

血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值

曲芳

作者单位: 261500 山东高密, 高密市人民医院检验科

通信作者: 曲芳, Email: 13793697295@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.04.010

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测在 2 型糖尿病早期肾损伤诊断中的应用价值。**方法** 从 2021 年 7 月—2023 年 6 月在高密市人民医院就诊的老年 2 型糖尿病患者中选择 118 例糖尿病肾病患者和 65 例单纯 2 型糖尿病患者, 分别纳入糖尿病肾病组和单纯糖尿病组; 另外选择同期在该院接受体检的 100 例健康体检者纳入健康对照组。采用胶乳免疫比浊法检测血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白, 比较各组上述指标水平差异。以临床确诊结果作为“金标准”(将糖尿病肾病患者作为阳性对照, 将单纯糖尿病患者作为阴性对照), 比较血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测对糖尿病肾病的诊断结果, 采用 Kappa 检验分析血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测所得诊断结果与“金标准”的一致性。**结果** 糖尿病肾病组的血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平均显著高于单纯糖尿病组和健康对照组, 差异均有统计学意义[胱抑素 C(mg/L): 1.79 ± 0.42 比 1.23 ± 0.30 、 0.58 ± 0.19 ; $\beta 2$ -微球蛋白(mg/L): 2.57 ± 0.61 比 1.89 ± 0.54 、 1.14 ± 0.35 ; 均 $P < 0.05$], 且单纯糖尿病组的血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平均显著高于健康对照组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白单独检测诊断糖尿病肾病的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值比较差异均无统计学意义(敏感度: 89.83% 比 88.98%; 特异度: 83.08% 比 86.15%; 准确度: 87.43% 比 87.98%; 阳性预测值: 90.60% 比 92.11%; 阴性预测值: 81.82% 比 81.16%; 均 $P > 0.05$); 血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白单独检测的诊断结果与“金标准”的一致性均达到高度一致(κ 值分别为 0.834、0.802)。**结论** 糖尿病肾病患者普遍存在血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平异常增高情况, 两项指标检验对糖尿病肾病具有良好的早期辅助诊断作用。

【关键词】 糖尿病肾病; 生化检验; 胱抑素 C; $\beta 2$ -微球蛋白

Application value of serum cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin detection in early diagnosis of diabetic nephropathy

Qu Fang. Department of Clinical Laboratory, Gaomi People's Hospital, Gaomi 261500, Shandong, China

Corresponding author: Qu Fang, Email: 13793697295@163.com

【Abstract】 Objective To explore the application value of serum cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin detection in diagnosis of early renal injury in type 2 diabetes mellitus. **Methods** From July 2021 to June 2023, the 118 patients with diabetic nephropathy and 65 patients with simple type 2 diabetes mellitus were selected from the elderly patients with type 2 diabetes mellitus admitted in Gaomi People's Hospital, and were respectively included in diabetic nephropathy group and simple diabetes group. Additionally, 100 healthy individuals undergoing physical examinations at the hospital during the same period were selected and included in healthy control group. The latex immunoturbidimetric method was used to detect serum cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin, and the detection results of three groups were compared. The clinical diagnosis results were taken as "gold standard" (the patients with diabetic nephropathy were taken as positive control, and the patients with type 2 diabetes mellitus were taken as negative control), the diagnosis results of serum cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin for diabetic nephropathy were compared. The consistency between the diagnostic results of serum cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin detection and "gold standard" was analyzed using Kappa test. **Results** The levels of serum cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin in diabetic nephropathy group were higher than those in simple diabetes group and healthy control group, and the differences were statistically significant [cystatin C (mg/L): 1.79 ± 0.42 vs. 1.23 ± 0.30 , 0.58 ± 0.19 ; $\beta 2$ -microglobulin (mg/L): 2.57 ± 0.61 vs. 1.89 ± 0.54 , 1.14 ± 0.35 ; all $P < 0.05$], and the levels of serum cystatin C and $\beta 2$ -microglobulin in simple diabetes group were higher than those in healthy control group, with statistically significant differences (both $P < 0.05$). There were no

