

• 临床检验研究论著 •

尿液肾功能指标监测对早期肾功能损伤的临床诊断价值

胡 伟, 胡孝彬, 陈 江, 盛尚春, 郭 渝

(宜宾市第二人民医院检验科, 四川宜宾 644000)

摘 要:目的 探讨尿 α_1 微球蛋白(U_{α_1} -MG)、尿转铁蛋白(TRU)、尿免疫球蛋白(IGU)、尿微量清蛋白(UmAlb)水平在高血压、糖尿病早期肾功能损伤的临床诊断价值。方法 收集临床诊断为原发性高血压、糖尿病、肾功能不全的住院患者,并将其分为高血压组($n=209$)、糖尿病组($n=140$)和肾病组($n=110$)。另选择体检健康者 221 例作为对照。留取以上 4 组受检者的晨尿,采用 IMMAGE 800 型特种蛋白分析仪,用颗粒增强散射免疫比浊法检测 U_{α_1} -MG、TRU、IGU、UmAlb。抽取空腹血分离血清,采用 Hitachi 7600-020 型全自动生化分析仪,分别用肌氨酸氧化酶法、尿素酶法检测血肌酐(Scr)和血尿素氮(BUN)。结果 高血压组、糖尿病组、肾病组患者的 BUN、Scr、 U_{α_1} -MG、TRU、IGU、UmAlb 水平均显著高于对照组($P<0.01$)。 U_{α_1} -MG、IGU、TRU、UmAlb 对肾功能早期损伤的检出率中,UmAlb 最高,IGU 最低;与 Scr 对肾功能早期损伤的检出率比较,差异有统计学意义($P<0.01$);4 项指标联合检测对肾功能早期损伤的检出率与 UmAlb 比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。结论 U_{α_1} -MG、IGU、TRU、UmAlb 是肾功能损害的早期标志物,联合检测可提高早期肾功能损害的检出率。

关键词: 肾功能试验; 微球蛋白; 转铁蛋白; 免疫球蛋白类; 尿微量清蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.09.008

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)09-1077-03

Clinical value of monitoring urinary indicators of renal function in diagnosis of early renal function damage

Hu Wei, Hu Xiaobin, Chen Jiang, Sheng Shangchun, Guo Yu

(Department of Clinical Laboratory, the Second People's Hospital of Yibin, Yibin, Sichuan 644000, China)

Abstract: **Objective** To explore clinical value of urinary α_1 -microglobulin(U_{α_1} -MG), transferrinuria(TRU), urinary immunoglobulin(IGU) and urine microalbumin(UmAlb) levels in diagnosis of early renal function damage of patients with hypertension or diabetes mellitus. **Methods** Hospitalized patients diagnosed as primary hypertension, diabetes mellitus or renal insufficiency clinically were collected and divided into hypertension group($n=209$), diabetes group($n=140$) and renal disease group($n=110$). 221 healthy people who had accepted physical examination were served as control. Morning urine specimens were obtained from people in four groups above, IMMAGE 800 special protein analyzer was employed to detect U_{α_1} -MG, TRU, IGU, UmAlb using particle-enhanced immunonephelometric assay. Serum were separated from fasting blood specimens. Hitachi 7600-020 automatic biochemical analyzer was adopted to measure serum creatinine(Scr) and blood urea nitrogen(BUN) using sarcosine oxidase method and urease method. **Results** BUN, Scr, U_{α_1} -MG, TRU, IGU, UmAlb levels of patients in hypertension, diabetes and renal disease groups were all significant higher than those in control group($P<0.01$). Among diagnostic rates of early renal function damage by U_{α_1} -MG, IGU, TRU and UmAlb, UmAlb detection showed the highest rate while IGU, the lowest, which demonstrated statistical differences when compared to Scr($P<0.01$). The difference was also statistically significant when compared the diagnostic rate of early renal function damage by combined detection of the four indicators to UmAlb alone($P<0.01$). **Conclusion** U_{α_1} -MG, IGU, TRU, UmAlb are early biomarkers for renal function insufficiency, and their combination detection can improve the diagnostic rate of early renal function damage.

