

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.07.007

睾丸素-2 在糖尿病肾损伤中的诊断价值*

陈金玲¹, 黎杨杨¹, 杨丽萍¹, 李爱华¹, 杨立业²

广东省阳江市人民医院:1. 检验科;2. 精准医学中心, 广东阳江 529500

摘要:目的 探讨血清睾丸素-2(testican-2)检测对糖尿病肾损伤的临床诊断价值,为临床寻求高诊断效能的肾损伤标志物打下基础。**方法** 选择该院 2021 年 5 至 2022 年 4 月收治的糖尿病患者(排除糖尿病肾病)50 例作为糖尿病患者组,同期糖尿病肾病患者 65 例作为糖尿病肾病患者组,健康体检者 50 例作为健康对照组。检测所有研究对象的 testican-2、胱抑素 C(CysC)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -M)、血肌酐(Scr)和尿素氮(BUN)水平,分析 testican-2 在糖尿病肾损伤中的诊断价值,以及 testican-2 水平与 CysC、 β_2 -M、Scr 和 BUN 之间的相关性。**结果** 糖尿病肾病患者组血清 testican-2 水平与健康对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。testican-2 诊断糖尿病肾损伤的曲线下面积为 0.707,临界值为 10.25 ng/mL 时,灵敏度为 58.3%,特异度为 77.8%。血清 testican-2 水平与 Scr 和 β_2 -M 水平均呈负相关($P<0.05$),相关系数分别为-0.282、-0.250。**结论** testican-2 在糖尿病肾损伤临床诊断中有一定的临床意义,其水平与传统的肾脏标志物 β_2 -M、Scr 均呈负相关。

关键词:糖尿病; 肾损伤; 睾丸素-2; 胱抑素 C

中图分类号:R466.11 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2023)07-0892-04

Diagnostic value of testican-2 in diabetic renal injury*

CHEN Jinling¹, LI Yangyang¹, YANG Liping¹, LI Aihua¹, YANG Liye²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Precision Medicine Center, Yangjiang Municipal People's Hospital, Yangjiang, Guangdong 529500, China

Abstract: **Objective** To explore the clinical diagnostic value of serum testican-2 detection in diabetic renal injury to lay a foundation for exploring the renal markers with high diagnostic efficiency. **Methods** Fifty cases of diabetes (excluding diabetic nephropathy, diabetes group) treated in this hospital from May 2021 to April 2022, contemporaneous 65 cases of diabetic nephropathy (diabetic nephropathy group) and 50 healthy subjects undergoing physical examination (healthy control group) were selected. The levels of testican-2, cystatin C (CysC), β_2 -microglobulin (β_2 -M), serum creatinine (Scr) and urea nitrogen (BUN) were detected in all study subjects. The diagnostic value of testican-2 in diabetic kidney injury and the correlation between the testican-2 level with CysC, β_2 -M, Scr and BUN were analyzed. **Results** The level of serum testican-2 had statistical difference between the diabetic nephropathy group and healthy control group ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic (ROC) curve of testican-2 for diagnosing diabetic nephropathy was 0.707, the critical value was 10.25 ng/mL, the sensitivity was 58.3% and specificity was 77.8%. The serum testican-2 level was negatively correlated with Scr and β_2 -M, and the correlation coefficients were -0.282 and -0.250 respectively. **Conclusion** testican-2 has certain clinical significance in the diagnosis of diabetic renal injury, and its level is negatively correlated with the traditional renal markers β_2 -M and Scr.

Key words: diabetes mellitus; renal injury; testican-2; cystatin C

肾脏疾病是临床常见病,随着我国社会经济的迅速发展,人们生活水平的提高和生活方式的改变,因糖尿病导致的肾损伤的发生率也逐渐上升。糖尿病是一组以慢性血糖水平升高为特征的内分泌代谢性疾病,当病情发展到一定程度,会导致肾损伤的发生,

如不加以控制,进而会发展为糖尿病肾病,糖尿病肾病也是糖尿病主要的微血管并发症之一^[1-2]。糖尿病肾病是以糖尿病微血管病变为主的肾小球硬化症,已成为慢性肾脏疾病的首位病因,也是目前引起终末期肾病的首要原因^[3]。糖尿病肾病起病隐匿,早期可表

