

• 论 著 •

2 型糖尿病肾病患者尿液电导率水平变化的临床意义

杜振华, 鲍布和, 王仁杰, 张明华[△], 任党利, 刘冀琴
(武警后勤学院附属医院检验科, 天津 300162)

摘要:目的 探讨尿电导率(Cond)水平变化对 2 型糖尿病(T2DM)肾病患者病程进展的临床意义。方法 选取武警后勤学院附属医院 T2DM 患者 138 例, 按 24 h 尿清蛋白定量(24 h-UAE)将其分为正常蛋白尿(NUA)组、微量蛋白尿(LUA)组和大量蛋白尿(MUA)组 3 个组; 然后对其中 107 例患者按肾小球滤过率重新分为糖尿病肾病(DN)组和糖尿病肾轻度损伤(DC)组。利用 Sysmex UF-1000i 流式尿液分析仪检测尿液 Cond, 利用 ARKRAY AUTION MAX AX-4280 分析仪检测尿液比重(SG), 利用 BN II 全自动蛋白分析仪检测尿液微量清蛋白(U-Alb)。结果 MUA 组 Cond 为 (14.1 ± 4.5) ms/cm, 显著低于 LUA 组 (15.7 ± 4.3) ms/cm ($P < 0.05$), 而 LUA 组 Cond 又显著低于 NUA 组 (17.6 ± 5.7) ms/cm ($P < 0.05$); MUA 组 SG 为 $1.011 (1.009 \sim 1.012)$, 显著低于 NUA 组 $1.014 (1.010 \sim 1.019)$ 和 LUA 组 $1.015 (1.010 \sim 1.020)$ ($P < 0.05$)。Cond 与 SG 正相关 ($r = 0.63, P < 0.05$), 与 24 h-UAE 负相关 ($r = -0.183, P < 0.05$)。DN 组尿 Cond 水平为 (13.2 ± 4.3) ms/cm, 显著低于 DC 组 (15.0 ± 4.4) ms/cm ($P < 0.05$), DN 组与 DC 组间 SG 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。Cond 的 ROC 曲线下面积为 $0.612 (0.502 \sim 0.723)$, 当界值设定为 11.85 时, Cond 诊断 DN 的灵敏度为 43.8%, 特异度为 78.0%。结论 尿 Cond 水平的变化可以反映 2 型糖尿病肾病的病程进展, 但是不能作为其早期筛查指标。

关键词:2 型糖尿病; 糖尿病肾病; 尿电导率; 肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.07.041

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)07-0959-03

Clinical significance of urine conductivity level change in type 2 diabetic nephropathy

Du Zhenhua, Bao Buhe, Wang Renjie, Zhang Minghua[△], Ren Dangli, Liu Jiqin

(Department of Clinical Laboratory, Affiliated Hospital of Logistics University of Armed Police Force, Tianjin 300162, China)

Abstract: Objective To evaluate the significance of the level change of urinary conductivity (Cond) on the disease progress in the patients with type 2 diabetic nephropathy(DN). **Methods** 138 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in our hospital were selected and divided into the normoalbuminuria (NUA), microalbuminuria (LUA) and macroalbuminuria (MUA) group; then among them 107 cases were re-divided into the DN group and the diabetes mild renal injury(DC) group. The levels of urinary Cond were measured by using the Sysmex UF-1000i urine flow cytometer. The urine specific gravity (SG) was detected by the ARKRAY AUTION MAX AX-4280 analyzer, and the urine albumin (U-Alb) was tested by the Siemens BN II automatic protein analyzer. **Results** The Cond level in the MUA group was (14.1 ± 4.5) ms/cm, which was lower than (15.7 ± 4.3) ms/cm in LUA group ($P < 0.05$), while the Cond level in the LUA group was significantly lower than (17.6 ± 5.7) ms/cm in the NUA group ($P < 0.05$); the SG levels in the NUA group and the LUA group were $1.014 (1.010 \sim 1.019)$ and $1.015 (1.010 \sim 1.020)$ respectively, both were higher than $1.011 (1.009 \sim 1.012)$ in the MUA group SG ($P < 0.05$). Cond was positively correlated with SG ($r = 0.63, P < 0.05$) and negatively correlated with 24 h-UAE ($r = -0.183, P < 0.05$). The Cond level in the DN group was (13.2 ± 4.3) ms/cm, which was significantly lower than (15.0 ± 4.4) ms/cm in the DC group ($P < 0.05$), there was no statistically significant differences in the SG level between the DN group and DC group ($P > 0.05$). The area under curve (AUC) of ROC for Cond was $0.612 (0.502 \sim 0.723)$. When setting the cut-off values of Cond as 11.85 ms/cm, then the sensitivity was 43.8%, and the specificity was 78.0%. **Conclusion** The urine Cond level change can reflect the disease progress of DN in T2DM, but can not be used as its early screening indicator.

