

尿液肾功能相关指标检测对早期糖尿病肾病诊断的临床意义

陈 亮(浙江省杭州市萧山区第一人民医院检验科 311200)

【摘要】 目的 探讨尿液肾功能相关指标的联合检测对早期糖尿病肾病(DN)的诊断价值。**方法** 选取萧山区第一人民医院门诊和住院 DN 患者共 286 例,同时选取该院健康体检者 120 例,比较两组的尿微量清蛋白(mAlb)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、胱抑素 C(CysC)之间变化的差异。**结果** ND 组的 mAlb、 β_2 -MG、NAG 和 CysC 与健康对照组比较明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 尿液中的四项指标与 DN 患者的早期肾损害程度密切相关,联合运用这些指标对 DN 患者的早期诊断有重要的临床意义。

【关键词】 糖尿病肾病; 尿微量清蛋白; β_2 -微球蛋白; N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.23.041 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)23-3328-02

糖尿病肾病(DN)在我国的发病率越来越高,是糖尿病(DM)最严重的微血管并发症之一,是导致 DM 患者残疾和死亡的主要病因^[1-2]。其主要的特征为持续的蛋白尿、肾功能进行性减退以及较高的心血管疾病发病率和病死率^[3]。主要是因为肾小球滤过膜和肾小管之间发生结构或功能损伤,形成蛋白尿。现在临床上诊断 DM 患者的肾损伤多根据尿蛋白、肌酐、尿素氮等指标来确定,但这些指标不够灵敏,一旦尿蛋白阳性,患者多处于 DN 2 期以上,已经错过了预防和治疗的最佳时期。早期 DN 的发展是可逆的,若能在早期发现并进行有效的治疗,就能及时控制 DN,阻止 DN 继续发展。尿微量清蛋白(mAlb)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、胱抑素 C(CysC)是发现早期 DN 的敏感指标。本次研究的对象是本院门诊和住院 DN 患者,这类尿液指标的联合检测有助于 DN 的早期治疗和疗效评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院肾损伤的 DN 患者 286 例,其中男 173 例,女 113 例。DM 诊断符合 1999 年世界卫生组织诊断标准,均排除有泌尿系感染,DM 酮症酸中毒,心力衰竭,肾小球肾炎等疾病。同时收集本院健康体检者 120 例作为健康对照组,其中男 58 例,女 62 例,经检查后排除 DM、高血压、泌尿系统感染及其他系统疾患的健康人群。两组的一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 两组一般资料

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
DM 组	286	173/113	46 \pm 7.35	24.67 \pm 3.85
健康对照组	120	58/62	44 \pm 4.61	23.72 \pm 2.43

1.2 方法 收集患者和健康体检者的中段晨尿 10 mL,离心(4 000 r/min)6 min,取上清液待检。采用免疫比浊法测定 β_2 -MG 和 mAlb,胶乳免疫比浊法测定 CysC,MPT-NAG 法测定 NAG。仪器为 Hitachi 7600-310 生化分析仪。

1.3 统计学处理 应用统计学软件 SPSS16.0 分析,各组计量数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料应用 *t* 检验进行统计,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。采用受试者工作曲线(ROC 曲线)分析 mAlb、 β_2 -MG、NAG 和 CysC 四项指标对早期 DN 的诊断价值。

2 结果

2.1 各研究组检测指标比较 DN 组尿 mAlb、 β_2 -MG、NAG 和 CysC 水平明显高于健康对照组($P < 0.05$),见表 2。

2.2 ROC 曲线分析 以各检验指标为检验变量,诊断结果为状态变量作 ROC 曲线分析,ROC 曲线下面积(AUC)越大,鉴别能力越强。尿 mAlb、 β_2 -MG、NAG 和 CysC 诊断 DN 的 AUC 分别是 0.918、0.859、0.932、0.883。见图 1 和表 3。

表 2 两组 mAlb、 β_2 -MG、NAG 和 CysC 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	mAlb(mg/L)	β_2 -MG(mg/L)	CysC(mg/L)	NAG(U/L)
DN 组	45.86 \pm 82.30	0.42 \pm 1.17	0.39 \pm 0.24	1.27 \pm 1.38
健康对照组	0.49 \pm 2.56	0.03 \pm 0.02	0.04 \pm 0.02	0.13 \pm 0.16

