

- elderly patients [J]. Bone Joint J, 2016, 98-B(3): 291-297.
- [5] ZHANG Y, SU Y, HAO J, et al. Clinical epidemiology of orthopedic trauma [M]. New York: thieme, 2012: 177-193.
- [6] 赵海涛, 陈伟, 王娟, 等. 2010年至2011年东部沿海与西部内陆地区成人股骨颈骨折的流行病学对比分析[J]. 中华创伤骨科杂志, 2015, 17(8): 704-708.
- [7] 黄成国, 林泉. 老年股骨颈骨折不同治疗方法的疗效比较[J]. 创伤外科杂志, 2018, 20(10): 774-777.
- [8] 董天华, 李石伦, 于沂阳, 等. 中国南方和北方地区2010-2011年60岁以上人群股骨颈骨折流行病学对比[J]. 中华老年骨科与康复电子杂志, 2017, 3(5): 310-311.
- [9] 瞿新丛, 周炎, 方祖怡, 等. 老年髌骨骨折的流行病学特点[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2010, 18(10): 45-46.
- [10] 马春燕, 王振国. 女性内分泌与骨质疏松[J]. 中国骨质疏松杂志, 2013, 19(8): 889-891.
- [11] 马远征, 王以朋, 刘强, 等. 中国老年骨质疏松症诊疗指南(2018)[J]. 中国实用内科杂志, 2019, 39(11): 2557-2575.
- [12] 纪京绪, 李秀君. 膝关节骨性关节炎与骨质疏松症的相关性研究[J]. 医药前沿, 2016, 6(12): 75-76.
- [13] 冯歆, 李生强, 赖玉琰, 等. 绝经后妇女膝关节骨性关节炎与骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2014(4): 357-359.
- [14] 刘维嘉, 黄有荣, 潘能富, 等. 膝关节骨性关节炎与骨质疏松症的相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2008(2): 65-67.
- [15] 赵春燕. 营养教育与膳食干预对中老年骨质疏松患者营养状况和骨密度的影响[J]. 卫生研究, 2016, 45(2): 230-235.
- [16] 张小舟, 邹三明, 冯华明, 等. 骨基质明胶复合自体外周血干细胞修复骨缺损的安全性评价[J]. 中国组织工程研究, 2011, 15(3): 483-486.
- [17] 何海浪, 王素伟, 王建钧. 骨代谢生化指标与骨质疏松关系的研究[J]. 中国卫生产业, 2011, 8(24): 114-115.
- [18] 谷文莎, 游利, 陈琳, 等. 高龄老年女性骨质疏松患者骨代谢特点及使用双膦酸盐的疗效[J]. 中华骨质疏松和骨矿盐疾病杂志, 2015, 8(4): 300-304.

联合检测血清补体C1q和尿微量清蛋白在糖尿病肾病中的诊断价值

张竞文¹, 蓝卫东¹, 肖燕², 谭文¹, 蔡安季¹ (1. 华中科技大学协和深圳医院检验科, 广东深圳 518052; 2. 广东省深圳市南山区妇幼保健院, 广东深圳 518067)

摘要: 目的 观察血清补体C1q与尿微量清蛋白(mALB)联合检测在糖尿病肾病中诊断价值。方法 检测70例糖尿病肾病、66例单纯糖尿病患者及38例健康人血清补体C1q、尿mALB水平。结果 与对照组和单纯糖尿病组比较, 早期糖尿病肾病组mALB水平升高, C1q水平降低($P<0.05$)。在鉴别糖尿病肾病和单纯糖尿病时, C1q、mALB联合检测AUC优于单项检测($P<0.05$)。结论 联合应用血清补体C1q和尿mALB对诊断糖尿病肾病有较高的敏感度和特异度, 有助于筛查早期糖尿病肾病。

关键词: 糖尿病肾病; 补体C1q; 微量清蛋白

中图分类号: R 587.24

文献标志码: A

文章编号: 2096-3610(2020)05-0572-04

Diagnostic value of combined detection of serum C1q and urinary microalbumin in diabetic nephropathy

ZHANG Jing-wen¹, LAN Wei-dong¹, XIAO Yan², TAN Wen¹, CAI An-ji¹ (1. Laboratory Department, Union Shenzhen Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Shenzhen 518052, China; 2. Nanshan Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518067, China)

