

4 种尿微量蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的意义

温庆辉,莫伟平,万德胜,黎凤英(广东省东莞市人民医院 523018)

【摘要】 目的 探讨尿微量清蛋白(mAlb)、 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、 β 2-微球蛋白(β 2-MG)、免疫球蛋白 G(IgG)对糖尿病肾病(DN)的早期诊断价值。**方法** 按尿清蛋白排泄率(UAER)及糖化血红蛋白(HbA1c)将患者分组,采用放射免疫法(RIA)检测 24 h 尿 mAlb、 α 1-MG、 β 2-MG、IgG 的含量,分别进行统计学分析。**结果** UAER 正常组尿 α 1-MG、 β 2-MG 水平均显著高于对照组,UAER 增高组尿 4 种蛋白均显著高于对照组。血糖控制良好组的 2 型糖尿病患者,其尿中的 mAlb、 α 1-MG、 β 2-MG、IgG 水平显著低于血糖控制不良者组。**结论** 尿多种蛋白联合检测对糖尿病肾脏病变的早期发现和定位有较大的诊断价值。

【关键词】 糖尿病肾病; 尿微量清蛋白; α 1-微球蛋白; β 2-微球蛋白; 免疫球蛋白 G; 早期诊断
DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.12.027 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)12-1467-02

The Significance of combined measurement of four urinary microproteins in diagnosing diabetic nephropathy at early stage WEN Qing-hui, MO Wei-ping, Wan De-sheng, LI Feng-ying (Dongguan People's Hospital, Guangdong 523018, China)

【Abstract】 Objective To explore the value of combined measurement of urinary mAlb, α 1-MG, β 2-MG, IgG in diagnosing diabetic nephropathy at early stage. **Methods** The levels of 24 h urine mAlb, α 1-MG, β 2-MG, IgG were measured with RIA. According to the albumin excretion rate (UAER) and the glycosylated hemoglobin (HbA1c), the patients were divided into two groups. Statistical analysis were accomplished based on the contents of 24 h urine mAlb, α 1-MG, β 2-MG and IgG. **Results** The levels of urine α 1-MG, β 2-MG in normo-UAER group patients were much higher than those in normal control. Four kinds of urinary protein in hyspi- UAER group increased significantly. The levels of urine mAlb, α 1-MG, β 2-MG, IgG in plasma glucose well-controlled group patients were much lower than those in plasma glucose poorly-controlled group. **Conclusion** The combined measurement of several urinary proteins is important for the early diagnosis and determination of diabetic kidney disease.

【Key words】 diabetic nephropathy; mAlb; α 1-MG; β 2-MG; IgG; early diagnosis

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)最常见、最严重的慢性并发症,在 2 型糖尿病(T2DM)患者的死因中占有较大比例。其起病多隐匿,从诊断 DM 到临床上出现蛋白尿,一般需要 5~10 年^[1],此时肾脏已有明显的病理改变,并很难恢复。即使严格控制代谢指标也不能控制肾病的发展进程。而早期的 DN 是可以恢复的。因此 DN 的早期诊断和及时治疗对防治 DM 并发症具有重要意义。本文通过对 T2DM 患者进行尿微量清蛋白(mAlb)、 α 1-微球蛋白(α 1-MG)、 β 2-微球蛋白(β 2-MG)、免疫球蛋白 G(IgG)测定,以探讨这 4 项指标在糖尿病肾病早期诊断中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 55 例健康体检者,男 26 例,女 29 例,年龄 22~75 岁,平均年龄(55.81±13.08)岁。155 例在本院 2009 年 1 月到 2010 年 12 月收治的 2 型糖尿病患者,符合糖尿病诊断标准^[2]。其中男 82 例,女 73 例,年龄 22~88 岁,平均年龄(60.84±13.54)岁。患者按尿清蛋白排泄率 UAER 分成 UAER 正常组(UAER<20 μ g/min)和 UAER 增高组

(UAER:20~200 μ g/min)。按糖化血红蛋白(HbA1c)分为血糖控制良好组(HbA1c<7%)和血糖控制不良组(HbA1c $\geq$ 7%)。

1.2 标本 收集受试者 24 h 尿,甲苯防腐,记录尿量,混匀,取 8 mL,-20℃贮存,1 周内检测。

1.3 实验方法 尿 mAlb、 α 1-MG、 β 2-MG、IgG 采用放射免疫法(RIA)法,由中国原子能研究院提供试剂盒,用上海原子核研究所日环仪器一厂的 SN-695B 型智能放免 γ 测量仪检测。HbA1c 采用胶乳凝集反应法,用上海申索佑福医学诊断试剂盒,HITACHI 7600-020 全自动生化分析仪。

