

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.07.008

5 项指标联合检测在 2 型糖尿病早期急性肾损伤中的 诊断价值及临床意义*

陈国新¹, 中学基², 陈二洪³

(1. 广东省四会市人民医院检验科 526200; 2. 广东省肇庆市第一人民医院检验科 526000;
3. 广东省四会市人民医院内科 526200)

摘要:目的 探讨尿液中性粒细胞相关载脂蛋白(NGAL)、肾脏损伤分子-1(KIM-1)、血清胱抑素-C(Cys-C)、血肌酐(SCr)及肾小球滤过率估计值(eGFR)联合检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的诊断价值。**方法** 选取四会市人民医院 2016 年 8 月至 2018 年 2 月收治的 2 型糖尿病早期急性肾损伤(AKI)患者 54 例作为 AKI 组,慢性肾脏疾病(CKD)患者 50 例作为 CKD 组,另选取 50 例健康志愿者作为对照组,对 3 组对象 NGAL、KIM-1、Cys-C、SCr 及 eGFR 进行检测比较。**结果** (1)AKI 组 NGAL、KIM-1、Cys-C 及 SCr 水平高于 CKD 组,eGFR 低于 CKD 组,差异均有统计学意义($P<0.05$);AKI 组 NGAL、KIM-1、Cys-C 及 SCr 水平高于对照组,eGFR 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CKD 组 NGAL、KIM-1、Cys-C 及 SCr 水平高于对照组,eGFR 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(2)AKI 组 1、2、3 期患者 NGAL、KIM-1、Cys-C 及 SCr 水平逐渐升高,eGFR 逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。(3)AKI 组患者 NGAL、KIM-1、Cys-C 水平与 SCr 呈正相关($P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($P<0.05$);CKD 组患者 NGAL、KIM-1、Cys-C 水平与 SCr 呈正相关($P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($P<0.05$)。(4)病程、餐后血糖、KIM-1、Cys-C、SCr 和 eGFR 是 2 型糖尿病肾损伤的独立危险因素。**结论** 2 型糖尿病合并肾损伤患者采用尿液 NGAL、KIM-1、血清 Cys-C、SCr 及 eGFR 多项指标联合检测,对 2 型糖尿病早期肾损伤的鉴别诊断有重要意义。

关键词:中性粒细胞相关载脂蛋白; 肾脏损伤分子-1; 胱抑素-C; 血肌酐; 肾小球滤过率; 2 型糖尿病

中图分类号:R587.1;R586

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)07-0891-04

Diagnostic value and clinical significance of combined detection of multiple indicators in early renal injury of type 2 diabetes mellitus*

CHEN Guoxin¹, SHEN Xueji², CHEN Erhong³

(1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Sihui City, Sihui, Guangdong 526200, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Zhaoqing First People's Hospital, Zhaoqing, Guangdong 526000, China; 3. Department of Internal Medicine, the People's Hospital of Sihui City, Sihui, Guangdong 526200, China)

Abstract: Objective To study the diagnostic value of urinary neutrophil-associated apolipoprotein (NGAL), kidney injury molecule-1 (KIM-1), serum cystatin-C (Cys-C), serum creatinine (SCr) and glomerular filtration rate (eGFR) in patients with early renal injury in type 2 diabetes mellitus. **Methods** 54 patients with early acute kidney injury (AKI) of type 2 diabetes mellitus admitted to Sihui People's Hospital from August 2016 to February 2018 were selected as AKI group and 50 patients with chronic kidney disease (CKD) as CKD group. Another 50 healthy volunteers were selected as control group. NGAL, KIM-1, Cys-C, Scr and eGFR were detected and compared among the three groups. **Results** The levels of NGAL, KIM-1, Cys-C and Scr in AKI group were higher than those in CKD group, and eGFR was lower than those in CKD group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of NGAL, KIM-1, Cys-C and Scr in AKI group were higher than those in control group, and the levels of eGFR were lower than those in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The levels of NGAL, KIM-1, Cys-C and Scr in CKD

