

• 论 著 •

UACR、尿 RBP 及血清 PAPP-A 对 GDM 肾损伤的诊断价值

王泯蓉, 沈娟, 赵菊惠

四川省绵阳市中心医院妇产科, 四川绵阳 621000

摘要:目的 探讨尿微量清蛋白与尿肌酐比值(UACR)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)及血清妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)对妊娠期糖尿病(GDM)肾损伤的诊断价值。方法 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月该院产科收治的 118 例 GDM 孕妇作为研究对象,根据内生肌酐清除率(Ccr)水平将所有孕妇划分为非肾损伤组($Ccr \geq 80$ mL/min)78 例和肾损伤组($Ccr < 80$ mL/min)40 例,另选取同期产检健康孕妇 50 例作为对照组。检测尿微量清蛋白和尿肌酐水平,计算 UACR;采用胶乳增强免疫比浊法检测尿 RBP 水平;采用酶联免疫吸附试验检测血清 PAPP-A 水平。比较 3 组 UACR、尿 RBP、血清 PAPP-A 水平;分析 UACR、尿 RBP 及血清 PAPP-A 水平与 GDM 肾损伤的线性关系;分析 UACR、尿 RBP 及血清 PAPP-A 对 GDM 肾损伤的诊断效能。结果 肾损伤组 UACR、尿 RBP 水平高于非肾损伤组及对照组,血清 PAPP-A 水平低于非肾损伤组及对照组,非肾损伤组 UACR、尿 RBP 水平高于对照组,血清 PAPP-A 水平低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。多元线性回归分析结果显示,UACR、尿 RBP 和血清 PAPP-A 与 GDM 肾损伤存在线性相关($P < 0.05$)。UACR、尿 RBP、血清 PAPP-A 单独及联合检测诊断 GDM 肾损伤的灵敏度分别为 92.50%、85.00%、47.50%、97.60%,特异度分别为 98.70%、100.00%、97.40%、92.00%,曲线下面积分别为 0.965、0.924、0.744、0.984。结论 GDM 肾损伤患者 UACR、尿 RBP 水平升高,血清 PAPP-A 水平降低,上述 3 项指标与 GDM 患者肾损伤密切相关,还可用于 GDM 肾损伤的辅助诊断,有助于指导临床诊疗。

关键词:尿微量清蛋白与尿肌酐比值; 视黄醇结合蛋白; 妊娠相关血浆蛋白 A; 妊娠期糖尿病; 肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.022

中图法分类号:R692

文章编号:1673-4130(2022)23-2929-04

文献标志码:A

Diagnostic value of UACR, urinary RBP and serum PAPP-A for renal injury in patients with GDM

WANG Minrong, SHEN Juan, ZHAO Juhui

Department of Obstetrics and Gynecology, Mianyang Central Hospital,

Mianyang, Sichuan 621000, China

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of urinary microalbumin to urinary creatinine ratio (UACR), urinary retinol-binding protein (RBP) and serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) for renal injury in gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 118 pregnant women with GDM admitted to the department of obstetrics of the hospital from January 2020 to January 2021 were selected as the research objects. According to the endogenous creatinine clearance rate (Ccr) level, all pregnant women were divided into non-renal injury group ($Ccr \geq 80$ mL/min, 78 cases) and renal injury group ($Ccr < 80$ mL/min, 40 cases). In addition, 50 healthy pregnant women were selected as the control group. The levels of urinary microalbumin and urinary creatinine were detected, and UACR were calculated. Urinary RBP levels were detected by latex enhanced immunoturbidimetry. Serum PAPP-A levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. UACR, urinary RBP and serum PAPP-A levels were compared among the three groups. The linear relationship between UACR, urinary RBP and serum PAPP-A levels and renal injury in GDM was analyzed. The diagnostic efficacy of UACR, urinary RBP and serum PAPP-A for renal injury in GDM were analyzed. **Results** The levels of UACR and urinary RBP in the renal injury group were higher than those in the non-renal injury group and the control group, and the level of serum PAPP-A was lower than that in the non-renal injury group and the control group, the levels of UACR and urinary RBP in the non-renal injury group were higher than those in the control group, and the level of serum PAPP-A was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The results of multiple linear regression analysis showed that UACR, urinary RBP and serum PAPP-A were linearly correlated with renal injury in GDM ($P < 0.05$). The sensitivity of UACR, urinary RBP and serum PAPP-A alone and in combina-

tion for the diagnosis of renal injury in GDM were 92.50%, 85.00%, 47.50% and 97.60% respectively, and the specificity were 98.70%, 100.00%, 97.40% and 92.00% respectively, AUC were 0.965, 0.924, 0.744 and 0.984 respectively. **Conclusion** In GDM patients with renal injury, UACR and urinary RBP levels are increased, and serum PAPP-A level is decreased. The above three indicators are closely related to renal injury in patients with GDM, and can also be used in the auxiliary diagnosis of renal injury in GDM, which is helpful to guide clinical diagnosis and treatment.

