

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.029

血清 RBP, Hcy, Cys C 及尿 m ALB 水平在糖尿病肾病早期诊断中的临床应用

高金芳¹ 张莉^{1△} 顾红霞² 郁森¹ 胡道军¹

(1 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院检验科 上海 202150;

2 上海交通大学医学院附属新华医院崇明分院内分泌科 上海 202150)

摘要 目的:研究血清视黄醇结合蛋白(RBP)、同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C(Cys C)及尿微量白蛋白(m ALB)水平在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值,为临床诊疗提供依据。**方法:**选取 2014 年 6 月到 2016 年 2 月我院收治的 2 型糖尿病患者 138 例,根据 24 小时尿蛋白排泄率将患者分为单纯糖尿病(A 组 65 例),早期糖尿病肾病(B 组 73 例),另选取同期健康体检者 65 例为对照组,检测各组血清中 RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 水平。**结果:**B 组 RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 水平均显著高于 A 组和对照组,比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),A 组 RBP、Hcy、Cys C 显著高于对照组,比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 联合检测阳性率显著高于单独检测($P < 0.05$)。**结论:**早期糖尿病肾病患者血清 RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 水平显著上升,联合检测能提高检测阳性率。

关键词:视黄醇结合蛋白;同型半胱氨酸;胱抑素 C;尿微量白蛋白

中图分类号:R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)02-317-03

Clinical Application of Serum RBP, Hcy, Cys C and Urinary m ALB Levels in the Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy

GAO Jin-fang¹, ZHANG Li^{1△}, GU Hong-xia², YU Miao¹, HU Dao-jun¹

(1 Department of Laboratory Medicine, Chongming Branch of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 202150, China; 2 Department of Endocrinology, Chongming Branch of Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai, 202150, China)

ABSTRACT Objective: To study the clinical value of Serum retinol binding protein(RBP), homocysteine(Hcy), Cystatin C(Cys C) and urinary albumin (M ALB) level in the early diagnosis of diabetic nephropathy, to provide basis for clinical diagnosis and treatment. **Methods:** 138 cases with type 2 diabetes treated in our hospital from June 2014 to February 2016 were selected, the patients were divided into 65 groups: diabetic nephropathy (group A), early diabetic nephropathy (group B, 73 cases) according to the 24 hour urinary protein excretion rate, another 65 cases of healthy physical examination were selected as the control group, detection of serum levels of RBP, Hcy, Cys C and urine m ALB in each group. **Results:** The levels of RBP, Hcy, Cys C and urine ALB in group B were significantly higher than those in group A and control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the levels of RBP, Hcy, Cys C in group A were significantly higher than the control group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$), the positive rates of RBP, Hcy, Cys C and urine m ALB were significantly higher than those in the single test ($P < 0.05$). **Conclusion:** Serum Hcy, RBP, Cys C and urine m ALB of early diabetic nephropathy patients will be elevated, combined detection can improve the positive rate of detection.

Key words: Retinol binding protein; Homocysteine; Cystatin C; Urinary albumin

Chinese Library Classification(CLC): R587.2 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-317-03

前言

随着生活水平的提高,糖尿病的发病率呈逐年增加的趋势。且随着糖尿病病程的延长,病情会逐渐发展,出现肾脏不可逆性损伤。糖尿病肾病以慢性、渐进性损害为主,典型临床症状

较晚出现,当出现尿蛋白时临床病程一般超过 10 年。糖尿病肾病一般预后较差,多数患者最终发展为肾衰竭。因此,早期诊断糖尿病肾病具有重要意义^[1]。视黄醇结合蛋白(Retinol-Binding Protein, RBP)是由肝脏合成,检测 RBP 能早期发现肾小管的损害^[2];同型半胱氨酸(Homocysteine, Hcy)是蛋氨酸代谢过程中产生,由肾脏排泄,排泄异常会引起血清中水平明显升高^[3];胱抑素 C(cystatin c, Cys C)是由肾小球滤过,但是不被重吸收和分泌,可以反映肾小球的滤过率^[4]。尿微量白蛋白(microalbumin, m ALB)可以反映肾脏异常渗漏蛋白质的情况^[5]。本研究旨在探讨 RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 糖尿病肾病早期诊断中的临床价值。

