

## 血 FFA、Hcy 和 Cys-C 测定在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值

陈 薇<sup>1</sup>, 童秀峰<sup>2</sup>, 黎安玲<sup>1</sup>, 胡汉宁<sup>1</sup>

(1. 武汉大学中南医院检验科, 湖北 武汉 430071;

2. 鄂州市梁子湖区医院检验科, 湖北 鄂州 436060)

**【摘要】** 目的 研究游离脂肪酸(FFA)、同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C (Cys-C)等指标血清水平与 2 型糖尿病(T2DM)各阶段的关系以及应用价值。**方法** 选择 T2DM 患者 150 例, 根据 24 h 尿微量白蛋白排泄率(UAER)分为单纯糖尿病组(SDM 组) 54 例、早期糖尿病肾病期组(EDN 组) 56 例和临床糖尿病肾病期组(CDN 组) 40 例, 同时选择同期进行健康体检确定为健康者 42 例作为对照组。所有研究对象均测定血清中 FFA、Hcy、Cys-C 等指标含量, 采用方差分析和应用 Pearson 相关性分析对各指标进行统计学分析。**结果** CDN 组、EDN 组血清中 FFA、Hcy、CysC 水平均高于 SDM 组和对照组( $P < 0.05$ ), 且血清中 FFA、Hcy、CysC 水平 CDN 组 > EDN 组 > SDM 组 > 对照组, 各组间比较差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ); T2DM 患者血清 FFA、Hcy、CysC 水平与 UAER 呈正相关( $r = 0.718, 0.417, 0.361; P < 0.05$ )。**结论** 糖尿病患者 FFA、Hcy、CysC 水平与糖尿病肾病的发展进程有关, 各项指标的联合检测对早期诊断糖尿病肾病有重要的临床应用价值。

**【关键词】** 糖尿病肾病; 游离脂肪酸; 同型半胱氨酸; 胱抑素 C

**【中图分类号】** R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2015)03—0375—03

### Application value of serum FFA, Hcy and Cys-C levels in diagnosing diabetic nephropathy at early stage.

CHEN Wei<sup>1</sup>, TONG Xiu-feng<sup>2</sup>, LI An-ling<sup>1</sup>, HU Han-ning<sup>1</sup>. 1. Department of Clinical Laboratory, Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, Hubei, CHINA; 2. Department of Clinical Laboratory, Liangzihu Hospital of Ezhou, Ezhou 436060, Hubei, CHINA

**【Abstract】 Objective** To establish the relationship between indexes of serum free fatty acids (FFA), homocysteine (Hcy) and Cystatin-C (Cys-C) levels with Type 2 diabetes mellitus (T2DM) at each stage, and to determine their application values. **Methods** One hundred and fifty T2DM patients were selected and divided into three groups according to the levels of urinary albumin excretion rates (UAER): simple diabetic mellitus group (SDM group,  $n = 54$ ), early diabetic nephropathy group (EDN group,  $n = 56$ ), clinical diabetes nephropathy group (CDN group,  $n = 40$ ). Forty-two healthy subjects of the same period determined by physical examination were enrolled as the control group. FFA, Hcy and Cys-C and other indexes in serum were determined for all subjects. T-test and variance analysis and Pearson correlation analysis were applied to make statistical analysis of all indexes. **Results** Serum FFA, Hcy, Cys C levels in CDN group and EDN group were significantly higher than SDM group and the control group ( $P < 0.05$ ), and the levels from high to low was CDN group, EDN group, SDM group, the control group, with statistically significant difference between any two groups ( $P < 0.05$ ). In T2DM patients, the FFA, Hcy, Cys C levels were found positively correlated with UAER ( $r = 0.718, 0.417, 0.361; P < 0.05$ ). **Conclusion** The FFA, Hcy and CysC levels of T2DM patients are related with the development process of diabetic nephropathy. Joint detection of all indexes has significant clinical application value in the early diagnosis of diabetic nephropathy.

