

外周血及尿液中相关指标在中老年早期糖尿病肾病中的研究

张新研¹

[摘要] 目的:分析外周血同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(CysC)、超氧化物歧化酶(SOD)及尿视黄醇结合蛋白(RBP)、白蛋白(ALB)在中老年早期糖尿病肾病(DKD)鉴别诊断中的应用。方法:将 2017 年 1 月—2020 年 5 月收治的 84 例 2 型糖尿病(DM)患者。按照患者 24 h 尿蛋白排泄率的不同分为单纯 DM 组(44 例)和 DKD 组(40 例),另取同期来院体检的健康者 41 例为对照组,比较 3 组受试者外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液中 RBP、ALB 水平。结果:外周血 Hcy、CysC 及尿液 RBP、ALB 水平 DKD 组>DM 组>对照组,SOD 水平 DKD 组<DM 组<对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。外周血 Hcy、CysC 及尿液 RBP、ALB 水平(DKD 分期)Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,SOD 水平Ⅲ期<Ⅱ期<Ⅰ期,差异有统计学意义($P<0.05$)。血清 Hcy、CysC 水平及尿液 RBP、ALB 水平均与肾小球滤过率(GFR)水平呈负相关,SOD 与 GFR 水平呈正相关($P<0.05$)。外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液 RBP、ALB 联合诊断的敏感性及特异性明显升高。结论:外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液 RBP、ALB 联合检测对于早期 DKD 有很好的诊断价值,可以较为灵敏地反映患者的肾功能损伤。

[关键词] 糖尿病肾病;同型半胱氨酸;胱抑素 C;尿视黄醇结合蛋白;白蛋白

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.08.009

[中图分类号] R781.6,R322.6 **[文献标志码]** A

Study on related indexes of peripheral blood and urine in early diabetic nephropathy in middle-aged and elderly patients

ZHANG Xinyan

(Laboratory of Fushun Hospital of Traditional Chinese Medicine, Liaoning Province, Fushun, 113008, China)

Abstract Objective: To analyze the application of peripheral blood homocysteine(Hcy), Cystatin C(CysC), superoxide dismutase(SOD), urinary retinol binding protein(RBP) and albumin(ALB) in the differential diagnosis of early diabetic nephropathy(DKD) in middle-aged and elderly patients. **Methods:** From January 2017 to May 2020, 84 patients with type 2 diabetes mellitus(DM) in our hospital were selected. The patients were divided into DM group(44 cases) and DKD group(40 cases) according to their 24-hour urinary protein excretion rate. Another 41 healthy people who came to the hospital for physical examination at the same time were selected as the healthy control group. The levels of Hcy, CysC, SOD in peripheral blood, RBP and ALB in urine were compared among the three groups. **Results:** The levels of Hcy, CysC, RBP and ALB were higher in DKD group than those in DM group and healthy control group, and SOD level was lower in DKD group than that in DM group and healthy control group($P<0.05$). The levels of Hcy, CysC in peripheral blood and RBP and ALB in urine in stage Ⅲ were higher than those in stage Ⅱ and stage Ⅰ, and the level of SOD in stage Ⅲ were lower than that in stage Ⅱ and stage Ⅰ, and the differences were statistically significant($P<0.05$). Serum Hcy, CysC levels and urine RBP, ALB levels were negatively correlated with GFR levels, SOD was positively correlated with GFR levels($P<0.05$). The sensitivity and specificity of Hcy, CysC and SOD in peripheral blood, RBP and ALB in urine were significantly increased. **Conclusion:** The combined detection of Hcy, CysC and SOD in peripheral blood, RBP and ALB in urine may have a good diagnostic value for early diabetic nephropathy, which can more sensitively reflect the renal function damage of patients.

