

• 论 著 •

2 型糖尿病肾病患者血清 Cys-C、ADPN、hs-CRP 和 HCY 表达的临床意义

龚 江, 许 茜[△], 冯泳涛, 冯玉婷

(重庆市万州区人民医院检验科 404100)

摘要:目的 探讨 2 型糖尿病肾病患者血清中胱抑素 C(Cys-C)、脂联素(ADPN)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及同型半胱氨酸(HCY)的表达水平及临床意义。方法 选择 2015 年 1 月至 2016 年 8 月在该院就诊的 120 例 2 型糖尿病患者。按尿蛋白排泄量(UARE)分为单纯糖尿病组(UARE<30 mg/24 h)、微量蛋白尿组(UARE 30~300 mg/24 h)和临床蛋白尿组(UARE>300 mg/24 h);另外纳入 40 例在该院进行体检的健康人群作为对照组。比较各組人群血清中 Cys-C、ADPN、hs-CRP 及 HCY 的表达水平,并进行相关性和诊断价值分析。结果 与对照组相比,糖尿病肾病患者 Cys-C、ADPN、hs-CRP 及 HCY 都有不同程度上升,ADPN 在对照组中表达偏高;相关分析显示,糖尿病肾病患者 Cys-C、hs-CRP 及 HCY 均与 UARE 呈正相关;经 ROC 曲线分析显示,Cys-C 敏感度、特异度较高,对糖尿病肾病有较好的诊断价值。结论 Cys-C 在 2 型糖尿病肾病具有较好的诊断意义;Cys-C、ADPN、hs-CRP 及 HCY 在 2 型糖尿病肾病患者血清中异常表达,联合检测对早期诊断治疗和预后评估有重要的临床意义。

关键词:糖尿病; 胱抑素 C; 脂联素; 超敏 C 反应蛋白; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.016 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)10-1405-03

The significance of combined detection of Cys-C, ADPN, hs-CRP and HCY in patients with type 2 diabetic nephropathy

GONG Jiang, XU Qian[△], FENG Yongtao, FENG Yuting

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wanzhou, Chongqing 404100, China)

Abstract: **Objective** To investigate the levels and clinical significance of Cystatin C (Cys-C), adiponectin (ADPN), hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP) and homocysteine (HCY) in serum from type 2 diabetic nephropathy patients. **Methods** A total of 120 patients with type 2 diabetic nephropathy from January 2015 to August 2016 in our hospital were selected for the study. According to urinary albumin excretion rate (UARE), patients were divided into simple diabetic group (UARE<30 mg/24 h), microalbuminuria group (UARE 30-300 mg/24 h) and clinical albuminuria group (UARE>300 mg/24 h) and 40 healthy people were selected as control group. The levels of Cys-C, ADPN, hs-CRP and HCY in each group were compared and the correlation and diagnostic value were analyzed. **Results** Cys-C, hs-CRP and HCY in patients with type 2 diabetic nephropathy were significantly higher than that of control group ($P<0.05$). However, ADPN had a high level in control group. Correlation analysis showed there were positive correlation between Cys-C, hs-CRP, HCY and UARE. ROC curve showed that the sensibility and specificity of Cys-C were higher than other indicators, which had better diagnostic value on diabetic nephropathy. **Conclusion** Cys-C, ADPN, hs-CRP and HCY are aberrant expression in serum of patients with type 2 diabetic nephropathy. Cys-C has good diagnostic value in several indicators.

Key words: diabetes; cystatin C; adiponectin; hypersensitive c-reactive protein; homocysteine

随着国人生活水平逐渐提高,2 型糖尿病患者及糖尿病肾病的发病率也不断攀升^[1]。糖尿病肾病是 2 型糖尿病重要的微血管并发症,也成为糖尿病死亡的主要原因之一^[2]。大量体内外试验表明,对早期糖尿病肾病进行合理干预可以减缓甚至逆转肾脏的病变进程^[3]。但是,糖尿病肾病早期缺乏明显的临床症状,也没有很好的诊断指标对其进行诊断,当出现临床蛋白尿时,肾脏损害已经不可逆转^[4]。因此,合理有效的早期诊断指标对糖尿病肾病患者进行早期诊断、干预,降低糖尿病肾病患者肾病的发生和进展具有重要意义。近年来,胱抑素 C(Cys-C)、脂联素(ADPN)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)和同型半胱氨酸(HCY)被发现与糖尿病肾病患者的肾损害进程密切相关^[5]。因此本试验通过检测和分析糖尿病肾病患者的 Cys-C、ADPN、hs-CRP、HCY 的水平,为临床糖尿病肾病患者早期肾损害的诊断和治疗提供实验室的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 依据 WHO 的糖尿病诊断标准,选择 2015 年

