

· 论著 ·

尿 C 肽/肌酐评估 2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能的临床研究

宋昕捷, 叶山东, 周婉, 邢燕, 陈燕, 张一鸣

(安徽医科大学附属省立医院、安徽省立医院内分泌科, 合肥 230001)

[摘要] **目的** 探讨单次尿 C 肽/肌酐比重(UCPCR)在评估 2 型糖尿病(T2DM)患者胰岛 β 细胞功能中的应用。**方法** 通过分别测定 T2DM 患者和健康对照人群的尿 C 肽、肌酐、空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、空腹血 C 肽、餐后 2 h 血 C 肽、24 h 尿 C 肽, 分析 UCPCR 与上述指标的相关性。**结果** T2DM 患者 UCPCR 较对照组明显降低($P < 0.05$)。2 型糖尿病 UCPCR 与空腹血糖、餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白、空腹 C 肽、2 h 血 C 肽、24 h 尿 C 肽($r = -0.261, r = -0.372, r = -0.492, r = 0.358, r = 0.675, r = 0.583; P < 0.05$)有显著相关性。**结论** 尿 C 肽/肌酐比值可用于评估 T2DM 患者胰岛 β 细胞功能。

[关键词] 糖尿病, 2 型; C 肽; 血糖

DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2019.02.013

Evaluation of islet beta-cell function in type 2 diabetes mellitus by measuring urinary C-peptide/creatinine ratio

Song Xinjie, Ye Shandong, Zhou Wan, Xing Yan, Chen Yan, Zhang Yiming (Department of Endocrinology, Anhui Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University, Hefei 230001, China)

Corresponding author: Ye Shandong, Email: ysd196406@163.com

[Abstract] **Objective** To explore the application of single urinary C-peptide/creatinine ratio (UCPCR) in assessing the function of islet beta cells in patients with type 2 diabetes (T2DM). **Methods** Urinary C-peptide, urinary creatinine, fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, glycated hemoglobin, fasting blood C-peptide, 2-hour postprandial blood C-peptide and 24-hour urinary C-peptide were measured in patients with T2DM and healthy controls respectively. The correlation between UCPCR and fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, glycated hemoglobin, fasting blood C-peptide, 2-hour postprandial blood C-peptide and 24-hour urinary C-peptide was analyzed. **Results** UCPCR in diabetic mellitus was significantly lower compared with control group ($P < 0.05$). UCPCR in patients with T2DM had significant correlation with fasting blood glucose, 2-hour postprandial blood glucose, glycated hemoglobin, fasting C-Peptide and plasma 2 hours C-Peptide, and 24-hour urinary C-peptide ($r = -0.261, r = -0.372, r = -0.492, r = 0.358, r = 0.675, r = 0.583; P < 0.05$). **Conclusion** Urine C-peptide/creatinine ratio can be used to assess islet β -cell function in patients with T2DM.

[Keywords] Diabetes mellitus, type 2; C-peptide; Blood glucose

胰岛 β 细胞功能障碍或减退是 2 型糖尿病(T2DM)发生和发展的核心环节, 评估胰岛 β 细胞功能对了解 2 型糖尿病(T2DM)患者的病情和指导治疗有重要的参考价值。C 肽检测常用于评估胰岛 β 功能, 血 C 肽需要采血后立即离心, 需要冰上送检, 易被胰酶迅速降解, 且只反映取血的瞬时水平, 24 h 尿 C 肽可反映受检者在一段时间内血 C 肽的平均水平, 稳定性优于血 C 肽, 但收集较麻烦, 如有

尿液浓缩或稀释均会影响尿 C 肽水平的测定, 这在临床中常不易操作。有研究显示单次尿 UCPCR 的临床应用优于 24 h 尿 C 肽, 以每毫克肌酐表示尿 C 肽, 排除了泌尿系感染、神经元膀胱等因素, 克服了肾功能对尿 C 肽的影响, 可用来对胰岛 β 细胞功能进行评估, 随机尿 UCPCR 在无防腐剂条件下可以保存 24 h, 室温下加入硼酸防腐剂可以至少保存 3 d。相对于血 C 肽及 24 h 尿 C 肽, UCPCR 的检测大

基金项目: 国家自然科学基金(81800713); 中央引导地方科技创新专项(2017070802D147); 安徽省自然科学基金(1808085QH292)

作者简介: 宋昕捷, 硕士研究生, Email: 858035398@qq.com

通信作者: 叶山东, 主任医师, 教授, 博士生导师, Email: ysd196406@163.com

表 1 2 型糖尿病组与对照组糖代谢相关指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FBG (mmol/L)	2hPG (mmol/L)	HbA _{1c} (%)	FCP (nmol/L)	2hCP (nmol/L)	24hUCP (nmol/L)	UCPCR (nmol/g)
对照组	41	5.268 ± 0.531	5.821 ± 0.708	5.132 ± 0.649	0.438 ± 0.121	1.736 ± 0.887	10.228 ± 2.397	1.438 ± 0.177
2 型糖尿病组	203	7.883 ± 3.042	12.076 ± 3.112	8.987 ± 2.351	0.383 ± 0.169	0.931 ± 0.454	6.511 ± 1.064	1.392 ± 0.228
<i>t</i> 值		8.021	13.252	4.578	0.531	1.936	11.707	4.263
<i>P</i> 值		0.010	0.020	0.010	0.110	0.032	0.004	0.026

