

血清胱抑素 C 在 2 型糖尿病 肾损伤早期诊断中的价值

马钧

作者单位:215002 苏州市,南京医科大学附属苏州市立医院本部检验科

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)在 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)肾损伤早期诊断中的价值。方法 选择 T2DM 确诊患者 72 例及健康对照者 30 例,并按 1989 年 Mogensen 提出的 DM 肾损害分期方法,根据尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretory rate, UAER)将 T2DM 患者分为三组:DM 正常尿白蛋白组(UAER<30 mg/24h)26 例,DM 微量尿白蛋白组(UAER 30 mg/24h~300 mg/24h)28 例,DM 大量尿白蛋白组(UAER>300 mg/24h)18 例,同时检测 Cys C、血肌酐(serum creatinine, Scr)并进行比较。采用改良 MDRD 公式计算肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),以 GFR 90 ml/min 为截点作受试者工作特征曲线(receiver-operating curve, ROC)。结果 T2DM 组 Cys C 水平显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$),正常尿白蛋白组与对照组比较仅有 Cys C 水平差异有统计学意义($P<0.05$);微量尿白蛋白组、大量尿白蛋白组与对照组间两两比较,Cys C、Scr、UAER、GFR 水平差异均具有统计学意义(P 均<0.01),在正常尿白蛋白组和微量尿白蛋白组中,Cys C 异常率(19.23%、53.57%)高于 Scr 异常率(3.85%、32.14%),差异均具有统计学意义(P 均<0.01)。Cys C、Scr、UAER 的 ROC 曲线下分布面积分别为 0.890、0.795、0.880,经比较 Cys C 对 T2DM 早期肾损伤的临床诊断价值最好。结论 Cys C 比 Scr 有更高的敏感性,是诊断 T2DM 早期肾损伤的有效指标,可用于 T2DM 肾损伤的进展监测和疗效观察。

【关键词】 胱抑素 C;糖尿病肾损伤;肌酐

The clinical diagnostic value of serum cystatin C in early-stage renal injury of type 2 diabetes mellitus

Ma Jun. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Suzhou Municipal Hospital of Nanjing Medical University, Suzhou 215002, China

【Abstract】 Objective To research the diagnosis value of serum cystatin C(Cys C) in early-stage renal injury of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** 72 cases T2DM patients were selected and divided into three groups according to the method of Mogensen lodged in 1989: normal urinary albumin group, urinary albumin excretory rate(UAER)<30 mg/24 h(n=26); minimal urinary albumin group, UAER 30 mg/24 h~300 mg/24 h (n=28); mass urinary albumin group, UAER>300 mg/24 h (n=18); 30 normal persons as the control group. Meantime, Cys C, serum creatinine (Scr) were determined in all groups. Use the modified MDRD formula calculating glomerular filtration rate (GFR), With 90 ml/min for GFR cutoff point for the receiver-operating curve (ROC). **Results** Cys C concentrations were significantly higher in T2DM group compared to the control group, and the difference had statistical significance ($P<0.01$). There was only statistical significance in the difference of Cys C level between normal urinary albumin group and control group ($P<0.05$). Among minimal urinary albumin group, mass urinary albumin group and control group there were statistical significance in the differences of Cys C, Scr, UAER, GFR between each two groups(P all<0.01). In normal urinary albumin group and minimal urinary albumin group, the positive rate of Cys C(19.23%, 53.57%) were higher than Scr(3.85%, 32.14%), and the differences all had statistical significance(P all<0.01). The ROC area under curve (AUC) of Cys C, Scr and UAER were 0.890, 0.795 and 0.880 respectively, the value of clinical diagnosis of Cys C to early-stage renal injury of T2DM was best. **Conclusion** Cys C has much sensitivity than Scr, it is an ideal marker to diagnose early-stage renal injury of T2DM patients. It can be used for the renal injury of T2DM progress monitoring and clinical observation.

