

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.20.023

血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值

高 伟,杨 雄,郭小艳[△]

西北大学附属神木市医院风湿免疫肾病内分泌科,陕西神木 719300

摘 要:目的 探讨血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、氨基末端前体脑钠肽(NT-proBNP)及尿微量清蛋白/肌酐(Cr)比值(ACR)联合检测对早期糖尿病肾病(DN)的诊断价值。**方法** 选取 2019 年 3 月至 2022 年 3 月该院收治的 270 例糖尿病患者作为研究对象,将 90 例 DN 患者作为 DN 组,180 例单纯糖尿病患者作为糖尿病组。检测所有研究对象入院后次日清晨血清 IGF-1、NT-proBNP 水平,并连续 3 d 检测所有研究对象尿 Cr、尿微量清蛋白水平,取平均值计算 ACR。比较两组患者血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 对早期 DN 的诊断价值。**结果** DN 组血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 水平均明显高于糖尿病组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。ROC 曲线分析结果显示,IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 诊断早期 DN 的最佳截断值分别为 176.515 ng/mL、3 161.750 ng/L、83.735 $\mu\text{g}/\text{mg}$;曲线下面积(AUC)分别为 0.870、0.924、0.947;灵敏度分别为 0.900、0.867、0.889;3 项指标联合检测诊断早期 DN 的 AUC 为 0.967,灵敏度为 0.980,均高于单项指标。**结论** 血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 可作为诊断早期 DN 的重要指标,3 项指标联合检测可明显提高早期 DN 诊断的准确率,且具有较高的灵敏度。

关键词:胰岛素样生长因子-1; 氨基末端前体脑钠肽; 尿微量清蛋白/肌酐比值; 糖尿病肾病

中图法分类号:R587.1;R446.11

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)20-3045-04

Diagnostic value of serum IGF-1,NT-proBNP and ACR combined detection in early diabetic nephropathy

GAO Wei,YANG Xiong,GUO Xiaoyan[△]

Department of Rheumatology,Immuno-nephrology and Endocrinology,Shenmu Hospital Affiliated to Northwest University,Shenmu,Shaanxi 719300,China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum insulin-like growth factor-1 (IGF-1),N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and urine albumin/creatinine(Cr) ratio (ACR) combined detection in early diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 270 diabetic patients admitted to the hospital from March 2019 to March 2022 were selected as the research objects,including 90 patients with DN as DN group and 180 patients with simple diabetes as diabetes group. The serum IGF-1 and NT-proBNP levels of all subjects were detected the next morning after admission,and the urine Cr and urine microalbumin levels of all subjects were detected for 3 consecutive days,and the average value was calculated as ACR. The levels of serum IGF-1,NT-proBNP and ACR were compared between the 2 groups. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic value of serum IGF-1,NT-proBNP and ACR for early DN. **Results** The levels of IGF-1,NT-proBNP and ACR in DN group were significantly higher than those in diabetes group ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the best cut-off values of IGF-1,NT-proBNP and ACR for the diagnosis of early DN were 176.515 ng/mL,3 161.750 ng/L and 83.735 $\mu\text{g}/\text{mg}$ respectively. The area under the curve (AUC) were 0.870,0.924 and 0.947 respectively and the sensitivity was 0.900,0.867 and 0.889 respectively. The AUC and sensitivity of combined detection of the 3 indicators in the diagnosis of early DN were 0.967 and 0.980,which were higher than those of single indicator. **Conclusion** The serum IGF-1,NT-proBNP and ACR can be used as important indicators for the diagnosis of early DN. The combined detection of the 3 indicators can significantly improve the accuracy of early DN diagnosis,and has high sensitivity.

