

•糖尿病并发症专题

糖尿病肾损伤患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C、视黄醇结合蛋白表达的临床意义

杨黎

(眉山市人民医院检验科, 四川 眉山 620010)

摘要: **目的** 探讨糖尿病肾损伤患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)水平的变化及其临床意义,为临床诊断糖尿病肾损伤提供参考。**方法** 回顾性分析 2019 年 12 月至 2022 年 3 月眉山市人民医院收治的 98 例糖尿病患者的临床资料,根据患者是否合并肾损伤分成无肾损伤组(50 例)与肾损伤组[48 例,其中早期糖尿病肾病(EDN)25 例,临床糖尿病肾病(CDN)23 例],同时回顾性分析同期进行体检的 45 例健康者的临床资料作为健康组。比较无肾损伤组、肾损伤组、健康组研究对象血清 NGAL、Cys-C、RBP 水平,EDN 组与 CDN 组患者血清 NGAL、Cys-C、RBP 水平;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 NGAL、Cys-C、RBP 对糖尿病肾损伤的诊断价值。**结果** 肾损伤组患者血清 NGAL、Cys-C、RBP 水平均高于无肾损伤组和健康组,且无肾损伤组高于健康组;CDN 组患者血清 NGAL、Cys-C、RBP 水平均高于 EDN 组(均 $P<0.05$);ROC 曲线显示,血清 NGAL、Cys-C、RBP 诊断糖尿病肾损伤的曲线下面积(AUC)分别为 0.797、0.776、0.741,其中 NGAL 的诊断价值最高($P<0.05$)。**结论** 血清 NGAL、Cys-C、RBP 可用于糖尿病肾损伤的临床诊断中,且患者肾损伤越严重,三者水平越高,其中以 NGAL 对糖尿病肾损伤的诊断价值最高。

关键词: 糖尿病肾损伤;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;胱抑素 C;视黄醇结合蛋白;诊断价值

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.21.0028.04

糖尿病肾损伤是糖尿病最常见的慢性并发症之一,因糖尿病引发的微血管病变导致肾小球硬化,但该病发病较为隐匿,早期缺乏典型症状,常在出现肾小球滤过率下降、蛋白尿等表现时被发现,随着病情进展,晚期可出现肾功能衰竭,甚至导致患者死亡。因此,在糖尿病患者肾脏早期发生损伤时应尽早进行诊断,对于抑制病情进展具有显著意义。根据糖尿病早期肾功能损伤与结构变化,临床发现中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)等在糖尿病早期肾损伤诊断中具有一定的敏感性与特异性。NGAL 是脂质运载蛋白超家族成员之一,可参与细胞的糖脂代谢和慢性炎症反应,其水平与肾损伤疾病密切相关^[1];Cys-C 主要由肾小球滤过,其水平因肾脏受损而发生明显变化,可反映肾小球滤过功能^[2];RBP 在人的尿液、血液及脑脊液内均有表达,可通过肾小管吸收与降解,能反映肾曲小管受损程度^[3]。基于此,本研究旨在分析血清 NGAL、Cys-C、RBP 在糖尿病肾损伤患者血清中的表达情况,并分析三者对该病的诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 12 月至 2022 年 3 月眉山市人民医院收治的 98 例糖尿病患者的临床资料,根

据患者是否合并肾损伤分成无肾损伤组(50 例)与肾损伤组(48 例),同时回顾性分析同期进行体检的 45 例健康者的临床资料作为健康组。健康组中男性 25 例,女性 20 例;年龄 42~65 岁,平均(55.15±8.98)岁;体质指数(BMI)19~24 kg/m²,平均(22.35±1.10)kg/m²。无肾损伤组患者中男性 27 例,女性 23 例;年龄 44~65 岁,平均(55.34±8.35)岁;BMI 20~24 kg/m²,平均(22.67±1.04)kg/m²;病程 4~10 年,平均(7.34±2.65)年。肾损伤组患者中男性 22 例,女性 26 例;年龄 45~65 岁,平均(56.19±7.49)岁;BMI 19~24 kg/m²,平均(22.41±1.27)kg/m²;病程 5~10 年,平均(8.01±1.96)年。3 组研究对象上述一般资料相比,差异无统计学意义($P>0.05$),组间具有可比性。本研究经院内医学伦理委员会审核批准。