Key words: urinary microalbumin to urinary creatinine ratio; retinol-binding protein; pregnancy-associated plasma protein A; gestational diabetes mellitus; renal injury

妊娠期糖尿病(GDM)属于妊娠期糖代谢异常,在孕妇中非常常见。我国 GDM 的发病率在 7% 以上,并呈逐年上升趋势^[1]。糖尿病肾损伤是糖尿病患者的微血管并发症,其特征是肾小球基底膜增厚和微循环障碍,可导致肾小球硬化,降低肾小球滤过功能^[2]。GDM 肾损伤起病隐匿,进展较慢,初始症状少,易被忽视,及时诊治对保证孕妇顺利生产有重要意义^[3]。尿微量清蛋白是反映早期肾小球损伤的指标,其水平在蛋白尿出现之前就已升高,然而,尿微量清蛋白的检测结果容易受到尿路感染、运动、血压波动等诸多因素的影响^[4]。研究发现,随机尿微量清蛋白与尿肌酐比值(UACR)检测不仅对高血压患者肾损伤的诊断有一定价值,同时还可作为评价心力衰竭患者病情严重程度的指标^[5]。视黄醇结合蛋白(RBP)是一种低分子蛋白,正常状态下在尿液中稳定存在,同时,其不受酸碱度和血压的影响,从健康人尿液中排出量少。然而,当肾近曲小管受损时,RBP 随尿液排出量显著增多,因此,尿 RBP 水平升高可作为早期肾近曲小管受损的标志^[6]。妊娠相关血浆蛋白 A(PAPP-A)是妊娠早期产前检查的常用指标^[7]。国外研究发现,血清 PAPP-A 可作为预测 GDM 的标志物^[8],然而,目前关于血清 PAPP-A 对 GDM 肾损伤的评估价值研究较少。本研究探讨了 UACR、尿 RBP 和血清 PAPP-A 与 GDM 肾损伤之间的关系,旨在为临床诊断和治疗 GDM 肾损伤提供一定的参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月本院产科收治的 118 例 GDM 孕妇作为研究对象。根据

内生肌酐清除率(Ccr)水平^[9]将所有孕妇划分为非肾损伤组(Ccr $\geq$ 80 mL/min)78 例和肾损伤组(Ccr $<$ 80 mL/min)40 例。另选取同期产检健康孕妇 50 例作为对照组。纳入标准:符合《妇产科学》第 8 版^[10]中 GDM 的诊断标准,经口服葡萄糖耐量试验确诊;均为单胎妊娠;精神正常;一般资料完整。排除标准:双胞胎或多胎妊娠;妊娠前存在心脏病、肝肾功能不全、血液疾病、内分泌疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤等;胎儿发育异常;存在其他妊娠期并发症;非自然受孕。3 组年龄、体质量指数(BMI)、孕周、生产情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有研究对象及其家属均对本研究知情同意,并签署知情同意书。

1.2 方法 收集研究对象随机尿 20 mL, 3 500 r/min(离心半径 10 cm)离心 10 min,取上清液,分别检测尿微量清蛋白和尿肌酐水平,计算 UACR;采用胶乳增强免疫比浊法检测尿 RBP 水平。采集研究对象空腹静脉血,采用酶联免疫吸附试验检测血清 PAPP-A 水平。检测试剂均由武汉明德生物科技股份有限公司提供,检测仪器为深圳市库贝尔生物科技股份有限公司提供的 iChem-530 全自动生化分析仪。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多元线性回归进行线性关系分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 3 组一般资料比较

