

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.17.022

胱抑素 C 在尿清蛋白阴性的 2 型糖尿病患者中对早期肾病的诊断价值*

刘宋芳¹, 王述进^{1△}, 杨华¹, 牛瑜¹, 马磊¹, 齐婷¹, 张艺¹, 林红²

陕西省西安市第九医院:1. 内分泌科;2. 检验科, 陕西西安 710054

摘要:目的 探讨胱抑素 C(CysC)在尿清蛋白阴性的 2 型糖尿病(T2DM)患者中对早期肾损伤的诊断价值。方法 纳入该院 514 例 24 h 尿清蛋白正常的 T2DM 患者,其中 231 例肾小球滤过率(eGFR)≥90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²(eGFR 正常组),283 例 eGFR<90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²(eGFR 下降组)。测量所有受试者的身高、体质量,计算体质量指数,检测并比较两组的糖化血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、CysC、肌酐、尿素氮、尿酸及 24 h 尿清蛋白水平。结果 514 例 24 h 尿清蛋白正常的 T2DM 患者,有 55.1% 的患者 eGFR<90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,有 3.5% 的患者 eGFR<60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。与 eGFR 正常组比较,eGFR 下降组 CysC 明显升高($P<0.05$),而两组 24 h 尿清蛋白定量水平差异无统计学意义($P>0.05$)。eGFR 与 CysC 呈负相关($r=-0.316, P<0.05$),与 24 h 尿清蛋白无相关性($r=0.052, P=0.246$)。以 eGFR<90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²为肾功能异常标准,24 h 尿清蛋白曲线下面积(0.483)明显小于 CysC 的曲线下面积(0.710)。CysC 的诊断分界点为 0.905 mg/L。结论 糖尿病肾病的早期损伤不仅表现为尿微量清蛋白的升高,还存在一部分尿蛋白阴性的 T2DM 的存在。CysC 对于尿清蛋白阴性的 T2DM 患者的早期肾损伤具有更好的评估和诊断价值。

关键词:糖尿病肾病; 胱抑素 C; 肾小球滤过率**中图分类号:**R589.1**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2019)17-2500-04

糖尿病肾病(DN)是糖尿病的主要微血管并发症,以持续蛋白尿及肾小球滤过率(eGFR)降低为特征,可导致慢性肾脏疾病及终末期肾衰竭^[1]。早期 DN 常因自觉症状不明显而被患者忽略,一旦出现双下肢水肿等明显症状时可能已经错过了最佳的治疗时机。因此,2007 年《美国糖尿病及慢性肾脏病临床实践指南》建议糖尿病患者应该每年常规进行 DN 筛查,2 型糖尿病(T2DM)在确诊后就应立即开始筛查微量^[2]。目前临床上广泛采用微量清蛋白尿筛查早期 DN。但是,有研究显示在肾功能中度受损的 T2DM 患者中,有相当部分 T2DM 患者尿清蛋白排泄正常^[3]。因此寻找更早期预测 DN 发生的标记物十分重要。

血清胱抑素 C(CysC)作为内源性类别的标志物,可灵敏地反映 eGFR,其来源稳定,即使在炎症情况下也不会对血清 CysC 的生成速率产生影响。在肾脏发生轻微损伤时,会使 CysC 水平升高,且病情越严重 CysC 水平越高。这些都表明 CysC 在评估肾功能损伤中的优势。但是,它是否能比尿微量清蛋白更早地预测 T2DM 患者肾损伤的情况,目前尚无研究证明。本研究旨在明确尿清蛋白阴性 T2DM 患者的肾功能情况,以及 CysC 在这些患者中能否更早地预测肾功

能的早期损伤,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 6 月至 2017 年 12 月在本院内分泌科门诊及住院诊治的 T2DM 患者 514 例,其中,男 301 例、女 213 例,平均年龄(56.10±11.82)岁,平均体质量指数(BMI)为(24.45±3.21)kg/m²。纳入标准:(1)符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 版)》中糖尿病诊断标准的 T2DM 患者;(2)年龄 18~70 岁,24 h 尿微量清蛋白<30 mg;(3)自愿参加本研究,并签署知情同意书。排除标准:患有免疫系统疾病、血液系统疾病、恶性肿瘤、甲状腺疾病、严重感染、风湿、心血管疾病、肝脏疾病、药物损伤及其他原因所引起的肾脏疾病。

