

• 论 著 •

肝损害对血清 $\beta 2$ 微球蛋白诊断肾功能损害的影响

李 迪, 李 艳[△]

(武汉大学人民医院检验医学中心, 湖北武汉 430060)

摘 要:目的 探讨肝损害患者血清 $\beta 2$ 微球蛋白水平变化对肾损害诊断效率的影响。方法 选取 2015 年 10 月至 2016 年 10 月入院的肝肾疾病患者 254 例, 根据肝肾功能分为肝损害组(87 例)、肾损害组(113 例)和肝肾损害组(54 例), 同时选取健康体检者 85 例作为对照组, 检测并分析各组血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)和 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)水平变化情况。结果 肝损害组中, 血清 ALT 水平与血清 $\beta 2$ -MG 水平无相关性($r=0.046, P=0.674$), 血清 AST 水平与血清 $\beta 2$ -MG 水平具有相关性($r=0.251, P=0.020$), ASL/ALT 比值与血清 $\beta 2$ -MG 水平具有相关性($r=0.633, P=0.000$); 肝损害组血清 $\beta 2$ -MG 水平高于对照组($Z=-9.418, P=0.000$), Cr/ $\beta 2$ -MG 比值低于对照组($Z=-2.779, P=0.005$), 肝肾损害组 Cr/ $\beta 2$ -MG 比值低于肾损害组($Z=-1.487, P=0.137$)。受试者工作特征区线分析显示, 肾损害组、肝肾损害组血清 $\beta 2$ -MG 的曲线下面积、临界值、标准误、95%CI、特异度和灵敏度分别为 0.970、2.61 $\mu\text{g/L}$ 、0.012、0.946~0.994、0.988、0.852 和 0.832、4.26 $\mu\text{g/L}$ 、0.04、0.755~0.910、0.862、0.741。结论 肝损害主要影响血清 $\beta 2$ -MG 对轻微肾损害患者的诊断。

关键词: $\beta 2$ 微球蛋白; 肝; 诊断效率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.21.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)21-2972-03

Influence of liver damage on serum $\beta 2$ micro-globulin for diagnosing renal function damage

LI Di, LI Yan[△]

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of serum $\beta 2$ micro-globulin($\beta 2$ -MG) level change on the diagnostic efficiency of renal damage. **Methods** A total of 254 cases of hepatorenal diseases in our hospital from October 2015 to October 2016 were selected and divided into the liver damage group(87 cases), renal damage group(113 cases) and hepatorenal damage group(54 cases) according to the hepatorenal function. Contemporaneous 85 cases undergoing healthy physical examination were collected as the control group. The levels of ALT, AST, $\beta 2$ -MG and creatinine(Cr) were detected in each group. **Results** There was no correlation between the serum ALT level and serum $\beta 2$ -MG level in liver damage group($r=0.046, P=0.674$), while the serum AST level was correlated with the serum $\beta 2$ -MG level($r=0.251, P=0.020$), the ASL/ALT ratio was correlated with the serum $\beta 2$ -MG level($r=0.633, P=0.000$); the serum $\beta 2$ -MG level in the liver damage group was significantly higher than that in the control group($Z=-9.418, P=0.000$), the Cr/ $\beta 2$ -MG ratio was lower than that in the control group($Z=-2.779, P=0.005$), and the Cr/ $\beta 2$ -MG ratio in the hepatorenal damage group was lower than that in the renal damage group($Z=-1.487, P=0.137$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the area under curve(AUC), cutoff value, standard error, 95% confidence interval(CI), specificity and sensitivity of $\beta 2$ -MG were 0.970, 2.61 $\mu\text{g/L}$, 0.012, 0.946~0.994, 0.988 and 0.852 in the renal damage group and 0.832, 4.26 $\mu\text{g/L}$, 0.04, 0.755~0.910, 0.862 and 0.741 in the hepatorenal damage group respectively. **Conclusion** Hepatorenal damage mainly affects the diagnosis of serum $\beta 2$ -MG on mild renal damage.

