

• 临床检验研究论著 •

实验室常用指标在肾病中的应用分析

蒋新华^{1,2}, 马萍^{1,3△}, 王丽², 权翠侠², 王庆国²

(1. 徐州医学院医学技术学院, 江苏徐州 221000; 2. 徐州市第一人民医院检验科, 江苏徐州 221000;

3. 徐州医学院附属医院, 江苏徐州 221000)

摘要:目的 探讨实验室检测在肾病中的应用价值, 评估这些标记是否可以预测肾组织学病变, 筛选出适合临床的最佳检验组合。方法 收集该院 2010 年 12 月至 2014 年 3 月 117 例肾活检患者主要的临床资料、病理类型及实验室检查等指标, 根据 WHO 肾脏病理分级标准和 Katabuchi 半定量积分标准进行分级(I、II、III、IV 级)分组。比较分析各组血清胱抑素 C(CysC)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿 α1 微球蛋白(α1-MG)、尿微量清蛋白(mAlb)和 24 尿蛋白(U-TP)水平的差异性与肾小球、肾小管间质病理变化的关系; 以及各项检测指标在不同分组中的相关性和统计学意义。结果 病理分级第 IV 级的 NAG、α1-MG 和 CysC 与第 I、II、III 级比较均有统计学意义($P < 0.05$), U-TP 和 mAlb 在反映肾脏疾病时具有显著相关性($r = 0.565, P = 0.000$); NAG 和 α1-MG 在反映肾小管间质疾病时也具有显著相关性($r = 0.509, P = 0.000$)。结论 各项检测指标的检测结果上升到一定高度时可以判断患者临床与病理病情进展, 说明病情的严重程度; 同时根据指标间的相关性和检测效能, 筛选 CysC、mAlb、α1-MG 3 个指标联合检测, 检测效能大大改进。

关键词: 肾病; 病理; 实验室指标

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2014.24.025

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2014)24-3357-03

Analysis of application of common laboratory indexes in kidney diseases

Jiang Xinhua^{1,2}, Ma Ping^{1,3}, Wang Li², Quan Cuixia², Wang Qingguo²

(1 Medical Technology College, Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221000, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Municipal First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China

3. Affiliated Hospital of Xuzhou Medical College, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

Abstract: **Objective** To investigate the value of laboratory testing in kidney diseases and to assess whether these marks can predict the renal histological lesions for screening the best clinical test combination. **Methods** The main clinical data, pathological types and laboratory examination indexes in 117 patients with renal biopsy in our hospital from December 2010 to March 2014 were collected and graded according to the WHO renal pathological classification standard and the Katabuchi semi-quantitative score standard classification (I, II, III, IV). The differences in serum CysC, urine NAG, urine alpha 1-MG, urine mAlb and 24 h urine total protein (24h-UTP) level were compared among the various groups and their relations with the glomerulus was analyzed; the correlation and the statistical significance of each index in different groups was analyzed. **Results** NAG, alpha 1-MG and CysC had statistical differences between in the grade IV group and the grade I, II, III groups ($P < 0.05$), 24h-UTP and mAlb had significant correlation in reflecting the kidney diseases ($r = 0.565, P = 0.000$); NAG and alpha 1-MG also had significant correlation in reflecting renal tubular interstitial disease ($r = 0.509, P = 0.000$). **Conclusion** The detection results of various detection indicators when rising to a certain height can be used for judging the progression of the patients clinical and pathological condition, illustrating the serious condition of illness; at the same time according to the correlation among the indexes and the detection efficiency, three indicators of CysC, mAlb, alpha 1-MG are screened out for conducting the combination detection, the detection efficiency could be greatly improved.

