

• 临床检验研究论著 •

血胱抑素 C、视黄醇结合蛋白与尿微量清蛋白/肌酐联合 检测在早期肾损伤中的诊断价值

薛邦禄[△], 李 妍, 徐维家

(辽宁省大连市中心医院检验科 116033)

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)、视黄醇结合蛋白(RBP)与尿微量清蛋白/肌酐(mAlb/Cr)联合检测在早期肾损伤诊断中的应用价值。方法 根据 24 h 尿蛋白定量分为 A 组和 B 组:A 组 43 例,尿蛋白<150 mg/24 h,尿蛋白定性为阴性;B 组 63 例,尿蛋白 150~300 mg/24 h,尿蛋白定性为弱阳性或阳性。以尿常规作尿蛋白定性测定后,检测 mAlb 及 Cr,通过计算得出 mAlb/Cr 比值;同时空腹采血,检测血清 Cys C 和 RBP。结果 A 组血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 明显高于健康对照组($P<0.01$),B 组血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 明显高于 A 组($P<0.01$)。A、B 两组 3 项联合检测阳性率显著提高,血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 呈明显正相关。结论 血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 是诊断早期肾损伤的敏感指标,联合检测具有较高的临床应用价值。

关键词:半胱氨酸蛋白酶抑制剂; 视黄醇结合蛋白质类; 白蛋白尿; 肌酐; 肾; 早期诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.04.017

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)04-0425-02

Diagnostic value of serum cystatin C, retinol binding protein and microalbuminuria/creatinine in early renal damage

Xue Banglu, Li Yan, Xu Weijia

(Department of Clinical Laboratory, Dalian Central Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China)

Abstract: Objective To study the application value of serum cystatin C(CysC), retinol binding protein(RBP) and microalbuminuria/creatinine(mAlb/Cr) combined detection in the diagnosis of early renal damage. **Methods** According to the 24-hour urinary protein quantitation the patients were divided into group A(urine protein<150 mg/24 h for negative) and group B(urine protein 150~300 mg/24 h for positive or weak positive). Routine detection of urine microalbuminuria and urine creatinine was performed to calculate the ratio of mAlb and Cr. At the same time, serum CysC and RBP were tested. **Results** The serum CysC, RBP and urine mAlb/Cr of group A was significantly higher than control group($P<0.01$) and those of group B were significantly higher than group A($P<0.01$). The combined detection of the three indexes greatly improved detection rate in group A and B. The serum CysC, RBP and urine mAlb/Cr had significantly positive correlations. **Conclusion** The serum CysC, RBP and urine mAlb/Cr could be sensitivity indexes for the early renal damage. The combined detection might have very higher value for clinical diagnosis.

Key words:cysteine proteinase inhibitors; retinol-binding proteins; mIbuminuria; creatinine; kidney; early diagnosis

肾脏疾病在临幊上是一种常见的疾病,各种原因导致的肾功能损伤是进展为终末期肾病及并发心血管疾病的危险因素。唯一能阻止肾脏疾病恶化的方法就是早诊断、早治疗以逆转损伤的肾功能^[1]。近年来,随着研究的不断深入,一些新的与肾脏损伤有关的标志物逐渐被发现,尤其是能反映早期肾脏损伤的标志物,如血清胱抑素 C(Cys C)、视黄醇结合蛋白(RBP)与尿微量清蛋白(mAlb)等,它们可分别从肾小球滤过率,肾小管重吸收,肾小球微血管等多个方面反映肾脏损伤。本文旨在通过对血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 3 项指标的检测,并与健康对照组作比较,以探讨 3 项联合检测在早期肾损伤中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 7 至 2012 年 6 月本院泌尿内科住院患者 106 例,经肾穿刺活检确诊为早期肾损伤,根据尿蛋白定量分为 A 组和 B 组。A 组 43 例,尿蛋白<150 mg/24 h,尿蛋白定性为阴性,其中男 25 例,女 18 例,年龄 22~67 岁,平均(40.6±8.1)岁;B 组 63 例,尿蛋白 150~300 mg/24 h,尿蛋白定性为弱阳性或阳性,其中男 34 例,女 29 例,年龄 19~71 岁,平均(43.7±7.4)岁。健康对照组 60 例,为本院体检中

