

糖尿病肾病患者的胱抑素 C 水平及其临床意义[▲]

黄龙 何煜 廖婷婷 张琰

(广西科技大学第一附属医院肾内科, 柳州市 545002; E-mail: huanglong415@126.com)

【摘要】 目的 探讨血浆胱抑素 C 水平变化与糖尿病肾病的相关性。**方法** 2 型糖尿病患者 95 例按尿蛋白含量分为 3 组, 正常组 28 例、微量组 32 例、大量白蛋白尿组 35 例, 同期体检健康者 30 例为对照组。测定各组血浆 CysC、血肌酐、尿肌酐、24 h 尿微量白蛋白(mALB), 计算内生肌酐清除率(Ccr)。**结果** (1) 不同性别、年龄、体重指数(BMI)及糖化血红蛋白(HbA_{1c})的 2 型糖尿病患者血浆胱抑素 C 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。(2) 微量、大量白蛋白尿组患者血浆胱抑素 C、mALB 水平均明显高于正常白蛋白尿组及对照组($P < 0.05$), 大量白蛋白尿组的血肌酐、Ccr 明显高于其他 3 组($P < 0.05$)。(3) 2 型糖尿病患者胱抑素 C 与 mALB 呈正相关关系($P < 0.05$), 胱抑素 C 与 Ccr 的相关性($r = -0.758$), 优于血肌酐与 Ccr 的相关性($r = -0.672$)。**结论** 胱抑素 C 能更敏感地发现 2 型糖尿病患者早期肾功能变化, 其可以作为预测糖尿病肾病严重程度的指标之一。

【关键词】 糖尿病肾病; 胱抑素 C; 尿微量白蛋白; 肌酐清除率; 肾小球滤过率

【中图分类号】 R 587.1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2013)05-0554-04

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2013.05.11

Clinical Significance of Cystatin C Level in Patients with Diabetic Nephropathy

HUANG Long, HE Yu, LIAO Ting-ting, ZHANG Yan

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital, Guangxi University of Science and Technology, Liuzhou 545002, China)

【Abstract】 Objective To explore the relationship of cystatin C(Cys C) level changes with diabetic nephropathy.

Methods Ninety-five patients with type 2 diabetes mellitus were divided into three groups according to the albuminuria content, 28 cases in the normal albuminuria group, 32 cases in the micro-albuminuria group, and 35 cases in the macro-albuminuria group. Thirty cases receiving health examination were enrolled in the control group. Plasma Cys C, serum creatinine (Scr), urinary creatinine, 24-hour urine micro-albuminuria (mALB) were detected in each group, and creatinine clearance rate(Ccr) was calculated. **Results** ① There was no significant difference in the Cys C level among type 2 diabetes mellitus patients of different age, gender, body mass index (BMI), or glycosylated hemoglobin (HbA_{1c}) ($P > 0.05$). ② Plasma Cys C level and mALB level in the micro-albuminuria group and macro-albuminuria group were significantly higher than those in the normal albuminuria group and control group ($P < 0.05$), and Scr, Ccr in the macro-albuminuria group were significantly higher than those in the other three groups ($P < 0.05$). ③ Cys C was positively correlated with mALB in patients with type 2 diabetes mellitus ($P < 0.05$), and the correlation of Cys C with Ccr ($r = -0.758$) was superior to that of Scr with Ccr ($r = -0.672$). **Conclusion** Cys C is more sensitive to detect early renal function decline in patients with type 2 diabetes mellitus, which can be used as an index for predicting the severity of diabetic nephropathy.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Cystatin C; Micro-albuminuria; Creatinine clearance rate; Glomerular filtration rate

肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)是肾小球功能评价的准确指标,测量外生基质,如菊粉、示踪剂^{99m}锝二乙胺五乙酸、⁵¹铬乙炔二胺四乙酸等的清除率是检测肾小球滤过率的“金标准”。但这些技术存在程序繁琐、价格昂贵等缺点,临床无法常规监测。近年来,一些学者认为血浆胱抑素C是反映GFR理想的内源性标志物之一^[1]。本文旨在研究血浆胱抑素C在2型糖尿病各肾损害期的变化以及临床意义,为糖尿病肾病的早期临床诊断寻找新标记物。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2008年1月至2010年1月我院收治的2型糖尿病患者95例,均符合1999年世界卫生组织(WHO)2型糖尿病诊断标准^[2]。95例患者均无酮症酸中毒,病程 ≥ 1 年,均接受糖尿病药物治疗或者接受胰岛素治疗;其中男52例,女43例,年龄46~82(57.60 \pm 15.25)岁,体重指数(BMI)(23.4 \pm 3.1)kg/m²。根据尿白蛋白含量,按国际通用的糖尿病肾病Mogensen分期标准^[3]将95例2型糖尿病患者分为3组:正常组28例,尿微量白蛋白(micro-albuminuria, mALB) < 30 mg/d, 年龄(53.70 \pm 11.4)岁,男16例,女12例, BMI(22.7 \pm 3.2)kg/m²;微量白蛋白尿组32例(30 mg/d \leq mALB < 300 mg/d), 年龄(54.40 \pm 12.0)岁,男17例,女15例, BMI(21.8 \pm 3.1)kg/m²;大量白蛋白尿组35例(mALB \geq 300 mg/d), 年龄(54.40 \pm 12.0)岁,男19例,女16例, BMI(22.5 \pm 2.8)kg/m²。同期在我院体检健康者30例为对照组,其中男16例,女14例,年龄(52.4 \pm 12.3)岁, BMI(22.2 \pm 2.9)kg/m²,且均无心、肺、肝、肾等疾病史,近期未服用任何药物。4组性别、年龄、BMI比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 排除标准

(1)慢性肾炎、尿路感染及其他肾脏疾病者;(2)使用大剂量糖皮质激素治疗病史者;(3)合并有发热、感染或其他急性疾病者;(4)有甲亢患者或者有其他内分泌疾病影响糖代谢者;(5)肿瘤患者;(6)血肌酐(Scr) > 178 μ mol/L者。

1.3 方法

测定各组血浆胱抑素C、Scr、24 h尿mALB定量,计算内生肌酐清除率(Ccr)。

1.3.1 血样、尿样收集方法:

采集4组晨起空腹静脉抽血5 ml,不抗凝,经37 $^{\circ}$ C水浴30 min,析出血清,离心后取上清,测定各指标。收集4组清晨中段尿进行

尿常规检查,素食3 d后,收集4组24 h尿液,甲苯防腐,准确记录尿量并检测尿mALB、尿肌酐。

1.3.2 检测方法:

采用乳胶增强免疫透射比浊法测定血浆胱抑素C、mALB,采用乳胶凝集反应法测定糖化血红蛋白,采用酶反应法测定Scr、尿肌酐,采用乳胶增强免疫比浊法检测尿微量白蛋白、尿肌酐。计算Ccr, Ccr公式按《全国临床检验操作规程》^[4]计算: Ccr1 = 尿肌酐/Scr \times 24 h尿量,然后根据身高、体重进行校正 Ccr = Ccr1 \times 1.73/体表面积,其中体表面积 = (身高 \times 0.0061 + 体重 \times 0.0128) - 0.1529^[4],记录校正后的Ccr。

1.4 统计学分析

采用SPSS 13.0软件进行统计分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,多组间比较使用单因素方差分析及LSD- t 检验,2型糖尿病患者胱抑素C与Scr、Ccr的相关性采用多元线性相关分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 95例2型糖尿病患者血浆胱抑素C基线情况

不同性别、年龄、BMI及糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c})的2型糖尿病患者血浆胱抑素C水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

表1 不同性别、年龄、BMI及HbA_{1c}的2型糖尿病患者血浆胱抑素C比较($\bar{x} \pm s$, mg/L)