Key words: $\beta 2$ micro-globulin; liver; diagnostic efficiency

血清 $\beta 2$ 微球蛋白($\beta 2$ -MG)具有高特异性、高灵敏度和早期诊断性特点, 被广泛用于肾功能损害诊断, 是较好的慢性肾炎、糖尿病肾病等多种肾脏疾病的早期诊断指标^[1]。然而, 当发生肝损害时血清 $\beta 2$ -MG 水平同样会升高, 这无疑给临床肾病的诊断和科研工作带来了影响。本文探讨了肝损害对血清 $\beta 2$ -MG 诊断肾功能损害的影响, 旨在为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 10 月至 2016 年 10 月本院肝肾疾病患者 254 例作为研究对象, 并按照肝肾功能状况将其分为: 肝损害组 87 例, 平均年龄(50.59 $\pm$ 12.47)岁; 肾损害组 113 例, 平均年龄(53.73 $\pm$ 16.80)岁; 肝肾损害组 54 例, 平均年龄(52.24 $\pm$ 17.34)岁。诊断标准: 血清丙氨酸氨基转移酶

(ALT)大于 40 U/L 和(或)血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)大于 35 U/L, 则判为肝功能异常; 尿蛋白检测结果异常, 则判为肾功能异常。排除标准: 单纯肾小管功能障碍肾病, 如威尔逊病、范科尼综合征等; 药源性肝肾功能受损; 相关的先天性疾病, 如胆道闭锁、多囊肾等; 合并多种疾病; 严重的单个和(或)多个器官衰竭; 肝损害组排除肝肾综合征; 自身免疫性疾病; 高血压肾病、糖尿病肾损害。同时, 选取健康体检者 85 例作为对照组, 年龄 27~77 岁, 平均(52.22 $\pm$ 12.22)岁。两组年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 抽取肘正中静脉血 10 mL, 待血液凝固后于室温下 3 000 r/min 离心 5 min, 取上清液。采用西门子 ADVIA 2400 全自动生化分析仪及配套试剂检测血清 ALT、AST、肌酐

(Cr)和 β 2-MG 水平。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组检测结果比较 肝损害组血清 Cr 水平与对照组相比, 差异无统计学意义 ($Z = -0.342, P = 0.733$); 肝损害组血清 β 2-MG 水平高于对照组, 差异有统计学意义 ($Z = -9.418, P = 0.000$); 肝损害组 Cr/ β 2-MG 比值低于对照组, 差异有统计

学意义 ($Z = -2.779, P = 0.005$); 肝肾损害组 Cr/ β 2-MG 比值低于肾损害组, 差异无统计学意义 ($Z = -1.487, P = 0.137$)。见表 1。

2.2 血清 ALT、AST 与 β 2-MG 相关性分析 血清 ALT 水平与血清 β 2-MG 水平相关性无统计学意义 ($r = 0.046, P = 0.674$); 血清 AST 水平与血清 β 2-MG 水平具有相关性 ($r = 0.251, P = 0.020$); ASL/ALT 比值与血清 β 2-MG 水平具有相关性 ($r = 0.633, P = 0.000$)。

表 1 各组检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

检测指标	肝损害组 ($n = 87$)	肾损害组 ($n = 113$)	肝肾损害组 ($n = 54$)	对照组 ($n = 85$)
Cr ($\mu\text{mol/L}$)	61.85 $\pm$ 16.05	315.16 $\pm$ 281.48	297.56 $\pm$ 235.50	60.84 $\pm$ 14.92
β 2-MG ($\mu\text{g/L}$)	3.36 $\pm$ 1.79	9.54 $\pm$ 8.29	9.91 $\pm$ 5.78	1.79 $\pm$ 0.47
Cr/ β 2-MG	21.04 $\pm$ 7.92	30.27 $\pm$ 13.86	26.84 $\pm$ 11.67	34.02 $\pm$ 8.92

