

探讨血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在糖尿病肾病早期肾损伤中的诊断价值

朱立荣 张学锋 徐璟 卢昱春 于飞

作者单位:300070 天津市,天津医科大学代谢病医院检验科

【摘要】 目的 探讨血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C, CysC) 对糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)早期诊断的价值。方法 应用乳胶颗粒增强散射免疫比浊法测定 108 例糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者和 30 名健康体检者的血清 CysC 浓度,并同时测定血清肌酐(serum creatinine, SCr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、糖化血红蛋白(HbA1c)和尿微量白蛋白(urine microalbuminuria, UMA)并计算肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr),然后分析 CysC 与其他指标的相关性并绘制各指标的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。结果 DM 各组及对照组间性别、年龄差异均无统计学意义(P 均 >0.05),但空腹血糖、HbA1c 差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。与对照组比较,A 组仅有 CysC 检测水平差异有统计学意义($P<0.05$),其余指标差异均无统计学意义(P 均 >0.05);而 B、C 组各指标检测水平与对照组比较,差异均有统计学意义(P 均 <0.01)。A 组与 B、C 组比较除 CCr 检测水平差异无统计学意义外($P>0.05$),其余各指标检测水平差异均有统计学意义(P 均 <0.05)。B 组与 C 组比较,CysC、 β_2 -MG 检测水平差异无统计学意义(P 均 >0.05),其余指标检测水平差异均有统计学意义(P 均 <0.05);DM 患者血清 CysC 与 SCr、 β_2 -MG、UMA 均呈正相关,与 CCr 呈负相关,相关系数分别为 0.601、0.922、0.521、-0.603(P 均 <0.01);血清 CysC、SCr、CCr、 β_2 -MG 和 UMA 的曲线下面积分别为 0.901、0.680、0.750、0.780、0.808。结论 CysC 对 DN 的诊断价值较其他指标更好。

【关键词】 胱抑素 C; β_2 -微球蛋白;血清肌酐;肌酐清除率;肾小球滤过率;糖尿病肾病;24 小时尿微量白蛋白

To investigate the diagnostic value of cystatin C mensuration in early renal impairment on diabetic nephropathy

ZHU Li-rong, ZHANG Xue-feng, XU Jing, et al. Department of Clinical Laboratory, Tianjin Medical University Metabolic Disease Hospital, Tianjin 300070, China

【Abstract】 Objective To evaluate the diagnostic value of cystatin C(CysC) in early renal impairment on diabetic nephropathy(DN). **Methods** The levels of serum CysC in 108 cases of diabetes mellitus(DM) and 30 healthy controls were determined by particle enhanced nephelometric immunoassay. At the same time, serum creatinine(SCr), β_2 -microglobulin(β_2 -MG), urine microalbuminuria(UMA) and HbA1c were measured in all subjects. The creatinine clearance rate (CCr) was calculated. The correlation of CysC with other indicators were analyzed and the receiver operating characteristic (ROC) curve of indicators were drew. **Results** There were no statistical significance in the differences of gender and age among DM groups and control group (P all >0.05). There were statistical significance in the differences of HbA1c and fasting blood glucose (P all <0.01). There were no statistical significance in the differences of all indexes except CysC between A group and control group (P all >0.05). There were statistical significance in the differences of all indexes between B, C group and control group (P all <0.01). There were statistical significance in the differences of all indexes except CCr between A group and B, C group (P all <0.05). There were statistical significance in the differences of all indexes except CysC and β_2 -MG between B group and C group (P all <0.05). CysC and SCr, β_2 -MG, UMA was positive correlated, CysC and CCr was negative correlated, and the correlation coefficient were 0.601, 0.922, 0.521, -0.603 respectively (P all <0.01); The area under curve of CysC, SCr, CCr, β_2 -MG and UMA were 0.901, 0.680, 0.750, 0.780 and 0.808. **Conclusion** The value of CysC for the diagnosis of DN is best among indicators.

