

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.14.015

胱抑素 C、视黄醇结合蛋白和尿微量清蛋白联合 诊断糖尿病肾病的潜在价值*

胡玉洁,陶 萍,尹 元,王 佳,陆 群[△]
上海市中西医结合医院检验科,上海 200082

摘 要:**目的** 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)和尿微量清蛋白(U-mALB)联合诊断糖尿病肾病(DN)的价值。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2024 年 2 月上海市中西医结合医院收治的 90 例单纯糖尿病患者作为糖尿病无肾病组、90 例 DN 患者作为 DN 组,根据 DN 病理分期将 DN 患者组分为 4 组:早期 DN 组(I、II 期)20 例、DN III 期组 19 例、DN IV 期组 30 例和 DN V 期组 21 例。检测各组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平。采用 Spearman 相关分析 DN 患者血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平与 DN 病理分期的相关性。采用 Firth 惩罚最大似然回归模型分析血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 对 DN 的影响。绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 单独及三者联合模型对 DN 的诊断效能。**结果** DN 组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平显著高于对照组($P<0.05$)。Spearman 相关分析结果显示,血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平均与 DN 病理分期呈正相关($P<0.05$)。Firth 惩罚最大似然回归分析结果显示,血清 RBP 和 U-mALB 水平升高均为 DN 发生的独立危险因素($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 单独及三者联合诊断 DN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.825、0.865、0.892 和 0.921,且三者联合诊断的 AUC 显著大于各指标单独诊断的 AUC($P<0.05$)。**结论** 血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平升高与 DN 密切相关,且三者联合通过覆盖不同病理环节实现互补诊断。

关键词:糖尿病肾病; 胱抑素 C; 视黄醇结合蛋白; 尿微量清蛋白; 病理分期; 诊断价值
中图法分类号:R692.9;R587.2;R446.1 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)14-1971-07

Potential value of combined diagnosis cystatin C,retinol-binding protein, and urinary microalbumin for diabetic nephropathy*

Hu Yujie,Tao Ping,Yin Yuan,Wang Jia,Lu Qun[△]

Department of Laboratory Medicine,Shanghai Traditional Chinese
Medicine-Integrated Hospital,Shanghai 200082,China

Abstract: Objective To investigate the value of combined detection of cystatin C (Cys-C),retinol-binding protein (RBP) and urinary microalbumin (U-mALB) in the diagnosis of diabetic nephropathy (DN).
Methods A total of 90 patients with simple diabetes admitted to Shanghai Traditional Chinese Medicine-Integrated Hospital from January 2022 to February 2024 were selected as the diabetes-without-nephropathy group,and 90 patients with DN were selected as the DN group. Based on the pathological stages of diabetic nephropathy,the patients with DN were divided into four subgroups:20 patients in the early-stage DN group (stages I and II),19 patients in the DN stage III group,30 patients in the DN stage IV group and 21 patients in the DN stage V group. Levels of serum Cys-C,RBP and U-mALB in each group were detected. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation of levels of serum Cys-C,RBP and U-mALB with the pathological stages of DN in patients with DN. The Firth penalized maximum likelihood regression model was adopted to analyze the impacts of serum Cys-C,RBP and U-mALB on DN. The receiver operating characteristic (ROC) curve was employed to evaluate the diagnostic efficacy of serum Cys-C,RBP,U-mALB alone and their combined model for DN.
Results The levels of serum Cys-C,RBP and U-mALB in the DN group were

* 基金项目:上海市虹口区卫生健康委员会项目(虹卫 2203-11)。
作者简介:胡玉洁,女,主管技师,主要从事临床生化免疫检验与分子生物学检验方向的研究。 [△] 通信作者,E-mail:824260458@qq.com。
引用格式:胡玉洁,陶萍,尹元,等.胱抑素 C、视黄醇结合蛋白和尿微量清蛋白联合诊断糖尿病肾病的潜在价值[J]. 检验医学与临床,2026,23(14):1971-1976.

significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis results revealed that levels of serum Cys-C, RBP and U-mALB were all positive correlated with DN pathological stages ($P < 0.05$). The Firth penalized maximum likelihood regression analysis results showed that increased levels of serum RBP and U-mALB were independent risk factors for DN ($P < 0.05$). ROC curve analysis results demonstrated that the areas under the curves (AUCs) of serum Cys-C, RBP, U-mALB alone and their combination for diagnosing DN were 0.825, 0.865, 0.892 and 0.921, respectively, and the AUC of combined detection of the three indicators was larger than that of each indicator alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The elevated levels of serum Cys-C, RBP and U-mALB are closely associated with DN, and the combined detection of these three indicators provides complementary diagnostic value by covering different pathological aspects of DN.

