

• 临床检验研究论著 •

尿视黄醇结合蛋白在早期肾损伤中的诊断价值

李 萍, 薛邦禄, 徐维家

(大连市中心医院检验科, 辽宁大连 116033)

摘 要:目的 探讨尿视黄醇结合蛋白(RBP)在早期肾损伤中的临床诊断价值。方法 选择早期肾损伤患者 116 例, 根据 24 h 尿蛋白定量和尿常规定性分析分为 A 组(24 h 尿蛋白低于 150 mg, 尿蛋白阴性)和 B 组(24 h 尿蛋白为 150~300 mg, 尿蛋白阳性)。另选取同期健康体检者 70 例作为健康对照组。分别检测尿 RBP、 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、微量清蛋白(mAlb)、转铁蛋白(Tf)、免疫球蛋白(Ig), 结果进行统计学分析。结果 A、B 组的尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 均高于健康对照组, 且 B 组尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 也高于 A 组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。A 组的尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 阳性率分别为: 43.75%、33.33%、33.33%、29.17%、31.25%; B 组分别为 69.12%、50.00%、48.53%、44.12%、45.59%。A、B 组的尿 RBP 均与同组的尿 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 等其他指标呈正相关($P < 0.01$)。结论 尿 RBP 在早期肾损伤中具有重要的诊断价值, 是评价早期肾损伤的良好指标之一。

关键词: 视黄醇结合蛋白; 早期肾损伤; 尿液

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2013.22.028

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2013)22-3005-02

Diagnostic value of determining urine retinol-binding protein in early renal injury patients

Li Ping, Xue Banglu, Xu Weijia

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

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of determining urine retinol-binding protein(RBP) in early renal injury patients. **Methods** 116 hospitalized patients of early renal injury were selected and divided into 2 groups: The 24-h urine protein qualitative was less than 150 mg in group A(urine protein negative), which varied from 150 to 300 mg in group B(urine protein positive). 70 cases of healthy people were enrolled in normal control group. The concentrations of RBP, α 1-microglobulin(α 1-MG), microalbumin(mAlb), transferrin(Tr), and immunoglobulin(Ig) in urine were detected, and the detection results were analyzed. **Results** The levels of RBP, α 1-MG, mAlb, Tr, and Ig in group B were significantly higher than those in group A and normal control group ($P < 0.01$), and those in group A were statistically higher than normal control group as well ($P < 0.01$). The positive rates of RBP, α 1-MG, mAlb, Tr, Ig in group A were 43.75%, 33.33%, 33.33%, 29.17%, and 31.25%, respectively, and those in group B were 69.12%, 50.00%, 48.53%, 44.12%, and 45.59%, respectively. It showed positive correlations of RBP level with the concentrations of α 1-MG, mAlb, Tr, and Ig in group A, and group B was the same ($P < 0.01$). **Conclusion** RBP had significant diagnostic value in early renal injury, which could be one of the good indexes in early renal injury evaluation.

Key words: urine retinol-binding protein; early renal injury; urine

肾脏损害是临床上比较常见的病理生理过程, 很多疾病都会引起肾脏功能的损害^[1], 且其肾功能受累程度直接决定了该病的病程和远期的预后。临床上的早期肾损伤是指出现蛋白尿, 即 24 h 尿蛋白达到 150~300 mg^[2]。临床上对患者的尿 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、微量清蛋白(mAlb)、转铁蛋白(Tf)、免疫球蛋白(Ig)等试验指标的检测是目前国内大多数实验室普遍认为反映早期肾损伤较好的指标, 但由于多数指标敏感性低, 大多数肾损伤(尤其是早期肾损伤)经常不能够及时作出诊断。近年来国内外学者认为尿视黄醇结合蛋白(RBP)对早期肾损伤的检测和诊断具有十分重要的应用价值^[3]。本实验研究了尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 之间的相关性, 以探讨尿 RBP 在早期肾损伤中的临床诊断应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2011 年 7 月至 2012 年 6 月本院泌尿内科的住院患者 116 例, 经肾穿刺活检确诊为早期肾损伤。根据 24 h 尿蛋白定量结果, 将 116 例早期肾损伤患者分为 A 组和 B 组。其中 A 组 48 例, 男 29 例, 女 19 例, 年龄 20~72 岁, 平均(43.3±10.6)岁, 24 h 尿蛋白低于 150 mg, 尿蛋白定性为阴

