

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.07.004

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.r.20221201.1010.003.html\(2022-12-02\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1097.r.20221201.1010.003.html(2022-12-02))

术后胱抑素 C 与肾移植后糖尿病发病的相关性分析*

王乐,高庆,赵莎,张银福,张闪闪,杜瑞妮,高巍[△]

(西安交通大学第一附属医院麻醉手术部 710061)

[摘要] **目的** 探讨术后胱抑素 C(CysC)与肾移植后糖尿病(PTDM)发病的相关性。**方法** 收集 2018 年 1—12 月符合纳入排除标准肾移植受者(KTR)285 例,根据 PTDM 诊断标准,分为 PTDM 组 19 例和非 PTDM(NPTDM)组 266 例,分析 2 组基础资料及血清中 CysC 水平,探讨 CysC 与 PTDM 发病的相关性。**结果** 与 NPTDM 组比较,PTDM 组患者年龄较大($P=0.001$)、有糖尿病(DM)家族病史($P=0.009$)及 ASA 分级Ⅳ级($P=0.022$)的比例较高,术后第 2 天总胆固醇(TC)、空腹血糖(FPG)、镁、CysC 较高,肾小球滤过率(GFR)较低,且低镁血症发生率和口服降糖药患者比例较高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。术后第 2 天血清中 CysC 水平在 PTDM 疾病发展中与 FPG 和 GFR 呈负相关($P<0.05$),与镁水平呈正相关($P<0.05$)。经多因素 logistic 回归分析,年龄($OR=1.093, P=0.003$)和术后第 2 天 CysC($OR=1.719, P=0.025$)是 PTDM 发生的独立预测因素。**结论** KT 术后第 2 天 CysC 与 PTDM 发病有一定的相关性,是 PTDM 发生的独立预测因素。

[关键词] 肾移植;肾移植术后糖尿病;胱抑素 C;相关性**[中图法分类号]** R699.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)07-0976-05**Correlation between postoperative cystatin C and the incidence of post-transplantation diabetes mellitus in kidney transplant recipients***WANG Le,GAO Qing,ZHAO Sha,ZHANG YinFu,ZHANG Shanshan,DU Ruini,GAO Wei[△]
(Department of Anesthesiology,the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,
Xi'an,Shaanxi 710061,China)

[Abstract] **Objective** To investigate correlation between the level of postoperative cystatin C (CysC) and post-transplantation diabetes mellitus (PTDM) after kidney transplantation (KT). **Methods** A total of 285 kidney transplant recipients (KTR) who met the inclusion and exclusion criteria from January 2018 to December 2018 were selected,of which 19 cases of KTR with PTDM as the PTDM group and 266 cases of KTR as the NPTDM group according to PTDM diagnostic criteria. The basic variables and the level of CysC in serum of the two groups were analyzed to explore the correlation between CysC and the incidence of PTDM. **Results** Patients were older ($P=0.001$) and had a higher proportion of family history of diabetes ($P=0.009$) and grad Ⅳ of ASA classification ($P=0.022$) in the PTDM group than those in the NPTDM group ($P<0.05$). Compared with the NPTDM group,patients had the higher levels of postoperative total cholesterol (TC),fasting blood glucose (FPG),magnesium,and CysC,and lower glomerular filtration rate (GFR) at the 2nd day after KT,and higher ratio of hypomagnemia and oral hypoglycemic drugs in the PTDM group,the differences were statistically significant ($P<0.05$). At the 2nd day after KT,serum CysC level was negatively correlated with FPG and GFR ($P<0.05$),and positively correlated with magnesium ($P<0.05$) in the development of PTDM disease. Multivariate logistic regression analysis showed that age ($OR=1.093, P=0.003$) and CysC ($OR=1.719, P=0.025$) at the 2nd day after KT were independent predictors for PTDM. **Conclusion** CysC at the 2nd day after KT has a certain correlation with PTDM,and is an independent predictor of PTDM.

[Key words] renal transplantation;diabetes mellitus after renal transplantation;cystatin C;relevance

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81971290);陕西省重点研发计划项目(2020SF-136);西安交通大学第一附属医院临床研究中心面上项目(XJTU1AF-2021CRF-012)。 作者简介:王乐(1988—),主治医师,硕士,主要从事临床麻醉工作。 [△] 通信作者,E-mail:gaowei2906@xjtufh.edu.cn。