Key words: diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathy; urine conductivity; renal injury

糖尿病肾病(DN)是 2 型糖尿病主要的微血管病变之一, 在世界范围内, DN 是终末期肾病的首要原因^[1]。尿液分析是 2 型糖尿病患者的常规检查项目, 其中尿液电导率(Cond)的作用, 常常被临床忽视, 研究发现在肾病综合征、慢性肾炎、急性肾衰及隐匿性肾小球肾炎患者中尿 Cond 水平变化明显^[2], 且对慢性肾病的早期诊断有一定的价值^[3]。目前研究发现电导率的测定不受尿糖、尿蛋白的影响, 糖尿病患者电导率的明显降低可能与糖尿病患者长期持续血糖偏高, 使肾小球内囊压力升高, 肾小球滤过膜发生通透性改变有关^[4]。因此, 尿 Cond

水平的变化可能对 DN 病程的评估有重要意义。本研究拟探讨尿 Cond 水平变化对 2 型糖尿病(T2DM)肾病患者病程进展的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2 型糖尿病患者 138 例, 包括正常蛋白尿(NUA)组者 65 例 [$24 \text{ h 尿清蛋白定量} (24 \text{ h-UAE}) < 30 \text{ mg}$], 男 31 例, 平均 55 岁; 女 34 例, 平均 56 岁; 微量蛋白尿(LUA)组者 51 例 [$30 \text{ mg} \leq 24 \text{ h-UAE} < 300 \text{ mg}$], 男 16 例, 平均 58 岁; 女 35 例, 平均 61 岁; 大量蛋白尿(LUA)组者 22 例

(24 h-UAE ≥ 300 mg),男 17 例,平均 56 岁;女 5 例,平均 60 岁),对其中 107 例患者的肾小球滤过率(eGFR)进行了评估,并按 eGFR 分为 2 型糖尿病 DN 组[eGFR <60 mL/(min \cdot 1.73 m 2)]和糖尿病肾轻度损伤的对照组[DC 组,eGFR 为 60 ~ 90 mL/(min \cdot 1.73 m 2)],其中 DN 组 48 例(男 22 例,平均 67 岁;女 26 例,平均 70 岁),DC 组 59 例(男 30 例,平均 67 岁;女 29 例,平均 71 岁)。患者诊断标准符合中国 2 型糖尿病防治指南(2010 年版),研究对象无急慢性感染性疾病、急性脑梗死、急性心肌梗死、急慢性肾炎、系统性红斑狼疮和风湿性关节炎及其他系统性或活动性疾病。上述各组在年龄结构、性别组成、身体基础状况等方面差异无统计学意义($P>0.05$)。本研究经武警后勤学院附属医院医学伦理委员会批准,所有患者(家属)均签署知情同意书。

1.2 标本的采集及检测 患者留取晨尿 15 mL,2 h 内进行检测分析。利用日本 Sysmex UF-1000i 流式尿液分析仪进行尿液 Cond 检测;尿液比重(SG)采用日本京都 ARKRAY AUTION MAX AX-4280 分析仪及其配套试纸条进行测定;利用西门子 BN II 全自动蛋白分析仪及其配套试剂盒进行测定 24 h-UAE。血浆肌酐(Pcr)检测采用日立 7180 型全自动生化分析仪及其配套试剂完成。所有试验固定操作人员,严格按照仪器操作规程说明操作。试剂、质控品及校准品均在有效期内,实验前用各自的校准物定标,试验中采用各自配套的质控物对仪器运行状态进行监控。

1.3 eGFR 的计算 以 Ma 等^[5]提出的计算公式计算 eGFR [mL/(min \cdot 1.73 m 2)]。男性:eGFR=175 \times Pcr $^{-1.234}$ \times 年龄 $^{-0.179}$;女性:eGFR=175 \times Pcr $^{-1.234}$ \times 年龄 $^{-0.179}\times 0.79$ 。