2.3 ROC 曲线分析 肾损害组中, β 2-MG 的临界值为 2.61 $\mu\text{g/L}$, 曲线下面积 (AUC) 为 0.970, 标准误为 0.012, 95% *CI* 为 0.946~0.994, 特异度为 0.988, 灵敏度为 0.852; 肝肾损害组中, β 2-MG 的临界值为 4.26 $\mu\text{g/L}$, AUC 为 0.832, 标准误为 0.04, 95% *CI* 为 0.755~0.910, 特异度为 0.862, 灵敏度为 0.741。如图 1。

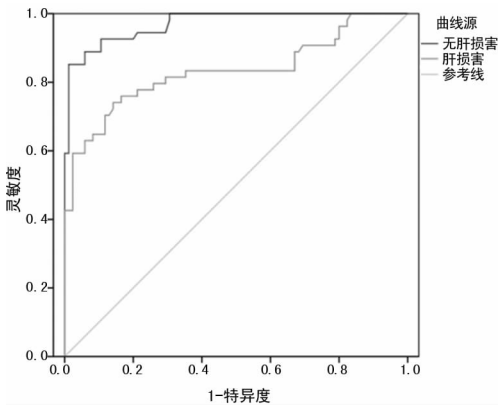


图 1 各组 ROC 曲线

3 讨 论

血清 β 2-MG 是细胞表面人白细胞抗原的轻链部分, 是一种由 99 个氨基酸组成的小分子球蛋白, 可由淋巴细胞、血小板、多形核白细胞等多种细胞产生, 并广泛存在于血浆、尿液、脑脊液、唾液和初乳中^[2]。健康人血清 β 2-MG 以恒定的量合成及释放, 并可从肾小球屏障自由滤过, 且 99.9% 在近端肾小管重吸收并被分解破坏。血清 β 2-MG 水平可以用来评估肾小球滤过功能, 常用于肾脏疾病的早期诊断。

血清 β 2-MG 水平在某些非肾脏疾病中同样会升高, 如肿瘤、病毒感染、自身免疫性疾病和肝病等^[3]。目前, 有关肝病与血清 β 2-MG 的研究报道比较少见。李亚琴等^[4]发现肝癌患者血清 β 2-MG 水平高于肝硬化、肝血管瘤患者及健康人; 曲旭亮等^[5]发现慢性肝炎患者血清 β 2-MG 水平高于健康人, 且与肝损害的程度相关; 姜丹丹^[6]发现 β 2-MG 在肝病时升高可能是由于体内合成增多, 引起动态平衡破坏造成的; 靳伟杰等^[7]发现酒精性肝硬化患者血清 β 2-MG 升高且与病情相关, 但这种

β 2-MG 升高主要由肝肾综合征引起; 谷茂林^[8]发现肝炎患者中血清 β 2-MG 水平高于正常对照组; Beorchia^[9]发现血清 β 2-MG 在多种肝病中均可升高; 侯步云等^[10]认为病毒性肝炎时血清 β 2-MG 水平的升高可能是由于淋巴细胞、浆细胞和单核细胞等浸润并大量合成释放 β 2-MG, 同时被破坏的肝细胞也会释放 β 2-MG。

血清 ALT 主要存在于肝细胞胞质中, 血清 AST 则主要存在于线粒体中^[11]。急性肝损伤时, 血清 ALT 水平升高更明显, 并使 Cr/ β 2-MG 比值小于 1; 若肝损害病程继续迁延, 则以血清 AST 水平升高为主。本研究结果显示, 肝损害组中血清 ALT 与 β 2-MG 水平无相关性, 但血清 ASL 水平特别是 Cr/ β 2-MG 比值与血清 β 2-MG 水平具有相关性。这表明血清 β 2-MG 水平的升高与慢性迁延时肝发生的各种病理生理改变有关, 而不一定与肝细胞损害本身有关, 其具体机制有待进一步研究。肝肾损害组血清 Cr 水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 这提示肾小球滤过功能正常。肝损害组血清 β 2-MG 水平高于对照组, Cr/ β 2-MG 比值低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 而该组 87 例患者均无泌尿系统疾病, 且各项检查均为阴性。这表明肝损害时血清 β 2-MG 水平会非特异性升高。