【Key words】 Cystatin C; Diabetic kidney disease; Creatinine

糖尿病肾损伤是由 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM)引起的肾脏微血管并发症,是导致

慢性肾功能衰竭的主要原因之一。临床上约 15% 的 T2DM 患者最终发展为糖尿病肾病^[1]。早期诊断、早期治疗可以延缓病情的进展,但依靠常规的实验项目做出诊断时,肾脏病程可能已发展到不可逆程度。临床上评估肾小球功能的常用指标有血肌酐(serum creatinine, Scr)、内生肌酐清除率、血清 β_2 微球蛋白等,但这些指标受机体的影响较大,如年龄、性别、疾病等。近年来采用新的肾功能标志物来评价,血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)就是其中之一。血清 Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族的成员之一,循环中的 Cys C 可经肾小球自由滤过,在近曲小管被重吸收并降解,所以 Cys C 浓度主要由肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)决定^[2]。本文通过比较 Cys C 在糖尿病(diabetes mellitus, DM)早期肾损伤中的变化,以期阐明 Cys C 是否是一种反映 T2DM 早期肾损伤理想的内源性标志物。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2008 年 3 月至 2009 年 1 月我院内分泌科确诊 T2DM 患者 72 例,并按 1989 年 Mogensen 提出的标准,按尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretory rate, UAER)分为三组:DM 正常尿白蛋白组(UAER < 30 mg/24 h)26 例,女性 12 例,男性 14 例,平均年龄(58.03±5.66)岁;DM 微量尿白蛋白组(UAER 30 mg/24 h~300 mg/24 h)28 例,女性 15 例,男性 13 例,平均年龄(63.05±6.79)岁;DM 大量尿白蛋白组(UAER > 300 mg/24 h)18 例,女性 11 例,男性 7 例,平均年龄(65.14±8.51)岁。对照组 30 例,女性 15 例,男性 15 例,平均年龄(49.52±5.11)岁,已排除 DM、高血压等肾微血管损伤性疾病。

1.2 方法 所有受试对象均清晨空腹采血,经离心半径 11.5 cm,4000 r/min 离心 10 min,取血清。Cys C 检测试剂盒购自北京九强公司,采用免疫比浊法;Scr 检测试剂由日本和光公司提供,采用酶法分析,仪器为日立 7600-020 全自动生化分析仪;尿微量白蛋白检测仪器为美国德灵 BN-II 全自动特定蛋白

分析及配套试剂。GFR 计算采用改良 MDRD 公式 $GFR = [175 \times Scr - 1.234 \times \text{年龄} - 0.179]$ (女性结果在此基础上 $\times 0.79$)。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 统计学软件进行统计学分析。计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组与对照组 Cys C 检测结果比较 以受试者工作特征曲线(receiver-operating curve, ROC)评价各指标的临床诊断价值。T2DM 组 Cys C 检测水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$),见表 1。

表 1 T2DM 组与对照组 Cys C 检测结果比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	例数	Cys C	P 值
T2DM 组	72	1.110±0.56	< 0.01
对照组	30	0.594±0.21	

2.2 T2DM 各组 Cys C、Scr、UAER、GFR 检测结果比较 T2DM 正常尿白蛋白组 Cys C 含量与对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),微量尿白蛋白组和大量尿白蛋白组与对照组比较 Cys C 含量明显升高,差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);T2DM 正常尿白蛋白组 Scr、UAER、GFR 与对照组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),其他组 Scr、UAER、GFR 水平与对照组比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.01),与正常尿白蛋白组比较微量蛋白尿组及大量蛋白尿组 Cys C、Scr、UAER、GFR 水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);微量尿白蛋白组与大量尿白蛋白组间 Cys C、Scr、UAER、GFR 水平经比较差异亦具有统计学意义(P 均 < 0.01),见表 2。

2.3 Cys C 和 Scr 对评价肾小球功能损伤灵敏度的比较 如表 3 所示,以血清 Cys C 水平高于 1.03 mg/L,Scr 水平高于 104 $\mu\text{mol/L}$ 为异常,各组 Cys C 对评

表 2 T2DM 各组 Cys C、Scr、UAER、GFR 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Cys C(mg/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	UAER(mg/24h)	GFR(ml/min)
正常尿白蛋白组	26	0.721±0.25**	68.45±23.65	18.63±4.12	103.35±24.53
微量尿白蛋白组	28	0.952±0.41* [△]	95.71±31.51* [△]	210.39±73.61* [△]	72.82±20.79* [△]
大量尿白蛋白组	18	1.658±1.02* ^{△#}	454.41±81.52* ^{△#}	689.09±141.97* ^{△#}	28.44±24.20* ^{△#}
对照组	30	0.594±0.21	63.98±18.63	15.67±3.98	110.63±28.47
F 值		38.11	23.04	25.03	48.89
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01	< 0.01

注:与对照组比较,* $P < 0.01$,** $P < 0.05$;[△]与正常尿白蛋白组比较, $P < 0.01$;[#]与微量尿白蛋白组比较, $P < 0.01$

价肾小球功能损伤敏感性均高于 Scr, 且经 χ^2 检验, 正常尿白蛋白组和微量尿白蛋白组 Cys C, Scr 异常检出率差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。

表 3 Cys C 与 Scr 对评价肾小球功能损伤敏感性比较[n(%)]

