

disease[J]. Transfusion, 2002, 42: 1537-1546.

[26] 张艳, 刘孟黎, 刘晟, 等. 母体血清 IgG 亚型含量与新生儿溶血病的关联[J]. 临床输血与检验, 2006, 8(1): 29-31.

[27] Wu Q, Zhang Y, Liu M, et al. Correlation of Fc(gamma)RIIa(CD32) Polymorphism and IgG antibody subclasses in hemolytic disease of newborn[J]. Neonatology, 2009, 96: 1-5.

(收稿日期: 2012-06-22 修回日期: 2012-11-18)

NAG α₁-MG β₂-MG hs-CRP 对早期肾损害诊断的研究进展

刘 丹¹, 刘 艳²综述, 黄泽智²审校 (1. 湖南省邵阳市疾病预防控制中心 422000; 2. 邵阳医学高等专科学校 422000)

【关键词】 肾损害; 微球蛋白; 高敏 C 反应蛋白
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 02. 036 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)02-0202-03

近年来, 各种肾损害继而出现慢性肾功能不全的患者呈逐年增多趋势, 因此寻找早期诊断肾损害的指标在临床工作中显得尤为重要。大量的研究表明, 早期肾损害有相当一部分主要表现为肾小管的损害, 此时血清中肌酐、尿素氮、尿酸等评价肾功能的传统指标并未明显升高, 这些指标都属中晚期指标, 且受多种因素影响, 当这些指标出现异常时, 已经是肾功能损伤比较明显, 甚至是不可逆阶段。因而, 寻找其他更敏感的指标来提高早期肾损害的检出率就显得尤为重要。本文就可应用于诊断早期肾损害的尿 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、α₁-微球蛋白(α₁-MG)、β₂-微球蛋白(β₂-MG)、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)4 项指标的国内外研究进展做一综述。

1 NAG 对早期肾损害的诊断价值

NAG 是广泛分布于各种细胞溶酶体中的大分子酸性水解酶(相对分子质量 140×10³), 近端肾小管上皮细胞中含量丰富, 不能由肾小球滤过, 当肾近曲小管受损时尿 NAG 显著升高。研究表明糖尿病肾病(DN)患者在肾小球损伤前, 部分患者已发生肾小管损伤, 运动模型也提示, DN 病理过程中肾小管基底膜和肾小管同时受损^[1]。张晓青等^[2]研究认为尿 NAG 活性升高原因可能基于以下两点: (1) 当肾细胞变性、坏死时, 将溶酶体内的酶释放至尿中; (2) 蛋白质自肾小球滤过增多时, 在近曲小管重吸收, 激活溶酶体酶致尿中排泄增多。因此当肾近曲小管细胞受损或滤过压增高时, NAG 活性显著升高或因滤过膜负电荷减少和裂孔变化, 尿 NAG 水平明显升高, 尿中 NAG 含量远远高于血肌酐和尿素氮, 且改变远早于尿蛋白及肾功能异常的变化, 可用来评价肾脏病进展早期的近曲小管上皮细胞的损害, 作为反映肾小管损害敏感、特异的指标, 尿 NAG 比尿清蛋白可能有更早的预测价值^[3-4], 尿 NAG 酶是近曲小管活动性损伤早期诊断的灵敏指标, 可作为肾小管受损的早期诊断指标^[5]。

2 α₁-MG、β₂-MG 对早期肾损害的诊断价值

α₁-MG 与 β₂-MG 均为小分子蛋白质, α₁-MG 相对分子质量为 26×10³, β₂-MG 相对分子质量为 11.8×10³, 二者都能自由通过肾小球, 在肾小管中几乎全部被重吸收并降解, 健康人尿中几乎不含 α₁-MG 和 β₂-MG, 当肾小管发生病变时, 则不能很好地被重吸收, 因此连续测定血、尿中 α₁-MG 和 β₂-MG 浓度是诊断和评价肾小管损伤或恢复的灵敏指标, 二者在原发性肾脏疾病、糖尿病肾病、高血压肾病、风湿性疾病侵犯肾脏、动态观察及早期肾移植排异反应、监测金属及药物肾毒性等方面

