

# 尿胱抑素 C 和 $\alpha 1$ -酸性糖蛋白在早期糖尿病肾病诊断中的价值

翟迎九<sup>1</sup> 付彬<sup>2</sup> 姚强<sup>3</sup> 慕开达<sup>1</sup> 张菁<sup>1</sup> 杨燕萍<sup>1</sup>

1.上海市浦东新区周浦医院内分泌科,上海 201318;2.上海市浦东新区康桥卫生服务中心,上海 201315;3.上海市浦东新区周浦卫生服务中心,上海 201318

**[摘要]** 目的 研究尿胱抑素 C(Cystatin C, CysC)和  $\alpha 1$ -酸性糖蛋白(Alpha-1-acid glycoprotein, AAG)在早期糖尿病肾病诊断中的价值。方法 选择 2017 年 6 月至 2018 年 6 月上海市浦东新区周浦医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 130 例,根据尿微量白蛋白(Urine microalbumin, U-mALB)的不同分为单纯糖尿病组(对照组)和微量白蛋白尿组(试验组)。采用酶联免疫吸附法(ABC-ELISA)检测尿 CysC、尿 AAG,比较各组尿 CysC 和 AAG 水平的差异,分析尿 CysC、尿 AAG 与尿 U-mALB 的相关性。结果 对照组与试验组的尿 CysC 分别为(1.026±0.673)mg/L和(1.556±0.846)mg/L,尿 AAG 分别为(0.321±0.107)mg/L 和(0.368±0.142)mg/L,两组比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Pearson 相关分析显示,所有入组的糖尿病患者尿 CysC( $r=0.434, P=0.000$ )和尿 AAG( $r=0.267, P=0.002$ )与尿 U-mALB 呈正相关;联合检测尿 CysC 和尿 AAG 的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均明显高于任一项指标。结论 检测尿 CysC 和尿 AAG 可反映糖尿病患者早期肾损伤情况,联合检测对于诊断早期糖尿病肾病具有较高的临床价值。

**[关键词]**  $\alpha 1$ -酸性糖蛋白;胱抑素 C;2 型糖尿病;糖尿病肾病

**[中图分类号]** R587.1

**[文献标识码]** B

**[文章编号]** 1673-9701(2021)04-0034-04

## The value of urinary cystatin C and $\alpha 1$ -acid glycoprotein in the diagnosis of early diabetic nephropathy

ZHAI Yingjiu<sup>1</sup> FU Bin<sup>2</sup> YAO Qiang<sup>3</sup> MU Kaida<sup>1</sup> ZHANG Jing<sup>1</sup> YANG Yanping<sup>1</sup>

1.Department of Endocrinology, Zhoupu Hospital, Pudong New Area in Shanghai City, Shanghai 201318, China; 2.Kangqiao Health Service Center, Pudong New Area in Shanghai City, Shanghai 201315, China; 3.Zhoupu Health Service Center, Pudong New Area in Shanghai City, Shanghai 201318, China.

**[Abstract] Objective** To study the value of urinary cystatin C(CysC) and Alpha-1-acid glycoprotein(AAG) in the early diagnosis of diabetic nephropathy. **Methods** A total of 130 patients with type 2 diabetes in the department of endocrinology of Zhoupu Hospital, Pudong New Area in Shanghai City from June 2017 to June 2018 were enrolled. According to the difference of urine microalbumin(U-mALB), they were divided into simple diabetes group(control group) and microalbuminuria group (experimental group). Urine CysC and urine AAG were detected by enzyme-linked immunosorbent assay(ABC-ELISA), and the differences in urine CysC and AAG levels between the groups were compared and analyzed. The correlation between urine CysC, urine AAG, and urine U-mALB was analyzed. **Results** The urine CysC of the control group and the experimental group were(1.026±0.673)mg/L and(1.556±0.846)mg/L, and AAG of the two groups were(0.321±0.107)mg/L and(0.368±0.142) mg/L, the differences were statistically significant( $P<0.05$ ). Pearson related analysis found that urine CysC( $r=0.434, P=0.000$ ) and AAG( $r=0.267, P=0.002$ ) of all enrolled diabetic patients were positively correlated with urine U-mALB; the sensitivity, specificity, positive predictive value, and negative predictive value of combined detection of urine CysC and AAG were significantly higher than those of any single index. **Conclusion** The detection of urine CysC and AAG can reflect the early renal damage of diabetes, and the combined detection has high clinical value for the diagnosis of early diabetic nephropathy.