1.2 方法

1.2.1 分组方法 按照《美国肾脏病患者预后及生存质量(KDOQI)指南》的标准,将慢性肾病分为 5 期^[2],1 期 eGFR≥90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,2 期 eGFR 为 60~<90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,3 期 eGFR 为 30~<60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,4 期 eGFR 为 15~<30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,5 期 eGFR<15 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。按照 eGFR 的结果,将患者分为 2 组:eGFR≥90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²为 eG-

* 基金项目:陕西省科学技术研究发展计划项目(2016SF-228)。

△ 通信作者,E-mail:Wangsj_61@163.com。

FR 正常组(231 例), eGFR < 90 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 为 eGFR 下降组(283 例)。

1.2.2 资料收集 由经过培训的专业医务人员详细询问病史, 包括病程、糖尿病家族史、既往史等。在空腹状态下, 受试者轻便着衣并脱鞋, 测量受试者的体质量、身高, 计算 BMI。

1.2.3 采血及检测 所有受试对象隔夜空腹 12 h 以上采血, -20 °C 冰箱保存, 统一检测血糖、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)、CysC、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)等; 所有受试者留 24 h 尿液, 检测 24 h 尿清蛋白。CysC 试剂盒采购于宁波美康生物科技股份有限公司。采用东芝 TBA-FX8 全自动生化分析仪检测血浆 CysC 等生化指标水平。

1.2.4 相关公式 男性 eGFR = 186 × 血肌酐(mg/dL) - 1.154 × 年龄(岁) - 0.203; 女性 eGFR = 186 × 血肌酐(mg/dL) - 1.154 × 年龄(岁) - 0.203 × 0.742。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立 *t* 检验, 计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验, 采用 Pearson 相关分析, CysC 的诊断价值采用 ROC 曲线分析。检验水准取双侧 $\alpha = 0.05$, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 24 h 尿清蛋白正常糖尿病患者的一般资料比较 514 例 T2DM 患者中有 55.1% (283/514) 的 eGFR < 90 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻², 有 3.5% (18/514) 的 eGFR < 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²。两组的平均年龄、性别、BMI、HbA1c、TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 等比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

项目	eGFR 正常组 (n=231)	eGFR 下降组 (n=283)
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	54.59 ± 12.07	58.53 ± 11.87
性别(男/女, n/n)	132/99	169/114
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	24.56 ± 3.76	24.29 ± 2.96
HbA1c($\bar{x} \pm s$, %)	9.11 ± 2.34	8.92 ± 2.36
TC($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	4.40 ± 1.03	4.42 ± 1.22
TG($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.01 ± 1.59	1.89 ± 1.51
HDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	1.03 ± 0.26	1.07 ± 0.26
LDL-C($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	2.65 ± 0.77	2.63 ± 0.79

2.2 两组间肾脏功能指标比较 与 eGFR 正常组相比, eGFR 下降组 Cr、BUN、CysC 水平明显升高 ($P <$

0.05), 而两组 24 h 尿蛋白定量、尿酸水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 两组肾脏功能指标的比较

项目	eGFR 正常组 (n=231)	eGFR 下降组 (n=283)
Cr(mg/L)	0.73 ± 0.13	0.94 ± 0.14 *
BUN(mmol/L)	5.13 ± 1.55	5.85 ± 1.69 *
UA(μmol/L)	284.41 ± 81.65	291.61 ± 90.13
24 h 尿清蛋白(mg)	11.33 ± 7.18	10.66 ± 7.15
CysC(mg/L)	0.81 ± 0.17	0.97 ± 0.26 *

注: 与 eGFR 正常组比较, * $P < 0.05$

2.3 eGFR 与 CysC、24 h 尿清蛋白、BUN、UA 的相关性分析 eGFR 与 CysC、BUN 呈负相关 ($r = -0.316, -0.214, P < 0.05$); eGFR 与 24 h 尿清蛋白、UA 无相关性 ($r = 0.052, -0.042, P > 0.05$)。