1.4 统计学方法 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,全部数据采用 SPSS 14.0 统计软件进行数据处理,两样本间均数比较用独立 t 检验。

2 结 果

2.1 3 组尿 mAlb、 α 1-MG、 β 2-MG、IgG 测定结果见表 1。从表 1 显示 UAER 正常组,尿 α 1-MG、 β 2-MG 水平均显著高于对照组。而尿 mAlb、IgG 差异无统计学意义。UAER 增高组,尿 4 种蛋白都显著高于对照组。

表 1 3 组尿 mAlb、 α 1-MG、 β 2-MG、IgG 测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	mAlb(mg/L)	α 1-MG(mg/L)	β 2-MG(μ g/L)	IgG(mg/L)
对照组	55	7.15±3.35	3.98±1.75	155.43±39.70	3.17±1.06
UAER 正常组	80	8.36±3.87(1.88)	6.83±3.32 [#] (5.84)	182.27±25.87 [#] (4.76)	3.61±2.24(1.37)
UAER 增高组	75	41.38±18.08 [#] (13.85)	18.88±9.08 [#] (12.00)	470.26±223.36 [#] (10.32)	15.54±9.42 [#] (9.69)

注:与对照组相比,* $P<0.05$,[#] $P<0.01$,括号内为 t 值。

2.2 从表 2 显示,血糖控制良好($HbA1C<7\%$)的 T2DM 患者,其尿中的 mAlb、 $\alpha 1$ -MG、 β_2 -MG、IgG 水平显著低于血糖控制不良者($HbA1C\geq 7\%$)。

2.3 从表 3 可见,血糖控制不良者的 T2DM 患者,尿中的

mAlb、 $\alpha 1$ -MG、 β_2 -MG、IgG、UARE 的阳性率均比血糖控制良好组高。UAER 增高组尿的 T2DM 患者,尿中的 mAlb、 $\alpha 1$ -MG、 β_2 -MG、IgG 的阳性率均比 UAER 正常组高。

表 2 T2DM 患者血糖控制良好组与血糖控制不良组各项测定结果($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	mAlb(mg/L)	$\alpha 1$ -MG(mg/L)	β_2 -MG(μ g/L)	IgG(mg/L)	UARE(mg/min)
血糖控制良好组	73	13.57 $\pm$ 8.10	6.16 $\pm$ 3.12	202.56 $\pm$ 73.21	5.14 $\pm$ 2.51	13.82 $\pm$ 11.21
血糖控制不良组	82	20.96 $\pm$ 13.56	10.42 $\pm$ 3.82	318.57 $\pm$ 171.77	7.32 $\pm$ 3.21	19.61 $\pm$ 14.71
<i>t</i>	—	4.06	7.55	5.35	4.67	2.73
<i>P</i>	—	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:—表示无数据。

表 3 各组 mAlb、 $\alpha 1$ -MG、 β_2 -MG、IgG 测定阳性率[%(*n*/*n*)]

组别	mAlb	$\alpha 1$ -MG	β_2 -MG	IgG	UARE
UAER 正常组	16.25(13/80)	31.25(25/80)	16.25(13/80)	22.5(18/80)	—
UAER 增高组	74.67(56/75)	81.33(61/75)	57.33(43/75)	58.60(44/75)	—
血糖控制良好组	30.14(22/73)	27.40(20/73)	38.36(28/73)	19.18(14/73)	21.92(16/73)
血糖控制不良组	57.31(47/82)	68.30(56/82)	46.34(38/82)	58.54(48/82)	39.02(32/82)

注:—表示无数据。

3 讨 论

DN 是糖尿病微血管病变最危险的并发症之一,位列慢性肾衰竭病因的第 3 位^[3]。目前,DN 临床诊断主要依据常规肾功能和尿蛋白检查,一旦发现临床 DN,患者的肾功能已进入难以治愈的中晚期。因此对 DN 早期诊断和及时治疗是目前临床急需解决的重要问题,而尿中微量蛋白等敏感指标检测有助于早期 DN 的诊断。

mAlb 是反映肾脏结构与功能受损的早期敏感指标,在肾组织学或结构改变之前即可检出^[4]。持续性微量蛋白尿是临床 DN 很好的早期检测指标,本文对 155 例 T2DM 患者进行了 mAlb 测定,其中 UAER 正常组 13 例(16.25%)阳性,UAER 增高组 56 例(74.67%)阳性,临床均无明显肾脏病的表现,提示微量清蛋白尿是反映糖尿病早期肾脏病变的敏感指标。有资料表明尿 Alb 排出量较高者,糖尿病肾病发病率及病死率均明显高于尿 Alb 排出量较低者^[5]。随意尿的 mAlb 出现早于晨尿 mAlb,对糖尿病肾损伤的早期诊断,随意尿 mAlb 优于晨尿 Alb^[6]。由此可见,对 DN 的筛查监控及血糖的有效监控^[7],尿 mAlb 具有有效预防 DN 及慢性肾衰的显著临床意义。应对所有 T2DM 患者每年常规进行尿 mAlb 测定,以早期诊断 DN。

