

• 临床检验研究论著 •

尿液蛋白联合 NAG 检测在新生儿缺氧缺血性脑病 早期肾损伤中的应用价值

张文静

(天津市儿童医院检验科, 天津 300074)

摘要:目的 评价尿液 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、微量清蛋白(mALB)、转铁蛋白(TRF),联合 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)检测在新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)早期肾功能损伤中的临床应用价值。方法 78 例 HIE 患儿为 HIE 组,31 例无肾脏损害的新生儿为对照组,收集受试对象尿液,用免疫比浊法测 β_2 -MG、 α_1 -MG、mALB 和 TRF;比色法测 NAG,比较两组各检测项目之间的差异。与此同时,将 78 例 HIE 患儿分为轻度组 51 例,重度组 27 例,比较两组各项目之间的差异。最后统计对照组与 HIE 组各检测项目的阳性例数及阳性率。结果 HIE 组各项指标均显著高于对照组($P < 0.01$),HIE 重度组各项显著高于轻度组($P < 0.01$),且 5 项指标联合检测使阳性率有显著提高。结论 尿液蛋白联合 NAG 检测在 HIE 早期肾损伤的诊断中有重要意义,其指标的升高与肾脏损害程度密切相关。

关键词:缺血缺氧,脑; 肾损伤; 尿; N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶; 婴儿,新生

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.21.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)21-2581-02

Practical value of assay for urinary protein together with NAG in early renal injury of neonates suffering from hypoxic-ischemic encephalopathy

Zhang Wenjing

(Department of Clinical Laboratory, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300074, China)

Abstract: Objective To evaluate the assay for clinical value of β_2 -microglobulin(β_2 -MG), α_1 -microglobulin(α_1 -MG), microalbumin(mALB), transferrin(TRF) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG) of urine in early renal injury of neonates suffering from hypoxic-ischemic encephalopathy(HIE). **Methods** 78 patients suffering from HIE were collected as HIE group and the other 31 neonates without renal injury were collected as the control group. After collecting the urine of the experimental objects, assayed β_2 -MG, α_1 -MG, mALB and TRF with immunoturbidimetry and assayed NAG with colorimetric. The difference of assayed items between the two groups was compared. Meanwhile, 78 neonates suffering from HIE were divided into two groups: 51 neonates formed the mild group and the other 27 formed the severe group. The difference of assayed items between the two groups was compared. In the end, calculated the number of positive cases and positive percentage of all assayed items of the group suffering from HIE and that of the control group. **Results** In the group suffering from HIE each index was significantly higher than that in the control group($P < 0.01$). Among patients suffering from HIE, each index of the severe group was significantly higher than that in the mild group($P < 0.01$). The joint assay for the experiment of the 5 indexes showed that the positive rate was significantly improved. **Conclusion** Urinary protein together with NAG assay was of great significance in diagnosis of early renal injury of neonates suffering from HIE. The rising of the index was closely related to the degree of the renal injury.

Key words: hypoxic-ischemia, brain; renal injury; urine; N-acetyl- β -D-glucosaminidase; infant, newborn

新生儿缺氧缺血性脑病(HIE)主要指各种围生期因素引起的缺氧和脑血流减少或暂停而致的胎儿和新生儿以脑损伤为主,伴不同程度内脏器官受损的 1 组综合征^[1],目前在我国发病率及病死率仍较高。国内外对 HIE 患儿主要脏器损伤,尤其是肾功能的损伤越来越重视。本文对 78 例 HIE 患儿进行尿液 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、微量清蛋白(mALB)、转铁蛋白(TRF)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)进行了检测,探讨其在 HIE 早期肾损伤中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 HIE 组 78 例,来自天津市儿童医院 2011 年 5~12 月新生儿科住院患者,其诊断均为 HIE,男 46 例,女 32 例,年龄 1~9 h,平均 3.5 h,其中 HIE 分度为轻度 51 例,重度的 27 例,诊断标准及分度符合 1996 年杭州会议修订的新生儿 HIE 诊断依据和分度标准^[2]。对照组 31 例,来自天津市儿童医院 2011 年 5~8 月住院患者,均排除肾脏疾患,其中男 21 例,女 10 例,年龄 1~16 h,平均年龄 4 h。分组在年龄,性别上无差异($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 α_1 -MG, TRF 试剂由上海景源医疗器械有限公司提供,免疫比浊法; β_2 -MG 试剂由北京百奥泰康生物技术有限公司提供,为胶乳增强免疫比浊法;mALB 试剂由芬兰 Orion Diagnostica Oy 提供,为免疫比浊法;NAG 试剂由北京九强生物技术有限公司提供,比色法。均在罗氏 cobas6000 全自动分析仪 C501 生化模块上完成检测。

