

# UACR及血清SAA、CysC与2型糖尿病肾病的相关性研究

范进绵, 陈民杰, 张州平

(汕头市潮阳区大峰医院内分泌科, 广东 汕头 515154)

**摘要** 目的: 对尿白蛋白与肌酐比值(UACR)及血清胱抑素C(CysC)、淀粉样蛋白A(SAA)与2型糖尿病肾病(DKD)的相关性进行探讨。方法: 回顾纳入2021年1月至2024年1月汕头市潮阳区大峰医院内分泌科收治58例的DKD患者作为DKD组, 另选取院内同期接收的42例单纯2型糖尿病患者(T2DM)为T2DM组, 收集两组基本资料、常规实验室指标[尿素氮、尿酸及肾小球滤过率(eGFR)]及UACR、SAA、CysC水平, 并分析DKD发生的相关因素及UACR、SAA、CysC对DKD的诊断价值。结果: DKD组尿素氮、尿酸、UACR及SAA、CysC均高于T2DM组, eGFR低于T2DM组( $P<0.05$ ); SAA、CysC、UACR及eGFR、尿素氮、尿酸均是DKD发生的独立影响因素( $P<0.05$ ); UACR及SAA、CysC联合预测DKD发生的AUC为0.960, 均高于单独诊断( $P<0.05$ )。结论: UACR、SAA、CysC与DKD的发生密切相关, 三者联合预测DKD发生的诊断价值确切。

**关键词** 糖尿病肾病; 尿白蛋白与肌酐比值; 胱抑素C; 淀粉样蛋白A

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 2095-9664(2024)04-0018-05

## Correlation between UACR, serum SAA, CysC and type 2 diabetic kidney disease

FAN Jinmian, CHEN Minjie, ZHANG Zhouping

(Chaoyang District, Department of Endocrinology, Dafeng Hospital, Shantou 515154, Guangdong, China)

Corresponding author: FAN Jinmian, Email: fjm541302@163.com

**Abstract Objective:** To investigate the correlation between urine albumin to creatinine ratio (UACR), serum cystatin C (CysC), amyloid A (SAA) and type 2 diabetic kidney disease (DKD). **Methods:** A total of 58 patients with DKD admitted to the Department of Endocrinology of Dafeng Hospital, Chaoyang District, Shantou City from January 2021 to January 2024 were retrospectively included as the DKD group, and 42 patients with simple type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the hospital during the same period were selected as the T2DM group. Basic data, routine laboratory indexes (urea nitrogen, uric acid and glomerular filtration rate) and levels of UACR, SAA and CysC in the two groups were collected, and the related factors of DKD occurrence and the diagnostic value of UACR, SAA and CysC in DKD were analyzed. **Results:** Urea nitrogen, uric acid, UACR, SAA and CysC in DKD group were higher than those in T2DM group, eGFR was lower than those in T2DM group ( $P<0.05$ ). SAA, CysC, UACR, eGFR, urea nitrogen and uric acid were all independent influencing factors of DKD occurrence ( $P<0.05$ ). The AUC of UACR combined with SAA and CysC for DKD was 0.960, which was higher than that of single diagnosis ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** UACR, SAA and CysC are closely related to the occurrence of DKD. The combined prediction of UACR, SAA and CysC is of definite diagnostic value.

**Key words** diabetic kidney disease; urine albumin to creatinine ratio; cystatin C; serum amyloid A

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的继发性疾病之一, 因机体长期处于高血糖状态导致肾血流

量减少、肾功能受损或肾衰竭<sup>[1]</sup>。早期DKD症状及体征较为隐匿, 故多数患者确诊时已处于器质性病理损伤状态, 对患者的治疗效果及预后均造成不良影响<sup>[2]</sup>。既往研究多采用肾小球功能标志物如尿白蛋白与肌酐比值(urine albumin to creatinine ratio, UACR)用于DKD的诊断与评估, 但在DKD肾损伤