1.4 统计学处理 以 SPSS19.0 软件分析统计,符合正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)[M(P₂₅ \sim P₇₅)]表示。组间比较采用单因素方差分析或独立样本 Kruskal-Wallis 检验,相关分析采用 Spearman 相关分析,利用受试者工作曲线(ROC)来比较各指标的诊断准确性,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 Cond、SG 水平比较 MUA 组 Cond 为 (14.1 \pm 4.5) ms/cm,显著低于 LUA 组 (15.7 \pm 4.3) ms/cm($P<0.05$),而 LUA 组 Cond 水平又低于 NUA 组 (17.6 \pm 5.7) ms/cm($P<0.05$),见图 1;MUA 组 SG 为 1.011(1.009 \sim 1.012),低于 NUA 组 1.014(1.010 \sim 1.019) 和 LUA 组 1.015(1.010 \sim 1.020)($P<0.05$),而 NUA 组与 LUA 组间比较 SG 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 DC 组和 DN 组检测结果 DN 组尿 Cond 水平为 (13.2 \pm 4.3) ms/cm,显著低于 DC 组 (15.0 \pm 4.4) ms/cm($P<0.05$)。而 DN 组与 DC 组间 SG 差异无统计学意义($P>0.05$),分别为 1.013 \pm 0.006 和 1.014 \pm 0.006,见表 2。

2.3 Cond、SG 与尿蛋白的相关性分析 Cond 与 SG 正相关,相关系数为 0.63($P<0.05$),见图 1。Cond 与 24 h-UAE 负相关,相关系数为 -0.183($P<0.05$)。SG 与 24 h-UAE 的相关系数为 -0.105($P>0.05$)。

2.4 Cond 对糖尿病肾病的诊断能力 U-Alb、Cond、SG 的 ROC 曲线下面积(95% 置信区间)依次为:0.755(0.661 \sim 0.848)、0.612(0.502 \sim 0.723) 和 0.588(0.477 \sim 0.699),见图 2。根据尤登指数(Youden Index),当界值设定为 11.85 时,Cond 诊断 DN 的灵敏度为 43.8%,特异度为 78.0%。

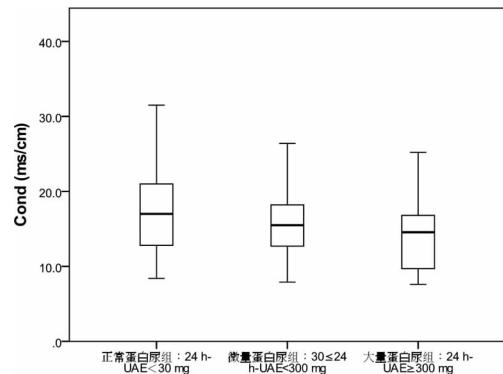


图 1 各组 Cond 水平比较,可见随着糖尿病患者蛋白尿情况加重,Cond 水平逐渐降低

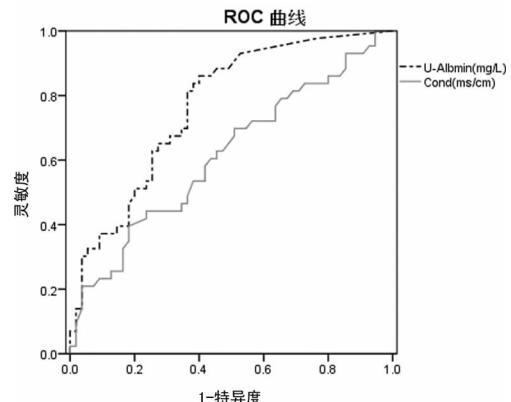


图 2 Cond 与 U-Alb 对糖尿病肾病诊断能力的比较

表 1 研究对象基本检验信息 [$\bar{x}\pm s$ 或 M(P₂₅ \sim P₇₅)]

组别	例数(男/女)	24 h-UAE(mg/24 h)	年龄(岁)	Cond(ms/cm)	SG
正常尿蛋白组	65(31/34)	15(10.4 \sim 22.0)	55.35 \pm 9.22	17.6 \pm 5.7	1.014(1.010 \sim 1.019)
微量尿蛋白组	51(16/35)	42(34.1 \sim 78.1)	59.88 \pm 10.61	15.7 \pm 4.3	1.015(1.010 \sim 1.020)
大量尿蛋白组	22(17/5)	1153(470.8 \sim 3 033.6)	56.91 \pm 7.53	14.1 \pm 4.5	1.011(1.009 \sim 1.012)