1.2 诊断、纳入及排除标准 所有患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[4]中糖尿病的诊断标准,经血糖检查、75 g 葡萄糖耐量试验证实;肾损伤组患者同时符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》^[5]中关于糖尿病肾损伤的诊断标准,有糖尿病史,连续 3 个月检查,肾小球尿蛋白排泄率(UAE)>20 μg/min,至少连续 2 次尿蛋白>0.5 g/24 h,若上述仍无法确诊,则行肾穿刺活

作者简介: 杨黎,大学本科,主管技师,研究方向:临床检验。

检确诊者。将48例糖尿病肾损伤患者分为早期糖尿病肾病(early diabetic nephropathy, EDN)组(25例)与临床糖尿病肾病(clinical diabetic nephropathy, CDN)组(23例),其中肾脏病理可见小动脉玻璃样变与肾小球结节样变,UAE增高至20~200 μg/min,提示EDN;病理可见K-W结节(肾小球毛细血管袢呈结节样的粉红色玻璃样物质),尿蛋白含量>500 mg/d,或者UAE>200 μg/min,提示CDN^[6]。纳入标准:符合上述诊断标准者;年龄≥18岁者;近3个月内有肾毒性药物应用史者等。排除标准:既往有高血压肾病、原发肾病,或因其他疾病引起的肾脏病史者;有肾脏替代治疗史者;患肿瘤、自身免疫性疾病者等。

1.3 检测方法 无肾损伤组与肾损伤组患者在就诊时采血,健康组在体检时采血。在受试者空腹状态,采集肘静脉血3 mL,离心半径8 cm,离心转速3 000 r/min,离心处理10 min,分离血清,存至-80℃环境备用。经胶乳增强免疫比浊法(试剂盒由上海华臣生物试剂有限公司提供)测定血清NGAL、Cys-C、RBP水平。

1.4 观察指标 ①比较无肾损伤组、肾损伤组、健康组研究对象血清NGAL、Cys-C、RBP水平。②比较EDN组和CDN组患者血清NGAL、Cys-C、RBP水平。③通过受试者工作特征(ROC)曲线评价血清NGAL、Cys-C、RBP对糖尿病肾损伤的诊断价值。

1.5 统计学方法 通过SPSS 20.0统计学软件处理数据,本研究计量资料经S-W法检验均符合正态分布,以($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立t检验,多组间比较采用单因素方差分析;采用ROC曲线分析血清NGAL、Cys-C、RBP对糖尿病肾损伤的诊断价值。以P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 无肾损伤组、肾损伤组、健康组研究对象血清NGAL、Cys-C、RBP水平比较 肾损伤组研究对象血清GAL、Cys-C、RBP水平均高于无肾损伤组和健康组,且无肾损伤组高于健康组,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表1。

2.2 EDN组和CDN组患者血清NGAL、Cys-C、RBP水平比较 CDN组患者血清NGAL、Cys-C、RBP水平均高于EDN组,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表2。

表1 无肾损伤组、肾损伤组、健康组研究对象血清NGAL、Cys-C、RBP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NGAL(ng/mL)	Cys-C(mg/L)	RBP(mg/L)
健康组	45	85.67±5.94	0.73±0.11	37.15±4.67
无肾损伤组	50	131.55±16.85*	1.02±0.28*	51.37±6.98*
肾损伤组	48	280.75±46.28**	1.83±0.37**	79.95±7.65**
F值		591.652	198.256	511.560
P值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与健康组比,*P<0.05;与无肾损伤组比,**P<0.05。NGAL:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;Cys-C:胱抑素C;RBP:视黄醇结合蛋白。

表2 EDN组和CDN组患者血清NGAL、Cys-C、RBP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NGAL(ng/mL)	Cys-C(mg/L)	RBP(mg/L)
EDN组	25	158.23±21.64	1.35±0.14	62.15±2.85
CDN组	23	322.35±23.60	2.73±0.17	95.16±2.01
t值		25.136	30.800	45.995
P值		<0.05	<0.05	<0.05

注:EDN:早期糖尿病肾病;CDN:临床糖尿病肾病。

2.3 血清NGAL、Cys-C、RBP对糖尿病肾损伤的诊断价值 ROC曲线显示,血清NGAL、Cys-C、RBP单独诊断糖尿病肾损伤的曲线下的面积(AUC)分别为0.797、0.776、0.741,NGAL的诊断价值最高,差异均有统计学意义(均P<0.05),见表3、图1。

