

· 论 著 ·

正常妊娠妇女肾脏损伤指标检测

薛丹丹, 王珊珊, 马骏龙, 王成彬

(解放军总医院临床检验科, 北京 100853)

摘要:目的 探讨肾脏损伤检测指标 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿微量清蛋白(mALB)、α₁ 微球蛋白(α₁-MG)、β₂ 微球蛋白(β₂-MG)水平在正常妊娠妇女中的变化规律。方法 将 400 例正常妊娠妇女纳入本研究,同时选取 87 例健康的入职体检护士作为对照组。所有纳入研究者留取晨尿先进行尿液常规检测,根据尿液常规检测结果分为尿糖阴性组、尿糖组和尿蛋白组,然后将所有尿液标本以 1 500 r/min 离心 5 min,取上清液进行 NAG、mALB、α₁-MG、β₂-MG 检测。结果 尿糖阴性组、尿糖组 NAG、mALB、α₁-MG、β₂-MG 均高于对照组($P < 0.05$),尿糖组上述 4 项指标均高于尿糖阴性组($P < 0.05$);蛋白 20、30 组上述 4 项指标均高于对照组($P < 0.05$);晚期妊娠组上述 4 项指标均高于对照组($P < 0.05$)。结论 尿液常规检查尿糖、尿蛋白阴性的孕妇,肾脏损伤指标 NAG、mALB、α₁-MG、β₂-MG 水平较低,随着尿糖、尿蛋白的增多,指标相应升高;晚期妊娠较早、中期妊娠者肾脏损伤程度更严重。

关键词:妊娠; 肾脏损伤; 氨基葡萄糖苷酶; 微量清蛋白; 微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.17.023 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2016)17-2466-03

Detection of renal injury in normal pregnant women

XUE Dandan, WANG Shanshan, MA Junlong, WANG Chengbin

(Department of Clinical Laboratory, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

Abstract: Objective To investigate the level change of renal injury indicators including N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), microalbumin(mALB), α₁-microglobulin(α₁-MG) and β₂-microglobulin(β₂-MG) in normal pregnant women. **Methods** 400 normal pregnant women were enrolled in the study, and 87 healthy nurses were enrolled as the control group. According to urine routine test results of the experimental group, the 400 pregnant women were divided into urine-glucose negative group, urine-glucose and urine-protein group. Morning urine samples were collected from all the groups for routine urine urinalysis. Then those samples underwent 1 500 r/min centrifugation for 5 min, and the supernatant was tested for NAG, mALB, α₁-MG, β₂-MG. **Results** The concentrations of NAG, mALB, α₁-MG and β₂-MG in urine-glucose negative group and urine glucose group were higher than the control group($P < 0.05$). The levels of the four indicators in urine-glucose group were higher than the urine-glucose negative group ($P < 0.05$). The levels of the four indicators in protein 20 and 30 groups were higher than the control group($P < 0.05$). NAG, mALB, α₁-MG, β₂-MG concentrations in late pregnancy group were higher than the control group($P < 0.05$). **Conclusion** The renal injury indicators NAG, mALB, α₁-MG and β₂-MG were lower in the urine-glucose and urine-protein negative specimen, as the urine glucose and urine protein increased, the concentrations of indicators increased. The impairment of kidney is more serious in late pregnancy than in early and mid pregnancy.

Key words: pregnancy; impairment of kidney; glucosaminidase; microalbumin; microglobulin

妊娠高血压综合征和妊娠糖尿病均为妊娠期较为常见且严重的并发症,两者在我国的发生率分别为 9.4%~10.4% 和 1%~5%。两并发症虽然发病机制不同,但均会造成不同程度的肾损伤,若不积极干预,可造成不良妊娠结局。因此,寻找妊娠期早期肾损伤的敏感指标是众多学者近年来研究的方向,目前比较确定的指标有尿微量清蛋白(mALB)、胱抑素 C、α₁ 微球蛋白(α₁-MG)、β₂ 微球蛋白(β₂-MG)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、视黄醇结合蛋白等^[1],妊娠高血压综合征或妊娠糖尿病患者的其中某一项或几项指标水平可明显升高,但对于正常妊娠者的各项指标变化情况少有报道。本课题组对 2015 年 8~11 月于解放军总医院产检的部分正常孕妇进行了多指标的检测,旨在探讨这些指标在正常妊娠妇女中的变化规律。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 8~11 月于本院产检的正常孕妇 400 例,年龄 22~44 岁,孕周 6~40 周。所有纳入研究的孕妇均为本院妇产科建档孕妇,在本院规律产检,通过病历查询,