注:FBG 为空腹血糖;2hPG 为餐后 2 h 血糖;HbA_{1c} 为糖化血红蛋白;FCP 为空腹血 C 肽;2hCP 为餐后 2 h 血 C 肽;24hUCP 为 24 h 尿 C 肽;UCPCR 为尿 C 肽与尿肌酐比;下表同

大增加了其在临床中的应用,尤其适合在门诊和社区对胰岛 β 细胞功能进行评估。

1 对象及方法

1.1 研究对象 选取 2017 年 12 月至 2018 年 10 月在安徽省立医院住院的 T2DM 患者 203 例,其中男性 113 例,女性 90 例,年龄(58 ± 15)岁。2 型糖尿病的诊断符合 2010 年 WHO 标准,并排除酮症、严重感染及其他内分泌疾病。对照组选取同期体检空腹和餐后血糖正常的志愿者 41 例,其中男性 26 例,女性 15 例,年龄(26 ± 2)岁。所有被检者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 标本的采集 血标本:所有被检者禁食 10 ~ 12 h 后,于次晨空腹采集静脉血样本 3 mL,离心后取上清冰冻于 - 80 ℃ 冰箱。被检者采空腹血后进食 100 g 标准粉馒头(相当于 75 g 葡萄糖),2 h 后再次采静脉血 3 mL。

尿标本:所有被检者禁食 10 ~ 12 h,于次晨空腹留取尿标本 5 mL,离心后取上清冰冻于 - 20 ℃ 冰箱,继续留取,记录第一次尿留取时间,持续留取 24 h 后将全部标本混匀,再次取尿标本 5 mL。标本采集过程中,所有被检者禁止喝茶及咖啡、吸烟等。

1.2.2 观察指标 空腹血糖(FBG)、餐后 2 h 血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、空腹血 C 肽(FCP)、血肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、餐后 2 h 血 C 肽(2hCP)、晨尿 C 肽、尿肌酐、24 h 尿 C 肽(24hUCP),计算尿 C 肽/肌酐比值(UCPCR) = 晨尿 C 肽/尿肌酐,简化 MDRD 公式计算表皮生长因子受体(eGFR)。

1.2.3 实验方法 所有样本收集后用日立 7600 全自动生化仪检测 FBG、2hPG、Cr、BUN、尿肌酐。HPLC 法测糖化血红蛋白。化学发光法测空腹血 C 肽、2hCP、晨尿 C 肽、24hUCP。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 24.0 进行分析,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较用 *t* 检验,单因素相关

分析采用 Bivariate 过程的 Pearson 相关法^[1]。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 型糖尿病患者与正常对照人群糖代谢相关指标的比较 与正常对照人群相比,2 型糖尿病患者 FBG、2hPG、HbA_{1c} 均明显升高,差异有统计学意义(*P* < 0.05),2hCP、24hUCP、UCPCR 降低,差异有统计学意义(*P* < 0.05),FCP 有降低,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.2 2 型糖尿病患者 UCPCR 与其他糖尿病指标相关性分析 Pearson 相关分析显示,2 型糖尿病患者 UCPCR 与 24hUCP(*r* = 0.583)、FCP(*r* = 0.358)、2hCP(*r* = 0.675)存在显著正相关(*P* < 0.05),与 FBG(*r* = -0.261)、2hPG(*r* = -0.372)、HbA_{1c}(*r* = -0.492)存在显著负相关(*P* < 0.05)。其中 UCPCR 与 2hCP 相关度更强(*r* = 0.675)。见表 2。

表 2 糖尿病组 UCPCR 与其他糖尿病指标的相关性分析

统计学结果	FBG	2hPG	HbA _{1c}	FCP	2hCP	24hUCP
<i>r</i> 值	-0.261	-0.372	-0.492	0.358	0.675	0.583
<i>P</i> 值	0.017	0.021	0.002	0.026	0.001	0.003

2.3 2 型糖尿病患者 UCPCR 与其他影响因素的相关性分析 Pearson 相关分析(其中性别用 *t* 检验)显示,不同性别患者 UCPCR 差异无统计学意义(*P* > 0.05),UCPCR 与年龄(*r* = -0.131)和 eGFR(*r* = -0.109)无显著相关性(*P* > 0.05),而与病程(*r* = -0.338)存在显著负相关(*P* < 0.05)。见表 3。

表 3 2 型糖尿病组 UCPCR 与其他影响因素的相关性分析

统计学结果	性别	年龄	病程	eGFR
<i>r</i> 值	—	-0.131	-0.338	-0.109
<i>P</i> 值	0.172	0.657	0.042	0.788