Key words: diabetic nephropathy; cystatin C; retinol-binding protein; urinary microalbumin; pathological stage; diagnostic value

糖尿病肾病(DN)是由糖尿病引发的慢性肾脏疾病,其病变可累及肾小球、肾小管、肾间质,乃至整个肾脏^[1]。近年来,全球范围内糖尿病患病率迅速增加,我国 ≥ 18 岁人群的糖尿病患病率达 11.2%^[2],其中 20%~40% 的糖尿病患者并发 DN^[1],因此,DN 已成为慢性肾脏疾病和终末期肾病的主要原因。在临床实践中,肾脏穿刺后的病理检查虽为 DN 诊断与分期的金标准,但鉴于肾脏穿刺病理检查属于微创技术,考虑到糖尿病患者的特殊情况,一般不建议对其进行肾脏穿刺活检^[3]。因此,筛选相关分子标志物,以实现 DN 的单独或联合诊断,对于准确评估疾病进程具有至关重要的意义。

胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)和尿微量清蛋白(U-mALB)与肾脏损伤密切相关,目前关于这方面的研究较多^[4-10],但关于其在 DN 不同病理分期的临床价值的研究仍较少。因此,本研究旨在通过对血清中 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平进行分析,进一步明确三者与 DN 之间的关系,从而为临床上诊断和治疗 DN 提供更为有效的辅助依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2024 年 2 月上海市中西医结合医院收治的 90 例单纯糖尿病患者作为糖尿病无肾病组、90 例 DN 患者作为 DN 组。纳入标准:(1)单纯糖尿病符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版,上)》^[11]中的相关诊断标准;(2)DN 符合《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)》^[3]中的相关诊断标准;(3)DN 的病理分期参考文献^[12]中相关标准。排除标准:(1)临床和肾脏病理资料保存不全;(2)合并其他肾小球肾炎、膜性肾病等;(3)合并恶性肿瘤。本研究严格遵守 2013 年修订的《世界医学会议赫尔辛基宣言》伦理要求,伦理方案获得上海市中西医结合医院医学伦理委员会审核批准(审批号:2022-036-2),受试者均签署知情同意书。根据 DN 病理分期(Mogensen 分期)^[13]将 DN 患者分为 4 组:早期 DN 组(I、II 期)20 例、DN III 期组 19 例、DN IV 期组 30 例和 DN V 期组 21 例。为校正样本分布不均衡问

题,本研究采用分层随机抽样法,从无肾脏病变的糖尿病患者中选取 18 例,设为单纯糖尿病组。

1.2 方法

1.2.1 基线资料收集 通过医院电子病历系统收集所有研究对象性别、年龄、高血压病史、糖尿病家族史等基线资料。

1.2.2 生化指标检测 所有受试者均于门诊就诊当日或入院当日同步采集静脉血及随机尿液标本,血液标本采集前,受试者需严格空腹,禁食、禁水时长 ≥ 8 h。静脉血分 2 管采集:5 mL 置于红色促凝管,静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,采用贝克曼 AU5800 全自动生化分析仪检测空腹血糖、Cys-C 和 RBP 水平;2 mL 置于乙二胺四乙酸抗凝管,混匀后使用爱科来 HA-8180 全自动糖化血红蛋白分析仪检测糖化血红蛋白(HbA1c)水平。随机尿液标本收集 10 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液,使用贝克曼 IMMAGE 800 特定蛋白分析仪检测 U-mALB 水平。所有操作步骤均严格按照仪器及试剂说明书进行。

1.3 统计学处理 采用 Graph Prism10 软件进行数据处理与统计分析,采用 R 4.4.3 软件完成回归建模、联合诊断及模型验证分析。所有计量资料先进行 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,2 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 非参数检验,若多组间比较差异有统计学意义,则进一步采用 Dunn 检验(或 Bonferroni 校正的 Mann-Whitney U 检验)进行事后两两比较。计数资料以例数及百分率表示,组间比较采用 Fisher 确切概率法。采用 Spearman 相关分析 DN 患者血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平与 DN 不同病理分期的相关性。针对本研究组别样本分布不均衡问题,采用 Firth 惩罚最大似然回归模型分析血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 对 DN 的影响,以 DN 患病状态为因变量,各指标为连