Key words diabetic nephropathy; homocysteine; cystatin C; urinary retinol binding protein; albumin

糖尿病(diabetes mellitus,DM)是常见的慢性代谢性疾病^[1]。统计显示^[2],2017 年全球成年 DM 患者约为 4.25 亿,其中我国病患约占 1/4。糖尿病肾病(diabetic kidney disease,DKD)是 DM 患者常见的慢性微血管并发症^[3],早期常无明显的典型症

状,易被忽视,病情持续发展,极易诱发尿毒症等严重并发症,危及生命^[4]。目前,关于血清同型半胱氨酸(homocysteine,Hcy)、胱抑素 C(cystatin C,CysC)及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)水平在 DKD 诊断中的价值已有相关报道^[5-6],但诊断效果有待提高。白蛋白(albumin,ALB)是肾小球微血管病变较为敏感的指标,视黄

¹辽宁省抚顺市中医院检验科(辽宁抚顺,113008)

醇结合蛋白(retinol binding protein,RBP)是评价肾小管损伤的关键指标,可用于早期 DKD 的诊断评估^[7]。故笔者分析外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液中 ALB、RBP 水平在早期 DKD 诊断中的价值,现报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月—2020 年 5 月我院收治的 84 例 2 型 DM 患者。按照患者 24 h 尿蛋白排泄率的不同分为单纯 DM 组(44 例)和 DKD 组(40 例)。DM 组中男 26 例,女 18 例,年龄 40~70 (59.38±8.21)岁,病程 5~15(8.36±1.24)年;DKD 组中男 21 例,女 19 例,年龄 41~70(58.82±8.33)岁,病程 5~15(8.45±1.17)年。纳入标准:①年龄 40~70 岁,男女均可;②符合美国糖尿病协会(ADA)2010 年的相关诊断标准^[8],空腹血糖(FPG)≥7.0 mmol/L 和(或)餐后 2 h 血糖(2hPG)≥11.1 mmol/L;③早期 DKD 定义 24 h 尿蛋白排泄率(urinary albumin excretion,UAER)为 30~300 mg/g^[8];④签署知情同意书。排除标准:①1 型糖尿病;②原发性肾脏疾病、严重肾功能不全或泌尿系统疾病者;③合并严重感染者;④妊娠或哺乳期妇女;⑤合并 DM 严重急性并发症。2 组一般资料差异无统计学意义($P>0.05$)。选取同期年龄、性别等一般资料匹配的健康体检者 41 例为对照组。

1.2 方法

1.2.1 外周血 Hcy、CysC、SOD 水平测定 所有受试者于入组后第 2 天晨起空腹抽取其外周静脉血 5 mL,经 TD5K 全自动离心机(长沙东旺实验仪器有限公司)以 3000 r/min 离心 10 min 后取上清液,置于-80℃冰箱中保存。采用酶循环法检测血清 Hcy 水平,试剂盒购于北京丹大生物技术有限公司,采用免疫比浊法检测 CysC,试剂盒购于上海联迈生物工程有限公司。邻苯三酚自氧化比色法检测血清 SOD 水平,试剂盒购于上海研谨生物科技有限公司。所有仪器均为罗氏 COBAS 702 全自动生化分析仪。

1.2.2 尿液 RBP、ALB 测定 取受试者晨尿 10 mL,3000 r/min 速度离心 10 min,取血清,应用免疫透射比浊法(ITA)测定,试剂盒均购于上海酶联生物科技有限公司。

1.2.3 采用 Gates 法计算肾小球滤过率(GFR)^[9]

依据 GFR 水平评估 DKD 分期,Ⅰ期:GFR≥90 mL/min,Ⅱ期:GFR 60~89 mL/min,Ⅲ期:GFR 30~59 mL/min,Ⅳ期:GFR 15~29 mL/min,Ⅴ期:GFR≤15 mL/min。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行处理,计量资

料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验,计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 3 组受试者外周血 Hcy、CysC、SOD 比较

外周血 Hcy、CysC 水平 DKD 组>DM 组>对照组,SOD 水平 DKD 组<DM 组<对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 3 组受试者外周血 Hcy、CysC、SOD 比较

| 组别 | 例数 | $\bar{x}\pm s$ | | |
|-------|----|---|--|---|
| | | Hcy/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | CysC/ ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) | SOD/ ($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$) |
| 对照组 | 41 | 8.11±2.08 | 0.86±0.20 | 122.58±18.31 |
| DM 组 | 44 | 12.74±2.65 | 1.25±0.33 | 117.49±16.77 |
| DKD 组 | 40 | 22.26±3.02 | 3.09±0.41 | 95.71±16.19 |
| F | | 20.742 | 18.635 | 26.618 |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.2 3 组受试者尿液 RBP、ALB 水平比较

