 52.34%,熊薇等^[5]报道 MRSA 的检出率较高为 66.7%;本研究中 74 株金黄色葡萄球菌 MRSA 的检出率介于其间,为 55.4%,研究结果表明 MRSA 在金黄色葡萄球菌引起的感染中占有较高的比例。药敏结果显示,MRSA 除对万古霉素、呋喃妥因敏感外,对其他抗菌药物均高度耐药,MRSA 对 β -内酰胺类、氨基糖苷类、红霉素、克拉霉素、四环素、利福平等抗菌药物的耐药率均显著高于 MSSA,与金咏絮等^[6]报道相似,表明临床上治疗 MRSA 选用的抗菌药物种类已较少。MSSA 的耐药性较轻,除对青霉素、氨苄青霉素、红霉素、氨林克霉素、克拉霉素耐药率较高外,对其他抗菌药物均较敏感。MRSA 与 MSSA 两组间的耐药性差异有统计学意义。

本研究对携带致病毒素基因的 MRSA 和 MSSA 的耐药性进行综合分析,发现携带 PVL 基因的 MRSA 除对万古霉素、呋喃妥因 100%敏感外,对其他抗菌药物均完全耐药,但与 PVL 基因阴性的 MRSA 间耐药性差异无统计学意义($P>0.05$),可能与 MRSA 自身的耐药性非常严重并呈多重耐药性有关。PVL 基因阳性的 MSSA 对环丙沙星、庆大霉素、利福平、四环素、克拉霉素、氯林克霉素、红霉素的耐药性比不携带 PVL 基因的 MSSA 强,两组间的耐药性差异有统计学意义($P<0.05$)。TSST-1 基因阳性的 MRSA 同时携带 PVL 基因,除对万古霉素、呋喃妥因外,对其他 16 种抗菌药物也均 100%耐药。葡萄球菌对大环内酯类抗菌药物耐药表型分为结构型耐药和诱导型耐药;结构型耐药对红霉素和克林霉素均耐药,诱导型耐药对红霉素耐药而对克林霉素敏感,只有通过 D-试验才能检测出来^[7]。D-试验结果显示结构型耐药的 MRSA 和 MSSA 分别为 80.5%和 69.7%,占全部金黄色葡萄球菌的 75.7%,与刘庆中等^[8]报道的结果相似。红霉素耐药而克林霉素敏感的 MRSA 和 MSSA 分别有 7 株和 2 株,其中 D-试验阳性的 8 株,诱导耐药阳性率为 88.9%,明显高于彭少华等^[9]的报道的结果,金黄色葡萄球菌的总诱导耐药率为 10.8%,低于詹燭^[10]的研究结果。有 1 株 PVL 基因阳性的菌株 D-试验阳性,因其检测的菌株较少,不能有效反映 PVL 基因与细菌的诱导耐药性的相关性。

综上所述,MRSA 的耐药性非常严重,表现为对多种抗菌

药物同时耐药,并且具有较高的红霉素诱导克林霉素耐药特性,PVL 和 TSST-1 可增强金黄色葡萄球菌的致病力及耐药性,尤其能明显增强 MSSA 的耐药性,这些应引起临床的高度重视。今后应进一步研究金黄色葡萄球菌致病毒素基因与耐药性的相关性,为阐明细菌的耐药机制,研制检测致病毒素基因的方法及开发新抗菌药物提供理论依据^[11]。

参考文献

[1] 段颖卿,舒向荣,江莎莎.金黄色葡萄球菌“D-试验”阳性率调查及临床意义[J].江西医学检验杂志,2006,24(1):25-26.

[2] 杜娜,王辉,牛俊奇,等.我国五家教学医院耐甲氧西林金黄色葡萄球菌 SCCmec 分型及毒素基因的检测[J].中华检验医学杂志,2007,30(5):499-504.

[3] 肖松生,吴伟元,文丽霞,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌耐药性及其 SCCmec 基因型的研究[J].中国感染控制杂志,2007,6(3):153-155.

[4] 杨长顺,刘文恩,廖经忠,等.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的流行病学调查[J].中国感染控制杂志,2009,8(2):77-85.

[5] 熊薇,王洪波,涂敏.耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的耐药性及分子流行病学调查[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(2):119-123.

[6] 金咏絮,林其昌,陈公平,等.我院 2007~2008 年金黄色葡萄球菌耐药性分析[J].中国感染与化疗杂志,2010,10(1):53-56.

[7] 钱凤银,唐文明.772 株葡萄球菌中红霉素对克林霉素诱导耐药检测[J].抗感染药学杂志,2010,7(1):44-46.

[8] 刘庆中,刘欢乐,陈志雄,等.金黄色葡萄球菌对大环内酯、林可酰胺和链阳霉素 B 类耐药性检测[J].中华医院感染杂志,2007,17(2):207-209.

[9] 彭少华,罗少锋,吕霞.葡萄球菌中两类 D 试验阳性表型及基因分析[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(6):408-411.

[10] 詹燭.葡萄球菌属 D-试验阳性率调查及其临床意义[J].中华医院感染学杂志,2009,19(15):2029-2010.

[11] 孙自镛,徐金莲,朱旭慧,等.2005 年武汉同济医院细菌耐药性监测[J].中国感染与化疗杂志,2007,7(4):238-243.

(收稿日期:2012-03-20)

(上接第 2150 页)

ship between glomerular filtration rate and the adipokines adiponectin, adiponectin and leptin in coronary patients with predominantly normal or mildly impaired renal function[J]. Clinica Acta, 2007, 376(2):108-113.

[13] 谢林森.2 型糖尿病肾病患者血清脂联素、BNP 和 Hcy 的测定意义[J].中国误诊学杂志,2010,10(15):3618-

3619.

[14] 李晓红,马小莉.2 型糖尿病肾病患者血清脂联素水平及与胰岛素抵抗关系的探讨[J].中国误诊学杂志,2009,9(13):3098-3099.

(收稿日期:2012-03-15)