

· 临床研究 ·

# 早期糖尿病肾病 3 项指标联合个体化诊断模型的建立

杨春伟<sup>1</sup>, 王晓涛<sup>2</sup>, 赵永魁<sup>2</sup>, 杨光华<sup>2</sup>, 刘春辉<sup>2</sup>, 曹文斌<sup>2</sup>, 魏韬<sup>3</sup>, 张国志<sup>2</sup>

1. 开滦总医院内分泌二科, 河北 唐山 063000; 2. 华北理工大学附属医院普通外科, 河北 唐山 063000;  
3. 华北理工大学附属医院经管办, 河北 唐山 063000

**摘要:** **目的** 探究尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值,并建立个体化预测糖尿病肾病风险的列线图模型。**方法** 选择华北理工大学附属医院内分泌科 2018 年 1 月至 2019 年 8 月收治的 101 例 T2DM(2 型糖尿病)患者,其中 54 例为单纯 2 型糖尿病组,47 例为伴糖尿病肾病的 2 型糖尿病组,50 例健康体检者为对照组,3 组人群均进行 ACR、HbA1c、hs-CRP 检测,评估其单独和联合诊断效能。应用 R 软件进行 DN 风险预测的列线图模型建立,采用 Bootstrap 法进行验证。**结果** 糖尿病肾病组 ACR、HbA1c、hs-CRP 水平均高于单纯 2 型糖尿病组患者,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );3 项指标联合诊断的灵敏度和特异度分别为 87.2% 和 87.0%,均高于各指标单独检测效能。列线图预测 DN 风险的一致性指数 C-index 为 0.922,区分度良好;校准图显示预测风险发生率与实际风险发生率有着良好的一致性,ROC 曲线下面积(AUC)为 0.943。**结论** 将 ACR、HbA1c、hs-CRP 联合用于早期糖尿病肾病的诊断中应用价值较高,且本研究基于这三项诊断指标所建立的个体化预测 DN 发生风险的列线图模型具有良好的准确度与区分度,对于 2 型糖尿病 DN 高风险人群的早期诊断和干预提供了可靠的依据。

**关键词:** 尿微量白蛋白/肌酐比值; 糖化血红蛋白; 超敏 C 反应蛋白; 糖尿病肾病; 早期诊断; 列线图  
**中图分类号:** R 587.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)06-0781-04

## Establishment of individualized diagnosis model of three indicators in early diabetic nephropathy

YANG Chun-wei\*, WANG Xiao-tao, ZHAO Yong-kui, YANG Guang-hua,  
LIU Chun-hui, CAO Wen-bin, WEI Tao, ZHANG Guo-zhi

\* Department of Endocrinology, Kailuan General Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China

Corresponding author: ZHANG Guo-zhi, E-mail: 13102606749@163.com

**Abstract: objective** To explore the diagnostic value of combined detection of urine microalbumin/creatinine ratio (ACR), glycosylated hemoglobin (HbA1c) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) in early diabetic nephropathy (DN) and to establish the individualized nomogram model for predicting the risk of DN. **Methods** Out of 101 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) treated in Affiliated Hospital of North China University of Science and Technology from January 2018 to August 2019, there were 54 patients with simple T2DM (T2DM group) and 47 T2DM patients with diabetic nephropathy (DN group). In the same period, 50 healthy people were served as control group. ACR, HbA1c and hs-CRP detections alone or in combination were performed to evaluate their diagnostic performance in three groups. The nomogram prediction model of risk factors for DN was established by R software and verified using the bootstrap method. **Results** The levels of ACR, HbA1c and hs-CRP in DN group were significantly higher than those in T2DM group ( $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of three indexes joint test were 87.2% and 87.0% and were respectively higher than individual test performance of the indicators. The consistency index of the nomogram predicting DN risk was 0.922, with a good degree of cellular differentiation. The calibration chart showed a good consistency between the predicted risk incidence and the actual risk incidence. The area under the ROC curve of combined detection for diagnosing DN was 0.943. **Conclusion** The combined detection of ACR, HbA1c and hs-CRP is of high value in the diagnosis of early diabetic nephropathy, and the nomogram model based on these three indicators has good accuracy and degree of differentiation, which provides a reliable basis for the early diagnosis and intervention of high-risk population with type 2 diabetic DN.