Cr/ β 2-MG 相对稳定, 在血清 Cr 未被其他因素影响的情况下是比较不同条件下 β 2-MG 诊断功能的较好指标。本文中, 肾损害组 Cr/ β 2-MG 高于肝肾损害组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。这可能是由于肝损害引起的血清 β 2-MG 水平变化不明显, 与肾损害引起的血清 β 2-MG 水平变化相比可忽略不计。利用 ROC 曲线观察不同条件下血清 β 2-MG 的诊断效率, 肾损害组血清 β 2-MG 的诊断效能高于肝肾损害组, 肝肾损害组的诊断临界值由 2.61 $\mu\text{g/L}$ 提高到了 4.26 $\mu\text{g/L}$ 。因此, 肝损害主要影响血清 β 2-MG 对早期肾损害的诊断。

综上所述, 肝损害对血清 β 2-MG 诊断肾功能损伤效率的影响程度, 取决于肾功能障碍的程度。轻微肾功能损伤时, 肝损害对血清 β 2-MG 诊断效率的影响极大; 而一定程度的肾损伤时, 肝损害对 β 2-MG 诊断效率的影响较小。然而, 血清 β 2-MG 的主要意义在于对肾滤过功能的早期诊断, 故存在肝损害时, 血清 β 2-MG 在很大程度上已失去了诊断价值。

待于进一步研究。同时,本研究还表明通过检测 MFG-E8 水平可间接评估患者血糖、血脂和其他炎症因子的水平。

综上所述,血清 MFG-E8 与 CAS 病情的严重程度呈显著负相关,与患者血糖、血脂及炎症因子等呈一定相关性,可作为评估 CAS 病情严重程度及指导治疗的一个新的血清学指标。

参考文献

- [1] 张忠,黄若兰,莫入,等.动脉粥样硬化易损斑块与内质网应激相关机制的研究进展[J].海南医学院学报,2016,22(9):934-936.
- [2] 赵迪,王泽穆,王连生.炎症小体在动脉粥样硬化发展中的研究进展[J].现代生物医学进展,2014,14(30):5983-5985.
- [3] 毛拉提·努尔沙德克.血清炎症因子水平的增龄性改变及其与颈动脉粥样硬化程度的相关性[J].中华保健医学杂志,2016,18(5):406-408.
- [4] 中国医师协会超声医师分会.血管超声检查指南[J].中华超声影像学杂志,2009,18(11):993-1012.
- [5] 刘红梅.颈动脉粥样硬化与冠状动脉粥样硬化的相关性分析[J].中国误诊学杂志,2012,12(16):4204.
- [6] 彭晶.SOD、NO、TNF- α 和 hs-CRP 对高血压合并糖尿病患者动脉粥样硬化的影响[J].国际检验医学杂志,2016,37(23):3285-3287.
- [7] 胡军.LDL-C、HDL-C 和 IMT 与动脉粥样硬化的关系[J].中国实用医药,2013,8(16):85-86.
- [8] Deroide N, Li X, Lerouet D, et al. MFG-E8 inhibits inflammasome-induced IL-1 β production and limits postischemic cerebral injury[J]. J Clin Invest, 2013, 123(3): 1176-1181.
- [9] Uchiyama A, Yamada K, Ogino S, et al. MFG-E8 regulates angiogenesis in cutaneous wound healing[J]. Am J Pathol, 2014, 184(7): 1981-1990.
- [10] Wang M, Fu Z, Wu J, et al. MFG-E8 activates proliferation of vascular smooth muscle cells via integrin signaling

[J]. Aging Cell, 2012, 11(3): 500-508.

