

胱抑素 C 在早期糖尿病肾病诊断中的价值

汪丹丹^{1 2} 汪裕伟¹

(1. 皖南医学院附属弋矶山医院 肾内科 安徽 芜湖 241001; 2. 池州市人民医院 内分泌科 安徽 池州 247100)

【摘要】目的: 探讨胱抑素 C(CysC) 在早期糖尿病肾病诊断中的价值。方法: 选择池州市人民医院 2014 年 1 ~ 9 月就诊的 2 型糖尿病患者 166 例进行回顾性分析。根据 24 h 尿白蛋白排泄率(UAER) 将患者分成 3 组: A 组为单纯糖尿病组($n = 115$, $UAER < 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$); B 组为糖尿病肾病早期组($n = 37$, $30 \text{ mg}/24 \text{ h} \leq UAER \leq 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$); C 组为临床糖尿病肾病组($n = 14$, $UAER > 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$)。比较 CysC、UAER、GFR、SCr 的相关性。以 $GFR90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为切点绘制 ROC 曲线, 比较 CysC 与 UAER 的曲线下面积。结果: C 组 SCr 和 CysC 均高于 A 组和 B 组, B 组 CysC 高于 A 组, 且差异均有统计学意义($P < 0.05$) , 而 C 组 GFR 低于 A 组和 B 组, 且差异也有统计学意义($P < 0.05$) 。早期糖尿病肾病组 CysC 与 UAER、SCr、GFR 有相关性。以 $GFR90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为切点绘制 CysC 和 UAER 的 ROC 曲线, CysC 的曲线下面积明显大于 UAER 的曲线下面积。结论: CysC 可以用于糖尿病肾病的早期诊断, 值得临床推广应用。

【关键词】2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 胱抑素 C; 诊断

【中图分类号】R 587.2 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2015.04.009

Diagnostic value of cystatin-c in early diabetic nephropathy

WANG Dandan, WANG Yuwei

Department of Nephrology, Yijishan Hospital, Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To evaluate the significance of cystatin-c(CysC) detection in early diagnosis of diabetic nephropathy. **Methods:** The clinical data were retrospectively examined in 166 patients with T2DM admitted to People's Hospital of Chizhou from January through September 2014. All patients were allocated to three group by 24-hour urinary albumin excretion rate(UAER) , i. e. , patients of simple diabetic nephropathy($UAER < 30 \text{ mg}/24 \text{ h}$; group A, $n = 115$) , early nephropathy($30 \text{ mg}/24 \text{ h} \leq UAER \leq 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$; group B, $n = 37$) , and clinical diabetic nephropathy($UAER > 300 \text{ mg}/24 \text{ h}$; group C, $n = 14$) . The three groups were compared regarding the CysC, UAER, glomerular filtration rate(GFR) and serum creatinine(SCr) levels. ROC curve was developed by the cutpoint of $GFR90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ for comparison of CysC and UAER. **Results:** SCr and CysC level in group C was significantly higher than that of group A and group B, and simple CysC level was higher in group B than that of group A ($P < 0.05$) . GFR was lower in the three groups ($P < 0.05$) . Pearson's analysis showed that CysC was correlated with GFR and SCr and UAER in early stage diabetic nephropathy group, and the area under the ROC curve of CysC was greatly larger that of UAER by $GFR90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$. **Conclusion:** Cystatin-c detection can be used as an indicator in early diagnosis of diabetic nephropathy and is worthy of wider clinical recommendation.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; cystatin C; diagnosis

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最严重的慢性并发症之一, 由糖尿病微血管病变引起, 以肾小球硬化为主要病理特征。2010 年美国肾脏病数据调查显示, DN 是慢性肾脏病主要病因^[1]。目前诊断 DN 的常规检测项目 24 h 尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)、血肌酐(serum creatinine, SCr) 及血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN), 受影响因素较多。血清胱抑素 C

