

· 论 著 ·

DD、Fib、Hcy 和 Cys-C 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值

刘 莉, 沈 尧, 邢雪梅, 张 军

(西安交通大学医学部附属三二〇一医院医学检验科, 陕西汉中 723000)

摘要:目的 探讨 D-二聚体(DD)、纤维蛋白原(Fib)和胱抑素 C(Cys-C)、同型半胱氨酸(Hcy)在 2 型糖尿病肾病(DN)早期诊断中的应用价值。方法 选择经确诊的 226 例 2 型糖尿病分为单纯糖尿病(DM)组 120 例、DN 组 126 例,另选择 80 例健康体检者作为对照(NC)组,检测各组空腹 DD、Fib、Hcy、Cys-C 水平。按照按 24 h 尿微量清蛋白(UmAlb)排泄率将 DN 患者分为正常蛋白尿(NA)组(UmAlb<30 mg/d)、微量蛋白尿(MA)组(UmAlb 水平为 30~300 mg/d)和临床蛋白尿(CP)组(UmAlb>300 mg/d),分别进行相关指标分析。结果 与 NC 组、DM 组比较,DN 组 DD、Fib、Hcy、Cys-C 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);MA 组和 CP 组的 DD、Fib、Hcy、Cys-C 水平均明显高于 NA 组和 NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$);CP 组的 DD、Fib、Hcy、Cys-C 水平明显高于 MA 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。DM 各组间 DD、Fib、Hcy、Cys-C 4 项指标联合检测诊断阳性率均高于各单项检测的阳性率,且阳性率随着肾损伤程度的增加而升高。结论 DD、Fib、Hcy、Cys-C 4 项指标联合检测可以明显提高 DN 的诊断阳性率,可作为 DN 早期肾损伤、病情监测的评价指标。

关键词:D-二聚体; 纤维蛋白原; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.22.026 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)22-3349-03

Application value of DD, Fib, Hcy and Cys-C in early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy

LIU Li, SHEN Yao, XING Xuemei, ZHANG Jun

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated 3201 Hospital, Medical College of Xi'an Jiaotong University, Hanzhong, Shaanxi 723000, China)

Abstract:Objective To investigate the application value of D-dimer(DD), fibrinogen(Fib), cystatin C(Cys-C) and homocysteine(Hcy) in early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy (T2DN). **Methods** A total of 226 cases of confirmed type 2 diabetes were selected and divided into the simple diabetes group(DM, 120 cases) and DN group(126 cases). Other 80 persons undergoing healthy physical examination people were selected as the control group(NC). The levels of fasting DD, Fib, Hcy and Cys-C were detected. The DN cases were divided into the normal proteinuria(NA group, UmAlb<30 mg/d), microalbuminuria group(MA, UmAlb30~300 mg/d) and clinical albuminuria(CP) group(UmAlb>300 mg/d) according to the 24 h urine trace albumin excretion rate(UmAlb). Then the relative indexes analysis was performed. **Results** Compared with the NC group and DM group, the levels of DD, Fib, Hcy and Cys-C in the DN group were significantly increased, and the difference was statistically significant($P<0.05$); the levels of DD, Fib, Hcy and Cys-C in the MA and CP groups were significantly higher than those in the NA and NC groups, the difference was statistically significant($P<0.05$); the DD, Fib, Hcy and Cys-C levels in the CP group were significantly higher than those in the MA group, the difference was statistically significant($P<0.05$). The diagnostic positive rate of combined detection of 4-index DD, Fib, Hcy and Cys-C was higher than that of single index detection, moreover the positive rate was elevated with the renal damage degree increase. **Conclusion** The combined detection of DD, Fib, Hcy and Cys-C can significantly improve the positive rate of DN diagnosis and can serve as an evaluation index in early renal damage of DN and disease condition monitoring.

Key words:D-dimer; fibrinogen; cystatin C; homocysteine; diabetic nephropathy

随着人们生活水平的提高、人口老龄化的加剧,糖尿病日趋成为多发病、常见病。糖尿病发病率呈逐年上升趋势,其并发症是致死、致残的主要原因,严重危害患者的身心健康。糖尿病肾病(DN)最重要的特性是细胞外基质增生(又称为糖尿病肾小球硬化症),这是糖尿病患者最常见的慢性微血管并发症之一。DN 患者常存在血栓前状态,易导致血栓形成和继发性纤溶亢进。患者早期临床症状不明显,容易被忽视。目前,临床上主要以尿微量清蛋白(UmAlb)排泄率作为早期 DN 的诊断指标。当出现持续性蛋白尿时,往往提示肾有明显的病理改变,肾损伤已经接近中晚期,不可逆转。本研究通过对 2 型糖尿病患者血浆纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(DD)、血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys-C)水平的检测及其与 UmAlb 的相关分析,研究上述指标联合检测对糖尿病患者早期肾损伤