Key words: kidney function tests; microglobulin; transferrin; immunoglobulins; urine microalbumin

肾脏疾病是常见疾病,大部分肾脏疾病患者由于没有得到及时诊断而错过了最佳治疗时间,导致患者肾功能损伤加重,进而发生肾功能衰竭,最终需要透析或移植治疗。高血压和糖尿病是肾功能损伤的常见原因之一,也是导致肾脏疾病的首要原因。继发性肾脏疾病已成为威胁人类健康的重要疾病^[1]。在肾损害早期,由于肾脏具有强大的代偿功能,患者往往没有任何症状和体征;而目前的肾功能常规检测,如血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和血肌酐(serum creatinine, Scr)等指标都不能在肾损害早期提示肾功能的异常变化^[2]。有研究表明,在肾损害早期,肾小球滤过功能和(或)肾小管重吸收功能可能会表现出异常,导致尿液蛋白浓度升高,这种蛋白尿被称为“微量蛋白尿”。笔者采用颗粒增强散射免疫比浊法分别检测 U_{α_1} -MG、TRU、IGU、UmAlb,并将其与传统肾功能检测

指标——BUN 和 Scr 进行比较,探讨其联合检测在高血压和糖尿病继发肾功能损伤时的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2011 年 1 月至 2012 年 1 月的住院患者,将其按临床诊断为高血压组、糖尿病组和肾病组。入选标准,(1)高血压组($n=209$):患者临床确诊为原发性高血压,其中,男 109 例,女 100 例;年龄 35~75 岁,平均(50.35±13.45)岁;尿常规检测提示蛋白为阴性。(2)糖尿病组($n=140$):患者临床确诊为糖尿病,其中,男 75 例,女性 65 例;年龄 36~74 岁,平均(49.35±11.45)岁;尿常规检测蛋白为阴性。(3)肾病组($n=110$):患者临床确诊为肾功能不全,其中,男 68 例,女 32 例;年龄 20~75 岁,平均(48.35±10.45)岁;尿常规检测蛋白为阳性,Scr 和 BUN 均升高。另选择年龄、性别与以

上 3 组患者相匹配的体检健康者 221 例作为对照,其中,男 131 例,女 90 例;年龄 20~75 岁,平均(46.65±10.56)岁。

1.2 主要仪器和试剂 主要仪器和试剂包括:IMMAGE 800 型特种蛋白分析仪(美国 Beckman-Coulter 公司)及其配套 Beckman-Coulter 试剂[尿微量清蛋白(urine microalbumin,UmAlb)批号:M112287,尿 α_1 -微球蛋白(urinary alpha-1 microglobulin,U α_1 -MG)批号:M104013,尿转铁蛋白(transferrinuria,TRU)批号:M110007,尿免疫球蛋白(urinary immunoglobulin,IGU)批号:M111005,校准品批号:M11618,质控品批号:M11236]、Beckman-Coulter 检测试剂盒、URIT-300 型尿液分析仪及其配套试纸条(桂林优利特医疗电子销售有限公司)、Hitachi 7600-020 型全自动生化分析仪(日本日立公司)、Scr 和 BUN 诊断试剂盒(上海申能博彩生物科技有限公司)。

1.3 检测方法 留取以上 4 组受检者的晨尿,采用 IMMAGE 800 型特种蛋白分析仪,用颗粒增强散射免疫比浊法分别检测 U α_1 -MG、TRU、IGU、UmAlb。抽取空腹晨血分离血清,采用 Hitachi 7600-020 型全自动生化分析仪,分别用肌氨酸氧化酶法、尿素酶法检测 Scr 和 BUN。

1.4 统计学处理 采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,两样本均数的比较采用 *t* 检验,组间异常率的比较采用 χ^2 检验,以 $\alpha=0.05$ 为检验水准,以 $P<0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 各组受检者 Scr、BUN、U α_1 -MG、IGU、TRU、UmAlb 的测定结果 高血压组、糖尿病组、肾病组患者的 BUN、Scr、U α_1 -MG、TRU、IGU、UmAlb 分别与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。高血压组、糖尿病组患者的 BUN 和 Scr 分别与对照组比较,差异无统计学意义(*F* 分别为 1.35、1.25, *P* 分别为 0.259、0.287);而其 U α_1 -MG、TRU、IGU、UmAlb 与对照组比较,差异有统计学意义(*F* 分别为 145.8、11.50、13.43、328.59, *P* 均为 0.000)。各组的检测结果见表 1。