(cystatin C, CysC) 由有核细胞合成, 自由通过肾小球滤过膜, 理论上可能成为一个理想的反映肾功能的内源性标记物。临床上主要根据 UAER 作为 DN 的分期依据, 目前关于 CysC 诊断早期 DN 的研究较少, 本研究结合我院 166 例 T2DM 患者资料, 比较 CysC、SCr、UAER 等指标诊断糖尿病肾病的效能, 探讨血清 CysC 作为早期糖尿病肾病的诊断价值。

收稿日期: 2015-01-12

作者简介: 汪丹丹(1980-), 女, 主治医师, 2012 级硕士研究生, (电话) 18056672070, (电子信箱) zhoushuo08@126.com;

汪裕伟, 男, 主任医师, 硕士生导师, (电子信箱) wanyuwei921@sina.com, 通讯作者。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院就诊的 166 名 2 型糖尿病患者为研究对象,其中男 85 人,女 81 人,年龄在 40~75 岁。患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准。所有患者已排除糖尿病酮症酸中毒、甲状腺功能异常、严重感染、肿瘤、肝硬化、心衰、血尿、前列腺疾病。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 取患者晨起 7:00 至次日 7:00 内 24 h 尿,收集于容器内,加入防腐剂。监测前取 10 mL 送检。记录尿液总量。对于血清标本要求清晨空腹静脉采血。

1.2.2 检测方法 采用 OLYPUS 5400 全自动生化分析仪测定 SCr、CysC、UAER。CysC 采用乳胶增强免疫比浊法,试剂由上海华臣生物试剂有限公司提供,SCr 采用肌氨酸氧化酶法,试剂采用宁波瑞源生物科技有限公司产品。UAER 采用免疫透射比浊法,试剂由上海德赛诊断系统有限公司提供。

1.2.3 分组方法 研究对象根据 24 h 尿白蛋白排泄率分为 3 组,A 组为单纯糖尿病组(n=115),尿白蛋白排泄率 < 30 mg/24 h; B 组为糖尿病肾病早期组(n=37),尿白蛋白排泄率 30~300 mg/24 h; C 组为临床糖尿病肾病组(n=14),尿白蛋白排泄率 > 300 mg/24 h。

1.3 肾小球滤过率评估公式 简化 MDRD 公式: $MDRD - GFR = 186 \times \text{血肌酐}(\text{mg/dL})^{-1.154} \times \text{年龄}(\text{岁})^{-0.203} \times 0.742(\text{女})^{[2]}$ 。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 18.0 软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间计量资料采用单因素方差分析(one-way ANOVA) 组间多重比较采用 SNK 方法;相关性分析用 Pearson 相关性分析。

2 结果

2.1 3 组间 GFR、CysC、SCr 水平比较 结果显示,C 组 SCr 和 CysC 均高于 A 组和 B 组,B 组 CysC 高于 A 组,且差异均有统计学意义($P < 0.05$),而 C 组 GFR 低于 A 组和 B 组,且差异也有统计学意义($P < 0.05$)。具体情况见表 1。

2.2 糖尿病肾病早期组 CysC 与 SCr、UAER、GFR 的相关性分析 经 Pearson 相关性分析,B 组 CysC 与 UAER、GFR、SCr 的相关性分别为 $r = 0.54$ 、 -0.59 、 $0.79(P < 0.05)$ 。提示 CysC 与 SCr、UAER 呈正相关,与 GFR 呈负相关。

表 1 3 组间临床各指标比较

组别	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	GFR [$\text{mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]	Cys C (mg/L)
A 组 ($n = 115$)	66.40 ± 17.74^a	107.97 ± 27.96^a	0.70 ± 0.15^a
B 组 ($n = 37$)	69.38 ± 37.07^a	106.81 ± 37.71^a	0.84 ± 0.37^b
C 组 ($n = 14$)	120.84 ± 51.86^b	63.56 ± 38.79^b	1.11 ± 0.49^c
F	25.221	12.740	17.282
P	0.000	0.000	0.000

注:多组间两两比较,符号不同表示 $P < 0.05$

2.3 以 $GFR90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为切点对 CysC 和 UAER 绘制 ROC 曲线观察其对肾功能下降的敏感性 根据所绘制的 ROC 曲线计算曲线下面积(area under curve, AUC) 结果分别为 0.806 和 0.616,具体见图 1、2。表明在糖尿病肾病早期 CysC 比 UAER 能更敏感地反映肾功能变化。