指标	<i>n</i>	胱抑素C	<i>t</i> (<i>F</i>)值	<i>P</i> 值
性别	男	52 0.87 \pm 0.32	0.213	0.331
	女	43 0.81 \pm 0.28		
年龄(岁)	<60	51 0.82 \pm 0.33	0.158	0.452
	≥ 60	44 0.85 \pm 0.28		
BMI(kg/m ²)	<24	49 0.82 \pm 0.27	0.725	0.156
	24~27	34 0.86 \pm 0.30		
	>27	12 0.90 \pm 0.38		
HbA _{1c} (%)	<8.0	46 0.83 \pm 0.25	0.456	0.275
	≥ 8.0	49 0.86 \pm 0.32		

2.2 4组血浆胱抑素C、Ccr、Scr、mALB水平比较

4组血浆胱抑素C、Ccr、Scr、mALB水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。微量、大量白蛋白尿组患者血浆胱抑素C、mALB水平明显高于正常白蛋白尿组及对照组($P < 0.05$),且大量微量白蛋白尿组血浆胱抑素C、mALB水平高于微量白蛋白尿组($P < 0.05$),正常白蛋白尿组血浆胱抑素C与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。正常、微量白蛋白尿组的

Scr、Ccr 与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。 ($P < 0.05$)。见表 2。

大量白蛋白尿组的 Scr、Ccr 明显高于其他 3 组

表 2 4 组胱抑素 C、Ccr、Scr、mALB 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	mALB(mg/24 h)	胱抑素 C(mg/L)	Scr(μ mol/L)	Ccr(L/24 h)
对照组	30	11.55 \pm 3.06	0.89 \pm 0.21	75.50 \pm 18.12	112.30 \pm 23.30
正常白蛋白尿组	28	14.22 \pm 2.61 [▲]	1.04 \pm 0.16 [▲]	83.30 \pm 16.28 [▲]	117.40 \pm 25.90 [▲]
微量白蛋白尿组	32	68.80 \pm 34.00*	1.89 \pm 0.76*	70.26 \pm 18.23	108.50 \pm 15.60
大量白蛋白尿组	35	356.12 \pm 45.30* [△]	2.41 \pm 0.68* [△]	98.79 \pm 32.09* [△]	78.30 \pm 18.60* [△]
<i>F</i> 值		25.315	43.287	36.248	16.327
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.003

注:与对照组比较,▲ $P > 0.05$;与对照组及正常白蛋白尿组比较,* $P < 0.01$;与微量白蛋白尿组比较,△ $P < 0.01$ 。

2.3 2 型糖尿病患者血浆胱抑素 C、Ccr、Scr、mALB 的相关性分析 2 型糖尿病患者胱抑素 C 与 Scr、Ccr、mALB 的相关性经多元线性相关分析发现,胱抑素 C 与 Ccr 呈显著负相关($r = -0.758, P = 0.011$),与 mALB 呈显著正相关($r = 0.774, P = 0.009$),与 Scr 呈显著正相关($r = 0.788, P = 0.008$)。Scr 与 Ccr 呈显著负相关($r = -0.672, P = 0.022$),胱抑素 C 与 Ccr 的相关性($r = -0.758$)优于 Scr 与 Ccr 的相关性($r = -0.672$)。

3 讨论

血浆胱抑素 C 是一种小分子蛋白质,几乎在所有的有核细胞内能以恒定的速度持续地转录及表达,无组织学特异性,故可以在体内以恒定速度产生,并且能自由滤过肾小球基底膜,能被肾脏近曲小管细胞几乎完全重吸收,并且分解代谢,不被肾小管分泌^[5-6]。即使在炎症状态下,其产生亦不会改变。肌肉量及急性反应等因素不影响其合成,年龄、性别、肿瘤、免疫性及内分泌不影响其各组织生成率^[7-8]。本文结果显示,不同性别、年龄、BMI 及 HbA_{1c} 状态的 2 型糖尿病患者血浆胱抑素 C 比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这亦印证了上述观点。

