

胱抑素 C 和 D-二聚体在诊断妊娠糖尿病早期肾损伤中的临床价值

赵开雷,夏宏林

(宿州市立医院检验科,安徽 宿州 234000)

摘要:目的 研究胱抑素 C (Cys-C)、D-二聚体 (D-D) 和肾小球滤过率 (GFR) 监测妊娠糖尿病 (GDM) 早期肾损伤的临床价值。方法 比较 GDM 患者中肾功能正常组 (31 例)、肾功能不全代偿组 (63 例) 以及健康对照组 (30 例) Cys-C、D-D 及 GFR 检测情况,研究 Cys-C 及 D-D 与 GFR 相关性,运用 SPSS 13.0 软件分析获得 Cys-C、D-D 和 GFR 的受试者工作特征曲线 (ROC),并对 GDM 患者早期肾损伤诊断进行方法学评价。结果 (1) GDM 肾功能不全代偿组 Cys-C、D-D 和 GFR 与健康对照组、GDM 肾功能正常组比较均差异有统计学意义 ($P < 0.05$); GDM 肾功能正常组及健康对照组 D-D、Cys-C 和 GFR 比较均差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。 (2) 相关性显示: GDM 患者中血清 Cys-C 与 GFR ($r = -0.866, P < 0.05$) 呈负相关, D-D 与 GFR ($r = -0.602, P < 0.05$) 呈负相关, 相关系数 Cys-C 高于 D-D; 两组诊断异常率比较, Cys-C $>$ D-D $>$ GFR。 (3) GDM 患者 Cys-C 曲线形面积 (AUC) 大于 D-D 和 GFR 曲线形面积, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 其中 Cys-C 和 D-D 符合率分别为 86.4% 和 83.8%, 约登指数分别为 0.72 和 0.67。结论 Cys-C 及 D-D 在 GDM 肾功能监测方面有较高的灵敏度, 对 GDM 患者早期肾损伤诊断有重要的临床应用价值。

关键词:妊娠糖尿病;早期肾损伤;D-二聚体;胱抑素 C;GFR

doi:10.3969/j.issn.1009-6469.2018.08.013

The clinical value of cystatin C and D-dimer in diagnosis of early renal damage of gestational diabetes

ZHAO Kailei, XIA Honglin

(Department of Clinical Laboratory, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China)

Abstract: Objective To study the clinical application value of cystatin C (Cys-C), D-dimer (D-D) and glomerular filtration rate (GFR) in gestational diabetes mellitus patients with early renal damage renal function monitoring. Methods By comparing of normal renal function (31 cases) in patients with gestational diabetes mellitus (31 cases), renal insufficiency compensatory patients (63 cases), normal renal function group (30 cases) cystatin C and D-dimer inspection situation, cystatin C, D-dimer correlation with GFR

通信作者:夏宏林,男,副主任检验技师,研究方向为临床检验,E-mail:xhl3008@sina.com

2 cm。肿瘤较小时,新生血管比较少,血管比较细,仪器对此种血管的敏感度低,血流信号对小乳癌的诊断意义不大。

综上所述,超声的二维特征与彩色血流显像相结合可以显著提高乳腺癌的检出率,并且与组织病理学密切相关,对于乳腺癌早发现,早诊断,早治疗有重要临床意义。

(本文图 1,2 见插图 8-2)

参考文献

- [1] JEMAL A, BRAY F, CENTER MM, et al. Global cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2011, 61(2): 69-90.
- [2] ADLER DD, CARSON PL, RUBIN JM, et al. Doppler ultrasound color flow imaging in the study of breast cancer: preliminary findings [J]. Ultrasound Med Biol, 1990, 16(6): 553-559.
- [3] VON MINCKWITZ GI, ONTCH M, BLOHMER JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes

- [J]. J Clin Oncol, 2012, 30(15): 1796-1804.
- [4] 单立奎,何年安,隋秀芳,等. 乳腺癌超声表现与腋窝淋巴结转移的相关性分析[J]. 安徽医药, 2016, 20(5): 932-933.
- [5] 白敏,陈惠莉,杜联芳,等. 乳腺癌 57 例超声图像分析[J]. 中国超声医学杂志, 2004, 20(12): 894-896.
- [6] 康冰飞,刘卫勇,隋秀芳,等. 超声 MicroPure 成像技术对乳腺病灶中微钙检查的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2012, 28(7): 598-600.
- [7] 于守军,杨蓓蓓,苏冰. 超声萤火虫联合弹性成像技术在乳腺结节良恶性鉴别诊断中的价值[J]. 山东医药, 2015, 55(29): 84-85.
- [8] 吴媛媛,黄猛,周怡,等. 超声 MicroPure 成像对 BI-RADS4 级的乳腺肿块微钙检出的价值[J]. 安徽医科大学学报, 2015, 50(11): 1661-1664.
- [9] 李宏,李德华,胡波,等. 乳腺癌超声征象与 Ki67, P53 表达相关性及其临床意义[J]. 中国临床医学影像学杂志, 2015, 26(5): 321-324.
- [10] 祝艳秋,郭雨苹,林雅杰,等. 35 例非肿块型乳腺癌的超声分析[J]. 中国现代医生, 2013, 51(35): 52-54.
- [11] 吴超贵,底沛. 彩色多普勒超声及弹性成像诊断乳腺癌的应用价值[J]. 中国超声医学杂志, 2015, 31(9): 844-866.

(收稿日期:2017-12-23,修回日期:2018-02-28)

were analyzed. Using SPSS13.0 software, we analysis for cystatin C, D-dimer and the receiver-operating characteristic (ROC) of GFR and evaluate early renal damage in patients with gestational diabetes mellitus diagnosis methodology. **Results** (1)The difference of cystatin C, D-dimer and GFR between gestational diabetes renal insufficiency compensatory group, healthy controls and gestational diabetes normal renal function group were statistically significant ($P<0.05$). There was no statistical difference of cystatin C, D-dimer- and GFR between normal renal function group and health control group had in ($P>0.05$). (2) Correlation shows: The correlation of serum cystatin C and GFR between GDM patients ($r=0.866$, $P<0.05$) was negative, Correlation coefficient of cystatin C higher than that of D-dimer. Four groups of diagnosis of abnormal rate comparison showed cystatin C > D-dimer > GFR. (3) Evaluation of methodology: The Cys - C curved area in patients with gestational diabetes mellitus was greater than the D-dimer and GFR. The difference was statistically significant ($P<0.01$). The Cys-C coincidence rate were 86.4% and 83.8%, Youden index were 0.72 and 0.67 respectively. **Conclusion** Cys-C and D-dimer have higher sensitivity in gestational diabetes renal function monitoring. Early renal damage in patients with gestational diabetes diagnosis has important clinical value.

Key words: Gestational diabetes;Early renal damage;D-dimer;The cystatin C;GFR

妊娠糖尿病(GDM)是产科最常见的一种疾病,主要是指在妊娠期间发现的糖耐量异常,如不及时诊治,可导致一系列机体危害^[1]。其危害微血管病变病理基础主要表现血管基底膜增厚,透明样物质沉淀,由此引发的妊娠糖尿病肾病(DKD)并发症在GDM患者中尤为常见,而GDM患者早期肾功能损伤的监测对DKD的预防非常重要。由于肾脏的代偿功能强大,早期肾脏损伤临床多无症状,常规实验室肾功能监测指标普遍具滞后性,本研究对GDM患者血清胱抑素C(Cys-C)、D-二聚体(D-D)及肾小球滤过率(GFR)进行检测,为GDM患者早期肾损伤提供诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2015年5月至2016年5月在宿州市立医院产科就诊及住院治疗的GDM患者,其中GFR>80 mL·min⁻¹的31例为肾功能正常组,年龄(30±4.7)岁,年龄范围为22~34岁;GFR 50~80 mL·min⁻¹的63例为肾功能不全代偿组,年龄(29±4.1)岁,年龄范围为24~35岁;选择同期体检的健康孕妇30例为健康对照组,年龄(29±5.8)岁,年龄范围为22~34岁。研究对象均排除严重心脑血管疾病、肝功能异常及肿瘤患者。所做的研究符合伦理学原则且经患者或其近亲属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有对象均使用真空采血管清晨采集空腹静脉血,Cys-C及肌酐(SCr)用非抗凝生化采血管采集3 mL全血,置室温自然凝集60 min,3 000×g离心10 min;D-D用枸橼酸钠1:9抗凝管采血1.8 mL立即混匀无凝块,1 500×g离心10 min分离出血浆。

