

· 论 著 ·

肾早期损伤及定位标志物选择的研究

罗海峰, 杜红心, 林 岚[△], 彭必江, 程 钢, 陈 蓉
(重庆三峡中心医院生化科, 重庆万州 404000)

摘要:目的 探讨晨尿中肾早期损伤标志物的选择性联合检测对诊断肾早期病理损伤及损伤部位的价值。方法 采用免疫透射比浊法检测第 2 次晨尿中微量清蛋白(mAlb)、转铁蛋白(TRF)、免疫球蛋白 G(IgG)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、视黄醇结合蛋白(RBP);采用酶速率法检测 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)的含量,对上述检查结果异常而同时血清尿素(Urea)、肌酐(Crea)、尿酸(UA)和尿常规检测结果正常的 273 例患者进行肾病理活检;另选择 186 例健康体检者作为对照。结果 肾损伤以肾病理活检结果为诊断标准,单独检测 mAlb、TRF、IgG、NAG、 α_1 -MG、RBP 反映肾早期损伤的敏感性和特异性分别为 92.3%和 98.9%、91.2%和 96.7%、85.3%和 91.4%、95.2%和 97.3%、93.4%和 88.7%、81.6%和 97.8%;联合检测(mAlb+TRF)、(mAlb+IgG)、(mAlb+TRF+IgG)、(NAG+ α_1 -MG)、(NAG+RBP)、(NAG+ α_1 -MG+RBP)的敏感性和特异性分别为 94.8%和 91.5%、93.4%和 88.8%、97.8%和 90.7%、94.5%和 90.2%、93.3%和 89.5%、96.7%和 87.5%。结论 联合检测肾早期损伤标志物能提高肾早期损伤的检出率及确定损伤部位,对于肾病筛查特别是高危人群的筛查有极其重要的意义。

关键词: 肾疾病;活组织检查;尿液分析;敏感性与特异性;早期诊断

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.36.006

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)36-3655-02

A study of early kidney damage and the selection of positioning markers

Luo Haifeng, Du Hongxin, Lin Lan[△], Pen Bijiang, Cheng Gang, Chen Rong

(Department of Biochemistry, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Wanzhou, Chongqing 404000, China)

Abstract: Objective To discuss the value of selective combination detection of markers of early renal damage in early morning urine in diagnosis of early renal pathological damage and the damage sites. **Methods** Immunoturbidimetric assay was employed to detect micro-albumin(mAlb), transferrin(TRF), immunoglobulin G(IgG), α_1 -microglobulin(α_1 -MG), retinol-binding protein (RBP) in the second morning urine. Enzyme kinetic method was adopted to measure the level of N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG). Kidney biopsy was conducted in 273 patients with abnormal test results of the above and simultaneous normal results of serum urea (Urea), creatinine(Crea), uric acid(UA) and urine analysis. Another 186 healthy people undergoing physical examine served as control. **Results** The results of kidney biopsy regarded as the diagnostic criteria of kidney damage. In diagnosis of early kidney damage, the sensitivity and specificity of mAlb, TRF, IgG, NAG, α_1 -MG, RBP detection alone were 92.3% and 98.9%, 91.2% and 96.7%, 85.3% and 91.4%, 95.2% and 97.3%, 93.4% and 88.7%, 81.6% and 97.8%, respectively, and those of combination detection such as (mAlb+TRF), (mAlb+IgG), (mAlb+TRF+IgG), (NAG+ α_1 -MG), (NAG+RBP), (NAG+ α_1 -MG+RBP) were 94.8% and 91.5%, 93.4% and 88.8%, 97.8% and 90.7%, 94.5% and 90.2%, 93.3% and 89.5%, 96.7% and 87.5%, respectively. **Conclusion** Combination detection of positioning markers may improve the detection rate of early kidney damage and identify the damage sites, which possess extremely important significance for kidney disease screening, especially for high-risk people.