**【Key words】** Diabetic nephropathy; Free fatty acid; Homocysteine; Cystatin C

2 型糖尿病(T2DM)是由遗传和环境因素相互作用的常见慢性代谢综合征,是人类最为普遍的内分泌疾病。然而糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的并发症之一, DN 晚期患者可出现肾功能衰竭,严重者危及患者的生命, DM 患者如能早期发现肾损伤在可逆期

进行干预治疗能延缓病情的发展,由此可见 DN 的早期诊断至关重要。FFA 是反映脂代谢紊乱的一个关键指标<sup>[1]</sup>,研究表明, FFA 浓度的升高与 T2DM 的易感性<sup>[2]</sup>密切相关,也有研究报道<sup>[3-5]</sup> Hcy 和 Cys-C 水平是衡量肾小球滤过功能的特异性指标。据此,本研究检

测分析 T2DM 患者血清中 FFA、Hcy、Cys-C 和尿微量白蛋白的排泄率(UAER)等指标,分析上述指标在 T2DM 患者 DN 发生过程中早期诊断的应用价值。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2012 年 3 月至 2013 年 12 月在本院内内分泌科、肾内科就诊并确诊为 DM 或 DN 病的患者 150 例,入选患者均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准及 Mogensen 于 1983 年提出糖尿病肾病分期标准。排除肿瘤、感染、自身免疫性疾病、原发性肾病、近期使用肾毒性药物和心肝肾等疾病。根据 UAER 进行分组,UAER $\leq$ 30 mg/24 h 者确定为单纯 T2DM 组(SDM 组),共 54 例,其中男性 32 例,女性 22 例,年龄平均(55.7 $\pm$ 5.98)岁;UAER30~300 mg/24 h 者确定为早期糖尿病肾病组(EDN 组),共 56 例,其中男性 32 例,女性 24 例,年龄平均(61.39 $\pm$ 9.79)岁;UAER>300 mg/24 h 为临床糖尿病肾病组(CDN 组),共 40 例,其中男性 17 例,女性 23 例,年龄平均(60.30 $\pm$ 10.21)岁。同时选择同期进行健康体检确定为健康者作为对照组,共 42 例,其中男性 25 例,女性 17 例,年龄平均(57.30 $\pm$ 6.71)岁。各组间性别、年龄比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。各患者组检测前 12 h 均不服用降糖降脂药物。

#### 1.2 观察指标与检测方法

1.2.1 血标本采集及相关指标测定方法 所有研究对象均空腹 12 h 后采集静脉血 3 ml,1 h 内分离血清。以酶法测定血清 FFA,试剂由日本积水医疗株式会社提供;以循环酶法测定血清 Hcy,试剂由四川迈克生物科技有限公司提供;以免疫增强比浊法检测

血清 Cys-C,试剂由上海景源医疗器械有限公司提供;以酶法检测血中尿素氮(BUN)和肌酐(Cr),试剂由宁波瑞源医疗有限公司提供。上述各指标检测均采用美国贝克曼-AU5400 全自动生化分析仪。

1.2.2 尿标本的收集及 UAER 测定方法 受检者留取 24 h 尿总量,以甲苯防腐,混匀尿液标本,测量并记录 24 h 尿量,取 20 ml 测定微量白蛋白(UmAlb)含量,计算 UAER [UAER=UmAlb(mg/L) $\times$ 24 h 尿总量(L)],UmAlb 含量采用德国西门子 BNP 全自动特种蛋白分析仪及原装试剂检测。

1.3 统计学方法 所有数据均应用 SPSS17.0 统计软件进行统计学处理,对计量资料进行正态性检验,正态分布计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示。多组间均数比较采用方差分析,并在此基础上进行 LSD 两两比较分析。各检测指标间的相关性采用 Pearson 相关性分析。以  $P<0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组检测 FFA、Hcy、CysC 等指标水平的比较 CDN 组血清中各指标水平均高于其他各组( $P<0.05$ );EDN 组血清中 FFA、Hcy、CysC 水平以及 UAER 均高于 SDM 组和对照组( $P<0.05$ );SDM 组血清中 FFA、Hcy、CysC 水平以及 UAER 高于对照组( $P<0.05$ );各组间 UAER、血清 FFA、Hcy、CysC 水平呈梯度升高;血清 BUN、Cr 水平仅在 CDN 组出现升高,SDM 组与 EDN 组间均无变化( $P>0.05$ ),对肾损伤诊断敏感性差。组间方差分析与 LSD 两两比较分析详见表 1。

