

- [7] Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twenty-ninth informational supplement, 2020 [S]. Wayne, PA, USA:2021.
- [8] 李秋敬,王真,高倩,等.肺炎克雷伯菌血流感染患者的临床特征及预后相关因素分析[J].中华全科医师杂志,2022,21(6):560-566.
- [9] 吴迪,贡鑫然,杨美涛,等.ICU耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌感染危险因素的 Meta 分析[J].中华医院感染学杂志,2022,32(15):2241-2248.
- [10] 周馨,马筱玲,叶书来,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌耐药性及临床特征分析[J].热带医学杂志,2020,20(8):1017-1020.
- [11] 陈云波,嵇金如,应超群,等.2020 年全国血流感染细菌耐药监测(BRICS)报告[J].中华临床感染病杂志,2021,14(6):413-426.
- [12] 李耘,郑波,吕媛,等.中国细菌耐药监测(CARST)研究 2019—2020 革兰氏阴性菌监测报告[J].中国临床药理学杂志,2022,38(5):432-452.
- [13] 何磊燕,付盼,吴霞,等.中国儿童细菌耐药监测组 2020 年儿童细菌耐药监测[J].中国循证儿科杂志,2021,16(6):414-420.
- [14] GAO L, LV Y, LI Y, et al. Analysis of the drug resistance of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the China antimicrobial resistance surveillance trial program, 2007—2018 [J]. Microb Drug Resist, 2020, 26(8): 944-950.
- [15] 沈翠,张晓祥,辛少军,等.耐碳青霉烯类肺炎克雷伯菌的临床分布及耐药性分析[J].中国卫生检验杂志,2020,30(23):2838-2840.
- [16] 李婉慧,陈赫军,闫平,等.阿米卡星静脉滴注联用雾化吸入治疗儿童肺部多重耐药鲍曼不动杆菌感染的临床观察[J].中国医院药学杂志,2022,42(13):1361-1364.
- [17] 杨欣,鲁利群,黄莉,等.儿科碳青霉烯类耐药肺炎克雷伯菌感染危险因素及其耐药性[J].中华医院感染学杂志,2020,30(22):3470-3473.

(收稿日期:2022-08-22 修回日期:2023-01-31)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.06.024

血清 Cys-C 水平与临床期糖尿病肾病病情的相关性研究

张亚奥¹,文建全²,张春容^{3△}

1. 重庆医科大学附属永川医院全科医学,重庆 402160;2. 四川省巴中市中心医院急诊科,四川巴中 636000;

3. 重庆医科大学附属永川医院急诊科,重庆 402160

摘要:目的 探索血清胱抑素 C(Cys-C)水平与临床期糖尿病肾病(DN)病情的关系。方法 回顾性分析 2019 年 6 月至 2022 年 6 月重庆医科大学附属永川医院收治的 509 例临床期 DN 患者的临床资料,根据肾小球滤过率分为Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ期,其中Ⅲ期 232 例,Ⅳ期 124 例,Ⅴ期 153 例。分析各期患者入院后血清 Cys-C、尿酸(SUA)、肌酐(Scr)水平。采用 Spearman 相关分析 Cys-C、SUA、Scr 水平与临床期 DN 分期的相关性,采用 ROC 曲线分析各指标对临床期 DN 的诊断效能。结果 Ⅳ期患者血清 Cys-C、SUA、Scr 水平高于Ⅲ期,Ⅴ期患者血清 Cys-C、SUA、Scr 水平高于Ⅲ、Ⅳ期,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关分析显示血清 Cys-C、SUA、Scr 水平与临床期 DN 分期呈正相关($r = 0.712, 0.181, 0.657, P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,将Ⅲ期作为对照,血清 Cys-C、SUA、Scr 水平诊断临床Ⅳ、Ⅴ期 DN 的曲线下面积分别为 0.848、0.506、0.832。结论 血清 Cys-C 水平与临床期 DN 密切相关,且与 SUA、Scr 相比,血清 Cys-C 水平对临床期 DN 有更好的评估价值。

关键词:糖尿病肾病; 血清胱抑素 C; 血尿酸; 血肌酐**中图法分类号:**R587.2**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2023)06-0818-03

糖尿病作为一种非常常见的慢性疾病,预计在 2045 年将达到 6.29 亿患者,且中国的糖尿病发病率较高(10.9%)^[1]。高发病率的同时伴随着各种慢性并发症的产生,糖尿病肾病(DN)是最为严重也是最典型的并发症之一,是导致终末期肾衰竭(ESRD)的主要病因^[2]。