患者尿液 RBP、ALB 水平 DKD 组>DM 组>对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 3 组受试者尿液 RBP、ALB 水平比较

| 组别 | 例数 | mg/L, $\bar{x}\pm s$ | |
|-------|----|----------------------|--------------|
| | | RBP | ALB |
| 对照组 | 41 | 29.63±1.15 | 15.11±7.76 |
| DM 组 | 44 | 58.37±1.64 | 63.24±11.47 |
| DKD 组 | 40 | 88.76±1.84 | 210.53±22.65 |
| F | | 22.652 | 31.406 |
| P | | <0.001 | <0.001 |

2.3 不同 DKD 分期患者外周血 Hcy、CysC、SOD 比较

患者外周血 Hcy、CysC 水平Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,SOD 水平Ⅲ期<Ⅱ期<Ⅰ期,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 不同 DKD 分期患者外周血 Hcy、CysC、SOD 比较

| 组别 | 例数 | $\bar{x}\pm s$ | | |
|-----|----|---|---|---|
| | | Hcy/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) | Cys/ ($\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$) | SOD/ ($\text{U}\cdot\text{mL}^{-1}$) |
| Ⅰ期 | 10 | 14.06±2.15 | 1.22±0.15 | 116.73±18.26 |
| Ⅱ期 | 16 | 18.68±2.54 | 1.49±0.26 | 105.52±17.10 |
| Ⅲ期 | 14 | 26.17±3.39 | 3.45±0.44 | 90.45±16.59 |
| F | | 11.265 | 10.704 | 15.228 |
| P | | <0.001 | <0.001 | <0.001 |

2.4 不同 DKD 分期患者尿液 RBP、ALB 水平比较

患者尿液 RBP、ALB 水平Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,

差异均有统计学意义($P < 0.05$),见表 4。

表 4 不同 DKD 分期患者尿液 RBP、ALB 水平比较

| 组别 | 例数 | mg/L, $\bar{x} \pm s$ | |
|-------|----|-----------------------|----------------|
| | | RBP | ALB |
| I 期 | 10 | 44.56 ± 1.05 | 35.26 ± 7.51 |
| II 期 | 16 | 60.22 ± 1.51 | 76.03 ± 12.63 |
| III 期 | 14 | 94.53 ± 2.09 | 225.68 ± 24.17 |
| F | | 17.528 | 21.162 |
| P | | <0.001 | <0.001 |

2.5 外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液 RBP、ALB 与 GFR 的相关性

中老年 DKD 患者血清 Hcy、CysC 水平及尿液 RBP、ALB 水平均与 GFR 水平呈负相关, SOD 与 GFR 水平呈正相关($P < 0.05$),见表 5。

表 5 外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液 RBP、ALB 与 GFR 的相关性

| 项目 | r | P |
|------|--------|--------|
| Hcy | -0.625 | <0.001 |
| CysC | -0.753 | 0.001 |
| SOD | 0.336 | 0.034 |
| RBP | -0.337 | 0.005 |
| ALB | -0.517 | 0.001 |

2.6 外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液 RBP、ALB 敏感性 & 特异性分析

外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液 RBP、ALB 联合诊断的敏感性 & 特异性明显升高,见表 6。

表 6 外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液 RBP、ALB 敏感性 & 特异性分析

| 项目 | 敏感性/% | 特异性/% |
|----------------------|-------|-------|
| Hcy | 73.5 | 70.0 |
| CysC | 69.0 | 72.5 |
| SOD | 66.5 | 71.0 |
| Hcy+CysC+SOD | 86.5 | 89.5 |
| RBP | 72.0 | 60.5 |
| ALB | 75.0 | 61.5 |
| RBP+ALB | 85.0 | 88.0 |
| Hcy+CysC+SOD+RBP+ALB | 92.5 | 95.0 |

3 讨论

DM 是常见的内分泌系统疾病,其发病率及死亡率不断上升^[10-11]。对于 DM 患者有效控制血糖水平是缓解临床症状,预防并发症,防止不良心血管事件的重要手段。引起 DKD 发生的因素较多,早期不易被发现,且进展缓慢,然而一旦出现大量蛋白尿后,进展至尿毒症期的速度显著加快,故早