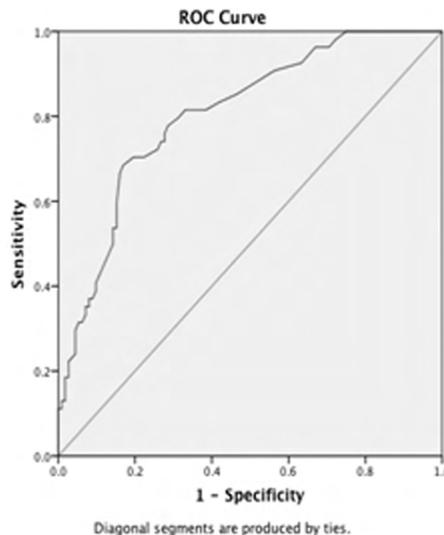


图 1 CysC 的 ROC 曲线

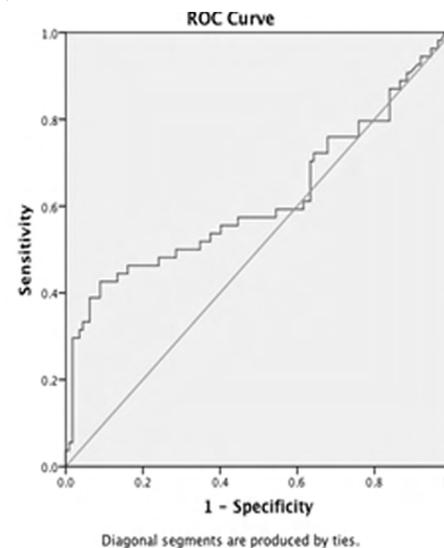


图 2 UAER 的 ROC 曲线

3 讨论

根据 2008 年中华医学会糖尿病学会(chinese diabetes society ,CDS) 糖尿病流行病学调查结果显示,在 20 岁以上的人群中,糖尿病患病率为 9.7%^[3]。随着糖尿病人口增加,糖尿病肾病发生率也在逐年上升。同时 DN 已经成为全球慢性肾脏病及其导致的终末期肾病的主要原因^[1 4]。早期给予糖尿病患者积极有效的治疗,70% 的患者可不发展到临床 DN^[5],因此,早期诊断并给予有效治疗,是延缓糖尿病肾病进展的关键。CysC 作为检测肾功能的一种新的内源性标志物,近年受到临床上的重视^[6-7],CysC 能在几乎所有的有核细胞内以恒定速度持续的转录与表达,无组织学特异性,故可在体内以恒定速度产生,不受年龄、性别、炎症状态等影响^[8-9]。CysC 的分子量低、生理条件下带正电荷,能自由通过肾小球滤过膜,滤过后由近端小管完全重吸收和分解不重新回到血液中;因此从理论上看来,血清 CysC 有可能成为一个理想的反映肾功能的内源性标记物。研究表明^[10] CysC 与 GFR 有良好的负相关性。在糖尿病肾病早期组血清 CysC 显著高于单纯糖尿病组,而 SCr 在糖尿病肾病早期组与单纯糖尿病组却无显著差异,提示血清 CysC 较 SCr 更早地反映糖尿病患者的肾损伤。SCr 的改变在糖尿病肾病早期不明显,与单纯糖尿病组 SCr 比较无统计学差异。到临床糖尿病肾病期才开始有显著升高。同样苏永等^[11]在对糖尿病患者进行研究也发现在糖尿病肾病早期时患者的 CysC 就开始升高,而 SCr 在患者出现临床糖尿病肾病时才升高。这与 SCr 受到年龄、性别、肌肉和蛋白质摄入量等肾内外多种因素影响有关,导致 SCr 作为早期糖尿病肾病的诊断指标灵敏性及可靠性不高。本研究显示与 A 组单纯糖尿病组相比,B 组早期糖尿病肾病组的 GFR 差异无统计学意义,而 C 组临床糖尿病肾病组 GFR 水平有显著升高,差异有统计学意义。说明基于 SCr 计算的 GFR 在糖尿病肾病诊断效能低于 CysC。