1 月至 2016 年 8 月在本院就诊的 120 例 2 型糖尿病患者。所有患者均排除原发性肾脏疾病或可能累及肾脏或影响血尿化学成分的疾病,如急性慢性感染、肝脏疾病、心血管疾病、恶性肿瘤等。根据尿蛋白排泄量(UARE),将患者分为 3 个组:(1)单纯糖尿病组(SDM)45 例,UARE<30 mg/24 h,其中男 23 例,女 22 例;平均年龄(55±9)岁,平均病程(2.0±3.5)年;(2)微量蛋白尿组(MA)43 例,UARE 30~300 mg/24 h,其中男 24 例,女 19 例;平均年龄(58±11)岁,平均病程(8.1±3.7)年;(3)临床蛋白尿组(CA)42 例,UARE>300 mg/24 h,其中男 22 例,女性 20 例;平均年龄(59±10)岁,平均病程(10.0±6.0)年。另外纳入 40 例在本院进行体检的健康人群作为对照组(NC),其中男 20 例,女 20 例,平均年龄(55±12)岁。4 组人群在性别、年龄等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 标本采集 所有受试对象均晨起空腹采集静脉血 4~5 mL,2 h 内完成离心(3 000 r/min,10 min),分离出血清,即时检测 Cys-C、hs-CRP 和 HCY 水平。另外分装一部分血清冻存

于-80℃低温冰箱待检,同批检测 ADPN 水平。收集受试者 24 h 尿液于干净容器中(添加甲苯 10 mL 作为防腐剂),记录 24 h 尿量,送检 3 mL 尿液,进行尿微量白蛋白检测。

1.3 检测方法 Cys-C 采用乳胶增强免疫比浊法;hs-CRP 采用免疫透射比浊法;HCY 采用双试剂循环酶法(美国 BECK-MAN 公司全自动生化分析),试剂也由 BECKMAN 公司提供。ADPN 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测,试剂购于上海研谨生物科技有限公司。所有检测均严格按照操作说明书进行。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS18.0 统计学软件处

理。计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验。采用 Spearman 分析变量间相关性。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间相关指标的表达式 受试者血清中 Cys-C、hs-CRP 和 HCY 随着 UARE 的增加,其表达水平也升高,且各组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。ADPN 虽然在糖尿病患者中随着 UARE 增加,其表达量也呈升高趋势,且各组间差异均有统计学意义($P<0.05$),但是在 SDM 组中 ADPN 表达量却明显低于 NC 组。见表 1。

表 1 各组患者 Cys-C、ADPN、hs-CRP 和 HCY 表达水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys-C(mg/L)	ADPN(mg/L)	hs-CRP(mg/d)	HCY(μ mol/L)
NC 组	40	0.77 $\pm$ 0.20	8.54 $\pm$ 1.12	2.1 $\pm$ 1.7	11.7 $\pm$ 2.9
SDM 组	45	0.94 $\pm$ 0.33	3.76 $\pm$ 1.51	2.4 $\pm$ 0.4	12.0 $\pm$ 3.6
MA 组	43	1.68 $\pm$ 0.40*#	5.47 $\pm$ 1.01*#	4.3 $\pm$ 0.9*#	15.1 $\pm$ 3.4*#
CA 组	42	2.31 $\pm$ 0.53*#▲	6.94 $\pm$ 1.47	7.8 $\pm$ 1.1*#▲	18.4 $\pm$ 2.1*#▲

注:与 NC 组比较,* $P<0.05$;与 SDM 组比较,# $P<0.05$;与 MA 组比较,▲ $P<0.05$ 。

2.2 各观察指标与 UAER 的相关性分析 经 Spearman 相关分析显示,Cys-C($r=0.482,P<0.01$)、hs-CRP($r=0.306,P=0.031$)、HCY($r=0.483,P=0.045$)均与 UARE 均存在正相关关系。

2.3 ROC 曲线分析 绘制 ROC 曲线,分析各指标对糖尿病肾病的诊断效能。结果显示,Cys-C 的 ROC 曲线下面积为 0.914(95%CI:0.848~0.979),显著高于 hs-CRP 的 0.657(95%CI:0.549~0.764)和 HCY 的 0.726(95%CI:0.628~0.824)。当 Cys-C cut off 值为 1.93 时,Cys-C 诊断糖尿病肾病的敏感度和特异度分别为 81.3%和 92.24%,高于 hs-CRP 的敏感度(79.43%)和特异度(79.28%)及 HCY 的敏感度(72.54%)和特异度(89.41%)。

