

血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸水平与早期糖尿病肾病的关系

吴福杉¹, 苏虹梅¹, 陈婷丽²

(1. 中国人民解放军第 180 医院肾脏风湿科, 福建 泉州 362000;

2. 泉州市儿童医院内科, 福建 泉州 362000)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C (Cys C) 及同型半胱氨酸(Hcy)水平与早期糖尿病肾病的关系。方法 选择我院肾脏风湿科 2015 年 1 月至 2016 年 2 月期间收治的 121 例 2 型糖尿病患者, 将尿蛋白排泄率(UAER) <30 mg/24 h 者 62 例纳入单纯 DM 组, UAER 在 30~300 mg/24 h 者 59 例纳入早期 DN 组, 并选择 50 例健康体检者纳入对照组。检测并比较三组受检者的血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、Cys C 和 Hcy 水平。结果 单纯 DM 组与对照组比较, UAER、血清 Cys C、Hcy、Scr 及 BUN 差异均无统计学意义($P>0.05$); 早期 DN 组 UAER 及血清 Cys C、Hcy 水平分别为 (189.68 ± 35.64) mg/24 h、 (1.76 ± 0.55) mg/L、 (19.15 ± 4.32) μ mol/L, 均明显高于单纯 DM 组的 (14.58 ± 4.68) mg/24 h、 (0.57 ± 0.32) mg/L、 (13.62 ± 3.52) μ mol/L, 差异均有统计学意义($P<0.05$); 早期 DN 组患者血清 Cys C 及 Hcy 阳性率分别为 47.45%、50.85%, 明显高于单纯 DM 组的 19.35%、24.19%, 差异均有统计学意义($P<0.05$); Pearson 相关分析结果显示, 血清 Cys C、Hcy 水平与 UAER 均呈正相关性($r=0.636, 0.568, P<0.05$)。结论 2 型糖尿病患者定期检测血清 Hcy、Cys C 对早期识别及诊断糖尿病肾病具有重要意义。

【关键词】 糖尿病肾病; 胱抑素 C; 同型半胱氨酸

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2017)02-0214-03

Relationship of serum cystatin C and homocysteine levels with early diabetic nephropathy. WU Fu-shan¹, SU Hong-mei¹, CHEN Ting-li². 1. Department of Renal and Rheumatism, the 180th Hospital of PLA, Quanzhou 362000, Fujian, CHINA; 2. Department of Internal Medicine, Quanzhou Women's and Children's Hospital, Quanzhou 362000, Fujian, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the relationship of serum cystatin C (Cys C) and homocysteine (Hcy) levels with early diabetic nephropathy. **Methods** A total of 121 type 2 diabetic patients, who admitted to Department of Renal and Rheumatism of our hospital from Jan. 2015 to Feb. 2016, were selected as the research objects. Among them, 62 cases with urinary albumin excretion rate (UAER) <30 mg/24 h were included into the simple DM group, and 59 cases with UAER for 30~300 mg/24 h were included into the early DN group. Fifty cases of healthy people were included into the control group. The serum creatinine (Scr), urea nitrogen (BUN), Cys C and Hcy levels of the three groups were detected and compared. **Results** There were no significant differences in UAER, Hcy, Cys C and Scr and BUN between the simple DM group and the control group ($P>0.05$). The UAER, serum Cys C and Hcy in the early DN group were (189.68 ± 35.64) mg/24 h, (1.76 ± 0.55) mg/L and (19.15 ± 4.32) μ mol/L, respectively, which were significantly higher than (14.58 ± 4.68) mg/24 h, (0.57 ± 0.32) mg/L, (13.62 ± 3.52) μ mol/L in the simple DM group ($P<0.05$). The positive rates of Cys C and Hcy in the early DN group were 47.45% and 50.85%, respectively, which were significantly higher than 19.35% and 24.19% in the DM group ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum Cys C, Hcy levels were positively correlated with UAER ($r=0.636, 0.568, P<0.05$). **Conclusion** The regular detection of serum Hcy and Cys C in patients with type 2 diabetes mellitus has important significance for early identification and diagnosis of diabetic nephropathy.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Cystatin C (Cys C); Homocysteine (Hcy)