* 基金项目:广东省阳江市医疗卫生类科技计划项目(SF2021047)。
作者简介:陈金玲,女,副主任技师,主要从事临床生化检验研究。

现为尿清蛋白阴性,肾损伤症状不明显,若患者未进行早期治疗,会持续出现蛋白尿,一旦进入大量蛋白尿期,进展至终末期肾衰竭的速度大约为其他肾脏病变的 14 倍^[4],对患者危害极大,严重者甚至引发死亡。因此,早期诊断、预防与延缓糖尿病肾病的发生、发展对改善糖尿病患者生活质量及存活率具有重要意义。目前,糖尿病肾病严重程度和发展情况的评估主要以肾小球滤过率来反映,临床上常用的肾损伤标志物,如血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素 C(CysC)及 β_2 -微球蛋白(β_2 -M)等对肾损伤的判断能力有限。因此,探寻高诊断效能且简便易行的检测指标对早期肾损伤作出准确的诊断一直是临床诉求的焦点^[5]。近年,国外有研究发现睾丸素-2(testican-2)可作为判断肾功能是否正常的一个标志物,且与肾小球滤过率呈正相关,与传统标志物水平呈负相关^[6]。血清 testican-2 能否用于肾损伤方面的评估,目前国内外较缺乏系统研究。本研究旨在探讨血清 testican-2 水平在糖尿病肾损伤中的临床诊断价值,为临床寻求高诊断效能的肾损伤标志物打下基础,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2021 年 5 至 2022 年 4 月收治的糖尿病患者(排除糖尿病肾病)50 例作为糖尿病患者组,患者均符合 WHO 糖尿病诊断标准。其中男 27 例,平均年龄(73.28±13.55)岁;女 23 例,平均年龄(70.54±13.12)岁。选择同期糖尿病肾病患者 65 例作为糖尿病肾病患者组,该组患者均符合糖尿病肾病的诊断标准^[7]。其中男 34 例,平均年龄(69.45±12.98)岁;女 31 例,平均年龄(67.89±12.43)岁。选择同期健康体检者 50 例作为健康对照组。其中男 27 例,平均年龄(45.36±11.23)岁;女 23 例,平均年龄(45.66±10.28)岁。要求健康对照组无

糖尿病、高血压、高脂血症、自身免疫性疾病、心脑血管疾病、肾损伤等。所有研究对象均填写调查表及知情同意书,本研究经医院伦理委员会审查通过。

1.2 仪器与试剂 CysC、 β_2 -M、Scr 和 BUN 采用罗氏 Cobas8000 全自动生化分析仪进行检测,试剂均为罗氏原装配套试剂;testican-2 采用爱康生物科技有限公司生产的全自动酶免仪 AE115 进行检测,试剂为美国 SAB(signalway antibody)公司 testican-2 酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒。

1.3 方法 所有研究对象均于早晨空腹采集静脉血 3 mL,3 500 r/min 离心 10 min 分离血清,脂血、溶血或黄疸的标本不收集。testican-2 采用 ELISA 进行检测,加样前需先将标准品进行梯度稀释,用于绘制标准曲线。采用全自动酶免仪测定各样本吸光度(A 值),通过标准曲线计算样本中 testican-2 水平;CysC 和 β_2 -M 采用免疫比浊法,Scr 采用酶法,BUN 采用比色法进行检测。

1.4 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,多组间两两比较采用 SNK-*q* 法;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能分析;采用 Pearson 相关进行各指标间的相关性分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖尿病肾病患者组、糖尿病患者组及健康对照组血清各项指标水平比较 糖尿病肾病患者组血清 testican-2 水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与糖尿病患者组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),糖尿病患者组与健康对照组血清 testican-2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);各组间 CysC、 β_2 -M、Scr 和 BUN 水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3 组间血清各项指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	testican-2(ng/mL)	Scr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	CysC(mg/L)	β_2 -M(mg/L)
糖尿病肾病患者组	65	12.09±3.25 [*]	311.63±87.23 ^{*▲}	21.07±5.85 ^{*▲}	2.44±0.71 ^{*▲}	7.32±2.11 ^{*▲}
糖尿病患者组	50	13.88±3.51	149.54±36.76 [*]	12.87±2.96 [*]	1.52±0.48 [*]	4.92±1.04 [*]
健康对照组	50	14.85±4.16	77.25±12.48	5.05±1.12	0.72±0.14	1.61±0.39

