

微量清蛋白联合血清胱抑素和 β_2 -微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值*

苏 津, 陈占国, 李会来, 段志豪, 包娜娜, 杨 月 (河北省秦皇岛市抚宁县中医院检验科 066300)

【摘要】 目的 探讨微量清蛋白(mAlb)联合血清胱抑素(Cys-C)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的应用价值。**方法** 依据尿蛋白排除率(UAER)将病例分为尿蛋白正常组(A组 25例),微量尿蛋白组(B组 24例),大量尿蛋白组(C组 25例)以及健康对照组(D组 26例),分别采用免疫透射比浊法检测各组患者mAlb、 β_2 -MG及Cys-C水平,比较各组的差异,分析mAlb、Cys-C和 β_2 -MG与UARE的相关性和各指标联合检测的阳性率、特异性和灵敏度。**结果** B组和C组mAlb、Cys-C和 β_2 -MG水平均明显高于A组和D组($P < 0.05$);C组mAlb、Cys-C和 β_2 -MG水平均明显高于B组($P < 0.05$);A组和D组mAlb、Cys-C和 β_2 -MG水平间差异无统计学意义($P > 0.05$);mAlb、Cys-C和 β_2 -MG与DN发病的关联系数分别为0.685、0.134和0.521,三者与DN发病的危险性均存在明显正相关($P < 0.05$);mAlb、Cys-C和 β_2 -MG三者联合灵敏度、特异性和诊断符合率分别达到93.33%、94.21%和92.95%,明显高于mAlb、Cys-C和 β_2 -MG三者单独检测的值($P < 0.05$);而假阳性率和假阴性率仅为5.79%和6.67%,均明显低于mAlb、Cys-C和 β_2 -MG三者单独检测的值($P < 0.05$)。**结论** mAlb、Cys-C和 β_2 -MG与DN的发生具有明显相关性,三者联合检测对于早期诊断DN具有较高的灵敏度和符合度,可作为DN早期临床诊断手段之一。

【关键词】 微量白蛋白; 血清胱抑素; β_2 -微球蛋白; 糖尿病肾病; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.05.033 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)05-0651-02

糖尿病肾病(DN)是糖尿病微血管严重并发症,是糖尿病的重要致死、致残原因之一^[1]。DN起病隐匿,在早期糖尿病阶段就可出现肾脏病理改变,当临床出现蛋白尿时,肾损害已进入不可逆阶段。因此,早期诊断对于稳定和改善DN患者临床症状具有重大的意义^[2]。目前,临床上常采用肌酐、尿素氮及尿蛋白排除率(UAER)等作为检测指标,但这些指标难以诊断早期肾损伤。研究发现微量清蛋白(mAlb)、血清胱抑素(Cys-C)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)是糖尿病患者早期肾损伤的标志之一^[3],三者对DN均有较为敏感的检出率,但目前有关mAlb联合Cys-C和 β_2 -MG在DN早期诊断中的应用研究较少。本文对比DN患者和健康者间mAlb、Cys-C和 β_2 -MG水平差异,分析三者与DN的相关性,同时通过比较三者联合检测和单独检测间的阳性率、特异性和灵敏度,探讨三者联合检测在DN早期诊断中的临床意义,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院2011年2月至2013年6月收治的74例糖尿病患者,其中男39例,女35例;年龄43~78岁,平均(55.3±7.7)岁;病程4~12年,平均(6.8±1.2)年。诊断标准:所有病例均符合WHO糖尿病诊断及分型标准确诊^[4],空腹血糖大于或等于7.8 mmol/L或(和)餐后2h血糖大于或等于11.1 mmol/L。排除标准:排除心力衰竭、肾盂肾炎、慢性肾炎等DN以外的肾脏疾病及服用过肾毒性药物史的病例。根据UAER分为尿蛋白正常组(A组,25例),UAER<20 $\mu\text{g}/\text{min}$;微量尿蛋白组(B组,24例),UAER 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$,大量尿蛋白组(C组,25例),UAER>200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。另设立健康对照组(D组,26例)。各组在例数、年龄、性别构成、病程等各方面差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表1。