均具有重要的临床诊断意义^[6-7]。研究表明糖尿病患者尿清蛋白尚在正常水平时, 尿 α₁-MG 水平已有升高, 其升高早于微量蛋白尿的出现; 还早于 β₂-MG, 且在尿中含量稳定, 不易受尿 pH 影响, 因此尿 α₁-MG 是筛查糖尿病早期肾小管功能损害的高敏感指标。陈燕等^[8]用速率散射比浊法检测分析 102 例不同病程糖尿病患者及 50 例健康对照者尿蛋白定性及尿微量蛋白, 糖尿病组尿蛋白定性及尿微量蛋白测定结果均明显高于健康对照组, 糖尿病组尿蛋白定性阳性率只有 22.5% 而尿微量清蛋白和尿 α₁-MG 联合检测总阳性率为 75.5%; 尿蛋白定性和尿微量清蛋白、尿 α₁-MG 联合检测时, 102 例糖尿病者尿蛋白定性阴性者中有 51% 微量清蛋白(MA)或尿 α₁-MG 阳性, 尿 MA 和 α₁-MG 联合检测能够提高 DM 早期肾损伤的检出率, 可以减少 DM 早期肾病的漏诊, 随糖尿病病程的延长, 尿蛋白定性、尿 MA 和尿 α₁-MG 阳性率不断增加, 其检测值不断增高, 而尿 β₂-MG 检测对糖尿病早期肾损伤的敏感性低于 MA 和 α₁-MG, 尿 β₂-MG 增多主要反映近端肾小管重吸收功能受损。

严瑞华和徐秀^[9]研究表明血、尿 α₁-MG 在轻度高血压时就有显著性升高, 中、重度高血压时升高更明显, 而在血肌酐测定时, 这种差别只是在中度高血压时才出现, 且这种差别也不如上述明显。说明血、尿 α₁-MG 较血肌酐对肾功能受损有早期诊断意义, 有利于发现肌酐盲区, 当血肌酐尚在正常范围时, 血、尿 α₁-MG 已出现异常, 肾功能损害与年龄无关, 与血压水平有关, 随着血压水平的升高, 肾功能储备逐渐降低, 至血压近 105 mm Hg 以上时, 肾功能出现明显损害。临界高血压时, 肾脏无明显损害, 轻度高血压时, 肾小球、肾小管已受到损害, 证明血、尿 α₁-MG 对高血压病肾损害有早期诊断价值, 血、尿 α₁-MG 浓度是反映肾小球滤过率或肾小管功能的一项敏感而可靠的指标。贺贵贵等^[10]检测了 780 例原发性肾脏疾病患者的血、尿 α₁-MG, 并对其中 375 例进行肾脏穿刺肾组织病理学检查, 证明血、尿 α₁-MG 水平不仅随着肾功能的恶化逐步升高, 在反映肾脏病理改变方面也具有高度敏感性。随着肾脏疾病研究的不断深入, 肾小管间质的病变程度日益引起临床的关注, 其损害的严重程度直接与肾脏病变的发展速度和预后密切相关, 甚至超过原肾小球或肾血管病变本身, 而尿 α₁-MG 水平不仅反映肾小管的重吸收功能, 还能从侧面反映肾小管间质病理改变的严重程度, 其临床前景值得期待。Jung 等^[11]研究显示接触镉的工人尿 α₁-MG 增高明显, 可作为早期发现镉所致

肾损害的指标,提示定期检测尿 α_1 -MG 有利于预防肾毒性药物使用时肾功能损害的发生和发展。潘涛和肖志辉^[12]研究显示窒息后导致肾损伤的部位首先是肾小管,尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、NAG 可作为反映肾损害的敏感指标, α_1 -MG、 β_2 -MG 在窒息新生儿病例中检测阳性率均明显高于血 BUN、Cr,均可以作为新生儿窒息肾脏损害早期的判断指标。

肾小管对 α_1 -MG 重吸收障碍早于 β_2 -MG,当发生糖尿病病隐性肾病及高血压肾病时, β_2 -MG、 α_1 -MG 均升高,其升高幅度与肾功能受损程度相关。谭珩和狄伟南^[13]采用散射比浊法和放免法分别检测 60 例 2 型糖尿病患者和 30 例健康体检人员的尿 α_1 -MG 和 β_2 -MG 的含量,证明早期糖尿病肾病患者尿 α_1 -MG、 β_2 -MG 显著高于健康对照人员及无肾损害的糖尿病患者,糖尿病肾病早期已有肾小管间质的损害,尿 α_1 -MG 及 β_2 -MG 是反映早期糖尿病肾小管间质损害的敏感指标。

吴红梅等^[14]对 30 例丙型肝炎病毒慢性感染者进行了尿 TF、mALB、 α_1 -MG、NAG 检测。检测结果显示,慢性丙型肝炎患者尿 α_1 -MG、NAG 均显著高于健康对照组。在实验中有 43.3% 的慢性丙型肝炎尿蛋白阴性的患者尿 α_1 -MG、NAG 阳性,说明慢性丙型肝炎患者中有部分患者有不同程度的肾小管早期损伤,且 α_1 -MG、NAG 的变化呈正相关,表明慢性丙型肝炎患者在肾小管损伤方面 α_1 -MG 和 NAG 是很好的一对指标。

