

· 论著 ·

血清CysC、补体C1q、KIM-1在糖尿病肾病中的表达及其早期诊断价值

郑林星*

福州市长乐区人民医院检查科(福建 福州 350200)

【摘要】目的 探讨血清胱抑素C(CysC)、补体C1q及肾脏损伤因子-1(KIM-1)在糖尿病肾病(DN)中的表达及早期诊断价值。方法 选取我院2型糖尿病(T2DM)患者85例(2021年3月~2022年10月)作为研究对象,尿微量白蛋白排泄率(UAER)≥30 mg/24 h为DN组(n=44),UAER<30 mg/24 h为单纯T2DM组(n=41);另取本院同期健康体检者52例为健康组。分别检测3组血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平,Logistic回归分析血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平与DN的关系,并比较联合诊断、单独诊断价值。结果 DN组、单纯T2DM组血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平较健康组高,且DN组血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平较单纯T2DM组高($P<0.05$);经Logistic回归分析,结果表明,血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平升高均是DN发生的危险因素($P<0.05$);联合诊断灵敏度高于单独CysC、补体C1q及尿KIM-1诊断($P<0.05$);CysC、补体C1q、尿KIM-1联合诊断的AUC值0.871大于单一指标诊断($P<0.05$)。结论 DN患者血清CysC、补体C1q及尿KIM-1表达异常升高,联合检测其水平具有较高灵敏度,可为临床早期筛查DN提供可靠依据。

【关键词】糖尿病肾病;胱抑素C;肾脏损伤因子-1;补体C1q;诊断价值

【中图分类号】R587.2

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.8.036

Expression of Serum CysC, Complement C1q and KIM-1 in Diabetic Nephropathy and Their Value in Early Diagnosis

ZHENG Lin-xing*

Department of Clinical Laboratory, Fuzhou Changle District People's Hospital, Fuzhou 350200, Fujian Province, China

Abstract: Objective To investigate the expression of serum cystatin C (CysC), complement C1q and kidney damage factor-1 (KIM-1) in diabetic nephropathy (DN) and its value in early diagnosis. **Methods** A total of 85 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in our hospital from March 2021 to October 2022 were selected as the study subjects. Urinary microalbumin excretion rate (UAER) ≥30 mg/24 h was in the DN group (n=44), and UAER < 30 mg/24 h was in the simple T2DM group (n=41). In addition, 52 healthy persons in our hospital during the same period were selected as healthy group. The serum CysC, complement C1q and urine KIM-1 levels of the 3 groups were detected, and the relationship between serum CysC, complement C1q and urine KIM-1 levels and DN was analyzed by Logistic regression, and the value of combined diagnosis and single diagnosis was compared. **Results** The serum CysC, complement C1q and urine KIM-1 levels in DN group and T2DM group were higher than those in healthy group, and the serum CysC, complement C1q and urine KIM-1 levels in DN group were higher than those in T2DM group ($P<0.05$). Logistic regression analysis showed that increased levels of serum CysC, complement C1q and urine KIM-1 were risk factors for DN ($P<0.05$). The sensitivity of combined diagnosis was higher than that of CysC, complement C1q and urine KIM-1 alone ($P<0.05$). The AUC value of 0.871 in the combined diagnosis of CysC, complement C1q and urine KIM-1 was higher than that in the single diagnosis ($P<0.05$). **Conclusion** The expression of CysC, complement C1q and urine KIM-1 in patients with DN is abnormally elevated. The combined detection of these levels is highly sensitive and can provide reliable basis for early clinical screening of DN.