排除有妊娠高血压综合征或妊娠糖尿病者。对上述人群进行分组:按尿液常规检测中尿糖定性检测结果,分为尿糖阳性的尿糖组(55 例,尿糖值 20~1 000),其余的 345 例作为尿糖阴性组;根据尿常规干化学检测得的尿蛋白值分为蛋白阴性组和蛋白 10 组、蛋白 20 组、蛋白 30 组(蛋白定性检测值分别为 10、20、30);根据不同妊娠阶段分为早期妊娠组(6~<16 周)、中期妊娠组(16~<27 周)和晚期妊娠组(27~40 周)。对照组选取 87 例本院入职体检护士,年龄 21~37 岁,排除妊娠、高血压、糖尿病、肾功能不全等疾病。

1.2 方法 所有入组对象留取晨尿 10 mL,先进行尿液常规检测,然后 1 500 r/min 离心 5 min,取上清液进行 NAG、mALB、α₁-MG、β₂-MG 的检测。尿液常规检测包括 ABX 干化学(Arkray 公司)和 UF-1000i 流式分析仪(Sysmex 公司)检测,北京执信医疗公司提供质控品。NAG 检测采用比色法,试剂及质控品由九强生物提供,检测仪器为 BS-480 全自动生化分析仪(迈瑞公司)。mALB、α₁-MG、β₂-MG 检测采用免疫散射比浊法,试剂及质控品均由西门子公司提供,检测仪器为

BN II 特种蛋白分析仪(西门子公司)。所有仪器每日开机后先进行质控品检测,结果在控后方可进行标本检测。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用两独立样本的 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组间 4 项指标水平的比较 尿糖阴性组、尿糖组 NAG、mALB、 α_1 -MG、 β_2 -MG 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);尿糖组 4 项指标均高于尿糖阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

表 1 3 组间 4 项指标水平的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	NAG(U/L)	mALB(mg/dL)	α_1 -MG(mg/dL)	β_2 -MG(mg/dL)
对照组	87	4.83 ± 1.61	0.89 ± 0.43	0.56 ± 0.07	0.03 ± 0.02
尿糖阴性组	345	14.33 ± 6.92*	1.27 ± 0.51*	1.08 ± 0.67*	0.09 ± 0.04*
尿糖组	55	22.7 ± 9.31* [△]	1.45 ± 0.62* [△]	1.91 ± 0.82* [△]	0.21 ± 0.06* [△]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与尿糖阴性组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 2 5 组间 4 项指标的比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	NAG(U/L)	mALB(mg/dL)	α_1 -MG(mg/dL)	β_2 -MG(mg/dL)
对照组	87	4.83 ± 1.61	0.89 ± 0.43	0.56 ± 0.07	0.03 ± 0.02
蛋白阴性组	238	15.69 ± 7.92* [△]	0.89 ± 0.60 [△]	0.76 ± 0.35 [△]	0.05 ± 0.03 [△]
蛋白 10 组	77	22.14 ± 9.14* [△]	1.63 ± 0.64 [△]	1.2 ± 0.60* [△]	0.06 ± 0.04 [△]
蛋白 20 组	55	24.13 ± 10.34*	2.67 ± 0.62* [△]	1.57 ± 0.55*	0.15 ± 0.05*
蛋白 30 组	30	32.29 ± 15.2*	5.69 ± 1.24*	2.62 ± 0.61*	0.22 ± 0.07*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与蛋白 30 组比较,[△] $P < 0.05$ 。

表 3 对照组、早、中、晚期妊娠组各项指标检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	NAG(U/L)	mALB(mg/dL)	α_1 -MG(mg/dL)	β_2 -MG(mg/dL)
对照组	87	4.83 ± 1.61	0.89 ± 0.43	0.56 ± 0.07	0.03 ± 0.02
早期妊娠组	88	15.24 ± 6.63* [△]	1.02 ± 0.55 [△]	0.84 ± 0.18* [△]	0.03 ± 0.02 [△]
中期妊娠组	127	15.68 ± 8.47* [△]	0.71 ± 0.65 [△]	0.99 ± 0.20 [△]	0.07 ± 0.03 [△]
晚期妊娠组	185	21.61 ± 18.49*	1.77 ± 0.89*	1.24 ± 0.21*	0.12 ± 0.05*