1.2.2 仪器与试剂 贝克曼 AU5400型全自动生化分析仪,SCr试剂由上海复星长征医学科学有限

公司提供;Cys-C试剂为广州科方生物技术有限公司提供;贝克曼 IMAGE800型特定蛋白分析仪检测U-Alb,试剂用原厂试剂。Stago全自动凝血仪检测D-D,试剂用原厂试剂。

1.2.3 检测方法 Cys-C检测采用胶乳增强免疫比浊法,参考范围(0~1.16) mg·L⁻¹;SCr检测采用酶法,参考范围(44~104) μmol·L⁻¹;D-D检测采用免疫比浊法,参考范围<0.5 mg·L⁻¹;GFR评估运用CKD-EPI肌酐公式^[2],具体是:女性SCr≤62 μmol·L⁻¹,GFR=144×(SCr/62)^{-0.329}×0.993^{年龄};女性SCr>62 μmol·L⁻¹,GFR=144×(SCr/62)^{-0.329}×0.993^{年龄}。

1.2.4 GDM诊断标准 GDM(GDM)参照2011年国际妊娠与糖尿病研究组织(IADPSG)新诊断标准^[3]。

1.3 统计学方法 采用统计学软件SPSS 13.0对数据进行分析,均值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间均值比较采用方差分析,组间两两比较采用SNK法,相关性分析采用spearman相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组Cys -C、D-D、GFR浓度比较 各组患者检测结果经方差分析,D-D、Cys-C、GFR浓度均差异有统计学意义($P<0.05$);SNK法两两比较,GDM患者肾功能不全代偿组GFR、D-D和Cys-C与其他两组比较均差异有统计学意义($P<0.05$)。见表1。

表1 各组Cys-C、D-D、GFR浓度比较/ $\bar{x} \pm s$				
组别	例数	Cys-C /mg·L ⁻¹	D-D /mg·L ⁻¹	GFR /mL·min ⁻¹
健康对照组	30	0.91±0.18	0.25±0.16	101.7±26.9
肾功能正常组	31	1.06±0.41	0.39±0.14	75.7±10.4
肾功能不全代偿组	63	1.66±0.53	0.79±0.36	60.7±16.3
F值		64.29	104.65	41.29
P值		0.000	0.000	0.000