组别	<i>n</i>	年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	孕周($\bar{x} \pm s$, 周)	初产妇/经产妇(<i>n</i> / <i>n</i>)
对照组	50	30.17 $\pm$ 8.02	23.16 $\pm$ 2.71	26.22 $\pm$ 4.12	32/18
非肾损伤组	78	31.26 $\pm$ 8.17	23.14 $\pm$ 4.22	26.12 $\pm$ 4.09	47/31
肾损伤组	40	31.22 $\pm$ 8.09	24.16 $\pm$ 4.03	26.05 $\pm$ 4.17	25/15
<i>F</i>		0.310	1.090	0.020	0.189
<i>P</i>		0.734	0.339	0.981	0.910

2 结果

2.1 3 组 UACR、尿 RBP、血清 PAPP-A 水平比较 肾损伤组 UACR、尿 RBP 水平高于非肾损伤组及对

照组,血清 PAPP-A 水平低于非肾损伤组及对照组,非肾损伤组 UACR、尿 RBP 水平高于对照组,血清 PAPP-A 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<$

0.05),见表 2。

表 2 3 组 UACR、尿 RBP、血清 PAPP-A 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	UACR (mg/ μ mol)	尿 RBP (mg/L)	血清 PAPP-A (U/L)
对照组	50	1.45 $\pm$ 0.22	40.16 $\pm$ 11.03	6.32 $\pm$ 2.04
非肾损伤组	78	2.83 $\pm$ 1.02*	45.26 $\pm$ 10.16*	5.02 $\pm$ 2.11*
肾损伤组	40	8.89 $\pm$ 3.03* [#]	106.23 $\pm$ 40.12* [#]	3.28 $\pm$ 1.23* [#]
<i>F</i>		259.406	130.829	27.986
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与非肾损伤组比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 UACR、尿 RBP、血清 PAPP-A 与 GDM 肾损伤的线性关系分析 以 GDM 患者肾损伤情况作为因变量,以 UACR、尿 RBP 和血清 PAPP-A 水平作为自变量,纳入多元线性回归分析模型,结果显示,UACR、

尿 RBP 和血清 PAPP-A 水平与 GDM 肾损伤存在线性相关($P<0.05$),见表 3。

表 3 多元线性回归分析结果

变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	<i>Beta</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
UACR	0.133	0.014	0.577	9.830	<0.001
尿 RBP	0.005	0.001	0.221	3.840	<0.001
血清 PAPP-A	-0.067	0.016	-0.189	-4.081	<0.001

2.3 UACR、尿 RBP 和血清 PAPP-A 单独及联合检测诊断 GDM 肾损伤的效能 UACR、尿 RBP、血清 PAPP-A 单独及联合检测诊断 GDM 肾损伤的灵敏度分别为 92.50%、85.00%、47.50%、97.60%,特异度分别为 98.70%、100.00%、97.40%、92.00%,曲线下面积(AUC)分别为 0.965、0.924、0.744、0.984,3 项联合检测的 AUC 高于各项单独检测,见表 4、图 1。

表 4 UACR、尿 RBP 和血清 PAPP-A 单独及联合检测诊断 GDM 肾损伤的效能

指标	截断值	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	约登指数	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
UACR	4.357 mg/ μ mol	0.965	92.50	98.70	0.912	96.60	92.50	98.70
尿 RBP	68.393 mg/L	0.924	85.00	100.00	0.850	94.90	85.00	100.00
血清 PAPP-A	5.296 U/L	0.744	47.50	97.40	0.449	80.50	47.50	97.40
3 项联合	—	0.984	97.60	92.00	0.896	95.20	95.80	95.50

注:—表示无数据。

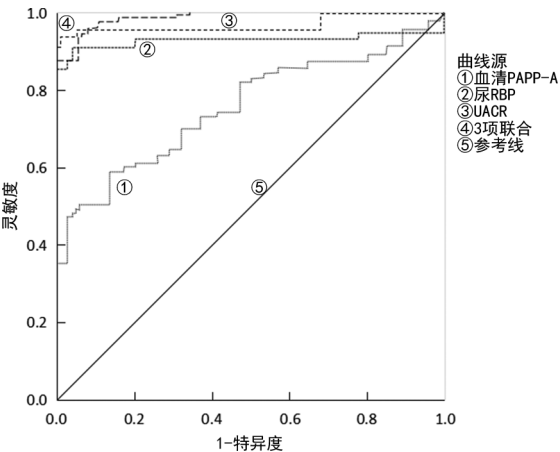


图 1 UACR、尿 RBP 和血清 PAPP-A 单独及联合检测诊断 GDM 肾损伤的 ROC 曲线

3 讨 论

糖尿病肾损伤在糖尿病并发症中非常常见,是引起肾衰竭的主要原因之一^[11]。随着社会的发展和人们生活习惯的改变,GDM 的发病率逐年增加,GDM 肾损伤是一种严重的并发症,其对孕妇健康、胎儿生长有不良影响^[12]。因此,及时发现 GDM 肾损伤并采取有效的治疗措施,对保障母婴健康有重要的临床意义。