国内外已有文献报告在评估肾小球滤过率变化方面,胱抑素 C 较 Scr、Ccr 更具敏感性和特异性^[9-12]。糖尿病肾病的主要病理特征是肾脏肥大,肾组织内细胞外基质(ECM)过度堆积,导致肾小球硬化,肾功能减退^[13]。能否维持 ECM 的产生和降解平衡,与 ECM 降解酶系及 ECM 降解酶抑制因子的表达水平和活性密切相关^[14-15]。胱抑素 C 是组织蛋白酶 B(CB)的天然抑制剂^[16],CB 是一种能降解 ECM 的半胱氨酸蛋白酶,故而血浆胱抑素 C 浓度升高,即抑制了 CB 降解肾组织 ECM,使 ECM 的产生和降解的平衡状态被打破,从而说明了胱抑素 C 间接参与肾组

织 ECM 的异常堆积。

本文结果显示,微量、大量白蛋白尿组患者血浆胱抑素 C、mALB 水平均明显高于正常白蛋白尿组及对照组($P < 0.05$),且大量微量白蛋白尿组血浆胱抑素 C、mALB 水平高于微量白蛋白尿组($P < 0.05$),正常白蛋白尿组血浆胱抑素 C 与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2 型糖尿病患者胱抑素 C 与 mALB 呈正相关关系($P < 0.05$),随着尿 mALB 的逐渐增加,胱抑素 C 水平逐渐增高。这说明随着 2 型糖尿病患者肾功能损害的加重,胱抑素 C 水平逐渐升高,其原因可能为高糖毒性使蛋白质非酶糖基化产生糖基化终产物,后者可导致肾小球基底膜支架结构孔径增粗,并使基底膜通透性增加,从而引起或加重蛋白尿和肾功能损害。

本文结果显示,胱抑素 C 与 Ccr 的相关性($r = -0.758$)优于 Scr 与 Ccr 的相关性($r = -0.672$)。这说明通过检测胱抑素 C 能更早地发现糖尿病患者的 Ccr 变化。

Bicik 等^[17]的研究表明胱抑素 C 比尿 mALB 可更敏感地提示糖尿病肾损害。然而 Murussi 等^[18]的研究得出胱抑素 C 和尿 mALB 对诊断早期糖尿病肾病的敏感性无明显差别。本文结果显示,胱抑素 C 与 mALB 诊断糖尿病肾损害的敏感性相似,但因 mALB 排出量受人的体位、运动、血压、蛋白摄入量等因素的影响,所以胱抑素 C 诊断糖尿病肾损害的价值仍优于 mALB。

胱抑素 C 带正电荷,其分子质量大于肌酐,故胱抑素 C 能更早期反映肾小球滤过膜通透性的变化,胱抑素 C 在肾小球滤过率轻微降低时即升高,较肌酐更为敏感,检测方法简便,而且血浆浓度稳定,影响因素少。因此,可将血浆胱抑素 C 作为评价糖尿病患者肾功能的指标之一。