1.2 研究方法 所有患者采集晨尿10 mL,在2 000 r/min下离心分离取上清液,采用免疫比浊法,利用日立7600全自动生

化分析仪,测定尿中mAlb水平。采集患者早晨空腹血4 mL,离心分离血清,采用免疫比浊法,利用日立7600全自动生化分析仪,检测Cys-C和 β_2 -MG水平。分别将尿mAlb>30 mg/L定义为阳性,Cys-C>1.12 mg/L定义为阳性, β_2 -MG>1.58 mg/L定义为阳性。

表1 各组患者间一般资料比较

组别	n	男/女(n/n)	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	病程($\bar{x} \pm s$,年)
A组	25	13/12	54.9±7.6	6.7±1.0
B组	24	13/11	55.4±7.8	6.8±1.3
C组	25	13/12	55.2±7.5	6.9±1.1
D组	26	14/12	55.5±7.9	6.8±1.4
P	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

1.3 观察指标 比较各组间mAlb、Cys-C和 β_2 -MG水平差异;以mAlb、Cys-C和 β_2 -MG水平为应变量,以UAER为自变量,分析三者与UAER水平的相关性;分析分别单独检测mAlb、Cys-C、 β_2 -MG和三者联合诊断DN的特异性、灵敏度、诊断符合率、假阳性率和假阴性率。临床上普遍采用灵敏度表示DN患者的阳性百分率,灵敏度(%)= $a/(a+d) \times 100\%$,a代表真阳性,b代表假阳性,c代表真阴性,d代表假阴性;以特异性表示无病患者的阴性百分率,特异性(%)= $c/(b+c) \times 100\%$;以诊断符合率表示诊断情况和现实情况相同的百分率,诊断符合率(%)= $(a+c)/(a+b+c+d) \times 100\%$;以假阳性表示无病被判有病的百分率,假阳性率(%)= $b/(b+c) \times 100\%$;以假阴性率表示有病被误判无病的百分率,假阴性率(%)= $d/(a+d) \times 100\%$ 。特异性、灵敏度、诊断符合率越高表明诊断准

* 基金项目:河北省秦皇岛市北辰区科委科研课题(2012-3-25-R5)。

准确率越高,假阳性率和假阴性率越低表明诊断越准确^[5]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 17.0 对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验;多组间比较采用方差分析;两变量间相关性采用相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组间 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 水平比较 B、C 组 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于 A、D 组 ($P < 0.05$); C 组 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于 B 组 ($P < 0.05$); A 组和 D 组 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 水平间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组间 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	<i>n</i>	mAlb	Cys-C	β_2 -MG
A 组	25	12.65 ± 3.11	1.10 ± 0.38	1.57 ± 0.48
B 组	24	32.80 ± 3.35 ^{ab}	7.67 ± 2.46 ^{ab}	2.79 ± 0.95 ^{ab}
C 组	25	95.02 ± 16.18 ^a	15.90 ± 3.51 ^a	6.49 ± 1.56 ^a
D 组	26	9.43 ± 1.84	0.89 ± 0.28	1.49 ± 0.52

注:与 A、D 组比较, ^a $P < 0.05$; 与 C 组比较, ^b $P < 0.05$ 。

2.2 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 与 DN 发病的相关性分析 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 与 DN 发病的相关系数分别为 0.685、0.134 和 0.521,三者与 DN 发病危险性均存在明显正相关 ($P < 0.05$)。

表 3 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 与 DN 的相关性分析

检测指标	B	S. E.	Wald	Sig	Exp(B)
mAlb	3.57	0.685	4.318	0.039	1.86
Cys-C	2.86	0.134	11.820	0.032	2.56
β_2 -MG	2.64	0.521	6.392	0.042	1.21