作者简介:高金芳(1978-),女,本科,主管技师,从事临床检验诊断学方面的研究, E-mail: 164969499@qq.com

△通讯作者:张莉(1965-),女,本科,主任技师,从事临床检验诊断学方面的研究, E-mail: 13761718945@163.com

(收稿日期:2016-04-29 接受日期:2016-05-26)

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2014 年 6 月到 2016 年 2 月我院收治的 2 型糖尿病患者 138 例,纳入标准:所有患者均符合 WHO 制定的 2 型糖尿病的诊断标准^[9],均无严重感染。排除标准:其他原因引起的肾病,免疫系统疾病,存在严重并发症者。根据 24 小时尿蛋白排泄率(UAER)将患者分为单纯糖尿病为 A 组(UAER<30 mg/24 h),早期糖尿病肾病为 B 组(30 mg/24 h≤UAER<300 mg/24 h)。其中 A 组 65 例,男性 35 例,女性 30 例,年龄 38-70 岁,平均年龄为(45.2±2.5)岁,B 组 73 例,男性 39 例,女性 34 例,年龄介于 39-70 岁,平均年龄为(44.9±3.4)岁,另选取同期健康体检者 65 例为对照组,健康体检者均糖耐量试验正常,男性 34 例,女性 31 例,年龄介于 38-70 岁,平均年龄为(43.8±2.7)岁,各组年龄和性别比较均无显著差异(P<0.05),具有可比性,研究经医学伦理委员会批准,所有入选者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

抽取所有入选者空腹肘静脉血约 3 mL,将其放置于促凝管中,放置在离心机以 3000 r/min 的速度离心 10 min,抽取

上清液放置在 EP 管中保持于 -80℃ 环境中待用。应用日立 7600 全自动生化分析仪检测血清中 RBP、Hcy、Cys C 水平。同时留取入选者清晨尿液,应用贝克曼特定蛋白分析仪器检测尿 m ALB 水平。使用试剂品牌为:RBP(上海瑞齐);Hcy(北京九强);CysC(宁波瑞源);m ALB(英国 RANIDOX)然后比较各组 RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 水平,Hcy>15 mmol/L 表示阳性,CysC>1.05 mg/L 表示阳性,RBP>50 mg/L 表示阳性,mALB>30 mg/L 表示阳性^[9],并观察各项指标单独检测和联合检测的阳性率。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 20.0 软件统计分析数据,以($\bar{X} \pm S$)表示计量资料,以 χ^2 检验比较计数资料,以 P<0.05 表示有统计学意义。

2 结果

2.1 RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 水平比较

B 组 RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 水平均显著高于 A 组和对照组,比较差异具有统计学意义(P<0.05),A 组 RBP、Hcy、Cys C 显著高于对照组,比较差异具有统计学意义(P<0.05),见表 1。

表 1 各组 RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 水平比较($\bar{X} \pm S$)

Table 1 Comparison of RBP, Hcy, Cys C and urine m ALB levels in each group($\bar{X} \pm S$)

Groups	n	RBP(mg/L)	Hcy(μ mol/L)	CysC(mg/L)	mALB(mg/L)
Group A	65	65.45±2.89 ^b	10.45±5.08 ^b	1.35±0.23 ^b	13.24±2.41
Group B	73	87.52±9.64 ^a	18.97±4.32 ^a	2.56±1.08 ^a	215.24±10.53 ^a
The control group	65	36.35±13.51	7.06±1.24	0.84±0.09	12.08±2.09

Note: compared with A group and control group, ^aP<0.05; compared with control group, ^bP<0.05.

2.2 检测阳性率比较

RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 等指标单独检测阳性率比较无统计学意义(P>0.05),两两指标联合检测阳性率比较无统计学意义(P>0.05),但两两检测阳性率显著高于单独检测(P<

