

糖尿病肾病不同分期与Cys-C、尿微量白蛋白及TRFU的表达水平的相关性分析

高玲玲^{1,2}, 王颜刚¹, 徐丽丽¹, 王韵阳¹

¹青岛大学附属医院内分泌与代谢病科, 山东 青岛

²崂山区金家岭街道社区卫生服务中心, 山东 青岛

收稿日期: 2025年8月17日; 录用日期: 2025年9月11日; 发布日期: 2025年9月19日

摘要

目的: 探讨半胱氨酸蛋白酶抑制因子(Cystatin C, Cys-C)、尿微量白蛋白(Urinary Microalbumin, UMA)及转铁蛋白(Urinary Transferrin, TRFU)表达水平与糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)不同分期的相关性。方法: 选取2023年6月~2024年12月期间我院确诊的DN患者60例(观察组), 另选同期单纯糖尿病患者30例(对照组)。检测两组血清Cys-C、尿UMA及尿TRFU水平。结果: 观察组血清Cys-C、尿UMA和尿TRFU水平显著高于对照组(1.58 ± 0.42 vs 1.12 ± 0.27 mg/L, 46.34 ± 10.87 vs 28.75 ± 6.23 mg/L, 7.54 ± 2.31 vs 4.83 ± 2.12 mg/L, 均 $P < 0.001$); DN不同分期患者的血清Cys-C、尿UMA及尿TRFU水平比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。血清Cys-C、尿UMA和尿TRFU与DN分期呈显著正相关(r 值分别为0.903、0.876、0.892, 均 $P < 0.001$)。ROC曲线分析结果显示, 三项生物标志物均具有良好的诊断效能($P < 0.05$)。结论: DN患者血清Cys-C、尿UMA和尿TRFU水平显著升高, 且随疾病分期呈上升趋势, 诊断效能较高。

关键词

糖尿病肾病, 胱抑素C, 尿微量白蛋白, 尿转铁蛋白, 临床意义

Correlation Analysis of Cys-C, UMA and TRFU Expression Levels with Different Stages of Diabetes Nephropathy

Lingling Gao^{1,2}, Yangang Wang¹, Lili Xu¹, Yunyang Wang¹

¹Department of Endocrinology and Metabolism, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Laoshan District Jinjialing Subdistrict Community Health Service Center, Qingdao Shandong

Received: Aug. 17th, 2025; accepted: Sep. 11th, 2025; published: Sep. 19th, 2025

文章引用: 高玲玲, 王颜刚, 徐丽丽, 王韵阳. 糖尿病肾病不同分期与 Cys-C、尿微量白蛋白及 TRFU 的表达水平的相关性分析[J]. 临床医学进展, 2025, 15(9): 1281-1287. DOI: 10.12677/acm.2025.1592621

Abstract

Objective: To explore the correlation between the expression levels of Cys-C, UMA and TRFU and the different stages of diabetes nephropathy (DN). **Methods:** From June 2023 to December 2024, 60 patients with DN diagnosed by our Hospital (observation group) and 30 patients with simple diabetes (control group) were selected to detect the levels of serum Cys-C, urinary UMA, and urinary TRFU in two groups. **Result:** The levels of serum Cys-C, urinary UMA and urinary TRFU in the observation group were significantly higher than those in the control group (1.58 ± 0.42 vs 1.12 ± 0.27 mg/L, 46.34 ± 10.87 vs 28.75 ± 6.23 mg/L, 7.54 ± 2.31 vs 4.83 ± 2.12 mg/L, all $P < 0.001$). The differences in serum Cys-C, urinary UMA, and urinary TRFU levels among patients with DN at different stages were statistically significant ($P < 0.05$). Serum Cys-C, urine UMA, and urine TRFU were significantly positively correlated with DN staging ($r = 0.903, 0.876, 0.892$, all $P < 0.001$). ROC curve analysis showed that the three biomarkers had good diagnostic efficacy ($P < 0.05$). **Conclusion:** The levels of serum Cys-C, urinary UMA and urinary TRFU in DN patients were significantly increased, and showed an upward trend with the disease stage, and the diagnostic efficiency was high.