* 基金项目:2016 年广东省肇庆市科技创新指导类项目[肇科(2016)64 号-56]。

作者简介:陈国新,男,副主任技师,主要从事临床检验相关方面的研究。

group were higher than those in control group, and the levels of eGFR were lower than those in control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In AKI group, the levels of NGAL, KIM-1, Cys-C and Scr gradually increased and eGFR gradually decreased in stage 1, stage 2 and stage 3, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The levels of NGAL, KIM-1 and Cys-C in AKI group were positively correlated with SCr ($P < 0.05$). The levels of NGAL, KIM-1 and Cys-C in CKD group were positively correlated with Scr ($P < 0.05$), and it was negatively correlated with eGFR ($P < 0.05$). Course of disease, postprandial blood sugar, KIM-1, Cys-C, Scr and eGFR were independent risk factors for renal injury in type 2 diabetes mellitus. **Conclusion** The combined detection of urine NGAL, KIM-1, serum Cys-C, Scr and eGFR in patients with type 2 diabetes mellitus complicated with renal injury is of great significance in the differential diagnosis of early renal injury in type 2 diabetes mellitus.

Key words: urinary neutrophil-associated apolipoprotein; kidney injury molecule-1; serum cystatin-C; glomerular filtration rate; serum creatinine; type 2 diabetes mellitus

慢性肾损伤主要是由于肾小球滤过率(GFR)下降,引起肾脏组织标志物改变,导致肾损伤^[1]。长期以来,临床上多采用血清尿素、肌酐等指标评估肾损伤程度,但在临床上应用上述指标对早期肾损伤病情的评估并不理想^[2]。近年来,尿液中性粒细胞相关载脂蛋白(NGAL)、肾脏损伤分子-1(KIM-1)、血清胱抑素-C(Cys-C)和肾小球滤过率估计值(eGFR)作为早期肾损伤标志物已应用于临床研究^[3]。因此,本研究对四会市人民医院急性肾损伤患者进行上述指标检测,观察其对急性肾损伤的临床诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取四会市人民医院 2016 年 8 月至 2018 年 2 月收治的 54 例 2 型糖尿病急性肾损伤(AKI)患者作为 AKI 组,50 例慢性肾脏疾病(CKD)患者作为 CKD 组,另选取 50 例健康志愿者作为对照组。AKI 组纳入标准:经检查和诊断符合 2 型糖尿病合并 AKI 诊断标准^[4]的患者;排除标准:(1)近段时间使用免疫制剂、糖皮质激素等进行相关治疗的患者;(2)合并其他严重疾病(如恶性肿瘤、自身免疫性疾病等)的患者。CKD 组纳入标准:经检查和诊断符合 CKD 诊断标准^[5]的患者;排除标准与 AKI 组相同,并且排除 AKI 患者。对照组均为四会市人民医院体检中心健康体检志愿者,排除肾功能及泌尿系功能异常者。AKI 组男 39 例,女 15 例;年龄 29~68 岁,平均(43.8±4.9)岁;AKI 分期:1 期 17 例,2 期 26 例,3 期 11 例;平均空腹血糖(FPG)为(7.6±0.6)mmol/L。CKD 组男 34 例,女 16 例;年龄 28~65 岁,平均(43.2±4.6)岁;平均 FPG 为(5.6±0.9)mmol/L。对照组男 35 例,女 15 例;平均年龄(43.3±4.6)岁;平均 FPG 为(5.7±0.6)mmol/L。3 组研究对象性别、年龄、平均 FPG 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 仪器与试剂 离心机:上海安亭科学仪器厂生产;恒温箱:上海一恒科学仪器有限公司生产;酶标仪:美国赛默飞世尔-MK3;NGAL、KIM-1 试剂盒和相应试剂由美国 R&D 公司生产。

