

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.05.020

血清 CysC、RBP 和尿 NAG、GAL 检测对早期糖尿病肾病的诊断价值

张俊平,李 峰[△],刘伟杰,王 娜,高 爽
河北省保定市容城县人民医院检验科,河北保定 071700

摘 要:**目的** 探讨血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP),以及尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、β-D 半乳糖苷酶(GAL)检测对早期糖尿病肾病的诊断价值。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2018 年 9 月该院收治的 132 例糖尿病肾病患者为研究对象,根据患者尿清蛋白定量水平分为 3 组,观察组 1(44 例)为正常尿清蛋白,观察组 2(44 例)为微量尿清蛋白,观察组 3(44 例)为大量尿清蛋白;另选 44 例同期健康体检者为对照组。比较各组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平;计算各指标单独及联合检测诊断糖尿病肾病的诊断符合率。**结果** 对照组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平均低于观察组 1、2、3($P<0.05$);观察组 1 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平均低于观察组 2、3($P<0.05$);观察组 2 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平均低于观察组 3 ($P<0.05$)。各观察组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 4 项联合检测的诊断符合率高于各指标单独检测;观察组 3 各指标单独及联合检测的诊断符合率均高于观察组 1、2($P<0.05$);观察组 2 各指标单独及联合检测的诊断符合率均高于观察组 1($P<0.05$)。**结论** 糖尿病患者 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平随着尿清蛋白定量的增加逐渐升高,且各指标单独及联合检测诊断糖尿病肾病的符合率也随肾功能损伤程度增加而逐渐升高。

关键词:糖尿病; 糖尿病肾病; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; 视黄醇结合蛋白; N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶; β-D 半乳糖苷酶

中图法分类号:R587.1 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2020)05-0640-04

The diagnostic value of serum CysC, RBP, urine NAG and GAL in patients with early diabetic nephropathy

ZHANG Junping, LI Feng[△], LIU Weijie, WANG Na, GAO Shuang
Department of Clinical Laboratory, Rongcheng County People's Hospital,
Baoding, Hebei 071700, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum cystatin C (Cys-C), retinol binding protein (RBP), urine N-acetyl-β-D glucosidase (NAG), β-D galactosidase (GAL) in early diabetic nephropathy. **Methods** A total of 132 diabetic nephropathy patients admitted to the hospital from September 2017 to September 2018 were selected as the research cases. The patients were divided into 3 groups according to the levels of urine albumin, the observation group 1 ($n=44$) was normal urine albumin, the observation group 2 ($n=44$) was microalbumin, and the observation group 3 ($n=44$) was a large amount of urine albumin; another 44 healthy cases at the same period were selected as the control group. The levels of Cys-C, RBP, NAG and GAL in each group were compared, and the diagnostic coincidence rate of each index was calculated. **Results** The levels of Cys-C, RBP, NAG and GAL in the control group were lower than those in the observation group 1, 2 and 3 ($P<0.05$); the levels of Cys-C, RBP, NAG and GAL in the observation group 1 were lower than those in the observation group 2 and 3 ($P<0.05$); the levels of Cys-C, RBP, NAG and GAL in the observation group 2 were lower than those in the observation group 3 ($P<0.05$). The diagnostic compliance rates of the 4 combined detection of Cys-C, RBP, NAG and GAL in each observation group were higher than those of separated detection. The diagnostic compliance rates of the indicators in the observation group 3 separated and combined detection were higher than those in the observation group 1 and 2 ($P<0.05$); the diagnostic compliance rates of the indicators in the observation group 2 separated and combined detection were higher than those in the observation group 1 ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of Cys-C, RBP, NAG and GAL in diabetic patients gradually increase with the increase of urinary albumin quantification, and the diagnostic compliance rate of the separated and combined detection of each indicator in the diagnosis of diabetic nephropathy also increase with the degree of renal damage.