Key words: insulin-like growth factor-1; N-terminal precursor brain natriuretic peptide; urine albumin/creatinine ratio; early diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是临床常见的慢性肾疾病,是导致糖尿病患者死亡的常见原因,有研究显示,

20%~40%的糖尿病患者会合并 DN^[1]。DN 病因较为复杂,且早期临床症状不明显,易出现漏诊、误诊,从而延误最佳治疗时机,随着疾病进展,会导致患者出现尿蛋白、水肿等,引发肾衰竭,甚至危及生命^[2]。因此,早期诊断 DN 对延缓患者病情进展及制订有效的治疗方案有重要意义。尿微量清蛋白是临床早期诊断 DN 的重要指标,但有研究显示,约 10%的糖尿病患者早期肾功能进行性下降时,尿微量清蛋白水平仍正常^[3]。因此,应积极寻找诊断早期 DN 更加敏感的指标。近年来有研究表明,尿微量清蛋白/肌酐(Cr)比值(ACR)可用来监测尿蛋白的排泄情况,且 ACR 是测定早期 DN 的敏感指标,可准确反映肾脏蛋白排泄量^[4-6]。而血清胰岛素样生长因子-1(IGF-1)与糖尿病合并 DN 患者病情程度有密切关系,且在 DN 患者中氨基末端前体脑钠肽(NT-proBNP)水平明显高于糖尿病患者,因此,二者在早期 DN 患者中的作用受到重视。基于此,本研究探讨血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 联合检测对早期 DN 的诊断价值,现

报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2019 年 3 月至 2022 年 3 月本院收治的 270 例糖尿病患者作为研究对象,将 90 例 DN 患者作为 DN 组,180 例单纯糖尿病患者作为糖尿病组。纳入标准:(1)DN 组均符合《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》^[7]中相关诊断标准;(2)糖尿病组均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)》^[8]中相关诊断标准;(3)年龄 50~75 岁。排除标准:(1)伴有精神疾病者;(2)近 3 个月内服用过影响肾功能药物者;(3)伴有糖尿病急性并发症者;(4)合并免疫系统疾病者;(5)伴有严重心血管病史者;(6)合并恶性肿瘤者;(7)伴有感染性疾病者。两组患者性别、年龄、病程等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。见表 1。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过。

表 1 两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	男	病程 (年)	体质指数 (kg/m ²)	有冠心病 病史	有脑梗死 病史	空腹血糖 (mmol/L)	餐后 2 h 血糖 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)
DN 组	90	60.34±6.57	50(55.56)	8.06±1.24	24.21±3.42	20(22.22)	38(42.22)	7.74±0.55	11.73±1.15	7.78±1.63
糖尿病组	180	60.54±6.73	94(52.22)	7.82±1.43	24.01±3.12	48(26.67)	60(33.33)	7.89±0.74	11.37±1.56	7.84±1.51
<i>t</i> / χ^2		0.232	0.268	1.357	0.481	0.629	2.050	-1.702	1.941	-0.300
<i>P</i>		0.817	0.605	0.176	0.631	0.428	0.152	0.090	0.053	0.765

1.2 方法

采集所有研究对象入院后次日清晨空腹静脉血 3~5 mL,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,采用电化学发光法检测 IGF-1、NT-proBNP 水平;连续 3 d 收集所有研究对象晨尿 3~4 mL,离心取上清液,检测尿 Cr、尿微量清蛋白水平,并取平均值计算 ACR。所有检测步骤及方法均按照相关仪器及试剂说明书执行,均由同一人完成检测。

1.3 观察指标

(1)比较两组血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 水平;(2)以受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 水平对早期 DN 的诊断价值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理。符合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;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 ROC 曲线分析血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 对早期 DN 的诊断价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 水平比较

DN 组患者血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR

水平均明显高于糖尿病组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	IGF-1 (ng/mL)	NT-proBNP (ng/L)	ACR (μg/mg)
DN 组	90	214.38±35.47	4 938.78±657.87	98.35±10.67
糖尿病组	180	147.41±30.24	1 329.74±425.74	21.66±6.23
<i>t</i>		19.728	54.327	74.411
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 对早期 DN 的诊断价值