2.3 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 及三者联合预测效果比较 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 三者联合灵敏度、特异性和诊断符合率分别为 93.33%、94.21% 和 92.95%,明显高于 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 三者单独检测的值 ($P < 0.05$);而假阳性率和假阴性率仅为 5.79% 和 6.67%,均明显低于 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 三者单独检测的值 ($P < 0.05$)。

表 4 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 及三者联合预测效果比较 (%)

检测指标	灵敏度	特异性	假阳性率	假阴性率	诊断符合度
mAlb	81.03	82.53	17.47	18.97	82.45
Cys-C	79.25	87.23	12.78	20.75	83.62
β_2 -MG	68.24	81.75	21.25	31.76	79.11
mAlb+Cys-C+ β_2 -MG	93.33	94.21	5.79	6.67	92.95

3 讨 论

DN 临床特征为蛋白尿,渐进性高血压、水肿、肾损害,晚期出现严重肾衰竭,严重危及患者生命。DN 的发病机制较为复杂,长期血糖控制欠佳是导致糖尿病肾损害的重要因素,2 型糖尿病患者中有 20.5% 并发肾病,有 5%~10% 的患者死于 DN 所致的肾功能衰竭。糖尿病的早期肾损伤是可逆的,即在肾损害早期及时治疗和控制,可延长患者生存时间及提高生活质量。因此,早期发现 DN 对糖尿病的治疗和预后有重要意

义^[6]。目前,临床上主要以 UAER 作为 DN 分期的依据,但 UAER 易受尿路感染、酮体状态、月经期、运动及血压等因素影响,且在早期肾活检发现组织学已改变,但临床上仍无症状,尿常规和普通的肾功能检查仍可正常,这时就需要更为灵敏的检测指标来监测糖尿病患者肾脏的早期改变^[7]。

DN 早期主要以 mAlb 为主要特征,mAlb 是一种带负电荷的小分子蛋白,正常情况下 mAlb 很难通过肾小球基底膜,95% 的 mAlb 被重吸收,当肾小球滤过屏障受损时,尿中 mAlb 滤过量超过肾小管的重吸收能力,尿中 mAlb 水平升高,因此,尿 mAlb 可判断糖尿病患者肾小球受损的程度,是 DN 早期预测的重要标志物之一^[8]。唐敏娟等^[8]研究发现 DN 患者早期 mAlb 水平明显高于健康对照者,其可作为 DN 早期损害的一个敏感指标。本研究发现 B 组和 C 组 mAlb 水平明显高于 A 组和 D 组;C 组 mAlb 水平明显高于 B 组,这表明不同程度肾损伤的 DN 患者,mAlb 间水平存在明显差异。

Cys-C 是一种碱性非糖化蛋白,属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族成员之一,Cys-C 能自由通过肾小球滤过膜并在近曲小管被重吸收和降解,肾小球滤过的 Cys-C 也不会返回血流中,肾脏是唯一清除循环中 Cys-C 的器官。因此,血液 Cys-C 不但是肾小球滤过率较为理想的内源性标志物,也是反映糖尿病患者肾功能损伤的一项灵敏指标,在肾小球改变的早期,就能在血液中检测到 Cys-C 浓度的变化^[9]。邱春红等^[9]研究发现微量蛋白尿组和大量蛋白尿组患者 Cys-C 浓度明显高于健康对照者,认为 Cys-C 浓度是 DN 早期诊断的重要指标。本研究发现 B 组和 C 组 Cys-C 水平明显高于 A 组和 D 组;C 组 Cys-C 水平明显高于 B 组,这表明不同程度肾损伤 DN 患者,Cys-C 水平存在明显差异,这表明 Cys-C 可作为 DN 早期诊断的指标之一。