心健康体检者,其中男 30 例,女 30 例,年龄 20~70 岁,平均(42.7±7.0)岁,血糖、血压、血脂均正常,无心、肝、肾、肺等重要脏器疾患,肝、肾功能正常。

1.2 标本收集 严格按照《全国临幊检验操作规程》第三版要求进行,将患者根据尿常规尿蛋白定性分成 A、B 两组,留取随机尿,用于检测尿 mAlb 及尿肌酐(Cr),进而计算得出 mAlb/Cr 比值;同时空腹采血 3 mL,低速离心 5 min,用于检测血清 Cys C 和 RBP。

1.3 仪器与试剂 Cys C、RBP、Cr 采用 SIEMENS ADVIA 2400 全自动生化分析仪;mAlb 采用 Beckman-Coulter 特定蛋白分析仪。

1.4 方法 Cys C 采用颗粒增强免疫透射比浊法,试剂由北京九强生物技术有限公司提供;RBP 采用免疫透射比浊法,试剂由上海北加生化试剂有限公司提供;Cr 采用肌氨酸氧化酶法,试剂由上海科华生物工程股份有限公司提供;mAlb 采用速率散射比浊法,试剂由 Beckman-Coulter 实验系统有限公司提供。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 15.0 统计软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析;计数资料采用 χ^2 检验; $P<0.05$ 为差

异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3组血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 比较(见表 1)。

表 1 3组血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 检测结果比较

组别	n	Cys C(mg/L)	RBP(mg/L)	mAlb/Cr (mg/mmol)
A 组	43	1.03±0.26 ^a	61.56±24.11 ^a	4.16±4.62 ^a
B 组	63	2.41±1.07 ^{ab}	90.13±32.33 ^{ab}	22.39±13.76 ^{ab}
健康对照组	60	0.71±0.17	46.30±15.30	2.02±0.91

^a:与健康对照组比较, $P<0.01$; ^b:与 A 组比较, $P<0.01$ 。

A 组、B 组血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 均明显高于健康对照组($P<0.01$); B 组血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 均明显高于 A 组($P<0.01$)。

2.2 血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 统计结果的阳性率(见表 2)。

表 2 A 组和 B 组 3 项指标阳性率

项目	组别	n	阳性例数	阳性率%
CysC	A 组	43	8	18.6 ^a
	B 组	63	50	79.4 ^c
RBP	A 组	43	7	16.3 ^a
	B 组	63	44	69.8 ^c
mAlb/Cr	A 组	43	24	55.8 ^b
	B 组	63	56	88.9 ^d
3 项联合	A 组	43	34	79.1
	B 组	63	63	100.0

A 组与 3 项联合比较,^a: $P<0.01$,^b: $P<0.05$; B 组与 3 项联合比较,^c: $P<0.01$,^d: $P>0.05$ 。

A 组 3 项联合检测与单项检测相比,联合检测优于单项检测,差异有统计学意义,Cys C、RBP($P<0.01$),mAlb/Cr($P<0.05$);B 组 3 项联合检测与单项检测相比,联合检测优于单项检测,CysC、RBP($P<0.05$),而 mAlb/Cr 则差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 血清 Cys C、RBP 与尿 mAlb/Cr 相关性分析(见表 3)。

表 3 血清 Cys C、RBP 与尿 mAlb/Cr 相关性(r 值)

