

尿 α_1 微球蛋白和 β_2 微球蛋白对 2~4 期慢性肾病患者诊断价值*

向代军¹, 张洪瑞^{1,2}, 白洁¹, 王璐¹, 马飞¹, 彭文红¹, 马骏龙¹, 王成彬^{1△} (1. 解放军总医院临床检验科, 北京 100853; 2. 温州医科大学生命检验学院, 浙江温州 325000)

【摘要】目的 探讨尿 α_1 、 β_2 微球蛋白在 2~4 期慢性肾病患者中诊断价值。**方法** 解放军总医院 2011 年 12 月至 2013 年 5 月肾内科的 134 例住院患者和 50 例健康体检者的尿 α_1 、 β_2 微球蛋白和其他肾功能指标进行检测分析, 采用 MDRD 公式进行肾小球滤过率计算。**结果** 慢性肾病组尿 α_1 、 β_2 微球蛋白水平明显高于健康对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。2~4 期慢性肾病患者中尿 α_1 、 β_2 微球蛋白结果呈明显升高趋势, 其差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。尿 α_1 、 β_2 微球蛋白在 3a 和 3b 期中结果有明显差异, 3a 期尿 α_1 微球蛋白 (20.00 ± 18.9) mg/L、3b 期 (40.5 ± 28.5) mg/L; 3a 期 β_2 微球蛋白 (4.1 ± 4.0) mg/L、3b 期 (10.0 ± 8.7) mg/L。相关分析显示, 尿 α_1 、 β_2 微球蛋白与肌酐呈显著正相关, 与 eGFR 呈显著负相关。**结论** 尿 α_1 、 β_2 微球蛋白是用于评价慢性肾脏疾病肾功能较好的实验室指标。

【关键词】 尿 α_1 微球蛋白; 尿 β_2 微球蛋白; 慢性肾病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.08.002 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)08-1011-02

Value of urine α_1 microglobulin and β_2 microglobulin for the diagnosis of stage 2-4 chronic kidney disease*

XIANG Dai-jun¹, ZHANG Hong-rui^{1,2}, BAI Jie¹, WANG Lu¹, MA Fei¹, PENG Wen-hong¹, MA Jun-long¹, WANG Cheng-bin^{1△} (1. Department of Clinical Laboratory, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. School of Laboratory Medicine and Life Science, Wenzhou Medical University, Wenzhou, Zhejiang 325000, China)

【Abstract】Objective To explore the value of urine α_1 microglobulin and β_2 microglobulin for the diagnosis of stage 2-4 chronic kidney disease (CKD). **Methods** Urine α_1 microglobulin, β_2 microglobulin and the other indicator related to kidney function were analyzed in 134 patients with CKD (CKD group) and 50 healthy subjects (control group) from December 2011 to May 2013. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated by using the modified Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. **Results** Levels of urine α_1 microglobulin and β_2 microglobulin in CKD group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). Levels of urine α_1 microglobulin and β_2 microglobulin were increased with the elevation of disease stages of CKD from stage 2 to stage 4. Levels of urine α_1 microglobulin were (20.00 ± 18.9) mg/L in stage 3a and (40.5 ± 28.5) mg/L in stage 3b, and levels of urine β_2 microglobulin were (4.1 ± 4.0) mg/L in stage 3a and (10.0 ± 8.7) mg/L in stage 3b, the differences between the two groups were significant. Correlation analysis indicated that levels of urine α_1 microglobulin and β_2 microglobulin were positively correlated with to creatinine, negatively correlated with eGFR. **Conclusion** Urine α_1 microglobulin and β_2 microglobulin might be useful indicators for the assessment of renal damage in patients with CKD.

【Key words】 urine α_1 microglobulin; urine β_2 microglobulin; chronic kidney disease

慢性肾脏疾病 (CKD) 已经成为全球性公共卫生问题, 肾功能下降患者有着更高的心血管疾病发生率和病死率^[1]。慢性肾病可以进行性进展至终末期肾病 (ESRD), 需要进行肾脏置换术治疗。对肾功能下降患者的早期监测、及时对症治疗, 可有效防止慢性肾病的进行性发展和不良结局的发生^[2]。由于缺少肾功能损伤的早期标志物, 肾功能受损早期的及时治疗困难。一般认为, 肌酐对肾小球滤过率减低的判断滞后, 因此其对肾功能受损的判断能力有限^[3]。尿蛋白检测是肾功能损伤的诊断标志物, 小相对分子质量蛋白, 如 α_1 微球蛋白 (α_1 MG)、 β_2 微球蛋白 (β_2 MG) 被认为是评价肾功能的有效指