3 讨论

糖尿病肾病是 2 型糖尿病的主要血管并发症,也是糖尿病患者死亡的重要原因之一,主要病理特征表现为肾小球硬化^[6]。病程超过 10 年以上 2 型糖尿病患者,糖尿病肾病的发生率显著上升。如果不经过一系列的检查,往往很难发现早期的肾脏改变。目前,临床上主要采用肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)及尿蛋白定性或定量来监测肾脏功能改变。但是这些指标都存在一定的缺陷,使得临床医生很难评估患者肾脏的病变程度。

Cys-C 是一种非糖基化的碱性小分子蛋白,体内所有有核细胞都可以产生 Cys-C,因此 Cys-C 在体内的产生速率恒定,并且它不会随年龄、性别、肌肉水平和饮食变化而变化^[7]。相关研究结果表明,Cys-C 对诊断肾脏程度较 BUN 和 Cr 有相对较高的灵敏度和特异度^[8]。本研究结果显示,随着糖尿病肾病患者肾损伤程度的加重,血清 Cys-C 的表达水平持续上升,并且和 UARE 存在正相关关系。

ADPN 是一种脂肪细胞分泌的胰岛素抵抗负性调节因子,它可以增强胰岛素敏感、保护血管内皮、抗动脉硬化、抗炎等多种作用^[9]。国内外研究证实,在 1 型和 2 型糖尿病肾病患者中,ADPN 的表达水平明显高于健康对照组。本研究证实,随着 UARE 的升高,ADPN 表达水平也明显升高,但却低于健康

人群,原因可能为研究对象的构成不同。

糖尿病肾病涉及一系列免疫介导的反应,hs-CRP 作为一种急性时相反应蛋白在糖尿病肾病患者中表达异常^[10]。本研究结果表明,不同级别糖尿病患者间 hs-CRP 表达存在差异,且和 UARE 有正相关关系。

过高的 HCY 可以促进氧自由基的异常增多^[11]。自由基特别是氧自由基活性增加可以直接导致肾组织细胞的损害和凋亡,加速慢性肾脏疾病的进展。流行病学调查显示,HCY 与糖尿病肾病有着密切联系。本研究结果也表明,HCY 和 UARE 存在正相关关系。

本研究通过 ROC 曲线分析,结果表明,在 Cys-C、hs-CRP 和 HCY 中,Cys-C 的 ROC 曲线下面积最大,说明其诊断效果最好,经过分析敏感度和特异度,同样也表明 Cys-C 对诊断糖尿病肾病有较好的效果。但本研究纳入样本量较少,统计结果可能会有一定倚偏,而且 Cys-C 在多种疾病中也会异常表达。Cys-C 在 2 型糖尿病肾病具有较好的诊断意义;Cys-C、ADPN、hs-CRP 及 HCY 在 2 型糖尿病肾病患者血清中异常表达,联合检测对早期诊断治疗和预后评估有重要的临床价值。

参考文献

[1] 张国艳,张浩,牛效清,等.前列地尔联合贝那普利治疗糖尿病肾病蛋白尿的疗效[J].当代医学,2012,18(4):145-146.

[2] Bijkerk R,Duijs J,Khairoun M,et al. Circulating micrornas associate with diabetic nephropathy and systemic microvascular damage and normalize after simultaneous pancreas-kidney transplantation[J]. Am J Transplant,2015,15(4):1081-1090.

[3] Bharti AK,Agrawal A,Agrawal S. Advanced glycation end products in progressive course of diabetic nephropathy:Exploring interactive associations[J]. Inter J Pharmac Sci Res,2015,6(2):521.

[4] Nitzan O,Elias M,Chazan B,et al. Urinary(下转第 1409 页)

本试验研究了雾化吸入重组人干扰素 $\alpha 1b$ 联合口服补液盐 III 治疗儿童疱疹性咽峡炎的疗效,发现观察组总有效率显著高于对照组,观察组的发热消退、流涎消失及疱疹消失时间明显短于对照组,且观察组不良反应发生情况较少。结果显示,干扰素雾化联合口服补液盐治疗疱疹性咽峡炎疗效较好,安全性高,值得临床推广使用。

参考文献

[1] Itagaki T, Abiko C, Aoki Y, et al. Scaffold cardiovirus infection in children associated with respiratory disease and its similarity to Cocksackie virus infection[J]. *Pediatr Infect Dis*, 2011, 30(8):680-683.

[2] 贺锦华, 赵小红, 马利维. 118 例疱疹性咽峡炎患儿心肌损伤临床分析[J]. *检验医学与临床*, 2012, 9(19):2442-2443.

[3] 陈向前, 施学文, 曹青. 手足口病流行期疱疹性咽峡炎的病原及临床分析[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(5):429-432.