的诊断价值。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1—12 月在本院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 226 例。所有患者均符合世界卫生组织 1999 年糖尿病诊断标准^[1],排除心脑血管病变和感染等合并症。将患者分为单纯糖尿病(DM)组 120 例、DN 组 126 例。按 24 h UmAlb 排泄率,将 DN 组分为 3 组:(1)正常蛋白尿组(NA)组,UmAlb<30 mg/d,共 40 例,其中男 22 例、女 18 例,平均年龄(56.12±11.48)岁;(2)微量蛋白尿(MA)组,UmAlb 为 30~300 mg/d,共 45 例,其中男 25 例、女 20 例,平均年龄(59.69±14.47)岁;(3)临床蛋白尿(CP)组,UmAlb>300 mg/d,共 41 例,其中男 30 例、女 11 例,平均年龄(56.88±8.93)岁。DM 组共 120 例,其中男 68 例、女 52 例,平均年龄

(54.1±5.2)岁。选取同期 80 例来自本院体检中心的健康体检者作为对照(NC)组,其中男 56 例、女 24 例,平均年龄(53.6±7.88)岁。健康体检者无心血管、血液和内分泌方面的疾病,排除肿瘤、感染、自身免疫性疾病和近期使用肾毒性药物的人群。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有患者均于入院次日清晨空腹抽取肘部静脉血,在含有 1:9 的枸橼酸钠(水平为 109 mmol/L)0.2 mL 蓝色盖帽的试管中注入 1.8 mL 血液,混匀后,以 3 000 r/min(离心半径 15 cm)离心 15 min,分离乏血小板血浆进行 DD 及 Fib 的测定。在普通红色盖帽的试管中注入 3 mL 静脉血,待凝固后,以 3 000r/min(离心半径 15 cm)离心 10 min,分离血清进行 Hcy、Cys-C 的测定。同时收集所有患者 24 h 尿液进行 UmAlb 的测定。

1.2.2 测定方法 按照临床检验操作规程,室内质控严格保证质量。DD、Fib 检测均为免疫比浊法,采用美国贝克曼公司 ACL TOP700 血凝分析仪及其配套试剂。Hcy 检测采用循环酶法,试剂由宁波瑞源生物科技有限公司提供;Cys-C 检测采用胶乳增强免疫比浊法,试剂由宁波波美康生物科技股份有限公司提供;UmAlb 检测采用免疫透射比浊测定法,试剂由德赛诊断系统(上海)有限公司提供;Hcy、Cys-C、UmAlb 均采用美国贝克曼公司 DXC800 全自动生化分析仪进行检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计学软件进行数据分

析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用直线回归分析。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 DD、Fib、Hcy、Cys-C 检测结果 DM 组的 Fib、Hcy 水平高于 NC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与 NC 组、DM 比较,DN 组 DD、Fib、Hcy、Cys-C 水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);DM 组与 NC 组比较,DD、Cys-C 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 对照组与 DN 各组 DD、Fib、Hcy、Cys-C 检测结果 NC 组、NA 组、MA 组、CP 组的 4 项检测指标均依次增高;与 NC 组比较,NA 组 DD、Fib、Hcy、Cys-C 水平均有增高,但是差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着肾功能损伤加重、DN 病情的发展,与 NA 组、NC 组比较,MA 组 DD、Hcy、Cys-C 水平明显提高,差异有统计学意义($P < 0.05$);CP 组 DD、Fib、Hcy、Cys-C 水平高于 MA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$);MA 组 Fib 水平高于 NA 组,但是差异无统计学意义($P > 0.05$),CP 组与 NA 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 DN 各组间 DD、Fib、Hcy、Cys-C 阳性率 以 $DD > 0.5$ mg/L、 $Fib > 4$ g/L、 $Hcy > 15$ μ mol/L、 $Cys-C > 1.25$ mg/L 为阳性判定标准,结果显示,DN 各组间 DD、Fib、Hcy、Cys-C 等 4 项联合检测诊断阳性率均高于各单项检测的阳性率。见表 3。