标之一^[4]。但多见血 β_2 MG 在糖尿病肾病中的报道, 关于尿 α_1 MG、 β_2 MG 在慢性肾病新分期中的报道少见。本研究检测不同肾病分期中尿 α_1 MG、 β_2 MG 的水平, 评价其在慢性肾病中的诊断价值, 现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择解放军总医院 2011 年 12 月至 2013 年 5 月肾内科的住院患者 136 例为慢性肾病组, 根据美国 KDOQI/KDIGO 2009 年诊断标准, 符合慢性肾病的分期标准。其中男 72 例, 女 64 例, 年龄 20~75 岁, 平均 (43.1 ± 14.3) 岁。记录患者的性别、年龄、住院号、病因及功能诊断、病程、收缩压和舒张

* 基金项目: 国家科技支撑计划项目 (2013BAI17B05); 全军医学科研十二五计划项目 (AWS11Z005-4)。

作者简介: 向代军, 男, 博士, 主管技师, 主要从事临床检验研究。△ 通讯作者, E-mail: wangcb301@126.com。

压、血红蛋白、尿量、肾功能(肌酐和尿素氮)、血清蛋白等项目。血压取患者入院当日平静、卧床所测数值(mm Hg)。血常规及肾功能取患者入院后首次清晨空腹所测数值。健康对照组 50 例,来自解放军总医院体检中心,其中男 26 例,女 24 例。

1.2 仪器与试剂 日本 Sysmex2100 血细胞分析仪进行血常规分析,Roche cobas6000 全自动生化分析仪检测肌酐。使用西门子公司 BN-II 特种蛋白分析仪测定 α_1 MG、 β_2 MG,所用试剂为该公司生产的专用检测试剂,检测方法为免疫散射比浊法。

1.3 尿标本采集 收集肾病患者晨尿 10 mL,放入尿液采集管,1 h 内送检,4 h 内完成尿 α_1 MG、 β_2 MG 的检测。

1.4 CKD 判定标准 CKD 的定义和分期参照 2009 年 NKF-KDOQI/KDIGO 指南来确定。本研究以简化的 MDRD 公式求估计的 GFR(eGFR)。eGFR = $186.3 \times \text{血肌酐(Scr)} - 1.154 \times \text{年龄(Age)} - 0.203 \times 0.742(\text{女性}) \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ [5]。

1.5 慢性肾病患者分期标准 根据最新国际肾病分期规定,按肾小球滤过率大小分为 1~5 期 [6],包括 1 期 $[\text{GFR} \geq 90 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 、2 期 $\text{GFR}: 60 \sim 89 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 、3a 期 $[\text{GFR}: 45 \sim 59 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 、3b 期 $[\text{GFR}:$

$30 \sim 44 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 、4 期 $[\text{GFR}: 15 \sim 29 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 、5 期 $[\text{GFR}: < 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)]$ 。

1.6 统计学处理 Excel 电子表格建立患者病历资料数据库,SPSS15.0 软件包(Chicago, USA)处理数据,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或单向方差分析(one way ANOVA, F 检验),多组间两两比较采用 q 检验(SNK 法)。相关性分析采用 Pearson's 或 Spearman's 试验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料 慢性肾病组年龄 (43.1 ± 14.3) 岁,健康对照组年龄 (42.3 ± 10.3) 岁,年龄、性别构成差异无统计学意义 ($P < 0.05$)。慢性肾病组尿 α_1 MG、 β_2 MG 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。慢性肾病组 eGFR 水平明显低于健康对照组,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 1。

2.2 慢性肾病患者 2~4 期的肾功能指标结果 在新分期 2~4 期慢性肾病患者肾小球滤过率越低,尿 α_1 MG、 β_2 MG 结果越高,其差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	男/女	年龄(岁)	尿 α_1 MG(mg/L)	尿 β_2 MG(mg/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)	eGFR[mL/(min · 1.73 m ²)]
慢性肾病组	64/72	43.1±14.3	37.5±33.0 ^a	10.6±8.0 ^a	248.6±74.3 ^a	50.5±18.5 ^a
健康对照组	26/24	42.3±10.3	15.6±44.0	0.2±106.0	70.3±15.3	102.3±17.5

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.01$ 。

表 2 慢性肾病患者肾功能指标结果($\bar{x} \pm s$)