性; B 组 68 例, 男 40 例, 女 28 例, 年龄 18~69 岁, 平均(40.4±8.9)岁, 24 h 尿蛋白 150~300 mg, 尿蛋白定性为弱阳性或者阳性。健康对照组 70 例, 其中男 35 例, 女 35 例, 年龄 20~70 岁, 平均(41.7±10.1)岁, 为本院同期健康体检者。其他指标如血糖、血压、血脂等均正常, 无心、肝、肺等重要脏器疾病。各组研究对象的一般资料、平均年龄及男女构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 标本采集 所有研究对象均留取新鲜晨尿的首次中段尿约 20 mL 注入干燥清洁离心管, 经 3 000 r/min 离心 6 min 分离上清, 取上清约 10 mL 用于尿 RBP、mAlb、Ig、Tf 和 α 1-MG 的检测。

1.3 方法 尿 RBP 检测采用西门子 SIEMENS ADVIA 2400 全自动生化分析仪, 采用颗粒增强免疫透射比浊法, 试剂盒由宁波普瑞柏生物技术有限公司提供, 尿 RBP 参考范围为 0~7 mg/dL。尿 mAlb、Ig、Tf、 α 1-MG 检测采用美国贝克曼库尔特公司的 BECKMAN-COULTER IMMAGE 全自动特定蛋白分析仪, 根据速率散射比浊法, 试剂盒由贝克曼库尔特生物技术有限公司提供, 尿 mAlb 参考范围为: 0~1.90 mg/dL; 尿 Ig 参

考范围为:0~4.30 mg/dL;尿 Tf 参考范围为:0~0.50 mg/dL;尿 α 1-MG 参考范围为:0~1.25 mg/dL。

1.4 统计学处理 所有数据采用 SPSS15.0 统计软件分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差分析进行检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 A 组的尿液 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 水平分别为(17.74 \pm 7.97)、(1.63 \pm 0.84)、(7.74 \pm 3.74)、(0.76 \pm 0.41)、(5.72 \pm 2.66)mg/dL;B 组分别为(35.57 \pm 12.17)、(10.26 \pm 4.95)、(14.64 \pm 8.19)、(9.84 \pm 4.77)、(29.71 \pm 12.76)mg/dL;健康对照组分别为(4.11 \pm 2.24)、(0.67 \pm 0.41)、(1.16 \pm 0.79)、(0.29 \pm 0.17)、(2.07 \pm 1.47)mg/dL。A 组和 B 组的尿液 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 水平均明显高于健康对照组,且 B 组各指标水平也明显高于 A 组,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 健康对照组中均无尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 阳性结果出现。A 组尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 阳性率分别为:43.75%、33.33%、33.33%、29.17%、31.25%。B 组尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 阳性率分别为:69.12%、50.00%、48.53%、44.12%、45.59%。A、B 组中尿 RBP 的阳性率高于其他 4 项指标。

2.3 A 组中,尿 RBP 与尿 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 的相关性系数(r)分别为:0.434 7、0.811 7、0.727 6、0.742 1;B 组中,尿 RBP 与尿 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 的 r 值分别为:0.517 2、0.942 3、0.777 4、0.793 0。A、B 组尿 RBP 与组内其他 4 项指标之间具有正相关性($P < 0.01$)。

3 讨论

由于早期肾损伤的临床表现和相关症状均不明显,不容易被临床诊断,但当出现持续性的蛋白尿时,肾损害可能已经到了无法逆转的地步^[4]。根据相关文献^[5-8],Ig、Tf、mAlb 在正常尿液中均含量极微,只有当肾小球病变发展到一定的程度时,才会在尿液中出现,并且与肾损害的严重程度有关。在早期肾损伤,尿常规阴性,但肾小球轻度病变时,尿中 mAlb 含量增高;当肾小球进一步受损时,尿 IgG、IgA 含量增高;肾小球严重病变时,尿中 IgM 和 Tf 含量也同时增高。由本研究结果可见,A、B 组的尿 Ig、Tr、mAlb 均比健康对照组明显升高,说明在肾损伤的早期,已存在肾小球的损害,肾小球滤过膜的通透性逐渐增加。