IgG 是血清中含量最多的免疫球蛋白,其趋向电中性蛋白,滤过膜孔径的筛网选择性屏障起到主要的阻留作用。正常情况和肾小球滤过膜轻度受损时不被肾小球滤过。当滤过膜受损和孔径变大时,IgG 滤出增多,尿中含量才会增高。本文 UAER 正常组尿患者与对照组比较,尿 IgG 差异无统计学意义,但 UAER 增高组患者中,尿 IgG 显著增加,说明早期 DN 尿蛋白排泄为选择性蛋白尿,以中分子蛋白尿为主。尿 IgG 是肾小球滤过膜筛网选择性屏障早期损伤的重要标志蛋白质。

$\alpha 1$ -MG 和 β_2 -MG 属小分子蛋白,且生成量较恒定,可自由通过肾小球滤过膜,并在肾近曲小管几乎全部被重吸收而分

解。当肾近曲小管上皮受损时, $\alpha 1$ -MG 和 β_2 -MG 重吸收减少,其排泄率明显增加。杨析韬和刘华^[8]发现新诊断的幼年糖尿病患者肾小球滤过率比健康者高 40%。因而,尿 $\alpha 1$ -MG 和 β_2 -MG 排泄率是反映肾近曲小管近曲小管受损的敏感指标。本文 UAER 正常组尿患者与对照组比较中,当 mAlb 和 IgG 并差异无统计学意义时, $\alpha 1$ -MG 和 β_2 -MG 显著升高。提示该期某些患者肾小管已受到损伤。UAER 增高组与对照组比较更显著升高。以前认为尿 mAlb 是反映肾小球滤过功能的敏感指标,而本研究资料显示 $\alpha 1$ -MG 敏感性对 DN 早期诊断要优于尿 mAlb。同时也表明 DN 发生时,肾小管的损伤可先于或独立于肾小球。

同时对血糖控制良好组与血糖控制不良组 T2DM 患者测定结果表明,血糖控制良好的 T2DM 患者,其尿中 mAlb、 $\alpha 1$ -MG、 β_2 -MG、IgG 水平显著低于血糖控制不良者,这意味着这部分患者发展为 DN 的可能性将大为减少^[9]。

综上所述,此 4 种尿微量蛋白均是早期诊断 DN 的指标,联合检测可以判断肾脏受损部位和损伤程度,对于 DN 的早期发现、及时治疗有一定临床价值。

参考文献

[1] 贝政平.32000 个内科疾病诊断标准[M].北京:科技出版社,1996:11,861.
[2] 陆再英,钟南山.内科学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2007:813.
[3] Halimi JM, Hadjadj S, Aboyans V, et al. Microalbuminuria and urinary albumin excretion: clinical practice guidelines[J]. Nephrol Ther, 2007, 3(6): 384-391.
[4] 吴学飞,巢国祥,杨立坤.尿微量清蛋白的测定及其临床意义[J].临床和实验医学杂志,2008,7(12):7.
[5] 谢祥鳌.几种检测肾小管功能的方法及评价册[J].中国实用儿科杂志,2003,18(8):451-454.
[6] 喻飞,王佑清,周本霞,等.散射比浊法(下转第 1470 页)

表 2 比较儿童组各年龄段大便隐血阳性、阴性

年龄	大便隐血		合计	阳性率(%)
	阳性	阴性		
0~1 岁	46	160	206	22.33
1~3 岁	79	168	247	31.98
3~6 岁	7	29	36	19.44

注:3 组间两两比较, $\chi^2=6.11,P<0.05$ 。

表 3 大便隐血阳性标本镜检结果

组别	红细胞(个/HP)				
	—(0~1)	±(1~5)	+(5~10)	++(20~40)	+++(>40)
儿童组	13	12	37	67	3
成人组	0	11	1	2	3

注:儿童组与成人组比较, $P<0.05$ 。

3 讨 论

小儿消化道具有其独特的解剖生理特点,导致了儿童腹泻的发生率明显高于成人。小儿消化系统发育不成熟,肠黏膜肌层发育差,肠系膜柔软而长,肠壁厚、通透性高,屏障功能差;其次婴儿时期神经、内分泌、循环、肝、肾功能发育不成熟,容易发生消化道功能紊乱;机体防御机制差,小儿胃酸偏低,胃排空较快,对进入胃内的细菌杀灭能力较弱,血清免疫球蛋白(尤其是 IgM、IgA)和胃肠道分泌型 IgA 均较低;肠道正常菌群脆弱,易受许多内外界因素(如改变饮食使肠道内环境改变,滥用抗生素等)影响而致菌群失调引起消化功能紊乱^[1]。研究发现,小儿腹泻的病原学分析中,感染性腹泻占 87.1%,主要以轮状病毒为主,占 65.9%,其次是细菌、腺病毒、真菌、寄生虫;非感染性腹泻占 12.9%,主要以糖原性腹泻和抗生素相关性腹泻为主^[2]。

