

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0218(2018) 02 - 0127 - 04

胱抑素 C 水平与 2 型糖尿病肾病的相关性研究

邢春燕, 翟清, 孔祥, 孟祥健, 夏礼斌, 姚新明

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 内分泌科, 安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨 2 型糖尿病患者血清胱抑素 C 水平与糖尿病肾病及血脂代谢之间的相关性。**方法:** 回顾分析 2016 年 1 月 ~ 2017 年 6 月弋矶山医院收治住院的 192 例 2 型糖尿病(T2DM) 患者的临床资料, 根据 24 h 尿白蛋白排泄率(UAER) 分 3 组, 即正常尿蛋白组 62 例, 微量尿蛋白组 65 例, 临床尿蛋白组 65 例; 检测患者空腹血糖(FBG)、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、胱抑素 C(CysC)、血脂及 UAER 水平, 运用统计学分析 CysC 在 T2DM 患者肾功能损害中的变化。**结果:** 临床尿蛋白组、微量尿蛋白组 CysC 水平均高于正常尿蛋白组($P < 0.05$)。根据 CysC 又将 192 例 T2DM 患者分为两组, CysC ≥ 1.25 mmol/L 为升高组, CysC < 1.25 mmol/L 为正常组, CysC 升高组中 120 例总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL) 高于 CysC 正常组($P < 0.05$)。**结论:** CysC 水平与血脂紊乱有相关性, CysC 检测有助于 T2DM 肾病的早期诊断。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 胱抑素 C; 血脂代谢

【中图分类号】 R 587. 2; R 692. 9 **【文献标识码】** A

【DOI】 10. 3969/j. issn. 1002-0217. 2018. 02. 008

Cystatin C level and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus

XING Chunyan, ZHAI Qing, KONG Xiang, MENG Xiangjian, XIA Libing, YAO Xinming

Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To investigate the relationship between cystatin C(CysC) level and diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus(T2DM) .

Methods: The clinical data were retrospectively analyzed in 192 cases of T2DM treated in our hospital between January 2016 and June 2017. All cases were divided three groups by the 24 hour urinary albumin excretion rate(UAER) , namely: normal urinary protein group($n = 62$) , trace urinary protein group($n = 65$) and clinical urine protein group($n = 65$) . Laboratory studies included fasting blood glucose(FBG) , blood urea nitrogen(BUN) , serum creatinine(SCr) , cystatin C(CysC) , serum lipid and AER levels. Statistical analysis was performed for CysC changes and progression of diabetic nephropathy in T2DM patients. **Results:** Patients in the clinical urine protein group and trace urinary protein group had higher CysC level than those in normal urinary protein group($P < 0.05$) . After subgrouping the 192 T2DM patients by CysC level into rising group(CysC ≥ 1.25 mmol/L) and normal group(CysC < 1.25 mmol/L) , patients in the rising group had higher TC, TG and LDL levels($P < 0.05$) . **Conclusion:** Measurement of CysC level may contribute to early diagnosis of diabetic nephropathy in T2DM patients, and CysC level is associated with lipid metabolism.

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

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最严重的慢性微血管并发症之一^[1], 其最终可能进展到严重的肾衰竭甚至尿毒症, 从而需要长期透析维持生命。现临床上诊断 DN 主要根据患者出现持续性蛋白尿, 而微量蛋白尿是 DN 进展的重要预测及诊断指标。一项对长期微量蛋白尿患者的 10 年临床随访表明, 其中仅 30% ~ 45% 的患者在随访期内从微量蛋白尿进展为大量蛋白尿, 而近 30% 患者逆转为正常, 另有 30% ~ 40% 患者保持原水平。

而通常有 20% 的糖尿病患者在检测出蛋白尿之前即有肾小球滤过率的下降, 当出现持续性蛋白尿后患者已出现不可逆性肾损害甚至肾衰竭^[2]。因此临床上早期检测出 DN 并及早进行干预治疗, 可以有效延缓患者肾功能损害和改善预后。

目前临床上广泛应用检测肾功能早期损害的指标, 主要依据肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) 。其中放射性核素法是临床检测 GFR 最准确的方法, 但其操作繁琐并且费用高昂, 另其灵敏

基金项目: 皖南医学院重点科研项目培育基金(WK2016ZF01); 安徽省自然科学基金(1608085QH191)

收稿日期: 2017-09-18

作者简介: 邢春燕(1983-), 女, 主治医师, (电话) 15156329510, (电子信箱) 810628174@qq.com;