1.3 方法 留取受试者晨尿 10 mL,1 500 r/min,离心 10 min,取上清液,在 1 h 内完成样本测试。生化分析仪调整到最佳状态,严格按照操作规程操作,将所有项目定标,检测质控,各项目达标且均在控后开始测定样本。

1.4 统计学处理 计量数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两样本均数比较用 t 检验,率的比较用 χ^2 检验,SPSS16.0 进行统计学处理。

2 结果

2.1 对照组与 HIE 组尿液各项测定结果比较 HIE 组 β_2 -MG、 α_1 -MG、mALB、TRF、NAG 检测结果均高于对照组($P < 0.01$),见表 1。

2.2 HIE 轻与重度组尿液各项测定结果比较 重度组 β_2 -

MG、 α_1 -MG、mALB、TRF、NAG 各项数值均显著高于轻度组 ($P < 0.01$), 见表 2。

2.3 对照组与 HIE 组尿液蛋白与尿酶阳性率比较 设定 β_2 -

$MG \geq 0.46$ mg/L、 α_1 -MG ≥ 8.21 mg/L、mALB ≥ 25.10 mg/L、TRF ≥ 6.45 mg/L、NAG ≥ 15.32 U/L 为阳性, β_2 -MG、 α_1 -MG、mALB、TRF、NAG 阳性例数及阳性百分率见表 3。

表 1 对照组与 HIE 组尿液蛋白与尿酶结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	β_2 -MG(mg/L)	α_1 -MG(mg/L)	mALB(mg/L)	TRF(mg/L)	NAG(U/L)
对照组	31	0.14 ± 0.057	1.45 ± 0.99	9.74 ± 3.67	0.95 ± 0.55	1.86 ± 0.52
HIE 组	78	3.47 ± 1.19	42.61 ± 20.97	41.63 ± 18.29	5.26 ± 2.13	24.59 ± 11.72
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

—:无数据。

表 2 HIE 轻、重度组尿液蛋白与尿酶结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	β_2 -MG(mg/L)	α_1 -MG(mg/L)	mALB(mg/L)	TRF(mg/L)	NAG(U/L)
轻度组	51	2.90 ± 0.96	24.78 ± 15.67	28.80 ± 10.90	2.43 ± 1.83	14.67 ± 6.43
重度组	27	4.04 ± 1.74	60.44 ± 26.86	54.46 ± 25.59	8.09 ± 4.56	35.13 ± 18.53
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

—:无数据。

表 3 对照组与 HIE 组尿液蛋白与尿酶阳性例数及阳性百分率 [n(%)]

分组	n	β_2 -MG	α_1 -MG	mALB	TRF	NAG	5 项指标联合检测
对照组	31	1(3)	1(3)	0(0)	0(0)	1(3)	3(10)
HIE 组	78	70(90)	65(83)	50(64)	48(62)	63(81)	76(97)
P	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