【Key words】 Cystatin C; β_2 -microglobulin; Serum creatinine; Creatinine clearance rate; Glomerular filtration rate; Diabetic nephropathy; 24 hours urine microalbumin

随着我国人民生活水平的提高, 糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者的人数在逐年增加, 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 DM 的三大微血管并发症之一, 多数研究认为 30%~50%的 DM 患者合并有 DN^[1]。有资料^[2]表明在 DM 无明显 DN 表现时其肾功能已有异常改变, 因此早期发现并及时治疗可延缓甚至逆转病变进展, 降低肾功能衰竭的发生率。早期肾功能损害评价的直接指标是肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR), 而 GFR 的评估有赖于反映肾功能损害的标志物的检测。临床常检测血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿微量白蛋白(urine microalbuminuria, UMA)、 β_2 -微球蛋白 (β_2 -microglobulin, β_2 -MG)等来评估 GFR, 但其都有一定的局限性, 且不同程度地受一些肾内肾外因素的影响。血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)是近年来发现的一个能较好反映 GFR 的指标, 较 SCr、肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCr) 等有更高的敏感性, 且不受年龄、性别影响^[3]。本文研究通过检测 CysC 在 DN 患者血清中的动态变化, 分析其对 DN 患者的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择我院 2005 年 9 月至 2009 年 1 月收治的符合 WHO1999 年 DM 诊断标准的 DM 患者共 108 例为研究组, 男 53 例, 女 55 例, 年龄 45~79 岁, 平均年龄(58.0±9.8)岁。根据 24 h UMA 定量将 2 型 DM 患者分为 3 组: A 组: 正常尿白蛋白组(UMA < 30 mg/24 h)38 例(男 16 例, 女 22 例), 平均年龄(57.9±10.4)岁; B 组: 微量尿白蛋白组(UMA 30~300 mg/24 h)34 例(男 18 例, 女 16 例), 平均年龄(53.0±8.8)岁; C 组: 临床尿白蛋白组(UMA > 300 mg/24 h)36 例(男 19 例, 女 17 例), 平均年龄(59.2±8.8)岁, 均排除心衰、尿路感染、梗阻等因素; 选择天津医科大学总医院健康体检者 30 例为对照组, 男女各 15 例, 年龄 50~73 岁, 平均年龄(55.8±9.6)岁, 经检查均排除 DM 及心、肝、肾系统疾病。

1.2 标本处理及测定方法 每位研究对象于空腹 10 h 后清晨抽静脉血, 以离心半径 8 cm, 3500 r/min 离心 5 min 分离血清, 于 -20 °C 冰箱保存待测。留取晨起 7:00 至次日 7:00 内 24 h 尿, 并集于一容器中, 加入防腐剂待检并同时记录受检者身高、体重和尿量。CysC、 β_2 -MG 和 UMA 的检测采用免疫比浊法, 试剂均由北京九强生物技术公司提供, 由 HITACHI 日立 7070 全自动生化分析仪测定; SCr、尿 Cr 的检测采用酶法, 使用罗氏公司试剂, 由罗氏 Modular P

全自动生化分析仪测定; HbA1c 的检测采用高效液相色谱法, 用日本 TOSOH 公司 HLC-723 G7 全自动 HbA1c 分析仪测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 11.0 软件进行数据处理, 计量资料均用 $\bar{x} \pm s$ 表示。多组间均数比较采用方差分析及两两比较的 q 检验, 各指标间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组一般情况比较 对照组与 DM 各组性别、年龄经平衡检验差异均无统计学意义(P 均 > 0.05); DM 各组及对照组空腹血糖、HbA1c 差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 1。

表 1 对照组与 DM 各组患者一般情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	空腹血糖 (mmol/L)	HbA1c (%)
对照组	5.0±0.6	5.9±0.6
A 组	7.7±2.3	7.7±1.3
B 组	8.7±3.6	9.0±1.6
C 组	8.9±5.3	10.1±1.6
F 值	6.1	31.4
P 值	< 0.001	< 0.001