1.2.2 标本采集 所有研究对象入院后采集尿液 5~10 mL,使用无菌管收集。标本采集后送至检验科,离心旋转标本,旋转速度 2 000 r/min,旋转 10 min 后,取上清液放置-20℃冰箱内保存备用。

1.2.3 标志物检测 (1)检测前准备:从冰箱取出待检测标本室温解冻,准备仪器(移液器、医用蒸馏水等)。(2)标志物检测:采用酶标包被的标准品孔中取 10 个孔加入标本和稀释的标本,浓度分别为 6.0、4.0、2.0、1.0、0.5 μg/L,纯稀释液为 0.0 μg/L。设置空白孔和待测样品孔。空白孔稀释至 50 μL,待测样品孔先稀释至 40 μL,然后加待测样品 10 μL。酶标板封膜后,将其置入 37℃室温放置 30 min,采用 30 倍蒸馏水稀释浓缩洗涤液备用。揭去封膜,甩干液体,每孔加满洗涤液,静置后甩干,重复 5 次。洗涤后在每孔(除空白孔)中加入 50 μL 酶标试剂并封膜后在室温放置 30 min,再次进行洗涤操作。每孔均加入 50 μL A、B 显色剂,室温下避光反应 15 min 后加入终止液 50 μL,终止后 15 min 内测量吸光度(OD)值。

1.3 观察指标 对 3 组对象尿液 NGAL、KIM-1 及血清 Cys-C、血肌酐(SCr)及 eGFR 进行检测。检测 AKI 不同分期患者尿液 NGAL、KIM-1、血清 Cys-C、SCr 及 eGFR 表达水平。分析 NGAL、KIM-1、Cys-C 与 SCr、eGFR 的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 统计软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;采用非参数 Pearson 进行相关性分析;采用 Logistic 回归分析法进行回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象各标志物表达水平比较 见表 1。

AKI 组 NGAL、KIM-1、Cys-C 及 SCr 水平高于 CKD 组和对照组,eGFR 低于 CKD 组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);CKD 组 NGAL、KIM-1、Cys-C 及 SCr 水平高于对照组,eGFR 低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 3 组研究对象各标志物表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NGAL($\mu\text{g/L}$)	KIM-1(ng/L)	Cys-C(mg/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	eGFR(mL/min)
AKI 组	54	98.2 $\pm$ 9.6*#	34.2 $\pm$ 6.4*#	4.91 $\pm$ 1.55*#	369.1 $\pm$ 45.2*#	52.8 $\pm$ 10.6*#
CKD 组	50	53.8 $\pm$ 9.4*	19.5 $\pm$ 3.6*	2.86 $\pm$ 0.29*	143.5 $\pm$ 28.9*	69.4 $\pm$ 12.3*
对照组	50	9.6 $\pm$ 0.9	6.8 $\pm$ 1.3	0.95 $\pm$ 0.14	70.4 $\pm$ 16.2	120.6 $\pm$ 20.9
<i>F</i>		1 663.64	511.47	232.54	1 184.84	277.88
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与 CKD 组比较,# $P<0.05$

表 2 AKI 患者不同分期各标志物表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

AKI 分期	<i>n</i>	NGAL($\mu\text{g/L}$)	KIM-1(ng/L)	Cys-C(mg/L)	SCr($\mu\text{mol/L}$)	eGFR(mL/min)
1 期	17	67.2 $\pm$ 13.5*#	28.9 $\pm$ 10.3*#	2.93 $\pm$ 1.14*#	196.1 $\pm$ 35.4*#	75.8 $\pm$ 9.6*#
2 期	26	89.6 $\pm$ 16.8*	36.7 $\pm$ 15.4*	5.84 $\pm$ 1.62*	498.2 $\pm$ 96.4*	61.2 $\pm$ 9.2*
3 期	11	130.5 $\pm$ 28.9	58.4 $\pm$ 16.2	7.94 $\pm$ 2.02	696.5 $\pm$ 181.6	36.9 $\pm$ 8.4
<i>F</i>		38.52	15.80	36.87	79.68	63.56
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:与 3 期比较,* $P<0.05$;与 2 期比较,# $P<0.05$

