

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.23.010

## 血清 Cys C、 $\beta$ 2-MG 与尿 kim-1、M-ALB 联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的价值

刘 莉, 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 分析血清胱抑素 C(Cys C)、血清  $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)与尿中肾脏损伤因子-1(kim-1)、尿微量清蛋白(M-ALB)联合检测在早期糖尿病肾(DN)病诊断中的应用价值。方法 选择 2017 年 1 月至 2018 年 3 月到该院就诊的 138 例 2 型糖尿病患者为研究对象,根据患者 24 h 尿微量清蛋白排泄率检查结果不同分为非糖尿病肾病组(NDN)和 DN 组,每组各 69 例;另于同期选择 70 例健康体检者为对照组,均进行血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 等项目检测,并分析 3 组检测结果的差异。结果 DN 组、NDN 组的血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ ),且 DN 组的上述指标水平也高于 NDN 组( $P < 0.05$ );在 DN 组中,患者的血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平会随其病程的增加而升高,差异具统计学意义( $P < 0.05$ );血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 联合检测的灵敏度为 91.30%、准确率为 89.13%、阴性预测值为 90.91%,均明显高于单独检测结果( $P < 0.05$ ),但组间特异度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 与单独检测相比,血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG 与尿 kim-1、尿 M-ALB 联合检测具有较高灵敏度,能够显著提高诊断准确率,可作为早期 DN 诊断的主要方法。

**关键词:**糖尿病肾病; 胱抑素 C;  $\beta$ 2-微球蛋白; 肾脏损伤因子-1; 尿微量清蛋白

中图分类号:R446.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)23-3515-04

### The value of joint detection of serum Cystatin C, $\beta$ 2-microglobulin, kidney injury molecule 1 and micro-albuminuria in the early diabetic nephropathy diagnosis

LIU Li, ZHANG Jun

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

**Abstract: Objective** To analyze the applied value of joint detection of serum Cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, kidney injury molecule 1 and micro-albuminuria in the early diabetic nephropathy diagnosis. **Methods** A total of 138 patients with type-2 diabetes were selected from our hospital from January 2017 to March 2018, and divided into non-diabetic nephropathy (NDN) group and diabetic nephropathy (DN) group according to the detection results of the patients' 24 hours micro-albuminuria excretion rate. Each group had 69 patients. In the same period, 70 healthy people were selected as the control group. Cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, kidney injury molecule 1 and micro-albuminuria were tested, and differences among the three groups were analyzed. **Results**

The levels of serum Cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, kidney injury molecule 1 and micro-albuminuria in DN group and NDN group were all significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ), and the above index levels of the DN group were significantly higher than those in the NDN group ( $P < 0.05$ ). In the DN group, the levels of the patients' serum Cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, kidney injury molecule 1 and micro-albuminuria increased with the course of the disease, and the differences had statistical significances ( $P < 0.05$ ). Sensitivity, accuracy and negative predictive value of joint detection of serum Cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, kidney injury molecule 1 and micro-albuminuria were 91.30%, 89.13% and 90.91%, which were significantly higher than that of either single detection ( $P < 0.05$ ). While the specificities were not statistically different ( $P > 0.05$ ). **Conclusion** Compared with single item detection, the joint detection of serum Cystatin C,  $\beta$ 2-microglobulin, kidney injury molecule 1 and micro-albuminuria has higher sensitivity, which significantly improves the diagnosis accuracy and becomes the main method of early DN diagnosis.