Keywords: Diabetic Nephropathy; Cystatin C; Kidney Injury Factor-1; Complement C1q; Diagnostic Value

2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)是一种全身性慢性内分泌疾病,病情不断进展可引发糖尿病足、视网膜病变、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)等多系统、器官并发症,严重危害患者健康及生存质量^[1]。其中DN是最常见慢性肾病、肾衰竭原因,随T2DM患病人数增加, DN发生率呈逐年升高趋势,因其早期无特异性症状,易出现误诊耽误病情,故如何迅速、准确诊断DN是现阶段临床研究重点^[2]。肾脏损伤因子-1(KIM-1)、胱抑素C(CysC)是目前研究较多的肾损伤标志物,能客观反映肾损害程度^[3]。补体C1q在炎症反应调节、自身耐受维持方面起到关键作用,有研究表明, T2DM发生、进展过程与C1q密切相关,且多种肾病中其亦有明显变化^[4]。但三者联合检测诊断早期DN的应用价值目前仍鲜有报道。基于此本研究选取我院T2DM患者85例,旨在分析血清CysC、补体C1q及KIM-1表达及其对早期DN的诊断价值。报告如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选取2021年3月~2022年10月我院85例T2DM患者。

纳入标准:符合《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[5]中T2DM诊断标准,空腹血糖≥7.0 mmol/L,随机血糖≥11.1

mmol/L,且存在典型T2DM“三多一少”症状;年龄30~70岁,依从性好;近3个月无肾毒性药物服用史、无酮症酸中毒、高血压、肾病史。排除标准:1型糖尿病或其他原因所致肾损伤;合并严重感染、器官疾病、内分泌代谢疾病、恶性肿瘤、免疫系统病;合并酒精依赖、药物滥用史;合并妊娠期、哺乳期女性。根据尿微量白蛋白排泄率(UAER)分组, DN组UAER≥30 mg/24 h,单纯T2DM组UAER<30 mg/24 h。其中DN组44例,24例男,20例女,糖尿病病程1~13年,平均(7.12±2.74)年,年龄34~68岁,平均(51.38±8.13)岁,体质指数(BMI)19~28 kg/m²,平均(23.68±2.01)kg/m²;单纯T2DM组41例,22例男,19例女,糖尿病病程2~12年,平均(6.85±2.32)年,年龄32~67岁,平均(49.79±8.50)岁, BMI 20~27 kg/m²,平均(23.24±1.42)kg/m²。另取本院同期健康体检者52例为健康组,28例男,24例女,年龄33~69岁,平均(50.64±8.72)岁, BMI 19~27 kg/m²,平均(23.35±1.70)kg/m²。3组一般资料(性别、年龄、BMI)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 (1)禁食8 h,次日清晨取3组3mL空腹静脉血,离心(3000 r/min, 10 min),分离血清,采用透射比浊法检测血清补体C1q水平,试剂盒由上海邦景实业有限公司提供;通过免疫增

【第一作者】郑林星,男,副主任技师,研究方向:临床检验。E-mail: zj19870921@163.com

【通讯作者】郑林星

强比浊法测定血清CysC水平,试剂盒由武汉默沙克生物科技有限公司提供。(2)取晨尿3mL,通过酶联免疫吸附试验检测尿KIM-1水平,试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司。以上操作均通过全自动生化分析系统(雅培C16000)进行检测。

1.3 观察指标 (1)比较3组血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平。(2)单因素分析年龄、性别、BMI、糖尿病病程、血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平与DN的关系。(3)多因素分析年龄、性别、BMI、糖尿病病程、血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平与DN的关系。(4)分析血清CysC、补体C1q及尿KIM-1联合诊断、单独诊断结果。

1.4 统计学方法 采用SPSS(25.0 for Windows)统计软件对数据分析,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用SNK-q检验,计数资料以例数(百分率)描述,采用 χ^2 检验,Logistic回归进行多因素回归分析;受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线分析诊断价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平 DN组、单纯T2DM组血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平高于健康组,且DN组血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平高于单纯T2DM组($P<0.05$),见表1。

2.2 单因素分析 单纯T2DM组性别、年龄、BMI、糖尿病病程与DN组比较,差异无统计学差异($P>0.05$);2组血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平对比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 多因素分析 以是否发生DN为因变量(赋值:未发生=0,发生=1),以血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平为自变量(赋值:具体值);经Logistic回归分析,结果表明,血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平升高均是DN发生的危险因素($P<0.05$),见表3。