β_2 -MG 是由血小板、淋巴细胞等产生的广泛存在于尿液、血浆中的一种小分子球蛋白。健康人 β_2 -MG 的合成率及从细胞膜上的释放量相当恒定,由于分子量小且不和血浆蛋白结合,可从肾小球自由滤过, β_2 -MG 在近端肾小管吸收,并在肾小管上皮细胞中分解破坏成氨基酸,故而正常情况下 β_2 -MG 的排出是微量的。血清 β_2 -MG 的升高可反映肾小球滤过功能受损,而尿液中排出 β_2 -MG 增高,则提示肾小管损害或滤过负荷增加。 β_2 -MG 水平的测定不受年龄、性别和肌肉组织等因素的影响,对肾脏损伤的评估更为准确、敏感^[10]。杨从茂^[10]研究发现 DN 患者, β_2 -MG 水平明显高于健康对照组,认为 β_2 -MG 是一个敏感、准确、可靠地反映糖尿病肾病早期诊断的指标。本研究发现 B 组和 C 组 β_2 -MG 水平明显高于 A 组和 D 组;C 组 β_2 -MG 水平明显高于 B 组,这表明不同程度肾损伤 DN 患者间 β_2 -MG 水平存在明显差异,这表明 β_2 -MG 可作为 DN 早期诊断的指标之一,与之前研究结果一致。

虽然 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 可作为 DN 早期诊断的有效指标,但三者单独检测的准确性均不甚理想,本研究结果显示三者单独检测的灵敏度和特异性均未超过 90%,而假阳性和假阴性率均超过了 10%。近年来,有研究者逐渐采用不同检验指标联合检验的方式,对 DN 患者进行早期诊断,并取得了理想的检测效果。李海新等^[11]采用同型半胱氨酸联合 Cys-C 对 DN 进行早期诊断,检测特异性和灵敏度明显提高。本研究显示 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 三者联合灵敏度、特异性和诊断符合率分别达到 93.33%、94.21% 和 92.95%,明显高于 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 三者单独检测的值;而(下转第 655 页)

进行简便评价。

精密度试验中采用 Beckman 原装多项肿瘤标志物复合质控品高、低水平按方法中所述进行试验,3 项肿瘤标志物精密度与厂家声明一致;采用 5 个不同浓度的、可溯源的定值校准品分别在 X、Y 系统检测,将其检测结果分别与“靶值”比较,计算相对偏差后进行比对,各项目相对偏差在 0.0%~9.8%,明显小于允许总误差 10.0%,各项 5 个水平的检测结果均在可接受的范围内。检测系统的多样性往往可能会导致检测结果的差异,如果相同检测项目在同一实验室不同仪器上检测结果不一致,会给临床参考带来混乱甚至误诊,因此执行比对试验以确保结果一致。本次比对试验以其中一台仪器结果为参比结果,视为参比系统 X,另一台仪器视为比较系统 Y,同样采用 EP15-A 评价方案,且假定两系统间的偏倚很小且在不同浓度具有一致的相对偏倚,试验前采用同批号校准品、质控品、试剂、选取的患者标本按文件中要求,尽量减少可能的差异,以满足本方案的局限性。各项目结果的相关与回归方程表明,X 与 Y 系统间的相关系数 $r > 0.975$, $r^2 > 0.95$ 表明数据分布的范围合适,两台仪器的检测结果相关性良好具有可比性。

目前,采用化学发光分析仪检测肿瘤标志物已逐渐被临床接纳及推广,同一实验室各项项目的准确性及不同仪器间结果的可比性将会影响临床对肿瘤疾病的判断,所以对于新购置的检测系统除了作好系统的性能评价以外,应用于日常工作后更要周期性对仪器进行性能评估及日常保养、质量控制,以全方面确保检验报告质量,为临床提供可靠的实验诊断指标。

参考文献

[1] 黄潇苇,黄江渝,王娟,等. Roche Elecsys2010 和 Roche

E170 电化学发光分析仪器对血清中 AFP、CEA 测定结果的可比性分析[J]. 重庆医学,2010,39(19):2659-2661.