**Key words:** diabetic nephropathy; Cystatin C;  $\beta$ 2-microglobulin; kidney injury molecule 1; micro-albuminuria

2 型糖尿病为临床常见的一种慢性内分泌疾病, 随病情发展可并发各种微血管、大血管病变, 影响患者的生活质量与生命健康。其中, 糖尿病肾病(DN) 是糖尿病最严重的微血管并发症之一, 同时也是终末期肾病最主要的致病因素。然而, 该病早期无典型的症状, 患者往往会因误诊而耽误病情, 因此, 如何快速、准确地诊断早期糖尿病肾病是目前临床研究的重点<sup>[1]</sup>。目前在临床上, 尿微量清蛋白(M-ALB)为糖尿病肾病诊断的常用指标, 血清胱抑素 C(Cys C)为反映肾小球滤过率变化情况的敏感指标, 而血清中  $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)是反映机体肾小管功能早期损害的指标; 尿中肾脏损伤因子-1(尿 kim-1)也是出现于 DN 早期的一项标志物, 为 DN 病情进展的监测指标<sup>[2-3]</sup>。本研究探讨了血清 Cys C、 $\beta$ 2-MG 与尿 kim-1、M-ALB 联合检测在早期 DN 诊断中的价值, 现将结果报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2017 年 1 月至 2018 年 3 月在本院就诊的 138 例 2 型糖尿病患者为研究对象, 均符合 2 型糖尿病的诊断标准, 既往无肾病史或其他因素导致的肾损伤; 排除近 3 个月内服用肾毒性药物, 或伴高血压、酮症酸中毒的患者。根据 24 h 尿微量清蛋白排泄率(UAER)检查结果不同, 将上述 138 例患者分 2 组, 即 UAER<30 mg/24 h 的患者设为 NDN 组( $n=69$ ), 其中女 32 例、男 37 例, 年龄 45~83 岁、平均(62.52±7.08)岁; 将 UAER≥30 mg/24 h 的患者设为 DN 组( $n=69$ ), 其中女 34 例、男 35 例, 年龄 49~82 岁、平均(62.88±7.17)岁; 另于同期选择 70 例健康体检者为对照组, 均无肾病病史, 且体检结果均未发现异常, 其中女 31 例、男 39 例, 年龄 46~85 岁、平均(62.16±7.48)岁。经对比, 3 组研究对象的一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。

### 1.2 方法

**1.2.1 样本采集** 血清标本采集: 在清晨空腹状态下抽取 3 组受检者的静脉血 3~5 mL 存于促凝管中,

待检。尿液样本采集: 指导 3 组受检者在晨起时取首次中段尿液置于专用的无菌容器中。同时, 指导患者留取 24 h 尿液。

**1.2.2 检测方法** 血清 Cys C: 取血液样本采用免疫增强比浊法检测, 试剂购自武汉默沙克生物公司; 血清  $\beta$ 2-MG: 取适量血液样本应用酶联免疫吸附法检测, 检测试剂购自上海研生生化试剂有限公司; 尿 M-ALB 检测: 取 24 h 尿液标本用免疫比浊法检测, 试剂购自北京利德曼公司; 尿 kim-1 检测: 取晨尿标本以酶联免疫吸附法检测, 试剂购自北京金斯尔公司。上述操作均应用贝克曼库尔特 AU5800 全自动化学分析仪(美国)进行检测, 并严格按照试剂盒说明书进行。在上述检查结果中, 若血清 Cys C 大于 1.25 mg/L 则判为阳性; 若血清  $\beta$ 2-MG 大于 1.58 mg/L 判为阳性; 若尿 M-ALB 大于 30 mg/L 为阳性; 若尿 kim-1 大于 5.3 ng/mL 时为阳性。

**1.3 观察指标** (1)比较 3 组受检者血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平的差异; (2)分析糖尿病肾病患者中, 不同病程其血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平的变化情况; (3)分析血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 单项检测、联合检测的灵敏度、特异度、准确率、阳性预测值、阴性预测值。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS22.0 软件进行分析。计数资料采用百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验; 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 多组组间比较用方差分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 3 组受检者血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG 与尿 kim-1、尿 M-ALB 水平比较** DN 组、NDN 组的血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平均显著高于对照组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 且 DN 组的上述指标水平也高于 NDN 组, 差异有统计学意义( $P<0.05$ ), 见表 1。

表 1 3 组受检者血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	血清 Cys C(mg/L)	血清 $\beta$ 2-MG(mg/L)	尿 kim-1(ng/mL)	尿 M-ALB(mg/L)
NDN 组	69	1.21±0.57* $\Delta$	1.74±0.26* $\Delta$	5.89±0.66* $\Delta$	18.30±7.76* $\Delta$
DN 组	69	1.89±0.58*	5.20±0.44*	7.78±0.56*	45.61±11.54*
对照组	70	0.92±0.43	1.30±0.22	4.26±0.54	10.94±2.66
<i>F</i>		61.298	3 105.132	623.268	347.457
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: 与 DN 组比较,  $\Delta P<0.05$ ; 与对照组比较, \*  $P<0.05$

