

〔文章编号〕 1007-0893(2022)15-0023-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.15.007

血清 1,25-二羟维生素 D₃、CysC、ApoB 在糖尿病肾病患者中的检测意义

林 星¹ 邱栢文¹ 林 霞²

(1. 龙岩市新罗区疾病预防控制中心, 福建 龙岩 364030; 2. 龙岩市第二医院, 福建 龙岩 364030)

〔摘要〕 目的: 探讨血清 1,25-二羟维生素 D₃ [1,25(OH)₂D₃]、胱抑素 C (CysC)、载脂蛋白 B (ApoB) 在糖尿病肾病 (DN) 患者中的检测意义。方法: 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月龙岩市新罗区 2 型糖尿病患者 200 例, 按照是否出现 DN, 将其分为 DN 组 117 例及无 DN 组 83 例, 据病情严重程度, 将 DN 组分为 DN III 期组 70 例、DN IV 期组 25 例、DN V 期组 22 例, 另外纳入 100 例健康者作为对照组, 比较 DN 组、无 DN 组、对照组的 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 水平差异, 采用 Spearman 分析法分析 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 与 DN 严重程度相关性, 并采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 对 DN 的预测效能。结果: 三组研究对象的 1,25(OH)₂D₃ 水平比较, DN 组 < 无 DN 组 < 对照组, CysC、ApoB 水平比较, DN 组 > 无 DN 组 > 对照组, 差异均具有统计学意义 (P < 0.05); DN III 期组、DN IV 期组、DN V 期组的 1,25(OH)₂D₃ 水平比较, DN III 期组 > DN IV 期组 > DN V 期组, CysC、ApoB 水平比较, DN III 期组 < DN IV 期组 < DN V 期组, 差异均具有统计学意义 (P < 0.05); Spearman 分析结果显示, 1,25(OH)₂D₃ 与 DN 严重程度呈负相关 (r = -0.621, P = 0.036); 而 CysC、ApoB 与 DN 严重程度呈正相关 (r = 0.649, 0.658; P = 0.020, 0.015); 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 预测 DN 患者的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.804、0.950、0.792, 截断值分别为 ≤ 13.93 ng · L⁻¹、> 1.46 mg · L⁻¹、> 1.20 mg · L⁻¹。结论: 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 均可较好预测 DN 发生风险, 可通过补充维生素 D、调脂治疗等方式降低 DN 发生风险、减缓疾病进展, 以改善患者预后。

〔关键词〕 糖尿病肾病; 1,25-二羟维生素 D₃; 胱抑素 C; 载脂蛋白 B

〔中图分类号〕 R 587.2; R 977.2⁴ 〔文献标识码〕 B

2 型糖尿病患者由于机体长期处于血糖紊乱状态下, 机体内环境紊乱, 免疫机制出现异常, 体内碳水化合物、脂肪、蛋白质等物质水平失调, 从而引发各器官功能出现病变或退化, 其中糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病患者最重要的合并症之一, 其主要是由于患者出现蛋白尿及肾小球滤过率进行性降低导致, 且由于 DN 患者往往存在复杂的代谢紊乱, 治疗难度大, 当疾病发展至终末期肾脏病时易对患者生命健康造成严重负面影响, 对 DN 早期监测、早期预防具有重要意义。无创检查生化指标中, 1,25-二羟维生素 D₃ (1,25-dihydroxyvitamin D₃, 1,25(OH)₂D₃) 是维生素 D 的活化形式, 是一种重要活化代谢物^[1], 主要生成于肾脏, 在血钙、血磷浓度方面发挥重要作用; 胱抑素 C (cystatin C, CysC) 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂蛋白质中的一种, 其可自由从肾小球过滤并完全被肾小管上皮细胞重吸收^[2], 是评估肾功能重要指标; 载脂蛋白 B (apolipoprotein B, ApoB) 是低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的主要结构蛋白,

可有效反应 LDL-C 水平, 而关于 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 与 DN 关系较少见报道, 基于此, 本研究探讨了 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 在 DN 患者中的检测意义, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月龙岩市新罗区的 2 型糖尿病患者 200 例, 纳入标准: (1) 符合临床中关于 DN 相关诊断标准^[3]; (2) DN 分期 ≥ III 期; (3) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并非糖尿病引起的血管、周围神经性疾病; (2) 合并肝脏、肾脏等器官严重功能不全; (3) 存在急性代谢紊乱。按照是否出现 DN, 将其分为 DN 组 117 例及无 DN 组 83 例, 据病情严重程度, 将 DN 组分为 DN III 期组 70 例、DN IV 期组 25 例、DN V 期组 22 例。其中 DN 组男性 61 例, 女性 56 例; 年龄 22 ~ 73 岁, 平均年龄 (52.87 ± 9.45) 岁; 平均糖尿病病程为 (4.86 ± 1.12) 年。无 DN 组男性