—:无数据。

3 讨 论

新生儿窒息时,由于低氧血症和酸中毒,体内血液重新分布,肺、肠、肾、肌肉、皮肤等处血管收缩,血流量减少,从而保证生命器官如心、脑、肾上腺等处的供血。如果继续缺氧,生命器官供血减少,脑损伤发生。其中缺氧引起的肾损伤主要累及肾小管,与能量代谢障碍,胞浆内钙离子升高,一氧化碳、氧自由基及细胞间黏附分子等产生过多有关^[3],严重缺氧时,肾脏损害亦会累及到肾小球^[4]。长期以来,临床上一般以少尿,氮质血症,血肌酐、尿素升高作为判断肾功能损伤的指标^[5],但对于新生儿来说很难监测。传统的肾功能检测方法,容易漏掉轻微病变或早期肾功能损伤的患儿。

β_2 -MG 是一种主要由淋巴细胞等有核细胞产生,经肾小球滤过的低分子蛋白质,因其分子量小(相对分子质量为 11 800),故可自由通过肾小球滤过膜,而 99.9% 以上又在肾近曲小管经小管细胞的胞饮作用进入胞浆,在胞浆内被溶酶体降解为氨基酸,仅有极微量从尿中排出^[6]。因此,在机体 β_2 -MG 产生恒定的状态下,尿 β_2 -MG 值能较敏感的反映肾小球及肾小管功能的损害,其升高程度与肾功能损害程度成正相关^[7]。 α_1 -MG 是一种低分子量蛋白(相对分子质量为 26 000 ~ 36 000),由体内有核细胞产生,产生量较稳定,经肾小球滤出,99.9% 被肾小管再吸收分解,血中 α_1 -MG 升高表示肾小球滤过功能降低,尿中 α_1 -MG 升高提示肾小管功能受损。因此 β_2 -MG、 α_1 -MG 被认为是近端肾小管功能轻微损害的敏感指标^[8]。本研究观察到 HIE 患儿尿 β_2 -MG、 α_1 -MG 均显著高于对照组 ($P < 0.01$), HIE 重度组与轻度组之间差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 随病情严重程度的增加,检测结果数值越高。因此尿 β_2 -MG、 α_1 -MG 值的测定可作为判断 HIE 肾功能受损

的一项敏感指标,且与病情轻重呈正比。

mALB 是一种中等相对分子质量蛋白质,是肾小球早期损害的标志物,各种肾病特别是肾小球受损时首先出现尿 mALB 升高,随后为血肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平异常。TRF 是一种在体内转载铁分子的蛋白,相对分子质量为 76 500,属中等相对分子质量的蛋白。正常情况下 TRF 不能自由通过肾小球滤过膜屏障上皮细胞裂隙膜,只有在各种致病因素的作用下,如缺氧时,肾小球滤过膜屏障受损,TRF 才能通过肾小球基底屏障和上皮细胞裂隙膜进入尿液。因此,尿 TRF 是反映肾小球滤过功能不全的指标。本研究显示 HIE 组尿 mALB、TRF 含量明显高于对照组 ($P < 0.01$), 且 HIE 重度组高于轻度组 ($P < 0.01$), 提示尿 mALB、TRF 是检测肾小球功能的特异性指标,并与 HIE 严重程度密切相关^[9-11]。

NAG 是一种细胞溶酶体水解酶,正常情况下尿中含量极低, HIE 窒息时,肾小管上皮细胞缺氧缺血损伤,细胞膜通透性增加,大量 NAG 排入尿中,导致尿中 NAG 含量明显增加。吴志军等^[12] 研究显示,窒息缺氧新生儿尿 NAG 含量明显高于健康新生儿,而且重度患者高于轻度患者,本试验也证实了这一结论。本研究显示,无论是轻度 HIE 还是重度 HIE,尿 NAG 含量均高于对照组,说明患儿早期已发生肾脏损害。尿 NAG 含量是反映 HIE 早期肾小管功能改变的敏感指标,且与损害程度密切相关。若能早期预测重度 HIE 患者,可以早期干预,减少后遗症的发生。

尿液蛋白联合尿酶试验在 HIE 中阳性率可高达 97%, 较单一测定某个蛋白或某项酶有显著提高,故此联合试验是诊断 HIE 早期肾脏损害的灵敏指标。因此,对于 HIE 患儿除重视脑、心等脏器损伤外,不能忽视其肾功能受到(下转第 2584 页)