姚新明, 男, 副主任医师, (电子信箱) yxm6965@sina.com, 通信作者。

度偏低,因此临床运用较少。目前用于评估 GFR 的主要指标是 SCr 及 Ccr,但 SCr 水平的变化只有在 GFR 低于正常值 50% 时才能被检测到,且其准确性还受到各种内源性、外源性因素及检测方法的影响^[3]。有研究显示 CysC 能替代 GFR 对 DN 进行早期诊断^[4],并且多项研究均证实 CysC 在诊断 DN 方面优于 SCr^[5]。CysC 在血液中浓度完全由肾小球滤过率决定,而不受其他外源因素(如体质量指数、年龄、饮食等)的影响^[6],因此 CysC 可以代替 GFR 对 DN 进行早期诊断。所以本研究通过分析 T2DM 患者 CysC 水平来探讨其与 DN 的相关性,评估 CysC 用于 DN 诊断的可靠性。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组 选择 2016 年 1 月~2017 年 6 月弋矶山医院收治住院并确诊的 T2DM 患者 192 例,其中男 99 例,女 93 例,年龄 35~75 岁,平均(56.24 ± 16.65)岁,平均病程(8.15 ± 6.68)年。排除标准:①1 型糖尿病;②妊娠期糖尿病;③糖尿病合并急性并发症或严重感染;④严重心脑血管及糖尿病足部疾病;⑤严重肝肾功不全(SCr > 443 μmol/L,ALT、AST 上升 > 2 倍排除);⑥3 个月内有利尿剂、激素等影响血糖药物使用史。根据 1989 年 Mogensen 标准,将 24 h 尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate,UAER)值分为 3 组:①单纯 DM 组 62 例,UAER < 30 mg/24 h;②早期 DN 组 65 例,UAER 30~300 mg/24 h;③临床 DN 组 65 例,UAER > 300 mg/24 h。

1.2 方法

1.2.1 实验室检查 所有患者晨起抽取空腹(禁

食时间 > 8 h) 静脉血,检验科专人检验 FPG、HbA1C、CysC、SCr、BUN 及血脂等生化指标,准确留取患者无剧烈活动下晨起 6 点至次日晨 6 点尿液,予蛋白散射比浊法检测尿微量白蛋白量,FPG、CysC、SCr、BUN、血脂予日立 7600 全自动生化仪的 SOP 进行操作,运用高效液相法测定 HbA1C,仪器使用 Bio-Rad 公司生产的糖化血红蛋白分析仪。

1.2.2 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析,均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示计量资料,两组间比较运用 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者血清 CysC、FBG、BUN、SCr、UAER 的比较 患者血清 CysC、FBG、BUN、SCr、UAER 水平随着病情的进展呈严重程度变化,比较血 CysC 在 DN 发展中不同阶段的变化水平,结果显示临床 DN 组 CysC 水平(4.68 ± 1.74) mmol/L 均高于单纯 DM 组(0.86 ± 0.35) mmol/L 和早期 DN 组(1.90 ± 0.78) mmol/L,差异具有统计学意义(*P* < 0.01),早期 DN 组 CysC 亦高于单纯 DM 组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01),临床 DN 组中 FBG、BUN、SCr、UAER 水平亦高于单纯 DM 组和早期 DN 组,且差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。结果见表 1。

2.2 CysC 正常组与 CysC 升高组患者血脂的比较

CysC 升高组中 TC、TG 及 LDL-C 水平分别为(5.37 ± 1.09)、(2.05 ± 1.13)、(3.85 ± 1.21) mmol/L,分析证实其水平均高于 CysC 正常组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),而 CysC 升高组中 HDL 水平是(0.97 ± 0.64) mmol/L,低于 CysC 正常组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。结果见表 2。

表 1 3 组患者血 CysC、FBG、BUN、SCr、UAER 的比较

组别	<i>n</i>	FBG/(mmol/L)	BUN/(mmol/L)	SCr/(μmol/L)	UAER/(mg/24 h)	CysC/(mmol/L)
单纯 DM 组	62	6.53 ± 1.16	5.20 ± 0.83	60.55 ± 9.34	7.27 ± 2.79	0.86 ± 0.35
早期 DN 组	65	8.50 ± 1.33*	5.82 ± 2.08	97.99 ± 36.53*	67.91 ± 41.98*	1.90 ± 0.78*
临床 DN 组	65	9.46 ± 1.62*	7.41 ± 2.17*	108.28 ± 54.12*	511.72 ± 108.99*	4.68 ± 1.74*
<i>F</i>		73.10	25.49	27.02	105.50	196.36
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