Abstract: Objective To study the diagnostic value of combined detection of serum C1q and urinary microalbumin (mALB) in diabetic nephropathy (DN). Methods Serum C1q and urinary mALB levels were determined in 70 DN patients, 66 diabetic patients and 38 healthy subjects. Results Compared with control and diabetic groups, mALB level was increased

收稿日期: 2020-01-16; 修订日期: 2020-04-02

作者简介: 张竞文(1980-), 男, 本科, 主管技师

but C1q content decreased in early DN group ($P<0.05$). The AUC of combined detection was superior to that of C1q or mALB detection in differentiating DN and diabetes ($P<0.05$). Conclusion Combined detection of serum C1q and urinary mALB is sensitive and specific for DN, which is helpful to screen early DN.

Key words: diabetic nephropathy; complement C1q; microalbumin

糖尿病肾病是糖尿病并发症中发病率第二的并发症类型,早期无明显的临床特征,极易恶化为终末期肾病,无法完全治愈,只能依赖血液透析延续生命,已成为糖尿病患者预后较差的因素之一^[1]。早期诊断和治疗对于保护肾功能和改善预后极其重要。糖尿病肾病的发病机制复杂,目前尚未研究清楚,随着标记物检测技术的发展,临床上常以尿白蛋白水平作为糖尿病肾病的诊断标准^[2]。补体C1q主要参与补体经典激活途径,调控巨噬细胞清除凋亡细胞和循环免疫复合物。研究表明成人肾病综合征患者血清和肾脏病理组织中C1q表达异常,揭示C1q可能参与肾病的发生发展^[3]。本研究旨在探讨血清补体C1q水平与尿微量清蛋白(mALB)联合检测在诊断糖尿病肾病中的应用价值。

1 资料和方法

1.1 病例与分组

选取2017年2月–2018年5月入院的早期糖尿病患者136例,根据是否并发肾病,将其分为糖尿病肾病组(70例)和单纯糖尿病组(66例),同时另选取入院体检的健康者38例作为对照组。纳入标准:(1)糖尿病患者符合1999年WHO糖尿病专家委员会提出的2型糖尿病诊断标准;(2)具有典型的2型糖尿病多饮、多食、多尿且体重减轻的临床症状^[4];(3)24 h尿微量白蛋白排泄量维持在30~300 mg为早期糖尿病肾病组,低于30 mg的患者为无肾病糖尿病组^[5];(4)年龄25~75岁;(5)依从性好;(6)对照组无心血管类、糖尿病、肝肾等方面疾病及葡萄糖耐受试验、血脂水平、肾功能及心肺指标均正常。排除标准:其他类型糖尿病;既往其他原因引起的肾病史;近期有严重糖尿病急性并发症;内分泌代谢疾病;重要器官疾病;免疫系统疾病;恶性肿瘤;严重感染;长期药物滥用史;酒精依赖;肾毒性药物、糖皮质激素服用史;精神障碍者;妊娠、哺乳期妇女。糖尿病肾病组男39例,女31例;年龄26~74岁,平均 (44.51 ± 8.62) 岁;身体质量指数 (24.12 ± 5.28) kg/m²。单纯糖尿病组男37例,女29例;年龄29~73岁,平均 (44.82 ± 9.55) 岁;身体质量指数 (25.05 ± 7.89) kg/m²;对照组男22例,女16例;年龄28~73

岁,平均 (45.36 ± 7.18) 岁;身体质量指数 (23.59 ± 4.86) kg/m²。3组在年龄、性别和身体质量指数方面差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究已通过医学伦理委员会批准,所有受试者均知情且签署知情同意书。

1.2 检测方法

1.2.1 血清中补体C1q水平检测 夜间禁食8 h以上,于次晨空腹静脉取血5 mL,3 000 r/min离心10 min,取上清即为血清,参照C1q检测试剂盒(上海邦景实业有限公司)说明书步骤进行操作,并使用雅培C16 000全自动生化分析系统进行检测。