近年来, 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 在我国的发病率有逐年升高的趋势^[1]。糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是 T2DM 患者最严重的慢性并发症之一, 本病起病隐匿、缺乏典型临床表现, 早期仅出现尿微量白蛋白增高^[2]。但是 DN 患者一旦出现蛋白尿, 则预示着肾病将呈进行性发展直至肾功能衰竭。血肌酐、尿素氮是反映肾功能损害的传统

指标, 但是两者在 DN 早期变化并不明显。尿白蛋白排泄率 (UAER) 虽然是诊断早期 DN 的敏感指标, 但是该指标临床测定操作繁琐, 且容易受到各种因素的干扰, 寻找可反映早期 DN 的实验室指标是也因此成为研究的热点。目前不断有研究指出血清胱抑素 C (Cys C) 及同型半胱氨酸 (Hcy) 从不同方面反映了早期肾脏损害^[3], 因而本研究对血清 Cys C 及 Hcy 联合检测

通讯作者: 吴福杉。E-mail: 61646931@qq.com

在早期 DN 诊断中的临床意义进行探讨,现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 2 月我院肾脏风湿科收治的 121 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,所有患者均符合 2 型糖尿病诊断标准^[1]:糖尿病症状加空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L 或任意时间血糖 ≥ 11.1 mmol/L,或口服葡萄糖耐量试验餐后 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L。根据 UAER 将患者分为两组,其中 UAER < 30 mg/24 h 者 62 例纳入单纯 DM 组,男性 37 例,女性 25 例,平均年龄 (52.4 ± 10.1) 岁; UAER 在 30~300 mg/24 h 者 59 例纳入早期 DN 组,男性 39 例,女性 20 例,平均年龄 (53.9 ± 11.5) 岁。排除标准:① 1 型糖尿病;② 合并其他原发及继发性肾脏病、严重感染、自身免疫性疾病、恶性肿瘤、甲状腺疾病等疾病患者;③ 3 个月内服用过叶酸、甲钴胺等可影响 Hcy 水平的药物。随机选择同期健康体检者 50 例纳入对照组,男性 31 例,女性 19 例,平均年龄 (50.6 ± 11.3) 岁。三组研究对象的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 观察指标与检测方法 三组研究对象均予

入组次日抽取清晨空腹静脉血,离心分离血清后保存于 -20°C 条件下待测,采用胶乳增强免疫比浊法测定血清 Cys C 水平,采用荧光偏振免疫分析法进行检测血清 Hcy 水平,其中 Cys C 参考范围为 $0.55 \sim 1.55$ mg/L, Hcy 参考范围 $5 \sim 15$ $\mu\text{mol/L}$;同时采用免疫透射比浊法测定 24 h 尿白蛋白水平计算 UAER。UAER = 尿蛋白 (mg/mL) \times 24 h 尿量 (mL/24 h)。肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN) 均采用全自动生化分析仪检测。

1.3 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量数据以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,多组均数比较采用单因素方差分析,两样本均数比较采用 t 检验,率的比较采用 χ^2 检验,两变量间的相关分析用 Pearson 相关分析,均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象的血清生化指标比较 单纯 DM 组与对照组比较,UAER 及血清 Cys C、Hcy、Scr 及 BUN 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$);早期 DN 组 UAER 及血清 Cys C、Hcy 水平显著高于单纯 DM 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);但两组患者 Scr、BUN 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 1。

表 1 三组研究对象的血清生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	UAER (mg/24 h)	Cys C (mg/L)	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
对照组	50	11.81 \pm 3.63	0.47 \pm 0.25	9.45 \pm 2.86	69.42 \pm 11.23	5.16 \pm 2.17
单纯 DM 组	62	14.58 \pm 4.68	0.57 \pm 0.31	13.62 \pm 3.52	73.25 \pm 21.73	5.46 \pm 2.12
早期 DN 组	59	189.68 \pm 35.64 ^a	1.76 \pm 0.55 ^a	19.15 \pm 4.32 ^a	77.64 \pm 23.49	6.47 \pm 2.34
F 值		124.241	87.812	67.265	2.211	2.245
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