Key words: nephropathy; pathology; laboratory indicators

肾脏疾病是一种发病率高, 对患者、家庭、社会造成危害极大, 而且易发展为慢性的一种疾病; 在全世界有近 5 亿慢性肾脏病患者^[1]。这是因为肾脏病变的早期常常并无明显的形态学变化, 也无特异的症状和体征, 而只是反映在血和尿液化验检查的改变上。因此, 肾脏疾病的临床检验在其诊断、治疗和预后的评价中占有重要地位。肾脏组织病理学特征包括肾小球硬化症、肾小管萎缩和间质纤维化, 被认为是独立的预测因子^[2]。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院肾内科 2010 年 12 月至 2014 年 3 月所有肾活检且有完整临床资料的患者 117 例, 其中男 68 例, 女 49 例, 年龄 18~90 岁。收集所有患者的病理报告及实验室

检查等指标。

1.2 方法 患者入院后次日给予抽血和留取清晨尿检查, α1-MG 和 mAlb 采用免疫散射比浊法(特种蛋白分析仪 SIE-MENS BN II)检测, CysC、NAG 和 U-TP 由日立全自动生化分析仪 7600 和 7180 测定。并在患者签署肾活检知情同意书后, 尽早行肾活检术; 所有肾活检病理标本送南京军区福州总医院病理诊断中心进行光镜、免疫荧光、电镜检查(部分病例)。参照 WHO 肾脏病理分级和 Katabuchi 半定量肾病积分标准进行肾小球和肾小管评分并分组。按照 WHO 病理分级分为 4 组 I 级: 包括微小病变、微小病变伴局灶节段性显著和局灶性增生性肾小球肾炎轻度。II 级: 包括弥漫性增生性肾小球肾炎轻度, 弥漫性增生性肾小球肾炎轻度伴局灶节段性显著。III 级:

包括局灶性增生性肾小球肾炎中等度,弥漫性增生性肾小球肾炎中等度。Ⅳ级:包括弥漫性增生性肾小球肾炎重度,终末期肾。肾小管-间质各项病变包括间质炎细胞浸润、间质纤维化和肾小管萎缩,积分评定分别是:(1)无,0分;(2)<25%,1分;(3)25%~50%,2分;(4)>50%,3分。肾小管-间质病变积分0~9分,总评0分者为Ⅰ级;1~3分为Ⅱ级;4~6分为Ⅲ级;7~9分为Ⅳ级。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;不符合正态分布的计量资料用中位数(*M*)及其范围表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验,两两比较采用 Nemeny 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 和 Spearman 相关分析, $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 肾脏病理分级Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ各级间 CysC、mAlb 和 U-TP 检测水平的比较与相关性分析 如表 1 所示,随着病理Ⅰ~Ⅳ级增加,CysC 的Ⅳ级浓度显著升高,而且与Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级比较,

差异均有统计学意义($P<0.05$)。mAlb 和 U-TP 浓度Ⅰ级和Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。经 Pearson 直线回归分析,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级合并一起,U-TP 和 CysC 呈正相关($r=0.205, P=0.027$),mAlb 和 U-TP 也呈正相关($r=0.565, P=0.000$)。具体各级内两两指标相关分析结果见表 2。

表 1 肾脏病理分级各级 CysC、mAlb 和 U-TP 检测结果的比较

组别	<i>n</i>	U-TP	CysC	mAlb
Ⅰ	32	1.364±0.942	1.108±0.569	1 157.213±881.234
Ⅱ	24	3.328±1.043 ^a	1.264±0.836	2 878.500±1 199.014 ^a
Ⅲ	30	2.864±1.049 ^a	1.152±0.385	2 866.213±1 175.280 ^a
Ⅳ	31	3.771±1.043 ^a	1.807±1.090 ^{abc}	2 065.355±966.678 ^a
<i>F</i>	—	3.678	4.245	1.738
<i>P</i>	—	0.007	0.003	0.047

^a: $P<0.05$,与Ⅰ组比较;^b: $P<0.05$,与Ⅱ组比较;^c: $P<0.05$,与Ⅲ组比较。—:无数据。

表 2 肾脏病理分级各级 CysC、mAlb 和 U-TP 检测结果的相关性

组别	Ⅰ		Ⅱ		Ⅲ		Ⅳ	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
U-TP	0.052 ^a	0.776	0.068 ^a	0.245	0.102 ^a	0.391	0.212 ^a	0.252
CysC	-0.132 ^b	0.472	0.753 ^b	0.248	0.426 ^b	0.019	0.281 ^b	0.126
mAlb	0.861 ^c	0.000	0.636 ^c	0.020	0.405 ^c	0.046	0.356 ^c	0.032