参 考 文 献

- [1] 张培,刘志红,谢红浪,等.胱抑素C测定在糖尿病肾病肾功能评价中的应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志,2007,16(6):501-508.
- [2] 陆再英,钟南山.内科学[M].第7版.北京:人民卫生出版社,2010:778.
- [3] Najafian B, Alpers CE, Fogo AB. Pathology of human diabetic nephropathy[J]. Contrib Nephrol, 2011, 170:36-47.
- [4] 叶应妩,王毓三.全国临床检验操作规程[M].第2版.南京:东南大学出版社,1997:263-265.
- [5] Fanos V, Mussap M, Plebani M, et al. Cystatin C in paediatric nephrology. Present situation and prospects[J]. Minerva Pediatr, 1999, 51(5):167-177.
- [6] Plebani M, Dall'Amico R, Mussap M, et al. Is serum cystatin C a sensitive marker of glomerular filtration rate (GFR)? A preliminary study on renal transplant patients[J]. Ren Fail, 1998, 20(2):303-309.
- [7] Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children [J]. Clin Nephrol, 1998, 49(4):221-225.
- [8] Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, et al. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate[J]. Clin Chem, 2008, 44(7):1535-1539.
- [9] 刘广勤,陈尧,张欣松.糖尿病血清胱抑素C和尿微量白蛋白的检测分析[J].中国误诊学杂志,2008,8(8):1805-1806.
- [10] 熊亮,李丽,文秀英.血清胱抑素C在老年糖尿病肾病中的早期诊断研究[J].四川医学,2008,29(1):3-4.
- [11] 娄国平,毛达勇,曹锋.2型糖尿病肾病患者血清胱抑素C的检测意义[J].郟阳医学院学报,2008,27(4):31-32.
- [12] Premaratne E, Maclsaac RJ, Finch S, et al. Serial measurements of cystatin C are more accurate than creatinine-based methods in detecting declining renal function in type 1 diabetes[J]. Diabetes Care, 2008, 31(5):971-973.
- [13] Kanwar YS, Wada J, Sun L, et al. Diabetic nephropathy: mechanisms of renal disease progression[J]. Exp Biol Med, 2008, 233(1):4-11.
- [14] Nakajima T, Hasegawa G, Kamiuchi K, et al. Differential regulation of intracellular redox state by extracellular matrix proteins in glomerular mesangial cells: potential role in diabetic nephropathy[J]. Redox Rep, 2006, 11(5):223-230.
- [15] Thrailkill KM, Clay Bunn R, Fowlkes JL. Matrix metalloproteinases: their potential role in the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Endocrine, 2009, 35(1):1-10.
- [16] 王素梅,李力,张玮,等.组织蛋白酶B及其组织抑制剂在卵巢恶性肿瘤组织中表达及其意义的研究[J].中华肿瘤防治杂志,2008,15(5):363-366.
- [17] Bicik Z, Bahcebasi T, Kulaksizoglu S, et al. The efficacy of cystatin C assay in the prediction of glomerular filtration rate. Is it a more reliable marker for renal failure? [J]. Clin Chem Lab Med, 2005, 43(8):855-861.
- [18] Murussi M, Murussi N, Campagnolo N, et al. Early detection of diabetic nephropathy[J]. Arq Bras Endocrinol Metabol, 2008, 52(3):442-451.

(收稿日期:2012-12-13 修回日期:2013-04-20)

● 关于文稿中计量单位的使用

国务院于1984年2月27日公布了《关于在我国统一实行法定计量单位的命令》和《中华人民共和国法定计量单位》。1993年12月27日国家技术监督局发布了《量和单位》国家强制标准及全国必须统一采用的计量单位。本刊严格执行国家的有关规定。

我国的法定计量单位包括:(1)国际单位制的基本单位,如长度(m)、质量(kg)、时间(s)等;(2)国际单位制的辅助单位;(3)国际单位制中具有专门名称的导出单位,如频率(Hz)、压力(Pa)、能量(J);(4)国家选定的非国际单位制单位,如时间(min、h、d)、转速(r/min);(5)由以上单位构成的组合形式单位,如速度(m/s)、浓度(mol/L);(6)由词头和以上单位所构成的倍数和分数单位,如m μ 、kPa、ml等。在医学写作时必须严格执行国务院的命令和国家有关的标准。

各种单位除在无数值的叙述性文字中和科普读物中可使用中文名称或中文符号外,均应使用单位符号。单位符号都是正体拉丁和希腊字母,无复数形式,符号后不附加圆点(正常语法名字尾标点符号除外)。来源于人名的单位,例如:Pa、Gy、W等和10⁶以上的词头,例如:M、G、T等的首字母大写以外均为小写,容积“升”的符号可用大写(L)也可用小写(l),一般在单独使用不加词头时用大写。数值与单位符号之间、单位符号与相邻的其他符号(例如:化学元素符号)之间应留半个阿伯数字空隙,词头与其所组合的单位符号之间不需空隙。词头不能单独使用,也不能重叠使用(使用“m μ m”应为“nm”)。