期诊断、早期治疗至关重要^[12-13]。

Hcy 是蛋氨酸的产物,血清 Hcy 水平与肌酐的形成具有高度的关系,且伴随肾脏损伤的增加水平不断上升,所以被认为是评价肾功能损害的重要生物标志物^[14-15],而 CysC 是一种蛋白酶抑制剂,分子量较小,主要由肾脏排除,其生成速度不受年龄、饮食结构以及肌肉组织含量等的影响,相较肌酐评估肾功能可能更有优势^[16-17],相关报道已证实二者可用于 DKD 的早期诊断。近几年相关报道显示^[18],氧化应激参与了 DKD 几乎全部的病理变化,而 SOD 在肾脏结构及功能的保护中至关重要。ALB 是指由机体肝脏合成的一种带有负电荷的微量白蛋白,在机体正常的生理条件下,ALB 很难通过肾脏的滤过而进入到尿液。但当 DM 患者肾脏发生伤害后,肾小球滤过膜功能被破坏,ALB 随之进入肾小球的滤液中,伴随肾脏损伤程度的加重,尿液中 ALB 含量随之增加。同时 DKD 患者胰岛素分泌功能下降,血糖水平持续升高,导致肾脏中的硫酸肝素糖蛋白含量持续降低,进而减少负电荷含量,增加尿液中 ALB 的含量^[19-20]。RBP 是由机体肝细胞内质网合成的一种亲脂性蛋白质,正常情况下血清中的 RBP 可以被肾小球有效滤出,而当肾脏的滤过功能被损害后,RBP 不能很好的被滤出,尿液中 RBP 水平升高,可快速反映近曲小管的早期损伤情况^[21-23]。

本研究结果显示,外周血 Hcy、CysC、SOD 联合检测及尿液 RBP、ALB 联合检测均可提高诊断的准确率,而联合外周血及尿液各种指标联合诊断时,诊断准确率最高,可全面的反映肾小管、肾小球以及近曲小管的早期受损情况,诊断阳性率、灵敏度均较高。

综上所述,外周血 Hcy、CysC、SOD 及尿液 RBP、ALB 联合检测对于早期 DKD 有很好的诊断价值,可以较为灵敏地反映患者的肾功能损伤,有效地避免或者延缓 DKD 的发生。但本研究尚存在不足,如样本量少、相关报道少等,未来考虑开展多中心、大样本量的研究进一步验证。

参考文献

- [1] Cattin L. Il diabete mellito: etiopatogenesi ed inquadramento clinico [Diabetes Mellitus: etiology, pathophysiology and clinical classification][J]. G Ital Nefrol, 2016, 33(S68): gin/33. S68. 6.
- [2] Carracher AM, Marathe PH, Close KL. International Diabetes Federation 2017[J]. J Diabetes, 2018, 10(5): 353-356.
- [3] Anders HJ, Huber TB, Isermann B, et al. CKD in diabetes: diabetic kidney disease versus nondiabetic kidney disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(6): 361-377.
- [4] 梁奕,蔡广研. 糖尿病肾病诊治的难点与重点[J]. 中