〔收稿日期〕 2022 - 06 - 17

〔作者简介〕 林星, 女, 主管技师, 主要从事检验科工作。

59例, 女性58例; 年龄21~76岁, 平均年龄(53.46±10.18)岁; 平均糖尿病病程为(3.52±1.04)年。另外纳入100例健康者作为对照组, 对照组男性54例, 女性46例; 年龄23~75岁, 平均年龄(53.28±9.74)岁。三组研究对象的性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法

于清晨采集空腹静脉血5 mL, 充分凝血后离心10 min 分离血清, 并于-70 °C 保存, 使用时将所有试剂充分混匀并根据待测样品+标准品数量决定所需板条数, 将稀释好的标准品50 μL、待测样品50 μL 加入反应孔, 加入生物素标记, 盖上膜板并混匀, 温育1 h, 甩去孔内液体并用洗板机洗涤后每孔加入80 μL HRP-链霉亲和素, 混匀并温育30 min, 再次以洗板机洗涤并每孔加入底物A、B各50 μL, 混匀并温育10 min, 避免光照, 后取出酶标板, 加入终止液50 μL, 立即测定1,25(OH)₂D₃ 结果; 空腹静脉血充分凝血后, 离心分离血清, 取新鲜血清样本, 使用CysC检测试剂盒, 以生化分析仪进行检测, 参数设定为反应温度37 °C, 主波长570 nm, 测定CysC水平; 采集空腹静脉血后于室温放置30~40 min, 后离心分离血清, 并于-70 °C 保存, 使用ApoB检测试剂盒, 应用生化分析仪, 按照装载试剂、校准、质控、输入标本检测项目、加载标本的步骤, 测定ApoB水平。

1.3 数据分析

应用SPSS 21.0 统计学软件对数据进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较行 t 检验, 三组间比较行单因素方差分析, 计数资料以百分比表示, 行 χ^2 检验; 采用Spearman分析法分析血清1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB与DN严重程度的相关性, 采用统计学软件Medcalc 18.2 绘制血清1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB预测DN受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象的生化指标水平比较

三组研究对象的1,25(OH)₂D₃水平比较, DN组 < 无DN组 < 对照组, CysC、ApoB水平比较, DN组 > 无DN组 > 对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 见表1。

2.2 DN组不同病情严重程度患者生化指标水平比较

DN III期组、DN IV期组、DN V期组的1,25(OH)₂D₃水平比较, DN III期组 > DN IV期组 > DN V期组, CysC、ApoB水平比较, DN III期组 < DN IV期组 < DN V期组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$), 见表2。

表1 三组研究对象的生化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	1,25(OH) ₂ D ₃ /ng · L ⁻¹	CysC/mg · L ⁻¹	ApoB/g · L ⁻¹
对照组	100	33.26 ± 6.32	0.84 ± 0.25	0.96 ± 0.32
无DN组	83	15.76 ± 5.60 ^a	1.07 ± 0.32 ^a	1.14 ± 0.10 ^a
DN组	117	11.05 ± 1.63 ^{ab}	2.15 ± 0.66 ^{ab}	1.21 ± 0.22 ^{ab}

注: DN—糖尿病肾病; 1,25(OH)₂D₃—1,25-二羟维生素D₃; CysC—胱抑素C; ApoB—载脂蛋白B。

与对照组比较, ^a $P < 0.05$; 与无DN组比较, ^b $P < 0.05$ 。

表2 DN组不同病情严重程度患者生化指标水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	1,25(OH) ₂ D ₃ /ng · L ⁻¹	CysC/mg · L ⁻¹	ApoB/g · L ⁻¹
DN III期组	70	11.76 ± 1.48	1.84 ± 0.42	1.16 ± 0.26
DN IV期组	25	10.33 ± 1.04 ^c	2.35 ± 0.79 ^c	1.27 ± 0.05 ^c
DN V期组	22	9.35 ± 0.72 ^{cd}	2.93 ± 0.33 ^{cd}	1.36 ± 0.11 ^{cd}

注: DN—糖尿病肾病; 1,25(OH)₂D₃—1,25-二羟维生素D₃; CysC—胱抑素C; ApoB—载脂蛋白B。

与DN III期组比较, ^c $P < 0.05$; 与DN IV期组比较, ^d $P < 0.05$ 。

2.3 DN病情严重程度与生化指标水平的相关性

Spearman分析结果显示, 1,25(OH)₂D₃与DN严重程度呈负相关($r = -0.621, P = 0.036$); 而CysC、ApoB与DN严重程度呈正相关($r = 0.649, 0.658; P = 0.020, 0.015$)。

