

血清同型半胱氨酸、胱抑素 C 及 β_2 微球蛋白联合检测 对 2 型糖尿病肾病的诊断价值

邵从军, 沈莉, 卜文君, 秦淑国

作者单位: 皖北煤电集团总医院检验科, 安徽 宿州 234011

基金项目: 国家 863 计划课题(2014AA022304)

摘要: **目的** 探讨血清同型半胱氨酸(HCY)、胱抑素 C(Cys-C)及 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)联合检测对 2 型糖尿病肾病的诊断价值。**方法** 选择皖北煤电集团总医院 2014 年 12 月至 2016 年 5 月住院的 2 型糖尿病肾病病人(DN 组)200 例。依据尿蛋白排泄率(UAER)分 3 组:单纯糖尿病(SDM)组 56 例、早期糖尿病肾病(EDN)组 70 例和临床糖尿病肾病(CDN)组 74 例,并设健康对照组 50 例。空腹检测血清 HCY、Cys-C、 β_2 -MG 含量并对相关参数进行分析评价。**结果** DN 组病人 HCY、Cys-C、 β_2 -MG、Urea 和 Cre 水平均明显高于健康对照组($P < 0.01$)。CDN 组 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于 SDM 组、EDN 组和对对照组($P < 0.01$),EDN 组 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于 SDM 组和对对照组($P < 0.01$),SDM 组 Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于对照组($P < 0.01$),SDM 组 HCY 与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。ROC 曲线下面积 HCY + Cys-C + β_2 -MG 联合检测最大、Cys-C 和 β_2 -MG 单独检测次之、HCY 单独检测最小。HCY + Cys-C + β_2 -MG 联合检测的灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值、符合率和约登指数分别为 88.50、96.00、98.88、67.61、90.00 和 84.50,其值均高于 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 单独检测。**结论** 血清 HCY、Cys-C 及 β_2 -MG 联合检测可以用于评判 2 型糖尿病肾病的早期损伤及损伤程度,对 2 型糖尿病肾病的早期诊断和疗效观察具有较高的临床诊断价值。

关键词: 2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 同型半胱氨酸; 胱抑素 C; β_2 微球蛋白; 联合检测

The diagnostic value of combined detection of serum homocysteine, cystatin C and β_2 -microglobulin in type 2 diabetic nephropathy

SHAO Congjun, SHEN Li, BU Wenjun, QIN Shuguo

Author Affiliation: Department of Clinical Laboratory, General Hospital of Wanbei Coal-electric Group, Suzhou, Anhui 234011, China

Abstract: **Objective** To discuss the diagnostic value of combined detection of serum homocysteine(HCY), cystatin C(Cys-C) and β_2 -microglobulin(β_2 -MG) in type 2 diabetic nephropathy. **Methods** 200 cases of type 2 diabetic nephropathy (DN) hospitalized during December 2014—2016 May were selected and divided into three groups according to their urinary albumin excretion rate(UAER): 56 cases in pure DM patients group, 70 cases in early stage DN patients group and 74 cases in clinical stage DN patients group. Besides, another 50 cases of healthy control group were also established. Fasting serum HCY, Cys-C, β_2 -MG levels were detected, and the related parameters were analyzed and evaluated. **Results** The HCY, Cys-C, β_2 -MG, Urea and Cre levels of the DN patients were obviously higher than those of healthy controls ($P < 0.01$). The serum levels of HCY, Cys-C and β_2 -MG in group CDN were significantly higher than those in group SDM, EDN and control ($P < 0.01$). The serum levels of HCY, Cys-C and β_2 -MG in group EDN were significantly higher than those in the SDM group and the control group ($P < 0.01$), and the serum levels of Cys-C and β_2 -MG in the SDM group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$), however, there was no significant difference between the SDM group and the control group in HCY ($P > 0.05$). The area under the ROC curve: HCY + Cys-C + β_2 -MG > Cys-C > β_2 -MG > HCY. The sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value, accuracy and Youden index of the combined detection of HCY + Cys-C + β_2 -MG were 88.50, 96.00, 98.88, 67.61, 90.00 and 84.50, the values were higher than those of HCY, Cys-C and β_2 -MG detection alone. **Conclusions** The combined detection of serum HCY, Cys-C and β_2 -MG can be used for evaluation of the early damage and damage extent of type 2 diabetic nephropathy, and it has high clinical reference value for early diagnosis of type 2 diabetic nephropathy.