本研究显示在早期糖尿病肾病组血清 CysC 与 UAER 有良好的相关性,进一步证实血清 CysC 和 UAER 同样可以作为在糖尿病肾病早期肾损伤的指标。唐敏娟等^[12]在研究糖尿病肾病时也证实了此观点。同时本研究通过比较 UAER 和 Cysc 在 GFR90 mL/(min · 1.73m²) 为切点时的 AUC,得出 CysC 的 AUC 为 0.806,大于 UAER 的 AUC 0.616,进

一步说明 CysC 作为糖尿病肾病早期肾脏损坏指标的敏感性优于 UAER。这和有关文献^[13]报道一致,同时徐静等^[14]对 Cysc 及其他标志物诊断糖尿病肾病效能的比较研究中也证实这一点。

总而言之 CysC 是一种较为理想的反映 GFR 的内源性标志物,它能更好地反映肾功能的早期损伤,特别是在糖尿病肾病的早期诊断中敏感性优于 SCr 和 UAER。

【参考文献】

- [1] Collins AJ ,Foley RN ,Herzog C *et al.* Us renal data system 2010 annual data report[J]. Am J Kidney Dis 2011 ,57(S1) : A8 e1 - 526.
- [2] AD Rule ,TS Larson ,EJ Bergstralh *et al.* Using serum creatinine to estimate glomerula filtration rate: accuracy in good health and chronic kidney disease [J]. Ann Intern Med ,2004 ,141(12) : 929 - 937.
- [3] Yang W ,Lu J ,Weng J *et al.* Prevalence of diabetes among men and women in china [J]. N Engl J Med 2010 ,362(12) : 1090 - 1101.
- [4] 张路霞 ,王海燕. 从流行病学的角度探讨我国糖尿病肾病的发展趋势及对策[J]. 中华内科杂志 ,2010 ,49(9) : 804 - 805.
- [5] 蔡文慧. 血清胱抑素 C 浓度在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志 ,2011 ,10(4) : 255 - 256.
- [6] Grubb AO. Cystatin C: properties and use as diagnostic marker [J]. Adv Clin Chem 2000 ,35: 63 - 99.
- [7] Jeon YK ,Kim MR ,Huh JE *et al.* Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes [J]. J Korean Med Sci 2011 ,26(2) : 258 - 263.
- [8] 刘继来 ,黄彦. 胱抑素 C 等多项指标在 2 型糖尿病肾病早期损伤诊断中的意义[J]. 福建医药杂志 ,2010 ,32(6) : 99 - 100.
- [9] 张丽琴 ,张俊英. 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C、尿微量清蛋白检测的应用 [J]. 国际检验医学杂志 ,2011 ,13(32) : 1514 - 1515.
- [10] 皮婧静 ,梁柱 ,余宁兰,等. 胱抑素 C 对糖尿病肾病早期诊断的临床价值探讨 [J]. 中华临床医师杂志 ,2012 ,6(23) : 7796 - 7798.
- [11] 苏永 ,娄丽芳 ,王丽敏,等. 糖尿病肾病与血清胱抑素 C 的相关性研究[J]. 实用医学杂志 ,2012 ,28(20) : 3455 - 3457.
- [12] 唐敏娟 ,苏珂 ,龙艳,等. 同型半胱氨酸及胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的应用 [J]. 广东医学杂志 ,2012 ,33(20) : 3095 - 3097.
- [13] 马钧. 血清胱抑素 C 在 2 型糖尿病肾损伤早期诊断中的价值 [J]. 实用检验医师杂志 ,2010 ,2(1) : 29 - 32.
- [14] 徐静 ,贾爱华 ,张春红,等. 胱抑素 C 及其他标志物诊断糖尿病肾病的效能的比较 [J]. 西安交通大学学报 ,2010 ,31(4) : 481 - 483.