**[Key words]**  $\alpha 1$ -acid glycoprotein; Cystatin C; Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy

**[基金项目]** 上海市浦东新区卫生和计划生育委员会学科建设特色专病-糖尿病(PWZzb2017-25)

糖尿病导致的肾脏病变在慢性肾脏病(Chronic kidney disease,CKD)中的比例逐年增加,目前,在我国有 20%~40%糖尿病患者合并糖尿病肾病<sup>[1]</sup>。糖尿病肾病发展缓慢,早期缺乏特异性临床症状,一旦发现,则往往已经是肾病终末期。因此,早发现并及早给予干预治疗非常重要。糖尿病肾病诊断的“金标准”依赖肾脏穿刺活检,有创检查在临床中的应用受到极大限制,而无创的糖尿病肾病早期诊断手段主要依赖实验室生物标志物检测。本研究以 2 型糖尿病患者 130 例为观察对象,检测其尿微量白蛋白(U-mALB)、尿胱抑素 C(Cys C)和尿 α1-酸性糖蛋白(AAG)及其他相关生化指标,评估尿 CysC、尿 AAG 指标在糖尿病肾病早期诊断中的价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选择 2017 年 6 至 2018 年 6 月上海市浦东新区周浦医院内分泌科住院的 2 型糖尿病患者 130 例,其中男 64 例,女 66 例;年龄 24~88 岁,平均(61.21±14.23)岁。糖尿病诊断和分类标准采用目前通用的世界卫生组织(World health organization,WHO)1999 年标准<sup>[2]</sup>。糖尿病患者排除标准<sup>[3]</sup>:①合并甲状腺功能减退、恶性肿瘤、冠心病、糖尿病急性并发症;②合并严重脏器疾病。根据尿 U-mALB 检测结果分为两组:单纯糖尿病组(U-mALB<30 mg/24 h)、微量白蛋白尿组(30 mg/24 h≤U-mALB≤300 mg/24 h)。以单纯糖尿病患者为对照组、以微量白蛋白尿患者为试验组。对照组 65 例,其中男 32 例,女 33 例;年龄 30~88 岁,平均(59.32±13.81)岁;糖尿病病程 0~36 年,平均(8.62±7.54)年;合并高血压 35 例。试验组 65 例,其中男 31 例,女 34 例;年龄 24~88 岁,平均(61.83±14.71)岁;病程 0~30 年,平均(9.92±7.73)年;合并高血压 31 例。两组一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。所有研究对象均对本研究知情同意,并签署知情同意书,本研究经上海市浦东新区周浦医院医学伦理委员会同意后实施。

### 1.2 方法

所有观察对象均过夜禁食禁水 12 h 后,于次日清晨空腹留取静脉血,采用 AMS-300 型全自动生化

分析仪进行检测血糖、血脂分析、肾功能、尿酸等生化指标,同时嘱患者留取 24 h 尿,加入防腐剂,混匀后取 2~4 mL,置于-70℃冰箱中保存,集中检测。尿 CysC 和尿 AAG 的检测采用酶联免疫吸附法(ABC-ELISA),仪器采用产自芬兰的酶标仪(型号 DENLEY DRAGON Wellscan MK3),严格按照仪器及试剂说明书、项目 SOP 文件完成操作,测定时每日室内质控达标,仪器各项参数保持稳定。

### 1.3 评价标准<sup>[4]</sup>

将对照组的( $\bar{x}\pm 2s$ )作为正常值范围,以尿 CysC、尿 AAG 高于对照组的( $\bar{x}\pm 2s$ )为阳性。敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数),特异度=真阴性例数/(假阴性例数+真阴性例数),阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数),阴性预测值=真阴性例数/(假阴性例数+真阴性例数)。

### 1.4 统计学方法

应用 SPSS 17.0 统计学软件进行数据分析,计量资料用( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料用[n(%)]表示,采用  $\chi^2$  检验;两变量间的相关关系采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组尿 CysC、尿 AAG 比较

试验组的尿 CysC、尿 AAG 水平高于对照组,两组比较,差异有统计学意义( $P<0.01$ )。见表 2。

表 2 两组尿 CysC、尿 AAG 比较( $\bar{x}\pm s$ ,mg/L)