表 2 糖尿病肾病组和对照组间 Cond、SG 比较

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	eGFR[mL/(min \cdot 1.73 m 2)]	U-Alb(mg/L)	Cond(ms/cm)	SG
糖尿病肾病组	48(22/26)	68.12 \pm 9.37	42.67 \pm 11.68	210.61 \pm 5.64	13.2 \pm 4.3	1.013 \pm 0.006
对照组	59(30/29)	69.43 \pm 12.01	78.06 \pm 8.62	36.60 \pm 5.00	15.0 \pm 4.4	1.014 \pm 0.006

3 讨 论

Cond 代表溶液中溶质的质点电荷,与质点的种类、大小无关,主要反映标本的离子在溶液中的导电能力强弱,与溶液中所含电解质浓度、电荷强度成正比^[6]。Cond 与渗透压有很好的相关性,而渗透压是反映肾脏浓缩稀释功能的基本理论依据和重要指标,动物研究发现,尿渗透压可以作为糖尿病肾病早期诊断的辅助指标^[7]。但渗透压检测需要特殊仪器,且其检测结果易受多种物质的影响准确度不高,应用受到限制,因此尿 Cond 作为较理想的指标能更好地体现肾病患者的肾脏浓缩功能^[8]。日本 Sysmex 公司甚至建议用 UF 型系列全自动尿沉渣分析仪的 Cond 结果来判断尿渗透压和肾脏利尿作用^[9]。研究发现 Cond 的测定不受尿糖、尿蛋白的影响,排除了尿糖和尿蛋白对糖尿病患者尿液电导率检测的干扰,因此 Cond 的明显降低可能与糖尿病患者长期持续血糖偏高,使肾小球内囊压力升高,肾小球滤过膜发生通透性改变有关,这些都提示尿 Cond 可以为糖尿病肾病的早期诊断提供有价值的信息,但需要严格筛选临床样本进行深入评估。

本研究以尿清蛋白排除率作为主要指标将 2 型糖尿病肾病患者进行分组,主要考察随着 2 型糖尿病肾病病程的进展,尿液 Cond 的变化情况及其对疾病病程评判的意义。本研究发现,随着糖尿病患者病情加重和蛋白尿增加,Cond 水平逐渐降低,且与 24 h-UAE 负相关;尿 SG 亦逐渐降低,与 Cond 正相关。研究发现 2 型糖尿病患者尿液 Cond 水平较健康对照降低,并被认为与糖尿病患者低钠盐饮食和“多尿”症状有关,但尿 Cond 的持续减低就可能预示着肾脏功能的损伤。虽然肾小球损伤在糖尿病肾病的发病机制中处于中心地位,但目前,许多学者认为,肾小管及间质病变是 2 型糖尿病患者病理、生理改变的重要组成部分^[10]。2 型糖尿病对肾脏的损害首先表现在使具有滤过功能的面积减少,从而导致肾小球滤过率的降低,这样滤过的原尿减少且透过肾小管的时间延长,使得其充分与肾小管接触,此外肾小球毛细血管祥炎症阻塞后,引起肾小管周围毛细血管压力下降,从而促使肾小管充分回吸收原尿中的水和钠,引起少尿及水、钠潴留,尿钠、钙下降^[11],使尿 Cond 下降,并且随着病程的进展,尿 Cond 呈进行性下降趋势。可见尿 Cond 能够反映 2 型糖尿病肾病患者病情的进展,为进一步研究其对糖尿病肾病诊断的灵敏度和特异度,我们又研究了 Cond 对不同肾小球滤过率患者的诊断能力,以 eGFR 作为 2 型糖尿病肾病患者分组的参考指标,主要考虑到 2 型糖尿病肾病肾脏功能状态受多种因素影响(如糖脂代谢紊乱、高血压、蛋白尿、老年肾脏退变、肾血管并发症、肥胖、尿路感染和药物等),而这些因素会加重肾小球血流动力学及实质的损伤。因此肾功能的退化与尿蛋白的发展是不平行的,往往会早于尿蛋白的出现^[12]。本研究测得 Cond 的 ROC 曲线下面积为 0.612 (0.502~0.723),在界值为 11.85 是的灵敏度和特异度分别为 43.8% 和 78.0%。因此我们认为,尽管 DN 患者 Cond 水平较对照组降低,但单独 Cond 检测为 DN 的早期诊断所能提供的信息有限。