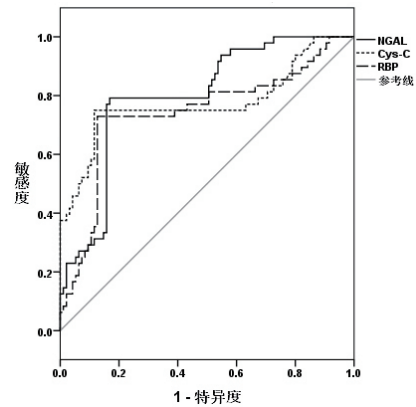


图1 血清NGAL、Cys-C、RBP诊断糖尿病肾损伤的ROC曲线

3 讨论

血糖控制不佳是糖尿病肾损伤的危险因素,高血糖通过使线粒体和内质网的功能紊乱及细胞内信号通路的异常

表3 血清NGAL、Cys-C、RBP对糖尿病肾损伤的诊断价值

指标	截断值	AUC值	标准误	P值	95%CI值	灵敏度(%)	特异度(%)
NGAL(ng/mL)	147.21	0.797	0.039	<0.05	0.721~0.873	79.17	83.16
Cys-C(mg/L)	1.23	0.776	0.048	<0.05	0.682~0.871	75.00	88.42
RBP(mg/L)	55.97	0.741	0.048	<0.05	0.647~0.836	72.92	87.37

注:AUC:曲线下的面积。

激活, 导致多种细胞因子、生长因子及炎症因子的释放, 随后引发一系列反应, 从而使细胞发生氧化应激反应和功能障碍, 使肾细胞产生炎症反应, 促进内皮功能障碍和肾小管间质损伤, 进一步导致间质纤维化和肾小球硬化, 最终导致终末期肾病。此外, 高血糖及其糖毒性使小动脉和微血管发生玻璃样变性和纤维样变性, 并对生长线粒体造成损害, 导致肾小管上皮细胞代谢障碍^[7]。糖尿病肾损伤早期无特异性临床症状, 导致其早期漏诊及误诊率较高。虽然肾活检穿刺的诊断效果良好, 但由于存在侵入性, 故部分患者不耐受, 导致其临床应用受限, 不适宜广泛应用; 而既往通过观察 UAE、尿蛋白等进行诊断, 但部分糖尿病患者在微量白蛋白尿出现之前就发生肾实质损伤, 需连续检测数次才能确诊, 耗费时间较长, 且最常用的血肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN) 肾功能指标并不能区分结构性肾损伤和功能性血流动力学的改变, 从而使患者丧失最佳的治疗时机^[8]。因此, 在糖尿病肾损伤方面需要寻找诊断价值更高的指标, 有利于糖尿病肾损伤的诊断与评估。

随着现代医学对糖尿病和肾脏病等的研究进展, 越来越多的生物化学指标被逐渐发现, 并应用于对疾病的早期诊断。NGAL 是中性粒细胞二级颗粒蛋白之一, 当缺血或毒素等多种有害因素导致肾脏发生损伤时, NGAL 的高表达能够抑制胱天蛋白酶的活化并减轻氧化应激损害, 减少肾小管上皮细胞的凋亡, 从而避免了进一步的肾损伤, 发挥保护肾脏的作用^[9]。Cys-C 是一种低分子量蛋白质, 可经多种有核细胞生成, 经肾小球滤过而不被肾小球分解或重吸收, 能准确反映肾小球滤过率, 当肾小球出现损伤时, 肾小球滤过率改变, Cys-C 在血清内水平急剧增高, 是评估早期肾损伤的理想指标, 并随着病情的加重而逐渐升高^[10]。RBP 为血液中视黄醇 (维生素 A) 的转运蛋白, 主要由肝细胞合成, 受全反式视黄醇刺激并与其进行特异性结合, 主要功能是将肝细胞中视黄醇转至上皮细胞, 其可与甲状腺素结合前蛋白结合, 产生高分子蛋白复合物, 因此不会经肾小球滤过膜滤过。当视黄醇被转运至靶细胞后, 其便游离于机体内, 可快速被肾小球滤过, 且几乎完全被肾近曲小管重吸收而分解为氨基酸。正常情况下, RBP 具有较强稳定性, 不易分解, 但肾近曲小管损伤后, RBP 便不能进行分解排泄, 引起机体 RBP 升高, 因此其可作为反映肾近曲小管损伤的标志, 反映肾脏损害^[11]。本研究结果发现, 与无肾损伤组、健康组相比, 肾损伤组患者的血清 NGAL、Cys-C、RBP 水平升高, 证实 3 者水平异常与患者的肾损伤发生有关。本研究显示, CDN 组患者血清 NGAL、Cys-C、RBP 水平高于 EDN 组, 进一步表明随着肾损伤程度加重, 3 者水平则相应升高。本次研究还显示, 与健康组相比, 无肾损伤组患者的血清 NGAL、Cys-C、