2.2 各项指标对肾功能早期损伤检出情况的比较 高血压组患者 U α_1 -MG、IGU、TRU、UmAlb 对肾功能早期损伤的检出率中,UmAlb 最高(60.29%),IGU 最低(25.84%);与 Scr (5.26%)对肾功能早期损伤的检出率比较,差异有统计学意义($P<0.01$);4 项指标联合检测对肾功能早期损伤的检出率与 UmAlb 比较,差异有统计学意义($P<0.01$)。糖尿病组患者 U α_1 -MG、IGU、TRU、UmAlb 对肾功能早期损伤的检出率中,UmAlb 最高(62.86%),IGU 最低(30.00%);与 Scr (6.42%)对肾功能早期损伤的检出率比较,差异有统计学意义($P<0.01$);4 项联合检测对肾功能早期损伤的检出率与 UmAlb 比较,差异有统计学意义($P=0.006$),见表 2。

表 1 4 组 Scr、BUN、U α_1 -MG、IGU、TRU、UmAlb 的测定结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)	U α_1 -MG(mg/dL)	IGU (mg/dL)	TRU(mg/dL)	UmAlb(mg/dL)
高血压组	209	4.45±1.25	59.50±10.10	2.56±1.68 ^a	1.09±2.35 ^a	0.45±1.68 ^a	2.65±1.60 ^a
糖尿病组	140	4.38±1.53	57.80±9.32	2.02±1.58 ^a	0.91±1.31 ^a	0.87±1.99 ^a	4.02±1.68 ^a
肾病组	110	14.90±8.23 ^a	160.10±35.76 ^a	13.60±7.98 ^a	4.65±3.56 ^a	2.56±4.98 ^a	13.67±7.98 ^a
对照组	221	4.18±2.23	58.90±9.95	0.35±0.85	0.38±0.41	0.08±0.11	0.35±0.85

^a: $P<0.01$,与对照组比较。

表 2 4 组受检者 Scr、BUN、U α_1 -MG、IGU、TRU、UmAlb 对肾功能早期损伤的检出情况[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	Scr	BUN	U α_1 -MG	IGU	TRU	UmAlb	四项联合
高血压组	209	11(5.26)	18(8.61)	84(40.19)	54(25.84)	88(42.11)	126(60.29)	164(78.47)
糖尿病组	140	9(6.42)	11(7.86)	60(42.86)	42(30.00)	72(51.43)	88(62.86)	109(77.86)
肾病组	110	86(78.18)	86(78.18)	110(100.00)	110(100.00)	110(100.00)	110(100.00)	110(100.00)
对照组	221	2(0.01)	2(0.01)	0(0.00)	0(0.00)	2(0.01)	2(0.01)	2(0.01)

3 讨 论

当前,高血压、糖尿病已成为威胁人们健康的常见疾病,绝大多数由高血压、糖尿病引起的器官功能损害起病隐匿,进展缓慢,多年后可引起全身性小动脉硬化,肾脏为主要受累器官。传统肾功能检查只能反映总肾功能指标,不能判断肾脏损害程度、部位及早期发现肾功能损害,传统肾功能检测指标 BUN 和 Scr 的升高,往往提示肾脏损害已非常严重,甚至不可逆转。因此,临床迫切需要使用一些敏感性、特异性较高的检验指标对肾功能的早期损伤进行诊断。

有资料显示 UmAlb 相对分子质量为 69 000,等电点为 4.8~4.9,在血清 pH7.4 条件下带负电荷,是血清中含量最多的蛋白质。正常情况下,受滤过膜负电荷的静电同性排斥作用,绝大部分 UmAlb 不能滤过;病理状态下,滤过膜负电荷下降时,血浆中 UmAlb 在滤过压作用下通过滤过膜,进入原尿

中;滤出的 UmAlb 很难被肾小管重吸收,结果终尿中 UmAlb 含量升高。且含量与肾损害的程度平行^[3]。因此,UmAlb 是肾小球滤过膜负电荷屏障损伤敏感的指标^[4-6]。

