

- [2] 张祎博,倪语星,孙景勇. 2009 年中国 CHINET 铜绿假单胞菌细菌耐药性监测[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6):436-440.
- [3] 许鹏. 绍兴地区老年人感染铜绿假单胞菌耐药性对比分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(3):604-605.
- [4] 许敬菊,程慎令,从晓荣. 头孢哌酮/舒巴坦治疗下呼吸道感染疗效及耐药趋势分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(1):90-92.
- [5] 刘征,李松,王桑. 228 株铜绿假单胞菌临床分布及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(11):1417-1418.
- [6] Regal RE, DePestel DD, VandenBussche HL. The effect of an antimicrobial restriction program on *Pseudomonas aeruginosa* resistance to β -lactams in a large teaching hospital[J]. *Pharmacotherapy*, 2003, 23(5):618-624.
- [7] 崔燕. 铜绿假单胞菌对碳青霉烯类抗生素耐药率探究[J]. 中国卫生标准管理, 2014, 5(15):81-83.
- [8] 孙德明,张前进,谢志强,等. 铜绿假单胞菌对常用抗菌药物的耐药性变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(2):345-346.
- [9] 刘政,张彦宗,赵东芳,等. 老年慢性阻塞性肺疾病急性加重患者铜绿假单胞菌对亚胺培南耐药率的变迁[J]. 中华医院感染学杂志, 2010, 20(13):1918-1920.
- [10] 肖永红,沈萍,魏泽庆. Mohnarin 2011 年度全国细菌耐药监测[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(22):4946-4952.
- [11] 郭宏. 铜绿假单胞菌临床分布及耐药性变迁[J]. 中国实用医药, 2015, 10(2):24-25.
- [12] Wang XR, Chen JC, Kang Y, et al. Prevalence and characterization of plasmid-mediated blaESBL with their genetic environment in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* in patients with pneumonia[J]. *Chin Med J*, 2012, 125(5):894-900.
- [13] 吕吉云,曲芬. 多重耐药微生物及防治对策[M]. 北京:人民军医出版社, 2011:5.
- [14] 中华人民共和国卫生部. 卫办医政发(2009)38 号 卫生部办公厅关于抗菌药物临床应用管理有关问题的通知[S]. 北京:中华人民共和国卫生部, 2009.
- [15] 崔进,冯吁珠,赵水娣,等. 多重耐药铜绿假单胞菌 β -内酰胺类抗生素耐药基因和膜孔蛋白基因研究[J]. 中国感染与化疗杂志, 2010, 10(6):472-476.
- [16] 汪复,朱德妹,吴淦,等. 革兰阴性杆菌耐药性变迁[J]. 中国抗感染化疗杂志, 2003, 3(2):65-70.
- [17] 郑荣,曹伟,李彩霞,等. 体外联合用药对多重耐药铜绿假单胞菌抗菌活性的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(6):813-815.
- [18] 李曙平,杜伟华,靳桂明. 老年病房院内铜绿假单胞菌感染及抗生素耐药性分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2002, 12(8):619-620.
- [19] 李苏利,华川. 铜绿假单胞菌多重耐药及泛耐药研究进展[J]. 山西医药杂志, 2013, 42(8):891-892.

(收稿日期:2015-10-25 修回日期:2015-12-28)

• 临床探讨 •

分析多项指标表达水平在糖尿病肾病早期诊断中的意义

李志恒(陕西省宝鸡市第三人民医院检验科 721000)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、尿转铁蛋白(TRF)、尿 α 1-微球蛋白(α 1-MG)联合检测在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的临床应用价值。**方法** 选取宝鸡市第三人民医院内分泌、肾内科收治的 47 例单纯糖尿病患者(单纯 DM 组)、44 例早期 DN 患者(早期 DN 组)和 50 例健康体检者(对照组)的血液和尿液标本,在日立 7180 全自动生化分析仪上检测 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 水平,同时检测传统肾功能诊断指标血清肌酐(SCr)、尿素(SUrea)水平,并对检测结果进行统计学分析。**结果** 单纯 DN 组和早期 DN 组 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);早期 DN 组 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 水平高于单纯 DM 组,差异也有统计学意义($P < 0.05$);SCr 和 SUrea 检测水平在 3 组间差异无统计学意义($P > 0.05$);Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 均与传统肾功能诊断指标呈正相关。4 项指标联合检测的阳性检出率(90.91%)明显高于任意单一指标的阳性检出率,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 可作为 DN 早期肾功能损伤的重要监测指标,联合检测有利于提高 DN 的早期检出率,为临床医生早期诊断 DN 提供有价值的实验室依据。

【关键词】 糖尿病肾病; 超敏 C 反应蛋白; 转铁蛋白; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.08.043 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)08-1111-03