2.4 诊断结果 以单纯T2DM组数据作为阴性样本,以DN组数据作为阳性样本,绘制CysC、补体C1q、尿KIM-1单独及联合诊断DN发生的ROC,结果显示,三者联合诊断的AUC值大于单一指标诊断($P<0.05$),见表4。

表1 血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平(mg/L)

组别	n	CysC	补体C1q	尿KIM-1
DN组	44	1.82±0.63	185.78±16.34	7.62±1.25
单纯T2DM组	41	1.25±0.54	174.67±13.85	5.98±1.03
健康组	52	0.96±0.40	165.23±10.97	4.43±0.64
F		32.580	26.663	124.619
P		<0.001	<0.001	<0.001

表2 单因素分析

一般资料	单纯T2DM组(n=41)	DN组(n=44)	t/ χ^2	P
性别				
男	22(53.66)	24(54.55)	0.007	0.935
女	19(46.34)	20(45.45)		
年龄(岁)	49.79±8.50	51.38±8.13	0.881	0.381
BMI(kg/m ²)	23.24±1.42	23.68±2.01	1.158	0.250
糖尿病病程(年)	10.85±2.32	11.82±2.74	1.755	0.083
CysC(mg/L)	1.25±0.54	1.82±0.63	4.463	<0.001
补体C1q(mg/L)	174.67±13.85	185.78±16.34	3.369	0.001
尿KIM-1(mg/L)	5.98±1.03	7.62±1.25	6.574	<0.001

表3 Logistic回归分析

影响因素	β	S.E	Wald χ^2	P	OR	95%CI
CysC	0.688	0.312	4.862	0.015	1.990	1.243~3.185
补体C1q	1.910	0.534	12.799	<0.001	6.756	4.365~10.457
尿KIM-1	1.473	0.632	5.430	0.003	4.361	2.635~7.218

表4 诊断结果

指标	AUC	95%CI	χ^2	P	截断值	敏感度	特异度
CysC	0.799	0.721~0.865	5.778	<0.001	>1.32 mg/L	74.00	65.82
补体C1q	0.781	0.693~0.872	6.438	<0.001	>177.86 mg/L	72.00	73.01
尿KIM-1	0.792	0.715~0.844	5.368	<0.001	>6.28 mg/L	77.48	70.13
联合	0.871	0.751~0.932	10.425	<0.001		86.00	70.13

3 讨论

DN是T2DM常见微血管并发症之一,同时亦是导致终末肾病的重要病因,相关数据表明,约20%~40%的T2DM患者可继发性肾脏病,且病情长期进展,可发展成尿毒症,威胁患者生命安全^[6]。故探求一种快捷、方便、安全的检测方法,能早期准确诊断DN显得尤为重要。