组别	例数	Cys C 异常	Scr 异常	χ^2 值	P 值
正常尿白蛋白组	26	5(19.23)	1(3.85)	24.17	< 0.01
微量尿白蛋白组	28	15(53.57)	9(32.14)	10.03	< 0.01
大量尿白蛋白组	18	17(94.44)	15(83.33)	4.72	> 0.05

2.4 ROC 曲线 以 GFR 90 ml/min 为截点作 Cys C, Scr, UAER 的 ROC 曲线, 见图 1, 其曲线下分布面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.890, 0.795, 0.880, 经比较 Cys C 与 UAER 临床诊断价值要优于 Scr。

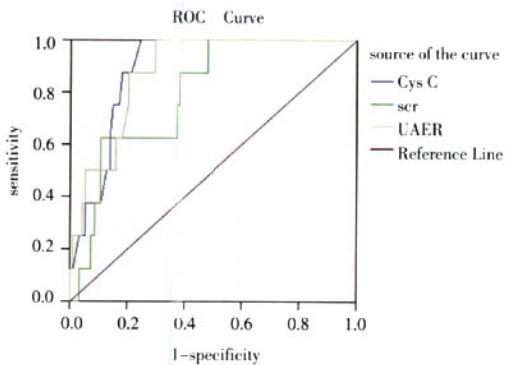


图 1 以 GFR 90 ml/min 为截点的 Cys C, Scr, UAER 的 ROC 曲线

3 讨论

T2DM 肾损伤的早期症状不明显, 常规的蛋白定性试验漏诊率高, 早期发现率低, 当常规尿蛋白呈阳性时肾脏损害已经不可逆, 所以早期防治非常重要, 要寻找一个能早期判断 GFR 损伤的指标很重要。“菊粉清除率”和“ ^{99m}Tc -DTPA 清除率”虽然以其公认的准确性而被认为是评价 GFR 的“金标准”^[3], 但由于存在着方法繁琐、费用昂贵而且具有一定的放射性损伤等缺点, 难以在临床上常规使用。目前国内多家医院临床判断肾小球滤过功能常用的方法是“内生肌酐清除率”, 该方法需在特定时间内精确收集尿液, 同时还会受性别、年龄、体表面积、药物、胆红素、葡萄糖、抗坏血酸等多种因素影响。此外, 采用不同方法测定的肌酐值, 相互之间难以比较, 其准确性、特异性和敏感性都不如前述检测方法。Scr 在每个人的血中含量相对恒定, 但是肌肉量、年龄和性别对其影响较大, 近端肾小管虽然不重吸收, 但有少量分泌, 而且在个体之间有差异。临床发现, 当 Scr

高于正常时已经表明 60%~70% 的有效肾单位受到了损害^[4], 因此 Scr 敏感性较差, 此外 Scr 还受到蛋白摄入量、体内代谢水平及某些药物的影响。理想的反映 GFR 的标志物应该具有以下特点: (1) 不与血浆蛋白结合, 能从肾小球自由通过; (2) 不被肾小管重吸收或分泌; (3) 肾脏是唯一的排出器官; (4) 若是内源性标志物则从组织释放入血流的速率应恒定, 若是外源性物质则应是不在体内代谢转化的无毒物质。Cys C 就是理想的标志物之一。

Cys C 属于限制性超家族蛋白质, 是一种低分子量非糖基化的碱性蛋白质, 相对分子质量为 1.3559×10^3 。能在几乎所有的有核细胞表达, 无组织学特异性, 受炎症因素、胆红素、溶血、甘油三酯等影响较小, 并与性别、年龄、肌肉量无关, 故其产生速率相当恒定, 血液中的 Cys C 可经肾小球自由滤过, 不被肾小管上皮细胞分泌, 虽然在近曲小管被重吸收但被完全分解代谢, 不再重返血流, 而且肾脏是清除循环中 Cys C 的唯一器官, 因此, 测定血清 Cys C 可以反映肾小球滤过功能, 是能精确反映 GFR 的一个较理想的内源性滤过标志物^[5]。