移植后糖尿病 (post-transplantation diabetes mellitus, PTDM) 指患者器官移植 45 d 后在移植物功能稳定且不存在感染时发生^[1]。肾移植 (kidney transplantation, KT) 术后第 1 年其发病率为 10%~20%^[2]。PTDM 可增加心血管事件^[3]和移植肾功能障碍的风险,影响患者的生活质量和长期生存。胱抑素 C (cystatin C, CysC) 是一种有效的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,几乎全部由肾小球滤过,可被肾小管重吸收和降解,不反流入血,在人体内稳定产生,较少受年龄、性别和肿瘤等因素影响,与糖尿病 (diabetes mellitus, DM) 及其并发症相关^[4-5]。但 CysC 与 PTDM 相关性研究鲜有报道。因此,本研究将探讨术后 CysC 与 PTDM 发病的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2018 年 1—12 月接受异体 KT 患者的临床资料,并随访 1 年。纳入标准:(1)全身麻醉下首次行异体 KT;(2)年龄 15~65 岁;(2)美国麻醉医师协会 (ASA) 分级 II~IV 级。排除标准:(1)既往有 DM 史;(2)多器官联合移植;(3)异体 KT 术后 45 d 内移植肾失去功能;(4)异体 KT 术后 45 d 内死亡;(5)异体 KT 术后 1 年内失访。按照 PTDM 诊断标准,分为 PTDM 组 19 例和非 PTDM (NPTDM) 组 266 例。本研究经本院伦理委员会批准 (XJTUIAF2019LSL-008),并获得患者或家属同意。PTDM 诊断标准:至少 2 次检测满足 (1)空腹血糖 (fasting plasma glucose, FPG) ≥ 126 mg/dL (7 mmol/L); (2)随机血糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) 伴有症状;(3)口服葡

萄糖耐量试验 2 h 血糖 ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L); (4)糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$,同一条件可重复使用,不同条件也可同时使用。

1.2 方法

收集患者年龄、BMI、术前生化指标 [如随机血糖、CysC、血肌酐 (creatinine, CRE)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、尿酸 (uric acid, UA) 等],以及术后第 2 天生化指标 [如总胆固醇 (total cholesterol, TC)、FPG、糖化清蛋白 (glycated albumin, GA)、CysC] 等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件进行数据分析。计量资料以中位数和四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 描述,组间比较采用非参数检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验或连续校正 χ^2 检验或 fisher 确切概率法。采用 Pearson 相关分析法分析 CysC 与各临床指标的相关性,PTDM 发病的危险因素采用 logistic 回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般资料比较

2 组患者性别比、BMI、吸烟史、代谢综合征病史、热缺血时间、冷缺血时间、肾源、术前生化指标随机血糖、CysC、CRE、BUN、UA、手术麻醉时间、KT 手术时间、术中补液量、术中尿量、术中出血量比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 NPTDM 组比较,PTDM 组患者年龄较大 ($P = 0.001$)、术前有 DM 家族病史的比例较高 ($P = 0.009$)、ASA 分级 IV 级比例较高 ($P = 0.022$),见表 1。

表 1 2 组患者一般资料比较

| 项目 | PTDM 组 (n=19) | NPTDM 组 (n=266) | P |
|---|---------------------|---------------------|-------|
| 年龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 岁] | 42(35, 47) | 33(28, 41) | 0.001 |
| 男/女 (n) | 14/5 | 188/78 | 0.780 |
| BMI [$M(P_{25}, P_{75})$, kg/m ²] | 21.28(19.82, 22.22) | 20.57(18.38, 23.03) | 0.513 |
| 吸烟史 [n (%)] | 7(36.8) | 86(32.3) | 0.685 |
| 代谢综合征病史 [n (%)] | 0 | 2(0.8) | 1.000 |
| DM 家族病史 [n (%)] | 4(8.2) | 10(3.8) | 0.009 |
| ASA 分级 [n (%)] | | | 0.022 |
| II 级 | 0 | 38(14.3) | |
| III 级 | 6(31.6) | 126(47.4) | |
| IV 级 | 13(68.4) | 102(38.3) | |
| 热缺血时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, min] | 9(6, 10) | 10(6, 12) | 0.595 |
| 冷缺血时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, h] | 6(4, 8) | 6(4, 8) | 0.512 |
| 肾源 [n (%)] | | | 1.000 |
| 逝世者捐赠 | 16(84.2) | 225(84.6) | |
| 活体供肾 | 3(15.8) | 41(15.4) | |
| 术前生化指标 | | | |