RBP 水平也有所增高, 但低于肾损伤组, 分析其原因可能为, 糖尿病患者存在肾脏炎症反应, 有肾损伤倾向, 但未完全达到肾损伤标准^[12]。

在正常情况下, Cys-C 在机体内的表达处于恒定状态, 并且通过恒定速率释放入血, 昼夜节律对其表达无影响, 其水平不会受到炎症、蛋白摄入、肌肉质量、年龄、性别等影响, 但是会受到患者尿路健康状况、昼夜排泄量等的影响^[13]。RBP 在机体正常情况下的水平相对稳定, 参与血液循环的 RBP 能通过肾小球自由滤过, 在肾脏受损时, 可导致肾血流量下调, 从而致血液循环过程中的 RBP 滤过下降, 引起 RBP 大量蓄积, 致其在血清内呈高表达, 虽然 RBP 可反映肾脏损害, 但其由肝细胞产生, 会受到肝脏疾病的影响^[14]。正常生理状态下, NGAL 在体内呈低水平表达, 当肾脏发生局部缺血或者损伤时, 肾小管上皮会分泌大量的 NGAL, 通过诱导肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡而保护肾脏组织, 免受炎性细胞的损害, 诱导肾小管上皮细胞再生, 即使轻微的肾缺血也可检测到其水平变化, 灵敏度较高, 可预测早期糖尿病肾损伤的发生, 且 NGAL 参与炎症相关的氧化应激、肾纤维化、脂质代谢紊乱等与糖尿病肾脏疾病发生发展有关的病理过程, 因此对于糖尿病肾病具有较高的诊断价值^[15]。本研究通过绘制 ROC 曲线, 提示血清 NGAL、Cys-C、RBP 对糖尿病肾损伤均具有较高的诊断价值, 其中 NGAL 的诊断价值最高。

综上, 血清 NGAL、Cys-C、RBP 可用于糖尿病肾损伤的检测中, 且患者肾损伤越严重, 三者水平越高, 对该病具有一定的诊断价值, 其中 NGAL 的诊断价值最高, 值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 向瑞, 李振江. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在急性肾损伤中的研究进展和应用评价 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(1): 84-86.
- [2] 王焕, 崔凯, 尤冠巧, 等. 血骨桥蛋白和胱抑素 C 联合检测在危重症急性肾损伤患者预后中的价值 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2022, 23(3): 238-240.
- [3] 王乐, 韩继斌, 高小娟, 等. 视黄醇结合蛋白与 β_2 微球蛋白联合检测对早期急性肾损伤的诊断价值 [J]. 山东医药, 2022, 62(7): 64-67.
- [4] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南 [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [6] 杜兴旭, 赵维彦. 糖尿病肾病的诊断和治疗 [M]. 长春: 吉林科学技术出版社, 2012: 125.

•糖尿病并发症专题

中西医结合治疗糖尿病肾病血液透析患者 对其内瘘血管的影响及护理分析

黄菊礼, 杨红菊, 曹毓*

(南通市海门区中医院血透室, 江苏 南通 226100)