^a:U-TP 与 CysC 组比较;^b:CysC 与 mAlb 组比较;^c:mAlb 与 U-TP 组比较, $P<0.05$ 。

2.2 肾小管-间质病变各分级间,NAG 和 $\alpha 1$ -MG 检测水平的比较与相关性分析 NAG 检测水平方面,随着肾小管损害积分的增加,Ⅳ级浓度显著升高,与Ⅰ级、Ⅱ级比较差异均有统计学意义($P<0.05$); $\alpha 1$ -MG 水平在Ⅳ级时与Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级比较,浓度更加显著升高,差异均有统计学意义($P<0.01$),而且Ⅲ级与Ⅰ级比较差异也有统计学意义($P<0.05$)。经 Spearman 直线回归分析,Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级合并一起,NAG 和 $\alpha 1$ -MG 呈正相关($r=0.509, P=0.000$)。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ级各级分析结果见表 3。

表 3 肾小管分组 NAG MG 检测结果比较和相关性

组别	<i>n</i>	NAG(U/L)	$\alpha 1$ -MG(mg/L)	<i>r</i>	<i>P</i>
Ⅰ	26	18.812±11.001	26.877±18.701	0.671	0.000
Ⅱ	40	35.147±16.403	55.775±24.069	0.658	0.000
Ⅲ	17	33.865±17.779	39.177±11.234 ^a	-0.015	0.953
Ⅳ	25	68.204±33.046 ^{ab}	88.084±54.339 ^{abc}	0.449	0.024
<i>Z</i>	—	12.237	17.269	—	—
<i>P</i>	—	0.007	0.001	—	—

^a: $P<0.05$ 与Ⅰ组比较;^b: $P<0.05$ 与Ⅱ组比较;^c: $P<0.05$,与Ⅲ组比较。—:无数据。

2.3 CysC、mAlb、NAG、 $\alpha 1$ -MG、U-TP 在 ROC 曲线下面积分别为 0.892、0.885、0.776、0.892、0.796,其中 CysC 和 $\alpha 1$ -MG 面积最大。当 CysC、mAlb、 $\alpha 1$ -MG 3 个指标联合检测,检测效能大大改进($AUC=0.992, P=0.003$)。

3 讨 论

肾脏疾病一般病程较长,缠绵不愈,进展缓慢,治疗比较困难,患者必须坚持不懈地治疗。流行病学调查证据表明,慢性肾脏病已经成为一个威胁全世界公共健康的主要疾病^[3]。随着慢性肾脏病的不断进展,发生终末期肾病和心血管疾病的危

险大大增加^[4]。肾活检是一种外科器械手术,它不应该反复多次进行。因此,临床上找到一些重要的非侵入性的指标能够预测肾组织学病变的严重程度就显得很有必要。

3.1 循环中的胱抑素 C 仅经肾小球滤过而被清除,并在近曲小管重吸收,但重吸收后被完全代谢分解,不返回血液。因此,其血中浓度由肾小球滤过决定,而不依赖任何外来因素,如性别、年龄、饮食的影响,也不受大多数药物以及炎症的影响^[5-6],是一种反映肾小球滤过率变化的理想同源性标志物^[7]。有研究表明:胱抑素 C 的诊断准确性和特异性明显优于血清肌酐。本研究发现,参照肾脏病理分级,CysC 浓度在病理Ⅳ级与前三级比较均有统计学意义,说明 CysC 浓度在(1.807±1.090)范围内时可以考虑病变损害已经达到病理Ⅳ级,提示肾功能恶化、预后差。相比于文献报道 CysC 浓度与病的严重程度呈显著正相关^[8-9],这一结论更进一步。

临床上已广泛将尿 mAlb、NAG、IgG、 $\alpha 1$ -MG、U-TP、轻链等作为尿蛋白谱检测指标,并应用于尤其是糖尿病肾病、高血压肾损害等早期评估^[10-11]。其中肾小球滤过膜电荷屏障损伤的重要标志蛋白是 mAlb,如表 1 所示,mAlb 和 U-TP 浓度在Ⅰ级和后三级比较都差异显著,说明 mAlb 和 U-TP 可作为肾损害早期评价指标,且在Ⅰ级的浓度范围时可以考虑目前肾损害较轻。在病理分级Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ各级内 mAlb 和 U-TP 都呈正相关,说明两个指标有良好的一致性。因为 U-TP 检测需要留取 24 h 小便,相对繁琐,而且夏天不易保存,可以考虑在临床检验时选择 mAlb 来检测,并能提高早期肾损害检出率^[9]。