组别	n	尿 CysC	尿 AAG
对照组	65	1.026±0.673	0.321±0.107
试验组	65	1.556±0.846	0.368±0.142
t 值		3.945	2.150
P 值		0.000	0.034

### 2.2 Pearson 相关分析

相关分析显示,尿 CysC 与 U-mALB 呈正相关( $r=0.434, P=0.000$ ),尿 AAG 与 U-mALB 亦呈正相关( $r=0.267, P=0.002$ )。

### 2.3 尿 CysC、尿 AAG 对糖尿病肾病早期诊断的性能评价

尿 CysC 的灵敏度和特异度高于尿 AAG,阳性预测值、阴性预测值也较高,两项指标联合检测的灵敏

表 1 两组患者一般资料比较

组别	n	性别[n(%)]		合并高血压[n(%)]		年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	病程( $\bar{x}\pm s$ ,年)
		男	女	有	无		
对照组	65	32(49.23)	33(50.77)	35(53.85)	30(46.15)	59.32±13.81	8.62±7.54
试验组	65	31(47.69)	34(52.31)	31(47.69)	34(52.31)	61.83±14.71	9.92±7.73
$\chi^2$ 值		0.123		0.492		0.980	0.928
P 值		0.716		0.483		0.329	0.355

表 3 尿 CysC、尿 AAG 对糖尿病肾病早期诊断的性能评价

项目	真阳性例数	真阴性例数	灵敏度(%)	特异度(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
尿 CysC	48	50	76.41	80.50	80.10	79.33
尿 AAG	44	46	72.32	70.21	69.82	71.50
联合检测	53	50	85.64	82.10	83.37	84.72

度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均明显高于任一单项指标。尿 AAG、尿 CysC 和联合检测的 ROC 曲线下面积分别为 0.629、0.768、0.857。见表 3, 封三图 5。

### 3 讨论

众所周知,糖尿病肾病是糖尿病的常见慢性并发症,其最终会导致患者出现肾功能衰竭。目前公认 U-mALB 检测是判断早期糖尿病肾病的重要指标<sup>[5]</sup>,但 U-mALB 检测易受多种因素干扰,检测结果不能很好地符合临床病情。有研究报告,在被观察的 4597 例 2 型糖尿病患者中,有 16.5% 患者的肾小球滤过率小于 60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>),其中中度蛋白尿和重度蛋白尿者占比分别为 30.9% 和 23.7%,而有 45.4% 的患者尿清蛋白排泄率正常<sup>[6]</sup>。通过检测 U-mALB 来实现对糖尿病肾病进行早期诊断的方法存在一定局限性,因此,人们一直努力寻找能更好反映糖尿病肾脏病变的生物学指标,多项生物学标志物被观察到对早期糖尿病肾病的诊断有价值,这其中就包括尿 CysC、尿 AAG 等。

CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,它能够自由通过肾小球滤过膜,通过调节半胱氨酸蛋白酶的活性而发挥作用。CysC 在肾小管中被完全重吸收,如果它出现在尿液中,则提示肾小管受损或肾小管功能障碍,因此可以认为尿 CysC 是一种反映肾小管功能的生物标志物<sup>[7]</sup>。目前已有文献报道,尿 CysC 作为肾脏损伤的标志物在不同类型肾脏疾病诊断中的评价及应用<sup>[8]</sup>。有研究结果显示,糖尿病患者尿 CysC 水平与尿微量白蛋白排泄率呈正相关,即使在无蛋白尿的患者中也有部分患者的尿 CysC 水平增高,提示尿 CysC 可用于评估糖尿病患者早期肾小管功能障碍<sup>[9]</sup>。还有研究结果显示,糖尿病患者肾脏足细胞损伤与尿 CysC 水平独立相关,推测晚期糖基化终产物可能影响足细胞和近端小管,导致尿 CysC 增高<sup>[10]</sup>。有研究结果显示,血清 CysC 是早期糖尿病肾病的标志物,比微量白蛋白尿和血清肌酐(肾病的常用标志物)更早反映肾脏功能下降<sup>[11]</sup>。AAG 是由肝细胞产生的急性时相反应蛋白,在健康人血清中含量很低,Jain 等<sup>[12]</sup>通过蛋白质组学研究发现,AAG 在糖尿病和健康人尿液中存在明显差异,且尿 AAG 的升高往往伴有尿清蛋白排泄率升高。在对早期糖尿病肾病的临床研究显示,U-mALB 水平与血中 AAG 密切相关,也间接提示 AAG 水平与