近年有关DN的研究主要集中在相关危险因素及微血管病理生理改变层面,尽管具有一定临床指导价值,但DN发病机制复杂,仍需继续完善相关机制^[7-8]。有学者研究中发现, DN患者存在血清CysC、尿KIM-1水平升高情况,且随病情改善,二者呈降低趋势^[9]。据此推测,血清CysC、尿KIM-1水平变化可能与DN发生发展有关,或可为临床完善诊断机制提供参考。本研究发现,糖尿病患者血清CysC、尿KIM-1水平升高,且DN患者升高更显著。CysC作为分泌性蛋白质,在人体体液中分布广泛,但肾脏是其唯一清除脏器,若肾脏出现损害,其对CysC清除能力随之降低,可直接引起外周血CysC集聚;KIM-1是由T细胞免疫球蛋白黏蛋白基因家族成员编码的一种I型跨膜糖蛋白,其主要生理作用之一是参与肾脏缺血损伤后修复过程^[10]。2002年KIM-1首次被应用于急性肾损伤检测的生物标志物,正常情况, KIM-1在肾组织中无表达,但肾脏缺血或毒性损伤后, KIM-1可快速大量表达,表现尿KIM-1水平升高^[11]。上述推测得到印证,说明血清CysC、尿KIM-1或可应用于早期DN的诊断。但DN的发生发展还涉及炎症反应、免疫等过程,血清CysC、尿KIM-1在DN诊断中尽管具有较高特异性,但仍难免存在片面性。补体C1q属于补体C1亚基之一,在调控免疫细胞,人体炎症反应、免疫耐受维持中发挥关键作用,正常情况下,补体C1q激活能清除凋亡细胞、免疫复合物、凋亡小体,促使人体免疫应答维持平衡,而补体C1q发生功能障碍,人体将难以维持稳态^[12]。相关研究发现, DN患者血清补体C1q水平升高^[13]。本研究也发现, DN患者血清补体C1q水平变化与血清CysC、尿KIM-1水平变化相似,血清CysC、补体C1q及尿KIM-1水平与DN发生有关,提示三者或可从肾损害及免疫、炎症多个层面为临床完善DN早期诊断提供补充。继续分析发现, CysC、补体C1q、尿KIM-1联合诊断DN的AUC值0.871高于单独诊断($P<0.05$),说明上述指标联合可作为DN早期诊断的有力补充。

综上, DN患者血清CysC、补体C1q、尿KIM-1表达明显升高,三者联合诊断对早期DN具有较高敏感度,利于临床早期治疗,延缓病情进展。

参考文献

[1] 刘玮,应长江,李伟. 血糖波动对2型糖尿病肾病患者胱抑素C和尿 $\alpha 1$ 微球蛋白的影响及其相关性[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(4): 747-752.
[2] 陈国新, 中学基, 陈二洪. 5项指标联合检测在2型糖尿病早期急性肾损伤中的诊断价值及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(7): 891-894.
[3] 董莉娟, 牛奔, 马丽, 等. 尿MCP-1、KIM-1及血清CysC用于2型糖尿病相关肾病的临床诊断价值[J]. 河北医药, 2019, 41(1): 37-41.
[4] Chikazawa M, Shibata T, Hatasa Y, et al. Identification of C1q as a binding protein for advanced glycation end products[J]. Biochemistry, 2016, 55(3): 435-446.
[5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409.
[6] 李鑫, 范秋灵, 汪旭, 等. 2型糖尿病和糖尿病肾病患者血清微小RNA-148b-3p的水平变化及意义[J]. 中华肾脏病杂志, 2018, 34(5): 348-354.
[7] 冯庆春, 卢丙艳. 2型糖尿病肾病危险因素分析[J]. 实用糖尿病杂志, 2018, 14(2): 22-23.
[8] 郭宏林, 黄山, 洪燕英. 血清补体C1q与狼疮肾炎及糖尿病肾病的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(12): 1360-1361, 1379.
[9] 丁花枝, 于雪梅. 黄葵胶囊联合缬沙坦用于早期糖尿病肾病对血清Vaspin、NGAL和Kim-1水平的影响[J]. 河北医药, 2019, 41(1): 78-81.
[10] 张玉梅, 赵晓雯, 刘慧. 糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸、胱抑素C和尿 $\beta 2$ 微球蛋白水平与肾功能指标的关系[J]. 中华高血压杂志, 2018, 26(9): 879-882.
[11] 孙蔚蔚, 朱建锋, 杨业平, 等. 尿肾损伤分子-1检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2018, 28(7): 821-823.
[12] 陆德川, 缪从庆, 孟信龙. 血清补体C1q与2型糖尿病肾病尿微量白蛋白的相关性研究[J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42(3): 214-217.
[13] 安超, 卢艳敏, 张颖, 等. 血清补体C1q/肿瘤坏死因子相关蛋白3水平对糖尿病肾病代谢参数的影响及其诊断价值研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(26): 3303-3310.

(收稿日期: 2023-04-25)

(校对编辑: 翁佳鸿)