2.4 24 h 尿清蛋白、CysC 的 ROC 曲线分析 以 eGFR < 90 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻² 为肾功能异常标准, 24 h 尿清蛋白曲线下面积(0.483)明显小于 CysC 的曲线下面积(0.710)。根据 CysC 曲线下面积计算 CysC 的诊断分界点为 0.905 mg/L, 其敏感度为 0.608, 特异度为 0.732。见图 1。

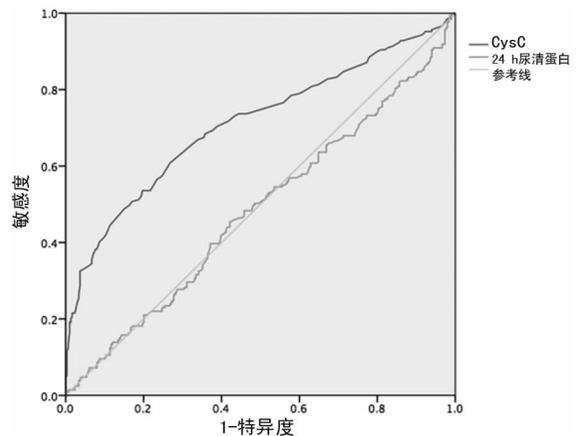


图 1 24 h 尿清蛋白、CysC 的 ROC 曲线

3 讨 论

DN 是糖尿病主要的微血管病变之一, 早期诊断非常重要。目前, 肾脏穿刺在 DN 的早期诊断中并没有得到广泛应用, 早期诊断主要依靠尿清蛋白的检测。近年来有研究发现, 尿清蛋白排泄率的 < 30 mg/24 h 时, 其肾脏功能也可能存在较严重的损伤^[4-5]。本研究结果也提示, 在 24 h 尿清蛋白定量正常的情况下, 仍然有 55.1% 的糖尿病患者 eGFR < 90 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻², 甚至有 3.5% 的患者的 eGFR < 60 mL · min⁻¹ · 1.73 m⁻²。这都充分显示了单用尿清蛋白系列检查进行 DN 筛查的不足。

经典 DN 自然病程表现为首先出现 eGFR 增加,

后逐渐出现尿微量清蛋白,随着尿蛋白的增加逐渐出现肾功能下降,并最终进展至终末期肾病。近年来,随着对糖尿病研究的深入,学者发现糖尿病患者的肾脏病理表现呈现异质性,部分患者表现为不伴尿蛋白的肾功能下降,称为“尿蛋白阴性的 DN 疾病”^[6-7]。与经典 DN 的发现过程相似,此类患者也首次于 1 型糖尿病中描述,此后,T2DM 中尿蛋白阴性的 DN 也引起了学者的重视。2002 年,在美国社区人群进行的流行病学调查显示,T2DM 患者中此种尿蛋白阴性的 DN 发生率不低^[8]。目前已有多项关于 T2DM 患者中尿蛋白阴性的 DN 的研究,这些研究显示此类 DN 患者进展至终末期肾病的风险和发生心血管不良事件的风险均较高^[9-11]。因此,对于尿蛋白阴性的 DN 患者,寻找其他标志物以更好地反映早期肾损伤,对阻止或延缓 DN 的发展十分必要。

eGFR 是国际上用来划分慢性肾病的重要指标,在临床上多采用^{99m}Tc-DTPC、碘他拉酸钠等肾小球滤过型放射性药物进行肾动态显像估算 eGFR 值,但由于放射性显像价格昂贵且操作繁琐,限制了其在临床上的普遍使用。因此,2002 年《美国肾脏病患者预后及生存质量(KDOQI)指南》提出临床中可用简化 MDRD 方程以方便临床上估算患者的 eGFR。

近来越来越多研究发现,CysC 是一种更好地反映 eGFR 的理想指标^[12-13]。因为 CysC 是一种小分子血清蛋白,相对分子质量为 1.3×10^4 ,可以抑制胱氨酸蛋白酶,能够自由通过肾小球滤过膜,故循环中的 CysC 可经肾小球自由滤过,且被近曲小管重吸收并完全代谢,无肾小管分泌。另外,研究还发现它在血液中的水平不受性别、年龄、饮食、炎症、血脂水平和肝脏疾病等干扰。国内外的研究结果也显示,CysC 在 DN 早期即表现出明显的升高^[14-15]。这些结果都显示 CysC 具有发现早期 DN 损伤的临床优势。