**2.2 血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 联合检测的诊断情况分析** 血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 联合检测的灵敏度

91.30%、准确率 89.13%、阴性预测值 90.91%, 均明显高于单独检测的结果( $P<0.05$ ), 见表 2。

**2.3 患者不同病程血清 Cys C、血清  $\beta$ 2-MG、尿 kim-**

1、尿 M-ALB 水平比较 在 DN 组中,患者的血清 Cys C、血 β2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平随其糖尿

病病程的增加而升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 2 血清 Cys C、血清 β2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 单项及联合检测的诊断情况分析 [% (n/n)]

项目	灵敏度	特异度	准确率	阳性预测值	阴性预测值
血清 Cys C	69.57(48/69)	84.06(58/69)	76.81(106/138)	81.36(48/59)	73.42(58/79)
血清 β2-MG	56.52(39/69)	78.26(54/69)	67.39(93/138)	72.22(39/54)	64.29(54/84)
尿 kim-1	72.46(50/69)	82.61(57/69)	77.54(107/138)	80.65(50/62)	75.0(57/76)
尿 M-ALB	65.22(45/69)	79.71(55/69)	72.46(100/138)	76.27(45/59)	69.62(55/79)
联合检测	91.30(63/69)	86.96(60/69)	89.13(123/138)	86.30(63/73)	90.91(60/66)
$\chi^2$	22.108	2.270	20.043	4.410	14.753
P	<0.05	0.686	<0.05	0.353	0.005

表 3 在 DN 组中患者不同病程血清 Cys C、血清、β2-MG 尿 kim-1、尿 M-ALB 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

糖尿病病程(年)	n	血清 Cys C (mg/L)	血 β2-MG (mg/L)	尿 kim-1 (ng/mL)	尿 M-ALB (mg/L)
1~5	26	1.37±0.23	4.93±0.44	7.23±0.73	39.57±10.75
5~10	24	1.91±0.43	5.16±0.31	7.76±0.33	47.77±11.04
>10	19	2.57±0.24	5.63±0.16	8.40±0.33	51.14±9.77
F		77.633	24.555	27.372	7.314
P		<0.05	<0.05	<0.05	0.001

增加而升高 ( $P < 0.05$ ),提示检测血清 Cys C、血清 β2-MG 和尿 kim-1、尿 M-ALB 诊断早期 DN 具有较高的临床应用价值。血清 Cys C 为分泌性蛋白质,普遍存在于人体液体中,且肾脏是能够清除 Cys C 的唯一脏器,当肾脏受到轻度损害时,Cys C 的清除能力也随之下降,因此,Cys C 可成为早期 DN 诊断的敏感指标<sup>[9]</sup>;血清 β2-MG 属于一种低分子蛋白,具有良好的稳定性,能够自由通过肾小球滤过膜,是临床常用的早期肾损伤诊断指标,但血清 β2-MG 水平极易受炎症、免疫抑制剂、激素等多种因素影响而升高,致使其特异性较低<sup>[10]</sup>;尿 kim-1 是反映机体急性肾小管损伤状况的敏感指标。正常情况下,kim-1 在肝脾肾脏器中呈低表达,但当肾脏受到损伤后,其在近曲小管中的表达量迅速增加,且肾脏的修复情况也会迅速由它反映出来,因此较多学者认为尿 kim-1 可成为反映早期肾损伤灵敏标志物<sup>[11-12]</sup>。正常情况下,尿 M-ALB 难以透过滤过膜,故尿液中只有少量清蛋白,然而一旦肾脏发生病理改变时可刺激机体内大量清蛋白被肠道吸收而进入肾脏,使肾脏负担加重,造成肾功能损害<sup>[13]</sup>。因此,检测尿 M-ALB 水平可动态观察到肾脏的病变情况,但有研究指出,交感神经兴奋、精神紧张、运动等因素均会导致受检者出现生理性蛋白尿,出现假阳性,故不能单独应用尿 M-ALB 检测诊断 DN<sup>[14]</sup>。本研究也发现,血清 Cys C、血清 β2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 4 项指标单独检测的灵敏度、特异度、准确率均不高,而 4 者联合检测的灵敏度(91.30%)、准确率(89.13%)、阴性预测值(90.91%)均较单独检测显著升高( $P < 0.05$ ),与王俊杰<sup>[15]</sup>的研究结果基本相符,表明了血清 Cys C、血清 β2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 联合检测可相互补充,提高诊断准确率,为糖尿病肾脏早期临床治疗提供参考依据。然而,尽管上述 4 项指标联合检测的灵敏度、准确率均优于单项检测,但在实际临床中需要考虑成本效益与患者的经济状况选择合理的检查方案。(下转第 3520 页)