Key words: kidney diseases; biopsy; urinalysis; sensitivity and specificity; early diagnosis

多种原因可造成肾脏损伤,特别是慢性肾脏疾病高危人群,包括糖尿病、高血压、有肾脏病家族史、自身免疫疾病或某些药物使用史等^[1]。但是由于早期往往没有症状和体征,给早期诊断带来困难,很多患者就医时已是终末期肾病,此阶段的肾损害往往是不可逆和难治的,失去了治疗机会^[2]。肾活检是非常有价值的诊断手段,但因其有一定的创伤性,难以普遍推广^[3]。尿液中反映肾早期损伤的标志物众多^[4],选择标志物组合检测有利于提高阳性率^[5-6],故本研究有针对性地选择 6 种能反映肾小球和肾小管早期损伤的标志物进行组合测定,以肾病理活检结果为诊断标准进行研究分析,以探讨所选标志物对肾早期损伤及损伤部位的诊断价值,以利在临床诊治和实验室检测时对标志物进行正确选择。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取慢性肾脏疾病高危人群,检测当日第 2 次晨尿中肾早期损伤标志物阳性患者 273 例,其中男 148 例,女 125 例;年龄 16~59 岁,平均 36.7 岁。对血清尿素(Urea)、

肌酐(Crea)、尿酸(UA)和尿常规检测结果正常者,进一步做肾脏病理活检,明确肾脏病变部位,分为肾小球病变组和肾小管病变组;另选取 186 例无潜在肾损伤疾病、无肾损伤临床症状、血清 Urea、Crea、UA 和尿液检测结果正常的健康体检者作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 主要仪器及试剂 应用罗氏 MODULAR 和日立 7170A 全自动生化分析仪;微量清蛋白(mAlb)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、转铁蛋白(TRF)、免疫球蛋白 G(IgG)检测试剂盒购自罗氏公司;N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)检测试剂盒购自长春汇力生物有限公司;视黄醇结合蛋白(RBP)检测试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司;分别采用免疫透射比浊法检测 mAlb、TRF、RBP、 α_1 -MG、IgG;酶速率法检测 NAG,各项目严格按试剂盒说明书要求完成;肾脏病理活检报告由南京军区福州总医院提供。

1.2.2 检测方法 所有被检测对象提前 10 h 禁食后于当日

[△] 通讯作者, Tel:13594703908; E-mail: LinLan58103188@163.com.

晨留取第 2 次晨中段尿液送检;尿液以离心半径 8 cm、3 000 r/min 离心 5 min,取上清液在 2 h 内测定完成所有检测项目;结果阳性而同时血 Urea、Crea、UA 和尿常规检测正常病例在 B 超引导下经皮肾活检术采集肾组织样本送检。

1.2.3 结果判定 尿 mAlb、TRF、RBP、 α_1 -MG、IgG、NAG 正常参考值:mAlb 0~30 mg/g cr;TRF 0~7.0 mg/g cr;RBP 0~1.0 mg/g cr; α_1 -MG 0~14 mg/g cr;IgG 0~20 mg/g cr;NAG 0~16 U/g cr。超过参考值上限为阳性。

1.3 统计学处理 应用 SPSS11.0 统计软件分析。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 早期损伤标志物浓度比较 肾小球病变组和肾小管病变组各项肾早期损伤标志物浓度均明显高于对照组($P < 0.01$)。见表 1、2。

表 1 肾早期损伤标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$,mg/g cr)

组别	n	mAlb	TRF	IgG
对照组	186	7.6±3.6	0.9±0.5	6.3±3.8
肾小球病变组	273	119.4±71.3*	2.8±2.1*	32.2±12.1*

*: $P < 0.01$,与对照组比较。

表 2 肾早期损伤标志物检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NAG(U/g cr)	α_1 -MG(mg/g cr)	RBP(mg/g cr)
对照组	186	2.1±2.3	4.8±2.0	0.2±0.2
肾小管病变组	240	47.1±21.3*	31.6±16.7*	3.2±1.9*