0.05),RBP、Hcy、Cys C 及尿 m ALB 联合检测阳性率显著高于单独检测和两两检测(P<0.05),见表 2。

3 讨论

随着生活方式的改变,饮食结构发生较大变化,糖尿病的发病率呈逐年增加的趋势。糖尿病以血糖代谢紊乱为主要表现,血糖代谢紊乱会引起微小血管、神经等病变,给患者带来较大危害^[7]。糖尿病肾病是糖尿病的严重并发症,其发病机制复杂,涉及基因背景,炎症,氧化应激等。近年来,其发病率呈逐年增加的趋势^[8-10]。有研究显示,2 型糖尿病患者合并糖尿病肾病的发生率约为 20.5%,糖尿病肾病终末期引起患者死亡约为 10%。糖尿病肾病早期临床症状较隐匿,一旦出现临床症状肾损害已经处于不可逆状态。因此,对糖尿病肾病进行早期诊断,并且进行干预具有重要意义^[11]。Hcy 是一种非必须氨基酸,是由蛋氨酸代谢产生,以肝脏和肾脏为代谢场所,且肾脏为其排泄场所。有研究证实,高 Hcy 是引起糖尿病肾病的独立危险因素,也是引起血管损伤的重要因素,而微血管病变也会加重糖尿病肾病患者肾脏损伤程度^[12]。正常生理情况下,血清中 Hcy 水平较低,当血清中 Hcy 异常升高,其被转移到细胞内,产生细胞毒性,引起氧自由基清除能力下降,导致微血管和神经系统

表 2 各指标单独检测和联合检测阳性率比较

Table 2 Comparison of the positive rate of individual test and joint detection

Indexes	Case	Positive cases	Positive rate(%)
Hcy	73	50	68.49
CysC	73	46	63.01
RBP	73	44	60.27
mALB	73	44	60.27
CysC+Hcy	73	57	78.08 ^a
CysC+RBP	73	55	75.34 ^a
CysC+mALB	73	58	79.45 ^a
CysC+Hcy+RBP+mALB	73	65	89.04 ^{ab}

Note: comparison with separate detection, ^aP<0.05; Comparison with two two detection, ^bP<0.05.

病变。糖尿病肾病的发生和发展与微血管病变存在较大关系^[13,14],因此 Hcy 水平对糖尿病肾病具有一定诊断意义。

CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂的家族成员,广泛存在于各组织,其生成速度比较稳定,不会受炎症、性别、年龄及肝功等因素影响,该物质经肾脏排泄,且不能被肾小管重吸收和分泌^[15],因此 CysC 可以反映肾小球滤过率,对肾脏病变具有一定诊断意义。RBP 是一种脂肪源性的细胞因子,由肝细胞分泌产生,RBP 由肾小球滤出,在肾小管被分解^[16]。当肾脏排泄能力降低会导致血中 RBP 水平显著升高。尿 mALB 可以较好肾小球对白蛋白的滤过作用,当肾小球发生病变时会引起白蛋白漏出进入尿液,早期肾脏病变时即可检测到^[17,18]。因此,本研究结果显示,B 组 RBP、Hcy、Cys C 及尿 mALB 水平均显著高于 A 组和对照组,A 组 RBP、Hcy、Cys C 显著高于对照组,与其他研究结果具有相似性^[19,20],说明早期糖尿病肾病患者血清中 RBP、Hcy、Cys C 及尿 mALB 会升高,且糖尿病患者血清中 RBP、Hcy、Cys C 会高于健康人群,分析其原因为^[19,20]:糖尿病肾病患者肾小球滤过率存在一定问题,导致 RBP、Hcy、Cys C 排泄异常,因此会导致血清中 RBP、Hcy、Cys C 水平增高,而白蛋白滤过增加,引起尿 mALB 水平升高。糖尿病患者存在血糖代谢紊乱,会引起脂肪、蛋白质等代谢紊乱,在一定程度上影响 CysC、Hcy 和 RBP 水平,导致糖尿病患者血清中 RBP、Hcy、Cys C 水平升高。研究还显示,RBP、Hcy、Cys C 及尿 mALB 联合检测阳性率显著高于单独检测和两两检测,说明 RBP、Hcy、Cys C 及尿 mALB 联合检测对早期糖尿病肾病具有较好的诊断意义,能提高诊断的阳性率,提示可以联合检测 RBP、Hcy、Cys C 及尿 mALB 来诊断早期糖尿病肾病。

综上所述,早期糖尿病肾病患者体内 RBP、Hcy、Cys C 及尿 mALB 水平上升,联合检测对早期糖尿病肾病具有较好的诊断价值。

参考文献(References)