statistically significant differences in sensitivity, specificity, accuracy, positive predictive value and negative predictive value of independent detection of serum cystatin C and β 2-microglobulin for the diagnosis of diabetic nephropathy (sensitivity: 89.83% vs. 88.98%; specificity: 83.08% vs. 86.15%; accuracy: 87.43% vs. 87.98%; positive predictive value: 90.60% vs. 92.11%; negative predictive value: 81.82% vs. 81.16%; all $P > 0.05$). The diagnostic results of serum cystatin C and β 2-microglobulin tested separately were highly consistent with the "gold standard" (κ values were 0.834 and 0.802, respectively). **Conclusions** The abnormal increase of serum cystatin C and β 2-microglobulin levels is common in patients with diabetic nephropathy. The detection of two indicators has a good auxiliary diagnostic value in early diabetic nephropathy.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Biochemical testing; Cystatin C; β 2-microglobulin

2 型糖尿病是临床上常见的慢性基础疾病,主要发生于老年人群中,发病后病程较长,易出现多种并发症,对患者健康和生命安全造成严重危害^[1-2]。糖尿病肾病是 2 型糖尿病患者最常发生的并发症之一,主要是由于患者的长期高血糖状态累及肾脏引发肾脏病变,患者肾功能受到损伤,从而增加死亡的风险^[3-4]。

尽早诊断糖尿病肾病是及时采取治疗措施的关键,但 2 型糖尿病患者在早期肾损伤阶段常缺乏明显症状,临床上通常依靠生化检验指标对其进行辅助诊断^[5-7]。本研究探讨血清胱抑素 C 和 β 2-微球蛋白检测在 2 型糖尿病患者早期肾损伤诊断中的应用价值,选择 2021 年 7 月—2023 年 6 月在高密市人民医院就诊的 118 例糖尿病肾病患者、65 例单纯 2 型糖尿病患者和 100 例健康体检者作为研究对象,对 3 组受检者血清胱抑素 C 和 β 2-微球蛋白检验结果进行分析,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象与分组 从 2021 年 7 月—2023 年 6 月本院收治的老年 2 型糖尿病患者中选择 118 例糖尿病肾病患者、65 例单纯 2 型糖尿病患者作为研究对象,分别纳入糖尿病肾病组和单纯糖尿病组;另外在同期于本院参加健康体检的人群中选择体检无异常的 100 例健康体检者纳入健康对照组。

1.1.1 纳入标准 ① 糖尿病肾病组患者经症状及病史了解、血糖监测、肾功能检查、肾脏影像学检查,确诊为糖尿病肾病;② 单纯糖尿病组患者均确诊为 2 型糖尿病且未发生肾损伤;③ 健康对照组受检者经全身体检未发现异常;④ 年龄 ≥ 60 岁;⑤ 意识清楚,能配合检查。

1.1.2 排除标准 ① 合并其他慢性基础病;② 在检查前 1 周内服用过可影响生化检验结果的药物;③ 认知功能存在异常。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并经

本院医学伦理委员会审批(审批号:20240103),所有检测均获得过受检者或家属的知情同意。

1.2 仪器与试剂 AU 5800 全自动生化分析仪购自贝克曼库尔特(美国)股份有限公司;胱抑素 C 检测试剂盒(胶乳免疫比浊法)购自北京赛诺浦生物技术有限公司; β 2-微球蛋白检测试剂盒(胶乳免疫比浊法)购自贝克曼库尔特(美国)股份有限公司。

1.3 研究方法 采集所有受检者空腹外周静脉血液样本 3 mL,保存于血清管中。使用离心机对采集的血液样本进行离心处理,参数设置为离心速度 3 000 r/min、离心半径 10 cm、离心力 900 g,持续离心 10 min 后获取血清作为生化检验标本。采用全自动生化分析仪进行胱抑素 C 和 β 2-微球蛋白检测,血清胱抑素 C 的检测方法采用透射比浊法,正常参考值范围为 0.59 ~ 1.13 mg/L;血清 β 2-微球蛋白检测方法采用免疫比浊法,正常参考值范围为 1.03 ~ 1.80 mg/L。