续自变量,经数据标准化处理后构建回归模型,所有连续自变量均进行自然对数转换以处理极端值,再通过 Z -score 标准化(均值为 0,标准差为 1)以确保变量可比性和结果的可解释性。回归分析结果主要报告各变量的回归系数(β)、标准误、优势比(OR)及对应的 95%置信区间(95% CI)。基于 Firth 惩罚最大似然回归模型构建多指标联合诊断模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 单独及三者联合模型对 DN 的诊断效能,AUC 的比较采用 DeLong 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 DN 组和糖尿病无肾病组临床资料比较 DN

组和糖尿病无肾病性别、年龄、有高血压史比例、有糖尿病家族史比例、空腹血糖水平和 HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 不同病理分期 DN 组和单纯糖尿病组临床资料比较 不同病理分期 DN 组与单纯糖尿病组年龄、性别、有高血压史比例、有糖尿病家族史比例、空腹血糖水平和 HbA1c 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 DN 组和糖尿病无肾病组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平比较 DN 组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平均显著高于糖尿病无肾病组($P<0.05$)。见表 3。

表 1 DN 组和糖尿病无肾病组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]								
组别	n	年龄(岁)	性别		有高血压史	有糖尿病家族史	空腹血糖(mmol/L)	HbA1c(%)
			男	女				
DN 组	90	65.32±9.76	57(63.33)	33(36.67)	8(8.89)	10(11.11)	6.15(5.00,7.93)	7.10(6.28,8.50)
糖尿病无肾病组	90	64.37±10.73	59(65.56)	31(34.44)	6(6.67)	7(7.78)	7.00(5.50,8.50)	7.55(6.60,9.50)
$t/X^2/Z$		0.62		0.31	0.56	0.76	−1.94	−1.47
P		0.53		0.75	0.58	0.44	0.05	0.14

表 2 不同病理分期 DN 组和单纯糖尿病组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25},P_{75})$]								
组别	n	年龄(岁)	性别		有高血压史	有糖尿病家族史	空腹血糖(mmol/L)	HbA1c(%)
			男	女				
早期 DN 组	20	62.85±10.79	12(60.00)	8(40.00)	1(5.00)	2(10.00)	6.90(5.60,7.85)	6.65(6.23,7.55)
Ⅲ期 DN 组	19	66.68±10.42	9(47.37)	10(52.63)	2(10.53)	1(5.26)	6.90(5.40,9.00)	8.30(7.10,9.20)
Ⅳ期 DN 组	30	65.67±9.63	22(73.33)	8(26.67)	2(6.67)	4(13.33)	5.50(4.43,6.75)	7.75(6.38,8.53)
V 期 DN 组	21	65.95±8.53	14(66.67)	7(33.33)	3(14.29)	3(14.29)	5.20(4.30,8.65)	6.80(6.05,7.55)
单纯糖尿病组	18	63.78±13.06	10(55.56)	8(44.44)	1(5.56)	2(11.11)	5.75(5.23,7.98)	7.75(7.08,8.95)
$t/X^2/Z$		0.47		3.91	1.61	1.05	7.64	2.33
P		0.76		0.42	0.81	0.90	0.11	0.06

2.4 不同病理分期 DN 组和单纯糖尿病组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平比较 不同临床分期 DN 组和单纯糖尿病组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);Ⅳ期 DN 组和 V 期 DN 组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平均明显高于单纯糖尿病组($P<0.05$);早期 DN 组和Ⅲ期

DN 组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平均低于 V 期 DN 组($P<0.05$);早期 DN 组 U-mALB 水平低于Ⅳ期 DN 组($P<0.05$);Ⅲ期 DN 组 U-mALB 水平低于Ⅳ期 DN 组($P<0.05$);Ⅳ期 DN 组血清 Cys-C 和 RBP 水平均低于 V 期 DN 组($P<0.05$)。见表 4。