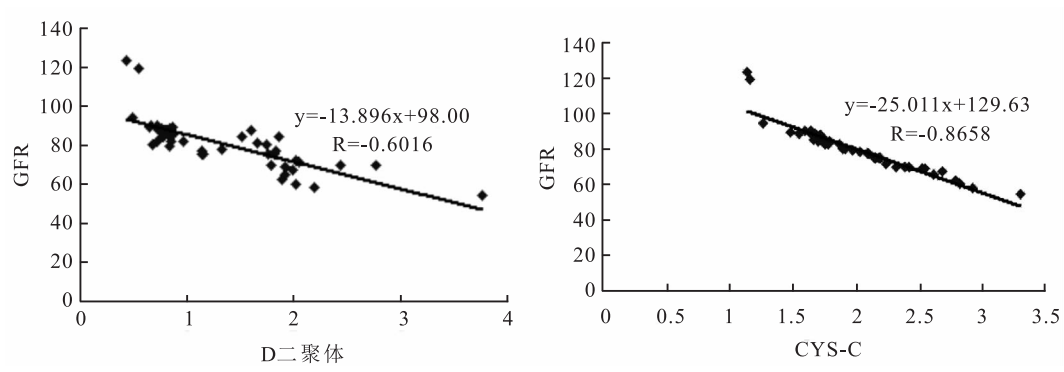


图1 D-D、Cys-C 与 GFR 相关性分析

2.2 GDM 患者血清 Cys-C、D-D 与 GFR 相关性
经 spearman 相关性分析,Cys-C、D-D 与 GFR 均呈负相关,D-D 与 GFR ($r = -0.602, P < 0.05$), Cys-C 与 GFR($r = -0.866, P < 0.05$);Cys-C 与 GFR 相关系数高于 D-D 与 GFR 相关系数。3 组诊断异常率比较,Cys-C > D-D > GFR,表明 Cys-C 对肾早期损伤的诊断价值最好。见图 1 和表 2。

表 2 各组 Cys-C、D-D、GFR 异常率比较/例(%)				
组别	例数	Cys-C	D-D	GFR
健康对照组	30	2(6.7)	2(6.7)	3(10)
肾功能正常组	31	4(12.9)	3(9.7)	3(9.7)
肾功能不全代偿组	63	18(28.50)	16(25.40)	9(14.29)

2.3 血清 Cys-C、D-D、GFR 对 GDM 患者早期肾损伤的诊断价值
血清 Cys -C、D-D 和 GFR 诊断 GDM 的曲线下面积(95% 可信区间)分别为 0.943 (0.899 ~ 0.987)、0.877 (0.772 ~ 0.918) 和 0.806 (0.789 ~ 0.936),其中 Cys-C 曲线下面积大于 D-D 和 GFR 曲线下面积,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),表明 Cys-C 对 GDM 的总体诊断效能高于血清 D-D、GFR。见图 2、表 3。

表 3 Cys- C、D-D、GFR 诊断 GDM 早期肾损伤价值 ROC 曲线下面积分析结果				
项目	曲线形面积 (AUC)	标准误 (SE)	95% CI	
			下限	上限
Cys C	0.943	0.022	0.899	0.987
D-D	0.877	0.025	0.772	0.918
GFR	0.806	0.032	0.789	0.936

另外,Cys-C、D-D 及 GFR 对 GDM 早期肾损伤的诊断方法学评价中 Cys-C 符合率及约登指数分别为 86.4%、0.72。见表 4。

3 讨论

GDM 指在妊娠期间首次发生或者发现的糖耐

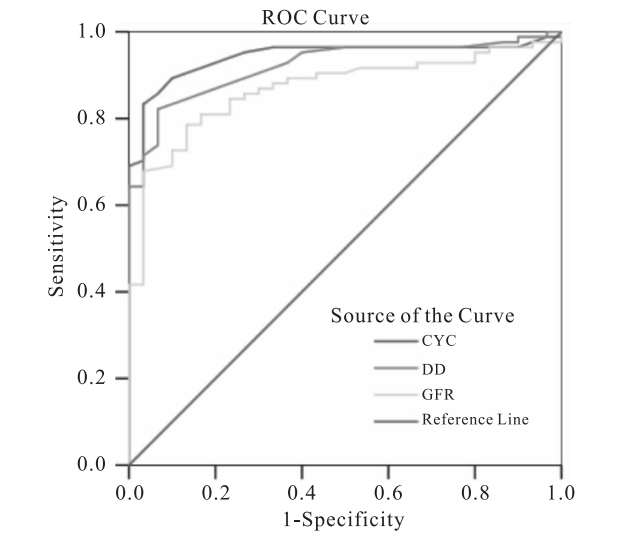


图2 Cys-C、D-D 和 GFR 对妊娠期糖尿病诊断价值 ROC 曲线图

表 4 Cys-C、D-D 及 GFR 对 GDM 早期肾损伤的诊断方法学评价				
项目	灵敏度/%	特异度/%	符合率/%	约登指数
Cys-C	81.3	91.0	86.4	0.72
D-D	75.5	91.0	83.8	0.67
GFR	54.7	90.2	73.7	0.45