注:与健康对照组比较,^{*} $P < 0.05$;与糖尿病患者组比较,[▲] $P < 0.05$ 。

2.2 血清 testican-2 水平与 CysC、 β_2 -M、Scr 和 BUN 水平的相关性分析 血清 testican-2 水平与 Scr 和 β_2 -M 水平均呈负相关($P < 0.05$),与 BUN、CysC 水平无相关性($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 testican-2 诊断糖尿病肾损伤的 ROC 曲线 血清 testican-2 用于诊断糖尿病肾损伤的 ROC 曲线下面积为 0.707,标准误为 0.049,95%CI 为

0.611~0.803,通过计算最大约登指数得出 testican-2 临界值为 10.25 ng/mL,灵敏度为 58.3%,特异度为 77.8%。见图 1。

表 2 testican-2 水平与其他各项指标水平的相关性

项目	Scr	BUN	CysC	β_2 -M
<i>r</i>	-0.282	-0.223	-0.232	-0.250
<i>P</i>	0.033	0.066	0.064	0.031

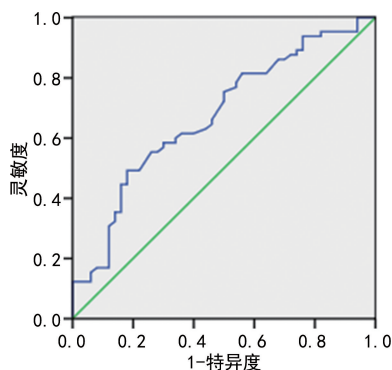


图 1 血清 testican-2 用于诊断糖尿病肾损伤的 ROC 曲线

3 讨 论

糖尿病是常见病、多发病,随着人们生活水平的提高,生活方式的改变,糖尿病患病人数也在逐年增加,肾脏这一重要靶器官的损伤也随之增多^[8]。糖尿病肾病已取代肾小球肾炎成为我国住院患者慢性肾脏病的首要病因^[9]。糖尿病肾病的病因和发病机制非常复杂,目前多数研究者认为其是由多种因素共同介导的,主要包括遗传因素、肾脏血流动力学效应、炎症反应、高血糖造成的代谢异常、高血压及血管活性物质代谢异常、氧化应激等。糖尿病肾病早期可表现为尿清蛋白阴性,症状不明显,易被忽略。

国内对肾损伤方面的研究多以常用的项目如肾小球滤过率、BUN、Scr、尿微量清蛋白、 β_2 -M 及 CysC 等为主。肾小球滤过率代表肾脏滤过功能及代谢水平,但是由于临床测定方法本身存在着一定的局限性,且方法相对烦琐、价格昂贵^[10],Scr、BUN 对早期肾功能受损的灵敏度欠佳,当患者出现 BUN、Scr 水平异常改变时,肾功能已出现不可逆损伤^[11]。研究表明,CysC 是目前较为理想的反映肾功能状态的重要指标,且研究结果显示 CysC 作为内源性标志物之一,能够有效地反映肾小球滤过率的变化,灵敏度和特异度均比 BUN 及 Scr 高^[12-13]。还有研究表明, β_2 -M 会受免疫性疾病的影响,其灵敏度高于血清 CysC,但特异度却比血清 CysC 低^[14]。常用的这些指标在早期诊断肾损伤方面均有一定的应用价值,但仍需不断地寻求更多更理想的能反映肾功能的标志物,以满足临床及患者的需求。

testican-2 最初是从人类胎儿大脑 cDNA 文库中克隆出来的,有研究发现 testican-2 是一个由 SPOCK2 基因编码的 424 个氨基酸的蛋白质^[6],是形成细胞外基质的一部分,带有一个 N 端信号肽和 C 端糖胺聚糖结合位点,基因表达数据库显示其在人体中广泛表达,包括人类肾脏组织^[15]。有研究通过免疫组化方法对肾小球滤过率正常的人肾脏组织进行了评估,结果显示 testican-2 在肾小球和肾小管上皮表达,免疫荧光法显示,testican-2 在肾小球中表达最高^[6]。