目前公认且普遍使用的诊断标志物有清蛋白尿、肾小球滤过率(eGFR)等^[3],但蛋白尿的检测有很多局限性,如变异性较大、敏感性较低、不能预测肾脏预

后、对 DN 存在非特异性等缺点^[4]。eGFR 在目前通常使用血肌酐(Scr)计算,但后者受限于患者性别、年龄、饮食、运动量、感染等因素,可能会对检测结果产生较大的影响^[5]。胱抑素 C(Cys-C)是反映 eGFR 变化的内源性标志物,与 GFR 有较高的相关性,且这种相关性不会受到炎症、肌肉质量、性别、身体成分和年龄(12 个月)^[6]的干扰。已有多项研究证实了 Cys-C 对于 DN 早期的诊断价值^[7-8],也有多项研究对 Cys-C 联合其他指标在 DN 中的诊断与预测价值进行

△ 通信作者, E-mail:546703503@qq.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230117.1733.001.html\(2023-01-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1167.R.20230117.1733.001.html(2023-01-18))

了探讨^[9-10]。但在实际临床工作中, Cys-C 水平在肾脏疾病的诊断、病情评估、疗效评估、预后评估、并发症预测中的临床价值未被重视, 关于 Cys-C 水平对临床期 DN 的临床价值研究较少。基于此, 本文拟通过回顾性研究的方式分析血清 Cys-C 水平与临床期 DN 病情的关系, 以期为临床期 DN 的诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 6 月至 2022 年 6 月重庆医科大学附属永川医院收治的 509 例诊断为临床期 DN 的患者资料, 依据《中国 2 型糖尿病防治指南: 2020 年版》^[11] 中的分类标准, 按 eGFR 水平分为 DN III 期 [30~59 mL/(min·1.73 m²)]、IV 期 [15~<30 mL/(min·1.73 m²)]、V 期 [<15 mL/(min·1.73 m²) 或透析]。III 期患者 232 例, 其中男 127 例、女 105 例, 年龄 22~90 岁、平均 (62.97±13.16) 岁; IV 期患者 124 例, 其中男 69 例、女 55 例, 年龄 31~93 岁、平均 (64.23±12.6) 岁; V 期患者 153 例, 其中男 81 例、女 72 例, 年龄 43~84 岁、平均 (62.79±11.13) 岁。3 组性别、年龄比较, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。所有研究对象或其家属签署知情同意书, 本研究经重庆医科大学附属永川医院伦理委员会审核通过。纳入标准: (1) 按照《中国 2 型糖尿病防治指南: 2020 年版》^[10] 中的相关标准诊断为 DN 且有完整的临床资料; (2) 近期无肾

毒性药物使用史; (3) 年龄 ≥ 18 岁。排除标准: (1) 合并严重并发症, 如休克、肝衰竭、急慢性心力衰竭等; (2) 既往患有精神疾病; (3) 女性患者处于妊娠期或哺乳期; (4) 存在免疫缺陷; (5) 由其他疾病引起的肾脏疾病。

1.2 方法 所有研究对象采集血液前禁食禁水 8 h, 于次日上午 8 点抽取 3 管静脉血各 3 mL, 在含有分离胶的黄色促凝管中静置 30 min 后以 3 000 r/min 离心 10 min, 分离上层血清后采用免疫比浊法检测 Cys-C、尿酸 (SUA)、Scr 水平, 检测仪器为日立生化分析仪 7600-210 型。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 26.0 进行数据处理, 呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 两组间比较采用 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数) [$M(P_{25}, P_{75})$] 形式表示, 比较采用非参数检验; 采用 Spearman 相关分析 Cys-C、SUA、Scr 与临床期 DN 分期的相关性, 采用受试者工者特征 (ROC) 曲线分析血清 Cys-C、SUA、Scr 对临床期 DN 分期的诊断效能; 以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同临床分期的 DN 患者 Cys-C、SUA、Scr 水平分析 V 期 DN 患者血清 Cys-C、SUA、Scr 水平明显高于 III 期及 IV 期患者, IV 期患者血清 Cys-C、SUA、Scr 水平明显高于 III 期患者, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 不同临床分期 DN 患者的血清 Cys-C、SUA、Scr 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