**Key words:** Urinary albumin/creatinine ratio; Glycosylated hemoglobin; High-sensitivity C-reactive protein; Diabetic nephropathy; Early diagnosis; Nomogram

**Fund program:** Science and Technology Achievements Promotion Project of Hebei Health and Family Planning Commission (20150523)

糖尿病肾病(DN)是临床上糖尿病患者常见的血管慢性并发症。在我国,终末期肾病的发生率逐年增加,这也与糖尿病的发病率持续上升有关<sup>[1]</sup>。目前临床上用于早期 DN 的筛查指标并不十分理想,如能高效的诊断和预测早期 DN 的发生,进行及时干预,可使病情得到一定程度的缓解甚至完全逆转治愈<sup>[2]</sup>。本研究选取 101 例 2 型糖尿病(T2DM)患者,探究临床上常用指标尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)、糖化血红蛋白(HbA1c)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)联合诊断 2 型糖尿病患者早期 DN 的临床价值,并以此为依据建立预测模型。现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择华北理工大学附属医院内分泌科 2018 年 1 月至 2019 年 8 月收治的 101 例 T2DM 患者,所有患者均符合《中国 2 型糖尿病防治指南(2017)版》诊断标准<sup>[3]</sup>。依据《中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识》早期糖尿病肾脏病的诊断标准<sup>[4]</sup>,将患者分为单纯 T2DM 组(DM 组)54 例,伴 DN 的 T2DM(DN 组)47 例,其中男性 51 例,女性 50 例;年龄 33 ~ 78 (56.68 ± 12.10) 岁;糖尿病病程 2.8 ~ 37(19.77 ± 7.68) 年。选择同期来我院健康体检者 50 例作为对照组,其中男性 23 例,女性 27 例;年龄 34 ~ 78(58.96 ± 12.16) 岁。排除标准:(1)精神疾病及恶性肿瘤患者;(2)存在急性感染或其他合并慢性代谢疾病患者;(3)合并有其他原因导致的肾脏疾病或近期有肾毒性药物史。

**1.2 方法** 所有研究对象均采取清晨空腹 12 h 后的静脉血标本。离心分离血清后,血肌酐(Cr)值由 AU2700 全自动生化分析仪(日本 Olympus 公司)分析得出,HbA1c 采用 D-10 全自动糖化血红蛋白分析仪(美国 BIO-RAD 公司)检测,hs-CRP 采用检测,所有患者留取同期晨尿 5 ml,离心后定量检测其尿微量白蛋白水平,并计算得到尿微量白蛋白/肌酐比值(ACR)。

**1.3 统计学处理** 采用 R 3.6.1 (<http://www.r-project.org>) 软件进行数据处理及统计学分析。正态分布资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分

析及两两比较的 LSD-*t* 检验;采用 ROCR 包做出受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析各项指标单独及联合诊断性能;采用 rms 包进行模型建立和列线图的绘制;采用 bootstraps 法进行模型验证。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组间 3 项指标水平比较** DN 组、DM 组 ACR、HbA1c、hs-CRP 水平均高于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.01$ );DN 组 ACR、HbA1c、hs-CRP 水平均高于 DM 组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 ACR、HbA1c 和 hs-CRP 单独及联合诊断性能** 联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)达到 0.943,明显高于各指标单独检测结果,ACR 为 0.836;HbA1c 为 0.826;hs-CRP 为 0.700。见图 1,表 2。

**2.3 诊断模型建立及验证** 将上述 3 项指标作为因子引入 R 软件,建立了预测 DN 发生风险的列线图模型,其中一致性风险指数 C-index 为 0.922,显示了良好的区分度。3 个指标每一个都分配了相应的分数,通过将总分相加并定位到总分表上,可以很直观的得到每个病人发生早期糖尿病肾损伤的概率。校准图显示了理论预测的概率和实际观察到的概率,结果显示本模型对于糖尿病早期肾损伤的诊断有着很好的准确性。见图 2。

表 1 各组 3 项指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ACR	HbA1c (%)	hs-CRP(mg/L)
DN 组	47	128.45 ± 13.99 <sup>ab</sup>	13.02 ± 2.32 <sup>ab</sup>	7.66 ± 2.31 <sup>ab</sup>
DM 组	54	40.07 ± 6.02 <sup>a</sup>	8.92 ± 2.69 <sup>a</sup>	6.07 ± 2.04 <sup>a</sup>
对照组	50	5.18 ± 0.90	5.13 ± 0.58	1.99 ± 0.29
F 值		2608.06	171.81	132.05
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:与对照组相比,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 DM 组相比,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 2 3 项指标及联合检测的诊断性能