此外,电子显微镜照片显示, testican-2 存在于足突细胞的足突和肾小球基底膜中,肾小球基底膜是一种特殊的富含蛋白多糖的细胞外基质,位于足细胞和内皮细胞之间。有趣的是, testican-2 促进肾小球内皮细胞管的形成和迁移,并增加基质金属蛋白酶(MMP)-2、MMP-9 活性。然而,与足细胞来源的血管内皮生长因子不同, testican-2 不会促进肾小球内皮细胞的增殖。总的来说, testican-2 作为一个标志物,可以判断肾功能的状态,并可对相关的风险进行评估,与肾小球滤过率呈正相关,与传统的肾脏标志物呈负相关,但 testican-2 在体内的功能及对肾小球的作用目前还尚不清楚。

本研究发现,糖尿病肾病患者组血清 testican-2 水平低于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),与糖尿病患者组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示血清 testican-2 用于诊断糖尿病肾损伤是有意义的;从糖尿病肾病患者组、糖尿病患者组及健康对照组血清 testican-2 水平的数值上看,还是存在递增的梯度变化。血清 testican-2 用于诊断糖尿病肾损伤的曲线下面积为 0.707,标准误为 0.049,95% CI 为 0.611~0.803,当临界值为 10.25 ng/mL 时,灵敏度为 58.3%,特异度为 77.8%。因为曲线下面积大于 0.700,所以血清 testican-2 在诊断糖尿病肾损伤方面具有一定的价值。血清 testican-2 水平与 Scr 和 β_2 -M 水平均呈负相关($P<0.05$),相关系数分别为 -0.282、-0.250,这与国外研究结果是相符的^[6]。国外对 testican-2 的研究是通过有创导管插入术获得的肾动静脉样本,而 testican-2 出现在血液中是否归因于蛋白质通过肾小球基底膜和内皮,或者脱落进入肾小囊腔,然后再通过肾小管重吸收,还不得而知。有一点值得注意的是,编码 testican-2 的 SPOCK2 基因表达仅限于足细胞,且电子显微镜照片显示足细胞足突和肾小球基底膜表达 testican-2,那么 testican-2 出现异常是否可以说明肾损伤患者肾小球内的足细胞出现了病变,这需要进一步研究。还有一点,国外研究对象为非裔美国人和白种人,结果显示 testican-2 在这两种人群中均可作为一项标志物,可以判断肾功能的状态,同时显示 testican-2 水平在不同种族是有差异的。而 testican-2 在黄种人体内的表达很有可能也是存在一定差异的。这些均需要进一步研究。

综上所述,本研究采用 ELISA 对血清 testican-2 进行检测,初步证实了血清 testican-2 在诊断糖尿病肾损伤方面有一定的临床价值,同时证实了血清 testican-2 与传统的肾脏标志物 β_2 -M、Scr 有一定的相关性。本研究用于统计的患者样本量偏少,可能会存在一定的误差,另外, testican-2 用于肾损伤诊断方面的研究还存在很多未知性和可能性,需要更多更深入的研究来证实。(下转第 898 页)

全可靠。

参考文献

[1] 中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会耳科学组,中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会耳科组.中耳炎临床分类和手术分型指南(2012)[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2013,48(1):5.

[2] 张文韬,童步升.82 耳鼓膜完整的传导性聋耳内镜下听骨链重建疗效观察[J].中华耳科学杂志,2021,19(2):213-217.

[3] 李利民,贺玉良,李挺,等.钛合金人工听骨和自体听骨在听骨链重建中的疗效观察[J].内蒙古医科大学学报,2021,43(6):605-608.

[4] 胡瑞利,林彦涛,张青俊,等.高分辨率 CT 对慢性化脓性中耳炎听骨链破坏的评估价值[J].听力学及言语疾病杂志,2019,27(2):184-188.

[5] 林颖,于锋,张浩亮,等.可调节钛金属部分听骨赝复物在Ⅱ型鼓室成形术中的应用[J].中国耳鼻咽喉颅底外科杂志,2020,26(1):40-43.

[6] CRUTCHER W L,TASSONE P,PELOSI S. Ossicular chain mobilisation versus reconstruction in surgery for isolated malleus and/or incus fixation: systematic review and Meta-analysis[J]. J Laryngol Otol,2018,132(10):858-865.

[7] 冯宁宇,申学良,王娅欣,等.自体砧骨与钛合金部分听骨赝附物重建 Austin A、C 型听骨链缺损的疗效分析[J].

临床耳鼻咽喉头颈外科杂志,2018,32(19):1499-1501.