测定血浆及尿液中 β_2 -MG 含量对肾脏疾病的鉴别诊断、病情估计及预后判断都能提供有价值的信息。当肾小球滤过和肾小管重吸收功能改变时,可引起血和尿中 β_2 -MG 的改变。当肾小球滤过功能亢进时,血液中 β_2 -MG 含量下降,当肾小球滤过功能减退时,血液中 β_2 -MG 升高,当近曲小管重吸收功能减退时,尿 β_2 -MG 升高。测定血浆中 β_2 -MG 水平比检测血清肌酐水平用于评价肾功能更加灵敏,血浆中 β_2 -MG 水平升高,可反映肾小球滤过功能受损或滤过负荷增加的情况,而尿液中 β_2 -MG 含量增高则提示肾小管损害或滤过负荷增加;若血浆中 β_2 -MG 水平升高而尿液中 β_2 -MG 含量正常,则主要由肾小球滤过功能下降所致,常见于急慢性肾炎、肾衰竭等;若血浆中 β_2 -MG 含量正常而尿液中 β_2 -MG 含量升高,则主要由肾小管重吸收功能受损所致,此时进入尿液中的 β_2 -MG 必然增多,故尿液中 β_2 -MG 测定是诊断肾小管疾病较灵敏且特异的方法。若血浆和尿液中 β_2 -MG 含量均升高,则主要由体内某些部位产生 β_2 -MG 过多或肾小球和肾小管均受到损伤所致。肾移植患者血、尿 β_2 -MG 明显增高,提示机体发生排异反应;肾移植后连续测定 β_2 -MG 可作为评价肾小球和肾小管功能的敏感指标。糖尿病肾病早期有肾小管功能改变,尿 β_2 -MG 也会升高^[15-17]。陈静和钱芸娟^[18]研究结果表明,血 α_1 -MG 与尿 ALB 相似,可早期提示糖尿病肾脏病变,可能主要反映肾小球滤过功能损害,肌酐清除率(Ccr)下降到 80 L/d,Scr、 β_2 -MG 仍在正常范围时,血 α_1 -MG 已开始升高,认为是由于 α_1 -MG 相对分子质量较大,更易受肾小球滤过膜的影响,即使肾小球滤过率(GFR)轻度下降,血 α_1 -MG 水平即开始升高。而血浆 β_2 -MG 和血 Alb 水平只在临床肾病组才出现明显改变,血浆 β_2 -MG 与血 Scr 的相关性极高而与尿 Alb 相关性较低,提示血浆 β_2 -MG 并不能有效反映肾脏的早期病变,可能与其相对分子质量较小,只有在肾小球滤过膜损害较严重时才出现滤过障碍有关,尿 α_1 -MG 和尿 β_2 -MG 在临床肾病组和微量蛋白尿组均明显高于正常蛋白尿组,但在两组间并无明显差别,其中尿 α_1 -MG 与尿 Alb、血 α_1 -MG 及血 Scr 的相关性都较低,提示两种

尿 MG 尤其是 α_1 -MG,在微量清蛋白尿时期即已出现较充分的改变,有助于早期观察肾小管重吸收障碍或肾脏 GFR 的增加,但不能很好地反映病变的进展,与 β_2 -MG 相比,测定血、尿 α_1 -MG,比较其变化差异,可能更有助于糖尿病肾病的早期诊断,并一定程度上判别肾小球和肾小管损害。

3 hs-CRP 对早期肾损害的诊断价值

CRP 是急性时相蛋白,用超敏的方法测出较低浓度的 CRP 即为 hs-CRP,是机体在受到损伤或者严重刺激后,由肝脏合成并分泌的一种急性炎症反应蛋白,属于机体的重要防御因子,是血管炎症反应更敏感的指标,也是全身炎症的非特异性标志物,当糖尿病早期存在慢性炎症时,肾脏表现为肾小球毛细血管的内皮损伤,基底膜和生理功能减弱,血中 C 反应蛋白也随着升高^[20-22]。陈红涛等^[22]研究证明无论 2 型糖尿病患者尿肾功指标正常与否,与健康对照组比较其血清中 hs-CRP 均明显增高,而 DN 组血清中 hs-CRP 水平明显高于单纯糖尿病,说明 2 型糖尿病患者机体存在一个慢性炎症过程。hs-CRP 是早期肾损伤的敏感标志物,血清 hs-CRP 是糖尿病早期肾损害敏感指标,联合检测对及时准确地诊断糖尿病早期肾损害有重要的临床价值,在诊断 2 型糖尿病患者肾损害中,血清 CysC、hs-CRP 水平是从不同方面反映肾功能状况,CysC 水平与 hs-CRP 水平呈正相关,hs-CRP 水平升高,CysC 水平也升高^[23]。杨曙晖等^[24]研究表明,代谢综合征患者肾功能损害与血清 hs-CRP 在一定范围内呈正相关,当血中 hs-CRP 水平逐渐升高时,心、肾、血管损害罹患率也增加,提示 hs-CRP 水平与代谢综合征各靶器官损害之间密切相关,hs-CRP 参与代谢综合征靶器官的损害,动态监测 hs-CRP 水平的变化,对评价代谢综合征的靶器官损害有实用价值。