3.2 $\alpha 1$ -MG 是小分子糖蛋白,自由通过肾小球滤过膜,几乎全部被重吸收、降解代谢于近端小管,且其测定较少受尿液 pH 变动的影响。尿中 $\alpha 1$ -MG 水平可较早地反映肾近端肾小管功能是否受损。尿 $\alpha 1$ -MG 在反映肾脏病理方面有高度敏感

性, Jung 等^[12]研究显示尿 $\alpha 1$ -MG 检测有利于预防肾毒性药物使用时肾功能损害的发生和发展。潘涛和肖志辉^[13]研究显示尿 $\alpha 1$ -MG 可作为新生儿窒息肾功能损害早期的判断指标。本研究显示, 随着肾小管-间质积分增加和损害加重, 尿 $\alpha 1$ -MG 的浓度也相应显著地升高, 以此来反映肾脏损害严重和预后差效果; 而且每达到一定的浓度范围, 就可大致间接判断肾小管-间质积分情况, 具有重要的临床价值。肾小管细胞, 尤其是皮质近曲小管细胞内含有丰富的 NAG, 主要来自近球小管的溶酶体。当近曲肾小管受到损伤时, 尿中 NAG 的活性显著增高, 且这较其他酶的增高更早出现^[14]。因此, 测定 NAG 对肾小管损害的早期诊断有较大的价值^[15]。本研究显示, NAG 浓度虽然在肾小管-间质积分的 II、III 级没有统计学意义, 但达到 III 级浓度范围时可以反映肾小管损害已经严重。从 NAG 和 $\alpha 1$ -MG 的显著正相关性^[16] (在 I、II、IV 级都呈正相关, III 级呈负相关但 $P>0.05$) 及检测效能来看, 考虑到两者在肾小管诊断的灵敏度和特异性都很高, 以及酶和蛋白的稳定性, 可以在临床检验时选择 $\alpha 1$ -MG 来检测, 避免重复检查, 减轻医疗费用和患者的经济负担。

CysC、 $\alpha 1$ -MG、mAlb 是肾组织学病变的独立危险因素, 3 项指标联合诊断早期肾损害的阳性率 96.55%, 高于单独诊断阳性率 ($P<0.05$)^[17], CysC (40.63%), mAlb (87.5%), $\alpha 1$ -MG (69.23%)。综合 3 项指标的灵敏性、特异性和诊断效能特点, 通过各项指标的联合检测, 其各自检测结果会更加全面地反映出肾病的病变部位和严重程度, 从而更好地帮助医生指导治疗, 准确有效地判断预后, 临床实践上具有一定的应用价值, 适宜于临床推广应用。

参考文献

- [1] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 459-488.
- [2] 李玉林. 病理学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 345-351.
- [3] Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD[J]. *Pediatric Nephrology*, 2011, 23(12): 1200-1202.
- [4] 张海燕. 肾脏病学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 1424-

1425.