早期仅有微循环改变的阶段中,此时UACR排泄仍处于正常水平,当白蛋白发生明显异常时,患者肾功能已经损伤,故其在早期评估中敏感性存在一定不足<sup>[3-4]</sup>。近年来研究<sup>[5]</sup>发现,胱抑素C(cystatin C, CysC)可作为反映肾脏滤过功能损害较为敏感的内源性标志物。同时,有研究发现,淀粉样蛋白A(serum amyloid A, SAA)在DKD患者中水平升高,可能参与疾病的发病及发展过程,SAA在炎症、组织损伤等状态下水平急性升高而被人熟知,但这对于SAA在DKD中的生物学效应了解仍不够全面<sup>[6]</sup>。为进一步确认上述指标在DKD中的临床意义,本研究对UACR及血清SAA、CysC与DKD的相关性进行分析,报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾纳入汕头市潮阳区大峰医院内分泌科2021年1月至2024年1月收治的58例DKD患者作为DKD组,另选取院内同期接收的42例单纯T2DM患者为T2DM组,纳入标准:①DKD及T2DM疾病诊断需分别与《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》<sup>[7]</sup>及《中国2型糖尿病防治指南》<sup>[8]</sup>中对应诊断标准相符。②年龄、性别、实验室检查结果等临床资料完整者(109例)。③无心、肝、肺等重大疾病或纤维化疾病患者。排除标准:①合并急性慢性感染患者如呼吸道感染、尿路感染等(排除5例);②其他原因引起的肾损伤;③合并其他内分泌疾病如肾上腺疾病、甲状腺疾病等(排除4例)。本研究经汕头市潮

阳区大峰医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 方法

收集所有患者基本资料如年龄、性别、血压等;实验室检查:取所有患者空腹静脉血,使用C701型全自动生化分析仪(德国罗氏)检测糖化血红蛋白;以免疫比浊法检测血清CysC(浙江世纪康大医疗科技);酶联免疫吸附法检测SAA(上海生工生物公司),具体按试剂盒说明书操作;尿酶法检测尿素氮,氧化酶法检测尿酸及肌酐;取患者晨尿,以免疫比浊法检测尿液中微量白蛋白(上海科华生物工程)水平,具体按试剂盒说明书操作并计算UACR;按CKD-EPI公式计算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)<sup>[9]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用SPSS 25.0进行统计,年龄、实验室检查等符合正态分布的计量资料均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 $t$ 检验;性别等计数资料以 $n(\%)$ 表示,行 $\chi^2$ 检验;通过多元Logistics回归分析影响DKD发生的相关因素;绘制检验变量(UACR及血清SAA、CysC)与状态变量(有无DKD)的ROC曲线,并采用曲线下面积(AUC)评价单项指标及联合检测在DKD的诊断价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 临床基本资料及实验室检查

DKD组和T2DM组年龄、性别、病程、收缩压、舒张压及糖化血红蛋白比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。DKD组尿素氮、尿酸、UACR及血清

表1 临床基本资料及实验室检查[ $n(\%)$ , ( $\bar{x} \pm s$ )]

一般资料	DKD组( $n=58$ )	T2DM组( $n=42$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	58.79 $\pm$ 7.64	59.14 $\pm$ 7.72	0.238	0.813
性别				
男	38(65.52)	27(64.29)	0.016	0.899
女	20(34.48)	15(35.71)		
病程(年)	7.25 $\pm$ 2.14	6.45 $\pm$ 2.02	1.889	0.062
收缩压(mmHg)	126.53 $\pm$ 25.24	131.47 $\pm$ 21.64	1.024	0.308
舒张压(mmHg)	77.25 $\pm$ 9.66	74.43 $\pm$ 9.07	1.478	0.143
糖化血红蛋白(%)	9.13 $\pm$ 2.28	8.33 $\pm$ 2.01	1.819	0.072
尿素氮(mmol/L)	8.87 $\pm$ 1.42	6.55 $\pm$ 1.21	8.570	<0.001
CysC(mg/L)	2.06 $\pm$ 0.64	1.35 $\pm$ 0.42	6.273	<0.001
SAA(mg/L)	16.69 $\pm$ 4.01	12.01 $\pm$ 3.38	6.144	<0.001
UACR(mg/g)	190.23 $\pm$ 61.27	26.62 $\pm$ 7.55	17.188	<0.001
尿酸( $\mu$ mol/L)	431.22 $\pm$ 78.95	352.27 $\pm$ 66.24	5.273	<0.001
eGFR[mL/(min $\cdot$ 1.73 m <sup>2</sup> )]	55.25 $\pm$ 8.79	105.48 $\pm$ 13.32	23.121	<0.001