[4] 冯润川, 李莎. 儿童重症病毒性心肌炎 42 例临床特征及诊治分析[J]. *医学研究杂志*, 2009, 38(9):100-103.

[5] 薛慧敏, 魏洪伟, 李国庆, 等. 干扰素不同用药途径治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. *中外医疗*, 2012, 31(4):18-19.

[6] 杨锡强, 易著文. 实用儿科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2004:305.

[7] 卫生部手足口病临床专家组. 肠道病毒 71 型(EV71)感染重症病例临床救治专家共识[J]. *中华儿科杂志*, 2011, 49(9):675-678.

[8] 潘锋君, 吴小芬, 田伟强, 等. 蓝芩口服液联合干扰素雾化吸入治疗小儿疱疹性咽峡炎[J]. *中国药师*, 2015, 18(2):283-285.

[9] Puenpa J, Mauleekoonphairoj J, Linsuwanon P, et al. Prevalence and characterization of enterovirus infections among pediatric patients with hand foot mouth disease, herpangina and influenza like illness in Thailand, 2012

[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):1-12.

[10] 李佳萌, 李琳, 吕莉琨, 等. 2014 年天津市肠道病毒所致疱疹性咽峡炎临床流行病学分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(1):26-29.

[11] 王玉洁, 杨洪, 姚相杰, 等. 2015 年深圳地区疱疹性咽峡炎的病原学与流行病学特征分析[J]. *中华疾病控制杂志*, 2016, 20(8):759-763.

[12] Chen SP, Huang YC, Li WC, et al. Comparison of clinical features between coxsackievirus A2 and enterovirus 71 during the enterovirus outbreak in Taiwan, 2008: a children's hospital experience[J]. *J Microbiol Immunol Infect*, 2010, 43(2):99-104.

[13] Yip CC, Lau SK, Woo PC, et al. Recombinant coxsackievirus a2 and deaths of children, Hong Kong, 2012[J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(8):1285-1288.

[14] McMinn PC. An overview of the evolution of enterovirus 71 and its clinical and public health significance[J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2002, 26(1):91-107.

[15] 陈聪, 余春梅, 王梅宇. 重组人干扰素 $\alpha 1b$ 雾化治疗 121 例手足口病疗效分析[J]. *检验医学与临床*, 2014, 11(9):1233-1234.

[16] 李超. 利巴韦林在儿童中使用情况分析[J]. *医药导报*, 2009, 28(4):521-522.

[17] 肖东霞, 张增秀, 黄景雷. 干扰素雾化吸入联合炎琥宁治疗小儿疱疹性咽峡炎疗效观察[J]. *现代医院*, 2015, 15(12):76-77.

[18] 李艳丰, 钱小方. 干扰素雾化与利巴韦林雾化吸入治疗婴幼儿疱疹性咽峡炎临床疗效对比观察[J]. *临床合理用药*, 2016, 9(1A):41-42.

[19] 万宝霞, 陈富超, 吴松潮, 等. 热毒宁注射液与利巴韦林治疗儿童疱疹性咽峡炎的 Meta 分析[J]. *中医药导报*, 2012, 18(9):99-102.

(收稿日期:2017-01-11 修回日期:2017-02-28)

(上接第 1406 页)

tract infections in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2015, 8:129-136.

[5] Huh JH, Choi E, Lim JS, et al. Serum cystatin c levels are associated with asymptomatic peripheral arterial disease in type 2 diabetes mellitus patients without overt nephropathy[J]. *Diabetes Res Clin Prac*, 2015, 108(2):258-264.

[6] Kataria V, Singh S, Sharma J, et al. Reactive oxygen species and molecular targets; Review on diabetic nephropathy[J]. *Intern J Advanced Res*, 2015, 3(4):749-764.

[7] 张允奇, 陆学东, 张银辉, 等. Sle 患者血清胱抑素 c 与血脂的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2015, 30(4):63-66.

[8] Grubb A, Bell M. Cystatin c; more than a renal function marker[J]. *Rev Clin Esp*, 2015, 215(2):102-103.

[9] Mao J, Bath SC, Vanderlie JJ, et al. No effect of modest selenium supplementation on insulin resistance in UK pregnant woman, as assessed by plasma adiponectin concentration[J]. *Br J Nutr*, 2016, 115(1):32-38.

[10] Zhao Y, Liu Y, Wu C, et al. Gw26-e2431 correlation between osas-related hypertension and hs-crp; A systematic review[J]. *J Am Coll Cardio*, 2015, 66(16):C117-C118.

[11] Smith AD, de Jager CA, Refsum H, et al. Homocysteine lowering, b vitamins, and cognitive aging[J]. *Am J Clin Nutr*, 2015, 101(2):415-416.

(收稿日期:2016-12-03 修回日期:2017-01-16)