*: $P < 0.01$,与对照组比较。

2.2 各项标志物阳性率比较 在肾小球病变组,单项检测 mAlb、TRF 和 IgG 阳性率分别为 92.6%、91.9%、86.1%;联合检测(mAlb+TRF)、(mAlb+IgG)、(mAlb+TRF+IgG)阳性率分别为 95.6%、94.1%、98.2%。在肾小管病变组,单项检测 NAG、 α_1 -MG 和 RBP 阳性率分别为 91.7%、90.4%、90.0%;联合检测(NAG+ α_1 -MG)、(NAG+RBP)、(NAG+ α_1 -MG+RBP)阳性率分别为 95.8%、94.5%、97.1%。

2.3 肾早期损伤标志物检测结果的评价 见表 3。

表 3 肾早期损伤标志物检测结果的评价(%)

项目	敏感性	特异性
mAlb	92.3	98.9
TRF	91.2	96.7
IgG	85.3	91.4
mAlb+TRF	94.8	91.5
mAlb+IgG	93.4	88.8
mAlb+TRF+IgG	97.8	90.7
NAG	95.2	97.3
α_1 -MG	93.4	88.7
RBP	81.6	97.8
NAG+ α_1 -MG	94.5	90.2
NAG+RBP	93.3	89.5
NAG+ α_1 -MG+RBP	96.7	87.5

2.4 肾病理活检 273 例患者中,按损伤部位分为肾小球病变和肾小管病变,病理诊断多为弥漫系膜增生性肾小球肾炎或肾小管萎缩及间质纤维化或二者同时存在,损伤程度多为轻度或轻度病变。单纯肾小球病变 33 例,肾小球伴肾小管病变 240 例;肾小球病变组轻度、轻度病变分别为 226、47 例,肾小管病变组轻度、轻度病变分别为 201、39 例。

3 讨论

尿液中存在肾损伤的早期生物标志物,其定量检测有取材方便、无创、动态的优点,可以在很短时间内被检测,用于判断有无肾脏损伤及其定位,有助于患者的治疗、监测及预后。国内有学者选用尿沉渣、尿早期损伤标志物及肾活检进行联合检测用以判断肾脏病理损伤的部位及程度的报道^[7]。本研究选取的 273 例患者均为慢性肾脏疾病高危人群,血清 Urea、Crea、UA 和尿常规检测结果正常,检测当日第 2 次晨尿中各标志物阳性者均经肾病理活检诊断,其中 33 例为单纯肾小球病变,其余病例同时伴有肾小管病变,提示肾脏病理损伤时多为同时损伤,病变程度多为轻微或轻度病变。

在反映肾小球早期损伤的标志物中,本研究选择尿 mAlb、TRF、IgG 作为检测项目。尿 mAlb、TRF 分别用于判断肾小球基底膜的体积和电荷屏障,mAlb 是早期肾小球损伤较敏感且应用最成熟的指标^[8],也是最有诊断价值的指标^[9],能帮助临床早期发现亚临床的肾脏损害^[10]。TRF 能敏感地反映肾小球电荷屏障的受损,在早期肾小球轻度损伤且尿常规检测蛋白定性阴性无血尿时出现,且更敏感于 mAlb^[11],本研究结果表明 mAlb、TRF 有相似的检出敏感度。尿 IgG 用于鉴别选择性与非选择性肾小球性蛋白尿和判断肾小球受损的严重程度及预后^[12]。本研究结果显示,在经肾病理活检确定的肾小球轻度或轻度病变患者中,单项检测 mAlb、TRF、IgG 敏感度分别为 92.3%、91.2%、85.3%,以 mAlb 最为敏感,特异性分别为 98.9%、96.7%、91.4%;联合检测(mAlb+TRF)、(mAlb+IgG)、(mAlb+TRF+IgG)敏感度和特异性分别为 94.8%、93.4%、97.8%和 91.5%、88.8%、90.7%。选用 3 项组合测定具有较高的敏感性和特异性。

