

# 多项生化指标联合检测在糖尿病肾病中的诊断价值

李孟兰, 童华诚<sup>△</sup>, 沈亚芳(东南大学医学院附属南京同仁医院检验科, 南京 211102)

**【摘要】目的** 探讨糖尿病肾病(DN)患者血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)、全血糖化血红蛋白(HbA1C)及尿  $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平的变化情况及其对 DN 早期诊断的应用价值。**方法** 选取 2012 年 7 月至 2014 年 6 月东南大学医学院附属南京同仁医院门诊及住院的 2 型糖尿病患者 166 例,分为糖尿病(DM)组和早期 DN 组;另选取同期体检健康者 50 例纳入健康对照(NC)组。分别测定其血清 Hcy、Cys C、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、全血 HbA1C 及尿  $\beta_2$ -MG 水平,并对结果进行比较分析。**结果** 除 Cr 外,DM 组与早期 DN 组其余各观察指标均高于 NC 组,组间比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );除 HbA1C 外,早期 DN 组其余各观察指标均高于 DM 组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。在 DM 组和 DN 组中,血清 Hcy、Cys C、尿  $\beta_2$ -MG 和全血 HbA1C 的阳性检出率分别为 24.0%、30.2%、21.9%、74.0%和 51.4%、60.0%、52.8%、88.6%,且 4 项指标联合检测的阳性检出率更高,在 DM 组与 DN 组中分别达 89.6%和 97.1%。上述 4 个观察指标对早期 DN 均具有较高的诊断效能,其 ROC 曲线下面积分别为 0.914、0.812、0.804 和 0.978。**结论** 血清 Hcy、Cys C、尿  $\beta_2$ -MG 和全血 HbA1C 是反映糖尿病患者早期肾损伤的良好指标,四者联合检测在 DN 早期诊断中具有重要的临床意义。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 同型半胱氨酸; 胱抑素 C;  $\beta_2$ -微球蛋白; 糖化血红蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.05.021 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)05-0633-03

**Diagnostic value of combined detection of multiple biochemical indexes in diabetic nephropathy** LI Meng-lan, TONG Hua-cheng<sup>△</sup>, SHEN Ya-fang (Department of Clinical Laboratory, Affiliated Nanjing Tongren Hospital of Medical School, Southeast University, Nanjing, Jiangsu 211102, China)

**【Abstract】Objective** To explore the changes of serum Hcy, Cys C, whole blood HbA1C and urine  $\beta_2$ -MG levels in diabetic nephropathy(DN) and their application value for the early diagnosis of DN. **Methods** 166 outpatients and inpatients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) in our hospital from Jul. 2012 to Jun. 2014 were selected and divided into the diabetes mellitus(DM) group and the early DN group; contemporaneous 50 healthy people of physical examination were selected as the healthy control group(NC). The levels of serum Hcy, Cys C, BUN, Cr, whole blood HbA1C and urine  $\beta_2$ -MG were detected and the detection results were compared. **Results** The various observation indexes except Cr in the DM group and early DN group were significantly higher than those in the NC group, with statistical differences( $P < 0.05$ ); the other observation indexes except HbA1C in the early DN group were increased compared with the DM group, the differences had statistical significance( $P < 0.05$ ). The positive detection rates of serum Hcy, Cys C, urine  $\beta_2$ -MG and whole blood HbA1C in the DM and DN groups were 24.0%, 30.2%, 21.9% and 74.0%, and 51.4%, 60.0%, 52.8% and 88.6% respectively, moreover the positive detection rates of the combined detection of the four indexes were much higher and reached 89.6% and 97.1% in the DM and early DN groups. The above four indexes had the higher diagnostic efficiency for early DN, and their areas under ROC curve were 0.914, 0.812, 0.804 and 0.978 respectively. **Conclusion** Serum Hcy, Cys C, urine  $\beta_2$ -MG and whole blood HbA1C could be good indicators reflecting the early renal function injury in the DM patients, and the joint detection of these four markers could have an important clinical significance in the early diagnosis of DN.