2.4 各项生化指标对DN的预测效能

1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB预测DN患者的AUC分别为0.804、0.950、0.792, 截断值分别为≤13.93 ng · L⁻¹、>1.46 mg · L⁻¹、>1.20 mg · L⁻¹, 见表3、插页2图1。

表3 各项生化指标对DN预测效能的ROC曲线参数

指标	截断值	AUC	95% CI	灵敏度	特异度
1,25(OH) ₂ D ₃	≤13.93 ng · L ⁻¹	0.804	(0.742,0.857)	97.44%	65.06%
CysC	>1.46 mg · L ⁻¹	0.950	(0.910,0.976)	88.89%	90.36%
ApoB	>1.20 mg · L ⁻¹	0.792	(0.729,0.846)	64.96%	92.77%

注: DN—糖尿病肾病; ROC—受试者工作特征曲线; 1,25(OH)₂D₃—1,25-二羟维生素D₃; CysC—胱抑素C; ApoB—载脂蛋白B; AUC—曲线下面积。

3 讨论

有研究认为, 在糖尿病发生过程中, 细胞因子介导的胰岛β细胞凋亡占据重要部分^[4], 1,25(OH)₂D₃作为维生素D活性形式, 在免疫调节、抑制炎症反应、抑制胰岛β细胞凋亡方面发挥重要作用, 进而抑制糖尿病发生, 而DN等微血管病变主要以微血管基底膜增厚并出现透明样物质沉淀为特征^[5-6], 主要由于微血管壁病变、微血流紊乱、微循环血液理化特性改变^[7], 微循环出现功能性改变, 导致内皮细胞损伤, 基底膜增厚, 进而血液黏度升高、红细胞聚集、血小板聚集^[8], 最终导致微血栓形成、微循环闭塞, 引发微血管病变, 对肾脏造成损伤, 而另一方面, 机体在糖尿病状态下, 全身脏器出现糖代谢障碍, 而肾脏由于细胞内高糖而产生的各类损伤介质、肾细胞葡萄糖转运体活性增强、活性氧产生增加

等多种因素影响而葡萄糖代谢增加^[9-10],肾脏糖负荷加重,同时肾小球高灌注、高跨膜压、高滤过等因素导致肾脏血流动力学改变,进一步导致肾脏损伤,以及氧化应激等方面因素^[11],最终引发 DN;而在本研究中,三组研究对象的 1,25(OH)₂D₃ 水平比较, DN 组 < 无 DN 组 < 对照组, CysC、ApoB 水平比较, DN 组 > 无 DN 组 > 对照组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$), DN III 期组、DN IV 期组、DN V 期组的 1,25(OH)₂D₃ 水平比较, DN III 期组 > DN IV 期组 > DN V 期组, CysC、ApoB 水平比较, DN III 期组 < DN IV 期组 < DN V 期组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$),这说明是否存在糖尿病以及糖尿病患者是否出现 DN 对 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 水平具有显著影响,且 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 水平随 DN 患者疾病进展而出现显著变化,究其原因:1,25(OH)₂D₃ 主要生成于肾脏,而肾脏也是其主要靶器官,而患者由于肾脏微血管病变等因素导致肾脏受损、肾功能减退,1,25(OH)₂D₃ 生成及重吸收等均减少,故其水平下降,且其水平伴随肾脏功能受损程度加重而持续出现异常变化;CysC 属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂蛋白质,其主要抑制内源性半胱氨酸蛋白酶活性,通过与其他蛋白酶相互作用来减轻微血管内皮损伤,且产生率恒定,仅经肾小球滤过而被清除^[12],是反映肾脏病变的标志物之一,而当患者肾功能受损时,由于肾小球过滤率异常,CysC 水平受其影响而升高,故出现肾脏病变的糖尿病患者 CysC 水平升高;而 ApoB 是 LDL-C 的主要结构蛋白,可有效反映患者动脉硬化情况^[13],而 2 型糖尿病患者由于脂代谢紊乱、长期高血糖的内环境,其血管壁易出现损伤^[14],进而出现动脉硬化、肾脏微血管受损,ApoB 水平对于 2 型糖尿病患者具有重要意义。