表 1 各组 DD、Fib、Hcy、Cys-C 检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DD(mg/L)	Fib(g/L)	Hcy(μ mol/L)	Cys-C(mg/L)
NC 组	80	0.19±0.10	3.14±0.45	11.37±2.55	0.79±0.16
DM 组	120	0.23±0.44	3.60±0.84*	12.80±5.31*	0.81±0.31
DN 组	126	0.45±0.88*#	4.32±1.32*#	14.53±6.14*#	1.11±0.58*#

注:与 NC 组比较,* $P < 0.05$;与 DM 组比较,# $P < 0.05$

表 2 对照组与 DN 各组 DD、Fib、Hcy、Cys-C 检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	DD(mg/L)	Fib(g/L)	Hcy(μ mol/L)	Cys-C(mg/L)
NC 组	80	0.19±0.10	3.14±0.45	11.37±2.55	0.79±0.16
NA 组	40	0.21±0.30	3.56±0.80	12.69±4.10	0.82±0.39
MA 组	45	0.42±0.51*#	4.08±0.93*	14.14±5.41*#	1.06±0.55*#
CP 组	41	1.01±1.43*#	4.96±1.46*# Δ	19.97±8.57*# Δ	1.95±0.94*# Δ

注:与 NC 组比较,* $P < 0.05$;与 NA 组比较,# $P < 0.05$;与 MA 组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 DN 各组间 DD、Fib、Hcy、Cys-C 阳性率[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	DD	Fib	Hcy	Cys-C	4 项指标联合
NA 组	40	5(12.5)	10(25.0)	9(22.5)	6(15.0)	12(30.0)
MA 组	45	10(22.2)	23(51.1)	20(44.4)	15(33.3)	31(68.9)
CP 组	41	17(41.5)	29(70.7)	35(85.4)	31(75.6)	39(95.1)

表 4 各组间 DD、Fib、Hcy、Cys-C 与 UmAlb 的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
DD	0.302	<0.05
Fib	0.386	<0.05
Hcy	0.356	<0.05
Cys-C	0.577	<0.05

2.4 各组间 DD、Fib、Hcy、Cys-C 与 UmAlb 的相关性 经 Pearson 相关分析显示,DN 各组 UmAlb 与 DD、Fib、Hcy、Cys-C 均呈正相关。见表 4。

3 讨论

糖尿病引起肾损伤是长期的慢性过程。2 型糖尿病患者存在长期的高血糖负荷,其引起肾脏微血管发生血流动力学改

变,血管内皮细胞遭受损伤,释放组织因子,激活凝血纤溶系统,使血液呈高凝状态和纤溶亢进^[2]。DN 作为最重要和最常见的并发症之一,其检测指标 UmAlb 则被认为是肾脏损伤的重要标志,是反映肾小球受损的敏感指标。本研究发现,UmAlb 和 DD、Fib、Hcy、Cys-C 有一定相关性。

DD 是血浆 Fib 在凝血酶作用下形成的纤维蛋白单体,也是纤维蛋白降解的最小片段,其水平的增高反映继发性纤溶活性增高,故 DD 可作为特异性反映体内高凝状态和继发性纤溶亢进标志物之一^[3]。血浆 DD 水平对预测糖尿病患者血管病变的发生有重要意义^[4]。本研究发现,DM 组的 DD 水平虽高于 NC 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);随着病情的发展,DN 组与 NC 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。进一步分析,发现 MA 组、CP 组的 DD 水平与 NC、NA 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);MA 组的 DD 水平和 CP 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$);CP 组阳性率明显高于 MA 组。提示血浆 DD 水平在 NA 组、MA 组、CP 组中依次增高,表明患者体内有纤维蛋白的形成和溶解,且机体高凝状态和继发性纤溶亢进逐渐加强,其原因可能是血管内皮细胞损伤加重,释放纤溶激活因子增多,导致微血管病变,使肾小球病变加速。

Fib 是由肝脏合成的血浆糖蛋白,属于 II 类急性时相蛋白,其在凝血酶作用下转变为纤维蛋白单体,继而交联为纤维蛋白,成为血栓的主要成分^[5]。目前,有学者认为糖尿病是慢性炎症反应,其中,Fib 作为急性时相反应蛋白,其水平的升高本身预示血管壁存在炎症反应,促进肾小球内微血栓形成,加速肾小球病变^[6]。本研究发现,糖尿病早期存在 Fib 水平的增高,直至病情进展至 CP 时,CP 组 Fib 水平与 NC 组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。Fib 水平和 UmAlb 水平呈正相关($r = 0.39, P < 0.05$),这与相关研究结果相符。