项目	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	阳性预测值 (%)
ACR	0.836	85.1	68.1	80.0
HbA1c	0.826	86.2	79.2	78.8
hs-CRP	0.700	59.5	83.3	75.6
联合	0.943	87.2	87.0	85.4

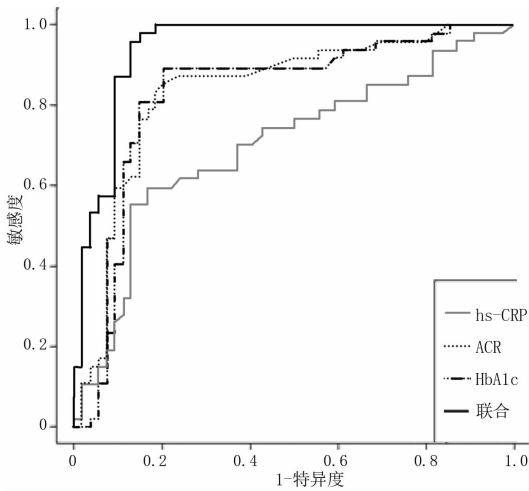
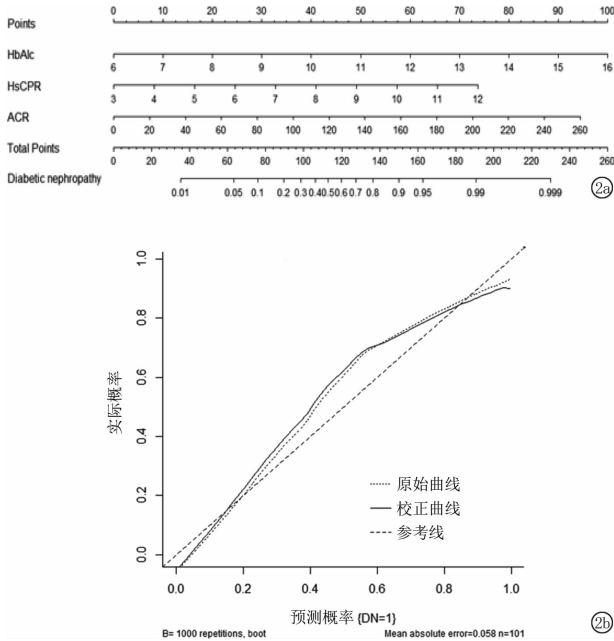


图 1 ACR、HbA1c 和 hs-CRP 单独及联合诊断性能



注:2a:列线图模型;2b:预测校准图。

图 2 预测 DN 发生风险列线图模型及预测校准图

### 3 讨论

T2DM 的患病人群在我国近年来呈逐渐增高的趋势,其发病率约占 T2DM 患者人数的 40% ~ 50% [2]。糖尿病患病率的高发一方面与人口老龄化有关,另一方面也与不当的饮食生活习惯关系密切 [5]。DN 是糖尿病患者中较常见的一种微血管病变,临床上以长期贫血、蛋白尿、水肿、高血压和肾功能的异常为主要表现 [6-7]。由于人体肾脏代偿能力极强,临床上对于早期肾损伤的检测指标敏感性较低,当患者出现明显症状时,往往已经发展为终末期 DN,因此 T2DM 是终末期肾病的常见危险因素,也是近年来 T2DM 患者主要死亡并发症之一 [8-9]。

有关 DN 的诊断金标准目前依然是病理活检,但是,作为一种有创性的检查,肾活检率并不适用于 T2DM 患者的早期预防筛查 [10]。DN 的病理生理机

制十分复杂,目前研究认为 DN 的发生与肾脏血流动力学的异常,持续高血糖状态对于肾小管和肾间质的损伤,复杂的滋生免疫炎症反应以及遗传代谢等因素密切相关 [11-12]。HbA1c 作为一种不可逆性的非酶缩合产物,一直是检测机体相对长期血糖水平的有效指标之一,同时长期的高血糖状态导致的 HbA1c 在肾小球基底膜的沉积也是肾功能损伤的一个主要原因 [13-14]。受糖尿病早期肾损伤的影响,当肾小球毛细血管内皮出现损伤后,作为一种炎症因子,hs-CRP 的水平会明显升高,并大量激活中性粒细胞,促进细胞内活性氧的产生,分泌 IL-6、TNF- $\alpha$  等多种炎症因子,使肾实质细胞和肾血管长期处于氧化应激状态,加重肾脏免疫炎症反应,加速 DN 的进展 [15-16]。

