

血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 检测 在糖尿病肾病中的诊断价值

祁艾红¹ 韩卫全¹

【摘要】 目的:探讨血清胱抑素 C(Cys C)、同型半胱氨酸(HCY)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)联合检测在糖尿病(DM)患者肾损害中的诊断价值。**方法:**研究 175 例 DM 患者和 40 例健康对照者的血清 Cys C、HCY、hs-CRP 水平变化。血清 Cys C 和 hs-CRP 采用乳胶颗粒增强免疫比浊法,血清 HCY 采用循环酶法测定。**结果:**DM 患者正常白蛋白尿组的血清 Cys C、HCY、hs-CRP 水平较对照组明显升高($P<0.05$),DM 患者微量白蛋白尿组和临床蛋白尿组较对照组血清 Cys C、HCY 水平升高显著($P<0.01$),血清 Cys C、HCY、hs-CRP 水平随糖尿病肾病(DN)的发生以及严重程度逐渐增高。**结论:**血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 检测可作为早期诊断 DN 较敏感的指标;对监测早期 DN 的发生和病情发展程度有重要意义。

【关键词】 胱抑素 C;同型半胱氨酸;C 反应蛋白;糖尿病肾病

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1004-2806(2013)12-0825-03

Diagnostic value of serum cystatin C, homocysteine and high sensitivity C-reactive protein in diabetic nephropathy

QI Aihong HAN Weiquan

(Wuhan Fifth Hospital Laboratory, Wuhan, 430050, China)

Corresponding author: QI Aihong, E-mail: qiaihong@163.com

Abstract Objective: To study the diagnostic value of the combined detection of serum cystatin C (Cys C), homocysteine (HCY) and high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in diabetic nephropathy. **Method:** The changes of serum Cys C, HCY and hs-CRP in 175 cases of DM patients and 40 healthy control group were compared. The serum Cys C and hs-CRP were conducted by using latex particle enhanced immunoturbidimetric assay, the serum HCY was conducted by using cycle enzymatic assay. Meanwhile, the rates of combined detection were analyzed. **Result:** DM patients with normal albuminuria group, serum Cys C, HCY and hs-CRP level were significantly higher than those of normal control group ($P<0.05$), serum Cys C and HCY levels were higher significantly ($P<0.01$) in DM patients with microalbuminuria and clinical proteinuria than normal control group, the level of serum Cys C, HCY and hs-CRP gradually increased with the occurrence and severity of diabetic nephropathy. **Conclusion:** The detection of serum Cys C, HCY and hs-CRP could be used as a sensitive indicator for early diagnosis of DN and monitoring the occurrence of early DN and the degree of progression of the disease.

Key words cystatin C; homocysteine; high sensitivity C-reactive protein; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)较严重的慢性微血管并发症,也是 DM 患者的主要死因之一,据报道有超过 30% 的 DM 患者发展为肾衰竭及需要透析治疗^[1]。胱抑素 C(Cys C)属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族的成员之一,自从 1985 年以来, Cys C 已被视为一个具有极高的敏感性和较高的特异性的理想肾小球滤过率指标^[2]。同型半胱氨酸(HCY)是一种含硫氨基酸,近年来研究表明 HCY 易导致微血管内皮细胞损伤和功能减退,可能使肾小球滤过功能损伤^[3]。超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是一种重要的炎症标志物,当机体受到感染、理化因素刺激、免疫损伤或生物不相容性时大量产生,并控制、调节炎症反应。本研究探讨血清

Cys C、HCY 和 hs-CRP 与 DN 的关系,以便早期反映 DN 的发生,为临床糖尿病肾损害的诊断提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

①健康对照组(NC):选择本院体检中心,健康体检者 40 例,其中男 20 例,女 20 例;平均年龄(57.2 ± 10.3)岁,并排除高脂血症、高血压、糖尿病、心脑血管疾病及肝肾疾病。②DM 组:均为本院经临床明确诊断为 DM 住院患者 175 例(包括体征、实验室检查,诊断符合 WHO 的诊断标准^[4]),其中男 87 例,女 88 例。根据 24 h 尿白蛋白排泄率(UAER)将患者分为 3 组:正常白蛋白尿组(NA, UAER<30 mg/24 h)95 例,男 51 例,女 44 例;平均年龄(58.3 ± 9.2)岁。微量白蛋白尿组(MA,

¹ 武汉市第五医院检验科(武汉, 430050)

通信作者:祁艾红, E-mail: qiaihong@163.com

UAER 30~300 mg/24 h) 49 例,男 21 例,女 28 例;平均年龄(59.2 ± 8.3)岁。临床蛋白尿组(CP, UAER > 300 mg/24 h) 31 例,男 15 例,女 16 例;平均年龄(58.2 ± 8.1)岁。