本研究结果显示,与 eGFR 正常组相比,eGFR 下降组 sCr、Urea、CysC 明显升高,而两组 24 h 尿蛋白定量、UA 水平却无明显差别。相关性分析也显示,eGFR 与 CysC、UA 呈负相关,与 24 h 尿清蛋白无相关性。以 $eGFR < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 为肾功能异常标准,24 h 尿清蛋白曲线下面积也明显小于 CysC 的曲线下面积。这些结果都充分说明,对于尿蛋白阴性的 T2DM 患者,CysC 水平可以更为准确地反映患者早期肾损伤的情况。同时,笔者根据 CysC 曲线下面积计算 CysC 的最佳诊断分界点为 0.905 mg/L。希望这个数值能够在早期诊断 DN 的工作中起到一定的参考作用。

综上所述,DN 的早期损伤不仅表现为尿微量清蛋白的升高,还存在一部分尿蛋白阴性的 DN 的存

在。CysC 对于尿清蛋白阴性的 T2DM 患者的早期肾损伤具有更好的评估和诊断价值。因此,在临床工作中需要结合尿微量清蛋白、CysC、eGFR 的情况来评估 T2DM 患者的早期肾损伤情况。

参考文献

- [1] PICCOLI G B, GRASSI G, CABIDDU G, et al. Diabetic kidney disease: a syndrome rather than a single disease [J]. *Rev Diabet Stud*, 2015, 12(1/2): 87-109.
- [2] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for diabetes and chronic kidney disease [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(Suppl 2): S12-S54.
- [3] 顾红霞, 秦利, 石群, 等. 不同肾小球滤过率评估方程在 2 型糖尿病患者中的适用性 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10): 839-842.
- [4] NATITA T, FUJITA H. Glycemic control reverses increase in urinary excretions of immunoglobulin and ceruloplasmin in type 2 diabetic patients with normoalbuminuria [J]. *Home Metab Res*, 2011, 33: 370-378.
- [5] POLWATTA L G, SARATH L, THILAK P W, et al. Prevalence of normoalbuminuric renal insufficiency and associated clinical factors in adult onset diabetes [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19: 200-208.
- [6] NORRIS K C, SMOYER K E, ROLLAND C, et al. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: a systematic literature review [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 36-49.
- [7] LAMACCHIA O, VIAZZI F, FIORETTO P, et al. Normoalbuminuric kidney impairment in patients with T1DM: insights from annals initiative [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2018, 10: 60-67.
- [8] KRAMER H J, NGUYEN Q D, CURBAN G, et al. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus [J]. *JAMA*, 2003, 289: 3273-3277.
- [9] HYE W L, JO A R, DONG W Y, et al. Prevalent rate of nonalbuminuric renal insufficiency and its association with cardiovascular disease event in korean type 2 diabetes [J]. *Endocrinol Metab*, 2016, 31(4): 577-585.
- [10] PALSSON R, PATEL U D. Cardiovascular complications of diabetic kidney disease [J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2014, 21: 273-280.
- [11] PENNO G, SOLINI A, BONORA E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes [J]. *J Hypertens*, 2011, 29(9): 1802-1809.
- [12] 杨彩娟, 黄启亚, 钟国权, 等. 血清胱抑素 C、B 型利钠肽、尿微量白蛋白/肌酐比值联合测定在 2 型糖尿病并糖尿

病肾病的应用[J]. 中国临床研究, 2013, 26(6): 541-542.

[13] 韩颖, 李素芬, 刘艳. 血清胱抑素 C 与糖尿病肾病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2014, 34(3): 207-210.

[14] ASSAL H S, TAWFEEK S, RASHEED E A, et al. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus[J]. Clin

Med Insights Endocrinol Diabetes, 2013, 6: 7-13.

[15] 林燕霞, 郭健英, 黄琼. 血清胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的价值探讨[J]. 现代诊断与治疗, 2017, 28(19): 3697-3699.