早期糖尿病肾脏病变的发生与发展有关<sup>[13]</sup>。有研究显示,早期糖尿病肾病患者尿 AAG 水平明显升高,且与血尿素氮、肌酐、尿酸水平及肾小球滤过率指标密切相关,推论糖尿病患者尿 AAG 水平对早期糖尿病肾病诊断具有一定意义<sup>[14]</sup>。

本研究结果显示,试验组的尿 Cys C 和尿 AAG 水平较对照组明显增高,组间比较,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),与近年来的研究报道相一致<sup>[15-16]</sup>。对所有入组糖尿病患者的指标进行 Pearson 相关分析,结果显示,U-mALB 与尿 CysC 呈正相关( $r=0.434, P=0.000$ ),与尿 AAG 亦呈正相关( $r=0.267, P=0.002$ ),提示尿 CysC、尿 AAG 与 U-mALB 有较好的一致性。尿 CysC、AAG 对糖尿病肾病早期诊断的性能评价显示,尿 CysC 的灵敏度和特异度高于尿 AAG,两项指标联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值均明显高于任一单项指标。

综上所述,尿 CysC 和尿 AAG 水平在糖尿病肾病患者中明显增高,并且与目前公认的检测指标 U-mALB 存在明显的正相关,因此,检测糖尿病患者的尿 CysC 和尿 AAG 水平,尤其是两项指标联合检测,对于诊断早期糖尿病肾病具有较高的临床价值。

### [参考文献]

- [1] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in chronic kidney disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [2] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [3] 贾维娜, 顾庆, 王遂军, 等.  $\alpha$  硫辛酸注射液对糖尿病肾病患者氧化应激和代谢指标的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(13): 1384-1387.
- [4] 金丕焕. 医用统计方法[M]. 3 版. 上海: 复旦大学出版社, 2009.
- [5] American Diabetes Association. Diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2002, 25(Suppl 1): S85-S95.
- [6] Pichaiwong W, Homsuwan W, Leelahavanichkul A. The prevalence of normo-albuminuria and renal impairment in type 2 diabetes mellitus[J]. Clin Nephrol, 2019, 92(2): 73-80.
- [7] 梁国玉. 糖尿病肾病肾小管功能研究进展[J]. 国外医学(泌尿系统分册), 2005, 25(5): 655-658.

- [8] 刘红,岳华,陆晨,等.尿半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在肾损害中的临床价值[J].临床肾脏病杂志,2012,12(1):18-20.
- [9] Agarwal SK,Saikia UK,Sarma D,et al.Assessment of glomerular and tubular function in the evaluation of diabetic nephropathy:A cross-sectional study[J].Indian J Endocrinol Metab,2018,22(4):451-456.
- [10] Petrica L,Vlad M,Vlad A,et al.Podocyturia parallels proximal tubule dysfunction in type 2 diabetes mellitus patients independently of albuminuria and renal function decline:A cross-sectional study[J].J Diabetes Complications,2017,31(9):1444-1450.
- [11] Elsayed MS,Badawy A,Ahmed A,et al.Serum cystatin C as an indicator for early detection of diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J].Diabetes Metab Syndr,2019,13(1):374-381.
- [12] Jain S,Rajput A,Kumar Y,et al.Proteomic analysis of urinary protein markers for accurate prediction of diabetic kidney disorder[J].J Assoc Physicians India,2005(53):513-520.
- [13] 刘金昌,史桂香,于桂军,等.血清 AAG 和 Hcy 与 2 型糖尿病肾病的关系[J].国际检验医学杂志,2015,36(14):2043-2044.
- [14] 刘清林,林博.血清和尿液  $\alpha 1$ -酸性糖蛋白用于糖尿病肾病早期诊断的临床价值[J].中国中西医结合肾病杂志,2019,20(12):1089-1091.
- [15] 詹鹏飞,肖俊锐,袁云燕.糖尿病肾病早期诊断指标的前瞻性筛选研究[J].检验医学与临床,2016,13(16):2238-2241.
- [16] 肖林,郭梅,胡加萍.尿和血清  $\alpha 1$ -酸性糖蛋白在早期糖尿病肾病诊断中的应用价值[J].海南医学,2016,27(24):3988-3990.