作者简介:张俊平,男,副主任技师,主要从事临床生化检验方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: happyzjp88@163.com。

Key words:diabetes; diabetic nephropathy; cystatin C; retinol binding protein; N-acetyl-β-D glucosidase; β-D galactosidase

糖尿病患者因机体长期处于高血糖环境中,导致各器官均可能因慢性损害而出现功能障碍^[1]。肾功能损伤是糖尿病常见的并发症之一,肾脏体积增大、肾小球功能亢进为肾功能受损的早期表现,随着病情进展,患者会逐渐出现持续性蛋白尿和肾衰竭,严重威胁患者的生活质量和健康^[2]。然而,早期肾功能受损起病隐匿,多在患者出现明显蛋白尿或水肿时才被察觉,但此时已处于临床症状不可逆转期,错过了最佳干预时机^[3]。因此,借助多种检查手段或新型生化因子帮助临床医师发现糖尿病患者早期肾损伤,具有重要的临床意义。本研究分析了血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP),以及尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、β-D 半乳糖苷酶(GAL)检测对糖尿病患者早期肾功能损伤的诊断价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 9 月至 2018 年 9 月本院收治的 132 例糖尿病肾病患者为研究对象,根据尿清蛋白定量水平分为 3 组,每组均 44 例。观察组 1 为正常尿清蛋白(<30 mg/24 h),其中男 26 例,女 18 例;年龄 35~60 岁,平均(42.08±5.92)岁;病程 1~11 年,平均(3.21±0.83)年。观察组 2 为微量尿清蛋白(30~<300 mg/24 h),其中男 28 例,女 16 例;年龄 36~61 岁,平均(45.23±6.04)岁;病程 1~11 年,平均(3.11±0.72)年。观察组 3 为大量尿清蛋白(≥300 mg/24 h),其中男 30 例,女 14 例;年龄 34~59 岁,平均(43.88±6.11)岁;病程 1~11 年,平均(3.15±0.77)年。另选 44 例同期健康体检者为对照组,其中男 22 例,女 22 例;年龄 33~60 岁,平均(44.42±6.61)岁。纳入标准:(1)观察组患者均符合糖尿病肾病的相关诊断标准^[4];(2)临床资料完整者;(3)研究对象同意进行该项研究并签署知情同意书;(4)依从性强,能配合相关检查者。排除标准:(1)合并酮症酸中毒、高血压、甲状腺功能亢进、结核、其他原因导致的肾脏疾病、心功能不全、肿瘤及近期感染

者;(2)精神疾病者;(3)合并其他类型糖尿病并发症者;(4)妊娠期或哺乳期女性;(5)同时参与其他药物研究者。4 组研究对象年龄、性别等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),有可比性。本研究经本院伦理委员会批准。

1.2 方法 所有研究对象行相关检查前均常规禁食 8 h,清晨空腹抽取肘静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心 5 min,取上层血清,于-20℃下保存,采用免疫透射比浊法检测血清 Cys-C、RBP 水平。同时,留取晨尿 10 mL,1 000 r/min 离心 5 min,取上清液,采用速率法检测 NAG、GAL 水平。上述指标均采用贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪进行检测,操作过程均按照规范严格进行。

1.3 观察指标 比较各组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平;计算各观察组上述各指标单独及联合检测诊断糖尿病肾病的诊断符合率。各指标阳性结果判定标准:Cys-C>1.25 mg/L、RBP>70.00 mg/L、NAG>22.00 U/gcr、GAL>13.50 U/gcr;4 项联合检测阳性结果判定;4 项中有一项为阳性即判定为阳性结果。诊断符合率=阳性检出例数/总例数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验;计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平比较 4 组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);其中对照组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平均低于观察组 1、2、3($P<0.05$);观察组 1 上述各指标水平均低于观察组 2、3($P<0.05$);而观察组 2 上述各指标水平均低于观察组 3($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys-C(mg/L)	RBP(mg/L)	NAG(U/gcr)	GAL(U/gcr)
对照组	44	0.67±0.03	31.76±1.31	13.01±0.25	7.20±0.91
观察组 1	44	0.85±0.14 [*]	40.76±6.53 [*]	16.77±5.15 [*]	10.21±3.29 [*]
观察组 2	44	1.39±0.13 ^{*△}	69.77±7.48 ^{*△}	29.90±9.25 ^{*△}	12.26±1.54 ^{*△}
观察组 3	44	1.87±0.46 ^{*△#}	97.43±13.11 ^{*△#}	39.19±12.63 ^{*△#}	14.26±4.83 ^{*△#}
<i>F</i>		95.944	387.429	61.112	14.178
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^{*} $P<0.05$;与观察组 1 比较,[△] $P<0.05$;与观察组 2 比较,[#] $P<0.05$ 。