分期	<i>n</i>	Scr [mL/(min · 1.73 m ²)]	eGFR ($\mu\text{mol/L}$)	Urea [mL/(min · 1.73 m ²)]	尿 α_1 MG (mg/L)	尿 β_2 MG (mg/L)
2	55	89.6±16.3	78.4±11.8	5.8±1.9	19.0±12.0	1.1±2.0
3a	25	125.2±17.1	54.8±7.8	7.7±2.9	20.0±18.9	4.1±4.0
3b	30	166.4±36.6	38.9±7.6	10.5±5.5	40.5±28.5	10.0±8.7
4	34	235.0±58.4	25.4±5.9	13.4±5.9	53.0±24.0	20.0±15.0

2.3 相关性分析 Pearson 相关分析显示,尿 α_1 MG 与肌酐呈正相关($r = 0.642, P < 0.01$),尿 α_1 MG 与 eGFR 呈负相关($r = -0.55, P < 0.01$); β_2 MG 与肌酐呈正相关($r = 0.683, P < 0.01$), β_2 MG 与 eGFR 呈负相关($r = -0.63, P < 0.01$);尿 α_1 MG 与 β_2 MG 呈正相关($r = 0.85, P < 0.01$)。

3 讨 论

有研究认为,小相对分子质量蛋白 α_1 MG、 β_2 MG 有望替代肌酐成为肾功能损伤判断的指标 [7]。本研究测定尿 α_1 MG、 β_2 MG 在国际肾病新分期 2~4 期的水平,结果显示两者在 2~4 期中有明显的升高趋势,对慢性肾病分期有一定的判断价值。

新的国际肾病分期将以往的 3 期肾病分为 3a 和 3b 期。本研究中尿 α_1 MG、 β_2 MG 在 3a 和 3b 期中结果有明显差异 [3a 期尿 α_1 MG $(20.0 \pm 18.9) \text{ mg/L}$ 、3b 期 $(40.5 \pm 28.5) \text{ mg/L}$; 3a 期 β_2 MG $(4.1 \pm 4.0) \text{ mg/L}$ 、3b 期 $(10.0 \pm 8.7) \text{ mg/L}$],提示对慢性肾病 3a 和 3b 期有一定的判断作用。研究表明,3a 和 3b 期的划分有显著的疾病预后相关性,进入 3b 期慢性肾病患者发生心血管疾病、终末期肾病及死亡风险概率较高,对 3a 期肾

病患者采取及时的对症治疗措施,有利于阻止患者不良事件的发生,有积极的临床意义 [8-10]。另外,相关性分析显示,尿 α_1 MG、 β_2 MG 与血肌酐呈显著相关性,与 eGFR 呈显著负相关,说明尿 α_1 MG、 β_2 MG 对慢性肾病诊断有较好的诊断价值。

尿 α_1 MG、 β_2 MG 相对分子质量在 $(10 \sim 25) \times 10^3$,被重吸收后在肾小管降解,其血浆浓度随 GFR 的降低而增高。小相对分子质量蛋白分子与肌酐比较,不易受年龄、性别、体质量的影响,因此选择小相对分子质量蛋白质包括 α_1 MG、 β_2 MG 等,判断肾小球滤过率的损害,较血肌酐指标有更高的灵敏性 [11]。尿小相对分子质量蛋白质可用于检测 GFR 减低。首先,随 GFR 的减少,小相对分子质量蛋白质的进行性增加,会导致单个肾单位对小相对分子质量蛋白质的滤过负担增加,这种滤过负担的增加对肾单位而言可能是非均匀性的。其二,小相对分子质量蛋白在近曲小管重吸收是通过饱和途径进行的,在正常 GFR 和正常血清小相对分子质量浓度的肾病患者中,尿中小相对分子质量蛋白是不会出现的。在不同肾单位中,最大肾小管的重吸收能力也是不均一的,这也是影响(下转第 1015 页)

参考文献

[1] 冯亚群,胡祥华,梁亚勇.联合检测降钙素原和超敏 C 反应蛋白对新生儿败血症早期诊断的临床价值[J].实用医学杂志,2010,26(9):1582-1584.

[2] Mathew B,Roy D D,Kumar TV. The use of procalcitonin as a marker of sepsis in children[J]. J Clin Diagn Res, 2013,7(2):305-307.

[3] 呼新建.降钙素原的研究进展[J].医学综述,2010,16(12):1795-1797.

[4] Assicot M,Gendrel D,Carsin H,et al. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection [J]. Lancet,1993,341(8844):515-518.

[5] 马明洲,张铮,秦海东,等.动态监测血清降钙素原在短程抗菌治疗策略中的临床价值[J].实用医学杂志,2010,26(7):1168-1170.