分期	n	Cys-C(mg/L)	SUA(μ mol/L)	Scr(μ mol/L)
III 期	232	1.25(1.00, 1.66) ^{ab}	340.00(280.00, 420.00) ^{ab}	72.00(56.00, 97.00) ^{ab}
IV 期	124	2.33(1.52, 3.32) ^a	395.50(312.25, 499.00) ^a	138.00(86.75, 266.75) ^a
V 期	153	5.10(3.89, 6.87)	408.00(319.50, 491.50)	478.00(338.50, 694.00)
H		279.028	21.205	273.919
P		<0.001	<0.001	<0.001

注: 与 V 期比较, ^a $P<0.05$; 与 IV 期比较, ^b $P<0.05$ 。

2.2 血清 Cys-C、SUA、Scr 水平与临床期 DN 的相关性 通过 Spearman 相关性分析的结果显示 Cys-C、SUA、Scr 水平与临床期 DN 分期呈正相关 ($r=0.712, 0.181, 0.657, P<0.05$)。

2.3 血清 Cys-C、SUA、Scr 水平诊断临床 IV、V 期 DN 的 ROC 曲线分析 以 III 期患者作为对照, 绘制 ROC 曲线, 结果显示 Cys-C、SUA、Scr 诊断临床 IV、V 期 DN 的曲线下面积分别为 0.848、0.506、0.832。见表 2、图 1。

表 2 血清 Cys-C、SUA、Scr 诊断临床 IV、V 期 DN 的效能

指标	AUC(95%CI)	最佳临界值	灵敏度 (%)	特异度 (%)
Cys-C	0.848(0.801~0.895)	3.31 mg/L	84.1	75.0
SUA	0.506(0.437~0.575)	436.50 μ mol/L	41.7	64.5
Scr	0.832(0.782~0.882)	265.50 μ mol/L	85.4	75.0

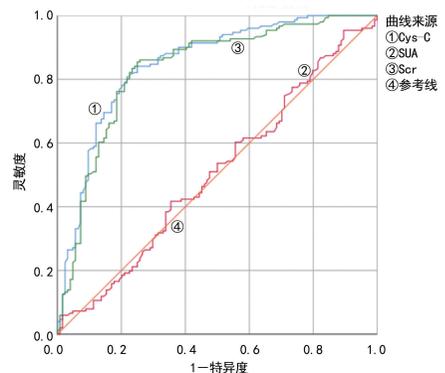


图 1 Cys-C、SUA、Scr 诊断临床 IV、V 期 DN 的 ROC 曲线

3 讨论

DN 是一种进展较快的疾病, 根据 eGFR 和清蛋白排泄率可分为 5 期, 其中 I、II 期为临床前期, III、IV、V 期为临床期, 通常情况下, 临床上把 III 期叫早期

DN, V 期叫临床终末期 DN。在早期阶段糖尿病患者多无明显的临床症状,在出现不适时就诊往往已经发生肾功能损害,大多数患者出现终末期肾脏病的时间较短,最终需要肾脏替代治疗才能维持生命^[12],因此,探索更好的评估 DN 病情进展的标志物是非常重要的和必要的。

Cys-C 是一种属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族的非糖基化蛋白,人体内所有的有核细胞均能合成 Cys-C^[13]。它不由肾近端小管分泌,而且能够自由通过肾小球膜过滤,在肾脏中被完全代谢^[14],正常情况下,肾脏的合成速率和排泄速率是决定该物质在体内水平的主要因素。肾脏病理损害越严重,过滤 Cys-C 的时间越长,其在体内蓄积越不易排出,最终就会导致血清中 Cys-C 水平越高。反之,肾小球病理损害越轻,过滤血清 Cys-C 的时间缩短,血清 Cys-C 水平也会降低。也就是说,Cys-C 在血液中的水平实际上只取决于 eGFR,而不会受其他代谢过程的影响^[15]。