目前临床上的公认的诊断指标主要是 ACR,但其灵敏度较低且极易受到感染、饮食等外界因素的影响,单独的 ACR 检测往往会导致误诊和漏诊 [17]。作为纳入模型的诊断指标,本研究结果显示,发生 DN 患者人群中 ACR、HbA1c 和 hs-CRP 的水平明显高于健康正常人群,同时也均远远高于正常糖尿病患者。可以推测,在 DN 发展的早期肾小球及肾功能均已受到了损伤。对 DN 患者的各指标单项和联合诊断的比较结果显示,联合诊断的 AUC 高达 0.943,表明联合检测对于早期 DN 的诊断价值较高。

随着精准医疗理念的推进,如何早期识别 DN 并对其发生风险进行个体化预测,目前尚未得到一个有效的解决方案 [18-19]。列线图模型的特点是能够整合目前已知的多个危险因素预测指标,精准预测个体某个结局事件的发生概率,并将其可视化,现在已广泛应用于肿瘤等多种疾病的模型预测中 [20]。本研究基于临床上常见的 3 项预测诊断指标,在国内首次建立了预测 DN 发生风险的列线图模型,且校正图显示本模型有着较高的预测效能。但本研究尚存在样本量偏少,未进行外部验证等不足。未来尚需开展多中心大样本研究进一步验证和补充本模型。

综上所述,尽管本研究尚存在一定的局限性和不足,但由于肾脏活检不能成为一种 DN 的常规筛查手段,且本列线图模型计算方法简单,指标易于获取,有助于临床医务工作者较直观的分析 and 确定 T2DM 患者肾脏损伤风险,实现早期预防和干预。

### 参考文献

[1] 杨文英. 中国糖尿病的流行特点及变化趋势 [J]. 中国科学:生命科学, 2018, 48 (8): 812 - 819.

长期使用 PPIs 的患者,需考虑补充双歧杆菌。

综上所述,长期使用 PPIs 后 RE 患者的 SIBO 阳性率明显增高,并可降低双歧杆菌和乳酸杆菌,同时联合双歧杆菌可纠正 PPIs 导致的肠道菌群失调。

#### 参考文献

[1] 蒋建梅. 埃索美拉唑与莫沙必利联用对反流性食管炎患者的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2018, 22(5): 108-110.

[2] Johnson DA. Nutritional consequences of long-term acid suppression; are they clinically important? [J]. Curr Opin Gastroenterol, 2016, 32(2): 136-140.

[3] Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases-A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression [J]. BMC Med, 2016, 14(1): 179.

[4] Erdogan A, Rao SS. Small intestinal fungal overgrowth [J]. Curr Gastroenterol Rep, 2015, 17(4): 16.

[5] 宋明伟, 姜葵. 质子泵抑制剂与小肠细菌过生长关系的研究 [J]. 天津医科大学学报, 2014, 20(6): 445-447, 458.

[6] Ratuapli SK, Ellington TG, O'Neill MT, et al. Proton pump inhibitor

therapy use does not predispose to small intestinal bacterial overgrowth [J]. Am J Gastroenterol, 2012, 107(5): 730-735.

[7] 王为, 徐爱蕾, 智发朝, 等. 小肠细菌过度生长阳性患者的回盲瓣舒缩功能变化及其意义 [J]. 临床消化病杂志, 2018, 30(5): 286-288.

[8] Enko D, Halwachs-Baumann G, Stolba R, et al. Refining small intestinal bacterial overgrowth diagnosis by means of carbohydrate specificity: a proof-of-concept study [J]. Therap Adv Gastroenterol, 2016, 9(3): 265-272.

[9] 马英杰, 高晓, 魏新朋, 等. 乙型肝炎肝硬化患者小肠细菌过度生长与外周血树突状细胞异常的相关性 [J]. 世界华人消化杂志, 2016, 24(3): 443-448.