糖尿病肾病(DN)是临床较为常见的内分泌疾病之一。继发于糖尿病(DM)的全身性微血管病变,对肾脏的损伤尤为严重^[1],易引起患者的肾小球滤过膜和肾小管之间发生功能或结构损伤,造成肾功能不全,严重时可诱发肾衰,甚至危及患者生命。DN 早期肾功能损伤虽具有可逆性,但由于其病情演变隐匿、早期症状隐蔽性较大,造成临床早期诊断率低延误治疗最

佳时机,致使其病情无法实现逆转^[2]。提高 DN 的早期诊断准确率,可有效逆转或降低其肾功能损伤的发生率,对阻止 DN 的进一步发展有着重要的临床意义。为此,笔者选取宝鸡市第三人民医院内分泌科和肾内科收治的 47 例单纯 DM 患者(单纯 DM 组)、44 例早期 DN 患者(早期 DN 组)和 50 例健康体检者(对照组)的血液和尿液标本,在日立 7180 全自动生化分析

仪(日立 7180)上检测血清胱抑素 C(Cys-C)、血清超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、尿转铁蛋白(TRF)、尿 α 1-微球蛋白(α 1-MG)水平,同时检测传统肾功能诊断指标血清肌酐(SCr)、尿素(SUrea)水平,并对检测结果进行统计学分析,旨在评价 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 的水平变化在 DN 早期诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择宝鸡市第三人民医院内分泌科和肾内科 2013 年 12 月至 2015 年 6 月间门诊及住院收治明确诊断的 91 例 2 型 DM 患者,其中男 62 例,女 29 例,年龄 39~67 岁,平均(54.9±9.2)岁,病程 3~16 年。纳入标准:根据美国糖尿病协会《2010 年 ADA 糖尿病诊疗指南》^[3] 标准确诊为单纯 DM 和早期 DN,24 h 尿微量清蛋白排泄率(UAER)<300 mg。排除标准:(1)1 型 DM 患者;(2)24 h UAER>300 mg;(3)根据美国糖尿病协会《2013 年 ADA 糖尿病诊疗指南》^[3] 标准确诊为中晚期 DN 患者;(4)急、慢性感染性疾病,其他急、慢性肾脏疾病,肝功能异常,尿路感染等疾病患者。根据 24 h UAER 水平将 91 例 2 型 DM 患者分两组:单纯 DM 组,患者 47 例,男 32 例,女 15 例;早期 DN 组,患者 44 例,男 30 例,女 14 例。对照组为同期在宝鸡市第三人民医院进行健康体检者 50 例,男 34 例,女 16 例,年龄 41~65 岁,平均(56.1±10.4)岁,经体格检查及实验室检查,健康体检者的心、肝、肾等重要器官功能及血糖、尿蛋白和尿糖水平均正常,无 DM、高血压病、肾脏疾病及其他内分泌疾病。3 组在年龄分布、性别构成等方面差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 Cys-C、hs-CRP、TRF、 α 1-MG、SCr 和 SUrea 检测试剂、校准品和质控品,由四川新健康成生物股份有限公司(新健康成)提供。检测仪器为日立 7180 全自动生化分析仪,由日立公司提供。

表 1 各组检测 Cys-C、hs-CRP、TRF、 α 1-MG、SCr 和 SUrea 结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys-C(mg/L)	hs-CRP(mg/L)	TRF(mg/L)	α 1-MG(mg/L)	SCr(μ mol/L)	SUrea(mmol/L)
对照组	50	0.65±0.06	1.52±0.24	1.12±0.34	19.48±4.18	72.48±16.15	5.13±2.49
单纯 DM 组	47	1.02±0.17 ^a	2.87±0.97 ^a	1.68±0.95 ^a	26.14±11.52 ^a	79.97±27.07	5.91±2.09
早期 DN 组	44	1.77±1.01 ^{bc}	3.98±1.79 ^{bc}	2.59±1.48 ^{bc}	36.95±13.93 ^{bc}	88.96±33.15	6.89±2.98

注:与对照组比较,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与单纯 DM 组比较,^c $P<0.05$ 。

2.2 早期 DN 患者 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 与 SCr 和 SUrea 的相关性分析 以 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 为因变量,SCr 和 SUrea 为自变量,经 Pearson 相关性分析,Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 均与传统肾功能诊断指标(SCr、SUrea)呈正相关,见表 2。

表 2 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 与 SCr 和 SUrea 的相关性分析(r)

指标	Cys-C	hs-CRP	TRF	α 1-MG
SCr	0.712	0.489	0.635	0.611
SUrea	0.557	0.631	0.548	0.512
<i>P</i>	0.048	0.016	0.027	0.034