表 3 尿 mAlb、 β_2 -MG、NAG 和 CysC 检测诊断 DN 的 ROC 曲线分析

检测指标	面积	标准误	P	95%CI
β_2 -MG	0.859	0.019	0.000	0.821~0.897
mAlb	0.918	0.013	0.000	0.892~0.944
CysC	0.883	0.016	0.000	0.851~0.915
NAG	0.932	0.012	0.000	0.907~0.956

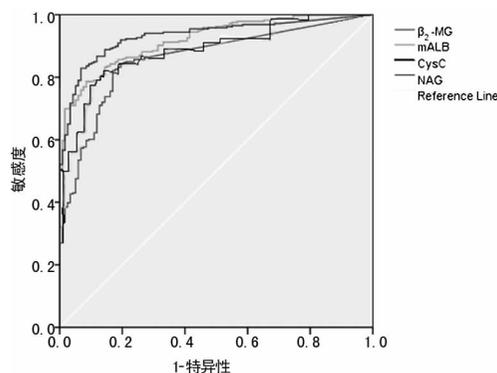


图 1 尿 mAlb、 β_2 -MG、NAG 和 CysC 检测诊断早期 DN 的 ROC 曲线

3 讨论

DM 患者长期高血糖可引起一系列微血管病变,且随着病程延长,微血管病变加重,出现一些并发症,进一步加重体内代谢紊乱。而 DN 是最常见的 DM 微血管并发症之一,主要的发病机制是肾小球滤过膜和肾小管之间发生结构或功能损伤,是导致 DM 患者死亡的主要原因之一^[4]。长期高血糖使非酶糖

酰化速率增加,导致缺氧,血液黏度增高,同时内皮细胞释放内皮素和一氧化氮等血管活性物质使肾小球毛细血管张力改变,进而引起肾血流动力学变化,使肾小球处于高滤过状态并导致肾损害。早期肾损伤往往处于可逆阶段,若错过此阶段,肾损伤将发展到不可逆状态,引发肾衰竭。目前临床上多采用尿蛋白、血肌酐、尿素氮等指标来监测肾功能,由于肾脏的代偿能力较强,这些指标对早期 DN 而言,缺乏灵敏度和特异性。DN 起病隐匿,因此有一相当长的无症状期,早期诊断 DN 可以达到早期干预,延缓 DN 的发展。因此,寻找可靠的早期肾损伤标志物对阻止 DN 进一步发展有重要的意义。

尿 mAlb 的出现是肾脏早期损伤的标志,DM 患者出现 mAlb 尿时,在病理组织学上可看到系膜的扩张或有少数结节性病变,在 DN 分期上属于早期。有研究证实,DM 患者的 mAlb 高于健康对照组^[5],本试验 DN 患者的 mAlb 平均值也均高于健康对照组($P < 0.05$),由此说明 mAlb 是反映患者肾功能损伤程度的重要检测指标^[6]。但尿路感染、酮体状态、月经期、运动及血压等因素均可影响尿清蛋白的排泄率。而且在第三次美国国家健康与营养检测调查研究中,30%的 2 型 DM 肾功能不全患者无清蛋白尿^[7]。这些发现提示,单独应用尿 mAlb 不能准确的预测和确认 2 型 DM 患者处于肾脏损伤的危险之中,因此需要确认其他的危险因素来弥补尿 mAlb 的不足。

尿 β_2 -MG 是体内所有有核细胞膜上 1 型组织相容性抗原的轻链蛋白。由于相对分子质量小,并且不和血浆蛋白结合,可经肾小球自由滤过,约 99.9%在肾近曲小管被重吸收,并在肾小管上皮细胞中分解破坏,仅 0.1%由尿排出体外。本试验 DN 患者的 β_2 -MG 的平均值高于健康对照组($P < 0.05$),符合文献^[8]报道。因此,尿液 β_2 -MG 升高是肾近曲小管重吸收功能受损的非常灵敏的指标,可作为 DN 早期诊断的标志物。