Cys-C 由 120 个氨基酸残基组成,是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的成员。其由人体有核细胞产生,能在体内多数组织中恒定、持续地转录表达。Cys-C 相对分子质量小(13×10^3),可自由通过肾小球基底膜,在近曲小管几乎全部被重吸收并迅速分解。由于肾小管不分泌 Cys-C,因而当肾小球有轻微损伤时,血液中 Cys-C 水平就会迅速升高。随着损伤的加重,Cys-C 水平逐渐增高,且不受其他因素如性别、年龄、饮食、炎症反应和血脂水平等的影响。目前,公认 Cys-C 可作为肾功能损伤的早期评价指标^[7]。本研究发现,DN 组 Cys-C 水平与 DM 组、NC 组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),MA 组与 NA、NC 组差异有统计学意义($P < 0.05$);CP 组 Cys-C 水平明显高于 MA 和 NA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cys-C 水平和 UmAlb 水平呈正相关($r = 0.58, P < 0.05$),提示血清

Cys-C 与 2 型糖尿病病情有较好的相关性。

Hcy 是人体内的含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物。其本身并不参与蛋白质的合成,在血浆中大部分为蛋白结合体,仅小部分以游离状态存在。有研究表明,高 Hcy 血症是 DN 发生的独立危险因素。Hcy 增高可能通过其致病机制使肾小球内皮细胞损伤,形成血栓,出现微循环、组织缺氧,导致微血管病变,造成肾功能损伤^[8]。本研究结果显示,CP 组 Hcy 水平和阳性率明显高于 NA 组、MA 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Hcy 水平与 UmAlb 水平呈正相关($r = 0.36, P < 0.05$),提示 Hcy 可作为 DN 早期的监测指标。

综上所述,DD、Fib、Hcy、Cys-C 等 4 项指标从不同方面反映了肾功能早期损伤情况,各项指标的水平升高与 DN 的发生和发展密切相关,且 4 项联合检测的阳性率明显高于单项指标检测,提示联合检测 DD、Fib、Hcy、Cys-C 对于 DN 早期肾损伤的判定和干预具有重要意义。

参考文献

- [1] 王庸晋,宋国华.内科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2015:507-513.
- [2] Futrakul N,Futrakul P. Renal microvascular disease predicts renal function in diabetes[J]. Ren Fail,2012,34(1): 126-129.
- [3] 王蓓,史光英. D-二聚体和纤维蛋白原在 2 型糖尿病微血管病变中的意义[J]. 检验医学与临床,2012,9(22):2850-2851.
- [4] 任国庆,牛海玲. D-二聚体水平与 2 型糖尿病的关系[J]. 临床合理用药,2014,7(1):74-75.
- [5] 林武洲,彭德珍,王昌明. D-二聚体、纤维蛋白原检测在慢性阻塞性肺疾病合并 2 型糖尿病患者中的临床意义[J]. 中国实验诊断学,2011,15(7):1133-1134.
- [6] 陆胜,季雄娟. II 型糖尿病患者血浆纤维蛋白原及 D-二聚体检测的临床应用[J]. 检验医学与临床,2013,10(20): 2729-2730.
- [7] 刘桂美,刘丽秋. 血清光抑素 C 与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国实验诊断学,2011,15(1):107-109.
- [8] 李岚岚,涂干卿. Cys-C、Hcy 和 U-mAlb 联合检测对早期糖尿病肾病诊断的临床价值[J]. 重庆医学,2013,42(15):1750-1752.

(收稿日期:2017-05-07 修回日期:2017-07-26)

(上接第 3348 页)

- [11] Shetty P, Patil VS, Mohan R, et al. Annexin A2 and its downstream IL-6 and HB-EGF as secretory biomarkers in the differential diagnosis of Her-2 negative breast cancer[J]. Ann Clin Biochem,2016,5(4):85-86.
- [12] Gabel M, Delavoie F, Vitale N, et al. Actin and annexin A2:essential partners for the control of neuroendocrine secretion[J]. Med Sci(Paris),2016,32(6):553-555.
- [13] 谢蕊,李燕京,隋红,等. ANXA2 调节胃癌细胞的增殖、

侵袭和转移[J]. 临床与病理杂志,2015,35(1):78-79.

- [14] 刘莹,蒋敦科. 骨桥蛋白和组织多肽特异性抗原在胃癌发生发展中的变化及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(4):278-280.
- [15] 许英艺,张雅雅,林智才,等. 胃癌组织中 OPN 表达及临床意义的 Meta 分析[J]. 现代肿瘤医学,2015,11(2): 1539-1543.

(收稿日期:2017-04-29 修回日期:2017-07-11)