- [11] Aziz M, Yang W, Corbo LM, et al. MFG-E8 inhibits neutrophil migration through $\alpha v \beta 3$ -integrin-dependent MAP kinase activation[J]. Int J Mol Med, 2015, 36(1): 18-28.
- [12] Cheng M, Li BY, Li XL, et al. Correlation between serum lactadherin and pulse wave velocity and cardiovascular risk factors in elderly patients with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95(1): 125-131.
- [13] 菅鹏辉,徐丽粉,张铁军.颈动脉粥样硬化的超声评估及其对冠心病病情的预测价值研究[J].海南医学院学报,2016,22(12):1217-1220.
- [14] 肖青.颈动脉粥样硬化和血脂水平与脑梗死的相关性分析[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(23):71-73.
- [15] 张涛,雷新军. TNF- α 、高敏 C 反应蛋白与颈动脉粥样硬化超声影像的相关性[J].中国临床医学影像杂志,2011,22(12):849-851.
- [16] 胡允兆,黄裕立,吴焱贤,等.不同年龄阶段冠心病患者危险因素的对比如分析[J].实用医学杂志,2013,29(5):737-739.
- [17] Dai W, Li Y, Lv YN, et al. The roles of a novel anti-inflammatory factor, milk fat globule-epidermal growth factor 8, in patients with coronary atherosclerotic heart disease[J]. Atherosclerosis, 2014, 233(2): 661-665.
- [18] 温慧军,杨金锁,张建军.急性脑梗死患者颈动脉粥样硬化斑块与血液炎症因子水平的关系[J].临床神经病学杂志,2012,25(1):54-56.
- [19] 张作念,王志晔,顾伟,等.急性脑梗死患者血清炎症因子与颈动脉粥样硬化斑块性质关系的临床研究[J].重庆医学,2016,45(10):1375-1377.
- [20] 丁焕,戴雯,谢圣高,等.血清 MFG-E8 在老年冠心病中的抗炎作用及诊断价值[J].武汉大学学报(医学版),2015,36(2):274-277.

(收稿日期:2017-03-25 修回日期:2017-07-01)

(上接第 2973 页)

参考文献

- [1] 钟堃,王薇,何法霖,等.半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和 2 微球蛋白参考区间的调查与分析[J].现代检验医学杂志,2015,30(4):32-34.
- [2] 宋文炜.血清胱抑素 C 联合 $\beta 2$ -微球蛋白检测对妊娠期糖尿病早期肾损伤的临床价值研究[J].国际检验医学杂志,2016,37(22):3134-3136.
- [3] Yegane S, Revanil M, Taneli F. The role of $\beta 2$ microglobulin levels in monitoring chronic hepatitis B[J]. Tohoku J Exp Med, 2004, 203(1): 53-57.
- [4] 李亚琴,陈晓怡. $\beta 2$ -MG 在原发性肝癌鉴别诊断中的临床意义[C].北京:中华医学会,2012:55-58.
- [5] 曲旭亮,周伟玲.血清 $\beta 2$ -微球蛋白对慢性乙型肝炎临床意义的研究[J].实用医技杂志,2013,20(2):167-168.
- [6] 姜丹丹.血清 $\beta 2$ -微球蛋白检测对原发性肝癌临床应用价

值的研究[D].南宁:广西医科大学,2014:157-160.

- [7] 靳伟杰,谢永强,刘刚.酒精性肝硬化患者尿微量蛋白的变化[J].实用肝脏病杂志,2016,19(2):221-222.
- [8] 谷茂林. HBV 相关慢性肝炎、肝硬化和肝衰竭患者血清 $\beta 2$ -微球蛋白和胱抑素 C 联合检测的临床意义[J].临床肝胆病杂志,2013,29(4):280-281.
- [9] Beorchia S. Elevation of serum $\beta 2$ -microglobulin in liver disease[J]. Clin Chim Acta, 2013, 133(2): 245-246.
- [10] 侯步云,荣阳,荣根满.血清 $\beta 2$ -微球蛋白在肝硬化肝癌中的变化与临床研究[J].中国医药指南,2016,14(16):77-78.
- [11] 刘玉霞,尹石华,史健,等.脂肪肝与铁蛋白、血脂及转氨酶的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2010,31(9):1001-1003.

(收稿日期:2017-03-15 修回日期:2017-06-21)