近年研究^[6]显示, Cys C 的肾清除率与核素 ^{99m}Tc -DTPA 清除率相同。当 GFR 下降时 Cys C 水平会随之上升, 因此采用 Cys C 判断肾功能的研究逐渐受到关注。表 1 所示 T2DM 组的 Cys C 含量高于对照组 Cys C 的含量, 经比较差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。表 2 所示 DM 正常尿白蛋白组与对照组比较, 二者 Cys C 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 Scr 与 UAER 水平二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示在早期诊断中 Cys C 比 Scr 与 UAER 有着较高的敏感性, 而且 Cys C 在 T2DM 各组中含量变化差异亦具统计学意义 (P 均 < 0.01), 所以 Cys C 水平对判断肾损伤程度亦具有较高临床价值。在 Cys C 与 Scr 评价 GFR 受损敏感性比较中, 26 例 DM 正常尿白蛋白组患者 Cys C 异常有 5 例, 阳性率为 19.23%, Scr 异常仅 1 例, 占 3.85%, 说明当肾小球损伤初期 Scr 还没升高时 Cys C 已经开始升高, 对早期诊断 T2DM 肾损伤具有重要意义 (见表 3)。以 GFR 90 ml/min 为截点作 Cys C, Scr, UAER 的 ROC 曲线, 其 AUC 分别为 0.890, 0.795, 0.880, 经比较 Cys C 与 UAER 的临床诊断价值要优于 Scr (见图 1)。

综上所述, DM 患者测定血清 Cys C 水平可以敏感、准确、快速地反映 DM 肾损伤, 当 Cys C 升高时应及时做好预防措施。检测 Cys C 还可用于 T2DM

肾损伤进展监测和疗效观察以及检测其他继发性肾病的早期肾损伤,也可用于在化疗及化疗前的 GFR 减少的过筛,同时可作为判断 GFR 异常的早期标志物。

4 参考文献

1 关子安,孙茂欣,吴大顺,等主编.现代糖尿病学.天津科学技术出版社,2001:373-377.

2 杨蔚洁,顾敏娟,夏洪,等.血清胱抑素 C 诊断早期糖尿病肾病肾损害.中国临床医学,2008,15:223-224.

3 Laterza DF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: An improved estimator of glomerular filtration rate? Clin Chem, 2002, 48:699-707.

4 张培培,刘志红,谢红浪,等.胱抑素 C 测定在糖尿病肾病肾功能评价中的应用.肾脏与透析肾移植杂志,2007,16:501-508.

5 张春梅.胱抑素 C 测定对评价 2 型糖尿病肾病肾小球滤过率的价值.临床军医杂志,2008,36:999-1000.

6 Bokenkamp A, Van Wijk JA, Lentze MJ, et al. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β_2 -Microglobulin concentrations. Clin Chem,2002,48:1123-1126.

(收稿日期:2010-01-21)

(本文编辑:李霜)

消 息

《临床细菌学检验》培训班

为了提高临床细菌学检验质量,受安徽省卫生厅委托,安徽省立医院、安徽省医学会决定于 2010 年 6 月 1-4 日在安徽省合肥市京院宾馆联合举办《临床细菌学检验》培训班。

1 培训内容

- 1.1 卫生部十年百项计划一“细菌药敏试验规范化检测技术及其药敏试验指导软件的应用”;
- 1.2 卫生部十年百项计划一“细菌性阴道病联合测定技术”;
- 1.3 各类细菌学标本规范化处理建议;
- 1.4 临床微生物实验室生物安全要求及目前存在的问题;
- 1.5 2010 年 CLSI 抗菌药物敏感性试验标准的变更;
- 1.6 临床微生物快速检测技术。

该学习班由安徽省立医院马筱玲、孔建新教授负责。

陕西省人民医院检验科主任、中华医学会检验分会微生物学组组长健康教授;卫生部检验中心细菌室主任胡继红教授;杭州解放军 117 医院检验科主任孙长贵教授;安徽医科大学第一附属医院检验科主任徐元宏教授;北京中科院生物物理研究所王加义研究员;以及安徽省立医院检验科濮跃晨、李华、陈多炎、鲁怀伟等主任进行学术讲座。

学习班将授予国家级 I 类继续教育 8 分。

2 办班时间

2010 年 6 月 1 日-4 日,6 月 1 日全天报到。

3 参加对象

各级医疗、卫生、妇幼保健机构从事细菌学检验、细菌感染监测和抗感染治疗的专业技术人员和相关工作人员。

4 会议费用

会务费:500 元/人(包括资料费)。
住宿费:80 元/天/床。

5 食宿安排

食宿统一安排,费用自理。

6 会议地点

安徽省合肥市京院宾馆(徽州大道与庐江路交叉处,南门小学对面)。

7 报名方法

7.1 填写回执,请务必于 2009 年 5 月 20 日前寄回,以便安排食宿。

地址:安徽省合肥市庐江路 7 号

邮编:230001

联系人:安徽省立医院检验科 孔建新(主任)

7.2 电子邮件和手机短信报名

E-mail:lb5304@sina.com 手机:13855111767(林斌)

安徽省立医院 安徽省医学会