表2 Logistic 回归分析影响DKD发生的相关因素

一般资料	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95%CI	P值
尿素氮	0.605	0.288	4.413	1.831	1.041~3.220	0.036
尿酸	0.655	0.239	7.511	1.925	1.205~3.075	0.006
eGFR	-0.456	0.216	4.457	0.634	0.415~0.968	0.035
CysC	0.623	0.258	5.831	1.865	1.124~3.092	0.016
SAA	0.615	0.216	8.107	1.850	1.211~2.825	0.004
UACR	0.588	0.256	5.276	1.800	1.090~2.974	0.022

注:协变量尿素氮、尿酸、UACR、SAA、CysC及eGFR均为连续变量;因变量DKD按照有、无赋值(有=1,无=0)。

表3 UACR及SAA、CYSC联合预测DKD发生的ROC特征

组别	截点值	约登指数	敏感性(%)	特异性(%)	95%CI	AUC	P值
UACR(mg/g)	156.280	0.750	84.5	90.5	0.860~0.972	0.916	<0.001
CysC(mg/L)	1.575	0.514	77.6	73.8	0.747~0.905	0.826	<0.001
SAA(mg/L)	15.190	0.547	69.0	85.7	0.729~0.897	0.813	<0.001
UACR+CysC+SAA		0.838	86.2	97.6	0.926~0.993	0.960	<0.001

SAA、CysC均高于T2DM组,eGFR低于T2DM组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表1。

2.2 Logistic 回归分析影响DKD发生的相关因素

取表1中 $P<0.05$ 的因素为自变量,以T2DM患者并发肾病作为因变量,带入多因素分析得出尿素氮、尿酸、UACR、SAA、CysC及eGFR均与DKD发生的独立相关( $P<0.05$ ),见表2。

2.3 UACR及SAA、CYSC联合预测DKD发生的ROC特征

UACR及SAA、CYSC联合预测DKD发生的AUC为0.960,敏感性为86.2%,特异性为97.6%,均高于单一检测( $P<0.05$ ),见表3,图1。

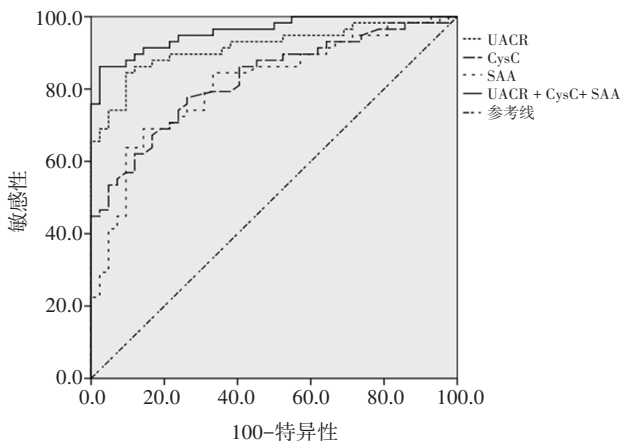


图1 UACR及SAA、CYSC联合预测DKD发生的ROC曲线

3 讨论

随着我国老龄化加重,DKD在糖尿病中发病率高达15.93%,且约有30%~50%的患者可发展至肾脏病终末期,故早期明确疾病的发生有助于控制疾病进展<sup>[10]</sup>。本研究通过分析UACR及血清SAA、CysC与DKD的相关性发现,与T2DM比较,DKD患者UACR及血清SAA、CysC水平均有明显升高,且三项指标合并尿素氮、尿酸、eGFR与DKD的发生均独立相关,提示UACR与SAA、CysC在DKD的诊断方面具有一定评估价值。

研究<sup>[11]</sup>表明,DKD作为一种糖尿病慢性微血管并发症,其临床表现与形态学损伤见有一定出入,蛋白尿形成是临床期DKD的典型标志,此时微量白蛋白和肌酐水平可异常升高,而在疾病早期,微量白蛋白主要表现为轻度增加,此时UACR水平升高可能与微血管损伤,通透性增加有关<sup>[12]</sup>。慢性炎症在DKD的发生与进展中持续存在,可引起微血管损伤和肾小球病变,SAA区别于表征良好的炎症因子,在炎症过程中发挥稳态作用,其表达在DKD患者中明显升高可能是因为机体为抵御炎症反应而下调淋巴细胞,从而介导肾组织损伤,SAA则在机体中主要参与炎症防御及免疫应答过程,受到慢性炎症、刺激时,在肝外激活并大量表达<sup>[13]</sup>。同时SAA大量表达可诱导核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)信号通路