3 讨论

国内 2008 年的糖尿病流行病学调查显示,在 20 岁以上的成人中,年龄标化的糖尿病的患病率为

9.7%,而糖尿病前期的比例高达15.5%,相当于每四个成年人中就有一个高血糖状态者^[2],世界卫生组织2013年的统计资料显示全球糖尿病患者已达3.82亿,预计到2035年,全球将会有5.92亿糖尿病患者,这无疑给社会带来沉重的经济负担。而在糖尿病患者中,T2DM约占95%左右,胰岛 β 细胞功能缺陷是T2DM发病和进展重要病理生理基础,因此针对T2DM患者的胰岛 β 细胞功能评估具有重要临床意义。

C肽又称连接肽,是从 β 细胞分泌的胰岛素原裂解下来的单链多肽,和胰岛素共同由胰岛 β 细胞分泌^[3]。血循环中的胰岛素易在肝脏中被灭活,且受外源性胰岛素影响,而C肽主要在肾脏降解,其清除率小于胰岛素,半衰期比胰岛素长两倍多,故用C肽能更好的评估胰岛 β 细胞功能^[4-5]。血C肽,尤其是2h血C肽水平,较胰岛素更能准确反映胰岛 β 细胞储备和分泌能力^[5-6]。但血C肽仅能反映取血时的瞬间水平,且其结果受肾功能影响^[7]。临床研究显示尿C肽测定也可用来评估胰岛 β 细胞功能,尿C肽反映了受检者一段时间内血C肽的平均水平,且其稳定性更优于血C肽^[8]。近年来已有国内外学者用24h尿C肽来评价胰岛 β 细胞功能状态,以协助临床对糖尿病的诊断分型和估计预后等^[9]。但24h尿C肽留取尿液时间长,常常存在患者依从性差、留尿时部分尿样丢失和定时不准确等问题,影响结果的判断。

有研究报告单次UCPCR是有用的替代血C肽及24h尿C肽的方法,可用来评估胰岛 β 细胞功能^[10-13]。本研究中,2型糖尿病患者UCPCR低于正常对照,2型糖尿病患者UCPCR与2hCP及UCP呈显著正相关,提示2型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能减退,单次UCPCR测定可较好反映胰岛 β 功能状况。进一步相关分析结果显示糖尿病患者UCPCR与FPG、2hPG、HbA_{1c}和病程具有显著相关性,提示血糖水平控制越差,病程越长,胰岛 β 细胞功能越差。

综上所述,本研究初步结果显示UCPCR操作简便,可重复性强,是评估胰岛 β 细胞功能方法之一,虽具体切点值本实验目前暂未确定。但此类研究仍在继续,待大量数据验证以上结果及确定切点值。建议在糖尿病及糖尿病前期患者监测常规空腹及餐后血糖、血C肽等指标同时,检测UCPCR,尤其

是门诊患者和社区患者。

参考文献

- [1] 彭海. 皮尔逊相关系数应用于医学信号相关度测量[J]. 电子世界, 2017, 38(7): 163.
- [2] YANG W, LU J, WENG J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [3] LEIGHTON E, SAINSBURY C A, JONES G C, et al. A practical review of c-peptide testing in diabetes[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(3): 475-487.
- [4] 孙爱东, 冯宁, 井庆平, 等. 用改良Homa公式评价更短期胰岛素泵强化治疗改善胰岛功能的有效性[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(10): 776-778.
- [5] 张玉领, 陈培, 刘家秀, 等. C肽在胰岛 β 细胞功能评定中的应用研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2013, 23(11): 2492-2494.
- [6] 唐祝奇, 崔世维, 朱晓晖, 等. 空腹和餐后2h C肽在评估2型糖尿病胰岛 β 细胞功能中的作用[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(12): 3251-3252.
- [7] 阳琰, 邓华聪, 高琳, 等. 不同糖代谢异常患者血浆载脂蛋白A5水平的变化及其临床意义[J]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(6): 481-484.
- [8] 向省平, 刘琳, 高学梅, 等. 慢性肾脏病患者血清胰岛素、C肽水平的观察及临床意义[J]. 中国社区医师, 2017, 33(11): 102-103.
- [9] GALGANI J E, DE JONGE L, ROOD J C, et al. Urinary C-peptide excretion: a novel alternate measure of insulin sensitivity in physiological conditions[J]. Obesity (Silver Spring), 2012, 18(9): 1852-1857.
- [10] 高颖, 王梭媛, 蔡晓凌, 等. 尿C肽/肌酐比测定方法的开展和评价[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(11): 932-935.
- [11] MARKOSKA A, MENDOZA L C, VALAIYAPATHI R, et al. Insulin sensitivity assessed using urine C peptide creatinine ratio (UCPCR) in pregnancy: cross-sectional analysis of an English multiethnic cohort[J]. BMJ Open, 2018, 8(1): 1-5.
- [12] BOWMAN P, MCDONALD T J, SHIELDS B M, et al. Validation of a single-sample urinary C-peptide creatinine ratio as a reproducible alternative to serum C-peptide in patients with Type 2 diabetes [J]. Diabet Med, 2012, 29(1): 90-93.
- [13] 高婷婷. 不同糖耐量人群尿C肽肌酐比值与胰岛 β 细胞功能和胰岛素抵抗的关系研究[J]. 北华大学学报, 2017, 18(3): 352-355.

(收稿日期: 2018-11-10)