2.2 各组 CysC、UMA、CCr、 β_2 -MG、SCr 的检测结果比较 与对照组比较, A 组仅有 CysC 检测水平差异有统计学意义($P < 0.05$), 其余指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05); 而 B、C 组各指标检测水平与对照组比较, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.01)。A 组与 B、C 组比较除 CCr 检测水平差异无统计学意义外($P > 0.05$), 其余各指标检测水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。B 组与 C 组比较, CysC、 β_2 -MG 水平差异无统计学意义(P 均 > 0.05), 其余指标检测水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。各指标检测结果见表 2、表 3。

2.3 Pearson 相关分析 DM 患者血清 CysC 与 SCr、 β_2 -MG、UMA 均呈正相关, 相关系数分别为 0.601、0.922 和 0.521(P 均 < 0.01); 与 CCr 呈负相关, 相关系数为 -0.603($P < 0.01$)。以血清 CysC 检测水平为横坐标, 分别以 SCr、 β_2 -MG、UMA 和 CCr 检测水平为纵坐标做散点图进行比较。结果见图 1。

2.4 各指标对 DN 的诊断性能评价 各指标诊断 DN 的受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC) 曲线如图 2 所示, CysC、SCr、 β_2 -MG、CCr 和 UMA 的曲线下面积(area under curve, AUC) 分别为 0.901、0.680、0.780、0.750、0.808。

表 2 对照组与 DM 各组观察指标检测结果的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CysC(mg/L)	SCr(μ mol/L)	CCr(ml/min)	β_2 -MG(mg/L)	UMA(mg/24 h)
对照组	0.56±0.06	64.30±10.30	94.72±10.75	1.53±0.16	12.50±3.30
A 组	0.74±0.28	65.58±16.34	86.39±16.48	1.82±0.81	13.70±3.20
B 组	0.94±0.54	82.53±19.70	79.26±19.67	2.34±1.31	97.90±54.60
C 组	1.10±0.24	98.12±15.85	46.63±12.22	2.75±0.68	> 300.00
F 值	9.3	16.4	28.1	7.1	128.3
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表 3 对照组与 DM 各组间观察指标均数两两比较 P 值

项目	H-A	H-B	H-C	A-B	A-C	B-C
CysC	0.041	< 0.001	< 0.001	0.043	0.001	0.180
SCr	0.783	0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	0.011
CCr	0.064	0.003	< 0.001	0.130	< 0.001	< 0.001
β_2 -MG	0.224	0.004	< 0.001	0.042	0.001	0.182
UMA	0.926	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

3 讨论

DN 是 DM 的重要微血管并发症之一,严重影响 DM 患者的生存质量。DM 患者由于长期处于代谢紊乱状态,易使肾脏组织发生病理改变,如肾小球微血

管病变、肾动脉硬化等。DM 并发肾病的患者死亡率远远高于无肾病并发症的患者。一旦临床发生肾损害,尚缺乏有效方法遏制其进展,因而早期诊断 DN 对 DM 患者的预后显得尤为重要。

CysC 由机体有核细胞以恒定的速率产生,并且循环中的 CysC 仅经肾小球滤过而被清除,可以自由的通过肾小球,肾小管不分泌,虽然 CysC 能被近曲小管上皮细胞重吸收,但随后就被分解,这样肾小球滤过的 CysC 就不会返回血中,血浆 CysC 的含量较稳定,其浓度不但受年龄、性别、肌肉量等因素的影响,而且也不受大多数药物以及炎症的影响^[4]。所以 CysC 被临床作为理想的反映 GFR 的指标而受到