NAG 是一种酸性水解酶,溶酶体酶之一,主要位于细胞溶酶体内,在肾小管细胞,尤其是皮质近曲小管上皮细胞内水平较为丰富,是各种攻击因子(如生物毒素、化学毒素、自由基、免疫活化因子)容易侵犯的靶位,受到攻击时会迅速诱导溶酶体酶释放。故当肾近曲小管细胞受损时,尿 NAG 活性显著升高,且早于尿蛋白及肾功能异常的变化。正常时 NAG 不能通过肾小球滤膜,而 DM 患者在糖代谢紊乱时会对肾近曲小管上皮细胞长期慢性损害,使近曲小管细胞受损,尿中 NAG 水平随肾小管上皮细胞的损伤程度升高,且出现时间早于其他尿酶。本试验 DN 患者的 NAG 平均值均高于健康对照组($P < 0.05$),且 ROC 曲线下面积最大,符合王艳萍等^[9]的报道。因此 NAG 可作为肾小管间质损伤及评价肾功能的敏感指标^[10-11]。

CysC 属于 II 型胱抑素基因家族,主要存在于各种组织有核细胞和体液中,其浓度不受年龄、性别、饮食、炎症、血脂和肝脏疾病慢性炎症的影响,能自由通过肾小球滤过,可有效反映肾小球滤过率变化的情况,是用于评价早期肾功能损伤的特异性高、准确性好且较为敏感的新指标^[12]。本试验 DN 患者的 CysC 水平明显高于健康对照组,也有研究表明糖尿病患者的 CysC 普遍高于健康人,因此可以得出 CysC 是反映肾小球滤过率变化的理想标志物之一^[13-14]。

根据 ROC 曲线提示:NAG、mAlb、 β_2 -MG 和 CysC 的 AUC 分别是 0.932、0.918、0.859、0.883,对 DN 均有良好的诊断的价值,且 NAG 的诊断价值优于 mAlb。因此,联合检测 NAG、mAlb、 β_2 -MG 和 CysC 这四项指标,比单一检测 mAlb 对 DN 早期的诊断更有显著性的意义,可提高早期 DN 的检出率,有助于临床针对早期 DN 采取更有效的治疗方案。

参考文献

- [1] 朱建锋,瞿亚红,陈佳英,等.尿微量白蛋白和血清光抑素 C 检测对糖尿病肾病早期诊断的意义[J].中国基层医药,2010,17(4):491-492.
- [2] 李春仙,史训忠.2 型糖尿病肾病患者血 D-二聚体、纤维蛋白原、C 反应蛋白水平的临床意义[J].检验医学,2010,25(2):107-109.
- [3] Fioretyo P, Mauer M. Histopathology of diabetic Nephropathy [J]. Semin Nephrol, 2007, 27(2):195-207.
- [4] 李树法,欧亚萍,张喜,等.贵阳市糖尿病住院患者死亡原因分析[J].中国老年学杂志,2011,31(12):2325-2327.
- [5] 晋晶,曹喜俊,欧锦霞,等.联合检测尿微量白蛋白、转铁蛋白和 β_2 -微球蛋白对早期糖尿病肾病的意义[J].新中医,2013,45(9):89-90.
- [6] 申志祥,解雨春,陈培培,等.2 型糖尿病患者血红蛋白及餐后血糖与尿清蛋白排泄率的关系[J].临床检验杂志,2008,26(4):276-278.
- [7] Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, et al. Renal insufficiency in the absence of Albuminuria and retinopathy among adults with type2 diabetes mellitus[J]. JAMA, 2003, 289(24):3273-3277.
- [8] 孙东兵.糖尿病患者检测 β_2 -微球蛋白的临床意义[J].中国医药导报,2011,8(25):145-146.
- [9] 王艳萍,苏晓林,王禹,等.NAG 及 β_2 -微球蛋白联合检测对糖尿病肾病早期诊断的意义[J].中国医科大学学报,2014,33(1):93-94.
- [10] Wang YP, Su XL, Wang Y, et al. The diagnostic value of Urine N-acetylglucosaminidase and beta 2-glycoprotein in early diabetic nephropathy [J]. J Chin Med Univ, 2004, 33(1): 93-95.
- [11] D'Amico G1, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12(6):639-643.
- [12] 王春燕.糖尿病肾病患者血清光抑素 C 和尿微量清蛋白的测定[J].临床和实验医学杂志,2009,8(7):140-141.
- [13] 李文波,卢青云,孙亚丽,等.糖化血红蛋白、光抑素 C、尿微量清蛋白在糖尿病早期肾损伤中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2013,34(17):2259-2260.
- [14] 杜国有,顾向明,黄阶胜,等.血清光抑素 C 检测在评价 2 型糖尿病早期肾功能损害中的应用[J].国际检验医学杂志,2008,29(9):798-800.