1.2 样品收集与处理

①所有受试者均过夜禁食 12 h,次晨空腹采集静脉血 3 ml,3000 r/min 离心 10 min 分离血清检测血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 浓度。②准确收集受试者 24 h 尿液于干净容器中(防腐剂为甲苯 10 ml),准确记录 24 h 尿量,留取约 3 ml 尿液送检,测定尿微量白蛋白。

1.3 方法

①血清 Cys C、hs-CRP 测定采用胶乳颗粒增强免疫比浊法,试剂由日本积水株式会社提供,检测仪器为 7600-020 全自动生化分析仪。②血 HCY 测定采用循环酶法,试剂由四川迈克诊断技术有限公司提供,检测仪器为 7600-020 全自动生化分析仪。③尿微量白蛋白测定采用动态散射免疫比浊法测定,试剂由德国西门子公司提供,检测仪器为西门子 BN II 免疫特种蛋白分析仪。

1.4 统计学处理

所有检测结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验,阳性率比较采用 χ^2 检验。

2 结果

DM 患者各组与对照组血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 的检测结果,见表 1。

表 1 DM 患者各组与对照组血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 的检测结果 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	Cys C /(mg · L ⁻¹)	HCY /(μmol · L ⁻¹)	hs-CRP /(mg · L ⁻¹)
NC	40	0.79 ± 0.13	10.60 ± 7.12	0.76 ± 2.96
NA	95	1.15 ± 0.45 ²⁾	13.25 ± 4.28 ²⁾	3.36 ± 2.48 ²⁾
MA	49	2.63 ± 0.86 ¹⁾	20.33 ± 4.50 ¹⁾	6.98 ± 4.33 ²⁾
CP	31	3.21 ± 1.63 ¹⁾	24.64 ± 8.81 ¹⁾	12.80 ± 5.17 ¹⁾

与 NC 组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

DM 患者各组与对照组血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 阳性率比较,见表 2。联合检测阳性例数即血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 3 个指标出现任意一项阳性的例数。

3 讨论

DM 患者因为胰岛素代谢障碍导致长期高血糖,从而造成肾小球血液动力学改变、生化代谢紊乱、血液流变学变化、氧化应激、细胞因子作用,导致 DN 的发生。提高糖尿病早期肾功能损害检出率,对糖尿病继发肾功能损害的早期预防和治疗具有重要意义。

Cys C 作为一种测定肾小球滤过率(GFR)的内源性标志物,产生比较恒定,不受年龄、性别、肌肉量等因素影响^[5],通过定期检查 DM 患者的 Cys C 可及时发现 GFR 的改变。Mojiminiy 等^[6]认为与其他指标相比,Cys C 检出 DN 的灵敏度为 40%,特异性 100%。Dharnidharka 等^[7]通过 meta 分析,也证实血 Cys C 与 GFR 相关良好,无论是轻度、中度或重度肾功能降低,其对应的血清 Cys C 值都显示良好的灵敏度。还有研究者发现,有血管并发症(视网膜、肾脏、高血压)者,其体内 Cys C 水平明显高于无并发症者^[8]。本组实验表明 DM 患者血清 Cys C 水平明显高于对照组,肾功能损害越严重,Cys C 水平越高,并且 Cys C 可以作为肾功能损害的早期标志物。

HCY 是一种含硫氨基酸,在血中不稳定,极易氧化形成超氧化物和过氧化氢,使微血管内皮细胞的自由基清除系统的水平下降,产生大量自由基,启动膜脂质过氧化反应,破坏细胞膜的完整性,导致微血管内皮细胞损伤和功能减退,从而使肾小球滤过功能损伤^[9]。近年来研究表明 HCY 可协同 DM 中的糖基化终末产物加剧血管内损伤,高 HCY 血症可作为 DN 的危险因素之一^[10]。本研究发现 DM 患者血清 HCY 水平较对照组显著增高,这与 Ozemen 等^[11]研究结果一致,其认为高 HCY 血症与 DM 微血管并发症有关。本实验中随着病情进展该指标进一步升高,表明该部分患者可能已经发生肾脏微血管病变,肾功能受损。

有研究显示,DM 患者 hs-CRP 水平较对照组明显升高,且有随尿白蛋白排泄率增加而增高现象^[12]。本研究发现 DM 患者无论合并 DN 与否,其血清 hs-CRP 水平均有升高,且与尿白蛋白排泄率呈正相关,证实了氧化应激、炎症等自身免疫机制可能参与了 DM 形成。DN 患者 hs-CRP 升高的机制可能为:高血糖本身可造成氧化增加、应激,炎症

表 2 DM 患者各组与对照组血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 阳性率

组别	例数	阳性例数			联合检测 阳性例数	阳性率/%			联合检测 阳性率/%
		Cys C	HCY	hs-CRP		Cys C	HCY	hs-CRP	
NC	40	1	3	3	4	2.5	7.5	7.5	10.0
NA	95	48	31	29	56	50.5	32.6	30.5	58.9
MA	49	43	28	33	44	87.8	57.1	67.3	89.8
CP	31	31	24	29	31	100.0	77.4	93.5	100.0