**【Key words】** diabetic nephropathy; homocysteic acid; cystatin C; bete 2-microglobulin; glycosylated hemoglobin

糖尿病(DM)是一种临床常见病、多发病,随着人们生活水平的提高、生化方式的改变及人口老龄化的进展,其发病率呈逐渐上升趋势。糖尿病肾病(DN)是糖尿病患者全身微血管病变的表现之一,是糖尿病最常见的并发症之一,也是晚期糖尿病患者致死致残的主要原因<sup>[1]</sup>。DN 的发生是一个渐进的过程,早期无明显症状和体征,病变尚处于可逆阶段,若能在早期及时地发现并对其进行有效的干预可明显延缓甚至逆转 DN 的病程,明显改善患者的预后与转归。但是,糖尿病早期肾损害起病隐匿,当出现典型临床症状时,通常已失去最佳治疗时机。因此,对 DN 的早发现、早诊断、早治疗显得尤为重要。为此,本研究通过检测 166 例 2 型糖尿病患者血清同型半

胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、全血糖化血红蛋白(HbA1C)和尿  $\beta_2$ -微球蛋白( $\beta_2$ -MG)水平,以探讨血 Hcy、Cys C、HbA1C 和尿  $\beta_2$ -MG 对 DN 早期诊断的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 7 月至 2014 年 6 月本院门诊及住院的 2 型糖尿病患者 166 例纳入观察组,其中男 96 例、女 70 例,平均年龄 54 岁;所有患者均符合世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准,并排除恶性肿瘤、血液病、心血管疾病、自身免疫性疾病等引起肾脏病变的其他疾病。根据 Mogensen 分期法,按照尿微量清蛋白与肌酐的比值(mAlb/Cr)将 mAlb/Cr <

30 μg/mg 者纳入 DM 组 (96 例), 30 μg/mg ≤ mAlb/Cr < 300 μg/mg 者纳入早期 DN 组 (70 例)。另选取同期体检健康者 50 例纳入健康对照 (NC) 组, 其中男 28 例、女 22 例, 平均年龄 51 岁, 并排除心、脑、肝、肾、糖尿病等疾病。

**1.2 仪器与试剂** 罗氏 Modular P800 全自动生化分析仪 (瑞士罗氏公司) 和 Bio-Rad D-10 HbA1C 分析仪 (美国 Bio-Rad 公司); Hcy、Cys C、血尿素氮 (BUN)、Cr 和 β<sub>2</sub>-MG 试剂盒 (宁波瑞源生物科技有限公司), HbA1C 试剂盒 (美国 Bio-Rad 公司)。

**1.3 方法** 采用免疫透射比浊法测定 Cys C, 采用酶法测定 Hcy、BUN 和 Cr, 采用高效液相色谱法测定 HbA1C, 采用胶乳增强免疫透射比浊法测定 β<sub>2</sub>-MG。均在实验室在控的条件下严格按照试剂说明书操作。以各观察指标参考范围上限为阳性界值, 即 Hcy > 15.0 mg/L、Cys C > 1.06 mg/L、β<sub>2</sub>-MG > 0.30 mg/L、HbA1C > 6.5%、BUN > 7.1 mmol/L、Cr > 110 μmol/L 为阳性, 统计各观察指标的阳性检出率。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计学软件进行数据处理

和统计学分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 采用 ROC 曲线进行诊断效能评价; 以 α = 0.05 为检验水准, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 各组观察指标检测结果比较** 与 NC 组比较, DM 组血清 Hcy、Cys C、BUN、全血 HbA1C 及尿 β<sub>2</sub>-MG 水平升高, 组间比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05); 而两组 Cr 水平比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。早期 DN 组所有检测指标水平均高于 NC 组, 组间比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。除全血 HbA1C 水平, 早期 DN 组其余各检测指标水平均高于 DM 组, 组间比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。见表 1。

**2.2 各组观察指标阳性检出率比较** DM 组与早期 DN 组血清 Hcy、Cys C、尿 β<sub>2</sub>-MG 和全血 HbA1C 的阳性检出率均高于 BUN 和 Cr 的阳性检出率。Hcy、Cys C、β<sub>2</sub>-MG、HbA1C 联合检测的阳性检出率更高, 在 DM 和早期 DN 组中分别高达 89.6% (86/96) 和 97.1% (68/70)。见表 2。