注:与对照组比较,^a值分别为 37.823、14.753、13.554, $P < 0.05$;与单纯 DM 组比较,^a值分别为 36.987、14.753、7.697, $P < 0.05$ 。

2.2 单纯 DM 组及早期 DN 组各检测指标阳性率比较 早期 DN 组患者血清 Cys C 及 Hcy 阳性率明显高于单纯 DM 组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);早期 DN 组 Scr 及 BUN 阳性率与单纯 DM 患者比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 2 单纯 DM 组及早期 DN 组各检测指标阳性率比较 [例 (%)]

组别	例数	Cys C	Hcy	Scr	BUN
单纯 DM 组	62	12 (19.35)	15 (24.19)	9 (14.52)	8 (12.90)
早期 DN 组	59	28 (47.45)	30 (50.85)	11 (18.64)	8 (13.56)
χ^2 值		10.789	9.194	0.373	0.011
P 值		<0.05	<0.05	>0.05	>0.05

2.3 血清 Cys C、Hcy 水平与 UAER 的相关性 Pearson 相关分析显示,血清 Cys C、Hcy 水平与 UAER 均呈正相关性 ($r = 0.636$ 、 0.568 , $P < 0.05$)。

3 讨论

糖尿病肾病是 T2DM 患者常见慢性并发症之一,是患者致残、致死的重要原因。肾小球基底膜增厚、系膜细胞增生及细胞外基质增多是其主要病理特征^[4],并最终可引起肾小球硬化导致肾功衰竭从而需要血液

透析等肾脏替代治疗,严重影响患者的生活质量,并且给患者家庭及社会带来沉重的经济负担。因此,早期识别、诊断糖尿病肾病并予以积极有效的治疗具有重要意义。UAER 是临床上公认的用于 DN 早期诊断及临床分期的实验室指标,但是其检测方法较为繁琐,且容易受到高血压、运动、尿路感染、发热、昼夜排泄量等多种因素的影响,检验结果也容易因尿液标本收集、保存不当而产生误差^[5]。Scr、BUN 是反映肾功能损伤的传统标志,两者可在肾小球率过滤下降时升高。但由于肾脏具有强大的储备和代偿能力,Scr、BUN 在肾功能损伤早期可能不会有明显改变,且两者同样受到较多因素影响。本研究结果显示,早期 DN 组、单纯 DM 组及对照组比较,Scr、BUN 水平比较差异无统计学意义,进一步说明 Scr、BUN 在早期 DN 诊断中的敏感性、特异性均较差。

同型半胱氨酸即 2-氨基酸-4-巯基丁酸,是蛋氨酸代谢过程中的中间产物,血清 Hcy 升高的原因主要为体内如果出现与其合成和代谢相关的酶系统异常缺陷以相关营养因素的缺乏。近年来,Hcy 在糖尿病肾

病发病过程中的作用逐渐被认识,有研究指出 Hcy 与尿微量白蛋白关系密切,血 Hcy 水平每增高 5 $\mu\text{mol/L}$,则尿微量白蛋白发生的风险可增加 30%^[6]。Hcy 参与糖尿病肾病的机制目前尚未完全明确,一般认为包括以下几个方面^[7-8]:Hcy 是一种血管损伤性氨基酸,高水平 Hcy 自身氧化引起的氧化应激反应损伤血管内皮细胞,刺激血管平滑肌增生并而导致糖尿病微血管病变发生;Hcy 还可通过引起低密度脂蛋白的聚集和沉淀、影响凝血和纤溶系统等途径引起微循环障碍。高 Hcy 血症可能通过以上作用机制,使肾脏微血管内皮细胞及肾小球基底膜细胞的功能受到影响而引起蛋白尿。Cys C 则是新近发现的一种由 122 个氨基酸残基组成的低分子非糖基化蛋白质,其产生速率稳定且血浓度不受年龄、性别、饮食及其他病理变化等因素影响^[9]。研究证明,血 Cys C 浓度在肾小球出现轻微损伤时即可升高,并且与肾小球滤过率呈负相关性^[10],其作为评价早期肾功能损伤的指标在临床上的应用也愈加广泛。本研究结果表明,血清 Cys C、Hcy 水平在早期 DN 组患者已有明显升高,早期 DN 患者血清 Cys C 及 Hcy 阳性率明显高于单纯 DM 患者,且血清 Hcy、Cys C 与 UAER 均呈正相关性,说明血清 Hcy、Cys C 升高与早期 DN 的发生、发展密切相关。