组别	Cys C	RBP
A 组 mAlb/Cr	0.783 7	0.758 2
B 组 mAlb/Cr	0.874 1	0.831 7

从表 3 可以看出,A、B 两组血清 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 显著相关。

3 讨 论

早期肾损伤患者一般无明显症状,临床医生通常依据血肌酐浓度和肾小球滤过率(GFR)来诊治肾功能损伤的患者,但体内肌酐的水平及检测方法受多种因素的影响,血肌酐浓度不能准确反映肾功能,而且在早期肾损伤时,血肌酐的灵敏度不高。近年来,随着医学的飞速发展,一些能准确反映早期肾损伤的标志物,如血清 Cys C、RBP 与尿 mAlb 等陆续被发现,对肾脏疾病的早期诊断、早期治疗具有重要的应用价值。

胱抑素 C(Cystatin C,Cys C)是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,能在几乎所有有核细胞内以恒定的速度持续地转录与表达,无组织学特异性,故在体内以恒定的速率产生^[2-3]。肾脏是循环中清除 Cys C 的唯一器官,由于其分子量小,能自由通过肾小球滤过膜,并在近曲小管完全被重吸收,不再重新回到血液循环中去,同时肾小管也不分泌 Cys C^[4]。因此,Cys C 可作为反映 GFR 的敏感标志物。血清中 Cys C 浓度与肾小球滤过率呈明显的负相关,当肾小球出现轻微损伤时,血中的 Cys C 浓度即可出现升高,并随着病情的加重而逐渐升高^[5]。因此,目前公认 Cys C 可作为肾功能损伤的早期评价指标之一。本研究中 A、B 两组患者均经肾穿刺活检诊断为早期肾损伤,由于肾小球功能受损,肾小球滤过率下降,血清 Cys C 含量升高,A、B 两组 Cys C 的测定值高于健康对照组,且随病情加重而逐渐升高,故 B 组高于 A 组。

视黄醇结合蛋白(RBP)是一种低分子质量蛋白,在血液中与转甲状腺激素蛋白(PAL)结合成蛋白复合体,以防止从肾小球滤过丢失。在靶器官释出视黄醇,与 PAL 的亲和力降低,易于解离,并从肾小球滤出。当肾小球滤过功能和肾血流量降低时,血中各种形式的 RBP 蓄积,血 RBP 浓度升高,因此肾小球滤过功能受损时,RBP 浓度水平明显升高,可用于肾功能早期损伤的检测^[6-7]。滤出的 RBP 由近端肾小管上皮细胞吸收,降解并进行分解代谢。当肾小管损伤时,影响 RBP 的重吸收及降解,因此,RBP 又可作为肾小管早期受损的重要标志蛋白^[8],可敏感反映肾小管重吸收功能。本研究中 A、B 两组患者的 RBP 均高于对照组,且 B 组高于 A 组,说明肾损伤愈严重,RPB 升高愈明显。

尿微量清蛋白(mAlb)是反映肾小球微血管病变早期的客观指标,因此对肾病的早期诊断有着重要的意义,并可用于评估肾损伤的危险程度^[9]。mAlb 由于其分子量较小,可通过肾小球滤过膜,在正常人体内几乎全部被近曲小管重吸收。当肾小球发生病变时,mAlb 滤过量超过肾小管最大重吸收量,从而随尿液排出体外,引起尿中 mAlb 含量升高,升高程度与肾小球损伤程度相关。所以 mAlb 是反映肾小球损伤的一项非常灵敏的指标^[10]。肌酐的主要排除途径是经肾小球滤过,几乎不经过肾小管重吸收而被排出体外,在正常情况下或肾脏轻度受损时肌酐排出量基本上保持恒定。由于尿 mAlb 与 Cr 排出量均受不同个体的年龄、性别等因素的影响产生波动,单独观察某一个指标会产生一定的片面性,但由于二者受几乎相同的因素影响,即使在不同个体尿 mAlb/Cr 的比值也会保持恒定^[11-12]。早期肾损伤,肾小球微血管发生病变,由于 mAlb 非常敏感,升高明显,而 Cr 的敏感性较差,升高不明显,所以 A、B 两组中二者的比值会升高,随着损害程度加重,mAlb 升高更加明显使二者的比值进一步增大,造成 B 组的结果高于 A 组。