α 1-MG 是肝细胞和淋巴细胞产生的糖蛋白,该蛋白产生较稳定,较容易透过肾小球滤过膜,经肾小球滤过,在原尿中的 α 1-MG 约 99% 被肾小管重吸收和分解。在正常的情况下,尿 α 1-MG 排泄甚微。但当肾小管受损时,其重吸收和降解功能下降,排泄量明显增加^[9]。目前,认为尿 α 1-MG 是反映肾近曲小管损伤敏感和特异的试验指标。本研究结果显示,A、B 组的尿 α 1-MG 比健康对照组明显升高,差异性显著,说明在肾损伤的早期,也已存在肾小管的损害。

RBP 是人体内将维生素 A 从肝脏转运至靶组织的特异性运载蛋白^[10]。RBP 首先在肝脏合成后并释放入血,其分泌量受到 RBP 的刺激和调控,与视黄醇的摄入量呈正相关,然后再特异性地结合全反式视黄醇(ROH)^[11],并将血浆中的 ROH 转运至靶组织,最后再以 1:1 的比例与甲状腺素运载蛋白结合形成复合物,从而防止低相对分子质量的 RBP 被肾小球滤过,仅游离的 RBP 可以从肾小球滤过,其中 99.9% 又经肾近曲小管上皮细胞重吸收降解。正常情况下,尿 RBP 排泄量甚微,

只有在肾近曲小管受损时,尿 RBP 的排泄量才会显著增加^[12-14]。且尿 RBP 与病程、年龄、体质量指数、血压、血脂无关,不受 pH 的影响,稳定性非常好^[15]。由本研究结果可见,A、B 组的尿 RBP 均高于健康对照组,说明在肾损伤的早期,尿 RBP 已出现了显著性的变化。

本研究中,A、B 组的尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 均明显高于健康对照组($P < 0.01$),且 B 组的尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 也明显高于 A 组($P < 0.01$)。说明尿 RBP 与尿 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 一起,随着肾损伤的发生开始出现在尿液中,并随着肾损伤程度的加重,它们在尿液中的浓度也显著增加。B 组尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 的阳性率均高于 A 组,且尿 RBP 的阳性率高于其他 4 项指标。说明在早期肾损伤的患者中,尿 RBP 的敏感性比尿 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 高。这些实验结果共同说明在肾功能损伤早期,尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 的含量出现了明显的增高($P < 0.01$),且尿 RBP 增高的幅度十分明显,提示在出现微量清蛋白尿之前,肾小管的重吸收功能可能已经有一定的损伤,肾小球的滤过功能也可能受到了轻微的损害。这与文献^[16]报道的在微量清蛋白出现之前,就出现了尿 RBP 的增高相一致。有报道指出^[17-18],在尿清蛋白增高的患者中,有 92.3% 的患者与肾小管功能损伤有关,且尿 RBP 的含量对肾小管间质的特异度和敏感度为 91.03% 和 72.06%,这与本试验结果基本相符。A、B 组的尿 RBP 与其同组的尿 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig 呈正相关($P < 0.01$),与成海恩等^[8]的研究结果基本相符。以往在临床以尿 mAlb 作为诊断早期肾损伤的标准^[19],但通过本实验的研究分析,仅仅以 mAlb 来诊断早期肾损伤是不够的,尿 RBP 在早期肾损伤中具有重要的诊断价值,是评价早期损伤的良好指标之一。在临床诊断肾损伤的过程中,如果联合检测尿 RBP、 α 1-MG、mAlb、Tf、Ig,则更能准确、敏感地反映早期肾损伤,有利于肾损伤的诊断、治疗和预后。