1.4 观察指标 ① 比较各组受检者的血清胱抑素 C 和 β 2-微球蛋白生化检验结果,以临床确诊结果作为参照,以单纯糖尿病组患者作为阴性对照,以糖尿病肾病组患者作为阳性对照,比较血清胱抑素 C 和 β 2-微球蛋白检测结果;② 两项指标检测数值超过正常参考值范围即可判定为阳性,计算敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值;③ 分析血清胱抑素 C 和 β 2-微球蛋白检测结果与临床确诊结果的一致性。

1.5 统计学分析 应用 SPSS 22.0 软件对本研究获取的数据进行统计学分析。计量资料符合正态分布以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。使用 Kappa 检验对采用不同方法所得诊断结果的一致性进行分析, $\kappa < 0.4$ 则两种方法诊断结果的一致性为低度, $0.4 \leq \kappa < 0.7$ 则一致性为中度, $\kappa \geq 0.7$ 则一致性为高度。

2 结果

2.1 一般资料 3 组受检者的性别、年龄等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),证实各组一般资料的均衡性良好,有可比性。见表 1。

表 1 各组的一般资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁)	
		男性	女性	范围	均数($\bar{x} \pm s$)
糖尿病肾病组	118	72	46	60~85	72.08 ± 4.23
单纯糖尿病组	65	40	25	60~86	72.19 ± 4.05
健康对照组	100	62	38	60~89	72.31 ± 4.16
χ^2/F 值		0.022		0.174	
P 值		0.989		0.862	

2.2 各组受检者生化检验指标水平比较 糖尿病肾病组的血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平均显著高于单纯糖尿病组和健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),且单纯糖尿病组的血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平均显著高于健康对照组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组受检者血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白水平比较

组别	例数(例)	胱抑素 C (mg/L)	$\beta 2$ -微球蛋白 (mg/L)
糖尿病肾病组	118	1.79 ± 0.42	2.57 ± 0.61
单纯糖尿病组	65	1.23 ± 0.30 ^a	1.89 ± 0.54 ^a
健康对照组	100	0.58 ± 0.19 ^{ab}	1.14 ± 0.35 ^{ab}

注:与糖尿病肾病组比较,^a $P < 0.05$;与单纯糖尿病组比较,^b $P < 0.05$

2.3 血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测对糖尿病肾病的诊断结果比较 对糖尿病肾病开展诊断时,以单纯糖尿病组患者作为阴性对照,以糖尿病肾病组患者作为阳性对照,血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测的临床诊断结果见表 3。

两项指标单独检测的敏感度、特异度、准确度、阳性预测值、阴性预测值比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 4。

表 3 血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测结果与临床诊断结果比较

指标		临床确诊结果(例)		
		阳性	阴性	合计
胱抑素 C	阳性	106	11	117
	阴性	12	54	66
	合计	118	65	183
$\beta 2$ -微球蛋白	阳性	105	9	114
	阴性	13	56	69
	合计	118	65	183

表 4 血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测诊断糖尿病肾病的效能指标比较

检测指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
胱抑素 C	89.83	83.08	87.43	90.60	81.82
$\beta 2$ -微球蛋白	88.98	86.15	87.98	92.11	81.16
χ^2 值	0.045	0.236	0.025	0.166	0.010
P 值	0.832	0.627	0.874	0.684	0.922

血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白单独检测所得诊断结果与“金标准”的一致性均达到高度一致, κ 值分别为 0.834、0.802。

3 讨论

由于 2 型糖尿病患者病程较长,患者血糖长期处于较高水平,血管内血液黏稠度增高,血流阻力增大,易影响到肾脏血供,进而引发糖尿病肾病^[8-9],而糖尿病肾病是导致 2 型糖尿病患者死亡的重要原因,患者肾功能处于进行性损伤状态,随着病情进展,肾功能损伤持续加重,甚至发展为终末期肾病,对患者的生命安全构成严重威胁^[10-12]。为改善糖尿病肾病患者的预后,临床主张尽早对 2 型糖尿病患者的肾损伤予以明确诊断,以便及时采取有效的治疗措施。