Keywords

Diabetes Nephropathy, Cystatin C, Urinary Microalbumin, Urinary Transferrin, Clinical Significance

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病肾病(Diabetic Nephropathy, DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,其发病率随着糖尿病患病率的上升而逐年增加,已成为导致终末期肾病(End-Stage Renal Disease, ESRD)的主要原因之一[1]。DN的发病机制复杂,涉及糖代谢紊乱、血流动力学改变、氧化应激、炎症反应等多个方面,且其早期症状往往不明显,易被忽视,导致许多患者在确诊时已进入疾病中晚期,错过了最佳治疗时机[2]。目前,临床上用于DN早期诊断的生物标志物主要包括血清肌酐、尿素氮等传统肾功能指标,但这些指标在DN早期往往无明显变化,难以满足早期诊断的需求[3]。近年来,半胱氨酸蛋白酶抑制因子(Cystatin C, Cys-C)、尿微量白蛋白(Urinary Microalbumin, UMA)及转铁蛋白(Urinary Transferrin, TRFU)等新型生物标志物逐渐受到关注[4]。Cys-C是一种低分子量蛋白质,主要由肾小球滤过,肾小管不分泌也不重吸收,因此其血清浓度与肾小球滤过率密切相关,可作为反映肾小球滤过功能的敏感指标[5]。UMA和TRFU则是反映肾小管损伤的早期敏感指标,当肾小球滤过膜受损时,UMA和TRFU的排泄量会增加,从而提示肾小管损伤的存在。本文通过检测DN患者血清Cys-C、UMA和TRFU的表达水平,探讨其在DN早期诊断中的价值。

2. 资料和方法

2.1. 一般资料

选取2023年6月~2024年12月期间我院确诊的DN患者60例作为观察组,同时选取同期单纯糖尿病患者30例作为对照组。观察组患者中男性32例,女性28例;年龄42~75岁,平均年龄(58.41 ± 4.76)岁。对照组中男性16例,女性14例;年龄45~73岁,平均年龄(56.28 ± 4.52)岁。根据2010年国际专家组建立的DN新型分级标准[5]将60例DN患者分为I期、II期和III期三个亚组,各20例。I期中男性

11 例，女性 9 例；年龄 43~75 岁，平均年龄(58.65 ± 5.01)岁；II 期中男性 11 例，女性 9 例；年龄 42~73 岁，平均年龄(58.14 ± 4.37)岁；III 期中男性 10 例，女性 10 例；年龄 44~74 岁，平均年龄(58.28 ± 5.24) 岁。各组基线资料比较差异无统计学意义(P > 0.05)，有可比性。

2.2. 纳入及排除标准

纳入标准：符合 2022 版 KDIGO DN 诊断标准[6]；年龄在 18~75 岁之间；病程明确，有完整临床资料。排除标准：合并严重心血管疾病、肝功能不全或其他慢性肾病；近期使用对血清 Cys-C、尿 UMA 或尿 TRFU 水平有显著影响的药物；存在明确感染或炎症性疾病；妊娠或哺乳期妇女。

2.3. 方法

采集空腹静脉血 2 mL，使用低速离心(3000 r/min，10 分钟)分离血清。采用免疫比浊法检测血清 Cys-C 水平，检测仪器为西门子品牌全自动生化分析仪，试剂为罗氏(Roche)公司生产的配套试剂。收集 24 小时尿液，量取总尿量并充分混匀，取 10 mL 尿液进行离心(3000 r/min，5 分钟)。取上清液使用免疫比浊法分析尿 UMA 浓度。采集清晨首次尿液标本，收集尿液 5 mL 后立即离心处理(3000 r/min，5 分钟)，分离尿上清液，使用放射免疫分析法检测尿 TRFU 水平，试剂盒由北京北方生物技术研究所提供。