量减低或者糖尿病,是糖尿病的特殊类型,发生率在 2.46% ~ 6.00%^[4]。而 DKD 为 GDM 后期并发症,致死率一直居高不下,其肾损伤为一慢性进展过程,随着病程的延长,DKD 的发病呈上升趋势。高血糖可以导致血管内皮非酶糖酰化,继而肾脏肥大、出现弥漫性、渗出性肾小球病变,导致肾小球基底膜增厚、系膜基质扩张、细胞增生、肾小球硬化,并伴肾小管的损伤,其临床表现为 GFR 降低及蛋白尿,早期病变具有可逆性特点,晚期转化为不可逆病变以致 DKD 的发生,肾损伤为 GDM 最具代表性的慢性血管并发症,控制血糖,早期对肾损伤的进程进行有效控制是防治的根本,所以 GDM 肾损伤的早期诊断

尤为重要。Cys-C 能早期发现 GDM 导致的肾功能损害,对降低围产期死亡率或母婴并发症,具有非常重要的应用价值^[5]。

SCr 为临床较为常用的肾功能监测指标,对肾功能早期损伤的诊断局限性也较为明显,大部分患者 SCr 出现异常时,肾功能已处于失代偿期^[6],指标滞后性特点较为明显,尿微量白蛋白的检测是早期发现肾损伤最敏感、最可靠的诊断指标。但其临床最理想的方法是留取 24 h 标本,但因留取困难,在实际应用上受到限制,操作较为复杂,误差也较大^[7],GFR 是反映肾功能的主要指标,其改变也是 GDM 早期肾病的重要表现^[8]。且微量蛋白尿易受昼夜排泄量、运动、尿路感染、高血压、心功能不全和急性发热等多种因素影响,尤其在基层医院难以推广,寻找更为灵敏、简捷的肾功能损失早期监测一直为临床研究的热点。D-D 为机体凝血纤溶的主要标志物,其血浆浓度升高反映机体凝血、纤溶系统的激活,出现血液病理性高凝状态,可以导致血管内血栓形成倾向,对妊娠妇女影响大^[9],可以导致 GDM 患者的微血管病变,血管内皮细胞损伤、微血栓的形成可激活纤溶系统,引起继发性纤溶亢进、D-D 的血浆浓度升高,血管内皮细胞损伤、血液高凝及继发性纤溶亢进均为糖尿病肾损伤的病理基础之一^[10],D-D 一定程度上也可反映 GDM 早期肾小球损伤的病理改变^[11]。Cys-C 近年在肾功能监测方面的临床应用得到进一步推广,Cys-C 为小分子碱性蛋白,为胱氨酸蛋白酶抑制剂^[12]。Cys-C 水平即可明显升高,因此是反映肾小球滤过功能较敏感的指标^[13];可自由滤过肾小球滤过膜,并几乎在肾小管完全降解,为反映 GFR 的良好指标^[14],肾实质破坏引起 Cys-C 在机体发生滞留,Cys-C 在肾损伤早期就可出现升高^[15]。

本研究显示,在 GDM 患者的肾功能不全代偿组,Cys-C 和 D-D 均出现升高,与健康对照组和 GDM 肾功能正常组比较均差异有统计学意义,GFR 在研究中肾功能代偿期尚无明显差异,说明 Cys-C 和 D-D 对 GDM 患者肾早期损失较灵敏,Cys-C 和 D-D 与 GFR 均呈负相关,相关系数 Cys-C 高于 D-D,均能较好的反应 GDM 患者机体 GFR 变化,以肾功能不全代偿组为 GDM 早期肾损伤,Cys-C 的诊断价值均优于传统肾功能监测指标 D-D、GFR,尤其在灵敏度及诊断符合率有较大的优势。高娟梅^[16]认为 Cys-C 较血清 BUN、SCr 有更高的敏感性和特异性,对于评价肾小球滤过率有非常重要的价值。张利军^[17]认为 GDM 患者血清 Cys-C 的水平明显高于健康孕妇,而且血清 Cys-C 的水平与 SCr 呈现显著地