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与晚期妊娠组比较,[△] $P < 0.05$ 。

3 讨论

妊娠是一个特殊的生理过程,为了适应胎儿生长发育的需要,孕妇机体会发生一系列适应性变化,因此妊娠期检测的多种实验室指标的水平较非孕期健康成年人会发生很大变化,但通常在妊娠结束后会恢复正常。面对妊娠期的“异常”指标,既无需过度紧张,又要注意其是否为某些妊娠合并症的早期信号。尿液常规检测是孕期产检最基本的检测项目之一。本研究以尿液常规检测为出发点,筛选出尿液常规检测中蛋白和葡萄糖阳性的标本,旨在探讨肾脏损伤指标在正常妊娠妇女中的变化规律。本研究选取了 NAG、mALB、 α_1 -MG、 β_2 -MG 4 项指标,是目前比较常用的妊娠高血压疾病早期肾功能损害的监测指标^[1]。

尿糖阴性组与对照组比较,NAG、mALB、 α_1 -MG、 β_2 -MG 指标均升高,可能是由于孕妇在妊娠期间,循环血容量增加,肾脏血流量及肾小球滤过率均增加,增大的负荷造成肾脏损伤指标的生理性升高。55 例尿糖阳性标本尿糖值为 20~1 000 不等,通过病历查询均排除妊娠糖尿病,考虑其尿糖多为一过性或饮食导致。尿糖组 NAG、mALB、 α_1 -MG、 β_2 -MG 4 项指标均高于对照组和尿糖阴性组,说明正常妊娠妇女随着尿糖的排出,其他肾脏损伤指标 NAG、mALB、 α_1 -MG、 β_2 -MG 也升高。蛋白 20 和蛋白 30 组 NAG、mALB、 α_1 -MG、 β_2 -MG 4 项指标均

高于对照组,说明随着尿蛋白排泄的增多,肾脏损伤程度也逐渐加深,而蛋白阴性和蛋白 10 组,仅有个别指标升高,提示部分孕妇少量的尿蛋白排出可能是一过性的,还未造成肾脏的明显损伤。晚期妊娠组 NAG、mALB、 α_1 -MG、 β_2 -MG 4 项指标水平均高于对照组及早、中期妊娠组,而早、中期妊娠组与对照组比较,仅个别指标升高,此结果提示肾脏损伤在早、中期妊娠不明显,而在妊娠晚期容易出现明显的肾脏损伤。这也与妊娠生理有关,在妊娠 32~34 周,循环血容量达到峰值,可增加 40%~45%,肾小球的滤过率大大增加,肾小管对葡萄糖和各种微量蛋白的重吸收能力不能相应增加,再加上肾血管受增大的子宫压迫,尿蛋白排泄量较孕前明显增加,导致肾脏损伤加重。

对照组 NAG 水平均低于其他组,NAG 是本研究 4 个指标中最敏感的一个。NAG 是人类泌尿系统所特有的酶,主要存在于肾近曲小管上皮细胞内,当肾脏早期损伤时,尿 NAG 水平升高。有研究发现,妊娠高血压合并早期肾损伤患者尿液 NAG 水平明显高于单纯妊娠高血压患者^[2],并且有尿液 NAG 活性与肾脏疾病临床分型及疾病严重程度相关^[3]。清蛋白是肾脏发生损伤后尿中最早出现的蛋白,肾小球轻度受损 mALB 即可明显增加。 α_1 -MG 是一种主要产生于肝细胞及淋巴细胞的大分子量糖蛋白,是评价肾小管功能较敏感的指标,黎四平^[4]研究显示妊娠糖尿病组尿 α_1 -MG 水平(下转第 2471 页)