1.2.2 尿液中mALB水平检测 收集受试者晨起尿液4 mL,2 000 r/min离心5 min取上清,参照尿微量白蛋白(mALB)定量检测试剂盒(宁波医杰生物科技有限公司)说明书步骤进行操作,并使用日立7 600全自动生化分析系统进行检测。

1.3 统计学处理

数据经SPSS19.0软件进行统计学分析,计数资料以率(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间用方差分析和 q 检验;用ROC曲线进行诊断效能分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清中补体C1q和尿液中mALB水平的比较

早期糖尿病肾病组血清中补体C1q水平均低于单纯糖尿病组与对照组($P<0.05$)。与对照组相比,单纯糖尿病组和早期糖尿病肾病组尿液中mALB水平均显著升高($P<0.05$),且早期糖尿病肾病组高于单纯糖尿病组。见表1。

表1 3组血清中补体C1q和尿液中mALB水平的比较
($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	C1q/(mg/L)	mALB/(mg/L)
对照组	38	175.29 $\pm$ 18.62	13.27 $\pm$ 4.31
单纯糖尿病组	66	181.36 $\pm$ 17.64	16.33 $\pm$ 5.79 ^a
糖尿病肾病组	70	151.43 $\pm$ 12.35 ^{ab}	38.89 $\pm$ 5.84 ^{ab}

与对照组相比:^a $P<0.05$;与单纯糖尿病组相比:^b $P<0.05$

2.2 血清补体C1q和尿液mALB异常检出率

与单纯糖尿病组比较,糖尿病肾病组的血清补

体C1q、mALB及联合检测的阳性率均明显升高($P<0.01$),且联合检测异常检出率显著高于单项检测($P<0.05$)。见表2。

表2 血清补体C1q和尿液mALB异常检出率的比较 例(%)

组别	n	C1q	mALB	联合检测
单纯糖尿病组	66	3(4.55)	4(6.06)	6(9.09)
糖尿病肾病组	70	36(51.43) ^a	17(24.29) ^a	50(71.43) ^{ab}

与单纯糖尿病组比较: ^a $P<0.01$; 与单纯C1q、mALB比较: ^b $P<0.05$

2.3 C1q、mALB检测的ROC曲线分析

鉴别糖尿病肾病和健康者的ROC分析(A)结果显示,当C1q ≤ 160.28 mg/L时,曲线下的面积为0.750($P<0.001$),95%可信区间为0.654~0.846,敏感度为78.6%,特异度为60.5%;当mALB ≥ 15.07 mg/L时,曲线下的面积为0.900($P<0.001$),95%可信区间为0.832~0.968,敏感度为92.9%,特异度为56.5%;而联合检测ROC曲线下面积为0.922($P<0.001$),95%可信区间为0.870~0.974,敏感度为88.6%,特异度为81.6%,联合诊断AUC大于C1q单项检测($Z=3.329$, $P=0.001$)。

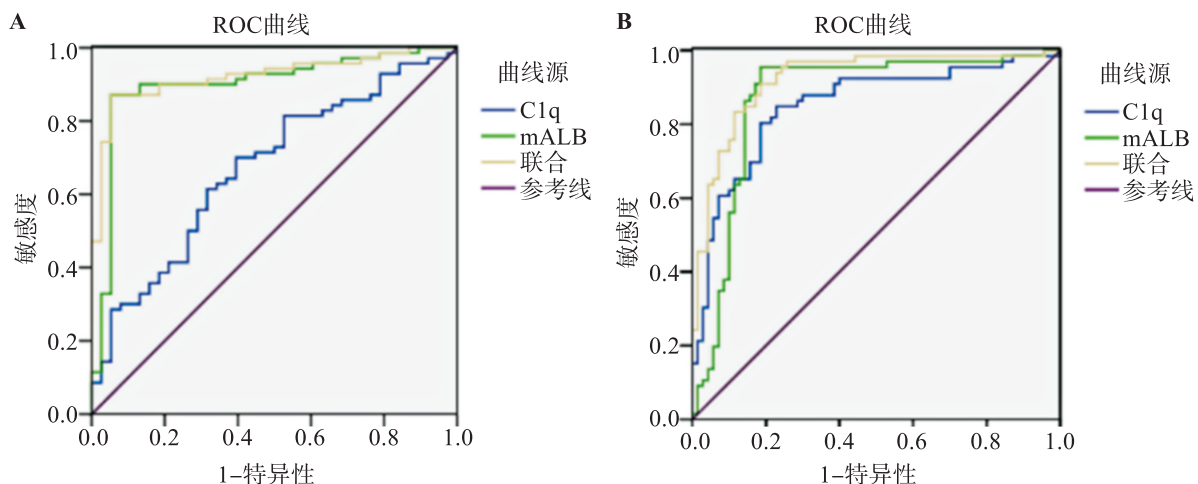
鉴别糖尿病肾病和单纯糖尿病患者的ROC分析(B)结果显示,当C1q ≤ 164.96 mg/L时,曲线下的面积为0.850($P<0.001$),95%可信区间为0.783~0.917,敏感度为77.1%,特异度为84.8%;当mALB ≥ 29.50 mg/L时,曲线下的面积为0.870($P<0.001$),95%可信区间为0.802~0.938,敏感度为81.4%,特异度为95.5%;而联合检测ROC曲线下面积为0.923($P<0.001$),95%可信区间为0.876~0.969,敏感度为81.4%,特异度为90.9%,联合诊断AUC大于单项检