- 国临床医生杂志,2020,48(5):505-507.
- [5] 广圣芳,翟荣荣,王璐,等. 血清同型半胱氨酸,胱抑素 C,超氧化物歧化酶对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 中国实验诊断学,2020,24(7):1114-1117.
- [6] 王强. 糖尿病肾病患者血清 Cys C、Hcy 和尿 mindin、NAG 含量检测及对疾病早期诊断的价值[J]. 海南医学院学报,2016,22(10):980-983.
- [7] 闫绍荣,何令伟,钱定良. 尿视黄醇结合蛋白、尿触珠蛋白、尿足细胞标志蛋白、尿肾小球裂隙膜蛋白联合检测对 2 型糖尿病肾病早期诊断的意义[J]. 中国卫生检验杂志,2020,30(10):1176-1179.
- [8] 李红金,赵敏,蔡雯雯,等. 2010 美国糖尿病协会糖尿病治疗指南[J]. 中国卒中杂志,2011,6(4):316-324.
- [9] 苟惠,梁静,估测肾小球滤过率对老年糖尿病肾病的诊断价值[J]. 解放军医药杂志,2018,30(5):79-82.
- [10] 汤巍,刘娜,范莹莹. 补充益生菌对老年糖尿病肾病患者疾病进展风险的影响[J]. 中国微生态学杂志,2020,32(5):570-574.
- [11] Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(8):662-675.
- [12] Alicic RZ, Johnson EJ, Tuttle KR. Inflammatory Mechanisms as New Biomarkers and Therapeutic Targets for Diabetic Kidney Disease[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(2):181-191.
- [13] Matoba K, Takeda Y, Nagai Y, et al. Unraveling the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Diabetic Kidney Disease[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(14):3393.
- [14] 陈璐,张洁,熊健哲,等. 2 型糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平与胰岛素抵抗的关系讨论[J]. 河北医学, 2019, 25(1):111-115.
- [15] 黄河祥. 2 型糖尿病肾病患者同型半胱氨酸水平与胰岛素抵抗的关系探讨[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(19):3339-3340.
- [16] Pasala S, Carmody JB. How to use...serum creatinine, cystatin C and GFR[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2017, 102(1):37-43.
- [17] 王芳,金雪雯. RBP、CysC 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用效果[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(9):1278-1281.
- [18] 彭岚竹,庄兰良,金国玺,等. SOD、CysC 和 GHbA1c 构成的联合因子对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 新医学, 2020, 51(9):687-690.
- [19] Daza González MA, Miró G, Fermín Rodríguez M, et al. Short term impacts of meglumine antimoniate treatment on kidney function in dogs with clinical leishmaniasis[J]. Res Vet Sci, 2019, 126:131-138.
- [20] 张艳霞,刘玉清,张娟,等. Ghb、HCY 及 ALB 与 2 型糖尿病合并肾脏微血管病变[J]. 医药论坛杂志, 2019, 40(10):122-124.
- [21] 张岱,叶山东,陈超. 尿系列蛋白检测在 2 型糖尿病肾脏疾病诊断中的意义[J]. 安徽医学, 2017, 38(3):339-342.
- [22] 胡鹏,汪薇,姜兰斌,等. Cys-C、RBP、 β 2-MG 联合检测对 2 型糖尿病肾病早期诊断的价值[J]. 华南国防医学杂志, 2019, 33(10):691-694.
- [23] 梁涛,张晓宝,张德太,等. 3 项指标联合检测在糖尿病肾病中的早期诊断价值[J]. 临床血液学杂志, 2019, 32(4):247-251.

(收稿日期:2021-01-08)

(上接第 563 页)

- [16] Lemoine S, Pillot B, Augeul L, et al. Dose and timing of injections for effective cyclosporine A pretreatment before renal ischemia reperfusion in mice[J]. PLoS One, 2017, 12(8):e0182358.
- [17] 程小欢,袁佳仪,荣伽玲,等. 老年心肺慢性疾病中氧化应激指标的变化差异分析[J]. 临床血液学杂志, 2020, 33(6):402-406.
- [18] Oliveira ACC, Módolo NSP, Domingues MAC, et al. Effects of cyclosporine on ischemia-reperfusion injuries in rat kidneys. An experimental model[J]. Acta Cir Bras, 2019, 34(8):e201900806.
- [19] Upadhaya S, Madala S, Baniya R, et al. Impact of cyclosporine A use in the prevention of reperfusion injury in acute myocardial infarction: A meta-analysis[J]. Cardiol J, 2017, 24(1):43-50.
- [20] Ottani F, Latini R, Staszewsky L, et al. Cyclosporine A in Reperfused Myocardial Infarction: The Multi-center, Controlled, Open-Label CYCLE Trial [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67(4):365-374.
- [21] Ederoth P, Dardashti A, Grins E, et al. Cyclosporine before Coronary Artery Bypass Grafting Does Not Prevent Postoperative Decreases in Renal Function: A Randomized Clinical Trial [J]. Anesthesiology, 2018, 128(4):710-717.

(收稿日期:2020-12-09)