表 1 各组 FFA、HCY、Cys-C 等指标水平的比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	UAER(mg/24 h)	FFA( $\mu$ mol/L)	Hcy( $\mu$ mol/L)	CysC(mg/L)	BUN(mmol/L)	Cr( $\mu$ mol/L)
对照组(n=42)	9.79 $\pm$ 8.1	378.3 $\pm$ 117.1	7.99 $\pm$ 1.7	0.75 $\pm$ 0.45	4.35 $\pm$ 0.66	64.45 $\pm$ 12.33
SDM 组(n=54)	19.03 $\pm$ 7.1 <sup>ac</sup>	535.6 $\pm$ 149.5 <sup>ac</sup>	11.2 $\pm$ 2.2 <sup>ac</sup>	0.97 $\pm$ 0.45 <sup>ac</sup>	4.51 $\pm$ 1.00	68.80 $\pm$ 19.46
EDN 组(n=56)	158.1 $\pm$ 129.3 <sup>ab</sup>	629.1 $\pm$ 251.1 <sup>ab</sup>	14.9 $\pm$ 3.7 <sup>ab</sup>	1.65 $\pm$ 0.37 <sup>ab</sup>	5.01 $\pm$ 0.98	70.18 $\pm$ 30.6
CDN 组(n=40)	407.8 $\pm$ 89.6 <sup>abc</sup>	750.5 $\pm$ 251.1 <sup>abc</sup>	18.17 $\pm$ 4.1 <sup>abc</sup>	2.35 $\pm$ 0.37 <sup>abc</sup>	6.35 $\pm$ 1.41 <sup>abc</sup>	159.3 $\pm$ 23.6 <sup>abc</sup>
F 值	198.5	25.83	9.03	57.73	3.67	15.89
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注: <sup>a</sup>与对照组比较, $P<0.05$ ; <sup>b</sup>与单纯 DM 组比较, $P<0.05$ ; <sup>c</sup>与早期 DN 组比较, $P<0.05$ 。

2.2 Pearson 相关性分析 汇总各组所有 T2DM 病患者各指标进行相关分析:以血清中 FFA、Hcy、CysC、UAER、Cr 为因变量,以 UAER 为自变量,分别进行 Pearson 相关性分析,结果显示 FFA、Hcy、CysC 分别与 UAER 呈正相关( $r=0.718, 0.417, 0.361, P<0.05$ )。

### 3 讨论

DN 是糖尿病发展进程中最为常见的并发症之

一,其早期病情呈隐匿状态不易被发现,DN 诊断与分期标准规定<sup>[6-7]</sup>,当 UAER>30 mg/24 h 时则认为存在肾损伤,并将 UAER 30~300 mg/24 h 作为 DN 早期诊断的主要检查指标,此阶段如能得到及时的干预治疗肾损伤可以发生逆转,然而 UAER 持续>300 mg/24 h 或出现常规蛋白尿,则导致不可逆性的肾损伤,最终导致肾功能衰竭<sup>[8]</sup>,由此可见 DN 早期诊断非常重要。以往临床上常规肾功能检测主要是以 UAER、Cr

作为观察指标,了解患者肾功能的损伤情况,但在早期肾损伤时血中UAER、Cr不易发生改变,仍可处在正常水平,只有在严重肾小球损伤,出现滤过功能障碍才可出现异常,一般肾小球滤过率降低50%以下时,其浓度才明显升高<sup>[9]</sup>,从而导致最佳时机的治疗时机被延误。

FFA是机体脂肪分解的产物,生理状态下处在较低的水平,病理性升高<sup>[10]</sup>的状态下FFA对细胞膜具有很强的毒性作用,由于能增强细胞因子毒性,引起血管损伤,抑制外周葡萄糖的利用,促进糖异生,并与胰岛素抵抗密切相关;故此FFA比其他血脂指标更早也更明显地反映机体脂代谢紊乱水平以及对肾脏血管内壁细胞的毒性作用。表明FFA可能通过氧化应激反应参与了DN患者肾脏的早期损伤过程。本研究结果显示,糖尿病各组患者血中的FFA水平均高于正常对照组( $P<0.05$ ),值得注意的是SDM组与对照组间出现的统计学差异意义较大,认为SDM组患者已经出现肾损伤,此时呈隐匿状态。Cys-C是体内有核细胞产生,且稳定的释放进入血中,Cys-C可经肾小球自由的滤过而被清除,在肾近曲小管进行重吸收。但重吸收后不进入血液,而是完全被代谢分解,因此,其血中浓度完全由肾小球滤过功能决定,不依赖任何外来因素,以及年龄、性别、体重指数等其他因素的影响,由此可见是一种理想的反映肾小球滤过率变化的具有同源性的标志物,是可以用来替代血Cr监测的一种内源性生物指标<sup>[11]</sup>。