ROC 曲线分析结果显示,IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 诊断早期 DN 的最佳截断值分别为 176.515 ng/mL、3 161.750 ng/L、83.735 μg/mg;曲线下面积(AUC)分别为 0.870、0.924、0.947;灵敏度分别为 0.900、0.867、0.889;3 项指标联合检测诊断早期 DN 的 AUC 为 0.967,灵敏度为 0.980,均高于单项指标,见表 3、图 1。

表 3 血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 对早期 DN 的诊断效能

指标	最佳截断值	SE	P	AUC(95%CI)	灵敏度	特异度
IGF-1	176.515 ng/mL	0.042	<0.001	0.870(0.788~0.952)	0.900	0.800
NT-proBNP	3 161.750 ng/L	0.028	<0.001	0.924(0.873~0.984)	0.867	0.867
ACR	83.735 μg/mg	0.028	<0.001	0.947(0.893~0.999)	0.889	0.867
3 项联合	—	0.032	<0.001	0.967(0.904~0.999)	0.980	0.794

注：—表示无数据。

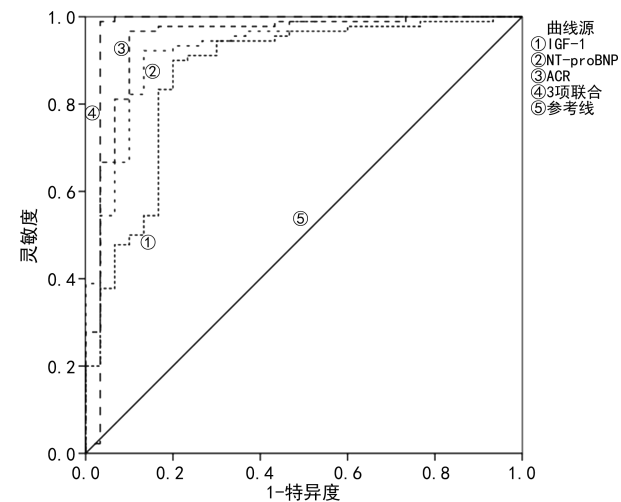


图 1 血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 单项及 3 项指标联合检测诊断早期 DN 的 ROC 曲线

3 讨 论

DN 是糖尿病患者的严重并发症之一，是其进入终末期肾病的主要原因之一，DN 是以肾小球硬化为主要病理改变的疾病，虽然其进展缓慢，但会伴有其他器官微血管或系统病变，若发展至终末期，治疗则会非常困难^[9-10]。DN 的发病机制比较复杂，相关研究表明，遗传、细胞因子及肾脏血流动力学异常引发高灌注、高血糖等均与其发病有密切联系^[11]。早期 DN 患者临床症状不明显，临床上对早期 DN 患者肾功能检查主要指标为 Cr、血清尿素氮等，特异度及灵敏度较低，易受外界因素影响，导致漏诊或误诊^[12]。因此，寻找灵敏度、特异度较高的指标，对及早发现肾损害、提高早期 DN 诊断准确度及治疗方案的制订有积极意义。

本研究结果显示，DN 组患者血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 水平均高于糖尿病组，提示上述 3 项指标均可作为诊断早期 DN 的重要指标。肾小球滤过率(GFR)和尿微量清蛋白是临床诊断筛查 DN 的常用指标，但 GFR 检测价格昂贵，并且对人体有损害，尿微量清蛋白虽较为实用，但其无法准确反映 DN 患者肾损伤的程度，存在局限性^[13]。国内外相关文献表明，ACR 可用来监测尿蛋白的排泄情况，是糖尿病早期肾损伤的敏感指标，且用 Cr 矫正可使尿微量清蛋白结果稳定、可靠^[14-15]。尿微量清蛋白在正常情况或肾轻微受损时排出量基本恒定，而 Cr 主要通过肾

小球滤过，在几乎不重吸收下排出，因此，在正常情况或肾轻微受损时 Cr 排出量基本恒定。另外尿微量清蛋白、Cr 排出量受相同因素的影响，因而二者比值相对恒定，避免了单独观察一项指标带来的片面性。