与单纯 DM 组相比较:* *P* < 0.01

表 2 CysC 正常组与 CysC 升高组患者血脂的比较

组别	<i>n</i>	TC/(mmol/L)	TG/(mmol/L)	HDL/(mmol/L)	LDL-C/(mmol/L)
CysC 正常组	72	4.92 ± 0.80	1.75 ± 0.83	2.07 ± 0.80	2.87 ± 0.87
CysC 升高组	120	5.37 ± 1.09	2.05 ± 1.13	0.97 ± 0.64	3.85 ± 1.21
<i>t</i>		3.004	1.999	9.945	6.559
<i>P</i>		<0.01	<0.05	<0.01	<0.01

2.3 CysC 正常组与 CysC 升高组患者 BMI、FBG 及 HbA1C 的比较 CysC 升高组 FBG 值是 (8.93 ± 1.67) mmol/L, HbA1C 值是 (8.02 ± 1.36) %, 统计分析证实 CysC 升高组 FBG、HbA1C 值均高于 CysC 正常组, 差异具有统计学意义 (P < 0.01), 而 CysC 升高组中 BMI 是 (25.63 ± 2.74) kg/m², CysC 正常组 BMI 是 (24.91 ± 2.73) kg/m², 两组 BMI 差异无统计学意义 (P > 0.05)。结果见表 3。

表 3 CysC 正常组与 CysC 升高组 BMI、FBG 及 HbA1C 比较

组别	n	BMI/(kg/m ²)	FBG/(mmol/L)	HbA1C/%
CysC 正常组	72	24.91 ± 2.73	6.56 ± 1.13	7.44 ± 1.06
CysC 升高组	120	25.63 ± 2.74	8.93 ± 1.67	8.02 ± 1.36
t		1.745	11.733	3.096
P		>0.05	<0.01	<0.01

2.4 早期 DN 组患者各项检测指标阳性情况比较 将 CysC ≥ 1.25 mg/L、BUN > 7.10 mmol/L、SCr > 130 μmol/L 作为阳性判断指标, 早期 DN 组患者 65 例中 CysC 阳性例数 63 例, 阳性率 96.9%, BUN 阳性例数 39 例, 阳性率 60.0%, SCr 阳性例数 33 例, 阳性率 50.8%, 经 χ² 比较 CysC 与 BUN、SCr 检测 2 型糖尿病肾病阳性率, 差异具有统计学意义 (χ² = 24.049, P < 0.05)。结果见表 4。

表 4 早期 DN 组患者各项检测指标阳性情况比较

检测指标	阳性例数	阳性率/%
CysC	63	96.9
BUN	39	60.0*
SCr	33	50.8*

与 CysC 阳性率比较* P < 0.05。

3 讨论

DN 目前已成为全世界成年人中一个重要的健康问题, 蛋白尿是诊断和预测 DN 进展的重要标志物, 2014 年 ADA 及 NKF 达成共识, 即当 GFR < 60 mL/(min · 1.73m²) 或 ACR > 30 mg/g 持续超过 3 个月时即确诊为 DM 引起的慢性肾脏损害。糖尿病协会将 UAER 及 GFR 作为 DN 的诊断指标, 然而约 20% 的 T2DM 在 GFR 下降前未检测到蛋白尿, 但此时可能已出现严重的肾脏损害从而延误对疾病进展的诊治, 而蛋白尿的检测受患者运动、感染、心力衰竭等急性疾病的影响, 对 DN 的诊断特异性受到限制, 因此研究新的预测 DN 进程的标志物在临床具

有重要意义。CysC 是非糖基化、低分子量蛋白质, 其与尿 α-微球蛋白、IgG 或 M、IV 型胶原蛋白等均为 DN 早期诊断的敏感指标^[7]。CysC 在 DN 及 DN 前期水平升高, 并与 ACR 有相关性, 证实在 DN 进展中起到关键作用, 其为肾脏损害的重要标志物。在无任何泌尿系疾病情况下, 微量蛋白尿患者较正常蛋白尿 CysC 水平明显升高, 并随着 GFR 的下降其水平逐渐升高, 证实 CysC 是预测及诊断 DN 的新的敏感标志物之一。