测(C1q: $Z=2.623$, $P=0.009$, mALB: $Z=2.372$, $P=0.018$)。

3 讨论

2型糖尿病随着病情的发展,可诱发多种并发症,这些并发症使得2型糖尿病极难治愈,有较高的致死率,长期高血糖会引起全身性血管病变,由于肾脏代偿功能十分强大,早期并没有明显的临床表现,容易被忽视^[6]。糖尿病肾病早期患者病理表现为:肾体积增大,有微血栓形成,肾小球基底膜糖质化,诱发肾脏缺血,引起肾小球过滤mALB等物质增加而出现蛋白尿,晚期时将会出现持续性蛋白尿的现象,从而出现尿毒症,最终产生肾衰竭,且无法治愈^[7]。糖尿病肾病已经严重威胁患者的生命健康和生活质量,灵敏的早期诊断指标有助于糖尿病肾病的确诊和及时有效的治疗,患者的病情将得到最大程度的控制^[8]。正常生理状态下,尿液中mALB水平较低,肾脏出现损伤后,mALB水平会异常升高,是肾小球损伤的重要标志,其表达水平可以预测早期糖尿病肾病^[9]。早期糖尿病肾病的“金标准”为24 h尿微量白蛋白排泄量,但其操作繁琐且检测不稳定,研究表明采集晨尿或随机尿检测mALB水平虽更为便捷,但无法准确判断早期糖尿病肾病^[10]。

补体是一类具有酶活性、可自我调控的蛋白,广泛存在于血清中,主要参与非特异性免疫和获得性免疫的早期^[11]。补体C1q是补体C1的一个亚基,可调控各种免疫细胞,在维持机体免疫耐受和炎症反应中有着重要作用^[12]。正常生理状态下,补体C1q的激活可以有效清除免疫复合物、凋亡细胞和



A: 糖尿病肾病组 vs 对照组; B: 糖尿病肾病组 vs 糖尿病组

图1 C1q、mALB检测的ROC曲线分析

凋亡小体,使得机体免疫应答水平保持平衡,当补体C1q出现功能障碍时,机体将无法维持稳态^[13]。研究表明,急性肾小球肾炎患者血清中补体C1q水平降低,其系膜区会沉积颗粒状补体和免疫球蛋白,如:C1q、IgG和IgM等,提示抗C1q抗体水平检测将有助于诊断急性肾小球肾炎并可以反映病情进程^[14]。补体C1q在狼疮性肾病患者血清中表达显著降低,而抗C1q抗体表达显著升高,提示血清补体C1q和抗C1q抗体水平检测可以有效指导系统性红斑狼疮的诊断,有助于控制病情和判断预后^[15]。以上研究均表明补体C1q水平检测在诊断肾病中有一定的应用价值,但对于补体C1q水平和尿微量清蛋白联合检测诊断早期糖尿病肾病的报道较少,因此本研究首次探索二者联合检测在诊断糖尿病肾病中的应用价值。