本研究中,A 组血 Cys C、RBP 和尿 mAlb/Cr 3 项指标单独检测的阳性率分别为 18.6%,16.3%,55.8%,而 3 项联合检测的阳性率高达 79.1%。B 组 3 项指标阳性率分别为 79.4%,69.8%,88.9%,而 3 项联合检测的阳性率高达 100%。由此可见,3 项联合检测阳性率大大提高,且 A、B 两组血 Cys C、RBP 与尿 mAlb/Cr 呈显著相关,3 者为早期肾损伤的有效指标。

综上所述,3 项联合检测对肾脏疾病的早期诊断,病情评估,早期治疗,预后判断具有重要的临床应用价值。

(下转第 429 页)

HbA2 含量,可以达到筛查 β-地中海贫血的目的,若此值高于诊断标准,高度怀疑 β-地中海贫血,建议做基因检测以进一步明确诊断。目前,β-地中海贫血非基因检测技术很多,如血常规、红细胞渗透脆性试验等^[7],此类方法操作要求低,费用低廉,但敏感性差,特异性不高,且部分患者 MCV 及红细胞渗透脆性试验可以正常,是造成 β-地中海贫血基因携带者漏诊的主要原因,漏诊率达到 13.23%^[8]。而近来广泛应用的琼脂糖血红蛋白电泳法也存在着准确性和重复性不佳的缺点^[9-10]。全自动毛细管电泳法是在充满电泳液的石英管中进行电泳的技术^[11],在溶血试剂中进行稀释的红细胞样品,会被注射到毛细管的负极端,在高压电的作用下竞相电泳分离,在阴极端 415 nm 波长下直接检测血红蛋白各组分的百分含量。全自动毛细管电泳法不需要进行标本预处理,省却了洗涤红细胞和标本溶血的过程,且电泳分离和在 415 nm 波长定量检测过程一次完成,自动化程度高,操作过程最大程度地减少了人为误差。

本次研究 131 例基因阳性 β-地中海贫血患者样本中,共检出 HbA2 增高 121 例,HbF 增高 63 例,HbE 带 2 例,HbS 带 2 例。Sebia Capillarys 2 全自动毛细血管电泳系统对 HbA2 具有非常好的聚焦性,可自动鉴别和定量该区带,可准确地将 HbE 和 HbA2 区分开。通过存储过的 HbAFSC 参比图谱重叠比较,可以轻易地区分移动速度只具有轻微差别的两种异常血红蛋白 HbS 和 HbD,Sebia Capillarys 2 全自动毛细血管电泳系统还可以较好区分和聚焦 HbA 与 HbS 之间的 HbF,并可对其进行精确定量。

本次研究证实了 Sebia Capillarys 2 全自动毛细血管电泳系统的确为 β-地中海贫血介于筛查与诊断之间的一个比较理想的方法,且受人为因素影响小,实验方便快速,检测通量大,完全可以取代其他筛查方法用于临床中 β-地中海贫血的辅助诊断,尤其适用于大规模的人群筛查。

参考文献

- [1] 郑美琴,李伟,吕建新.温州地区汉族人群 β-地中海贫血患者 β 珠蛋白/肌酐比值对早期受损害的诊断价值[J].广东医学,2010,31(3):358-360.
- [2] 李静.血清胱抑素 C 对糖尿病早期肾损害的诊断价值评估[J].医学信息,2009,22(12):2751.
- [3] 董怀平,李俊敏,张延强.胱抑素 C、血清肌酐清除率在糖尿病肾病早期诊断中的效能比较[J].国际检验医学杂志,2008,29(2):177-178.
- [4] 孙倩倩,谈敏.胱抑素 C 在糖尿病肾病肾功能评估中的地位[J].国外医学:老年医学分册,2009,30(6):266-269.
- [5] 王小青.胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白和尿微量清蛋白在糖尿病早期肾损害监测中的应用[J].Chin J Lab Diagn, 2010, 14(11): 1801-1802.
- [6] 姚立腾,王锦驹.血清胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白联合检测在糖尿病肾病临床诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2010,31