相关荟萃分析证实^[8] CysC 可以替代 GFR 来预测 DN 的进展, 同时比 SCr 在评估 GFR 时更有价值, 无论在 1 型或 2 型 DM 患者中都能更早检测出早期肾脏损害^[9]。多项研究已证实 CysC 对诊断 DN 的特异度和灵敏度上都较 SCr 高^[10], 随着 CysC 水平上升, 其诊断 DN 进展及预后价值愈高, 心血管死亡风险亦增加, 而且在 GFR < 60 mL/(min · 1.73m²) 的正常蛋白尿患者中, CysC 是 DN 进展的独立危险因素^[11]。而且在本文的血 CysC 和尿 UAER 两项指标中, T2DM 临床肾病组不仅高于单纯 DM 组, 亦高于早期 DM 肾病组, 同时本研究亦表明 CysC 升高组中亦存在血脂等方面代谢紊乱。因此 CysC 与尿微量白蛋白一样可作为糖尿病肾病损害程度和治疗、预后监测的指标。同时亦有研究证实^[12] CysC 可预测糖尿病视网膜病变 (DR) 的发生及进展, Arun 等^[13] 证实血清 CysC 值在糖尿病冠状动脉搭桥手术中可能比 BUN 及 SCr 更早预测急性肾损伤 (AKI)。因此 CysC 不仅是早期糖尿病肾损害的标志, 还能够预测糖尿病的发生, 参与糖尿病合并冠心病、外周动脉疾病和糖尿病肾病、眼病等糖尿病大血管及微血管病变的发生和发展^[14]。Garg 等亦研究证明^[15] CysC 是预测 FBG 升高的独立危险因素之一, 证明 CysC 极有可能成为预测糖代谢异常及代谢综合征的指标。

总之, 目前国内外文献均证实血 CysC 是糖尿病肾病一个极其重要的预测因子, 同时 CysC 检测更经济有效, 比 GFR 标准方法更简单。而目前 DN 仍然是糖尿病微血管并发症中主要治疗难题之一, 因此早期诊断 DN 尤其关键, 可以对患者尽早进行干预治疗, 延缓甚至逆转肾功能进一步损伤, 从而改善患者的临床预后, 具有重要的临床意义。

(下转第 133 页)

ESD 操作难度较大,手术时间较长,分片切除及非治愈性切除率较高^[11]。ESD 常见并发症包括出血和穿孔^[12]。本研究中的 ESD 术中出血均为少量,仅 1 例发生迟发性出血,转外科手术止血,所有病例均未发生穿孔。ESD 术后患者常有轻微腹痛等不适,经质子泵抑制剂及胃黏膜保护剂治疗可缓解。

肿瘤分化程度及浸润深度与早期胃癌淋巴结转移相关,ESD 治疗早期胃癌的完全切除率和治愈性切除率高,并发症发生率较低,是早期胃癌有效、安全的治疗方式。

【参考文献】

- [1] Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010(ver. 3) [J]. *Gastric Cancer*, 2011, 14: 113 - 123.
- [2] GOTODA T, KONDO H, ONO H, *et al.* A new endoscopic mucosal resection procedure using an insulation-tipped electrosurgical knife for rectal flat lesions: report of two cases [J]. *Gastrointest Endosc*, 1999, 50(4): 560 - 563.
- [3] LEE KS, OH DK, HAN MA, *et al.* Gastric Cancer Screening in Korea: Report on the National Cancer Screening Program in 2008 [J]. *Cancer Res Treat*, 2011, 43(2): 83 - 88.
- [4] KWEE RM, KWEE TC. Predicting lymph node status in early gastric cancer [J]. *Gastric Cancer*, 2008, 11(3): 134 - 148.

(上接第 129 页)