由基损伤起着至关重要的作用。人体中 SOD 水平与自由基含量呈负相关,其水平的高低可间接反映机体内自由基的含量。研究证明,脑损伤后,钙内流增加,脑代谢改变导致氧自由基(OFR)大量产生^[1]。OFR 攻击并破坏细胞膜,加重细胞内钙超载,同时诱导 DNA、RNA 和蛋白质的交联和氧化反应,进而介导神经元损伤。

WBC 及 hs-CRP 是常用的炎症指标^[2]。为探讨炎症与疾病状态下 SOD 水平的关系,本研究同时对颅脑疾病患者及健康体检者血 SOD、WBC 及 hs-CRP 进行了测定。研究结果显示,疾病组 SOD 水平较对照组低,而 WBC 及 hs-CRP 较对照组高,SOD 浓度与白细胞计数及 hs-CRP 浓度呈负相关,提示炎症可能是导致 OFR 的产生及 SOD 的消耗的重要原因。因此,有效的抗炎治疗及抗 OFR 药物的应用可能对颅脑疾病的治疗有积极的意义。

大量研究表明,SOD 检测对继发性(自由基)过氧化损伤及其自由基清除药物治疗效果的监测,指导临床制定相应的自由基清除干预对策,确立最佳治疗时间窗,预后判断与评估等具有重要参考价值^[3-12]。李守荣^[3]通过检测 92 例急性脑梗死患者经抗氧化剂治疗前后血清 SOD、脂质过氧化物丙二醛(MDA)和一氧化氮(NO)水平的变化,发现急性脑梗死患者治疗前 SOD、NO 水平明显降低,MDA 明显增高,经抗氧化剂治疗后患者血 SOD、NO 水平明显增高,MDA 明显降低,因此认为急性脑梗死患者体内自由基和脂质过氧化物增多,清除自由基的能力降低,抗氧化剂治疗可以达到保护脑组织和神经元的保护作用。孟文格等^[4]做了依达拉奉对急性脑梗死的神经保护和抗氧化作用的研究,结果显示经依达拉奉治疗后,患者血 SOD 水平升高,MDA 及神经特异性烯醇化酶(NSE)下降,认为依达拉奉可以降低自由基水平,保护脑细胞。本研究结果显示,脑出血、脑梗死患者血 SOD 水平明显下降,与上述研究结果是一致的。另外本研究发现脑肿瘤患者、重型颅脑损伤、术后患者、脑肿瘤放疗患者、颅脑疾病伴肺部感染的患者血 SOD 水平也存在明显下降的趋势,提示颅脑疾病患者体内存在自由基大量产生的可能,结果与 Chan^[1]研究结果是一致的。

(上接第 2582 页)

的影响,因新生儿肾脏对缺氧非常敏感,即使不超过 24 h 其功能亦能受到损害。

综上所述,HIE 患儿肾小管与肾小球均有不同程度的损伤。尿液蛋白(β_2 -MG、 α_1 -MG、mAlb、TRF)联合 NAG 的测定是诊断肾功能早期损伤的敏感指标。本联合试验方法简单快速,标本收集方便,无创伤,试验结果可靠,并可以避免因反复取血操作而引起的医源性失血及感染概率的增加,减轻新生儿的痛苦,有助于早期诊断 HIE 患儿肾损伤部位和损害程度,避免使用肾毒性药物,以免造成不可逆的肾衰竭,值得临床推广应用。

参考文献

- [1] 崔焱. 儿科护理学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:119.
- [2] 中华医学会儿科学会新生儿组. 新生儿缺氧缺血性脑病诊断依据和临床分度[J]. 中华儿科杂志,1997,35(2):99-100.
- [3] Scott-coommbes D, Whawell S. Human intraperitoneal fibrinolytic response to elective surgery[J]. Br J Surg,1995,82(3):414-417.
- [4] 黄建亭. 窒息新生儿的尿系列微量蛋白检测[J]. 浙江医学情报,2003,8(2):76-77.