在反映肾小管早期损伤的标志物中,本研究选择尿 NAG、 α_1 -MG、RBP 作为检测项目。NAG 是公认的较敏感的评价肾小管损伤的指标^[13],作为反映近曲小管功能改变的肾小管损伤的定位标志物,升高见于糖尿病肾损伤、高血压肾病引起的肾损伤、药物毒性肾损伤、尿路感染引起的肾损伤等,并用于肾损伤的早期观察; α_1 -MG 主要反映肾小管功能受损,升高是肾小管重吸收功能受损的标志^[14],在糖尿病肾病及高血压患者早期肾损害时肾小球病变同时存在肾小管损伤,甚至肾小管的损伤早于肾小球^[15-16]。RBP 排量升高能敏感地反映肾小管的损伤程度,与肾小管间质损伤程度明显相关,不受尿 pH 的影响^[17]。在经肾病理活检确定的肾小管轻度或轻度病变患者中,单项检测 NAG、 α_1 -MG、RBP 敏感性和特异性分别为 95.2%、93.4%、81.6%和 97.3%、88.7%、97.8%,以 NAG 最为敏感;联合检测(NAG+ α_1 -MG)、(NAG+RBP)、(NAG+ α_1 -MG+RBP)敏感性和特异性分别为 94.5%、93.3%、96.7%和 90.2%、89.5%、87.5%。选用 3 项组合测定具有较高的敏感性和特异性。

根据检测结果观察到,单纯肾小球病变 33 例中,NAG 单项检测的阳性率为 21.2%,与肾小管病变组(91.7%)比较,NAG 更能反映肾小管早期病变,其来源可以通过同时检测血清和尿液 NAG 来鉴别和证实,本文没有研究;在肾小球伴肾小管病变 240 例中,TRF 单项检测的阳性率为 90.8%,略低于肾小球病变组(94.1%),本研究中没有足够的单纯肾小管病变患者对 TRF 检测进行研究。

本研究结果显示,选择尿 mAlb、TRF、IgG、NAG、 α_1 -MG、RBP 进行组合测定,是早期诊断肾损伤的灵敏指标,能真实地反映不同原因引起的肾小球或肾小管早期病变,对于肾病筛查特别是高危人群的筛查有极其重要的意义。(下转第 3659 页)

适时制订有效的感染控制措施^[14-15]。在 2010 年 ICU 目标监测过程中,全体医务人员的感染监控意识明显提高,能主动参与医院感染监控工作,提高了感染病例的早期病原学诊断,减少了医院感染的漏报,是大家一致认为比较科学的医院感染监测方法之一。

参考文献:

- [1] 张莉莉,左改珍.重症监护室医院感染目标性监测分析与对策[J].中国感染控制杂志,2008,17(2):103-105.
- [2] 周萍,朱同娥,孙建玲.重症监护病房医院感染目标性监测分析及预防措施[J].中国中医急症,2010,19(4):657-658.
- [3] 袁咏梅,张燕萍.神经内科患者医院感染目标性监测的探讨[J].中华医院感染学杂志,2009,19(8):956-958.
- [4] 耿贺梅,冯敏,刘向欣,等.2008~2009 年 ICU 医院感染监测分析与控制对策[J].中华医院感染学杂志,2010,20(14):2030-2032.
- [5] 陈云飞,张群,殷开瑾,等.综合性医院 ICU 医院感染目标监测研究分析[J].中华医院感染学杂志,2009,19(9):1083-1085.
- [6] 冯丽珍,范玉英,植志全,等.医院感染目标性监测与干预[J].中国医药指南,2009,7(8):158-159.
- [7] 刑庆华,徐金美,康杰.重症监护病房医院感染目标监测资料分析及对策[J].临床和实验医学杂志,2010,9(10):789,793.
- [8] 李卫光,秦成勇,王一兵,等.山东省 12 所综合医院 ICU

目标监测分析[J].中华医院感染学杂志,2009,19(4):384-386.