在正常生理情况下,肌酐作为人体的主要代谢物,经肾小球滤过,通过肾小管时不会被重吸收。微量清蛋白和尿肌酐的排泄在相同因素的影响下共

同波动,因此 UACR 可以保持相对稳定,其水平与 24 h 尿清蛋白定量相关。目前,24 h 尿清蛋白定量检测被一致认为是蛋白尿诊断的“金标准”,然而,由于用于定量检测的尿液标本留取费时且困难,在实际应用中存在一定局限性。UACR 检测具有操作便捷、灵敏度高、可随时检测等优点^[13]。RBP 是在肝脏合成的低分子蛋白,正常血液中 90% 的 RBP 与甲状腺前体蛋白结合形成高分子蛋白复合物,不能从肾小球滤过,当视黄醇被转运至靶细胞时,RBP 经肾小球滤过,然后通过肾近曲小管被吸收和分解,在正常状态下,尿 RBP 水平相对稳定,当肾损伤时,尿 RBP 水平升高^[14]。妊娠期胎盘蜕膜和合体细胞及非妊娠期黄体均可分泌 PAPP-A。研究发现,血清 PAPP-A 与胰岛素代谢和 GDM 的调节存在紧密的关系^[15]。

本研究结果显示,肾损伤组 UACR、尿 RBP 水平高于非肾损伤组及对照组,血清 PAPP-A 水平低于非肾损伤组及对照组,非肾损伤组 UACR、尿 RBP 水平高于对照组,血清 PAPP-A 水平低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),提示 UACR、尿 RBP、血清 PAPP-A 水平与 GDM 肾损伤有关,袁学华等^[16]研究发现,GDM 肾损伤患者血清 RBP 水平明显高于健康对照者和单纯 GDM 患者,且血清 RBP 水平随着 GDM 肾损伤的加重而升高,提示血清 RBP 水平升高与 GDM 肾损伤存在密切关系。杨春杰等^[17]研究发现,尿蛋白阳性孕妇的 UACR 水平明显高于尿蛋白

阴性孕妇,提示 UACR 可作为评价 GDM 孕妇肾损伤的指标。李健等^[18]研究发现, GDM 孕妇血清 PPAP-A 水平低于健康孕妇,且 GDM 肾损伤孕妇血清 PPAP-A 水平低于 GDM 肾功能正常孕妇,表明血清 PPAP-A 水平降低与 GDM 肾损伤存在一定关系,该研究结果与本研究一致。多元线性回归分析结果显示, UACR、尿 RBP 和血清 PAPP-A 与 GDM 肾损伤存在线性相关($P < 0.05$),提示 UACR、尿 RBP、血清 PAPP-A 可能参与 GDM 肾损伤的发生。ROC 曲线分析结果显示, UACR、尿 RBP 及血清 PAPP-A 联合检测诊断 GDM 肾损伤的 AUC 为 0.984,具有较高的诊断价值,可用于临床辅助诊断。

综上所述, GDM 肾损伤患者 UACR、尿 RBP 水平升高,血清 PAPP-A 水平降低,上述 3 项指标与 GDM 患者肾损伤密切相关,还可用于 GDM 肾损伤的辅助诊断,有助于指导临床诊疗。