本研究结果显示,早期糖尿病肾病组血清中补体C1q水平低于对照组、单纯糖尿病组,而尿液样本中mALB水平平均高于对照组、单纯糖尿病组,表明C1q和mALB是诊断早期糖尿病肾病的敏感指标。而C1q和mALB联合检测阳性率显著高于单项检测,表明联合检测可提高诊断准确率。ROC曲线分析结果显示,血清C1q和尿mALB联合检测可有效从健康者和单纯糖尿病患者中辨别出糖尿病肾病者,进一步说明C1q联合mALB水平在诊断早期糖尿病肾病方面具有重要临床意义。但本研究选取的样本量较小,选择上可能存在一定的偏倚性,还需要扩大样本量作进一步验证。

综上所述,C1q和mALB是早期糖尿病肾病的有效诊断指标,且应用血清中补体C1q水平和尿微量清蛋白联合检测在诊断糖尿病肾病中有较高的诊断价值,提高诊断敏感性,可为糖尿病肾病患者早期确诊、临床治疗和预后判断提供帮助。

参考文献:

- [1] 赵鹏鸣,王俭勤,梁耀军. 内皮细胞损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24(2): 169-172.
- [2] 宋丽妮,刘敬怡,张怡尘,等. 糖尿病肾病早期诊断标志物的研究新进展[J]. 首都医科大学学报, 2017, 38(2): 145-150.
- [3] 单文婕,龚莹靓,朱亚菊,等. 表现为肾病综合征的局灶节段性肾小球硬化患儿肾组织免疫荧光沉积情况和糖皮质激素疗效的关系[J]. 上海交通大学学报: 医学版, 2017, 37(10): 1389-1392.
- [4] 江丽青,王晓武,谭延振,等. GDF11对II型糖尿病小鼠心肌损伤的保护作用[J]. 中国实验动物学报, 2017, 25(4): 362-367.
- [5] 代晓颖,张燕,易静,等. 中医药降低早期糖尿病肾病患者蛋白尿水平疗效的Meta分析[J]. 北京中医药大学学报, 2016, 39(2): 144-150.
- [6] GUO K, ZHANG L, ZHAO F, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: Cross-sectional study[J]. J Diabetes Complicat, 2016, 30(5): 803-810.
- [7] IBRAHIM Z, ALKAFIFY M, AHMED M, et al. Renoprotective effect of curcumin against the combined oxidative stress of diabetes and nicotine in rats[J]. Mol Med Rep, 2016, 13(4): 3017-3026.
- [8] 徐永庆,孙艳芳. 肝型脂肪酸结合蛋白和脂联素在2型糖尿病肾病早期诊断和严重程度评估中的应用[J]. 广东医学, 2016, 37(9): 1344-1346.
- [9] 陆松松,康蕊,李学茹,等. 尿泛素-核糖体结合蛋白52、尿微量清蛋白、尿视黄醇结合蛋白联检在早期糖尿病肾损伤诊断中的价值[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(7): 1576-1578.
- [10] 陈顺仪,陈慧谊,朱丽梨,等. 联合检测血清胱抑素C、 β_2 微球蛋白和尿微量白蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(9): 1678-1680.
- [11] BAJIC G, DEGN S E, THIELS, et al. Complement activation, regulation, and molecular basis for complement-related diseases[J]. Embo J, 2016, 34(22): 2735-2757.
- [12] FICHTNER A, SUSAL C, HOCKER B, et al. Association of C1q-fixing DSA with late graft failure in pediatric renal transplant recipients[J]. Pediatric Nephrology, 2016, 31(7): 1157-1166.
- [13] WIEBE C, GAREAU A J, POCHINCO D, et al. Evaluation of C1q Status and Titer of De Novo Donor-Specific Antibodies as Predictors of Allograft Survival[J]. AM J TRANSPLANT, 2016, 17(3): 703-711.
- [14] 梅骏驰,戴雯,梅四清,等. 补体C1q在自身免疫性肾病及不同阶段慢性肾脏病中的临床意义探究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(21): 3014-3015.
- [15] 王恕歆,赵志丹,钟白云,等. 血清C1q检测在系统性红斑狼疮疾病活动性判断及狼疮肾炎诊断中的价值[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(9): 54-58.