- [9] 姚琳,王书会,邓珏,等.综合性 ICU 患者医院感染情况及危险因素监测分析[J].山东大学学报:医学版,2009,47(10):110-113,121.
- [10] Edwards JR, Peterson KD, Andrus ML, et al. National Healthcare Safety Network (NHSN) Report, data summary for 2006, issued June 2007[J]. Am J Infect Control, 2007,35(5):290-301.
- [11] 邱君凤,刘丁.呼吸机相关性肺炎的致病菌及其耐药性分析[J].重庆医学,2006,35(24):2213-2214.
- [12] 刘丁,王政,王豪,等.重症监护病房耐碳青霉烯类鲍曼不动杆菌的分子流行病学研究[J].重庆医学,2010,39(24):3355-3356,3359.
- [13] 李晓婕,黄绍华.临床常见细菌和 ICU 院内感染病原菌分布及耐药性的对比分析[J].重庆医学,2011,40(1):59-61.
- [14] 李荔,高哲平,祖丽媛,等.重症监护病房医院感染目标监测的探讨[J].中华医院感染学杂志,2004,14(8):860-862.
- [15] 任玲,周宏,郑雯,等.医院感染目标性监测与全面综合性监测方法的对比研究[J].中华医院感染学杂志,2006,16(9):995-997.

(收稿日期:2011-07-09 修回日期:2011-09-12)

(上接第 3656 页)

参考文献:

- [1] Levey AS, Coresh J, Balk E, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification [J]. Ann Intern Med, 2003,139(2):137-147.
- [2] 美国 NKF-K/DOQI 工作组.慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M].王海燕,王梅,译.北京:人民卫生出版社,2003.
- [3] Bonventre JV. Diagnosis of acute kidney injury: from classic parameters to new biomarkers [J]. Contrib Nephrol, 2007(156):213-219.
- [4] 李顺君,黄文芳,饶绍琴.急性肾损伤早期监测的生物标记[J].国际检验医学杂志,2008,29(7):614-616.
- [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] 杜红心,罗海峰,彭必江,等.尿微量蛋白联合检测在糖尿病肾病早期的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2010,31(4):337-338.
- [7] 符克英,陈汝,蔡俊安,等.尿沉渣及尿 RBP、NAG 检测与急性肾衰肾活检相关性[J].中国热带医学,2009,9(6):1106-1107.
- [8] 沈影,文兵,汪长银.尿 mAlb、尿 β_2 -m 与血清 Cys-C 诊断肾功能损害程度的对比[J].放射免疫学杂志,2010,23

(5):508-509.

- [9] 张晓青,宗成国.联合检测尿 mAlb、Cr、NAG、血尿 β_2 -MG 对早期诊断糖尿病肾病的价值[J].中国误诊学杂志,2009,9(16):3842-3843.
- [10] 程苏琴,朱美财.尿微量的蛋白在糖尿病肾损伤早期诊断中的价值[J].中华检验医学杂志,2005,28(7):740-741.
- [11] 李晓霞,杨国强,郭凯.尿微量转铁蛋白、白蛋白检测在早期肾小球损伤中观察比较[J].医药论坛杂志,2010,31(7):90-91.
- [12] 栾静,杨玉,于海燕.尿 mAlb 和尿 IgG 的检测在糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J].中国热带医学,2010,10(12):1494.
- [13] 姜悦.肾脏疾病临床诊治中的尿液分析问题[J].中华检验医学杂志,2005,28(4):340-343.
- [14] 朱新兴,王永文,郑红英,等.肾小管损害各种早期诊断指标的评价[J].检验医学,2005,20(3):271-273.
- [15] 赵春荣,邹新中,桂树华.2 型糖尿病患者晨尿 Alb/ α_1 -MG 比值的临床分析[J].中国微循环,2006,10(6):442-443.
- [16] 尹红卫.高血压患者尿 α_1 -微球蛋白测定的临床意义[J].中国老年学杂志,2007,27(1):78-79.
- [17] 郭永铁.尿 pH 值对尿 β_2 微球蛋白检测的影响及其对策[J].检验医学,2010,25(3):231-232.

(收稿日期:2011-03-09 修回日期:2011-08-12)