续表1 2组患者一般资料比较

| 项目 | PTDM组(<i>n</i> =19) | NPTDM组(<i>n</i> =266) | <i>P</i> |
|--|------------------------|------------------------|----------|
| 随机血糖[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L] | 5.01(4.75,5.27) | 5.33(4.83,5.94) | 0.414 |
| CysC[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mg/L] | 5.51(4.76,6.26) | 5.55(4.77,6.49) | 0.937 |
| CRE[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μmol/L] | 965.50(750.00,1181.00) | 908.00(749.50,111.50) | 0.819 |
| BUN[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L] | 20.16(15.23,25.08) | 19.49(14.13,24.10) | 0.762 |
| UA[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μmol/L] | 457.00(351.00,563.00) | 353.00(290.50,428.50) | 0.250 |
| 术中指标 | | | |
| KT手术时间[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),h] | 3.25(2.75,3.83) | 3.30(2.92,3.78) | 0.914 |
| 手术麻醉时间[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),h] | 3.67(3.08,4.17) | 3.92(3.50,4.33) | 0.292 |
| 补液量[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mL] | 3 000(2 500,3 650) | 3 000(2 500,3 400) | 0.610 |
| 尿量[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹] | 0.94(0.58,2.67) | 1.40(0.70,2.31) | 0.796 |
| 出血量[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mL] | 150(100,200) | 100(80,200) | 0.590 |

2.2 2组患者KT术后血清CysC比较

PTDM组住院时间中位数为18 d,NPTDM组为17 d,2组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后第1~11天2组患者血清CysC数据完整性 $>80\%$,术后第12~18天血清CysC数据完整性 $<80\%$,见图1。比较2组术后第1~11天血清CysC水平,术后第2天血清CysC差异有统计学意义($P=0.021$),其余时间点2组间差异无统计学意义($P>0.05$),见图2、表2。

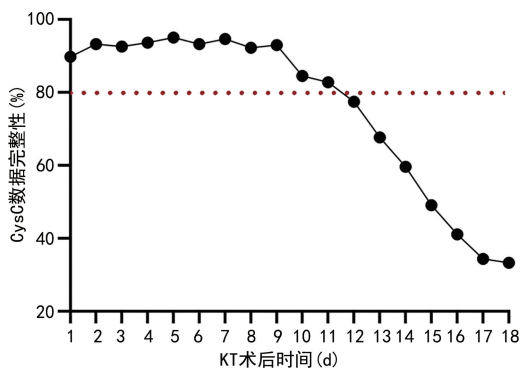
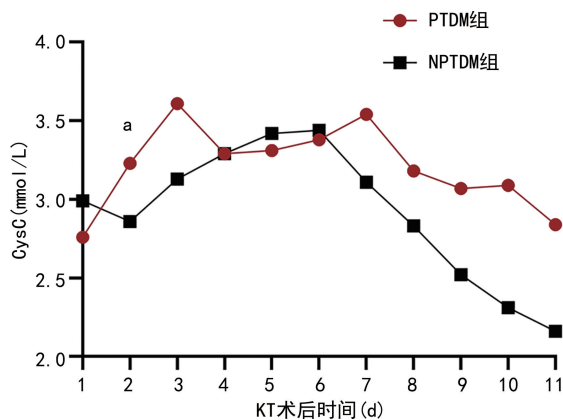


图1 KT术后第1~18天CysC数据完整性

2.3 2组患者KT术后变量比较

PTDM组术后第2天TC、FPG、镁、CysC水平明显高于NPTDM组($P<0.05$),肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)明显低于NPTDM组($P<0.05$),且术后低镁血症发生率和口服降糖药患者比例高于NPTDM组($P<0.05$)。2组GA、CRE、BUN、UA、移植肾功能恢复延迟发生率、使用胰岛素患者比例、使用免疫抑制剂(他克莫司、环孢素)患者比例比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。



^a: $P<0.05$ 。

图2 2组KT术后第1~11天血清CysC比较

表2 2组患者KT术后各变量比较

| 项目 | PTDM组(<i>n</i> =19) | NPTDM组(<i>n</i> =266) | <i>P</i> |
|---|-----------------------|------------------------|----------|
| 术后第2天生化指标 | | | |
| TC[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L] | 2.91(2.43,3.24) | 2.46(2.14,2.92) | 0.023 |
| FPG[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L] | 5.66(4.79,6.96) | 4.23(3.77,4.97) | <0.001 |
| GA[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),%] | 13.30(12.00,14.60) | 12.80(11.80,13.80) | 0.856 |
| 镁[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L] | 0.89(0.78,0.99) | 0.83(0.73,0.91) | 0.039 |
| CysC[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L] | 3.34(2.72,4.41) | 2.68(2.16,3.50) | 0.021 |
| GFR[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mL·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²] | 7.55(6.38,8.72) | 16.56(10.50,30.40) | 0.026 |
| CRE[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),μmol/L] | 573.00(279.00,805.75) | 393.00(248.50,576.75) | 0.064 |
| BUN[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅),mmol/L] | 20.87(18.50,23.24) | 16.85(12.12,22.26) | 0.133 |