表 1 各组观察指标检测结果比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	Hcy(mg/L)	Cys C(mg/L)	β <sub>2</sub> -MG(mg/L)	HbA1C(%)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
NC 组	50	4.96 ± 0.89	0.69 ± 0.16	0.08 ± 0.03	4.59 ± 0.41	4.56 ± 1.05	65.99 ± 11.30
DM 组	96	10.91 ± 3.53 <sup>a</sup>	0.88 ± 0.20 <sup>a</sup>	0.14 ± 0.08 <sup>a</sup>	8.12 ± 2.32 <sup>a</sup>	5.71 ± 1.67 <sup>a</sup>	68.29 ± 15.93
早期 DN 组	70	16.55 ± 4.13 <sup>ab</sup>	1.25 ± 0.35 <sup>ab</sup>	1.29 ± 0.55 <sup>ab</sup>	8.45 ± 2.31 <sup>a</sup>	7.56 ± 2.89 <sup>ab</sup>	84.11 ± 18.19 <sup>ab</sup>

注: 与 NC 组比较, <sup>a</sup> *P* < 0.05; 与 DM 组比较, <sup>b</sup> *P* < 0.05。

表 2 各组观察指标阳性检出率比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	Hcy	Cys C	β <sub>2</sub> -MG	HbA1C	BUN	Cr
NC 组	50	0(0.0)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	1(2.0)	1(2.0)
DM 组	96	23(24.0)	29(30.2)	21(21.9)	71(74.0)	10(10.4)	7(7.3)
早期 DN 组	70	36(51.4)	42(60.0)	37(52.8)	62(88.6)	19(27.1)	16(22.8)

**2.3 各观察指标对早期 DN 的诊断效能** 根据早期 DN 组及 NC 组的数据绘制出各观察指标诊断早期 DN 的 ROC 曲线图。血清 Hcy、Cys C、尿 β<sub>2</sub>-MG 及全血 HbA1C 的 ROC 曲线下面积分别为 0.914、0.812、0.804 和 0.978, 标准误 (SE) 分别为 0.022、0.040、0.040、0.010, 95% 置信区间分别为 0.871 ~ 0.958、0.734 ~ 0.890、0.724 ~ 0.883 和 0.958 ~ 0.998。均具有较高的诊断效能。见图 1。

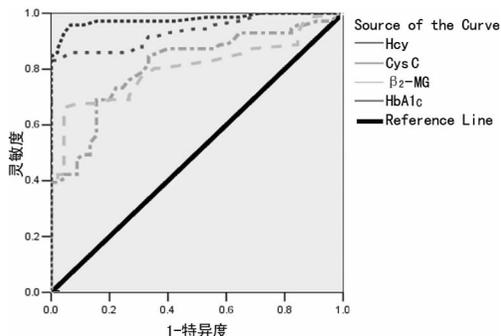


图 1 Hcy、Cys C、HbA1C 及 β<sub>2</sub>-MG 诊断早期 DN 的 ROC 曲线

**3 讨论**

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种重要中间代谢产物。作为一种血管损伤性氨基酸, 高 Hcy 血症是动脉粥样硬化和血栓形成的独立危险因素, 也是 DN 的独立危险因素<sup>[2]</sup>。Hcy 主要在肾脏合成与代谢, 当

肾小球滤过功能降低或肾小管代谢功能受损时血清 Hcy 水平增高, 增加的 Hcy 协同高血糖及糖基化终末产物等通过氧化应激损伤血管内皮细胞, 促进血栓形成、血管平滑肌增殖等, 从而影响肾脏内皮细胞及肾小球基底膜细胞的功能, 使肾小球滤过膜孔径增大, 压力增高, 最终导致滤过功能失常, 增加微量蛋白尿, 加重肾脏功能损伤, 继而使血清 Hcy 水平进一步增高, 形成恶性循环<sup>[3]</sup>。