表 3 DN 组和糖尿病无肾病组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平比较[$M(P_{25},P_{75})$,mg/L]				
组别	n	Cys-C	RBP	U-mALB
DN	90	1.40(0.93,2.30)	55.70(42.68,74.90)	200.50(14.83,912.00)
糖尿病无肾病组	90	0.79(0.60,0.90)	35.30(29.58,40.33)	8.08(4.44,12.33)
U		1 030.00	820.50	1 164.00
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.5 DN 患者血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平与 DN 病理分期的相关性分析 Spearman 相关分析结果显示, DN 患者血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平均与 DN 病理分期呈正相关($r_s = 0.809、0.677、0.833$, 均 $P < 0.05$)。

表 4 不同病理分期 DN 组和单纯糖尿病组血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平比较[$M(P_{25}, P_{75})$, mg/L]				
组别	<i>n</i>	Cys-C	RBP	U-mALB
早期 DN 组	20	0.86(0.73, 0.93)	44.65(36.60, 57.08)	7.31(4.43, 13.58)
Ⅲ期 DN 组	19	1.19(0.88, 1.41)	44.70(37.30, 56.10)	27.10(17.20, 82.80)
Ⅳ期 DN 组	30	1.44(1.19, 2.06)	55.30(44.33, 65.90)	664.00(263.30, 1245.00) ^{ab}
Ⅴ期 DN 组	21	3.51(2.46, 4.03) ^{abc}	84.20(67.85, 112.40) ^{abc}	1 030.00(544.50, 1 885.00) ^{ab}
单纯糖尿病组	18	0.85(0.75, 0.96) ^{cd}	27.10(19.90, 43.40) ^{cd}	11.95(5.11, 23.10) ^{cd}
<i>H</i>		73.13	52.29	76.65
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与早期 DN 组比较, ^a $P < 0.005$;与Ⅲ期 DN 组比较, ^b $P < 0.05$;Ⅳ期 DN 组比较, ^c $P < 0.05$;与Ⅴ期 DN 组比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.6 血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 水平对 DN 的影响分析 Firth 惩罚最大似然回归分析结果显示, 经自然对数转换及 Z-score 标准化处理后, 血清 RBP、U-mALB 水平升高均为 DN 发生的独立危险因素($P < 0.05$), 其水平升高可显著增加 DN 患病风险, 见表 5。回归分析结果显示, 经自然对数转换并标准化后的 RBP 与 U-mALB 水平是 DN 的独立关联因素, 其水平升高与患病风险增加显著相关($P < 0.05$)。见表 5。基于多指标拟合结果构建 Firth 回归方程: $\text{Ln}(P) = 3.26 + 0.53\text{ln}(\text{Cys-C})_{\text{std}} + 1.71\text{ln}(\text{RBP})_{\text{std}} + 1.10\text{ln}(\text{U-mALB})_{\text{std}}$, 其中: P 为患有 DN 的联合预测概率, $\text{ln}(\text{Cys-C})_{\text{std}}$ 、 $\text{ln}(\text{RBP})_{\text{std}}$ 、 $\text{ln}(\text{U-mALB})_{\text{std}}$ 均为标准化后的变量。

2.7 血清 Cys-C、RBP、U-mALB 单独及三者联合诊断 DN 的价值分析 以单纯糖尿病组作为对照(状态

变量=0), DN 组作为病例(状态变量=1), 分别以各指标原始测量值及联合模型预测概率为检验变量, 绘制 ROC 曲线。结果显示, 血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 及三者联合诊断 DN 的 AUC 分别为 0.825、0.865、0.892 和 0.921, 且三者联合诊断模型的 AUC 显著大于各指标单独诊断的 AUC($P < 0.05$)。见表 6。

表 5 多因素 Firth 回归分析 DN 的影响因素					
指标	β	<i>SE</i>	<i>OR</i>	<i>OR</i> 的 95% <i>CI</i>	<i>P</i>
截距	3.26	0.71	26.05	7.71~174.03	<0.001
Ln (Cys-C)	0.53	0.66	1.70	0.44~7.32	0.445
Ln (RBP)	1.71	0.49	5.53	2.28~18.14	<0.001
Ln (U-mALB)	1.10	0.56	3.00	1.08~12.14	0.035