的激活,从而产生趋化因子及炎性因子产生发挥促炎作用,进一步增加DKD疾病发生与进展风险<sup>[14]</sup>。肾脏是清除CysC的唯一器官,CysC因分子量小可随意穿过肾小球滤过膜,故其清除率主要由eGFR决定,在肾小球发生轻微损伤后CysC即可呈现高表达状态<sup>[15]</sup>。而高水平CysC能够影响细胞吞噬和趋化功能激活氧化应激,从而导致肾小球内皮细胞、基底膜细胞发生氧化损伤,加重肾功能损害。

在既往研究中,马丽等<sup>[16]</sup>通过影像学手段联合CysC用于早期DKD的诊断,发现CysC是判断DKD的影响因素之一,其诊断效能敏感度达75.61%。ZHAO等<sup>[17]</sup>发现CysC在肾功能损伤的早期就看出出现特异变化。陈道强等<sup>[18]</sup>研究发现,通过CysC与其他指标联合检测提高了DKD的诊断效能。刘翠明等<sup>[19]</sup>则发现CysC及UACR水平在DKD组中高于健康人群及糖尿病患者。此外有报道表明<sup>[20]</sup>,SAA在DKD患者及糖尿病小鼠的肾脏组织中广泛沉积,SAA用于诊断早期DKD的敏感度及特异分别为74.3%和86.7%。本研究ROC曲线分析显示UACR、SAA、CysC联合诊断T2DM发生DKD的AUC为0.960,均高于单一检测,与上述研究基本一致,表明UACR、SAA、CysC联合诊断DKD的可提高诊断效能。通过监测上述指标变化,可辅助临床早期诊断DKD,以为临床制定治疗策略、合理分配资源和改善患者预后提供帮助,具有一定临床应用价值。但是由于研究样本量较少,且回顾性资料选择存在误差,可能导致结果偏移;同时研究尚缺乏疾病进展中的相关指标的动态监测,故研究存在一定局限性。

综上,UACR及血清SAA、CysC在DKD中呈异常高表达,三者均与DKD的发生密切相关,联合检测UACR及血清SAA、CysC表达水平可为早期DKD的诊断提供参考依据。此外,未来仍需大样本进行前瞻性的、更深入的研究,以增加研究的可靠性。

#### 参考文献

- [1] Jaiswal SK, Fuling Y, Li M. Prevalence of intracranial artery stenosis in patients with acute ischemic stroke in a tertiary care hospital of China [J]. *Jnma J Nepal Med Assoc*, 2020, 58(229):634-639.
- [2] Niewczas MA, Pavkov ME, Skupien J, et al. A signature of circulating inflammatory proteins and development of end-stage renal disease in diabetes [J]. *Nat Med*, 2019, 25(5):805-813.
- [3] 赵玲玲,姚勇利,林丽君,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值联合尿蛋白与肌酐比值诊断糖尿病肾病的临床价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(11):92-96.
- [4] Desai N, Koppiseti H, Pande S, et al. Nanomedicine in the treatment of diabetic nephropathy [J]. *Future Med Chem*, 2021, 13(7):663-686.
- [5] Akpınar K, Aslan D, Fenkçi SM. Assessment of estimated glomerular filtration rate based on cystatin C in diabetic nephropathy [J]. *J Bras Nefrol*, 2021, 43(3):340-348.
- [6] 黄力. 免疫炎症与糖尿病肾病[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2019, 28(3):247-251.
- [7] 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.
- [8] 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]. *中华糖尿病杂志*, 2018, 10(1):4-67.
- [9] 王小清,李清珺,郝海荣,等. 肥胖2型糖尿病患者缺氧指标与早期肾损伤相关性研究[J]. *中国全科医学*, 2019, 22(4):422-426, 432.
- [10] Jung CY, Yoo TH. Pathophysiologic Mechanisms and Potential Biomarkers in Diabetic Kidney Disease [J]. *Diabetes Metab J*, 2022, 46(2):181-197.
- [11] 董文慧,杨炎林,王丹,等. 糖尿病肾脏病诊断及治疗新进展[J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(5):508-512.
- [12] 刘瑜婷,石敏,谷文莎,等. 血清Elabela水平与2型糖尿病肾脏疾病关系的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(12):891-895.
- [13] Fan JH, Xu HX, Qin ZZ, et al. Folic Acid Protects Against Kidney Damage in Mice with Diabetic Nephropathy by Inhibiting M1 Macrophage Polarization via Nuclear Factor-k-gene Binding Pathway [J]. *Altern Ther Health Med*, 2023, 29(6):418-420.
- [14] 高华君,乔迎春,张盈莹,等. 血清LncRNA MALAT1和SAA与2型糖尿病肾病的相关性研究[J]. *中华预防医学杂志*, 2022, 56(12):1838-1843.
- [15] Stankute I, Radzeviciene L, Monstavičienė A, et al. Serum Cystatin C as a Biomarker for Early Diabetic Kidney Disease and Dyslipidemia in Young Type 1 Diabetes Patients [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2):218.
- [16] 马丽,张莹,王欣欣,等. 多普勒超声、声触诊组织定量技术联合血清胱抑素C在早期糖尿病肾病中的应用价值[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(9):77-84.
- [17] Zhao P, Li N, Lin L, et al. Correlation between serum cystatin C level and renal microvascular perfusion assessed by contrast-enhanced ultrasound in patients with diabetic kidney disease [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1):1732-