正相关关系。本研究通过方法学评价发现 Cys-C 曲线下面积大于 D-D 和 GFR 曲线下面积,差异有统计学意义($P < 0.01$),其中 Cys-C 符合率及约登指数分别 86.4%、0.72,这表明 Cys-C 在 GDM 早期肾功能监测方面有较高的灵敏度,对其早期肾损伤诊断有重要的临床应用价值,值得产科临床医生推广。

综上所述,GDM 患者肾损伤为一渐进性的过程,早期发现、控制血糖能有效地延缓 GDM 患者肾功能损失进程,而 Cys-C 在肾功能监测方面有较高的灵敏度,对妊娠期糖尿病患者早期肾损伤诊断有重要的临床应用价值。

参考文献

- [1] 唐劲松,吴莉莉,周正维. 血清胱抑素联合尿肾损伤分子-1 检测在妊娠糖尿病早期肾损伤中的意义[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(11):1578-1579.
- [2] 王学晶. 临床实验室应关注估算肾小球滤过率的报告[J]. 中华检验医学杂志,2016,39(12):888-891.
- [3] 杨慧霞. 2011 年妊娠期糖尿病国际诊断标准解读[J]. 中国医学前沿杂志,2011,3(4):19-20.
- [4] 康省,苏珂,龙艳,等. 妊娠糖尿病患者血同型半胱氨酸与胰岛素抵抗、胱抑素 C 及尿酸水平的相关性[J]. 广东医学,2014,35(10):1558-1560.
- [5] 刘运华,刘平. 血清胱抑素 C 在妊娠糖尿病早期肾损害诊断中的应用价值[J]. 临床医学工程,2014,21(11):1550-1551.
- [6] 郑兵. 血清胱抑素 C 与 β_2 -微球蛋白对糖尿病早期肾损伤的价值分析[J]. 中国误诊杂志,2010,10(10):2301-2305.
- [7] 张长庚,姚新洁,王文治. D-二聚体与 CD46 检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的意义[J]. 现代检验医学杂志,2010,25(5):134-136.
- [8] 符婷,李敬华,齐跃,等. GFR 与 UAC 对 2 型糖尿病肾功能评价的价值[J]. 武警医学,2016,27(3):233-236.
- [9] 张宗庆. 血浆 D 二聚体和纤维蛋白原改变在妊娠期糖尿病患者中的临床意义[J]. 内蒙古中医药,2016,35(4):89-90.
- [10] 周博锋. 老年 2 型糖尿病患者血浆 D-二聚体的检测及临床意义[J]. 广西医学,2009,31(6):847-849.
- [11] 章小东,郑瑾瑾,黄志宏,等. 妊娠糖尿病早期肾损伤患者血浆 D-二聚体与纤维蛋白原检测的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2013,34(15):2028-2029.
- [12] 陈小娟,高飞,杨红玲,等. 同型半胱氨酸和胱抑素 C 与妊娠糖尿病的关系[J]. 中国全科医学,2012,15(2):668-669.
- [13] 黄其峰,王伦善,贾建安,等. 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C 和血清同型半胱氨酸联合检测在早期高血压肾病的诊断价值[J]. 安徽医药,2015,19(7):1361-1362.
- [14] 刘继来,黄彦. 胱抑素 C 等多项指标在 2 型糖尿病早期肾损伤诊断中的意义[J]. 福建医药,2010,32(6):99-102.
- [15] 孙原,魏剑芬,王亚冰,等. 胱抑素 C 与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国医科大学学报,2009,38(8):635-636.
- [16] 高娟梅. 血清 Cys-C 和尿 Pcx 在妊娠糖尿病早期肾损害诊断中的应用价值[J]. 中国优生与遗传杂志,2016,24(5):70-71.
- [17] 张利军. 妊娠中期糖尿病患者血清 Cys-C、Hcy 水平改变与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 安徽医药,2016,20(1):148-149.

(收稿日期:2017-03-24,修回日期:2017-05-08)