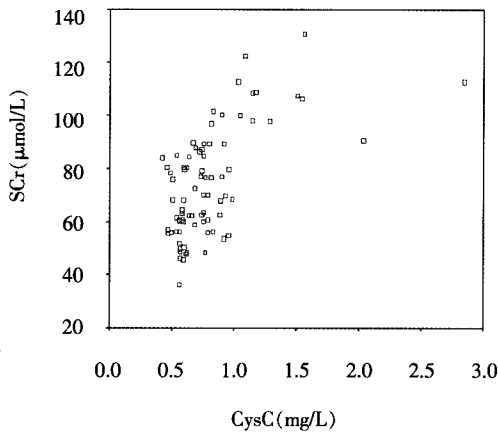


图 1.1 SCr 与 CysC 的相关关系

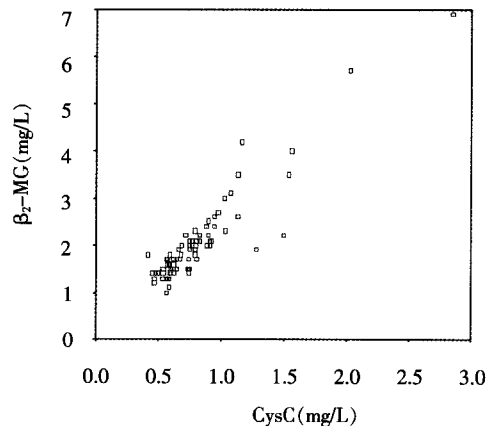


图 1.2 β_2 -MG 与 CysC 的相关关系

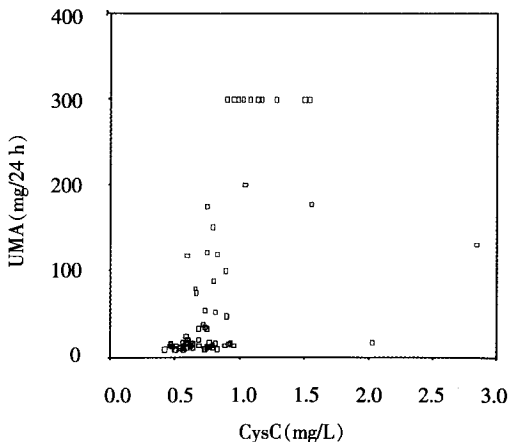


图 1.3 UMA 与 CysC 的相关关系

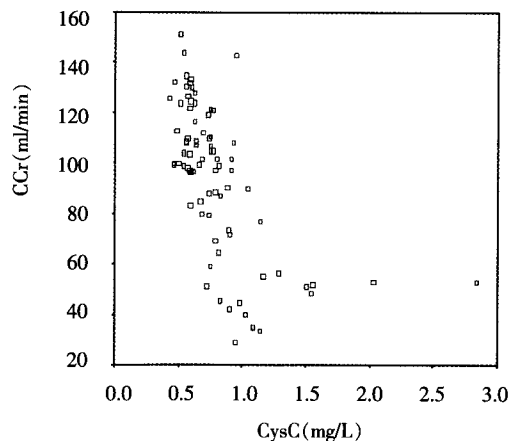


图 1.4 CCr 与 CysC 的相关关系

图 1 血清 CysC 与 SCr、 β_2 -MG、UMA、CCr 相关关系比较的散点图(图 1.1-图 1.4)

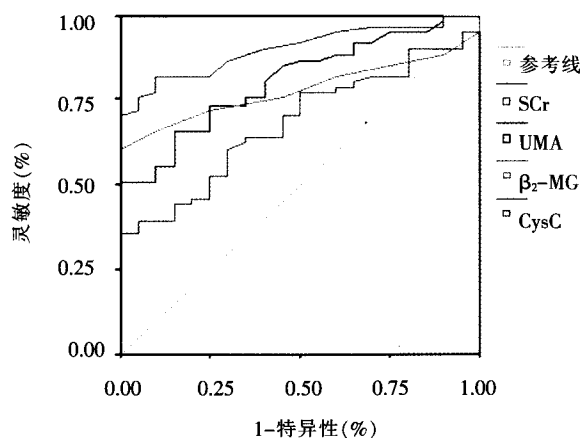
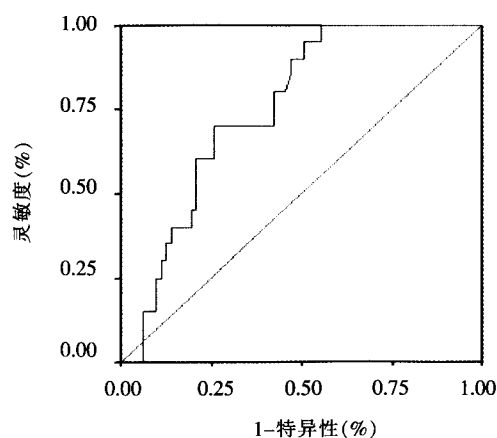
图 2.1 CysC、SCr、 β_2 -MG、UMA 的 ROC 曲线