2.3 早期 DN 患者 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 单项及联

1.3 方法 所有入选对象次日清晨空腹(禁食 10~12 h)由专职护士抽取一侧肘静脉血 5 mL 注入常规生化管(无抗凝剂),按常规方法 30 min 内分离血清,所采集的标本均排除溶血、黄疸和脂血。并在同时段收集晨尿 4~5 mL(加适量二甲苯防腐),按常规方法离心,收集 2 mL 上清液。及时在日立 7180 上采用胶乳增强免疫比浊法检测 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 水平,采用酶法检测 SCr 和 SUrea 水平。试剂校准、质量控制及标本检测均由同一检验师进行操作,相关操作严格遵照试剂盒及仪器说明书的规定。以上检测项目的参考值范围为:Cys-C 0.51~1.09 mg/L,hs-CRP<3.0 mg/L,TRF≤2.00 mg/L, α 1-MG 10.00~30.00 mg/L,SCr 40.0~104.0 μ mol/L,SUrea 2.90~8.20 mmol/L。单项指标检测结果超过或低于参考值范围判为阳性标本,多项指标联合检测时任何 2 个指标检测结果超过或低于参考值范围即判为联合检测阳性标本。

1.4 统计学处理 用 Excel2007 建立数据库,统计分析由 SPSS19.0 软件完成,数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间均数比较采用完全随机设计的 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 Cys-C、hs-CRP、TRF、 α 1-MG、SCr 和 SUrea 检测结果比较 单纯 DM 组和早期 DN 组 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);早期 DN 组 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 水平高于单纯 DM 组,差异有统计学意义($P<0.05$),SCr 和 SUrea 检测水平在 3 组间无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。提示 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 可作为 DN 患者肾功能早期损伤的重要参考指标,其水平变化可为 DN 肾功能损伤的早期诊断、病情鉴别等方面提供有价值的实验室依据。

合检测的阳性检出率比较 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 单一指标的阳性检出率分别为 61.63%(27/44)、70.45%(31/44)、65.91%(29/44)、72.73%(32/44),4 项指标联合检测的阳性检出率为 90.91%(40/44),明显高于任意单一指标的阳性检出率,差异有统计学意义($P<0.05$)。提示 DM 患者肾功能早期损伤时,Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 联合检测可提高对 DN 的阳性检出率。

3 讨论

DN 是 DM 患者致死、致残的主要原因之一,DN 的发病率呈逐年上升趋势^[4]。DM 患者早期肾脏的损伤尚处于可逆阶段,早发现、早诊断、早治疗对延缓患者肾功能恶化、改善预后尤为重要。一直以来,医生依靠临床表现、传统肾功能诊断指标(SCr、SUrea)、肾组织病理学检查和尿液指标的检测结果等来判断 DM 进展情况。但受到传统肾功能诊断指标的灵敏度

和特异度较差,肾组织活检创伤面大患者难以接受,尿液标本受温度、防腐剂、细菌、pH 值等因素影响,难以发现患者肾损伤情况,易错过最佳的治疗时机,进而导致患者肾功能损伤发展为不可逆的严重后果^[5]。本研究结果显示,SCr 和 SUrea 水平在对照组、单纯 DM 组和早期 DN 组中无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。说明在 DN 早期患者肾功能有轻度损伤时,SCr 和 SUrea 水平不能为 DN 早期肾损伤诊断提供有价值的实验室依据。