2.4. 观察指标

1) 血清 Cys-C 水平：测定 DN 患者和对照组血清 Cys-C 浓度，评估其在 DN 诊断中的价值；2) 尿 UMA 水平：检测尿液中 UMA 浓度，以反映肾小管损伤程度；3) 尿 TRFU 水平：分析尿液中 TRFU 浓度，用于判断肾小球与肾小管联合损伤；4) 不同分期 DN 患者的指标比较：比较I期、II期和III期不同分期患者的 Cys-C、UMA 和 TRFU 水平，并分析血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 与 DN 分期的相关性。

2.5. 统计学分析

采用 SPSS 28.0 统计学软件处理数据，计量资料(Cys-C, UMA, TRFU)经 Shapiro-Wilk 检验，满足正态分布的数据以($\bar{x} \pm s$)表示，两组比较采用成组设计 t 检验，三组间比较行单因素方差分析，组间两两比较采用 SNK-q 检验。以 P < 0.05 为差异有统计学意义。相关性检验用 Pearson 相关系数(r)表示，各生物标志物的诊断效能采用受试者工作特征曲线(ROC)分析，计算曲线下面积(AUC)及其 95%置信区间。

3. 结果

3.1. 比较两组血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 水平

观察组血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 水平显著高于对照组(P < 0.05)，见表 1。

Table 1. Comparison of serum Cys-C, urinary UMA, and urinary TRFU levels between the two groups (n, $\bar{x} \pm s$)

表 1. 两组血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 水平对比(n, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 Cys-C (mg/L)	尿 UMA (mg/L)	尿 TRFU (mg/L)
观察组	60	1.58 ± 0.42	46.34 ± 10.87	7.54 ± 2.31
对照组	30	1.12 ± 0.27	28.75 ± 6.23	4.83 ± 2.12
t		5.454	8.201	5.388
P		<0.001	<0.001	<0.001

注：Cys-C：半胱氨酸蛋白酶抑制因子；UMA：尿微量白蛋白；TRFU：转铁蛋白。

3.2. 比较不同分期 DN 患者血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 水平

随着 DN 分期的进展，DN 患者的血清 Cys-C、尿 UMA 及尿 TRFU 水平逐步升高，各分期间差异具有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

Table 2. Comparison of serum Cys-C, urinary UMA, and urinary TRFU levels in patients with different stages of DN ($n, \bar{x} \pm s$)

表 2. 不同分期 DN 患者血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 水平对比($n, \bar{x} \pm s$)

分期	例数	血清 Cys-C (mg/L)	尿 UMA (mg/L)	尿 TRFU (mg/L)
I期	20	1.23 ± 0.35^{ab}	32.56 ± 9.49^{ab}	4.71 ± 1.52^{ab}
II期	20	1.62 ± 0.41^a	48.67 ± 11.38^a	7.93 ± 2.19^a
III期	20	1.92 ± 0.38	59.71 ± 12.72	9.85 ± 2.47
F		9.875	16.542	15.638
P		<0.001	<0.001	<0.001

注：Cys-C：半胱氨酸蛋白酶抑制因子；UMA：尿微量白蛋白；TRFU：转铁蛋白。与III期相比，^a $P < 0.05$ ；与II期相比，^b $P < 0.05$ 。

3.3. 分析血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 与 DN 分期的相关性

血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 与 DN 分期呈显著正相关($P < 0.05$)，见表 3 及图 1。

Table 3. Correlation of serum Cys-C, urinary UMA, and urinary TRFU with diabetic nephropathy staging

表 3. 血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 与糖尿病肾病分期的相关性

指标	r 值	P 值	95%置信区间
血清 Cys-C (mg/L)	0.903	<0.001	0.861~0.936
尿 UMA (mg/L)	0.876	<0.001	0.825~0.916
尿 TRFU (mg/L)	0.892	<0.001	0.845~0.927