Key words: Type 2 diabetes; Diabetic nephropathy; Homocysteine; Cystatin C; β_2 -microglobulin; Joint detection

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是临床上多见、好发、且最严重的糖尿病并发症之一。糖尿病肾病是糖尿病全身性微血管病变表现之一,主

要表现为糖尿病性肾小球硬化症,早期肾体积增大,肾小球滤过率增加,逐渐出现蛋白尿,晚期出现肾衰竭, DN 位列慢性肾衰竭病因第 3 位^[1]。DN 临

床上无明显症状和体征较易被忽视,为此对 DN 的早期诊断至关重要^[2]。本文就血清同型半胱氨酸(homocysteine, HCY)、胱抑素-C(CystatinC, Cys-C)及 β_2 微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)联合检测对 2 型糖尿病肾病的诊断价值行探讨。

1 资料与方法

1.1 研究对象 健康对照组:选择皖北煤电集团总医院体检中心健康体检者 50 例,男 25 例,女 25 例,年龄(45.9 ± 15.1)岁,年龄范围为 23 ~ 78 岁。均排除高脂血症、高血压、糖尿病、心脑血管疾病及肝肾疾病。

糖尿病肾病组(DN 组):选择 2014 年 12 月至 2016 年 5 月在皖北煤电集团总医院内分泌科和肾内科住院的 2 型糖尿病病人 200 例,男 120 例,女 80 例,年龄(58.6 ± 14.0)岁,年龄范围为 23 ~ 92 岁,均明确诊断为糖尿病肾病病人(包括体征、实验室检查诊断符合 WHO 诊断标准^[2])。参照 Mogensen 提出的标准,依据尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rates, UAER),并结合临床表现将 DN 组分为 3 组:①单纯糖尿病组(SDM 组,即正常白蛋白尿组,UAER < 30 mg/24 h);②早期糖尿病肾病组(EDN 组,即微量白蛋白尿组,UAER 30 ~ 299 mg/24 h);③临床糖尿病肾病组(CDN 组,即大量白蛋白尿组,UAER ≥ 300 mg/24 h)^[3]。本研究得到了皖北煤电集团总医院医学伦理委员会批准,健康体检者和病人均签署了知情同意书。

1.2 仪器和方法 所有人员均空腹 8 h 以上,次日清晨在无应激的情况下采集肘静脉血 3 ~ 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min,检测 HCY、Cys-C、 β_2 -MG、尿素(Urea)和肌酐(Cre)含量。Cys-C、HCY、Urea 和 Cre 使用北京九强生物技术有限公司生产的试剂及配套的校准品和质控品, β_2 -MG 使用北京万泰德瑞诊断技术有限公司生产的试剂及配套的校准品和质控品,在日立 7600-020 全自动生化分析仪上进行检测。所有测定均严格按照实验室标准操作规程操作。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行

分析,部分数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组之间比较采用单因素方差分析,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。对各指标先进行 logistic 回归后再进行 ROC 曲线分析,计算曲线下面积、标准误和约登指数,以约登指数最高值所对应的截断点作为最佳诊断临界点,根据最佳诊断临界点计算单项和联合检测的灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值和阴性预测值。

2 结果

2.1 DN 病人和健康对照组血清 HCY、Cys-C、 β_2 -MG、Urea 和 Cre 水平比较 DN 组病人 HCY、Cys-C、 β_2 -MG、Urea 和 Cre 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 SDM、EDN、CDN 和对照组 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平比较 CDN 组 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于 SDM 组、EDN 组和对照组($P < 0.01$),EDN 组 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于 SDM 组和对照组($P < 0.01$),SDM 组 Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于对照组($P < 0.01$),但 SDM 组 HCY 与对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 ROC 曲线分析 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 单独和联合检测对糖尿病肾病诊断的能力评价 ROC 曲线下面积 HCY + Cys-C + β_2 -MG 联合检测最大、Cys-C 和 β_2 -MG 次之、HCY 最小,表明 HCY + Cys-C + β_2 -MG 联合诊断的诊断能力最大,各指标 ROC 曲线和曲线下面积见图 1 和表 3。