在 2 型糖尿病患者肾损伤发生的早期阶段往往缺乏明显的影像学征象,因此漏检率较高,临床上通常会采用实验室指标检测进行辅助诊断^[13-14]。生化检验指标是糖尿病肾病诊断中常用的实验室指标,以血清胱抑素 C、 $\beta 2$ -微球蛋白较为常用。其中胱抑素 C 主要在有核细胞中生成,在健康人体中,胱抑素 C 主要经由肾脏代谢,通常会穿过肾小球滤过膜,在肾近曲小管完成重吸收,导致人体血液中的胱抑素 C 含量极低。而一旦肾脏组织受损,即使是轻微的肾损伤也会导致肾小球滤过膜的通透性降低,胱抑素 C 无法自由穿过肾小球滤过膜,导致肾近曲小管对胱抑素 C 的重吸收比例下降,更多的胱抑素 C 无法经肾脏代谢而进入血液中,致使血清胱抑素 C 水平急剧上升。胱抑素 C 还会参与血管炎症病变过程,从而加重糖尿病肾病患者的肾脏炎症反应^[15-17]。

通常在健康成年人的血清中分布的小分子蛋白含量极低,当人体内的肾脏组织受到损伤,血清中分布的小分子蛋白会明显增多, $\beta 2$ -微球蛋白作为小分子球蛋白,主要经由肾小球滤过,99.9% 的 $\beta 2$ -微球蛋白会在肾小管被重吸收,进入血清的 $\beta 2$ -微球蛋白含量通常极低,但当人体肾功能受损后, $\beta 2$ -

微球蛋白穿过肾小球的难度增高,在肾小管重吸收的 $\beta 2$ -微球蛋白比例明显下降,导致更多的 $\beta 2$ -微球蛋白进入血液中,致使血清中的 $\beta 2$ -微球蛋白比例明显增高,该指标可反映人体肾小球滤过功能的受损程度^[18-20]。

本研究为探讨血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测对早期糖尿病肾病的诊断价值,以上述两种常用指标作为研究指标,经检测和分析结果表明,血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白从高至低依次为糖尿病肾病组、单纯糖尿病组、健康对照组,差异均有统计学意义,表明糖尿病肾病患者发病后普遍存在血清胱抑素 C、 $\beta 2$ -微球蛋白水平上升,进行血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检验可反映 2 型糖尿病患者的肾功能受损程度。

本研究结果显示,对糖尿病肾病患者开展诊断时,血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白在单独检测时得出的诊断敏感度、特异度、准确度、阳性预测值及阴性预测值比较差异均无统计学意义,两项指标单独检测的诊断结果均与“金标准”结果保持高度一致,表明血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白检测均可对糖尿病肾病予以准确诊断,应用价值较高,建议在糖尿病肾病早期诊断中以胱抑素 C、 $\beta 2$ -微球蛋白这两项指标作为生化检验的主要指标,以辅助诊断糖尿病患者早期肾损伤。

综上所述,糖尿病肾病患者普遍存在血清胱抑素 C、 $\beta 2$ -微球蛋白表达异常增高,该两项指标检测对糖尿病肾病的早期诊断具有良好的辅助作用。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 杨超,何萍.血清胱抑素 C、尿 $\beta 2$ -微球蛋白和尿转铁蛋白对糖尿病肾病的预测价值[J].中国医科大学学报,2022,51(11):1026-1030. DOI: 10.12007/j.issn.0258-4646.2022.11.013.
- 2 李瑞丰,郭兆安.足细胞自噬与内质网应激在糖尿病肾脏疾病中的作用[J].中华危重病急救医学,2022,34(2):221-224. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210712-01044-1.
- 3 GHARIB A F, ASKARY A E, ALMEHMADI M, et al. Vitamin D and hypoxia-inducible factor (HIF-1 α) serum levels as markers for progression of nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. Clin Lab, 2022, 68 (4): 732-742. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2021.210540.
- 4 鲍瀛.血清 C 肽与 $\beta 2$ -微球蛋白联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的应用价值[J].医疗装备,2021,34(18):39-40. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2376.2021.18.019.
- 5 林红梅,余利丹,王龙海,等.血清糖化血红蛋白及总胆红素水