注:所有连续变量均进行对数转换和标准化处理。

表 6 血清 Cys-C、RBP、U-mALB 单独及三者联合对 DN 的诊断价值分析							
指标	AUC	AUC 的 95% <i>CI</i>	最佳截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数	<i>P</i>
U-mALB	0.892	0.845~0.957	74.60 mg/L	61.1	100.0	0.611	<0.05
Cys-C	0.825	0.765~0.885	1.02 mg/L	72.2	88.9	0.611	<0.05
RBP	0.865	0.810~0.918	33.80 mg/L	94.4	72.2	0.667	<0.05
三者联合	0.921	0.885~0.957	0.525 *	97.8	72.2	0.700	<0.05

注: * 为联合诊断采用 Firth 回归模型预测概率;最佳截断值通过约登指数最大化确定。

3 讨 论

DN 作为糖尿病最为严重的并发症之一, 其疾病发展受到多种复杂因素影响, 起病较为隐匿。在疾病Ⅲ期之前, 患者基本不会出现肾病特征, 然而, 一旦病情进展至大量清蛋白尿期, 肾脏损伤便进入不可逆转阶段, 会迅速发展为终末期肾病, 造成肾功能损伤不可逆转。目前, DN 分期的金标准为肾脏穿刺活检, 但该检测手段属于有创操作, 可能会对患者造成伤害,

故临床一般不建议尚未出现肾病特征的糖尿病患者接受此项检查。因此, 选取合适的分子生物标志物对 DN 的疾病进展进程进行评估具有重要的现实意义。

本研究通过系统性的统计方法优化, 证实了血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 联合诊断 DN 的价值。Firth 惩罚最大似然回归分析结果显示, 血清 RBP、U-mALB 水平升高均为 DN 发生的独立危险因素($P < 0.05$), 且血清 Cys-C、RBP 和 U-mALB 联合诊断模

型的 AUC 显著大于各指标单独诊断的 AUC ($P < 0.05$)。这一发现不仅具有统计学意义,更重要的是从病理生理机制层面揭示了 3 种标志物在 DN 发生发展中的互补价值。

Cys-C 作为反映肾小球滤过功能的早期灵敏指标,是一种低分子质量蛋白(13×10^3)^[14],隶属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂胱抑素超家族,所有有核细胞均以恒定速度产生 Cys-C,且其通常仅经过肾小球滤过,不受年龄、性别、肌肉量等因素影响,因而能更准确地反映肾小球滤过率的变化^[15]。大量研究表明,血清 Cys-C 和 DN 的发生密切相关,更是 DN 早期肾损害的分子标志物^[8,16-17]。本研究结果表明, DN 组血清 Cys-C 水平明显高于单纯糖尿病组,早期 DN 组血清 Cys-C 水平明显低于Ⅳ期和Ⅴ期 ($P < 0.05$)。张亚奥等^[18]研究发现血清 Cys-C 水平与 DN 分期呈正相关,这与本研究的结果一致。在 DN 早期,肾小球处于高滤过、高灌注状态,此时肾小球滤过率的轻微变化即可引起血 Cys-C 水平的显著改变。因此,血清 Cys-C 主要代表了肾小球血流动力学的早期改变和滤过功能的损伤,是 DN 进程的“哨兵”指标。然而,本研究多因素分析也发现,血清 Cys-C 与 DN 无明显关联 ($OR = 1.69, P = 0.445$),可能与样本量相对有限或人群中肾功能损害程度不均有关,这与 Sagar 等^[19]的研究结果相似。

RBP 在本研究中展现出较强的独立预测价值 ($OR = 5.55, P < 0.001$),这一结果凸显了肾小管损伤在 DN 发病机制中的关键作用。相关研究显示, DN 组 RBP 水平约为糖尿病无肾病组的 1.6 倍,且晚期 DN 患者水平进一步升高,支持了“肾小管病理论”在 DN 进展中的重要地位^[20-21]。RBP 作为肾小管重吸收功能损伤的重要指示器,同时也是血液中视黄醇的转运蛋白,因其相对分子质量较小,在经过肾小球滤过之后,可由近端肾小管上皮细胞重吸收,在早期肾脏损伤中,肾小球功能下降会导致血液中的 RBP 堆积,导致其水平升高。因此,RBP 在近端肾小管重吸收功能和肾小球滤过性能的评估中具有重要价值^[15,22]。本研究发现, DN 组 RBP 水平明显高于单纯糖尿病组,Ⅴ期 DN 组血清 Cys-C 水平明显高于早期 DN 组、Ⅲ期 DN 组、Ⅳ期 DN 组,且 Cys-C 水平与病理分期呈正相关 ($P < 0.05$)。这一发现与 Huang 等^[22]的最新研究相呼应,RBP 可识别 2 型糖尿病患者的肾损伤情况,且肾功能损伤程度与 RBP 水平呈正相关。值得注意的是,肾小管间质病变是 DN 向终末期肾病进展的关键驱动因素,其严重程度比肾小球病变对肾功能下降速率的预测性更强^[23-24]。Lin 等^[10]研究结果同样发现,血清 RBP 水平增加可能是