### 3 讨论

2 型糖尿病主要是由环境、遗传等多因素相互作用而导致的一种全身性代谢性疾病,高血糖是该病独立存在的病理改变<sup>[4]</sup>。若患者体内的血糖长时间控制不稳定就会使体内的晚期糖基化终末产物沉积而并发各种急慢性疾病,危及生命安全。相关数据显示<sup>[5]</sup>,2 型糖尿病患者中约 20%~40% 的患者会并发肾脏疾病,且可能发展成尿毒症。因此,早发现、早治疗 DN 对于改善患者的临床结局具有积极的意义。然而,糖尿病患者肾损伤早期无特异性的症状、体征,极易耽误最佳治疗时机,故寻找一种准确有效、方便快捷的检验方法以诊断早期 DN 至关重要<sup>[6]</sup>。

目前,在临床上观察肾脏情况的检验指标有尿素氮、肌酐等,但肾脏器官的代偿能力相对较大,在肾损伤早期其尿素氮、肌酐水平均可表现正常,直至中重度肾损伤才表现异常,故检测尿素氮、肌酐指标无法诊断早期肾损伤<sup>[7]</sup>。

有研究报道,糖尿病患者一旦并发肾损伤,其体内的血清 Cys C、血清 β2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平均会有所升高,可为临床诊断 DN 提供一定的依据<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,DN 组、NDN 组患者的血清 Cys C、血清 β2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平均显著高于对照组,DN 组患者的上述指标也高于 NDN 组 ( $P < 0.05$ ),且 DN 组中患者的血清 Cys C、血清 β2-MG、尿 kim-1、尿 M-ALB 水平会随其糖尿病病程的

面受压后由白返红的过程,皮瓣术后早期回充盈时间约为 1 s<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,研究组患者毛细血管充盈时间评分、局部皮瓣弹性评分均优于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。且研究组血管危象发生率低于对照组,皮瓣存活率高于对照组,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明术中早期提供多元化保温护理干预手段,能有效显著提高游离皮瓣成活率,改善临床预后。

综上所述,游离皮瓣移植术中采取多元化保温处理可显著降低血管危象的发生,改善皮瓣局部血液循环,提高皮瓣成活率,值得临床借鉴和推广。

## 参考文献

- [1] 季相禄,田立杰.游离皮瓣移植修复患者四肢皮肤大面积软组织缺损的效果分析[J].贵州医药,2017,41(1):59-61.
- [2] 李莉,赵宇辉,徐刚,等.双蒂额部扩张皮瓣修复口周瘢痕挛缩畸形的护理配合[J].中华现代护理杂志,2013,19(8):926-928.
- [3] 刘磊.不同血管吻合方式对移植皮瓣成活情况的比较[J].医学信息,2013,26(1):189-190.
- [4] 石宁宁,程春生,查朱青,等.红花注射液防治游离皮瓣移植术后血管危象的临床研究[J].中国中西医结合杂志,2011,31(10):1322-1327.
- [5] 樊宇,李月春,王宝军,等.毛细血管指数评分预测急性前

循环缺血性卒中血管内治疗预后的价值[J].中国脑血管病杂志,2017,14(2):77-81.