[2] 徐克,池胜英,张东鑫,等. 三种化学发光系统测定 AFP 和 CA125 结果可比性研究[J]. 检验医学,2009,24(2):120-123.
 [3] 林向阳,王忠永,周武,等. 不同检测系统甲胎蛋白测定结果的可比性及偏倚评估研究[J]. 中华检验医学杂志,2008,31(8):908-909.
 [4] 杨有业,张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:111.
 [5] 王治国. 临床检验方法确认与性能验证[M]. 北京:人民卫生出版社,2009:168.
 [6] 李胜发,徐华建,张莉萍,等. 多个血细胞分析系统结果准确性和可比性的方法保证分析[J]. 重庆医学,2009,38(19):2416-2417.
 [7] 王建兵,韩丽乔,黄宪章,等. α -淀粉酶参考方法的建立及其性能评价[J]. 实用医学杂志,2012,28(5):819-821.
 [8] 陈宝荣,孙慧颖,邵燕,等. 四种血清 α -淀粉酶厂家系统测量结果的正确性评价[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(4):309-316.
 [9] 叶应妩,王毓三. 全国临床检验操作规程[M]. 2 版. 南京:东南大学出版社,1997:68.

(收稿日期:2013-09-31 修回日期:2013-10-25)

(上接第 652 页)

假阳性率和假阴性率仅为 5.79% 和 6.67%,均明显低于 mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 三者单独检测的值,这表明联合检测有利于提高 DN 患者早期检测的准确率,这与李福萍^[12] 研究结果一致。

mAlb、Cys-C 和 β_2 -MG 与 DN 的发生具有明显相关性,三者联合检测对于早期诊断糖尿病肾病具有较高的灵敏度和符合度,可作为 DN 早期临床诊断手段之一。

参考文献

[1] 李仙丽,冯显红,姚爱军,等. 血清胱抑素 C 与 β_2 微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 检验医学与临床,2011,8(7):784-785.
 [2] 乐嫣,张华,陈华,等. 血清及尿液特定蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 标记免疫分析与临床,2013,20(2):81-84.
 [3] Jezovnik MK, Poredos P. Idiopathic venous thrombosis is related to systemic inflammatory response and to increased levels of circulating markers of endothelial dysfunction[J]. Int Angiol,2010,29(3):226-231.
 [4] 郑向红,宁宁,王社教,等. 99Tcm-DTPA 肾动态显像及血清胱抑素 C 检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床应用[J]. 陕西医学杂志,2013,42(7):786-788.
 [5] 熊永瑞,高敏 C 反应蛋白、 β_2 -微球蛋白及尿微量白蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 现代中西

医结合杂志,2011,20(13):1655-1656.

[6] Mátrai Z, Németh J, Miklós K, et al. Serum beta2-microglobulin measured by immunonephelometry: expression patterns and reference intervals in healthy adults[J]. Clin Chem Lab Med,2009,47(5):585-589.
 [7] 刘健,欧阳清,石青峰,等. 血清胱抑素 C 联合尿微量白蛋白在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的价值[J]. 中国实验诊断学,2012,16(6):1131-1133.
 [8] 唐敏娟,苏珂,龙艳,等. 同型半胱氨酸及胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 广东医学,2012,33(20):3095-3097.
 [9] 邱春红,丘春东. 3 项测定在老年糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床,2013,10(10):1256-1258.
 [10] 杨从茂. β_2 -微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 检验医学与临床,2012,9(11):1358-1359.
 [11] 李海新,房大明,董永双,等. 同型半胱氨酸联合血清胱抑素 C 检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 河北医药,2013,35(5):711-712.
 [12] 李福萍. 尿微量清蛋白,血清 β_2 微球蛋白与胱抑素 C 在早期糖尿病肾病诊断中的意义[J]. 中国医师杂志,2013,15(5):702-703.

(收稿日期:2013-09-10 修回日期:2013-10-29)