续表 2 2 组患者 KT 术后各变量比较

| 项目 | PTDM 组 (n=19) | NPTDM 组 (n=266) | P |
|---|------------------------|------------------------|-------|
| UA[M(P ₂₅ , P ₇₅), μmol/L] | 487.50(452.00, 523.00) | 336.00(258.50, 423.00) | 0.101 |
| 低镁血症[n(%)] | 9(47.4) | 10(3.8) | 0.027 |
| 移植肾功能恢复延迟[n(%)] | 6(31.6) | 61(22.9) | 0.391 |
| 口服降糖药[n(%)] | 3(15.8) | 1(0.4) | 0.003 |
| 使用胰岛素[n(%)] | 6(31.6) | 47(17.7) | 0.230 |
| 使用他克莫司[n(%)] | 18(94.7) | 261(98.1) | 0.341 |
| 使用环孢素[n(%)] | 3(15.8) | 40(15.0) | 1.000 |

低镁血症:血清镁低于 0.75 mmol/L;移植肾功能恢复延迟:术后第 1 周内连续 3 d 每天肌酐下降幅度少于前 1 d 的 10%,或术后 1 周肌酐未降至 400 μmol/L^[5]。

2.4 术后第 2 天血清 CysC 与其他因素的 Pearson 相关分析

PTDM 疾病发展中,术后第 2 天血清中 CysC 水平与 FPG、GFR 呈负相关(P<0.05),与镁呈正相关(P<0.05),与年龄和 TC 无明显相关性(P>0.05)。见表 3。

表 3 术后第 2 天血清 CysC 与其他因素的 Pearson 相关分析

| 项目 | r | P |
|-----|--------|--------|
| 年龄 | -0.048 | 0.849 |
| TC | 0.121 | 0.681 |
| FPG | -0.663 | 0.003 |
| GFR | -0.845 | <0.001 |
| 镁 | 0.502 | 0.034 |

2.5 PTDM 多因素 logistic 分析

经多因素 logistic 回归分析,年龄和术后第 2 天 CysC 是 PTDM 发生的独立预测因素,年龄大,术后第 2 天 CysC 水平高,可增加 PTDM 发生的风险,见表 4。

表 4 PTDM 多因素 logistic 分析

| 项目 | OR | 95%CI | P |
|----------------|-------|----------------|-------|
| 年龄 | 1.093 | (1.030, 1.159) | 0.003 |
| 术后第 2 天血清 CysC | 1.719 | (1.069, 2.764) | 0.025 |

3 讨论

PTDM 是 KT 术后常见的代谢并发症之一,是多种变量相互作用的结果^[6],KT 后新发 DM 已成为影响移植物和患者长期生存率的第二大因素,仅次于急性排斥反应^[7]。研究表明 KT 后无 PTDM 患者 1 年内的生存率为 98%,有 PTDM 患者为 83%^[1]。与无 PTDM 患者比较,PTDM 是心血管事件发生的独立危险因素,使心血管疾病和死亡风险增加 2~3 倍,另外,PTDM 还会增加感染、移植肾相关并发症和微血管疾病的发生风险,降低移植存活率,使移植失败风险增加 63%^[3,8]。既往无 DM 史的终末期肾病患

者在接受 KT 后,40%~50% 患者出现 DM 前期病变或 PTDM,发病率是普通人群的 2~3 倍。长期随访研究发现 KT 后 PTDM 发病率曲线呈现双峰,到移植 3 个月后 PTDM 的可逆性为 30%^[9]。因此识别高危因素可以预防或延缓 PTDM 的发展。

除家族史、遗传、年龄外,胰岛素释放受损和胰高血糖素释放抑制受损是 2 型糖尿病(T2DM)和 PTDM 发病的病理生理基础^[2],也是多种并发症及代谢异常的共同危险因素。CysC 是一种低分子量的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,所有有核细胞在恒定条件下都会产生,它参与血管细胞外基质重构,是肾小球滤过和早期肾功能不全的生物标志物,其与心血管疾病^[10]、代谢综合征^[11-12]、DM 前期病变^[13]、DM 并发症^[14] 的相关性分析均有报道。2011 年一项长达 15 年的调查随访研究发现 CysC 与 T2DM 发病呈正相关^[15]。另有研究发现 T2DM 伴非酒精性脂肪肝患者血清 CysC 与胰岛素抵抗呈正相关^[16],但其与 T2DM 患者的胰岛功能情况未见相关报道。