- 平与老年 2 型糖尿病患者早期肾损伤的相关性分析[J].老年医学与保健,2022,28(1):158-162. DOI: 10.3969/j.issn.1008-8296.2022.01.033.
- 6 周红军,许珊珊,杨铭.2 型糖尿病肾病患者血清肌酐酶-1、 $\beta 2$ -微球蛋白水平及其与肾功能的关系[J].分子诊断与治疗杂志,2022,14(6):945-948. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2022.06.012.
- 7 陈廷洪.糖脂代谢指标及尿微量白蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].实用检验医师杂志,2022,14(3):245-248. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.006.
- 8 ROOINTAN A, GHEISARI Y, HUDKINS K L, et al. Non-invasive metabolic biomarkers for early diagnosis of diabetic nephropathy: meta-analysis of profiling metabolomics studies [J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2021, 31 (8): 2253-2272. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.04.021.
- 9 陈鑫,骆洪雁,高晶,等.德谷门冬双胰岛素联合尿毒清治疗早期糖尿病肾病患者的临床效果[J].中国中西医结合急救杂志,2021,28(4):404-408. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.005.
- 10 樊斌.多项生化检测指标在早期糖尿病肾病诊断中的应用探讨[J].当代医学,2021,27(24):46-48. DOI: 10.3969/j.issn.1009-4393.2021.24.018.
- 11 黄衍运,许雪琴,吴海霞.尿 ACR 和血清胱抑素 C 与 $\beta 2$ -微球蛋白对糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J].实用检验医师杂志,2023,15(3):299-301. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.03.020.
- 12 黄裕林,黎妮.血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 在糖尿病肾病诊断及预后中的临床价值分析[J].检验医学与临床,2021,18(12):1701-1704. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.011.
- 13 高倩,宋燕,王兵,等.血清 Hey 及尿 TRF、IgG、 $\alpha 1$ MG、NAG 对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(3):343-347. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2021.03.021.
- 14 严金武,陈远洋,郑俊斌,等.尿 NAG、血清趋化因子及氧化应激指标与糖尿病肾病严重程度的关系分析[J].中国医学创新,2021,18(32):6-9. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4985.2021.32.002.
- 15 肖改娥,马莹,李婷,等.血清 Cys-C、 $\beta 2$ -MG、Fetuin-A 与老年糖尿病肾病的相关性研究[J].临床血液学杂志,2021,34(10):693-696. DOI: 10.13201/j.issn.1004-2806.2021.10.003.
- 16 张俊平,李峰,刘伟杰,等.血清 CysC、RBP 和尿 NAG、GAL 检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J].检验医学与临床,2020,17(5):640-642,646. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2020.05.020.
- 17 吉雅菲.糖尿病肾病患者血清 CysC、 $\beta 2$ -MG 和 $\alpha 1$ -MG 检测的临床意义[J].实验与检验医学,2020,38(4):700-702. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1129.2020.04.029.
- 18 丁琪.血清 CysC、 $\beta 2$ -MG、尿微量白蛋白/尿肌酐比值与糖尿病肾病患者尿蛋白的相关性[J].中国卫生工程学,2021,20(1):87-88. DOI: 10.19937/j.issn.1671-4199.2021.01.034.
- 19 彭锐军.血清胱抑素 C 和 $\beta 2$ -微球蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断的应用价值分析[J].新疆医学,2021,51(7):792-794.
- 20 常利明.血清 CysC、 $\beta 2$ -微球蛋白与尿微量清蛋白、肾脏损伤因子-1 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J].医学理论与实践,2020,33(6):982-984. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2020.06.066.

(收稿日期:2024-06-19)

(本文编辑:邵文)