TRU 相对分子质量约 75 000~90 000,等电点为 5.2,在血清 pH7.4 条件下带负电荷。正常情况下,受滤过膜负电荷的静电同性排斥作用,绝大部分 TRU 不能滤过;病理状态下,滤过膜负电荷下降时,血浆中 TRU 在滤过压作用下通过滤过膜,进入原尿中;滤出的 TRU 很难被肾小管重吸收,它的检出能敏感地反映肾小球电荷屏障的受损情况^[7-8]。

IGU 的相对分子质量为 150 000,等电点为 5.8~7.2,在血清 pH7.4 条件下呈电中性。正常状态下,受滤过膜网选择性屏障作用,IGU 不能滤过;病理状态下,滤过膜受损和孔径变大时,IGU 滤出进入原尿,滤出的 IGU 不被肾小管重吸收,结果终尿中 IGU 含量升高。因此,IGU 是肾小球滤过膜筛网

损伤的标志性蛋白。

U_{α_1} -MG 相对分子质量约 27 000~33 000。正常状态下,可自由通过肾小球滤过膜而滤出,但绝大部分被肾近曲小管重吸收而分解;病理状态下,当近曲小管受损时,因重吸收减少, U_{α_1} -MG 浓度明显增加。因此, U_{α_1} -MG 被认为是肾小管损伤的特异性标志蛋白^[9-10]。

本研究在此基础上选择尿常规检测提示蛋白定量为阴性的高血压、糖尿病患者作为研究对象,检测其尿液中 UmAlb、TRU、IGU、 U_{α_1} -MG 浓度,并与传统肾功能检测指标(Scr、BUN)比较,以观察这 4 项指标在早期肾损伤诊断中的价值。209 例高血压患者,有 84 例 U_{α_1} -MG 异常,54 例 IGU 异常,88 例 TRU 异常,84 例 UmAlb 异常,均为高血压Ⅱ、Ⅲ期患者。何世安等^[11]认为高血压患者 UmAlb 与同型半胱氨酸正相关。140 例糖尿病患者,有 60 例 U_{α_1} -MG 异常,72 例 TRU 异常,42 例 IGU 异常,88 例 UmAlb 异常,与对照组比较,差异有统计学意义;而 Scr、BUN 与对照组比较,差异无统计学意义。由此,笔者认为 Scr 与 BUN 检测评估早期肾功能损伤缺乏敏感性,只有当肾小球滤过功能明显下降时,BUN、肌酐浓度才会升高,而且肾外因素也会造成 BUN 升高,BUN 测定并不是肾脏功能损伤的特异指标^[12]。颗粒增强散射免疫比浊法联合检测 U_{α_1} -MG、TRU、IGU、UmAlb 是监测糖尿病及高血压肾损伤的简便、可行方法,本实验表明,联合检测能提高检出率,与报道相一致^[13-15]。有利于高血压和糖尿病继发肾功能损害的早期诊断和治疗。尿肾功能监测 4 项分析已实现自动化。由于尿肾功能监测 4 项的组成在临床不同个体及疾病所处的不同阶段变化较大,联合检测还有助于判断肾脏损害类型,确定是肾小球、肾小管或混合性蛋白尿,有助于尽早确定治疗方案及评价疗效,评估预后。

参考文献

- [1] 崔红云,王宗谦,王准证. 339 例慢性肾衰竭的病因分析[J]. 医学信息:手术学分册,2008,21(11):982-983.
- [2] Larsson A, Flodin M, Hansson LO, et al. Patient selection has a strong impact on cystatin C and Modification of Diet in Renal Dis-

ease (MDRD) estimated glomerular filtration rate[J]. Clin Biochem, 2008, 41(16/17):1355-1361.