2.4 血清 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 单独和联合检测对糖尿病肾病诊断的效能评价 从 ROC 曲线中计算出约登指数,以约登指数最高值所对应的截断点作为最佳诊断临界点,从 SPSS 19.0 输出的表中查得 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 的临界值分别为 15.6 $\mu\text{mol/L}$ 、0.87 mg/L 和 1.7 mg/L。根据此临界值计算单项和联合检测的灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值和阴性预测值,结果见表 4。从表 4 可见联合检测的灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值和约登指数均是最大,表明联合检测的效果要优于单独检测。

表 1 DN 组病人和健康对照组血清 HCY、Cys-C、 β_2 -MG、Urea 和 Cre 水平比较/ $\bar{x} \pm s$						
组别	例数	HCY/($\mu\text{mol/L}$)	Cys-C/(mg/L)	β_2 -MG/(mg/L)	Urea/(mmol/L)	Cre/($\mu\text{mol/L}$)
对照组	50	11.23 $\pm$ 5.14	0.60 $\pm$ 0.14	1.24 $\pm$ 0.40	4.41 $\pm$ 0.95	61.04 $\pm$ 12.76
DN 组	200	25.10 $\pm$ 12.71	2.05 $\pm$ 1.27	3.15 $\pm$ 1.88	7.28 $\pm$ 4.22	93.14 $\pm$ 72.41
<i>t</i> 值		12.01	15.84	13.26	8.77	5.91
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

表 2 SDM、EDN、CDN 和对照组 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	HCY/($\mu\text{mol/L}$)	Cys-C/(mg/L)	β_2 -MG/(mg/L)
对照组	50	11.23 $\pm$ 5.14	0.60 $\pm$ 0.14	1.24 $\pm$ 0.40
SDM 组	56	11.91 $\pm$ 5.90 ^{bc}	0.83 $\pm$ 0.27 ^{abc}	1.99 $\pm$ 0.84 ^{abc}
EDN 组	70	23.29 $\pm$ 6.82 ^{ac}	1.50 $\pm$ 0.54 ^{ac}	2.93 $\pm$ 1.03 ^{ac}
CDN 组	74	36.81 $\pm$ 9.71 ^a	3.50 $\pm$ 0.70 ^a	4.23 $\pm$ 2.41 ^a
F 值		171.72	464.55	47.10
P 值		<0.01	<0.01	<0.01
MS _{组内}		54.01	0.25	2.21

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与 EDN 组比较,^b $P < 0.05$;与 CDN 组比较,^c $P < 0.05$

表 3 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 单独和联合检测的 ROC 曲线下面积

项目	曲线下面积	标准误	P 值	95% CI
HCY	0.828	0.26	<0.01	0.777 - 0.879
Cys-C	0.927	0.16	<0.01	0.895 - 0.958
β_2 -MG	0.927	0.18	<0.01	0.892 - 0.963
HCY + Cys-C + β_2 -MG	0.948	0.13	<0.01	0.922 - 0.975

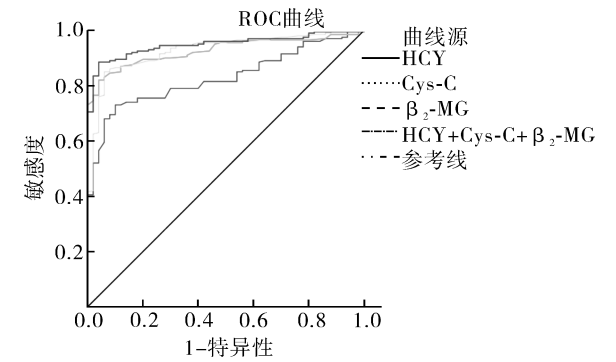


图 1 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 单独和联合检测的 ROC 曲线

表 4 血清 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 单独和联合检测对糖尿病肾病诊断的效能评价/%