Cys C 又称半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C, 是由 122 个氨基酸残基组成的低分子量、碱性非糖基化蛋白质, 相对分子质量为 13.3 × 10<sup>3</sup>。Cys C 由机体的有核细胞产生, 无组织特异性, 能通过肾小球自由滤过并被肾小管上皮细胞完全重吸收与分解代谢, 不再返回血液, 且无肾小管分泌<sup>[4-5]</sup>。正常 Cys C 产生速率恒定, 不受年龄、性别、饮食、炎症、肿瘤、内分泌或免疫性疾病等因素的影响<sup>[6]</sup>。其血清水平主要取决于肾小球滤过率, 与肾小球滤过率呈明显负相关, 当肾小球滤过率轻微下降时, 血清 Cys C 水平可明显升高, 并随病情的进展而逐渐上升<sup>[7]</sup>。因此, Cys C 被公认为可以反映早期肾损害的理想标志物之一, 常用于协助诊断早期肾功能损伤。

β<sub>2</sub>-MG 是一种单链多肽低分子蛋白, 相对分子质量为 11 800, 由 100 个氨基酸残基组成, 能表达于除成熟红细胞和胎盘滋养层细胞外的所有有核细胞, 是人类白细胞抗原 β 链部分, 广泛存在于血浆、尿液、脑脊液、唾液及初乳中。健康人 β<sub>2</sub>-MG 合成和释放非常恒定, 不受年龄、性别和肌肉量等因素的影响。由于相对分子质量小且不与血浆蛋白结合, 可自由经肾

小球毛细血管壁滤过,99.9%被近曲小管重吸收并降解<sup>[8]</sup>。在排除恶性肿瘤、自身免疫性疾病、慢性肝炎等疾病造成机体自身合成大量  $\beta_2$ -MG 外,血清  $\beta_2$ -MG 水平上升反映肾小球滤过率下降,而尿  $\beta_2$ -MG 水平增加提示肾小管功能受损,因此可作为评价肾小管功能受损的敏感指标,还可以反映肾小管受损的严重程度<sup>[9]</sup>。

HbA1C 是红细胞中血红蛋白的非酶促糖基化反应产物,是目前评价 DM 血糖控制情况的金标准,不仅可以反映测定前 8~12 周的平均血糖水平,还可以预示 DM 患者微血管病变的发生。研究表明,HbA1C 与肾脏微血管损伤密切相关,是 DN 发生、发展的独立危险因素,HbA1C 越高,肾脏微血管损伤越严重<sup>[10]</sup>。高血糖和高 HbA1C 可影响红细胞携氧和释放氧气的功能而导致肾脏缺氧;此外,还可以使红细胞变形能力降低、血液黏度增高,加重肾脏缺血、缺氧,从而导致血管内皮细胞损伤,肾小球基底膜增厚、通透性增加,肾小球滤过率增加等。而且,HbA1C 等糖基化终末产物还可以增加内皮细胞对 Hcy 损伤的敏感性,进一步加重血管内皮细胞的损伤,最终促使清蛋白尿的形成,导致 DN 的发生<sup>[11]</sup>。

本研究结果显示,DM 组和早期 DN 组血清 Hcy、Cys C、尿  $\beta_2$ -MG 和全血 HbA1C 均高于 NC 组;且上述观察指标随病情迁延增加更明显,早期 DN 组血清 Hcy、Cys C 和尿  $\beta_2$ -MG 高于 DM 组,组间比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),与国内外研究结果一致<sup>[12]</sup>。本研究结果还显示,上述 4 个观察指标联合检测阳性检出率高于单一指标的阳性检出率,更有利于检出早期肾功能损伤,及时进行防治。此外,通过进一步绘制 ROC 曲线显示,上述 4 个指标对早期 DN 的诊断均具有较高的诊断效能,提示能有效地协助临床诊断早期 DN。

综上所述,血清 Hcy、Cys C、尿  $\beta_2$ -MG 和全血 HbA1C 在糖尿病早期肾损害时即有明显改变,早期、定期、联合检测有助于 DN 的及时诊断及病情监测,对延缓 DN 的进展及预防终末期肾病有重要的临床意义。

参考文献

[1] 邹丽娟,张浩.血清 HCY 及尿 NAG、 $\beta_2$ -MG、mALB 对糖尿病肾病的应用价值[J].中国实验诊断学,2013,17(6):1141-1142.  
 [2] 李剑波,成玉泽,戴庆,等.血浆同型半胱氨酸水平对于 2