表 2 各观察组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 诊断符合率比较[n(%)]

分组	n	Cys-C	RBP	NAG	GAL	4 项联合
观察组 1	44	6(13. 64)	6(13. 64)	7(15. 91)	7(15. 91)	10(22. 73)
观察组 2	44	29(65. 91) *	24(54. 55) *	26(59. 09) *	28(63. 64) *	33(75. 00) *
观察组 3	44	40(90. 91) *△	37(84. 09) *△	35(79. 55) *△	39(88. 64) *△	41(93. 18) *△
χ ²		55. 764	44. 071	36. 792	34. 638	50. 875
P		<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001	<0. 001

注：与观察组 1 比较，* P<0. 05；与观察组 2 比较，△ P<0. 05。

2.2 各观察组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 诊断符合率比较 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 单独及联合检测诊断糖尿病肾病的诊断符合率在各观察组中比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);其中观察组 3 各指标单独及联合检测的诊断符合率高于观察组 1、2,差异均有统计学意义($P<0.05$);观察组 2 各指标单独及联合检测的诊断符合率高于观察组 1,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各观察组 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 4 项联合检测的诊断符合率均高于各项单独检测的诊断符合率。见表 2。

3 讨 论

糖尿病为常见慢性疾病之一,临床表现为多饮、多尿、多食、消瘦(多见于 1 型糖尿病)、疲乏无力或肥胖(多见于 2 型糖尿病)^[5]。当前高热量的饮食和缺乏运动的生活方式导致我国糖尿病发病率不断升高,有研究报道,我国糖尿病患者超过 1 亿例,位居世界首位^[6]。糖尿病肾病是糖尿病常见并发症之一,当其进展到症状明显时,肾功能损伤多已不可逆转。此外,严重的肾脏功能受损治疗难度大,且治疗方法局限,因此,如何辨别糖尿病患者早期肾功能损伤,并采取有效的干预措施是当前临床医生面临的重点问题。传统的糖尿病肾病检测方法多以检测尿清蛋白、血尿素氮、肌酐等生化指标为主,但上述指标敏感性较低,且多在肾功能受损较严重的患者中才能检出^[7],这导致临床医生不能及早辨别早期肾功能受损。随着对糖尿病肾病发病机制研究的逐渐深入,目前认为,多元醇代谢通路、炎性反应、氧化应激及肾脏血流动力学改变与糖尿病肾病的发病密切相关^[8],其中多种细胞因子因肾脏功能的异常而出现不同程度的表达,这为发掘新型检测指标提供了依据。

Cys-C 由有核细胞产生,分子量较低,可经肾小球滤过并在肾小管内分解,在血液中水平较为恒定,且不受受试者年龄、性别、血脂水平等因素影响,具有较高的稳定性。在肾脏滤过功能下降的患者血清中可检测出高水平 Cys-C,因此,临床常将 Cys-C 作为判断肾小球滤过率(GFR)的理想指标。段红艳等^[9]研究发现,当 GFR 出现轻、中度改变时,Cys-C 具有更高的敏感性和准确性。RBP 主要由肝细胞合成,为维生素