- 蛋白基因突变分析[J].中华检验医学杂志,2010,33(3):236.
- [2] 郑琳,黄海龙,范向群,等.高效液相色谱技术检测 β-地中海贫血的临床价值探讨[J].中国妇幼保健,2011,26(11):1665-1666.
- [3] 全国血红蛋白病研究协作组 120 省、市、自治区 60 万人血红蛋白调查[J].中华医学杂志,1983,63(6):382-385.
- [4] 孙大光,韩健,金孝华,等.悬浮点阵技术用于分析 β 地中海贫血基因突变类型[J].中华血液学杂志,2004,25(4):239-241.
- [5] Tosto F, Salvatore M, Falbo V, et al. The Italian scheme of External Quality Assessment for beta-thalassemia: genotyping and reporting results and Testing strategies in a 52-year survey[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2009, 13(1): 31-36.
- [6] Xiao W, Oefner PJ. Denaturing high-performance liquid chromatography: A review[J]. Hum Mutat, 2001, 17(6): 439-474.
- [7] 覃西,毛炜,吴洁,等.非基因法检测地中海贫血现状[J].中国优生与遗传杂志,2007,15(3):122.
- [8] 朱学海,魏代奎.地中海贫血的基因诊断分析[J].中国实用医药,2008,3(13):126.
- [9] 陈忠领,魏新燕,范美珍,等.血红蛋白电泳在地中海贫血筛查中的应用价值[J].现代预防医学,2007,34(6):1132.
- [10] 张春荣,黄小明,马巧蓉.全自动电泳系统对 8 093 例产前孕妇和新生儿地中海贫血的检测分析[J].检验医学与临床,2009,7(14):1165-1166.
- [11] 卢业成,郑师陵,肖艳华,等.全自动多通道毛细管区带电泳技术在血红蛋白分析中的临床应用[J].国际检验医学杂志,2009,7(30):675-679.
- [12] 姚莉琴,邹团标,杨发斌,等.用 ROC 曲线评价血液学指标在儿童地中海贫血中的筛查价值[J].国际检验医学杂志,2011,4(32):435-436.

(收稿日期:2012-10-06)

(上接第 426 页)

参考文献

- [1] 罗敏琪,尹小菁,宋志兴,等.联合检测血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白/肌酐比值对早期受损害的诊断价值[J].广东医学,2010,31(5):440-441.
- [2] 张关亭,李志毅.血清胱抑素 C、视黄醇结合蛋白、尿微量蛋白检测对原发性高血压肾病的早期诊断价值[J].慢性病杂志,2010,12(12):1656-1662.
- [3] 刘义明,黄日安,莫伟.糖尿病肾病患者尿微量清蛋白、免疫球蛋白 G、转铁蛋白和视黄醇结合蛋白的检测及意义[J].广东医学院学报,2009,27(1):35-36.
- [4] 欧阳涓,姜锐.肾脏的损伤性诊断[J].中华检验医学杂志,2006,28(8):877-879.
- [5] 刘光中.尿微量蛋白检测在肝源性肾损害中的应用[J].中西医结合肝病杂志,2005,15(4):231-232.
- [6] 孙培荣,之佣兵.尿清蛋白/肌酐比值对诊断早期糖尿病肾病的价值[J].国际泌尿系统杂志,2006,26(5):573-575.
- [7] 邓晓初.尿清蛋白/肌酐比值检测法在早期 2 型糖尿病肾病中的应用[J].重庆医学,2005,34(1):46-48.

(收稿日期:2012-10-12)