本研究结果显示,处于 IV 期的 DN 患者血清 Cys-C、SUA、Scr 水平明显高于 III 期, V 期患者的血清 Cys-C、SUA、Scr 水平明显高于 III、IV 期,血清 Cys-C、SUA、Scr 水平与临床期 DN 分期呈正相关。血清 Cys-C 水平与临床期 DN 病情程度呈正相关的主要原因与 DN 的发病机制有关。目前 DN 的发病机制尚未完全阐明,较为认可的理论主要包括代谢紊乱、遗传因素、氧化应激、炎症机制等方面^[16],比如,糖尿病患者高血糖相关的糖脂代谢异常、蛋白激酶 C 被激活、多元醇通路被激活、细胞氧化与被氧化之间平衡被打破、胰岛素抵抗等导致体内活性氧(ROS)合成增加,过度的 ROS 激活一系列的凋亡酶^[17],最终导致肾小球基底膜和系膜发生病理损伤,影响 eGFR,影响血清 Cys-C 滤过速度。因此,反过来,血清 Cys-C 水平可以间接反映肾小球基底膜和系膜病变程度,进一步反映肾小球的滤过率状态,从而预测临床期 DN 的病情程度状态。本研究关于血清 Cys-C、SUA、Scr 诊断临床 IV、V 期 DN 的 ROC 曲线分析也显示,相较于 SUA 与 Scr,血清 Cys-C 水平能更准确诊断临床 IV、V 期 DN 患者的病情进展情况。

综上所述,血清 Cys-C 水平与临床期 DN 病情密切相关,且与 SUA、Scr 相比,血清 Cys-C 水平对临床期 DN 有更好的评估价值。但由于本文是横断面研究,未来还需前瞻性的纵向研究以进一步证明血清 Cys-C 水平的价值。

参考文献

[1] ZHANG Y Y, LIU H Z. Mechanistic research into the effects of the Jianpi Xiaozhi formula on liver injury in diabetic rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 7490747.
[2] TSAI K Y, CHEN S, CHOU C W, et al. Quality of care

and prescription patterns among patients with diabetic kidney disease: a large-scale cohort study from Taiwanese clinics[J]. Peer J, 2022, 10: e13636.

- [3] 杨雪娇, 刘子杰. 2 型糖尿病肾病实验室诊断标志物的研究进展[J]. 吉林医学, 2021, 42(4): 973-977.
[4] THIPSAWAT S. Early detection of diabetic nephropathy in patient with type 2 diabetes mellitus: A review of the literature[J]. Diab Vasc Dis Res, 2021, 18(6): 1479-1491.
[5] 张杭, 郑文文, 周心禾, 等. 糖尿病肾病的早期尿液标志物进展[J]. 中国医师杂志, 2020, 22(6): 949-952.
[6] AKPINAR K, ASLAN D, FENKCI S M. Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy[J]. J Bras Nefrol, 2021, 43(3): 340-348.
[7] LIAO X L, ZHU Y, XUE C. Diagnostic value of serum cystatin C for diabetic nephropathy: a Meta-analysis[J]. BMC Endocr Disord, 2022, 22(1): 149.
[8] SAPKOTA S, KHATIWADA S, SHRESTHA S, et al. Diagnostic accuracy of serum cystatin C for early recognition of nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Nephrol, 2021, 2021: 8884126.
[9] 陈正徐, 李曼, 袁润林, 等. 糖尿病肾病病人尿外泌体 DPP-4、Cys C、 α 1-MG 和转铁蛋白联合检测的临床价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(8): 1093-1095.
[10] 郝若飞, 赵松. 血清 Cys-C、C1q、TRF、25(OH)D 水平与糖尿病肾病的相关性[J]. 海南医学, 2022, 33(10): 1305-1307.
[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[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
[12] TONG H M, WANG D Y, FANG M Z. Correlation between glucose/C-peptide ratio and the risk of disease progression in diabetic nephropathy patients: a clinical retrospective analysis[J]. J Health Eng, 2022, 2022: 7406764.
[13] WANG N N, LU Z Y, ZHANG W, et al. Serum cystatin C trajectory is a marker associated with diabetic kidney disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 824279.
[14] TRUTIN I, BAJIC Z, TURUDIC D, et al. Cystatin C, renal resistance index, and kidney injury molecule-1 are potential early predictors of diabetic kidney disease in children with type 1 diabetes[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 962048.
[15] TSARYK I, PASHKOVSKA N. The role of renal damage markers in the diagnosis of early stages of kidney injury in patients with latent autoimmune diabetes in adults [J]. J Med Life, 2022, 15(6): 792-796.
[16] 莫梓沂, 刘畅, 薛世圆, 等. 糖尿病肾病发病机制及治疗的研究进展[J]. 局解手术学杂志, 2021, 30(12): 1093-1098.
[17] 韩利民, 张吉, 赵海龙. 糖尿病肾病的发病机理、诊断及治疗研究进展[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(3): 404-407.