(收稿日期:2020-07-14)

(上接第 33 页)

- [19] Xu Erdi,Yin Chunyan,Yi Xiaoqing,et al. Knockdown of CTRP6 inhibits high glucose-induced oxidative stress, inflammation and extracellular matrix accumulation in mesangial cells through regulating the Akt/NF- $\kappa$ B pathway[J]. Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology,2020,47(7):439-447.
- [20] 冯天保,陈灯德,王倩,等.糖肾安对糖尿病肾病炎症因子影响的临床研究[J].中国实验方剂学杂志,2018,78(16):320-323.
- [21] Xu Xinwei,Pan Xiaojing,Li Song. Prospective analysis of the efficacy of beraprost sodium combined with alprostadil on diabetic nephropathy and influence on renin-angiotensin system and TNF- $\alpha$ [J]. Experimental and Therapeutic Medicine,2020,19(1):13-21.
- [22] Yang Huimin,Xie Tingting,Li Dengren,et al. Tim-3 aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy by promoting macrophage activation via the NF- $\kappa$ B/TNF- $\alpha$  pathway[J]. Molecular Metabolism,2019,23(6):35-42.
- [23] 高利超,徐兵,刘永安,等.三七皂苷 R1 抑制 TGF- $\beta 1$ /Smad3 信号传导对糖尿病肾病大鼠肾脏纤维化和炎症细胞因子的调节作用研究[J].中国免疫学杂志,2020,36(10):1188-1193.
- [24] 肖伟伟,奚悦.白藜芦醇对糖尿病肾病大鼠 Wnt/ $\beta$ -catenin 和 TGF- $\beta 1$ -Smad2/3 信号通路的影响[J].中成药,2019,41(12):3033-3038.
- [25] 石磊,向海燕,朱玲华.小檗胺对糖尿病肾病大鼠肾损伤和炎症细胞因子产生的影响[J].免疫学杂志,2020,36(7):599-605.
- [26] 王婷婷.糖尿病患者血清尿酸水平与糖尿病肾病发生、进展的关系研究[D].上海:上海交通大学,2019.

(收稿日期:2020-09-14)

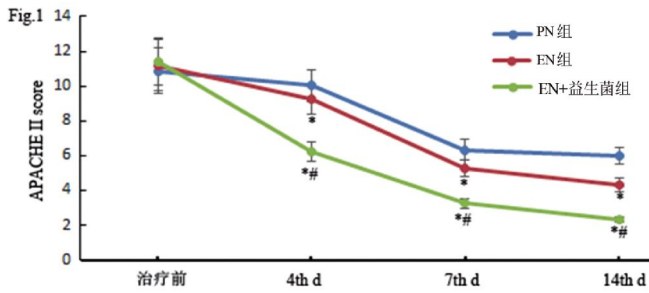


图 1 三组 APACHE II 评分比较 (见内文第 6 页)

注:与 PN 组比较,\* $P<0.05$ ;与 EN 组比较,# $P<0.05$

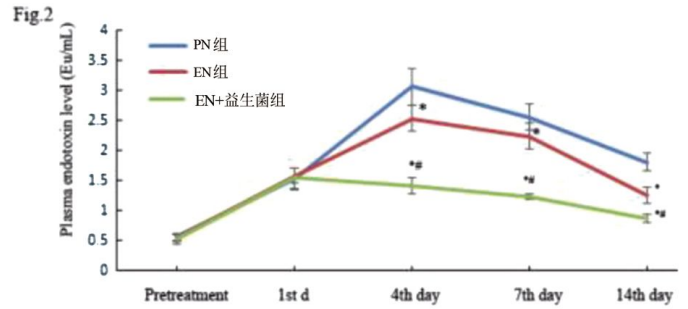


图 2 三组血浆内毒素水平的变化 (见内文第 7 页)