型糖尿病早期肾病的独立预测意义[J/CD].中华临床医师杂志:电子版,2010,4(5):574-577.  
 [3] 韩素英,依力夏提·依麻木,田刚.2 型糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸相关性分析[J].检验医学与临床,2011,8(17):2095-2096.  
 [4] Schottker B,Herder C,Muller H,et al. Clinical utility of creatinine-and cystatin C-based definition of renal function for risk prediction of primary cardiovascular events in patients with diabetes [J]. Diabetes Care, 2012, 35(4): 879-886.  
 [5] Yoo JS, Lee YM, Lee EH, et al. Serum cystatin C reflects the progress of albuminuria [J]. Diabetes Metab J, 2011, 35(6):602-609.  
 [6] 冯文忠,安云,张仁虎. CTGF、胱抑素 C 和尿  $\beta_2$ -MG 联合检测在糖尿病肾病早期病变中的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志,2013,28(2):96-98.  
 [7] 申斯曼,胡素颖. 血清胱抑素 C 在肾脏疾病患者中的临床研究[J]. 检验医学与临床,2011,8(6):729-730.  
 [8] 曲旭亮. Cys C、NAG 和  $\beta_2$ -MG 在糖尿病肾病早期损害的临床诊断意义[J]. 医学检验与临床,2013,24(1):60-61.  
 [9] 李霞,尹学亮,谭文泽,等. 血尿  $\beta_2$  微球蛋白变化在无症状高尿酸血症早期肾损害中的临床意义[J]. 医药前沿,2012,2(16):61-62.  
 [10] 梁柏林,刘春林,彭桂坚,等. 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白水平与糖尿病肾病的关系[J]. 检验医学与临床,2013,10(8):929-930.  
 [11] 黎桂芳. 尿微量白蛋白与糖化血红蛋白检测在糖尿病肾病诊断中的临床意义[J]. 中外医学研究,2013,11(31):57-58.  
 [12] Wang TK, Wang Q, Wang ZM, et al. Diagnostic value of the combined measurement of serum Hcy, serum Cys C, and urinary microalbumin in type 2 diabetes mellitus with early complicating diabetic nephropathy [J]. ISRN Endocrinol, 2013(2013):1-5.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-12-10)

(上接第 632 页)  
 药的指导意义。

参考文献

[1] 李伟铭,马厚勋. 痰热清联合抗菌药物治疗老年肺部感染 35 例临床体会[J]. 中国中医急症,2009,18(5):804.  
 [2] 孟凡威,徐太林,李鲁娟. 阿昔洛韦联合痰热清治疗婴幼儿呼吸道合胞病毒肺炎疗效观察[J]. 中国医疗前沿,2010,5(11):48.  
 [3] 吕楠,于淑英,贾英民. 痰热清注射液治疗老年性社区获得性肺炎疗效观察[J]. 人民军医,2013,56(3):317-319.  
 [4] Clinical and Laboratory Standard Institute. Performance standard for antimicrobial Susceptibility testing; 20th informational supplement [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.  
 [5] 冯传咸,彭曙辉. 痰热清注射液治疗儿童疱疹性咽峡炎 80 例[J]. 中医药导报,2013,19(5):101-102.

[6] 罗钦宏,梁锦枝,黄艳琼,等. 痰热清联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎的疗效及安全性的 Meta 分析[J]. 中成药,2014,36(4):702-709.  
 [7] 许丹彦. 痰热清联合阿奇霉素治疗小儿支原体肺炎对比分析[J]. 中国慢性病预防与控制,2011,19(6):631-632.  
 [8] 刘瑶,马晓俞,徐航,等. 痰热清对 ICU 铜绿假单胞菌肺部感染的临床研究[J]. 临床肺科杂志,2014,19(6):974-976.  
 [9] 刘瑶,马晓俞,陈淑萍,等. 痰热清辅助治疗鲍曼不动杆菌肺部感染的疗效观察[J]. 中国感染控制杂志,2014,13(3):134-137.  
 [10] 梁锦枝,罗钦宏,方乙生,等. 痰热清注射液治疗手足口病疗效评价的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志,2013,13(12):1446-1454.

(收稿日期:2014-10-15 修回日期:2014-11-20)