图 2.2 CCr 的 ROC 曲线

图 2 血清 Cys-C、SCr、 β_2 -MG、CCr 和 UMA 的 ROC 曲线(图 2.1-图 2.2)

重视。因而, CysC 就成为了 DN 早期诊断的理想指标^[4-6]。

本研究选取常见的检测肾小球滤过功能的多项指标, 根据 UMA 检测结果分组, 与正常对照组做比较, 结果显示, 当 DM 患者 UMA 还未达到 30 mg/24 h 时(A 组), CysC 已较对照组显著升高且差异有统计学意义($P=0.041$), 而血清 β_2 -MG、SCr 和 CCr 较对照组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。提示, 在评估肾小球滤过功能时, CysC 的敏感性高于 UMA、血清 β_2 -MG、SCr 和 CCr, 与文献^[5]报道结果相一致。

本研究对 CysC 与 SCr、 β_2 -MG、CCr、UMA 进行了相关性分析, 结果发现 CysC 与 SCr、 β_2 -MG、CCr、UMA 均具有很好的相关性 (P 均 < 0.01), 以 CysC 与 β_2 -MG 相关性最为密切($r=0.922$), 呈现显著正相关, 由此说明各指标在诊断 DN 方面有较好的一致性, 能可靠地反映肾功能早期损害, 在 DN 的早期诊断中具有指导意义。

本研究采用临床试验中评价诊断效能的指标 AUC^{ROC} 评价各个指标对 DM 早期肾损伤的诊断价值。ROC 曲线是一种全面的、准确的评价诊断试验的有效方法, 本研究结果中 CysC 的 AUC^{ROC} 为 0.901; β_2 -MG 的 AUC^{ROC} 为 0.780; SCr 的 AUC^{ROC} 为 0.680; CCr 的 AUC^{ROC} 为 0.750; UMA 的 AUC^{ROC} 为 0.808, 这表明 CysC 在评价早期肾损伤方面较其他指标更具诊断价值。

综上所述, CysC 对早期 DN 更具诊断价值, 是目前较为理想的反映 GFR 的内源性标志物^[7]。DN 的发生和发展是一个相当缓慢的过程, 通过早期诊断, 可以指导临床用药, 阻止疾病恶化, 保护肾脏功能。通过 CysC 的测定, 可以达到早期诊断、早期治疗的目的。

4 参考文献

- Atkins RC, Zimmet P. Diabetic kidney disease: act now or pay later. J Bras Nefrol, 2010, 32: 1-10.
- 李海霞, 张春丽, 徐国宾, 等. 健康人群血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过功能的比较研究. 中华检验医学杂志, 2006, 29: 970-974.
- Chung MY, Jun DW, Sung SA. Diagnostic value of cystatin C for predicting acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. Korean J Hepatol, 2010, 16: 301-307.
- 徐静, 贾爱华, 张春虹, 等. 胱抑素 C 及其他标志物诊断糖尿病肾病效能的比较. 西安交通大学学报(医学版), 2010, 31: 481-483.
- Iliadis F, Didangelos T, Ntemka A, et al. Glomerular filtration rate estimation in patients with type 2 diabetes: creatinine- or cystatin C-based equations? Diabetologia, 2011, 54: 2987-2994.
- 蔡艳, 白云霞, 张永新. 血清 Cystatin C 在早期糖尿病肾病中的临床研究. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 1: 528-529.
- Yashiro M, Kamata T, Segawa H, et al. Comparisons of cystatin C with creatinine for evaluation of renal function in chronic kidney disease. Clin Exp Nephrol, 2009, 13: 598-604.

(收稿日期: 2011-03-13)

(本文编辑: 陈淑莲)