注:与 PN 组比较,\* $P<0.05$ ;与 EN 组比较,# $P<0.05$

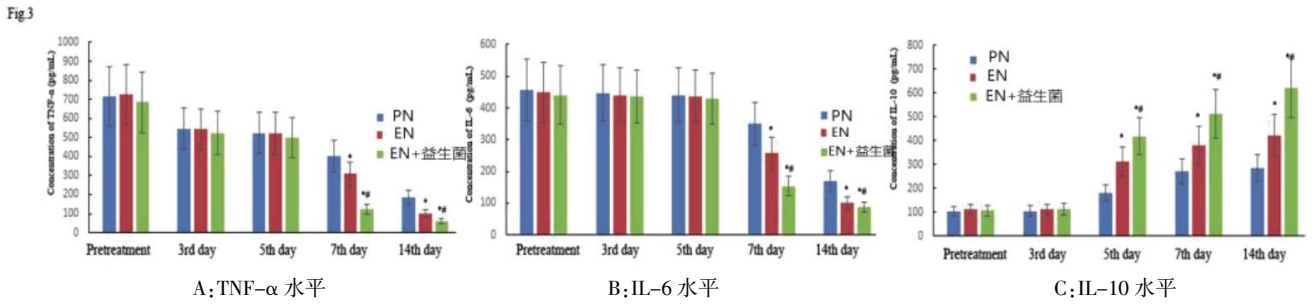


图 3 三组血浆细胞因子水平的变化比较 (见内文第 7 页)

注:与 PN 组比较,\* $P<0.05$ ;与 EN 组比较,\*\* $P<0.05$

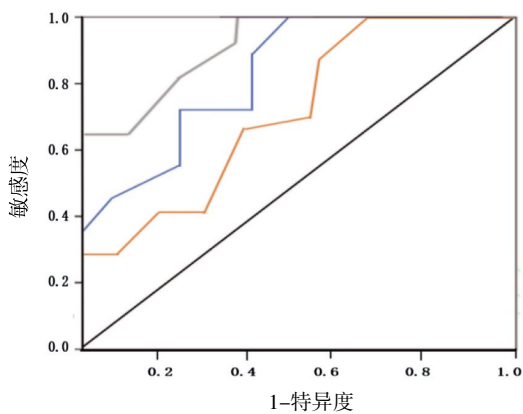


图 4 TNF- $\alpha$  检测 DKD 的 ROC 曲线 (见内文第 32 页)

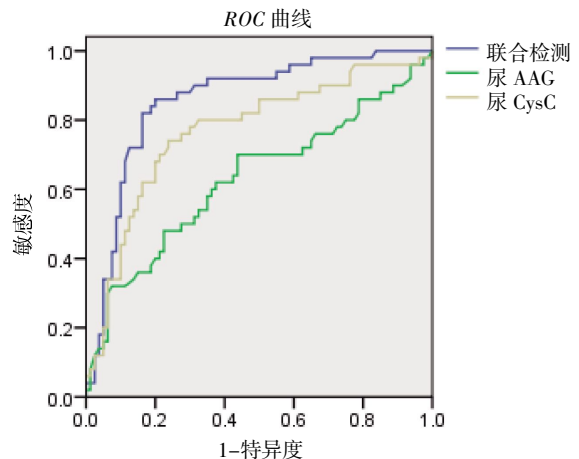


图 5 尿 CysC 和尿 AAG 对早期糖尿病肾病诊断效能的 ROC 曲线 (见内文第 36 页)

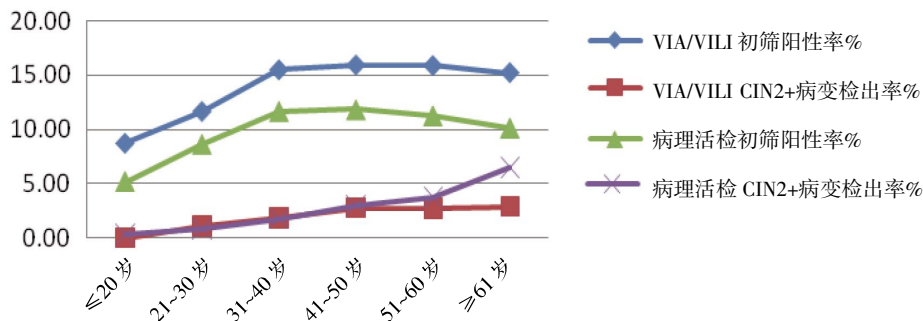


图 6 VIA/VILI 的筛查阳性率随着年龄增长下降较为平缓,而阴道镜下病理活检结果筛查阳性率随着年龄增长逐渐增长 (见内文第 124 页)