- [3] Bonnet F, Marre M, Halimi JM, et al. Waist circumference and the metabolic syndrome predict the development of elevated albuminuria in non-diabetic subjects: the DESIR Study[J]. J Hypertens, 2006, 24(6):1157-1163.
- [4] 陈燕,赵敏,张家红,等. 尿微量蛋白检查对糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J]. 中华医学检验杂志, 2003, 26(9):562-564.
- [5] 李超,姜宝法. 老年性高血压患者微量白蛋白尿与血管内皮功能的关系[J]. 山东大学学报:医学版, 2008, 46(9):901-903.
- [6] 张晔,黎明新. 尿微量白蛋白检测的临床应用[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2008, 25(1):98-99.
- [7] 刘亚娟. 尿微量蛋白联合检测在糖尿病早期肾损害诊断中的价值[J]. 中国实用医药, 2012, 7(16):183-184.
- [8] 秦旻,田浩明,梁蕊忠. 2 型糖尿病患者血浆和尿纤维连接蛋白与尿转铁蛋白测定的临床意义[J]. 华西医科大学报, 2002, 33(3):421-423.
- [9] 杨丽华. 尿 NAG、微量白蛋白、 α_1 -微球蛋白检测在早期诊断肾脏损伤中的应用[J]. 华中医杂志, 2004, 28(4):271-272.
- [10] 陆小梅,黎四平,邹建铭. 联合检测尿微量白蛋白、转铁蛋白和 α_1 -微球蛋白在窒息新生儿早期肾损伤的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(3):436-438.
- [11] 何世安,卢华文,刘铁牛,等. 老年 H 型高血压和非 H 型高血压尿微量蛋白研究[J]. 中国临床保健杂志, 2012, 15(4):358-360.
- [12] 韩志钧,黄志锋,卢业成,等. 临床化学常用项目自动分析法[M]. 3 版. 沈阳:辽宁科学技术出版社, 2005.
- [13] 高军,张婧,张静,等. 尿肾功早期损害检测指标在慢性肾病诊断、监测中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(2):144-146.
- [14] Vieitez P, Gómez O, Uceda ER, et al. Systemic and local effects of angiotensin II blockade in experimental diabetic nephropathy[J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2008, 9(2):96-102.
- [15] 吕娟,张冬青,唐秀英. 尿微量蛋白联合检测对糖尿病肾脏早期损害的诊断价值[J]. 实用医技杂志, 2005, 12(12A):3426-3427.

(收稿日期:2012-12-10)

(上接第 1076 页)

群的防癌普查。早发现、早诊断是治愈癌症的关键,普查一旦出现阳性指标,则可提示临床进一步检查,提高肿瘤患者的治愈率和生存率。

参考文献

- [1] 谢跃文,王强,夏洁. 肿瘤标志物检测在恶性肿瘤诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(1):107-109.
- [2] 孙长义. 多肿瘤标志物蛋白芯片检测技术对卵巢癌的诊断价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(16):1818-1819.
- [3] 王彦,张彩云,黄晶. 手术前 CA153 和 CEA 血清水平与乳腺癌患者临床病理因素的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(5):567-568.
- [4] Jung M, Jeung HC, Lee SS, et al. The clinical significance of ascitic fluid CEA in advanced gastric cancer with ascites[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(4):517-526.
- [5] 何思春,庞红全,焦鑫,等. 胃液肿瘤标志物 CEA、CA199 及 CA724 在胃癌诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(8):857-858.

- [6] Eleftheriadis N, Papaloukas C, Pistevo-Gompaki K. Diagnostic value of serum tumor markers in asymptomatic individuals[J]. J BUON, 2009, 14(4):707-710.
- [7] Woelber L, Mueller V, Eulenburg C, et al. Serum carbonic anhydrase IX during first-line therapy of ovarian Cancer[J]. Gynecol Oncol, 2010, 117(2):183-188.
- [8] 郭满盈,罗媛姘,陈扬,等. 血清肿瘤标志物联合检测在肺癌诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(12):1426-1427.
- [9] Sayre EC, Bunting PS, Kopec JA. Reliability of self-report versus chart-based prostate cancer, PSA, DRE and urinary symptoms[J]. Can J Urol, 2009, 16(1):4463-4471.
- [10] Payne H, Cornford P. Prostate-specific antigen: an evolving role in diagnosis, monitoring, and treatment evaluation in prostate cancer[J]. Urol Oncol, 2011, 29(6):593-601.
- [11] Barry MJ. Screening for prostate cancer—the controversy that refuses to die[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13):1351-1354.

(收稿日期:2012-12-13)