- [6] 王玲,任文青,戴杨,等.两种术中保温措施干预对游离皮瓣移植血液循环的影响[J].中国实用护理杂志,2016,32(20):1546-1548.
- [7] 樊珊,林华,胡靖,等.个体化液体输注次序对游离皮瓣移植患者术后早期皮瓣成活的影响[J].中华现代护理杂志,2016,22(33):4796-4798.
- [8] 郭家平,王翔.游离皮瓣移植术对口腔颌面部肿瘤切除术后缺损的修复研究[J].实用癌症杂志,2016,31(6):915-917.
- [9] 陈晋伟,杜张荣,田少斌,等.游离皮瓣移植术血管危象 152 例防治分析[J].基层医学论坛,2014,18(17):2178-2180.
- [10] 李晓娜,朱静,向军琳,等.1 例乳腺癌皮瓣移植术后应用热水袋保温法干预皮瓣温度的护理体会[J].实用临床医学杂志,2015,19(20):184-185.
- [11] 李红梅.舌癌围术期防范护理对术后皮瓣温度及并发症的影响[J].国际护理学杂志,2013,32(12):2764-2766.
- [12] 邹虹,欧阳淑园,彭郁林,等.舌癌根治术后前臂转移游离皮瓣温度、颜色的观察[J].口腔医学研究,2012,28(1):83-85.
- [13] 程惠真.舌癌皮瓣移植修复后血循环的观察与护理[J].医学信息,2013,26(27):379.

(收稿日期:2018-04-20 修回日期:2018-07-04)

(上接第 3517 页)

综上所述,与单一项目检测相比,血清 Cys C、 $\beta_2$ -MG 与尿 kim-1、M-ALB 联合检测的诊断价值更高,能够显著提高诊断准确率,利于延缓 DN 进展。但是由于本研究样本量偏小,还有待进一步扩大样本以证实联合检测的效能。

## 参考文献

- [1] 杨晓晖,龙泓竹.糖尿病肾脏病的诊断和治疗[J].中华全科医学,2017,15(6):915-916.
- [2] 廖惠贞,朱晓洁,王春晖,等.糖尿病肾病早期诊断中相关检测指标的临床意义[J].中国卫生检验杂志,2017,27(24):3561-3563.
- [3] 宋丽妮,刘敬怡,张怡尘,等.糖尿病肾病早期诊断标志物的研究新进展[J].首都医科大学学报,2017,38(2):145-150.
- [4] 綦兵.2 型糖尿病发病机制研究进展[J].继续医学教育,2017,31(7):94-96.
- [5] 唐仙容.糖尿病肾病早期诊断研究进展[J].基层医学论坛,2018,22(5):693-694.
- [6] 丁健芳,张美玲,梁淑娟.生化检验在糖尿病肾病患者早期诊断中的应用价值[J].糖尿病新世界,2017,20(6):156-157.
- [7] 莫荣新,张志强,陈文.Cys C、尿  $\beta_2$ -MG 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的价值[J].实验与检验医学,2018,36(1):

95-96.

- [8] 吴冰,王贺元.血清 Cys-C、 $\beta_2$ -MG、尿 M-ALB 与 HbA1c 联合检测在早期诊断糖尿病肾病中的意义[J].中国实验诊断学,2017,21(4):647-648.
- [9] 肖梦云,潘明娇,涂晓文.血清胱抑素 C 对早期糖尿病肾病肾小球损害的诊断价值[J].武警医学,2018,29(1):35-37.
- [10] 秦新峰.血清指标联合  $\beta_2$ -MG 在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].现代诊断与治疗,2017,28(14):2635-2636.
- [11] 陈玉姣,黄炎.血清中 Kim-1 浓度对糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J].西北国防医学杂志,2017,38(4):227-231.
- [12] 黄炎,章爽,黄伟,等.肾损伤分子-1 在糖尿病肾病早期损伤中的诊断价值研究[J].中国实验诊断学,2017,21(8):1299-1302.
- [13] 齐莹莹.尿六联蛋白检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的意义[J].医学理论与实践,2018,31(2):261-263.
- [14] 李艳,张天明,卓少贤,等.尿液微量蛋白 4 项检测对糖尿病肾病的早期诊断价值[J].实用检验医师杂志,2017,9(3):156-158.
- [15] 王俊杰.联合检测 Cys-C、 $\beta_2$ -MG、尿 m-ALB 对早期 2 型糖尿病肾病的诊断意义[J].实验与检验医学,2017,35(2):243-245.

(收稿日期:2018-03-12 修回日期:2018-06-30)