Spearman 分析结果显示,1,25(OH)₂D₃ 与 DN 严重程度呈负相关;而 CysC、ApoB 与 DN 严重程度呈正相关,且在本研究中,1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 预测 DN 患者的 AUC 分别为 0.804、0.950、0.792,灵敏度为 97.44%、88.89%、64.96%,特异度为 65.06%、90.36%、92.77%,这说明 1,25(OH)₂D₃ 灵敏度高而缺乏特异度,CysC、ApoB 特异度高而缺乏灵敏度,当 1,25(OH)₂D₃ $\leq 13.93 \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ 、CysC $> 1.46 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 、ApoB $> 1.20 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$ 时,糖尿病患者并发肾病风险升高。而有研究认为,相比血肌酐等常规指标^[15],1,25(OH)₂D₃ 等指标可在不同程度上更好的反映糖尿病患者肾损伤严重程度,更有利于对糖尿病患者肾损伤进行早期诊断及预防,需密切关注 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 水平的同时,结合其他影像学检查以提高预测效能,及时采取补充维生素 D、调脂、调整生活方式、控制血糖及蛋白尿等综合疗法进行早期干预,以降低 DN 发生风险。

然而本研究尚存在一定局限性,未能将 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 与尿素氮、肌酐等常规指标进行比较,

进一步探究 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 诊断 DN 患者病情严重程度等方面的效能及临床意义,也未能探究 1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 对于糖尿病患者其他慢性并发症的检测意义,需进一步扩大样本量、完善观测指标以取得更为确切结果。

综上所述,1,25(OH)₂D₃、CysC、ApoB 对 DN 具有一定预测效能,2 型糖尿病患者可通过及时补充维生素 D、改善生活方式、纠正血脂异常等方式降低 DN 发生风险,改善预后。

〔参考文献〕

- (1) 缪东军,刘玺,黄晓青. DN 患者血清 1, 25-二羟维生素 D₃ 水平变化 (J). 新乡医学院学报, 2017, 34(4): 307-309.
- (2) 伍伟飞. 血清胱抑素 C 和肾小管损伤标志物对急性肾损伤诊断价值的研究 (J). 浙江医学, 2018, 40(11): 1226-1230, 1235.
- (3) 北京大学医学系糖尿病肾脏病专家共识协作组. 糖尿病肾脏病诊治专家共识 (J). 中华医学杂志, 2020, 100(4): 247-260.
- (4) 向志宇, 林树梅, 任双, 等. 内质网应激与炎症对 2 型糖尿病胰岛 β 细胞凋亡的影响研究进展 (J). 动物医学进展, 2016, 37(6): 91-94.
- (5) 江晶华, 迟雁青, 杨新军, 等. 血清 Irisin 及其基因多态性与糖尿病肾病患者微血管病变的相关性 (J). 解放军医药杂志, 2018, 30(4): 51-53, 60.
- (6) 沈宁阳, 郭红伟, 赵萍. 血清 IGF-1、VEGF、MCP-1 水平与老年糖尿病肾病患者肾微血管病变的相关性研究 (J). 临床和实验医学杂志, 2019, 18(6): 614-617.
- (7) 李强, 于萍. 老年糖尿病微血管并发症 (J). 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(11): 1027-1030.
- (8) 刘明明, 李爱玲, 修瑞娟. 糖尿病微血管内皮细胞功能受损机制研究进展 (J). 中华糖尿病杂志, 2016, 8(7): 439-442.
- (9) 张岱, 叶山东. 钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂抗氧化应激防治糖尿病肾脏疾病的研究进展 (J). 中国糖尿病杂志, 2021, 29(8): 633-636.
- (10) 孔令莉, 孙源博, 王晓莉, 等. 钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂治疗糖尿病肾病的研究进展 (J). 临床肾脏病杂志, 2021, 21(4): 338-342.
- (11) 杨林燕, 李英. 抗氧化应激对糖尿病肾病肾脏损害的保护作用 (J). 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(6): 554-556.
- (12) 何流, 陈世银, 陈志富, 等. 血清胱抑素 C 及其估算肾小球滤过率在亚临床肝肾综合征诊断中的应用 (J). 现代生物医学进展, 2016, 16(34): 6742-6745, 6792.
- (13) 王海敏, 田德增, 丁亚莉, 等. 血清载脂蛋白 B、甘油三酯、脂蛋白 a 和转铁蛋白与 2 型糖尿病视网膜病变的相关性研究 (J). 中国糖尿病杂志, 2017, 25(8): 716-719.
- (14) 杨波. ACEI/ARB 联用治疗 2 型糖尿病肾病患者的效果及对血管内皮功能的影响 (J). 中国中西医结合肾病杂志, 2019, 20(5): 431-433.
- (15) 田欣. 不同分期的糖尿病肾病患者血清 1, 25-二羟维生素 D₃ 的表达及临床意义 (J). 中国综合临床, 2016, 32(4): 293-295.