- [1] AP Shah, JI Shen, Y Wang, et al. Effects of minocycline on urine albumin, interleukin-6, and osteoprotegerin in patients with diabetic nephropathy: a randomized controlled pilot trial [J]. Plos One, 2016, 11(3)
- [2] K Takebayashi, Y Aso, T Inukai. Role of retinol-binding protein 4 in the pathogenesis of Type 2 diabetes. Expert Review of Endocrinology & Metabolism, 2014, 3(2): 161-173
- [3] A Chico, A Pé rez, A Cór doba, et al. Plasma homocysteine is related to albumin excretion rate in patients with diabetes mellitus: a new link between diabetic nephropathy and cardiovascular disease [J]? Diabetologia, 1998, 41(6): 684-693
- [4] C Xu, Y Wu, G Liu, et al. Relationship between homocysteine level and diabetic retinopathy: a systematic review and meta-analysis [J]. Diagnostic Pathology, 2014, 9(1): 1-9
- [5] JA Choi, SH Ko, YR Park, et al. Retinal nerve fiber layer loss is associated with urinary albumin excretion in patients with type 2 diabetes. Ophthalmology, 2015, 122(5): 976-981
- [6] World health organization and international diabetes federation definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia: report of a who/idf consultation. World Health Organization: Geneva, 2006
- [7] A Sasor, B Ohlsson. Microangiopathy is common in submucosal vessels of the colon in patients with diabetes mellitus. Review of Diabetic Studies, 2014, 11(2): 175-180
- [8] YM Sun, Y Su, J Li, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2013, 433(4): 359-361
- [9] SA Aksun, B Özmen, D Özmen, et al. Serum and urinary nitric oxide in Type 2 diabetes with or without microalbuminuria: relation to glomerular hyperfiltration [J]. Diabetes Complications, 2003, 17(6): 343-348
- [10] A Mima. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy; new insights on its [J]. J Diabetes Res, 2013, 2013(6): 685-691
- [11] CE Mogensen. Twelve shifting paradigms in diabetic renal disease and hypertension [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 82: S2-S9
- [12] M Prabhu, N Srinivasan, MP Narmadha, et al. Homocysteine, an additional factor, is linked to osteoporosis in postmenopausal women with type 2 diabetes [J]. Journal of Pharmacy Research, 2014, 8(10), 1398-1450
- [13] J Li, M Shi, H Zhang, et al. Relation of homocysteine to early nephropathy in patients with Type 2 diabetes [J]. Clin Nephrol, 2012, 77(4): 305-310
- [14] M Tomita, Y Kabeya, M Okisugi, et al. Diabetic microangiopathy is an independent predictor of incident diabetic foot ulcer [J]. J Diabetes Res, 2016, 2016(7): 1-6
- [15] HS Assal, S Tawfeek, EA Rasheed, et al. Serum cystatin C and tubular urinary enzymes as biomarkers of renal dysfunction in type 2 diabetes mellitus [J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2013, 6(6): 7-13
- [16] P Farahbakhsh-Farsi, A Djazayeri, MR Eshraghian, et al. Effect of omega-3 supplementation on lipocalin 2 and retinol-binding protein 4 in type 2 diabetic patients [J]. Iran J Public Health, 2016, 45(2): 179-185
- [17] L Yan, J Ma, X Guo, et al. Urinary albumin excretion and prevalence of microalbuminuria in a general Chinese population: a cross-sectional study [J]. BMC Nephrology, 2014, 15(1): 1-9
- [18] M Caramori, PM Fioretto. The need for early predictors of diabetic nephropathy risk: is albumin excretion rate sufficient [J]? Diabetes, 2000, 49(9): 1399-1408
- [19] 李文平,赵群,赵海燕.血清 Cys C、RBP、Hcy 和 hs-CRP 联合检测在糖尿病肾病诊断中的应用 [J]. 中国现代医生, 2014, 52(23): 43-45
- [20] 曹赛霞,刘国平.尿视黄醇结合蛋白、脑钠肽和同型半胱氨酸在糖尿病肾病早期诊断中的价值 [J]. 内蒙古医科大学学报, 2015(1): 77-80
- Cai Sai-xia, Liu Guo-ping. The value of urinary retinol-binding protein, brain natriuretic peptide and homocysteine in the early diagnosis of diabetic nephropathy [J]. J Inner Mongolia Medical University, 2015 (1): 77-80