注：Cys-C：半胱氨酸蛋白酶抑制因子；UMA：尿微量白蛋白；TRFU：转铁蛋白。

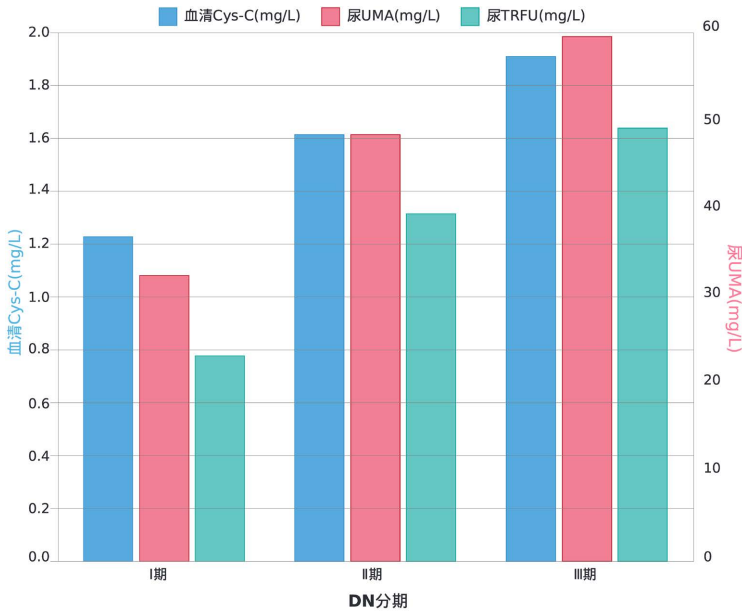


Figure 1. Trend chart of three biomarker levels with DN staging
图 1. 三种生物标志物水平随 DN 分期变化趋势图

3.4. 三种生物标志物指标诊断效能分析

ROC 曲线分析结果显示，三项生物标志物均具有良好的诊断效能($P < 0.05$)，见表 4 及图 2。

Table 4. ROC curve analysis results of three biomarkers
表 4. 三种生物标志物 ROC 曲线分析结果

指标	AUC 值	95%置信区间	P 值	最佳切点值	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
血清 Cys-C	0.921	0.876~0.966	<0.001	1.35	88.3	86.7	0.750	91.4	81.3
尿 UMA	0.897	0.845~0.949	<0.001	35.2	85.0	83.3	0.683	89.5	75.8
尿 TRFU	0.912	0.863~0.961	<0.001	6.12	86.7	90.0	0.767	92.9	81.8