高于对照组,说明随着尿蛋白排泄的增多,肾脏损伤程度也逐渐加深,而蛋白阴性和蛋白 10 组,仅有个别指标升高,提示部分孕妇少量的尿蛋白排出可能是一过性的,还未造成肾脏的明显损伤。晚期妊娠组 NAG、mALB、 α_1 -MG、 β_2 -MG 4 项指标水平均高于对照组及早、中期妊娠组,而早、中期妊娠组与对照组比较,仅个别指标升高,此结果提示肾脏损伤在早、中期妊娠不明显,而在妊娠晚期容易出现明显的肾脏损伤。这也与妊娠生理有关,在妊娠 32~34 周,循环血容量达到峰值,可增加 40%~45%,肾小球的滤过率大大增加,肾小管对葡萄糖和各种微量蛋白的重吸收能力不能相应增加,再加上肾血管受增大的子宫压迫,尿蛋白排泄量较孕前明显增加,导致肾脏损伤加重。

对照组 NAG 水平均低于其他组,NAG 是本研究 4 个指标中最敏感的一个。NAG 是人类泌尿系统所特有的酶,主要存在于肾近曲小管上皮细胞内,当肾脏早期损伤时,尿 NAG 水平升高。有研究发现,妊娠高血压合并早期肾损伤患者尿液 NAG 水平明显高于单纯妊娠高血压患者^[2],并且有尿液 NAG 活性与肾脏疾病临床分型及疾病严重程度相关^[3]。清蛋白是肾脏发生损伤后尿中最早出现的蛋白,肾小球轻度受损 mALB 即可明显增加。 α_1 -MG 是一种主要产生于肝细胞及淋巴细胞的大分子量糖蛋白,是评价肾小管功能较敏感的指标,黎四平^[4]研究显示妊娠糖尿病组尿 α_1 -MG 水平(下转第 2471 页)

物如哌拉西林/他唑巴坦、环丙沙星、呋喃妥因等中介率较高, 应警惕其耐药性的增加。妥布霉素、阿米卡星等已不适用于沙门菌感染的治疗; 复方磺胺甲噁唑、庆大霉素、氨苄西林、氨苄西林/舒巴坦的耐药菌株较多, 需根据患者药敏情况合理使用; 左氧氟沙星、哌拉西林/他唑巴坦、亚胺培南等抗菌药物仍是治疗沙门菌感染的有效药物。左氧氟沙星具有广谱抗菌作用, 抗菌作用强、敏感率高, 临床可选用, 但其不良反应较大, 不宜用于 18 岁以下的小儿及青少年。哌拉西林/他唑巴坦适用于对青霉素类药物、头孢菌素类药物、β 内酰胺酶抑制剂无过敏史, 对哌拉西林耐药, 但对哌拉西林/他唑巴坦敏感的产 β 内酰胺酶的细菌引起的中重度感染。

总之, 临床治疗沙门菌感染应根据患者个人情况再结合药敏结果分析, 合理使用抗菌药物, 避免耐药菌株的产生。

参考文献

[1] Hoelzer K, Moreno Switt AI, Wiedmann M. Animal contact as a source of human non-typhoidal salmonellosis[J]. Vet Res, 2011, 42(1): 34.
 [2] 倪语星, 尚红, 刘文恩, 等. 临床微生物学与检验[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 114.
 [3] 顾宝柯, 袁政安, 金汇明, 等. 上海市沙门菌病流行特征分析[J]. 环境与职业医学, 2008, 25(3): 245-247.
 [4] 李桦, 汪伟山, 周玉球. 2009~2014 年珠海市腹泻儿童沙门菌感染的流行病学特征[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(18): 2640-2642.
 [5] 罗淑华, 黄鹏飞, 李燕, 等. 2010~2011 年深圳市光明新区沙门氏菌流行特征及药敏分析[J]. 热带医学杂志, 2012, 12(11): 1370-1372.
 [6] 张新, 王全意, 曲梅, 等. 2009~2011 年北京市腹泻儿童沙门菌感染流行病学特征和耐药分析[J]. 中国病原生物学杂志, 2012, 7(10): 728-730.
 [7] 何冬梅, 柯碧霞, 邓小玲, 等. 2010 年广东省沙门菌监测及