导致 T2DM 进展到 DN 的危险因素。这种变化提示血清 RBP 在肾脏损伤进程中可能起着标志性的作用。因此,RBP 的异常特异性地揭示了肾小管间质的早期损伤,而肾小管间质病变是 DN 进展至终末期肾病的关键驱动因素。

U-mALB 作为肾小球屏障完整性破坏的标志,是一种相对分子质量为 69×10^3 的带负电荷的微量蛋白质,受孔径屏障和电荷屏障的作用,在生理状态下它通常无法通过过滤屏障,然而一旦肾小球的完整性受损,微量蛋白的过滤便会增加^[25]。作为传统的肾小球损伤标志物,U-mALB 在本研究中仍然具有显著的诊断价值 ($OR = 2.99, P = 0.034$)。相关研究发现, DN 组 U-mALB 水平显著高于糖尿病无肾病组,且其水平与疾病严重程度正相关,这与国际公认的 KIDIGO 指南将 U-mALB 作为 DN 筛查首选指标的建议一致^[26-27]。众多研究表明,U-mALB 水平与 DN 的发生、发展密切相关,其在早期肾损伤患者中呈异常高表达,对早期肾损伤可进行较为准确的鉴别^[4,9,28]。U-mALB 水平升高反映了肾小球基底膜电荷屏障和机械屏障的破坏,是糖尿病微血管病变在肾脏的直接体现^[29-30]。然而,单一检测 U-mALB 存在局限性:(1)20%~40% 的 DN 患者表现为“非蛋白尿型”,易导致漏诊^[29-30];(2)U-mALB 会受尿路感染、发热、剧烈运动等肾外因素影响,特异度有限^[31-32];(3)U-mALB 在 DN 早期灵敏度不足,无法识别高滤过状态的肾功能改变。

联合诊断模型的优越性源于其病理生理机制的互补性。本研究提出的“功能-结构-肾小管”三维评估框架,该框架涵盖了 DN 的主要病理环节:Cys-C 从功能学角度评估肾小球滤过状态,U-mALB 从结构学角度反映肾小球屏障完整性,RBP 则特异性指示肾小管重吸收功能。这种多维度诊断策略能够识别不同临床表型的 DN 患者,无论是以肾小球损伤为首发,还是以肾小管功能障碍为特征。与单一指标相比,联合诊断显著提高了灵敏度和 AUC,为个体化诊断提供了新思路。

在方法学层面,本研究采用 Firth 回归处理完全分离问题,有效解决了传统 Logistic 回归在小样本数据中参数估计不稳定的局限性。通过对连续变量进行对数转换和标准化,进一步提高了模型的稳健性。

本研究的临床意义主要体现在 3 个方面:首先,提供了基于常规实验室指标的高精度诊断方案,避免了昂贵或侵入性检查,适合基层医疗机构推广应用;其次,本研究纳入的 3 指标分别指向不同的治疗靶点,Cys-C 异常提示需优化血糖血压控制,U-mALB 升高反映肾小球损伤需 RAS 抑制剂干预,RBP 异常

则提示关注肾小管保护,为个体化治疗提供了理论依据;最后,联合诊断模型有助于 DN 的早期识别和风险分层,对改善患者预后具有重要价值。

然而,本研究也存在若干局限性:首先,为单中心研究,样本量相对有限,特别是各病理分期亚组样本不均,可能影响统计效能;其次,缺乏外部验证队列,模型在更广泛人群中的适用性有待验证;此外,未能动态观察指标变化与疾病进展的关系,未来应开展前瞻性研究探讨其预测价值;最后,本研究未纳入其他新兴标志物如 NGAL、KIM-1 等,无法全面比较各指标的诊断性能。