本研究只对颅脑疾病患者血清中 SOD 水平作了初步的探讨,SOD 的变化与疾病进展的关系,抗 OFR 药物治疗效果的评估等有待作进一步的研究探讨。

参考文献

- [1] Chan PH. Oxygen radicals in focal cerebral ischemia[J]. Brain Pathol,1994,4(1):59-65.
- [2] 洪亮,何文斐,丁继光,等. 常用炎症指标对感染性疾病的诊断价值[J]. 中华传染病杂志,2010,28(8):488-491.
- [3] 李守荣. 急性脑梗死血清 SOD、MDA、NO 水平变化及其意义[J]. 蚌埠医学院学报,2002,27(3):264-265.
- [4] 孟文格,陈小贺,赵雪征,等. 依达拉奉对急性脑梗死的神经保护和抗氧化作用研究[J]. 河北医药,2010,32(2):148-150.
- [5] 刘春燕,花爱辉,李嘉民,等. 自由基损伤在急性脑梗死合并代谢综合征发病中的作用[J]. 中国全科医学,2010,13(20):2206-2212.
- [6] 陈红辉,缪心军,陈玉熹,等. 依达拉奉对脓毒症大鼠心肌线粒体 SOD XOD 及心肌组织 NF- κ B 的影响[J]. 中国急救医学,2010,30(7):622-625.
- [7] 陆士奇,程晓娟,杨美菊. 蛛网膜下腔出血患者血液黏附分子及脑脊液中 SOD MDA 含量的动态变化研究[J]. 中国急救医学,2007,27(1):18-20.
- [8] 张利华,刘军,李波,等. 依达拉奉治疗急性心肌梗塞的疗效观察[J]. 心血管康复医学杂志,2009,18(4):381-382.
- [9] 刘伟国,杨小锋,龚江标,等. 高压氧对重型颅脑损伤患者红细胞超氧化物歧化酶和脂质过氧化物的检测及临床意义[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(3):283-286.
- [10] 林善文. 肺癌术中放疗与自由基损伤的关系[J]. 广东医学,2001,22(10):941-942.
- [11] 汤春园,秦俭,王仁生. 肿节风水提取物抗放射诱导氧化损伤的临床观察[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(10):883-885.
- [12] 高良俊,王小琴. 脑细胞受损疾病患者血超氧化物歧化酶检测的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(2):178-179.

(收稿日期:2012-05-20)

- [5] Bums JW, Colt MJ, Burgees LS, et al. Preclinical evaluation of sepmfilm bioresorbable Membrane [J]. Eur J Surg, 1997, 577 (Suppl):40-48.
- [6] 王健,陆勤,卢长东,等. NAG、RBP 和 β_2 -MG 在窒息新生儿肾功能损害早期诊断中的应用[J]. 实用医学杂志,2002,18(5):468-469.
- [7] 唐红敏,徐楚源,刘仲熊,等. 血和尿中 β_2 微球蛋白含量与新生儿窒息[J]. 新生儿科杂志,1990,5(1):17-18.
- [8] Baptista ML, Bonsack ME, Felemovicus I, et al. Abdominal adhesions to prosthetic mesh evaluated by laparoscopy and electron microscopy[J]. J Am Coll Surg,2000,190(3):271-280.
- [9] 冷振香. 新生儿窒息后肾功能损害的临床观察[J]. 宁夏医学院学报,2008,30(3):358-359.
- [10] 苏良香,陈志祥,张建平,等. 尿 RBP 和 mAlb 检测对新生儿窒息肾功能损害早期诊断的价值[J]. 检验医学,2009,24(10):759-761.
- [11] 刘翠,李红,曹金凤. 尿液微量蛋白在临床检测中的意义[J]. 医学检验与临床,2006,17(5):64.
- [12] 吴志军,陈幽,黄七明. 住院新生儿尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶筛查临床意义[J]. 中国儿童保健杂志,2006,14(1):31-33.

(收稿日期:2012-05-18)