A 自肝细胞转运至上皮细胞信号通路中的重要信息分子,血浆中 RBP 多结合成高分子复合物,而活化后的 RBP 游离于血浆中,可通过肾小球滤过而被肾小管吸收分解,使其在血液中的检出水平很低;而肾小管受损患者对游离的 RBP 吸收分解有限,导致血液中 RBP 贮积,在血清中能检测出较高水平,因此 RBP 水平升高可作为判断肾小管损伤的血清学指标^[10]。NAG 是广泛存在于近肾小管上皮细胞的大分子溶酶体,其不能通过肾小球滤过膜,因此健康人尿液中检出率很低。然而,当肾小管上皮细胞受损、变性、坏死、脱落时,细胞内的 NAG 可释放至尿液中,表现为尿 NAG 水平升高。GAL 同 NAG 类似,为溶酶体酸性水解酶,以肾小管附近含量最为丰富,正常机体中其尿液检出量低,但在肾盂肾炎、肾小球肾炎、肾小管坏死及肾移植排异期时其水平显著升高^[11],为肾脏修复的敏感性指标。Cys-C、RBP、NAG、GAL 水平均不同程度地反映肾小球、肾小管损伤,各因子在高血压相关肾病、化疗后肾损伤、肾衰竭等肾脏相关疾病中均有一定的指导意义。基于糖尿病肾脏微血管病变机制,笔者认为这些因子可能有助于临床识别早期肾功能受损。在本研究中,与健康体检者相比,糖尿病肾病患者 Cys-C、RBP、NAG、GAL 水平均显著升高,与周伟等^[12]研究结果类似,且在糖尿病肾病患者间比较发现,肾脏受损程度越重(即尿清蛋白量越多),各指标水平升高越显著;且 4 项指标单独及联合诊断的符合率也随肾脏受损程度的加重逐渐提高,观察组 3 患者 4 项指标的联合诊断符合率达 93.18%。因此,可将 Cys-C、RBP、NAG、GAL 作为糖尿病患者早期肾功能受损的检测指标。但值得注意的是,Cys-C、RBP、NAG、GAL 的诊断作用有限,在尿清蛋白正常的糖尿病肾病患者中,其诊断效率较低,因此,临床除增加新型指标的检测外,还需寻求其他检测手段以提高诊断的准确性。

综上所述,糖尿病患者 Cys-C、RBP、NAG 及 GAL 水平随尿清蛋白定量的增加逐渐升高;且各指标单独及联合诊断糖尿病肾病的符合率也随肾损伤程度增加而逐渐升高,其中以 4 项联合检测的诊断符合率最高;临床上对糖尿病患者进行(下转第 646 页)

做到早诊断、早治疗。

参考文献

[1] 梁伟,管世鹤,周强,等. 儿童社区获得性肺炎支原体感染的流行病学分析[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(21):2708-2711.

[2] 赵悦彤. 肺炎支原体肺炎常见远期并发症的研究进展[J]. 国际儿科学杂志,2019,46(1):36-39.

[3] JAIN S,WILLIAMS D J,ARNOLD S R,et al. Community-acquired pneumonia requiring hospitalization among U. S. children[J]. N Engl J Med,2015,372(9):835-845.

[4] 中华医学会儿科分会呼吸学组,《中华实用儿科临床杂志》编辑委员会. 儿童肺炎支原体肺炎诊治专家共识(2015 年版)[J]. 中华实用儿科临床杂志,2015,30(17):1304-1307.

[5] 廖克淮,韦海林,韦海深,等. 儿童社区获得性肺炎病原体分布与临床用药分析[J/CD]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(10):3-5.

[6] 宋明,赵芝娜,徐慰倬,等. 肺炎支原体感染实验室检测的研究进展[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(11):887-893.

[7] 游永强,傅健钊,刘勇波,等. 间接免疫荧光法与被动凝集法对儿童肺炎支原体感染的诊断价值比较[J]. 医学检验与临床,2018,29(5):18-20.

[8] 王良玉,辛德莉. 肺炎支原体感染实验室诊断的研究进展[J]. 传染病信息,2017,30(1):51-55.

[9] 夏红灯,胡天钰,徐恩君,等. 380 例呼吸道感染患儿肺炎支原体检测结果分析[J]. 安徽医学,2018,39(5):513-

515.