未来研究方向应包括:在多中心大样本队列中验证此诊断模型;探讨联合指标在预测 DN 进展和治疗中的价值;结合基因组学、蛋白质组学等多组学技术,发现新的生物标志物并完善诊断体系;开发基于人工智能的智能诊断系统,实现 DN 的精准分型和个体化管理。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。
作者贡献 胡玉洁:研究设计、数据收集、统计分析、论文撰写;陆群:研究指导、论文修改、经费支持;陶萍:数据收集、文献整理;尹元:实验室检测、质量控制;王佳:样本收集。

参考文献

[1] Hu Q C,Chen Y,Deng X Y,et al. Diabetic nephropathy: focusing on pathological signals, clinical treatment, and dietary regulation[J]. Biomed Pharmacother,2023,159:114252.
[2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版,下)[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(9):757-784.
[3] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(8):762-784.
[4] 张海林,曾美雯,王璐. 尿微量白蛋白结合血清胱抑素 C 检验在早期肾功能损伤诊断中的临床应用价值[J]. 系统医学,2023,8(22):1-4.
[5] Zhou X H,Liu S Y,Yang B,et al. Urinary orosomucoid and retinol binding protein levels as early diagnostic markers for diabetic kidney disease[J]. BMC Nephrol,2023,24(1):357.
[6] 闫嘉茗. 早期肾功能损伤标志物在高血压肾功能损伤诊断中的价值和准确性评价[J]. 甘肃科技,2023,39(3):112-114.
[7] Papadopoulou-Marketou N,Kanaka-Gantenbein C,Marketos N,et al. Biomarkers of diabetic nephropathy:a 2017 update[J]. Crit Rev Clin Lab Sci,2017,54(5):326-342.
[8] Wang N N,Lu Z Y,Zhang W,et al. Serum cystatin C trajectory is a marker associated with diabetic kidney dis-

ease[J]. Front Endocrinol,2022,13:824279.
[9] Zhang X J,Zhou H Y,Li Y. Combined detection of urinary micro albumin, α 1-microglobulin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. Pak J Med Sci,2017,33(6):1324-1327.
[10] Lin Z H,Dai S F,Zhao J N,et al. Application of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase combined with serum retinol-binding protein in early detection of diabetic nephropathy[J]. World J Diabetes,2023,14(6):883-891.
[11] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版,上)[J]. 中国实用内科杂志,2021,41(8):668-695.
[12] Kidney Disease:Improving Global Outcomes KDIGO Diabetes Work Group. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease [J]. Kidney Int,2020,98(4S):S1-S115.
[13] Mogensen C E,Christensen C K,Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy[J]. Diabetes,1983,32(Suppl 2):64-78.
[14] Dejenie T A,Abebe E C,Mengstie M A,et al. Dyslipidemia and serum cystatin C levels as biomarker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Front Endocrinol,2023,14:1124367.
[15] Shlipak M G,Inker L A,Coresh J. Serum cystatin C for estimation of GFR[J]. JAMA,2022,328(9):883-884.
[16] Li J J,Sa R L,Zhang Y,et al. Evaluating new biomarkers for diabetic nephropathy: role of α 2-macroglobulin, podocalyxin, α -L-fucosidase,retinol-binding protein-4, and cystatin C[J]. World J Diabetes,2024,15(6):1212-1225.
[17] 施宗明,陈旭娉,郭腾捷. 血清胱抑素 C、尿微量白蛋白、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合检测在早期肾脏损伤患者中应用价值[J]. 中国医学创新,2024,21(19):115-118.
[18] 张亚奥,文建全,张春容. 血清 Cys-C 水平与临床期糖尿病肾病病情的相关性研究[J]. 检验医学与临床,2023,20(6):818-820.
[19] Sagar P,Shekhar R,Kumari B,et al. Evaluating the diagnostic utility of cystatin C versus creatinine in chronic kidney disease: a cross-sectional analysis [J]. Cureus,2025,17(12):e98573.
[20] Gilbert R E. Proximal tubulopathy:prime mover and key therapeutic target in diabetic kidney disease[J]. Diabetes,2017,66(4):791-800.
[21] Zeni L,Norden A G W,Cancarini G,et al. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease[J]. J Nephrol,2017,30(6):701-717.
[22] Huang J B,Liu J,Liu W J. Correlations of serum retinol-binding protein and stromal cell-derived factor-1 with renal function in patients with diabetic kidney disease[J]. Clin Lab,2024,70(1):211254. (下转第 1983 页)