NT-proBNP 是脑钠肽合成的脑钠肽前体裂化成的无生物活性物质，当 DN 患者肾脏受损时，肾脏脑钠肽受体减少，引发脑钠肽水平升高，导致肾小球滤过压增加，肾毛细血管对清蛋白的通透性增加，进而损伤肾脏。同时，脑钠肽还可引发醛固酮分泌减少，抑制肾脏 Na⁺重吸收，增加肾小球滤过压，诱发细胞因子介导肾小球硬化，加重病情^[16-17]。而 NT-proBNP 与脑钠肽同源，在机体外相对稳定，具有很好的重复性，且等摩尔分泌释放入血，容易监测，并且其唯一清除途径是经过肾小球滤过，因而检测 NT-proBNP 水平对预测患者肾功能情况有指导意义。周玉等^[18]研究显示，血清 NT-proBNP 水平在健康人、单纯糖尿病患者和早期 DN 患者中存在明显差异，且随着病情加重而升高，表明 NT-proBNP 有利于早期 DN 的诊断和病情评估，与本研究结果相似。

IGF-1 是一种结构类似的胰岛素家族，具有降血糖、调脂肪、促进生长及修复等作用，相关研究表明，血清 IGF-1 水平与慢性肾病病情程度呈正相关^[19-20]。IGF-1 可与胰岛素受体结合，提高胰岛素的敏感性，调节血糖动态平衡。早期 DN 患者生理、病理改变是可逆的。血清 IGF-1 水平升高可能与患者自我保护机制有关，当病情进展时，IGF-1 水平持续升高，可通过参与生长激素/IGF-1 轴损害肾小球细胞结构及功能，引起微量蛋白尿和肾脏变性，蛋白尿会引起肾小管障碍，增加 IGF-1 滤过量，进一步影响肾脏功能^[21-22]，因此，IGF-1 可作为预测早期 DN 的指标之一。陈敏等^[23]研究发现，血清 IGF-1 水平在单纯糖尿病患者、早期 DN 患者和临床 DN 患者中存在明显差异，并与 DN 病情程度有明显相关性，可作为诊断早期 DN 的重要指标，与本研究结果相似。

为验证血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 对早期 DN 的诊断价值，本研究进行了 ROC 曲线分析，证实 IGF-1 最佳截断值为 176.515 ng/mL、NT-proBNP 为 3 161.750 ng/L、ACR 为 83.735 μg/mg 时能用于早期 DN 的诊断，且灵敏度、特异度较高，说明血清 IGF-

1、NT-proBNP 及 ACR 均可用于早期 DN 的诊断。同时,IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 联合检测诊断早期 DN 能够获得更高的灵敏度,说明 3 项指标联合检测能够提高诊断的准确率,降低漏诊、误诊率。

综上所述,血清 IGF-1、NT-proBNP 及 ACR 检测在早期 DN 诊断中具有一定的应用价值,可有效反映患者肾功能损伤程度,将上述 3 项指标联合检测用于诊断早期 DN,可获得较高的灵敏度,为临床诊断早期 DN 及治疗提供可靠的数据支持。

参考文献

[1] FENG Y Z, YE Y J, CHENG Z Y, et al. Non-invasive assessment of early stage diabetic nephropathy by DTI and BOLD MRI[J]. Br J Radiol, 2020, 93(1105): 20190562.

[2] LI Y, SU X, YE Q, et al. The predictive value of diabetic retinopathy on subsequent diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies[J]. Renal Failure, 2021, 43(1): 231-240.

[3] 汪琼, 金国玺, 于磊. 血清胰岛素样生长因子-1、胰岛素样生长因子结合蛋白-3 与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(5): 586-588.

[4] 张如霖, 王弘明, 彭霞, 等. 血清淀粉样蛋白 A、胱抑素 C 与尿白蛋白/肌酐比值联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 检验医学, 2018, 33(2): 97-100.