参考文献

- [1] 熊建辉,赵健,徐莎,等. RBP 对肾脏早期损害的诊断价值[J]. 医学理论与实践,2010,23(8):905-907.
- [2] Ishii N, Ogawa Z, Itoh H, et al. Diagnostic significance of urinary enzymes for diabetes mellitus and hypertension[J]. Enzyme Protein, 1994, 48(3):174-182.
- [3] Blaner WS. Retinol-binding protein; the serum transport protein for vitamin A[J]. Endocr Rev, 1989, 10(3):308-316.
- [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]. 中华检验医学杂志,2003,26(9):562-564.
- [5] 程钢,杜红心,林岚,等. 高血压,糖尿病早期肾损伤多项生化指标变化[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2010,24(7):716-717.
- [6] 潘素芳,朱良湘,陈建文,等. 尿白蛋白、视黄醇结合蛋白、转铁蛋白联合检测对糖尿病肾病早期诊断的意义[J]. 基础医学与临床,1997,17(4):40-44.
- [7] 吴艳杰,孙捷,王伟,等. 早期诊断急性肾损伤的新型标记物研究进展[J]. 中国实验诊断学,2009,13(4):562-565.
- [8] 成海恩,金亚平. 尿液视黄醇结合蛋白监测在肾功能早期损伤中的诊断价值[J]. 检验医学,2010,25(8):640-643.
- [9] Marczewski K, Krawczyk W, Róyc P, et al. Day/night ratio of microproteinuria and blood pressure rhythm in type II diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 1996, 33(3):169-172.
- [10] Zanotti G, Berni R, Monaca HL. Crystal structure of liganded and unliganded forms of bovine plasma retinol-binding protein[J]. J Biol Chem, 1993, 268(15):10728-10738.

(下转第 3008 页)

表 2 ACS 患者 cTnT 动态检测结果比较 ($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

组别	<i>n</i>	2 h	3 h	6 h	12 h	24 h
对照组	30	0.030±0.01	0.030±0.010	0.030±0.01	0.030±0.01	0.030±0.010
不稳定型心绞痛组	35	0.042±0.02	0.051±0.05	0.060±0.080	0.065±0.030	0.070±0.010
心肌梗死组	45	0.045±0.02	0.560±0.21*	0.980±0.280**	1.510±0.450**	1.970±0.880**

* : $P<0.05$, ** : $P<0.01$, 与对照组比较。

2.2 cTnT 检测 心肌梗死患者胸痛发作 6 h 后 cTnT 水平显著升高 ($P<0.01$), 不稳定心绞痛患者胸痛发作后 cTnT 水平无显著变化, 见表 2。

3 讨 论

H-FABP 是存在于心肌组织中的可溶性蛋白质, 是心肌细胞内脂肪酸运输和调节的关键载体^[5], 它参与细胞脂肪酸的摄取、转运及代谢, 并与疏水性配体分子发生特异性结合, 将脂肪酸从细胞质膜向线粒体酯化和氧化部位运输, 参与线粒体 β 氧化, 最终生成三磷酸腺苷, 为心肌收缩提供能量, 并调节脂肪酸代谢, 保护细胞膜和酶不受影响^[6]。在正常的血浆和尿中不含 H-FABP 或极少量的存在, 其在血液循环中快速被清除。当心肌细胞受损出现细胞膜通透性增加时, H-FABP 因其相对分子质量小, 可快速从心肌细胞内漏出进入血液循环, 使血中 H-FABP 含量升高, 已有的代谢动力学研究表明^[7], 在 ACS 发病后 1.3~3 h, 血浆中 H-FABP 开始升高, 3~8 h 左右达高峰, 12 h 明显下降, 24 h 后逐渐恢复正常。本实验结果表明, 对于 ACS 患者, 不论表现为心绞痛或心肌梗死, 在发病 6 h 以内, H-FABP 都显著升高, 而 12 h 以后的改变不明显, 证实了 H-FABP 对 ACS 早期诊断的意义。

cTnT 是心肌肌钙蛋白复合体在钙离子诱导和肌肉收缩中起重要作用。大约 92%~94% cTnT 与肌丝结合, 6%~8% 游离在细胞浆中。在心肌细胞膜完整的情况下 cTnT 不能透过细胞膜, 正常血清中几乎测不到, 当缺血缺氧造成心肌细胞损伤时, 细胞膜结构遭破坏, 可造成大量 cTnT 释放, 通过细胞间质进入血液循环, 其浓度迅速升高, 一般在 12~24 h 达到峰值, 因此它是一种特异性强、持续时间长、灵敏度搞的能反映心肌损伤、心肌细胞坏死的重要标志物^[8]。本实验结果表明, 对于表现为心绞痛的 ACS 患者, 在发病 24 h 以内, cTnT 的改变并无统计学意义, 但对于心肌梗死患者, cTnT 在 24 h 内则