摘要: **目的** 探讨中西医结合治疗联合常规护理对糖尿病肾病血液透析患者内瘘血流量、血管内径的影响, 以期为临床糖尿病肾病患者的治疗提供参考依据。**方法** 回顾性分析2019年1月至2021年6月南通市海门区中医院收治的78例糖尿病肾病进行血液透析患者的临床资料, 根据患者治疗方式不同分为A组与B组, 各39例。A组患者采用局部多磺酸粘多糖乳膏涂抹治疗, B组患者采用中药熏洗+多磺酸粘多糖乳膏涂抹治疗, 两组患者均治疗8周, 治疗期间均实施常规护理。比较两组患者皮下血肿消失时间、疼痛消失时间, 治疗前与治疗2、4、8周后内瘘血流量、静脉血管内径、内瘘硬结面积, 以及治疗期间内瘘并发症发生情况。**结果** B组患者皮下血肿消失时间、疼痛消失时间均显著短于A组; 与治疗前比, 治疗2、4、8周后两组患者内瘘血流量均显著增快, 且B组显著快于A组, 静脉血管内径均显著增大, B组显著大于A组, 而内瘘硬结面积均显著缩小, B组显著小于A组(均 $P<0.05$)。治疗期间两组患者内瘘并发症总发生率经比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 中西医结合治疗同时联合护理干预, 可缩短糖尿病肾病血液透析患者内瘘疼痛与血肿消失时间, 增加内瘘血流量, 扩大静脉血管内径, 同时缩小内瘘硬结面积, 安全性良好。

关键词: 糖尿病肾病; 血液透析; 多磺酸粘多糖乳膏; 中药熏洗; 内瘘血流量; 血管内径; 护理干预

中图分类号: R587.2

文献标识码: A

文章编号: 2096-3718.2022.21.0031.04

糖尿病肾病是糖尿病引起的一种并发症, 也是导致患者肾衰竭的主要原因之一。目前临床上对于糖尿病肾病的治疗多以药物为主, 在终末期需要肾脏替代疗法, 最为典型治疗方法是血液透析, 然而连续的血液透析治疗会使动静脉内瘘产生内瘘皮下血肿和疼痛等并发症, 故需对内瘘并发症进行积极有效的预防和治疗, 以保持血管通路通畅。多磺酸粘多糖乳膏可迅速穿透皮肤, 作用于血液

凝固的地方, 促进局部血液循环, 但有患者出现皮肤反应或接触性皮炎^[1]。而中医认为糖尿病肾病属于“脾肾两虚”“气阴两虚”范畴, 内瘘反复穿刺, 局部出现气滞血瘀, 经脉失养, 中药泡内瘘可活血化瘀、疏通经络, 中西医结合治疗可达到较好的治疗效果^[2]。在治疗期间部分患者认为只需接受血液透析就能达到消除代谢废物的目的, 并未注意饮食方面, 导致病情加剧, 故治疗期间对患者实

作者简介: 黄菊礼, 大学本科, 副主任护师, 研究方向: 临床护理。

通信作者: 曹毓, 大学本科, 主治中医师, 研究方向: 血液透析。E-mail: 2261798854@qq.com

[7] 王依屹, 张珏, 鲁传翠, 等. 血清 NGAL、Cys C 和尿 NAG 联合检测在糖尿病肾病诊断中的临床意义 [J]. 检验医学, 2015, 30(11): 1096-1099.

[8] 孙晨思, 李海琦, 刘波. 生物标志物在糖尿病肾病早期诊断中的应用研究进展 [J]. 新乡医学院学报, 2022, 39(2): 197-200.

[9] 胡广梅, 蒋金良, 丁睿. 急性肾损伤患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白动态变化及意义 [J]. 中国卫生检验杂志, 2022, 32(6): 735-737, 746.

[10] 肖琛. 血清 Cys-C、NT-proBNP、CRP、NGAL、RBP 和 ET-1 水平对妊娠急性肾损伤的预测价值 [J]. 山东医药, 2020, 60(22): 79-81.

[11] 杨栋民, 陈洪波, 刘占民, 等. 胱抑素 C、视黄醇结合蛋白、游离脂肪酸与 2 型糖尿病肾病发生发展的相关性研究 [J]. 标记免疫

分析与临床, 2020, 27(6): 1022-1025, 1032.

[12] 詹颖, 张华, 闫福堂, 等. 血清 NGAL 与 Cr、BUN、RBP、Cys-C 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用 [J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 100-103.

[13] 朱文芳, 沈建军, 韩双, 等. 血清 NGAL、Cys-C、RBP 联合检测对糖尿病肾损伤早期诊断的临床意义 [J]. 海南医学, 2017, 28(19): 3169-3171.

[14] 徐刚. 尿蛋白与尿肌酐的比值、 β_2 微球蛋白及视黄醇结合蛋白联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值 [J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(21): 86-89.

[15] 董喜环. 血清 NGAL、CysC、RBP 及 MMP-2 联合检测对糖尿病肾病的诊断价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(14): 1965-1967.