2.3 AKI、CKD 患者 SCr、eGFR 与 NGAL、KIM-1、Cys-C 相关性分析 见表 3。AKI 组患者 NGAL、KIM-1、Cys-C 水平与 SCr 呈正相关($P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($P<0.05$);CKD 组患者 NGAL、KIM-1、Cys-C 水平与 SCr 呈正相关($P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($P<0.05$)。

2.4 糖尿病肾损伤的多因素 Logistic 回归分析 见表 4。以蛋白尿存在与否,即尿微量清蛋白与尿肌酐比值(UACR) $\geq 30\text{ mg/g}$ 作为 2 型糖尿病患者肾脏损伤的标准,将患者的年龄、病程、餐后血糖、NGAL、KIM-1、Cys-C、SCr 和 eGFR 等纳入 Logistic 回归方

2.2 AKI 患者不同分期各标志物表达水平比较 见表 2。AKI 1、2、3 期患者 NGAL、KIM-1、Cys-C 及 SCr 水平逐渐升高,eGFR 逐渐降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

程进行多因素分析,结果显示,病程、餐后血糖、KIM-1、Cys-C、SCr 和 eGFR 是 2 型糖尿病肾脏损伤的独立危险因素。

表 3 AKI 组和 CKD 组 SCr、eGFR 与 NAGL、KIM-1、Cys-C 相关性分析

组别	NAGL		KIM-1		Cys-C	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
AKI 组	SCr	0.462 <0.05	0.496 <0.05	0.634 <0.05		
	eGFR	-0.483 <0.05	-0.581 <0.05	-0.586 <0.05		
CKD 组	SCr	0.441 <0.05	0.426 <0.05	0.501 <0.05		
	eGFR	-0.392 <0.05	-0.389 <0.05	-0.594 <0.05		

表 4 糖尿病肾损伤的多因素 Logistic 回归分析

分类	β	<i>S. E.</i>	<i>Wald</i>	<i>df</i>	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	
							下限	上限
病程	0.291	0.038	58.381	1.000	<0.001	1.338	1.242	1.442
餐后血糖	0.113	0.035	10.199	1.000	0.002	1.120	1.045	1.201
KIM-1	0.995	0.329	9.137	1.000	<0.001	2.704	1.419	5.154
Cys-C	0.059	0.025	5.345	1.000	0.021	1.061	1.009	1.115
SCr	0.007	0.002	12.409	1.000	<0.001	1.007	1.003	1.011
eGFR	-0.069	0.019	13.645	1.000	<0.001	0.933	0.900	0.968

3 讨 论

急性肾损伤是临床内科常见疾病之一,近年来,随着心血管手术等的增多,AKI 发生率也不断升高,引起专家学者的关注^[6]。AKI 为可逆性损伤,经过及时有效的治疗可进一步防止肾衰竭发生。但 AKI 早期症状并不明显,造成早期诊治困难的问题,使很多患者错过治疗的最佳时机^[7]。

近年来,随着相关标志物的深入研究,发现多种肾损伤标志物,如 NGAL、KIM-1 及 Cys-C 对 AKI 的早期诊断均有重要意义^[8]。NGAL 是脂质运载蛋白家族的一员,多存在于中性粒细胞中,一般呈低表达状态,若上皮细胞受刺激,NGAL 则表达升高,可引起损伤的肾小管上皮细胞中性粒细胞凋亡,从而保护肾组织。KIM-1 属于跨膜蛋白的一种,不在正常肾组织中表达,但肾损伤时,KIM-1 在近曲小管上皮细胞中表达升高。