综上所述,定期检测血清 Hcy、Cys C 对早期识别

及诊断糖尿病肾病具有重要意义,值得临床推广。

参考文献

- [1] 范文君,祝菁菁,黄韻宇,等.我国糖尿病肾病的流行现状及其危险因素[J].中国慢性病预防与控制,2013,21(6):748-751.
- [2] 郑红.糖尿病肾病患者尿微量白蛋白检测的临床意义[J].海南医学,2013,24(13):1958-1960.
- [3] 钱荣立.糖尿病临床指南[M].北京:北京医科大学出版社,2001:7-12.
- [4] 丁志珍,陈卫东.糖尿病肾病发病机制研究进展[J].中华全科医学,2011,9(2):284-285.
- [5] 吴翠先,杨帆,吴瑛.影响糖尿病肾病尿微量白蛋白的危险因素研究[J].医学综述,2014,20(14):2668-2670.
- [6] 吴文静,朱志扬,范书英,等.超敏 C 反应蛋白和同型半胱氨酸与早期糖尿病肾病的相关性研究[J].中国全科医学,2013,16(15):1705-1707.
- [7] 陶珍珍,诸葛欣.同型半胱氨酸致肾小球硬化损伤机制的研究进展[J].山东医药,2015,55(48):99-101.
- [8] 丁波,张倩,吴锦丹,等.胱抑素 C 及同型半胱氨酸的血清含量与糖尿病肾病患者肾小球滤过率的相关性研究[J].实用医学杂志,2012,28(8):1268-1270.
- [9] 王卫.微量白蛋白联合 β_2 -微球蛋白和血清光抑素在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].海南医学,2014,25(5):685-687.
- [10] 刘红春,苏利沙,赵占正,等.血清胱抑素 C 评估慢性肾脏病患者肾小球滤过率的应用研究[J].中华检验医学杂志,2014,37(3):184-188.

(收稿日期:2016-06-25)

·读者·作者·编者·

《海南医学》斜体的使用说明(一)

★拉丁学名斜体

★病毒:门、纲、目、科、属等斜体,缩写不斜体;物种学名:属以上的用拉丁文正体,首字母大写;属及属以下的用拉丁文斜体,除属名首字母大写外,其余小写。

★载体及融合基因中的基因名称一律斜体,连接短线不用斜体;启动子和增强子仅作为基因表达的组成部分,一律不斜体;基因名称前缀,如代表物种名称的缩写 At, Zm, Os 等不作为基因名称的一部分,不用斜体,并用空格隔开。

★限制性内切酶和外切酶的前 3 个字母应斜体,后面的字母和编码全部正体,如 *EcoR* I、*Hind* III、*Bam*H I、*Sal* I、*Bgl* I、*Hinf* I、*Asu* I、*Tag* I、*Ava* I、*Mbo* I、*Hph* I 等。

★来源于拉丁文者用斜体,如 *in vivo*、*in vitro*、*ex vivo*、*in situ*、*in silico*、*i.e.*、*e.g.*、*viz.*、*A.D.*、*a.m.*、*p.m.*、*ca.* 等;但 *in vivo*、*in vitro* 在期刊名中不用斜体。