4 结 语

上述生物标记物有利于肾损伤的早期诊断,可鉴别肾单位受到的最大的影响,反映肾损伤的改善和恶化,并且均可以快速可靠地测量。但目前肾损伤的早期诊断单一生物标记物均不能同时具有高敏感性和高特异性,进行 NAG、 α_1 -MG、 β_2 -MG、hs-CRP 4 项生物标记物的联合检测对早期肾损害诊断的研究显得十分必要。

参考文献

- [1] 黄国良,林芬,刘小莺,等.尿 α_1 -微球蛋白测定早期诊断老年糖尿病肾病肾小管间质损害[J].中国老年学杂志,2000,11(20):342-343.
- [2] 张晓青,宗成国,栾旭华,等.尿 mAlb/Cr、NAG、LAP 检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J].中国现代医学杂志,2009,19(1):122-123.
- [3] 朱立华.肾脏疾病的生化、免疫检测技术进展[J].中华检验医学杂志,2002,25(5):306-308.
- [4] Martin P, Hampton KK, Walton C, et al. Microproteinuria in type 2 diabetes mellitus from diagnosis[J]. Diabet Med, 1990, 7(2):315-318.
- [5] 赵凯,丁鸿娟,徐吉成. α_1 -微球蛋白的生物学特性与临床应用[J].河北医药,2006,28(10):984-986.
- [6] 高志明,贾美枝.血尿 β_2 -微球蛋白含量与肾脏疾病的关系[J].包头医学院学报,2001,17(4):370-371.
- [7] 施文强.尿微量蛋白测定在儿童过敏性紫癜早期肾损伤中的意义[J].中华医院感染学杂志,2012,22(8):1755-

- 1756.
- [8] 陈燕,赵敏,张家红,等.尿微量蛋白检查对糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J].中华检验医学杂志,2003,26(9):562-564.
- [9] 严瑞华,徐秀.血尿 α_1 -微球蛋白与高血压病早期肾损害的关系[J].临床荟萃,2000,15(21):988.
- [10] 贺发贵,马路,单福军,等.血、尿 α_1 -MG 微球蛋白测定在原发性肾脏病中的诊断意义[J].华北国防医药,2002,14(3):240-241.
- [11] Jung K, Pergande M, Graubaum HJ, et al. Urinary proteins and enzymes as early indicators of renal d3 function in chronic exposure to cadmium[J]. Clin Chem, 1993, 39(5):757-765.
- [12] 潘涛,肖志辉.窒息新生儿尿微量蛋白和血 BUN、Cr 的检测和临床意义[J].中华全科医学,2010,8(10):1232-1233.
- [13] 谭玥,狄伟南.检测尿 α_1 -MG、 β_2 -MG 对早期糖尿病肾病肾小管间质损害的初步研究[J].中华医学实践杂志,2006,6(11):1238-1239.
- [14] 吴红梅,乌云,刘宇平.四指标联合检测对慢性丙型肝炎患者早期肾损害诊断的价值[J].医学研究杂志,2008,37(3):77-80.
- [15] 袁笑萍,郁金声,李成江,等.112 例中青年及老年人血、尿 β_2 -微球蛋白的含量测定[J].浙江医科大学学报,2009,34(4):74.
- [16] 赵丽娟,刘玉和,朱卫东.87 例老年人血清 β_2 -微球蛋白放射免疫测定结果分析[J].海南医学,2002,16(7):28.
- [17] 陈燕,赵敏,张家红,等.尿微量蛋白检查对糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J].中华检验医学杂志,2003,26(9):562-564.
- [18] 陈静,钱芸娟.血及尿 α_1 与 β_2 -微球蛋白在糖尿病肾脏病变早期诊断中的作用比较[J].广东医学,2003,24(9):958-959.
- [19] 李毅,邓小援,许建玲.老年糖尿病血尿酸水平的相关研究[J].中国现代药物应用,2009,3(18):73.
- [20] 关邵晨.北京城乡老年人群代谢综合征的现况调查[J].中国老年医学杂志,2006,3(25):219-221.
- [21] 谢扬,饶邦复.代谢综合征的防治[J].现代医药卫生,2009,25(2):161-163.
- [22] 陈红涛,伍绍东,刘道利.胱抑素 C 与超敏 C 反应蛋白联合检测 2 型糖尿病早期肾损害的临床价值[J].中国实用医药,2009,4(30):19-20.
- [23] 高勇,邓庆梅,唐振华.2 型糖尿病患者血清 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 与血管病变的关系[J].蚌埠医学院学报,2006,31(3):298.
- [24] 杨曙晖,唐小玲,谢培文.血清高敏 C 反应蛋白与代谢综合征患者早期肾脏损伤相关性分析[J].现代预防医学,2011,38(12):211-213.