1740. 老年学杂志,2023,43(20):4987-4991.
- [18] 陈道强,吴玲,龚源. HbA1c、MA1b联合Cys-C检测在糖尿病肾病诊断、病情评估中的应用[J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(9):1507-1510. [20] 吴红,王斌,李婷,等. 炎症指标在糖尿病肾病早期诊断中的价值比较研究[J]. 中国全科医学,2021,24(33):4206-4210.
- [19] 刘翠明,马学芹,唐正和,等. 老年2型糖尿病肾病患者血清Metrn1与肾功能及微炎性反应的相关性[J]. 中国 (收稿日期:2024-04-15)  
(本文编辑:张翔)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 2024年本刊可直接使用缩写的常用词汇

- |                   |                                |
|-------------------|--------------------------------|
| 获得性免疫缺陷综合征(AIDS)  | 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)               |
| 丙氨酸转氨酶(ALT)       | 苏木精-伊红染色(HE)                   |
| 活化部分凝血活酶时间(APTT)  | 人类免疫缺陷病毒(HIV)                  |
| 天冬氨酸转氨酶(AST)      | 重症监护病房(ICU)                    |
| 体质量指数(BMI)        | 干扰素(IFN)                       |
| 血压(BP)            | 白细胞介素(IL)                      |
| 牛血清白蛋白(BSA)       | 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)               |
| 心脏监护病房(CCU)       | 磁共振成像(MRI)                     |
| 计算机断层摄影术(CT)      | 四甲基偶氮唑盐(MTT)                   |
| 变异系数(CV)          | 核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B) |
| 二甲基亚砷(DMSO)       | 自然杀伤细胞(NK细胞)                   |
| 心电图(ECG)          | 一氧化氮(NO)                       |
| 乙二胺四乙酸(EDTA)      | 动脉血二氧化碳分压(PaCO <sub>2</sub> )  |
| 脑电图(EEG)          | 动脉血氧分压(PaO <sub>2</sub> )      |
| 酶联免疫吸附测定(ELISA)   | 磷酸盐缓冲液(PBS)                    |
| 红细胞沉降率(ESR)       | 血小板(PLT)                       |
| 胎牛血清(FBS)         | 精制结核菌素试验(PPD)                  |
| 美国食品药品监督管理局(FDA)  | 凝血酶原时间(PT)                     |
| 甲型肝炎病毒(HAV)       | 红细胞(RBC)                       |
| 血红蛋白(Hb)          | 反转录-聚合酶链反应(RT-PCR)             |
| 乙型肝炎病毒核心抗体(HBcAb) | 严重急性呼吸综合征(SARS)                |
| 乙型肝炎病毒核心抗原(HBcAg) | 十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-PAGE)    |
| 乙型肝炎病毒e抗体(HBeAb)  | 总胆固醇(TC)                       |
| 乙型肝炎病毒e抗原(HBeAg)  | 甘油三酯(TG)                       |
| 乙型肝炎病毒表面抗体(HBsAb) | 辅助性T淋巴细胞(Th)                   |
| 乙型肝炎病毒表面抗原(HBsAg) | 肿瘤坏死因子(TNF)                    |
| 乙型肝炎病毒(HBV)       | 凝血酶时间(TT)                      |
| 丙型肝炎病毒(HCV)       | 世界卫生组织(WHO)                    |