显著升高, 表明 cTnT 对心肌梗死的诊断有特异性。

综上所述, H-FABP 能在 ACS 早期可逆阶段被检出, 有利于提高 ACS 的诊断灵敏度和特异性, 而 cTnT 对于 ACS 患者心肌梗死的诊断有特异性。所以, 在胸痛发作 24 h 内, 同时检测 H-FABP 和 cTnT, 不但能诊断 ACS, 而且对鉴别诊断胸痛是心绞痛表现还是进展为心肌梗死有明确意义。

参考文献

[1] Figiel L, Kasprzak JD, Peruga J, et al. Heart-type fatty acid-binding protein a reliable marker of myocardial necrosis in a heterogeneous group of patients with acute coronary syndrome without persistent ST elevation[J]. Kardiol Pol, 2008, 66(3): 253-259.

[2] 吴希. 心脏型脂肪酸结合蛋白早期诊断急性心肌梗死[J]. 四川医学, 2007, 28(5): 504-505.

[3] 衣志勇. 急性心肌梗死心肌型脂肪酸结合蛋白的动态变化[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2004, 6(3): 151-153.

[4] 王吉耀. 内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 266-299.

[5] Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury[J]. Clinica Chimica Acta, 2005, 352(1/2): 15-35.

[6] Colli A, Josa M, Pomar JL, et al. Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction; Where do we stand today [J]. Cardiology, 2007, 108(1): 4-10.

[7] 范树虹, 杨曙光. 心肌型脂肪酸结合蛋白的临床应用进展[J]. 心血管病学进展, 2011, 32(2): 281-284.

[8] 马依彤. 心脏标志物临床应用进展[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 98-103.

(收稿日期: 2013-06-08)

(上接第 3006 页)

[11] Helen MN, Newcomer ME. The structure of human retinol-binding protein(RBP) with its carrier protein transthyretin reveals an interaction with the carboxy terminus of RBP[J]. Biochemistry, 1999, 38(9): 2647-2653.

[12] 段义萍, 夏运成, 刘伏友, 等. 1 743 例老中青人群肾功能状况分析[J]. 湖南医科大学学报, 1999, 24(5): 425-428.

[13] 侯振江, 张宗英, 刘孝武. 尿蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 新医学, 1999, 30(10): 616-617.

[14] 刘连红, 马艳华, 罗建祥. 高血压病早期肾损害患者尿视黄醇结合蛋白检测的临床意义[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(7): 1177-1178.

[15] 沈永坚, 周少雄, 黄泽棋, 等. 血清和尿液 RBP 对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 医学检验与临床, 2011, 22(2): 57-58.

[16] Berg B, Fex G, Tryding N, et al. Reference intervals for retinol-binding protein in serum and urine[J]. Clin Chim Acta, 1991, 197(2): 149-152.

[17] 黄振国, 王绵, 刘品力, 等. 尿视黄醇结合蛋白、N-乙酰 β -D-葡萄糖苷酶对早期糖尿病肾病的诊断意义[J]. 临床荟萃, 2004, 19(2): 83-85.

[18] 夏运成, 彭灿辉, 屈申, 等. 尿视黄醇结合蛋白与肾小管间质受损的相关性研究[J]. 中南大学学报, 2011, 36(10): 1008-1011.

[19] 沈道江, 蒋群, 叶芳, 等. 尿视黄醇结合蛋白与尿转铁蛋白诊断传染性单核细胞增多症早期肾损害的价值[J]. 浙江医学, 2007, 29(4): 309-317.

(收稿日期: 2013-08-08)