(收稿日期:2012-06-09 修回日期:2012-11-29)

D-二聚体的临床应用

孙学青,韩景银 综述,刘兆军 审校(山东省东营市人民医院检验科 257091)

【关键词】 D-二聚体; 弥散性血管内凝血; 肺栓塞

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2013.02.037 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2013)02-0204-02

D-二聚体(D-dimer, D-D)是一种简便、快速、灵敏度高的检验项目,是临床鉴别原发性和继发性纤溶亢进及进行溶栓治疗监测的重要指标。其检测方法有胶乳凝集法、酶联免疫吸附法、荧光抗体法、免疫金标法^[1]。在凝血级联反应过程的后期,可溶性纤维蛋白多聚体经凝血因子 X Ⅲ α 交联和钙离子作用后形成不溶性纤维蛋白凝血块(血栓),并引发纤维蛋白溶解系统的继发性功能亢进,在纤溶酶水解交联纤维蛋白的过程中产生 D-二聚体,因此 D-二聚体水平的增高提示机体内存在血栓形成和继发性纤溶亢进。近年来,D-二聚体检测逐渐拓展到更多领域,尽管其诊断特异性不高,但该实验所具有的高度敏感性和极佳的阴性预测能力使其在许多疾病中,特别是在血栓形成(高凝状态)、肝脏疾病和恶性肿瘤等疾病的鉴别诊断和治疗监测方面具有较好的应用效果^[2]。长期以来的研究多集中于 D-二聚体在静脉血栓、弥散性血管内凝血(DIC)等方面的鉴别诊断,对于其监测动脉血栓风险的研究不多。近年来的一些研究显示,在心脑血管疾病领域,D-二聚体水平的异常也颇具价值^[3]。

1 D-二聚体在肺栓塞中的应用

多年来,在国内外临床对肺栓塞的诊断中,D-二聚体通常被最先用于患者肺栓塞风险的评估之中,且被认为具有临床价

值。Eng 等^[4]对 446 例接受计算机断层肺血管造影患者进行的肺栓塞患者的筛选是适合的,临床医生对于 D-二聚体检测的应用优先于计算机断层肺血管造影检查。目前,临床的基本共识是 D-二聚体由于具有高度敏感性和良好的阴性预期,对于排除肺栓塞颇具价值。Corwin 等^[5]认为 D-二聚体在肺栓塞诊断中具有很高的敏感度(95%)和极佳的阴性预测值(99%)。国内的研究也认为 D-二聚体作为首选筛选试验,其阴性结果可 100%排除肺栓塞,但在任何情况下测定值大于 500 $\mu\text{g/L}$ 都不能作为急性肺栓塞的确诊依据,应结合其他一些检查加以诊断^[6]。

2 D-二聚体在 DIC 中的应用

DIC 是多种致病因素导致血液在微血管内凝固,形成弥漫性微血栓,凝血因子被大量消耗并激发纤溶亢进,引起全身出血的综合征。研究显示,DIC 患者 D-二聚体显著增高,其敏感性可达 97%~100%,与以往的诊断指标如血浆蛋白 C(PC)、纤维蛋白原、纤维蛋白降解产物(FDP)等相比较,D-二聚体是惟一直接反映凝血酶和纤溶酶生成的理想指标^[7]。一般认为 D-二聚体大于 0.5 mg/L 时对 DIC 有诊断意义,D-二聚体的定量检测可以用于 DIC 疗效的判断和预后监测^[8]。动态监测 D-二聚体对早期发现危重患者 DIC,尤其是高凝期,并及时阻断