- [5] Swiatlo E, King J, Nabors CS, et al. Pneumococcal surface protein A is expressed in vivo, and antibodies to PspA are effective for therapy in a murine model of pneumococcal sepsis[J]. *Infect Immun*, 2003, 12(71): 7149-7153.
- [6] Hollingshead SK, Becker R, Briles DE. Diversity of PspA: mosaic genes and evidence for past recombination in *Streptococcus pneumoniae*[J]. *Infect Immun*, 2000, 68(10): 5889-5900.
- [7] 府伟灵, 徐克前. 临床生物化学检验[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 182-206.
- [8] 何小燕, 肖九长. 胱抑素 C 在 II 型糖尿病肾病早期诊断中的临床应用[J]. *实验与检验医学*, 2011, 29(3): 323-324.
- [9] 胡一平, 陈树芳, 吕良杰. 血清胱抑素 C、尿微量蛋白联合检测在 2 型糖尿病肾病损害早期诊断中的临床价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2010(22): 1689-1690.
- [10] 熊建辉, 吴凯, 高龙. 辨析 CysC、RBP、MA、NAG、 $\beta 2$ -MG 对 2 型糖尿病肾脏早期损害的诊断价值[J]. *实验与检验医学*, 2010, 28(3): 243-244.
- [11] 沈霞. 现代生物化学检验与临床实践[M]. 上海: 科学技术文献出版社, 2009: 119-120.
- [12] Jung K, Pergande M, Graubaus HJ, et al. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal dysfunction in chronic exposure to cadmium[J]. *Clin Chem*, 1993, 39(5): 757-765.
- [13] 潘涛, 肖志辉. 窒息新生儿尿微量蛋白和血 BUN、Cr 的检测和临床意义[J]. *中华全科医学*, 2010, 8(10): 1232-1233.
- [14] Levey AS. National kidney foundation practice guide. lines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. *Ann Intern Med*, 2003, 39(1): 137-147.
- [15] Martin P, Hampton KK, Walton C, et al. Microproteinuria in type 2 diabetes mellitus from diagnosis[J]. *Diabet Med*, 1990, 7(2): 315-318.
- [16] 吴红梅, 乌云, 刘宇平. 四指标联合检测对慢性丙型肝炎患者早期肾损害诊断的价值[J]. *医学研究杂志*, 2008, 37(1): 77-80.
- [17] 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(5): 562-564.

(收稿日期: 2014-06-28)

(上接第 3356 页)

($P<0.05$), DM 组中尿 malb 水平早期糖尿病肾病组与糖尿病无肾病组比较, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 表明尿 malb 水平与肾损害程度密切相关, 与相关报道一致^[9], 在普通尿常规筛查蛋白阴性的患者, 尿中却已经出现 malb, 可以提前筛选出早期肾损伤, 及时进行有效治疗。所以尿 malb 作为敏感而重要的早期标志物来监测早期肾损伤, 具有极大的临床意义。

综上所述, CysC、SAA 和尿 malb 3 个标志物对于诊断早期肾损伤都具有敏感、可靠的特点, 利用 CysC、SAA 和尿 malb 3 个指标的联合检测可以提高 DN 早期肾损害的检出率。DM 患者可定期检测这几个指标, 监测 DN 早期肾损害, 以便临床早期进行干预治疗, 对于抑制 DN 的进展, 改善 DN 的预后都有重大意义。

参考文献

- [1] 郑新山. 血清胱抑素 C 和尿微量清蛋白在糖尿病早期肾损害中的诊断价值[J]. *检验医学与临床*, 2009, 6(1): 34-36.
- [2] 李晓娟. 胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的临床应用[J]. *国外医学临床生物化学与检验学分册*, 2004, 25(1): 9-10.
- [3] 孔岩, 杨建梅, 徐国宾, 等. 对 2 型糖尿病患者肾小球滤过功能的

评价[J]. *中华检验医学杂志*, 2007, 30(11): 1219-1222.

- [4] Uhlar CM, Whitehead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute phase reactant[J]. *Eur J Biochem*, 1999, 265(5): 501-523.
- [5] Leinonen E, Hurt CE, Wiklund O, et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes[J]. *Atherosclerosis*, 2003, 166(2): 387-394.
- [6] Bjorkman L, Karlsson J, Karlsson A, et al. Serum amyloid A mediates human neutrophil production of reactive oxygen species through a receptor independent of formyl peptide receptor like-1[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(2): 245-253.
- [7] Poitou C, Coussieu C, Rouault C, et al. Serum amyloid A: a marker of adiposity-induced low-grade inflammation but not of metabolic status[J]. *Obesity*, 2006, 14(3): 309-318.
- [8] 陈月梅, 蒋洪敏. 血清淀粉样蛋白 A 与肾脏相关疾病的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2012, 16(7): 1334-1336.
- [9] 崔剑, 周爱华, 管爱军, 等. 血清胱抑素 C 和尿微量清蛋白联合检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 29(1): 131-132.

(收稿日期: 2014-04-16)