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2026.14.016

枳实薤白桂枝汤对痰浊痹阻证冠心病心绞痛患者 GAPDH 活性及 ALP 水平的调控作用*

支颖川¹,李馨²,刘晔¹

北京市大兴区人民医院:1. 中医科;2. 心内科,北京 102600

摘要:**目的** 探讨枳实薤白桂枝汤对痰浊痹阻证冠心病心绞痛患者甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)活性及碱性磷酸酶(ALP)水平的调控作用。**方法** 选取 2022 年 1 月至 2025 年 1 月该院收治的 202 例痰浊痹阻证冠心病心绞痛患者作为研究对象,采用随机数字表法将其分为研究组和对照组,每组 101 例。对照组采用常规西医治疗,研究组在常规西医治疗的基础上增加枳实薤白桂枝汤进行联合治疗。2 组均连续治疗 8 周,比较 2 组治疗前后中医证候积分、全血 GAPDH 活性、血清 ALP 水平,以及心功能指标[左室射血分数(LVEF)、心排血量(CO)、心排血指数(CI)]、血脂与炎症指标[血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)]水平和治疗期间不良反应发生情况。**结果** 治疗 8 周后,2 组中医证候积分、血清 ALP、TC、LDL-C、hs-CRP 水平均低于治疗前,GAPDH 活性、LVEF、CO、CI 及血清 HDL-C 水平均高于治疗前,差异均有统计学意义($P<0.05$)。研究组治疗 8 周后中医证候积分、血清 ALP、TC、LDL-C、hs-CRP 水平低于对照组,GAPDH 活性、LVEF、CO、CI 及血清 HDL-C 水平高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗期间,对照组与研究组不良反应总发生率(7.92% vs. 3.96%)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 枳实薤白桂枝汤联合常规西医治疗可进一步上调痰浊痹阻证冠心病心绞痛患者 GAPDH 活性、下调血清 ALP 水平,有效改善中医证候积分,且安全性良好。

关键词:枳实薤白桂枝汤; 冠心病心绞痛; 痰浊痹阻证; 甘油醛-3-磷酸脱氢酶; 碱性磷酸酶
中图分类号:R256.22;R541 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2026)14-1977-07

Regulatory effects of Zhishi Xiebai Guizhi decoction on GAPDH activity and ALP level
in patients with coronary heart disease complicated with angina
pectoris of phlegm-turbidity obstruction syndrome*

Zhi Yingchuan¹,Li Xin²,Liu Ye¹

1. Department of Traditional Chinese Medicine;2. Department of Cardiology,Daxing
District People's Hospital,Beijing 102600,China

Abstract: Objective To explore the regulatory effects of Zhishi Xiebai Guizhi decoction on glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) activity and alkaline phosphatase (ALP) level in patients with coronary heart disease complicated with angina pectoris of phlegm-turbidity obstruction syndrome. **Methods** From January 2022 to January 2025,202 patients with coronary heart disease complicated with angina pectoris of phlegm-turbidity obstruction syndrome in the hospital were selected and divided into a research group and a control group by random number table,with 101 cases in each group. The control group received conventional Western medicine treatment,while the study group was additionally treated with Zhishi Xiebai Guizhi decoction on the basis of the conventional Western medicine treatment. Both groups received continuous treatment for 8 weeks. The traditional Chinese medicine (TCM) syndrome scores,whole blood GAPDH activity,serum ALP level,cardiac function indicators[including left ventricular ejection fraction (LVEF),cardiac output (CO) and cardiac index (CI)],blood lipid and inflammatory indicators [including serum total cholesterol (TC),low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C),high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP)]before and after treatment,as well as the incidence of adverse reactions during treatment were compared between the two groups. **Results** After 8 weeks of treatment,the TCM syndrome scores and serum ALP,TC,LDL-C,hs-CRP levels in both groups were lower than those before treatment,

* 基金项目:北京市大兴区人民医院科研课题(4202435526)。
作者简介:支颖川,男,副主任医师,主要从事中医内科方向的研究。
引用格式:支颖川,李馨,刘晔. 枳实薤白桂枝汤对痰浊痹阻证冠心病心绞痛患者 GAPDH 活性及 ALP 水平的调控作用[J]. 检验医学与临床,2026,23(14):1977-1983.