【参考文献】

- [1] AHN JH, YU JH, KO SH, *et al.* Prevalence and determinants of diabetic nephropathy in Korea: Korea national health and nutrition examination survey [J]. *Diabetes Metab J*, 2014, 38(2): 109 - 119.
- [2] SARAN R, LI Y, ROBINSON B, *et al.* Us renal data system 2014 annual data report: epidemiology of kidney disease in the united states [J]. *American Journal of Kidney Diseases*, 2015, 66(Suppl 1): 301 - 305.
- [3] YOON HJ, KIM H, LEE JP, *et al.* The efficacy of the cystatin C based glomerular filtration rate in the estimation of safe contrast media volume [J]. *Korean Circ J*, 2013, 43(9): 622 - 627.
- [4] 汪丹丹, 汪裕伟. 胱抑素 C 在早期糖尿病肾病诊断中的价值 [J]. *皖南医学院学报*, 2015, 34(4): 336 - 338.
- [5] CORESH J, TURIN TC, MATUSHITA K, *et al.* Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality [J]. *JAMA*, 2014, 311(24): 2518 - 2531.
- [6] ODUTAYO A, CHERNEY D. Cystatin C and acute changes in glomerular filtration rate [J]. *Clin Nephrol*, 2012, 78(8): 64 - 75.
- [7] LIN CH, CHANG YC, CHUANG LM. Early detection of diabetic kidney disease: Present limitations and future perspective [J]. *World J Diabetes*, 2016, 7(14): 290 - 301.
- [8] ZHOU BQ, ZOU HH, XU GS. Clinical Utility of Serum Cystatin C in Predicting Diabetic Nephropathy Among Patients with Diabetes

- [5] CHOI KK, BAE JM, KIM SM, *et al.* The risk of lymph node metastases in 3951 surgically resected mucosal gastric cancers: implications for endoscopic resection [J]. *Gastrointest Endosc*, 2016, 83(5): 896 - 901.
 - [6] NAKAHARA K, TSURUTA O, TATEISHI H, *et al.* Extended indication criteria for endoscopic mucosal resection of early gastric cancer with special reference to lymph node metastasis-examination by multivariate analysis [J]. *Kurume Med J*, 2004, 51(1): 9 - 14.
 - [7] 王婕敏, 周丽雅, 林三仁, 等. 早期胃癌淋巴结转移规律及其影响因素分析 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(4): 297 - 300.
 - [8] 李小毅, 王常琚, 钟定荣, 等. 166 例早期胃癌的诊治分析 [J]. *中国医学科学院学报*, 2011, 33(3): 325 - 329.
 - [9] 李娟, 贾玉良, 袁鹤鸣, 等. 内镜黏膜下剥离术在消化道隆起性病变中的临床应用 [J]. *皖南医学院学报*, 2017, 36(1): 46 - 48.
 - [10] PENG LJ, TIAN SN, LU L, *et al.* Outcome of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer of conventional and expanded indications: systematic review and meta-analysis [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(2): 67 - 74.
 - [11] KIM JH, NAM HS, CHOI CW, *et al.* Risk factors associated with difficult gastric endoscopic submucosal dissection: predicting difficult ESD [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(4): 1617 - 1626.
 - [12] CHUNG IK, LEE JH, LEE SH. Therapeutic outcomes in 1000 cases of endoscopic submucosal dissection for early gastric neoplasms: Korean ESD Study Group multicenter study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(7): 1228 - 1235.
-
- Mellitus: a meta-Analysis [J]. *Kidney Blood Pressure Research*, 2016, 41: 919 - 928.
 - [9] ROHANI F, HOOMAN N, MORADI S, *et al.* Glomerular filtration rate-based cystatin C compared to microalbuminuria to detect early stage of diabetic nephropathy in children with type 1 diabetes mellitus [J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2015, 35(Suppl3): 342 - 348.
 - [10] RAO X, WAN M, QIU C, *et al.* Role of cystatin C in renal damage and the optimum cut-off point of renal damage among patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8: 887 - 892.
 - [11] YASSINE HN, TRENCHESKA O, DONG ZW, *et al.* The association of plasma cystatin C proteoforms with diabetic chronic kidney disease [J]. *Proteome Science*, 2016(14): 7 - 14.
 - [12] SUN SJ, LI ML, ZHOU J, *et al.* Cystatin C predicts diabetic retinopathy in Chinese patients with type 2 diabetes [J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2015, 35(Suppl 3): 398 - 404.
 - [13] ARUN O, CELIK G, OC B, *et al.* Renal effects of coronary artery bypass graft surgery in diabetic and non-diabetic patients: a study with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2015, 40: 141 - 152.
 - [14] ZHANG JJ, WU XH, GAO PZ, *et al.* Correlations of serum cystatin C and glomerular filtration rate with vascular lesions and severity in acute coronary syndrome [J]. *BMC Cardiovascular Disorders*, 2017(17): 47 - 56.
 - [15] GARG V, KUMAR M, MAHAPATRA HS *et al.* Novel urinary biomarkers in pre-diabetic nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19: 895 - 900.