研究结果表明,EDN患者血清CysC水平显著高于SDM组,但此时的血UAER、Cr与对照组比较无显著变化,说明CysC水平升高同样是DM患者早期肾损害的筛查指标。Hcy是蛋氨酸代谢的中间产物,高Hcy血能促进糖尿病微血管并发症的发生和发展,同时Hcy产生超氧化物或过氧化物质,加快脂质过氧化作用,导致这些氧化物在血管内皮细胞内堆积增加,当出现在肾脏微血管时则可直接引起肾组织损害和凋亡,通过细胞因子及炎症过程,促慢性肾病进展<sup>[12]</sup>。有研究发现血中Hcy水平每增高5 mmol/L,UAER出现的危险性增加30%<sup>[13]</sup>。本研究表明各组间Hcy水平变化与FFA水平变化一致,说明Hcy检测也是有利于肾损伤的早期诊断。

本次研究通过对EDN组和CDN组患者各指标进行相关分析结果显示UAER与FFA、Hcy、Cys-C相互之间均具有高度的正相关性( $P<0.01$ ),各指标之间有着密切的联系,其相关程度随病程发展而增高,而

UAER与BUN、Cr之间只是在CDN阶段具有相关性( $P<0.05$ ),表明不同分期DN患者UAER、FFA、Hcy、Cys-C各指标之间均存在着紧密的关联性,各指标之间预示可能存在促进DN病程发展的共同因素,表明了多因素相互作用致病的结果,证实了FFA、Hcy、Cys-C的水平变化在病程发展中起着重要的作用。

综上所述,DN患者血清FFA、Hcy、CysC水平显著升高,比传统肾功能检测指标UAER、Cr出现更早,且与UAER水平变化显著正相关,所以定期联合监测FFA、Hcy、CysC,有利于对DN的早期诊断和早期治疗。

#### 参考文献

- [1] Rickels MR, Naji A, Teff KL. Insulin sensitivity glucose effectiveness and free fatty acid dynamics after human islet transplantation for type I diabetes [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006, 91(6): 2138-2144.
- [2] Paolisso G, Tataranni PA, Foley JE, et al. A high concentration of fasting plasma non-esterified fatty acids is risk factor for development of NIDDM [J]. *Diabetologia*, 1995, 38(10): 1213-1217.
- [3] 郑利平. 血清游离脂肪酸、胱抑素C与II型糖尿病肾病关系研究[J]. *现代预防医学*, 2014, 41(1): 128-129.
- [4] 冯文忠, 安云, 张仁虎. CTGF、胱抑素C和尿β2-MG联合检测在糖尿病肾病早期病变中的诊断价值[J]. *现代检验医学杂志*, 2013, 28(2): 96-98.
- [5] 刘菊, 梅群超. 2型糖尿病微血管病变患者血浆同型半胱氨酸、胱抑素C水平及血液流变学指标变化[J]. *微循环学杂志*, 2012, 22(3): 39-41.
- [6] Mogensen CE, Schmitz A, Christensen CK. Comparative renal pathophysiology relevant to IDDM and NIDDM patient [J]. *Diabetes Metabol Rrv*, 1988, 4: 453-483.
- [7] 聂春岩, 陈莉明. 糖尿病肾病的诊断[J]. *中国实用内科杂志*, 2010, 30(5): 422-424.
- [8] 李春霖, 龚燕平, 田慧. 糖适平与胰岛素对老年男性II型糖尿病早期肾病患者降糖疗效以及肾功能影响的对比观察[J]. *中国药物应用与监测*, 2005, 2(3): 6-8.
- [9] 王鸿利, 仲人前. *实验诊断学*[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 118.
- [10] 胡汉宁, 童秀峰, 陈薇, 等. 丙型肝炎患者血清游离脂肪酸水平与丙肝病毒RNA载量及肝损伤的关系[J]. *微循环学杂志*, 2013, 23(4): 51-52.
- [11] Weinert LS, Camargo EG, Soares AA, et al. Glomerular filtration rate estimation: performance of serum cystatin C-based prediction equations [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(11): 1761-1771.
- [12] Massy ZA, Ceballos I, Chadefaux-vekemens B, et al. Homocystine oxidative stress and endothelium function in uremic patients [J]. *Kidney Int (Suppl)*, 2001, 78: 243-245.
- [13] Bostom A, Brosnan JT, Hall B, et al. Net uptake of plasma homocysteine by the rat kidney *in vitro* [J]. *Atherosclerosis*, 1995, 116(1): 59-62.

(收稿日期:2014-06-18)