[10] 王洪艳, 孙士东, 毕英杰, 等. 长期使用质子泵抑制剂与小肠细菌过度生长的关系研究 [J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2016, 25(11): 1302-1304.

[11] 陈慧娟, 王溯源. 长期使用质子泵抑制剂对老年胃食管反流病患者肠道菌群的影响 [J]. 中国处方药, 2019, 17(2): 58-59.

[12] 何海涛, 丁西平, 王金平, 等. 长期使用质子泵抑制剂对老年胃食管反流病患者肠道菌群的影响 [J]. 山东医药, 2018, 58(18): 47-50.

收稿日期: 2019-09-12 编辑: 王娜娜

(上接第 783 页)

[2] 邢颖, 孙亚东, 谢立凯. 早期糖尿病肾病诊断指标的研究进展 [J]. 吉林医学, 2019, 40(9): 2115-2117.

[3] 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]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.

[4] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. 糖尿病天地 (临床), 2016, 10(6): 243-253.

[5] 田冬琴, 刘开翔, 占志朋, 等. 糖尿病肾病规范化诊断研究进展 [J]. 中华肾病研究电子杂志, 2019, 8(3): 132-137.

[6] 焦素敏, 李绍梅, 闫喆, 等. 早期糖尿病肾病: 远远不止微量白蛋白尿 [J]. 医学争鸣, 2018, 9(6): 34-37.

[7] 王卫, 龙艳, 苏珂, 等. 超敏 C 反应蛋白和胱抑素 C 与 2 型糖尿病微血管病变早期诊断的关系 [J]. 广东医学, 2013, 34(13): 2061-2063.

[8] 王建, 雷雨涵. 血清 C1q、Th17/CD4<sup>+</sup>T、sICAM-1 联合检测在评估糖尿病肾病预后中的价值 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(19): 2356-2360, 2364.

[9] Comai G, Malvi D, Angeletti A, et al. Histological evidence of diabetic kidney disease precede clinical diagnosis [J]. Am J Nephrol, 2019, 50(1): 29-36.

[10] 朱清红, 李德奎, 罗英. 3 项指标联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值 [J]. 检验医学与临床, 2019, 16(19): 2828-2831.

[11] 傅天啸, 吴国琳. 黄芪注射液对糖尿病肾病大鼠的炎症介质和肾脂联素表达的影响 [J]. 中国临床药理学杂志, 2019, 35(2): 150-153.

[12] Lee H, Na W, Lee SB, et al. Potential diagnostic hemorheological indexes for chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes

[J]. Front Physiol, 2019, 10: 1062.

[13] 周达利. 血清 Cys C、HbA1c、IL-6 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值 [J]. 临床检验杂志 (电子版), 2019, 8(4): 254-255.

[14] 谢国强. 糖尿病肾病患者糖化血红蛋白与尿微量白蛋白检测分析 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(23): 51-52.

[15] 吕平. 血清 Cys-C、hs-CRP 和 Hcy 联合检测在 2 型糖尿病肾病诊断中的应用 [J]. 中国实用医药, 2015, 10(23): 52-53.

[16] 张秀丽. Hcy、HbA1c 和 Hs-CRP 联合检测对 2 型糖尿病早期肾损伤筛查的临床诊断意义 [J]. 吉林医学, 2019, 40(9): 2088-2089.

[17] 周正维, 吴莉莉, 唐劲松. 探讨尿微量白蛋白/肌酐比值在糖尿病肾病早期诊断中的应用 [J]. 中国实用医药, 2019, 14(24): 11-13.

[18] Jiang SM, Yu T, Zhang Z, et al. Prognostic nomogram and score to predict renal survival of patients with biopsy-proven diabetic nephropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2019, 155: 107809.

[19] Kang EY, Lo FS, Wang JP, et al. Nomogram for prediction of non-proliferative diabetic retinopathy in juvenile-onset type 1 diabetes: a cohort study in an Asian population [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 12164.

[20] Iasonos A, Schrag D, Raj GV, et al. How to build and interpret a nomogram for cancer prognosis [J]. J Clin Oncol, 2008, 26(8): 1364-1370.

收稿日期: 2019-10-31 编辑: 王娜娜