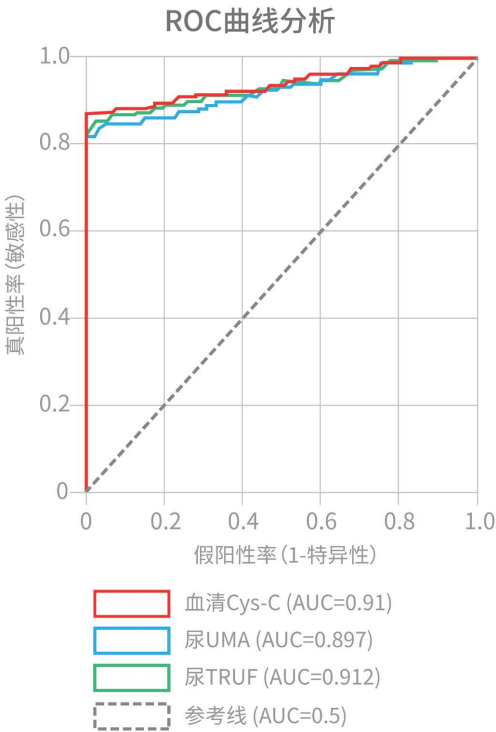


Figure 2. ROC curve analysis of three biomarkers
图 2. 三种生物标志物 ROC 曲线分析

4. 讨论

本研究中，DN 患者血清 Cys-C 水平显著高于对照组，且随疾病分期进展呈递增趋势。这一结果与 Liao X 等[7]的 meta 分析结论一致，其研究证实 Cys-C 在 DN 患者中表达上调且与肾功能损伤程度正相关。但与蔡远扬[8]的研究相比，本研究中 Cys-C 的升高幅度更为显著(I 期即达 $1.23 \pm 0.35 \text{ mg/L}$)，可能与样本纳入标准差异有关——本研究严格排除了合并高血压肾损伤的患者，而高血压常可加速 Cys-C 升高的病理进程。血清 Cys-C 与 DN 分期高达 0.903 的相关系数，这一结果显著高于杨超等[9]报道的数据，推测可能与以下因素相关：1) 本研究采用 2010 年国际专家组的新型分级标准，该分期系统更强调肾小球病理改变与肾功能指标的关联度；2) 样本均一性较高，60 例 DN 患者均为单纯糖尿病导致的肾损伤，排除了其他慢性肾病的干扰；3) 检测方法的敏感性差异，本研究使用罗氏配套试剂的免疫比浊法，其检测精度较普通生化试剂更高。但需警惕“分期 - 指标”循环验证的偏倚，未来研究需采用盲法分期评估

以排除此影响。

本研究显示, DN 患者尿 UMA 水平较对照组显著升高, 且在疾病不同分期间呈现显著差异。这与许凤姣等[10]的研究结果一致, 但朱有根等[11]发现补体 C1q 可影响 UMA 的排泄量, 而本研究未检测补体系统指标, 可能遗漏了部分调节因素。UMA 升高的主要原因在于 DN 患者肾小球滤过屏障的完整性受损。高血糖环境下, 肾小球内皮细胞功能异常, 基底膜通透性增加, 原本不能通过滤过膜的白蛋白开始漏出。同时, 肾小管上皮细胞在高糖环境中发生表型转化, 重吸收功能下降, 进一步加剧了 UMA 的排泄。

TRFU 作为大分子蛋白质, 正常情况下几乎不通过完整的肾小球滤过膜。本研究发现 DN 患者尿 TRFU 水平显著升高, 这与李聪等[12]的结论一致, 但 Zhou D 等[13]构建的机器学习模型中 TRFU 的权重低于 Cys-C, 提示其在多指标联合诊断中可能处于辅助地位。TRFU 升高主要由于 DN 病理过程中肾小球基底膜结构破坏导致。糖基化终产物在肾小球基底膜的积累引起胶原交联异常, 膜孔径增大, 使 TRFU 等大分子蛋白质得以通过。此外, 肾小管间质纤维化进程中, 肾小管重吸收功能进行性减退, 无法有效回收滤过的 TRFU, 导致其在尿液中浓度升高。

本研究三项生物标志物均与 DN 分期呈强正相关, 但各自反映的病理环节不同。Cys-C 主要反映肾小球滤过功能, UMA 体现肾小球滤过屏障完整性, TRFU 则综合反映肾小球和肾小管的联合损伤。三者联合检测可从不同角度全面评估肾脏功能状态, 提高 DN 诊断的准确性和敏感性[14][15]。这为临床医师制定个体化治疗方案提供了更为详细的病理信息。

本研究结果在临床实践中具有重要应用价值。首先, 这三项指标可用于 DN 的早期筛查, 特别是在传统肾功能指标尚未异常时, 能够提前发现肾脏损伤, 为早期干预争取时间。其次, 通过动态监测这些指标的变化, 可以评估治疗效果和疾病进展情况, 指导临床治疗方案的调整。第三, 根据不同指标的异常程度, 可以判断肾脏损伤的主要部位和机制, 为精准治疗提供依据。

基于本研究结果, 未来可从以下几个方面深入探索: 开展大样本多中心前瞻性研究, 验证这些指标在不同人群中的适用性; 探索这些生物标志物与 DN 患者预后的关系, 建立风险分层模型; 结合基因多态性分析, 研究个体差异对生物标志物表达的影响, 推进精准医学在 DN 领域的应用; 将人工智能技术应用于多生物标志物数据分析, 开发智能诊断系统, 提升临床诊断效率。