[10] 张文超,赵梦川,冯志山,等. 被动颗粒凝集法检测 MP 抗体效价和胶体金法联合检测 MP-IgM、MP-IgG 抗体在儿童支原体肺炎中的应用价值[J]. 河北医科大学学报,2018,39(9):1058-1066.

[11] 何雯,毕良学. 2009—2014 年 7934 例儿童肺炎支原体感染流行病学特征分析[J]. 安徽医药,2015,36(8):948-950.

[12] 罗建峰,吴华杰,曾明华,等. 2015—2016 年西安地区儿童肺炎支原体下呼吸道感染的流行病学分析[J]. 现代检验医学杂志,2017,32(4):137-139.

[13] ZHU Y G,TANG X D,LU Y T,et al. Contemporary situation of community-acquired pneumonia in China;a systematic review[J]. J Transl Int Med,2018,6(1):26-31.

[14] MIYASHITA N,KAWAI Y,AKAIKE H,et al. Influence of age on the clinical differentiation of atypical pneumonia in adults[J]. Respiriology,2012,17(7):1073-1079.

[15] 张好良,冯倚帆. 2015 年徐州市某综合医院儿童肺炎支原体 IgM 抗体结果分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(10):1396-1398.

[16] 林洁. 福州地区住院儿童肺炎支原体抗体检测结果分析[J]. 实验与检验医学,2017,35(3):393-405.

[17] 李晶,刘晓阳,黄慧桃,等. 大庆市儿童肺炎支原体流行病学调查[J]. 中国伤残医学,2011,19(3):168-170.

(收稿日期:2019-07-25 修回日期:2019-10-12)

(上接第 642 页)

肾功能检测时,建议分析 4 项指标联合检测的结果,有助于早期诊断肾功能损伤。

参考文献

[1] GREGG E W,SATTAR N,ALI M K. The changing face of diabetes complications[J]. Lancet Diabetes Endocrinol,2016,4(6):537-547.

[2] JHA J C,BANAL C,CHOW B S,et al. Diabetes and kidney disease:role of oxidative stress[J]. Antioxid Redox Signal,2016,25(12):657-684.

[3] 詹鹏飞,肖俊锐,袁云燕. 糖尿病肾病早期诊断指标的前瞻性筛选研究[J]. 检验医学与临床,2016,13(16):2238-2241.

[4] 中华医学会儿科学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中国糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.

[5] 葛永纯,谢红浪,徐峰,等. 正常白蛋白尿糖尿病患者的临床表现及肾组织损伤[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志,2016,25(3):201-207.

[6] 廖涌. 中国糖尿病病的流行病学现状及展望[J]. 重庆医科

大学学报,2015,39(7):1042-1045.

[7] LIU J J,LIU S,WONG M D,et al. Urinary haptoglobin predicts rapid renal function decline in Asians with type 2 diabetes and early kidney disease[J]. J Clin Endocr Metab,2016,101(10):3794-3802.

[8] 余翠,熊钱颖,王李卓,等. 糖尿病肾病的发病机制及治疗进展[J]. 医学综述,2015,20(21):3944-3947.

[9] 段红艳,谭凤娇. 血清 Cys-C 和 Hcy 联合检测对 2 型糖尿病肾病早期诊断的价值及其与氧化应激的关系[J]. 海南医学院学报,2015,21(5):657-659.

[10] XIA Y,LI J,LI S,et al. Clinical value of urinary retinol binding protein in ascites due to cirrhosis[J]. Exp Ther Med,2017,14(5):5228-5234.

[11] 刘培培,马飞,李兴翠,等. 尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶、β₂ 微球蛋白对 2 至 4 期慢性肾病患者的临床意义[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(4):262-264.

[12] 周伟,张珏,陈建中. 2 型糖尿病患者联合检测尿 mAlb/Cr、NAG、RBP 和血 Cys-c 的意义[J]. 临床输血与检验,2015,17(6):486-488.

(收稿日期:2019-06-10 修回日期:2019-09-22)