因子分泌增多,CRP 合成增加。长期慢性炎症刺激促进血凝、诱导产生血管细胞因子、活性因子及生长因子,从而引起肾脏组织损伤。

表 2 可知,三者联合检测的阳性率明显高于单项检测,表明联合检测血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 水平能提高检测 DN 阳性率,从而能早期预测 DM 患者并发 DN 的可能性,对 DN 的早期诊断及其肾功能损害程度的判断具有一定价值。但是不能排除不同年龄段、性别、吸烟和其他病因引起的微炎症反应等因素对血清 Cys C、HCY 和 hs-CRP 的影响。另外,以上指标在特定人群中(如儿童、老年人、肥胖症患者及机体状态不稳定人群)的参考区间分布还有待研究。对肾脏病发病机制和 DM 患者早期肾损伤指标的不断深入研究,将为 DN 病的早期诊断提供更好的诊断帮助。

参考文献

- [1] CONTI M, MOUTEREAU S, ZATER M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44: 288—291.
- [2] FILLER G, B KENKAMP A, HOFMANN W, et al. Cystatin C as a marker of GFR—history, indications, and future research[J]. Clin Biochem, 2005, 38: 1—8.
- [3] 刘军须, 张敬各, 王树人, 等. 同型半胱氨酸对内皮细胞一氧化氮合酶活力及基因表达的影响[J]. 华西药理学杂志, 2007, 22(5): 508—511.
- [4] 陈灏珠. 实用内科学[M]. 12 版. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 1026—1026.
- [5] YING G X, HUANG C, JIANG Z H, et al. Up-regulation of cystatin C expression in the murine hippocampus following perfornt path transactions [J]. Neuroscience, 2002, 112: 289—298.
- [6] MOJIMINIYI O A, ABDELLA N, GRORGE S. Evaluation of serum. Cyatatin C and chromogranin A as markers of nephropathy in patients with typediabetes mellitus[J]. Scand J ClinLab Invest, 2000, 60: 483—489.
- [7] DHARNIDHARKA V R, KWON C, STEVENS G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function; a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 40: 221—226.
- [8] ASCI-BUTUROVI B, CAVALJUGA S. Cystatin C as a marker for detection of early renal failure in diabetes type 2 patients[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2005, 5: 68—71.
- [9] HUCKS D, THURASINGHAM R C, RAFTERY M J, et al. Homocysteine induced impairment of nitric oxide-dependent vasorelaxation is reversible by the superoxide dismutase mimetic TEMPOL [J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19, 1999—2005.
- [10] 何俊, 张晓清, 王文娟, 等. 终末期肾病患者血浆同型半胱氨酸及其他氨基硫醇物水平变化[J]. 中华医学检验杂志, 2009, 32(3): 296—299.
- [11] OZEMEN B, OZEMEN D, TURGAN N, et al. Association between homocysteinemia and renal function in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Ann Clin Lab Sci, 2002, 32: 279—286.
- [12] 邹晓清, 粟文堂. 血液超敏 C-反应蛋白和白细胞介素-6 与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 检验医学与临床, 2010, 5(1): 431—432.

(收稿日期: 2013-06-06)

(上接第 824 页)

参考文献

- [1] 吴鸽, 李红. Rh(D) 阴性血液储备初探[J]. 中外医疗, 2010, 27: 35—36.
- [2] 徐卫平, 施素月, 周小芹, 等. RhD 阴性血采供血应急预案的制定与应用[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(2): 91—93.
- [3] 杨华文, 方晓琳, 黄基伟, 等. 400 例快速反应卡检测乙肝病毒标志物与 ELISA 法的结果比较分析[J]. 现代医院, 2008, 8(7): 75—75.
- [4] 马跃飞, 高丽钦, 林晓丽, 等. ELISA 法检测乙型肝炎表面抗原假阳性的影响因素[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(10): 1176—1177.
- [5] 方筠, 张久春, 陈健, 等. 乙型肝炎病毒表面抗原确认试验方法的建立[J]. 检验医学, 2006, 21(5): 478—480.
- [6] 邓曦, 郑军, 丁增桥. 孝感市 2006—2008 年无偿献血者血液检测结果分析[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(17): 1460—1461.
- [7] 华玉娟. 无偿献血血液报废原因分析与预防[J]. 临床血液学杂志, 2012, 25(6): 800—802.
- [8] 陈云光, 陈承益, 张晓萍. 重复献血人群的结构与献血情况调查[J]. 临床输血与检验, 2011, 13(01): 40—41.
- [9] 毕歧勇, 王华, 王志丽. 无偿献血者献血注意事项知晓率及献血动机分析[J]. 中国输血杂志, 2011, 24(9): 786—787.
- [10] BRIAN CUSTER, KAREN S. SCHLUMPF, DAVID WRIGHT, et al. Donor return after temporary deferra [J]. Transfusion, 2011, 51: 1188—1196.

(收稿日期: 2013-04-16)