5. 结论

综上所述, 血清 Cys-C、尿 UMA 和尿 TRFU 作为 DN 的重要生物标志物, 在疾病早期诊断、分期评估和治疗监测中具有显著价值, 有望成为 DN 诊断的重要工具。

声 明

该病例报道已获得病人的知情同意。

参考文献

- [1] 朱占兰, 荣旺, 薄维波, 等. 外周血 FGF21 与基质金属蛋白酶抑制剂在老年糖尿病肾病患者中的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(23): 5739-5742.
- [2] 左文. 同型半胱氨酸, 血清胱抑素 C, 尿微量清蛋白联合检测在高血压早期肾损伤中的诊断价值[J]. 当代医学, 2023, 29(7): 89-92.
- [3] 熊钻, 梅玉峰, 王亚, 等. 尿微量白蛋白、 β_2 -微球蛋白及血清胱抑素 C 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 中国社区医师, 2023, 39(33): 86-88.
- [4] 陈朝娟, 陈丽, 王新, 等. 早期糖尿病肾病肾功能转归与 CysC、BUN 和 mAlb、a1-MG 水平变化的关系[J]. 中国

- 实验诊断学, 2023, 27(8): 891-894.
- [5] Tervaert, T.W.C., Mooyaart, A.L., Amann, K., Cohen, A.H., Cook, H.T., Drachenberg, C.B., *et al.* (2010) Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *Journal of the American Society of Nephrology*, **21**, 556-563. <https://doi.org/10.1681/asn.2010010010>
- [6] de Boer, I.H., Khunti, K., Sadusky, T., Tuttle, K.R., Neumiller, J.J., Rhee, C.M., *et al.* (2022) Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Diabetes Care*, **45**, 3075-3090. <https://doi.org/10.2337/dci22-0027>
- [7] Liao, X., Zhu, Y. and Xue, C. (2022) Diagnostic Value of Serum Cystatin C for Diabetic Nephropathy: A Meta-Analysis. *BMC Endocrine Disorders*, **22**, Article No. 149. <https://doi.org/10.1186/s12902-022-01052-0>
- [8] 蔡远扬. 血清同型半胱氨酸和胱抑素 C 水平用于糖尿病早期肾损害诊断临床价值[J]. 山西医药杂志, 2023, 52(2): 123-125.
- [9] 杨超, 何萍. 血清胱抑素 C, 尿 β_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.
- [10] 许凤姣, 谈鸥, 方闰. 尿 β_2 -微球蛋白、尿微量白蛋白/肌酐结合血清胱抑素 C 检测在早期糖尿病肾病中的应用[J]. 系统医学, 2023, 8(22): 34-37.
- [11] 朱有根, 黄波, 徐春梅. U-MALB 及血清 CysC, 补体 C1q 联合检测在慢性肾病肾损伤诊断中的价值[J]. 中国医学创新, 2024, 21(21): 140-143.
- [12] 李聪, 张楠杰. 尿微量白蛋白, 转铁蛋白及醛固酮检测对糖尿病肾病及损害程度的评估价值分析[J]. 四川生理科学杂志, 2024, 46(11): 2451-2453, 2581.
- [13] Zhou, D., Shao, L., Yang, L., Chen, Y., Zhang, Y., Yue, F., *et al.* (2025) A Machine Learning Model for Predicting Diabetic Nephropathy Based on TG/Cys-C Ratio and Five Clinical Indicators. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity*, **18**, 955-967. <https://doi.org/10.2147/dms.o.s502649>
- [14] Huang, X., Ma, X., Lu, J., Chen, H., Cao, W., Chen, L., *et al.* (2023) Relationship between Serum IL-6, VAP-1, CysC, Scr, BUN, and Type 2 Diabetic Kidney Disease. *Minerva Endocrinology*, **48**, 121-122. <https://doi.org/10.23736/s2724-6507.21.03655-1>
- [15] 徐莉. 血清 CysC、Hcy、U-mAlb 联合检测在早期糖尿病肾病诊断中的价值分析[J]. 现代诊断与治疗, 2023, 34(4): 599-601.