Cys-C 是一种评价肾小球滤过率较为理想的内源性标志物^[6],属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族成员之一,广泛分布于各种体液和所有有核细胞表面,可以自由通过肾小球滤膜,几乎全部在近曲小管被重吸收后降解,不返回血循环中,检测亦不受炎症、恶性病变等因素的干扰,与性别、年龄、饮食等因素无关。在肾脏功能轻微损伤时,Cys-C 水平迅速升高。并随损伤程度加重而逐步上升。C 反应蛋白(CRP)是一种全身组织损伤和炎症时被最早发现的急性期非特异性标志物^[7],由肝脏中合成的一种急性相蛋白。可直接作用于肾脏的小动脉,引起肾血管内皮细胞通透性增加、肾小球系膜细胞增生,导致肾微血管发生病变,最终致肾脏损伤。但 CRP 受检测方法、灵敏度低等因素影响,不能及时对 DN 的发生及病情发展的预测提供依据。而 hs-CRP 的检测灵敏度高于 CRP,可反映机体内更微量的 CRP 水平变化,常作为 DN 早期肾功能损伤诊断的有效评价指标。TRF 是目前诊断肾小球滤过功能不全的敏感指标^[8],具有转运体内铁离子的功能,属中分子蛋白质,携带负电荷。正常情况下,肾小球滤过膜具有电荷选择性屏障功能,在静电作用下血液中携带负电荷的 TRF 难以通过肾小球滤过膜。当尿液中 TRF 水平升高时,表明其肾小球滤过膜及机械屏障受到损伤。 α 1-MG 是评估近端肾小管功能轻微损伤的理想指标^[9],由淋巴细胞和肝脏产生的一种糖蛋白,相对分子质量小,容易透过肾小球滤过膜,绝大部分又被肾小管重吸收。正常情况下,尿液中含量极微,检测不受 pH 值、恶性病变等因素的影响^[10]。本研究选择 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 等特异性指标,全面评估 DN 患者早期肾功能状况。研究结果显示,单纯 DN 组和早期 DN 组 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 水平显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);早期 DN 组 Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 水平高于单纯 DM 组,差异也有统计学意义($P<0.05$);SCr 和 SUrea 水平在 3 组间无明显变化($P>0.05$)。Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 均与传统肾功能诊断指标 SCr、SUrea 呈正相关。说明在 DN 早期患者机体受各种感染、代谢和免疫异常的影响,造成肾小球的基底膜增生、滤过面积以及滤过膜负电荷的减少。使肾小球滤过率和肾小管功能下降,导致 DN 患者血液中 Cys-C、hs-CRP 和尿液中 TRF、 α 1-MG 水平发生变化。且这些指标的变化随病情加重而逐渐上升趋势,可为 DN 肾功能损伤的早期诊断、病情鉴别等方面提供有价值的实验室断依据。

随着检验医学研究的不断深入,DN 早期诊断的检测指标从传统单一的指标检测已逐渐向多样化的多项指标联合检测发展^[11]。多样化的多项指标联合检测有利于综合评价 DN 早期肾功能损伤状况,提高早期诊断的准确性。本研究通过对患者的血液与尿液中的多项指标检测,来评估 DN 患者早期肾功

能损伤的状况。结果 4 项指标联合检测的阳性检出率(90.91%)明显高于任意单一指标的阳性检出率($P<0.05$),说明 DN 早期肾功能损伤诊断时,单一指标检测的临床应用价值不及多项指标联合检测,与文献报道一致^[12]。多项指标联合检测可提高 DN 肾功能早期损害的检出率,有利于早发现和早处理 DN 病情,对改善 DN 患者生活、生命质量方面有着重要的临床意义。

本研究对 91 例 DM 患者的血液和尿液标本中的多项指标联合检测数据分析表明,在 DN 发展进程中涉及患者机体内多项指标的变化。Cys-C、hs-CRP、TRF 和 α 1-MG 可作为 DN 肾功能损伤早期的重要监测指标,联合检测有利于提高 DN 的早期检出率,为临床医生对 DN 的肾功能损伤早期诊断、病情鉴别等方面提供有价值的实验室依据。由于本研究的病例数量有限,有待病例资料的积累更进一步对其准确研究。

参考文献

- [1] 陈灏珠,林果为. 实用内科学[M]. 13 版. 北京:人民卫生出版社,2009:1054-1055.
- [2] 周玉萍. 三项指标联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J]. 温州医科大学学报,2014,44(6):452-454.
- [3] 宋勇峰. 2010 年 ADA 糖尿病诊疗指南概述[J]. 糖尿病天地,2010,4(1):4-12.
- [4] 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):81-83.
- [5] 贾吉祥. 生化检测对糖尿病肾病早期临床诊断的价值研究[J]. 世界最新医学信息文摘,2014,14(21):118-119.
- [6] Jeon YL, Kim MH, Lee WI, et al. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Clin Lab, 2012, 59(11/12):1221-1229.
- [7] 曾虹. Hcy, CysC 和 hs-CRP 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 中国初级卫生保健, 2014, 28(3): 112-114.
- [8] 彭艳平. 血清 CysC 及尿液 RBP、TRF 联合检测对早期糖尿病肾病诊断价值[J]. 浙江临床医学, 2013, 15(3): 415-416.
- [9] 亓文璇, 李婷, 段丹波, 等. 血清 α 1-MG 和 β 2-MG 联合检测对糖尿病早期肾病的诊断价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(4): 429-430.
- [10] 余书武. 测定血清中 α 1-MG、HCY、Cys-C 在 2 型糖尿病肾病患者中的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(5): 532-533.
- [11] 赵倩, 陆海蓉, 孟祥英, 等. 多指标联合检测在糖尿病肾病早期诊断中应用价值分析[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(3): 346-347.
- [12] 齐力, 朱海燕. CysC、RBP、 β 2-MG 及 hs-CRP 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 中国临床研究, 2013, 26(6): 587-588.