在肾损伤后 12 h 内可在尿液中检测到 KIM-1 蛋白,因此,KIM-1 表达程度在 AKI 患者中远远高于正常肾组织^[9]。Cys-C 仅经过肾小球滤过清除,是反映 GFR 的标志物^[10]。因此,本研究选择 NGAL、KIM-1 及 Cys-C 进行检测并与传统 SCr、eGFR 进行比较,结果发现,AKI 患者除 eGFR 外,所有指标水平均高于 CKD 组,CKD 组均高于对照组,由此可见,AKI 患者炎性反应相对于 CKD 患者更严重。而在 AKI 不同分期中,3 期患者除 eGFR 外所有指标也均高于 1、2 期 AKI 患者,提示分期越高的 AKI 患者炎性反应越严重,对肾脏损伤越严重,相对应的 eGFR 越低。相关性分析发现,AKI 组患者 NGAL、KIM-1、Cys-C 水平与 SCr 呈正相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$);CKD 组患者 NGAL、KIM-1、Cys-C 水平与 SCr 呈正相关($P < 0.05$),与 eGFR 呈负相关($P < 0.05$)。提示炎性反应越严重,上述指标表达水平越高,肾损伤越严重。eGFR 呈负相关则表明肾损伤越严重,肾小球滤过能力越低。多因素回归分析结果显示,病程、餐后血糖、KIM-1、Cys-C、SCr 和 eGFR 是 2 型糖尿病肾损伤的独立危险因素。

综上所述,2 型糖尿病合并肾损伤患者采用尿液 NGAL、KIM-1、血清 Cys-C、SCr 及 eGFR 多项指标

联合检测,对 2 型糖尿病早期肾损伤的鉴别诊断具有重要意义。

参考文献

- [1] 王露,樊启红. NGAL、KIM-1、Cys-C 对早产儿急性肾损伤的诊断价值[J]. 临床误诊误治,2015,28(10):107-109.
- [2] YANO Y, HATAKEYAMA K. Inflammation and hypertension; new clinical information on pentraxin-3[J]. Anadolu Kardiyol Derg, 2012, 12(4):305-306.
- [3] 张雅丽,崔丽艳,张捷,等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在急性肾损伤中的保护作用[J]. 检验医学,2015,30(1):80-84.
- [4] SOHOTNIK R, NATIV O, ABBASI A, et al. Phosphodiesterase-5 inhibition attenuates early renal ischemia-reperfusion-induced acute kidney injury; assessment by quantitative measurement of urinary NGAL and KIM-1[J]. American J Physiol, 2013, 304(2):1099-1104.
- [5] 穆恩,吕黎新,武子霞,等. 生物学标志物在心功能衰竭早期肾损伤中的诊断价值[J]. 中国中西医结合急救杂志,2016,23(5):545-546.
- [6] VERGOUWEN M D, ILODIGWE D, MACDONALD R L. Cerebral infarction after subarachnoid hemorrhage contributes to poor outcome by vasospasm-dependent and-independent effects[J]. Stroke, 2011, 42(4):924-929.
- [7] 彭兰芬,邓任堂,张少丰,等. NGAL 和 KIM-1 在重症监护室危重患者早期急性肾损伤中的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2013,10(18):2356-2358.
- [8] ABASSI Z, SHALABI A, SOHOTNIK R, et al. Urinary NGAL and KIM-1; biomarkers for assessment of acute ischemic kidney injury following nephron sparing surgery [J]. J Urology, 2013, 189(4):1559-1566.
- [9] WOODSON B W, WANG L, MANDAVA S, et al. Urinary cystatin C and NGAL as early biomarkers for assessment of renal ischemia-reperfusion injury; a serum marker to replace creatinine[J]. J Endourol, 2013, 27(12):1510-1515.
- [10] KWON S H, PARK M Y, JEON J S, et al. KIM-1 expression predicts renal outcomes in IgA nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(3):359-364.

(收稿日期:2018-10-30 修回日期:2018-12-12)