在此次研究中,腹泻患儿有 368 例,大便性状呈稀糊状约占 75.3%。但如果存在大便隐血试验呈阳性,则不能仅简单的以大便性状的改变对小儿腹泻进行诊断治疗。小儿大便潜血阳性即提示有消化道出血的存在,将消化道出血按照解剖学可划分为上消化道出血和下消化道出血。万盛华等^[3]报道了 390 例小儿消化道出血的原因,其中,上消化道出血最常见原因为胃溃疡及十二指肠球部溃疡(43.1%);下消化道出血最常见原因为肠套叠(48.2%)。Houben 等^[4]回顾了分析了香港 10 年内 79 例因上消化道出血住院儿童的原因,经消化内镜证实,十二指肠溃疡是上消化道出血最常见原因,为 75%,其次是胃

溃疡,为 10.5%。小儿消化道出血的原因与发病年龄密切相关。新生儿时期常见病因有新生儿出血性疾病(血液系统疾病、新生儿自然出血症)、消化道血管畸形、坏死性小肠结肠炎等;婴幼儿常见的是肠套叠、畸形坏死性小肠炎、肠息肉、肠憩室、肠重复畸形、食道裂孔疝;学龄前儿童以肠息肉、门脉高压食道胃底静脉曲张、肠憩室多见;学龄期儿童除具有学龄前期儿童类似的疾病外,还有消化道溃疡、过敏性紫癜、慢性结肠炎^[5]。小儿消化道出血病因很多,据统计约 50%为消化道局部病变所致,10%~20%为全身疾病的局部表现,另 30%左右病因不易明确。近年来随着消化内镜^[6]、选择性腹腔动脉造影^[7]和核素扫描^[8]等技术的开展和应用对引起小儿消化道出血的病因诊断率明显提高,治疗效果也得到显著改善。

因此小儿腹泻出现大便隐血检测呈阳性时,应及时与影像学、病原学检测结果相结合查找病因,进行准确治疗。

参考文献

[1] 杨锡强,易著文. 儿科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社,2003:275.

[2] 郑玉强,张鹏辉,刘岚,等. 婴幼儿腹泻的病原学分析[J]. 重庆医学,2010,39(7):844-846.

[3] 万盛华,朱庆雄,李香莲. 小儿消化道出血 390 例临床分析[J]. 江西医学院学报,2005,45(3):185.

[4] Houben CH, Chiu PW, Lau JY, et al. Duodenal ulcers dominate acute upper gastrointestinal tract bleeding in childhood: A 10-year experience from Hong Kong[J]. J Dig Dis, 2008, 9(4):199-203.

[5] Vinton NE. Gastrointestinal bleeding in infancy and childhood[J]. Gastroenterol Clin North Am, 1994, 23(1):93-122.

[6] 孟繁萍,杨晓丽,裴惠兰. 消化内镜下诊治小儿上消化道出血 60 例[J]. 中华临床医学研究杂志,2007,5(6):721-721.

[7] 余健,刘雪梅. 选择性动脉造影诊断儿童小肠血管病变合并出血[J]. 中华儿科杂志,2000,5(38):322-323.

[8] 赵瑞芳,曾纪骅,季志英,等. 核素扫描诊断小儿消化道出血的临床研究[J]. 中华儿科杂志,2004,42(6):469-470.

(收稿日期:2011-01-11)

(上接第 1468 页)

检测尿微量清蛋白对糖尿病早期肾损害的价值[J]. 中国实验诊断学,2010,14(7):1116-1117.

[7] 欧阳涓,姜锐. 肾脏的损伤性诊断[J]. 中华检验医学杂志,2005,28(8):877-879.

[8] 杨析韬,刘华. 糖基化终产物受体基因 G1704T 多态性与糖尿病肾病相关性的研究[J]. 中华糖尿病杂志,2008,16

(1):21-22.

[9] 张晓鸣,杜国有. 尿微量清蛋白、α1-微球蛋白、转铁蛋白、N-乙酰-B-D 氨基葡萄糖苷酶检测对糖尿病肾病早期诊断的探讨[J]. 右江民族医学院学报,2003,2(3):170-171.

(收稿日期:2011-03-09)