[8] 郑永波,侯昭晖,汪照炎,等.45 例鼓膜完整的传导性聋患者耳内镜下听骨链重建手术多中心回顾分析[J].中华耳鼻咽喉头颈外科杂志,2019,54(4):257-261.

[9] 魏璐璐,吉文伟,黄维平.钛人工听骨在鼓室成形术中的应用效果[J].安徽医学,2020,41(1):26-29.

[10] 李越,赵堃,叶放蕾.510 例慢性中耳炎患者人工听骨植入术后听力疗效分析[J].听力学及言语疾病杂志,2020,28(3):325-327.

[11] 林四平,张志钢.自体听骨链与人工听骨链治疗慢性中耳炎听力损害的效果比较[J].中国当代医药,2018,25(2):95-97.

[12] 廖敏,张云桂,邓碧凡,等.自体骨重建听骨链的临床效果及其影响因素[J].山东医药,2019,59(16):82-84.

[13] 乔燕,宋勇莉,王海婷,等.鼓室硬化患者自体砧骨或 PORP 重建听骨链的听力疗效分析[J].听力学及言语疾病杂志,2019,27(6):619-622.

[14] 王胜军,尹飞,蒋懋雨.钛质人工听骨在中耳胆脂瘤一期开放式鼓室成形重建中的应用[J].中国组织工程研究,2021,25(22):3505-3509.

[15] 顾丽群,张红奇.砧骨搭桥与钛质人工听骨植入在鼓室成形术中的疗效观察[J].中国临床医学,2020,27(1):117-120.

(收稿日期:2022-07-26 修回日期:2022-12-12)

(上接第 894 页)

参考文献

[1] 童国玉,朱大龙.糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J].中国实用内科杂志,2017,37(3):211-216.

[2] CHAN G C,TANG S C. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations[J]. Nephrol Dial Transplant,2016,31(3):359-368.

[3] 郑文,潘少康,刘东伟,等.糖尿病肾病治疗进展[J].中华肾脏病杂志,2020,36(6):476-480.

[4] 李静,梁田田,王文健.糖尿病肾病的早期诊断[J].中华肾脏病杂志,2017,33(6):470-475.

[5] 陈鹏,王小琴,王岚,等.尿微量蛋白联合检测对慢性肾病早期肾损伤诊断的临床应用价值[J].中国医药导报,2019,16(29):118-123.

[6] NGO D,WEN D,GAO Y,et al. Circulating testican-2 is a podocyte-derived marker of kidney health[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2020,117(40):25026-25035.

[7] 中华医学会肾脏病学分会专家组.糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J].中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.

[8] 王宓,左力.糖尿病肾病诊治专家共识解读[J].临床内科杂志,2020,37(9):675-678.

[9] 陈玉强,汪年松.糖尿病肾病的诊治现状[J].中国临床医

生杂志,2020,48(5):508-511.

[10] WANG K,ZHOU X,QUACH G,et al. Effect of sleeve gastrectomy plus side-to-side jejunioileal anastomosis for type 2 diabetes control in an obese rat model[J]. Obes Surg,2016,26(4):797-804.

[11] 傅健钊,刘勇波,陈燕如,等.血清同型半胱氨酸、 β_2 微球蛋白及视黄醇结合蛋白联合检测对 2 型糖尿病早期肾损害的诊断价值[J].现代医院,2020,20(11):1713-1716.

[12] 张婷婷,姚建荣,胥华猛,等.血清 Cys-C、 β_2 -MG 联合 Ccr 检测对 2 型糖尿病患者早期肾损伤的诊断价值[J].西部医学,2020,32(10):1547-1550.

[13] 戴宏斌,尹春琼,李晓东,等.血清同型半胱氨酸、胱抑素 C、D-二聚体联合检测对 2 型糖尿病微血管早期病变的诊断价值[J].实用检验医师杂志,2020,12(3):150-152.

[14] 陈妍妍,吴大琴.早期糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 和 β_2 -微球蛋白水平的变化与意义[J/CD].现代医学与健康研究电子杂志,2021,5(15):26-28.

[15] VANNAHME C,SCHUBEL S,HETUD M,et al. Molecular cloning of testican-2: Defining a novel calcium-binding proteoglycan family expressed in brain[J]. Neurochem,1999,73(1):12-20.

(收稿日期:2022-08-16 修回日期:2022-12-08)