(收稿日期: 2019-02-10 修回日期: 2019-04-28)

• 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2019.17.023

急诊科医护人员在急救胸外心脏按压质量的评价*

魏娇娇¹, 潘璐意^{1△}, 万光明¹, 刘晓芯²

上海市胸科医院/上海市交通大学附属胸科医院: 1. 急诊科; 2. 护理部, 上海 200030

摘要:目的 评价急诊科医护人员在急救胸外心脏按压的质量。方法 选取该院 53 例急诊科医护人员作为研究对象, 其中医生 15 例和护士 38 例。采用高级复苏模型、计算机技能报告系统监测急诊科医护人员胸外心脏按压疲劳时间、按压定位、按压频率、按压幅度、胸壁回弹, 并进行分析。结果 按压定位的完全正确率最高(60.76%), 其次为较差(17.72%)、较好(12.66%); 按压完全回弹的完全正确率最高(43.04%), 其次为较好(22.78%)、中等(20.75%); 按压幅度 ≥ 5 cm 完全不正确为 56.96%, 较差为 34.18%。急诊科医生组疲劳时间明显多于护士组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 两组定位正确的次数、按压平均频率、频率 ≥ 100 次/分钟次数、按压幅度 ≥ 5 cm 次数及胸壁完全回弹次数比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。定位与按压姿势准确率在年龄、职称方面医护人员比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 定位准确率在性别之间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 按压姿势准确率中男性准确率低于女性, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 心肺复苏为所有人员均应掌握的基本急救技能, 医护人员应按照心肺复苏指南进行心肺复苏急救培训, 保持正确的按压姿势, 着重实践操作培训; 医院引进先进的监测反馈技术及高级仿真模拟人, 对薄弱环节进行重点培训, 有利于提高急救胸外心脏按压质量。

关键词: 急诊科; 急救; 心肺复苏; 质量评价

中图分类号: R459.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2019)17-2503-03

心搏骤停是临床急危病症之一, 一旦心搏骤停 4~6 min 后脑细胞将会受到严重损伤, 严重威胁患者生命安全^[1-3]。因此在心搏停止后 5 min 内进行有效心肺复苏(CPR), 恢复脑细胞供氧, 进而恢复脑功能; 胸外按压原理是压力直接作用于心脏使其产生压力, 正确的按压能够产生 60~80 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa) 动脉收缩压, 有利于脑和心肌恢复供氧^[4-8]。因此, 正确的胸外按压在 CPR 过程中具有重要意义。急诊科属于急危重症患者聚集最多的科室, 因此, 本研究参照《美国心脏协会心肺复苏及心血管急救指南》^[9](简称《指南》) 利用高级复苏模型、计算机技能报告系统, 以本院急诊科医护人员作为研究对象, 探讨急诊科医护人员在急救胸外心脏按压的质量, 并提出提高培训效果的干预措施。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院急诊科医护人员 53 例作

为研究对象。纳入标准: (1) 受试者已取得执业资格; (2) 受试者年龄 ≥ 18 岁; (3) 受试者自愿参加此项研究; (4) 医护人员知情并签署知情同意书。排除标准: (1) 受试者处于妊娠期; (2) 受试者有腰椎手术史。53 例急诊科医护人员, 其中医生 15 例和护士 38 例; 男 16 例, 女 37 例, 年龄 21~47 岁; 初级职称 38 例, 中级职称 10 例, 高级职称 5 例; 本科及以下 45 例, 硕士 8 例。本研究经本院伦理会审核并通过。

1.2 方法 受试者均采用高级复苏模型, 在计算机技能报告系统监测下, 参照《指南》要求, 在高级复苏模型上实施单人徒手胸外心脏按压 2 min, 操作结束后, 打印按压曲线图, 记录每位受试者胸外心脏按压 6 项指标: 按压疲劳时间、按压定位、按压频率 ≥ 100 次/分钟正确率、按压幅度、按压幅度正确率和胸壁回弹率。以上指标均由计算机系统自动采集。

评价指标: 参照《指南》中规定按压间断不能超过

* 基金项目: 上海市胸科医院科技发展基金(YZ16-H06)。

△ 通信作者, E-mail: 13701797758@163.com。