项目	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	符合率	约登指数
HCY	73.00	90.00	96.69	45.45	76.40	63.00
Cys-C	81.50	96.00	98.79	56.47	84.40	78.00
β_2 -MG	84.50	94.00	98.26	60.26	86.40	79.00
HCY + Cys-C + β_2 -MG	88.50	96.00	98.88	67.61	90.00	84.50

3 讨论

DN 是糖尿病引起的危害性最大的一种慢性并发症,是糖尿病全身性微血管病变表现之一,临床特征为蛋白尿、渐进性肾功能损害、高血压和水肿,晚期出现严重肾功能衰竭,是糖尿病病人的主要死亡原因之一^[2]。有研究发现 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 在糖尿病肾病的诊断中有一定价值,因此关于

HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 在糖尿病肾病诊断的研究越来越多,但是关于这三个指标联合检测对糖尿病肾病的诊断研究还较少^[4-11]。

本研究中通过与健康对照组比较发现 DN 病人 HCY、Cys-C、 β_2 -MG、Urea 和 Cre 水平均明显显著高于健康对照组 ($P < 0.01$),表明 HCY、Cys-C、 β_2 -MG、Urea 和 Cre 有助于 DN 的诊断。UAER 测定常被用于诊断 DN,在糖尿病时 UAER 增加常伴随有肾小球滤过率增加,其改变与糖尿病肾病的进程密切相关,临床界定诊断为微量白蛋白尿的标准是尿液白蛋白排泄率(UAER)为每 24 小时 30 ~ 299 mg ^[3]。本文参照 Mogensen 提出的标准并结合临床表现将实验组分为 3 组:①单纯糖尿病组(SDM 组,即正常白蛋白尿组,每 24 小时 UAER $< 30 \text{ mg}$);②早期糖尿病肾病组(EDN 组,即微量白蛋白尿组,每 24 小时 UAER 30 ~ 299 mg);③临床糖尿病肾病组(CDN 组,即大量白蛋白尿组,每 24 小时 UAER $\geq 300 \text{ mg}$)。本研究中分析了 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 三个指标在 SDM 组、EDN 组合 CDN 中的变化,发现 CDN 组 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于另外三组 ($P < 0.01$),EDN 组 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于 SDM 组和对照组 ($P < 0.01$),SDM 组 Cys-C 和 β_2 -MG 水平均明显高于对照组 ($P < 0.01$),但是 SDM 组 HCY 与对照组无显著性差异 ($P > 0.05$)。表明 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 跟糖尿病肾病的病程相关性非常大,其浓度越大病程越重,尤其在 SDM 组中 Cys-C 和 β_2 -MG 明显高于对照组 ($P < 0.01$),表明 Cys-C 和 β_2 -MG 在正常白蛋白尿组就可以辅助诊断糖尿病肾病,在早期糖尿病肾病的诊断价值优于 UAER。

本研究中采用 ROC 曲线分析了 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 单独检测和联合检测对糖尿病肾病诊断的能力,发现 ROC 曲线下面积 HCY + Cys-C + β_2 -MG 联合检测最大、Cys-C 和 β_2 -MG 次之、HCY 最小,表明 HCY + Cys-C + β_2 -MG 联合诊断的诊断能力最大。从 ROC 曲线中计算得出约登指数,以约登指数最高值所对应的截断点作为最佳诊断临界点,从 SPSS 19.0 输出的表中查得 HCY、Cys-C 和 β_2 -MG 的临界值分别为 15.6 $\mu\text{mol/L}$ 、0.87 mg/L 和 1.7 mg/L 。根据此临界值计算获得单项和联合检测的灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值和阴性预测值,发现联合检测的灵敏度、特异度、符合率、阳性预测值、阴性预测值和约登指数均是最大,表明联合检测的效果要优于单独检测。

综上所述,本研究通过对血清 HCY、Cys-C 和