参考文献

- [1] CHIEFARI E, ARCIDIACONO B, FOTI D, et al. Gestational diabetes mellitus: an updated overview[J]. J Endocrinol Invest, 2017, 40(9): 899-909.
- [2] 俞琳, 朱圣炜. 联合检测 3 项指标在诊断早期 2 型糖尿病肾损伤中的应用分析[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(9): 1345-1347.
- [3] 梁霞, 姚漫漫, 赵爱巧, 等. 尿白蛋白/肌酐比值与妊娠期糖尿病患者肾脏损伤的相关性研究[J]. 中国糖尿病杂志, 2019, 27(3): 179-183.
- [4] VAIDYA B, PUDASAINI K, NAKARMI S. Changes in urinary microalbumin levels after correction of hyperuricemia in patients with gout: an observational cohort study[J]. Int J Rheumatol, 2020, 2020: 8310685.
- [5] CHUANG S M, LEE C C, LO W Y, et al. Effect of acupuncture at Sanyinjiao on albuminuria in patients with early diabetic nephropathy: a single-blind, randomized, controlled preliminary study[J]. Explore (NY), 2020, 16(3): 165-169.
- [6] XIA Y, LI J, LI S, et al. Clinical value of urinary retinol-binding protein in ascites due to cirrhosis[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 5228-5234.
- [7] 毕雪玲, 张芬, 陈玉花, 等. 孕早期血清 PAPP-A 水平对妊娠期糖尿病预测价值的探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(1): 62-66.
- [8] HEITZENEDER S, SOTILLO E, SHERN J F, et al. Pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) in Ewing sarcoma: role in tumor growth and immune evasion[J]. J Natl Cancer Inst, 2019, 111(9): 970-982.
- [9] 肖笛, 王晨虹, 许燕滨, 等. 早孕期母体血清中 PAPP-A 水平与妊娠期糖尿病的相关性及预测价值研究[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(6): 446-450.
- [10] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 75.
- [11] 邓婷婷, 张红, 蒙艳. 低密度脂蛋白与 2 型糖尿病肾损伤的相关性分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(10): 897-899.
- [12] 隆维东, 朱良苗, 黄冬悦, 等. 血清超敏 C 反应蛋白与妊娠期糖尿病肾损伤的相关性研究[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(2): 241-243.
- [13] 魏天祥, 崔世红, 陈娟, 等. 血清胱抑素 C、尿 β_2 -微球蛋白及随机尿微量白蛋白与肌酐比在妊娠期高血压疾病肾损伤中的临床应用[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(10): 766-768.
- [14] 刘晓峰, 熊鹰, 徐莹. 尿视黄醇结合蛋白、尿微量白蛋白、尿 β_2 微球蛋白、尿 NAG 酶联合检测在糖尿病肾损伤诊断中的意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(10): 1474-1475.
- [15] 吴海潜, 张治萍. 血清 PAPP-A、TEF3 和尿 Kim-1 水平在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的价值[J]. 河北医药, 2020, 42(1): 51-54.
- [16] 袁学华, 张薇薇, 李权伦, 等. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 及 β_2 微球蛋白的联合检测在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2): 106-109.
- [17] 杨春杰, 胡晓娇, 崔琦. 随机测定尿微量白蛋白与尿肌酐比值对妊娠期糖尿病患者肾损伤的诊断价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(11): 2320-2323.
- [18] 李健, 王彤洁, 胡霞, 等. 血清 FFA、PAPP-A、Kim-1 及 NGAL 对妊娠期糖尿病早期肾功能损伤诊断价值[J]. 中国计划生育学杂志, 2021, 29(5): 1016-1020.

(收稿日期: 2022-02-22 修回日期: 2022-06-29)

(上接第 2928 页)

- [11] HAO W, SHI Y, QIN Y, et al. Platycodon grandiflorum protects against anthracycline-induced cardiotoxicity in early breast cancer patients[J]. Integr Cancer Ther, 2020, 19: 153.
- [12] 蔡小东, 宋金花. Q-T 间期离散度和血清肌酸激酶检测在蒽环类药物对乳腺癌辅助化疗后心脏毒性评估中的应用[J]. 医疗装备, 2020, 33(22): 9-10.
- [13] MUDD T W, KHALID M, GUDDATI A K. Cardiotoxicity of chemotherapy and targeted agents[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(4): 1132-1147.
- [14] RADU L E, SFETEA R C, ARION C V, et al. Cardiotox-

icity: the first cause of morbidity and mortality in pediatric patients survivors of acute lymphoblastic leukemia[J]. Rev Rom Med Lab, 2020, 28(2): 133-144.

- [15] 李伟超, 杨文平, 杜滔萍. 肺癌患者化疗前后血清 Hcy 和 ProGRP 变化的临床意义[J]. 基层医学论坛, 2021, 25(31): 4450-4451.
- [16] ROY A M, GOEL A, KONDA M, et al. Cardiotoxicity and heart failure in patients receiving chemotherapy: a nationwide analysis[J]. J Clin Oncol, 2020, 38(15): e19097.

(收稿日期: 2022-03-12 修回日期: 2022-07-08)