[6] 任碧琼,刘丰伟,贺军宇.动态观察血清降钙素原、总胆固醇及全血白细胞总数在急性创伤患者感染诊治中的作用[J].临床检验杂志,2010,28(6):478-479.

[7] 邹国英,任碧琼,徐飞,等.革兰阴性菌感染患者降钙素原的测定[J].国际检验医学杂志,2010,31(5):494-495.

[8] 崔赛男,谷丽.降钙素原用于新生儿感染诊断的临床价值[J].世界临床药物,2010,31(6):351-354.

[9] 刘云峰,童笑梅,郑方圆,等.早产儿生后早期血清降钙素原生理变化规律的研究[J].中国当代儿科杂志,2013,15

(2):81-84.

[10] Tulek B,Koylu H,Kanat F,et al. Serum C-reactive protein and procalcitonin levels in non-small cell lung Cancer patients[J]. Contemp Oncol,2013,17(1):68-72.

[11] Freyne B,Divilley R,Kissoon-Harrison G,et al. Field testing the utility of procalcitonin and the acute infantile observation score in febrile infants 6 to 36 months old presenting to the pediatric emergency department with no obvious focus of infection[J]. Clin Pediatr (Phila), 2013,52(6):503-506.

[12] 李光富,胡孝彬,王诗涛.降钙素原在儿童感染性疾病中的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2012,33(22):2797-2798.

[13] 许蔓春,马恒颢,任广立,等.血清降钙素原水平监测对指导新生儿细菌感染抗菌疗程的意义[J].国际检验医学杂志,2012,33(11):1299-1300.

[14] Hoeboer SH,Groeneveld AB. Changes in circulating procalcitonin versus C-reactive protein in predicting evolution of infectious disease in febrile, critically ill patients[J]. PLoS One,2013,8(6):e65564.

[15] Lee H. Procalcitonin as a biomarker of infectious diseases [J]. Korean J Intern Med,2013,28(3):285-291.

(收稿日期:2013-10-04 修回日期:2013-12-28)

(上接第 1012 页)

GFR 与尿中小相对分子质量蛋白关系的因素之一^[12]。

总之,通过尿 α_1 MG、 β_2 MG 指标在国际新分期 2~4 期慢性肾病患者的检测,提示尿 α_1 MG、 β_2 MG 指标是判断慢性肾病患者肾脏功能有价值的指标。

参考文献

[1] Eddy AA,Neilson EG. Chronic kidney disease progression [J]. J Am Soc Nephrol,2006,17(11):2964-2966.

[2] Phillips AO. The role of renal proximal tubular cells in diabetic nephropathy[J]. Curr Diab Rep,2003,3(6):491-496.

[3] Prigent A. Monitoring renal function and limitations of renal function tests[J]. Semin Nucl Med,2008,38(1):32-46.

[4] Castro AF,Coresh J. CKD surveillance using laboratory data from the population-based National Health and Nutrition Examination Survey(NHANES)[J]. Am J Kidney Dis,2009,53(Suppl 3):46-55.

[5] Earley A,Miskulin D,Lamb EJ,et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization;a systematic review[J]. Ann Intern Med, 2012,156(11):785-795.

[6] Levey AS,de Jong PE,Coresh J,et al. The definition, classification,and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report[J]. Kidney Int,

2011,80(1):17-28.

[7] Donadio C. Serum and urinary markers of early impairment of GFR in chronic kidney disease patients;diagnostic accuracy of urinary β -trace protein[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2010,299(6):1407-1423.

[8] Astor BC,Matsushita K,Gansevoort RT,et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts[J]. Kidney Int,2011,79(12):1331-1340.

[9] Levey AS,Stevens LA,Schmid CH,et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009,150(9):604-612.

[10] Glasscock RJ,Rule AD. The implications of anatomical and functional changes of the aging kidney;with an emphasis on the glomeruli[J]. Kidney Int,2012,82(3):270-277.

[11] Filler G,Priem F,Lepage N,et al. Beta-trace protein,cystatin C, beta (2)-microglobulin, and creatinine compared for detecting impaired glomerular filtration rates in children[J]. Clin Chem,2002,48(5):729-736.

[12] White CA,Akbari A,Doucette S,et al. Estimating GFR using serum beta trace protein;accuracy and validation in kidney transplant and pediatric populations[J]. Kidney Int,2009,76(7):784-791.

(收稿日期:2013-12-16 修回日期:2014-02-10)