[5] HEGAZI M A, SELEEM A, EL-ADAWY E H, et al. Association of IGF-I gene polymorphism with diabetic nephropathy in Egyptians with type 2 diabetes[J]. Egypt J Internal Med, 2019, 30(4): 191-196.

[6] 王敏, 耿亚辉, 董建泉, 等. 血清 β_2 微球蛋白联合 N 末端脑钠肽前体在 2 型糖尿病肾病中的临床价值研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(8): 1117-1121.

[7] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 22(7): 447-498.

[9] YOUNIS R L, ALLAM A A, HAGAG R Y. Diagnostic efficacy of serum and urinary netrin-1 in the early detection of diabetic nephropathy[J]. J Investig Med, 2021, 69(6): 1189-1195.

[10] BAGOS P G. Urinary N-Acetyl- β -d-glucosaminidase (uN-AG) as an Indicative biomarker of early diabetic nephropathy in patients with diabetes mellitus (T1DM, T2DM): a systematic review and Meta-analysis[J]. Diabetol, 2021, 2(4): 272-285.

[11] EL-EBIDI A M, SALEEM T H, SAADI E D, et al. Cyclophilin A (CyPA) as a novel biomarker for early detection of diabetic nephropathy in an animal model[J]. Dove

Press, 2020, 20(13): 3807-3819.

[12] VEIGA G, ALVES B, PEREZ M, et al. NGAL and SMAD1 gene expression in the early detection of diabetic nephropathy by liquid biopsy[J]. J Clin Pathol, 2020, 73(11): 713-721.

[13] QUAN K Y, QUAN K Y, YAP C G, et al. Review of early circulating biomolecules associated with diabetes nephropathy-ideal candidates for early biomarker array test for DN[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2021, 182: 109122.

[14] ZHOU Z W, WU L L, TANG J S, et al. Discussion on the application of urinary microalbumin/creatinine ratio in early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. China Practical Medicine, 2019, 14(24): 11-13.

[15] 朱清红, 李德奎, 罗英. 3 项指标联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(19): 2828-2831.

[16] KOZIOLOVA N A, VEKLICH A S. Risk factors and diagnostic significance of the N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a marker in patients with acute decompensated heart failure and diabetic kidney disease [J]. Russian J Cardiol, 2021, 26(3): 4337.

[17] XU T, CHENG Q, WANG N. SP341 the expression and clinic study of FGF-21 and NT-proBNP in the maintenance peritoneal dialysis combined with diabetic nephropathy[J]. Neph Dia Trans, 2019, 34(1): 473-474.

[18] 周玉, 肖丽红, 李玉兰. 糖尿病肾病患者血清 N 末端前体脑钠肽及胱抑素 C 水平及其临床意义[J]. 广西医学, 2018, 40(9): 1091-1093.

[19] SHEN N Y, GUO H W, ZHAO P, et al. Correlation between serum IGF-1, VEGF, MCP-1 and renal microangiopathy in elderly patients with diabetic nephropathy[J]. J Clin Exptl Med, 2019, 18(6): 614-617.

[20] LV F, CAI X, ZHANG R, et al. Sex-specific associations of serum insulin-like growth factor-1 with bone density and risk of fractures in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. Osteoporos Int, 2021, 32(6): 1165-1173.

[21] 余紫娴, 赵健秋, 董蓉, 等. 胰岛素样生长因子 1 受体抑制剂可减轻糖尿病肾病小鼠肾小管病变[J]. 中华肾脏病杂志, 2020, 36(1): 34-40.

[22] GENG T, WANG M, LI X, et al. Birth weight modifies the relation between adulthood levels of insulin-like growth factor-1 and type 2 diabetes: a prospective cohort study[J]. BMJ Open Diabetes Res Care, 2021, 9(1): e001885.

[23] 陈敏, 方小正. 老年 2 型糖尿病肾病患者血清胰岛素样生长因子 1 及胱抑素 C 与糖尿病肾病的相关性[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(18): 3060-3062.