本研究显示 PTDM 组患者术后第 2 天血清中 CysC 水平高于 NPTDM 组。在 PTDM 疾病发展中,术后第 2 天 CysC 与 FPG、GFR 呈负相关;与镁呈正相关;与年龄和 TC 无相关性。有研究发现 GFR 降低与 CysC 增加有关,KT 术后第 2、6、14 天及术后第 3 个月患者 CRE 与 CysC 呈正相关(r=0.969, P<0.01; r=0.951, P<0.01; r=0.969, P<0.01; r=0.701, P<0.01)^[17]。本研究发现 CysC 不受年龄影响,与其他研究一致^[18]。以 PTDM 为因变量进行 logistic 回归分析,提示 CysC 可作为 PTDM 疾病发展的危险因素之一。

综上所述,在 KT 患者中,血清 CysC 与 PTDM 疾病的发生独立相关。但本研究存在一定局限性,仅针对单中心的数据进行了回顾性研究,论证力度有限,需要来自多个中心的数据或开展随机对照研究来进一步证实本次发现。

参考文献

[1] XU J, XU L, WEI X, et al. Incidence and risk

- factors of posttransplantation diabetes mellitus in living donor kidney transplantation;a single-center retrospective study in China[J]. *Transpl P*,2018,50(10):3381-3385.
- [2] JENSSEN T, HARTMANN A. Post-transplant diabetes mellitus in patients with solid organ transplants[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2019, 15(3):172-188.
- [3] HJELMESAETH J, HARTMANN A, LEIVESTAD T, et al. The impact of early-diagnosed new-onset post-transplantation diabetes mellitus on survival and major cardiac events[J]. *Kidney Int*, 2006, 69(3):588-595.
- [4] 李玉艳, 杨振坤, 李强. 胱抑素 C 在临床中的应用进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2003, 27(9):812-816.
- [5] 戴天增, 黄雪梅, 方潇, 等. 代谢综合征对移植肾功能延迟恢复及预后的影响[J]. *肾脏病与透析肾移植*, 2022, 31(1):45-51.
- [6] SHIVASWAMY V, BOERNER B, LARSEN J. Post-transplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes[J]. *Endocr Rev*, 2016, 37(1):37-61.
- [7] 孟晓云, 孙珂珂, 石炳毅. 肾移植后新发糖尿病危险因素分析及护理研究进展[J]. *中华现代护理杂志*, 2014, 20(11):1356-1358.
- [8] SEOANE-PILLADO M T, PITA-FERNANDEZ S, VALDES-CANEDO F, et al. Incidence of cardiovascular events and associated risk factors in kidney transplant patients;a competing risks survival analysis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):72.
- [9] PORRINI E L, DIAZ J M, MORESO F, et al. Clinical evolution of post-transplant diabetes mellitus[J]. *Nephrol Dial Transpl*, 2016, 31(3):495-505.
- [10] MAO Q, ZHAO N, WANG Y, et al. Association of cystatin C with metabolic syndrome and its prognostic performance in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome with preserved renal function [J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:1-11.
- [11] YING X, JIANG Y, QIN G, et al. Association of body mass index, waist circumference, and metabolic syndrome with serum cystatin C in a Chinese population[J]. *Medicine*, 2017, 96(10):e6289.
- [12] YANG T, PEI D. Association of cystatin C levels with metabolic syndrome incidence;a nested case-control study with propensity score matching[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(1):364-373.
- [13] DONAHUE R P, STRANGES S, REJMAN K, et al. Elevated cystatin C concentration and progression to pre-diabetes; the Western New York study [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(7):1724-1729.
- [14] 卢亚男, 李伟. 肾功能正常患者血清胱抑素 C 与 2 型糖尿病血管并发症的关系[J]. *中国医学科学院学报*, 2020, 42(6):795-800.
- [15] SAHAKYAN K, LEE K E, SHANKAR A, et al. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetologia*, 2011, 54(6):1335-1340.
- [16] 莫小庆, 黄春, 宋青青, 等. 2 型糖尿病伴非酒精性脂肪肝患者胱抑素 C 与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *中国医药导报*, 2017, 14(24):78-80.
- [17] GOMPOUA A, PERREAB D, KARATZASB T, et al. Relationship of changes in cystatin C with serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in kidney transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2015, 2015(47):1662-1674.
- [18] MALHEIRO J, FONSECA I, MARTINS L S, et al. A comparison between serum creatinine and cystatin C-based equations for estimation of graft function[J]. *Transplant Proc*, 2012, 44(8):2352-2356.

(收稿日期:2022-11-16 修回日期:2023-01-15)