其病原学特征分析[J]. 中华预防医学杂志, 2012, 46(5): 424-429.
 [8] 陈建辉, 欧剑鸣, 杨劲松, 等. 2006~2011 年福建省沙门菌监测菌株血清型分布及耐药性分析[J]. 预防医学论坛, 2014, 20(2): 81-87.
 [9] 李蓉, 马翠琴, 马丽, 等. 感染性腹泻标本中沙门菌的检测结果[J]. 中国消毒学杂志, 2014, 31(1): 18-19.
 [10] 李爱华, 陈金玲, 陈志晓, 等. 沙门菌属流行血清型分型及耐药性分析[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(23): 3019-3020.
 [11] Hopkins KL, Kirchner M, Guerra B, et al. Multiresistant Salmonella enterica serovar 4, [5], 12: i:- in Europe: a new pandemic strain[J]. Euro Surveill, 2010, 15(22): 19580.
 [12] Ke B, Sun J, He D, et al. Serovar distribution, antimicrobial resistance profiles, and PFGE typing of Salmonella enterica strains isolated from 2007-2012 in Guangdong, China[J]. BMC Infect Dis, 2014, 14(1): 338-341.
 [13] Xia S, Hendriksen RS, Xie Z, et al. Molecular characterization and antimicrobial susceptibility of Salmonella isolates from infections in humans in Henan Province, China[J]. J Clin Microbiol, 2009, 47(2): 401-409.
 [14] 龙冬玲, 卓菲, 黎剑华, 等. 2012 年深圳市罗湖区沙门菌菌型分布及耐药情况分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(2): 285-287.
 [15] 吴平芳, 贺连华, 石晓路, 等. 深圳市食源性疾病监测中沙门菌的耐药性分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2012, 22(3): 581-583.
 [16] 张建群, 黄绍军, 袁士杰. 余姚市腹泻患者沙门菌检测与分析[J]. 中国预防医学杂志, 2015, 16(9): 720-722.

(收稿日期: 2016-03-03 修回日期: 2016-05-11)

(上接第 2467 页)

明显高于正常妊娠组和对照组。β₂-MG 是人类白细胞抗原 I 类抗原中的 β₂ 轻链, 测定血清和尿液中的 β₂-MG 可了解肾小球滤过功能以及肾小管的重吸收功能, 是评价肾功能的灵敏指标^[5]。范丽梅等^[6]研究发现妊娠糖尿病患者晨尿中 β₂-MG 水平明显高于正常妊娠组及健康人组。韩丽霞等^[7]跟踪随访了 30 例产后妇女, 产后 2 月 β₂-MG 的排泄基本正常, 说明妊娠妇女 β₂-MG 的增高所反映的肾脏损伤是可逆的, 此外研究还发现正常妊娠妇女 β₂-MG 增高但清蛋白基本正常, 产后容易恢复, 而 β₂-MG 增高同时伴有尿清蛋白增高的孕妇恢复比较困难。

通过本研究可以得出, 孕期尿液常规检查可以作为肾脏损伤的初筛检查, 对于干化学检测尿糖和尿蛋白阳性的孕妇, 应调整饮食后复查, 对于持续增高的应结合其他检查进一步评估其他并发症风险。

参考文献

[1] 孙淑荣. 妊娠期高血压疾病早期肾损害的监测进展[J]. 医学综述, 2015, 21(2): 257-259.
 [2] 宋锦, 彭卓玲, 吴斌, 等. 尿视黄醇结合蛋白与 N-乙酰-β-D

氨基葡萄糖苷酶在妊娠高血压综合征早期肾损伤诊断价值研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(4): 942-943.
 [3] 赵洁, 贾玫, 吴俊. 尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶在检测早期肾损害中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(11): 2066-2068.
 [4] 黎四平, 陆小梅, 邹建铭, 等. 尿微量清蛋白、α₁-微球蛋白和转铁蛋白在妊娠糖尿病早期肾损伤的应用价值[J]. 中国医药科学, 2011, 1(21): 32-33.
 [5] Tramonti G, Cipollini I, Annichiarico C, et al. Creatinine clearance, cystatin C, beta2-microglobulin and TATI as markers of renal function in patients with proteinuria[J]. J Nephrol, 2012, 25(6): 976-982.
 [6] 范丽梅, 邵光, 徐力堃, 等. 尿 β₂-MG 及尿微量清蛋白检测在妊娠糖尿病早期肾损伤诊断中的应用[J]. 广东医学, 2008, 29(7): 1187-1188.
 [7] 韩丽霞, 孔佩雯. 妊娠尿液 β₂-微球蛋白升高的检测分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2004, 11(3): 191.

(收稿日期: 2016-04-03 修回日期: 2016-06-11)