干化学法测尿比重采用多聚电解质离子解离法,与尿液离子浓度相关。理论上讲 SG 与 Cond 有很好的相关性,这点也在本研究中得到了证实,但是由于 SG 检测易受到尿液 PH 值、尿蛋白等因素的影响,且测定范围窄,敏感度低和精密度差,故不适用于过高和过低比重尿及微小比重变化的标本测

定^[13]。本研究发现尿 SG 并不能准确地反映糖尿病肾病时的肾脏功能,与赵燕霞等研究结果一致^[14],这点在本研究中的表现为 SG 与 24 h-UAE 无相关性,SG 无法灵敏地反映 2 型糖尿病患者肾小球滤过率的变化。

尿浓缩和稀释能力是肾脏的重要生理功能之一,对于调节体内水盐代谢平衡、保留体内所需物质和排泄代谢废物起着主要作用。研究发现糖尿病肾损害早期主要是肾小管和肾间质的损害,表现为尿液浓缩和稀释功能下降。尿液分析是 2 型糖尿病患者的常规检查项目,随着流式尿常规分析仪的推广,尿液 Cond 已逐渐成为临床尿常规检测报告项目^[14-15],因其检测方便、抗干扰能力强,非常适合用于监测糖尿病患者的肾脏浓缩和稀释功能。本研究发现尽管尿 Cond 水平的变化可以反映 2 型糖尿病肾病的病程进展,但是不能作为其早期筛查指标。

参考文献

- [1] Molitch ME, DeFronzo RA, Franz MJ, et al. American Diabetes Association: Nephropathy in diabetes[J]. Diabetes Care, 2004, 27 (1): 79-83.
- [2] 李花,宋鉴清,王银玲.尿电导率的影响因素及其作为肾脏功能评估指标的分析探讨[J].中国实验诊断学,2013,17(12):2131-2133.
- [3] Wang JM, Wen CY, Lin CY, et al. Evaluating the performance of urine conductivity as screening for early stage chronic kidney disease[J]. Clin Lab, 2014, 60(4): 635-643.
- [4] 童海明,葛国兴,钟亚萍.2型糖尿病患者尿电导率、尿比重、尿糖及血糖相关性探讨[J].中国现代医生,2012,50(1):94-95,98.
- [5] Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(10): 2937-2944.
- [6] NRG Walton. Electrical conductivity and total dissolved solids-what is their precise relationship[J]. Desalination, 1989, 72(3): 275-292.
- [7] 马淑珍,杜娟,马俐儒.链脲佐菌素诱导的糖尿病大鼠血、尿渗透压的变化及其意义[J].中国实验诊断学,2008,12(8):976-978.
- [8] 杨静梅,钱无瑕,黄强.尿电导率与尿渗透压的相关性及在肾病中的临床应用[J].医疗装备,2014,27(1):40-41.
- [9] Gazinsky E, Boege F. Urine screening with the UF-series analyzers: the use of urine conductivity as a surrogate marker of urine osmolality and renal diuresis[J]. Sysmex J, 2002, 12(1): 76-79.
- [10] 方茜,阳石坤,肖力,等.糖尿病肾病肾小管细胞形态功能异常的研究进展[J].中华肾脏病杂志,2013,29(12):940-944.
- [11] 钟莉华,张艾萍,杨锦萍,等.妊娠妇女尿电导率变化分析[J].国际检验医学杂志,2012,33(16):2029-2030.
- [12] 高云霞,张宁.对 2 型糖尿病肾病分期标准的评价[J].中国社区医师(医学专业),2010,4(1):8-9.
- [13] 张志梅,刘金仙.折射仪与尿干化学分析仪测定尿比重方法的探讨[J].中外医疗,2010,29(2):177.
- [14] 赵燕霞.尿液电导率降低 1 388 例情况分析[J].实用医技杂志,2012,19(2):185-186.
- [15] 高玉琴.淮安地区健康成人尿液电导率参考区间的建立[J].国际检验医学杂志,2013,34(23):3234-3235.

(收稿日期:2014-10-28)