

[7] 王庆枫,韩喜琴,陈玉玲,等.肺结核患者 T 淋巴细胞亚群的检测及临床意义[J].北京医学,2013,35(12):993-995.
 [8] Sharami SH, Afrakhteh M, Shakiba M. Urinary tract infections in pregnant women with bacterial vaginosis[J]. J Obstet Gynaecol, 2007, 27(3): 252-254.
 [9] Reiley WW, Shafiani S, Wittmer ST, et al. Distinct functions of antigen specific CD4 T cells during murine Mycobacterium tuberculosis infection[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(45): 19408-19413.

[10] 唐神结,肖和平.细胞凋亡与结核病[J].中华结核和呼吸杂志,2004,27(7):477-480.
 [11] Hirsch CS, Toossi Z, Johnson JL, et al. Augmentation of apoptosis and Interferon-gamma production at sites of active mycobacterium tuberculosis infection in human tuberculosis[J]. J Infect Dis, 2001, 183(5): 779-788.

(收稿日期:2016-08-15 修回日期:2016-12-21)

• 临床探讨 •

血清及尿液特定蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义

范 瑾

(上海中医药大学附属曙光医院血库,上海 200021)

摘要:目的 分析血清及尿液特定蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的意义。方法 选取 62 例 2 型糖尿病且尿常规检测蛋白阴性患者(单纯糖尿病组),62 例糖尿病肾病患者(糖尿病肾病组)为研究对象,采集静脉血检测血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿微量清蛋白(MA)、尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、尿 β_2 -MG、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)等指标。另选取 50 名健康体检者作对照研究。**结果** 单纯糖尿病组、糖尿病肾病组血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、MA、 α_1 -MG 水平均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);糖尿病肾病组血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、MA、 α_1 -MG 水平均明显高于单纯糖尿病组($P < 0.05$);糖尿病肾病组血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、MA、 α_1 -MG、BUN、Scr 阳性率均明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清及尿液中特定微量蛋白检测能早期发现肾损伤,可为临床早期诊断、治疗糖尿病肾病,减少疾病迁延提供参考依据。

关键词:糖尿病肾病; β_2 -微球蛋白; 尿 α_1 -微球蛋白; 尿微量清蛋白; 尿素氮

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2017.05.034 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2017)05-0689-02

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的慢性并发症之一,是终末期肾衰竭的主要原因,治疗费用高且疗效差,致残、致死率极高,严重影响患者的生活质量^[1]。早期 DN 患者常无明显症状和体征,常规检查尿蛋白多为阴性,常造成漏诊。而一旦出现临床肾损伤症状,药物干预难以逆转。因此早期诊断 DN 并进行有效的防治非常重要。血、尿微量蛋白、微球蛋白及尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)等均为临床判断肾小球微血管病变的敏感性指标^[2-3]。本文通过比较糖尿病、DN 患者、健康人群中上述指标的表达差异,以期临床早期诊断 DN 提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 5 月至 2015 年 12 月本院内分泌科就诊的 62 例 2 型糖尿病且尿蛋白阴性者为单纯糖尿病组,男 32 例,女 30 例,年龄 47~79 岁,平均(66.14±7.35)岁;另选取 62 例 DN 患者为 DN 组,男 34 例,女 28 例,年龄 50~79 岁,平均(67.82±8.16)岁。选取同期在本院健康体检中心检查排除肾功能损伤的 50 例健康体检者作为健康对照组,男 26 例,女 24 例,年龄 49~77 岁,平均(62.35±6.74)岁。2 型糖尿病及 DN 诊断均参照《内科学》中相关标准^[4],排除高血压、心力衰竭、肿瘤及其他非 DN 患者。

1.2 方法

1.2.1 血液及尿液标本的收集处理 采集所有对象的清晨空腹静脉血 5 mL,凝固后 3 000 r/min 离心 10 min(离心半径为 3 cm),取血清保存待检。留取所有对象 24 h 尿液,加入盐酸防腐,混匀后留取 20 mL 备用。尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)检测前将尿标本 pH 值调至 6.0~7.5。

1.2.2 检测 (1)血 β_2 -MG 检测采用 LUMO 半自动化学发光仪及日立高新技术公司生产的试剂盒,检测方法为化学发光法。正常参考值范围为 0~2.2 $\mu\text{g/mL}$ 。(2)尿 β_2 -MG 测定采用上海日环所生产的 γ -计数器,试剂盒购自北京北方生物技术研究所,检测方法为放射免疫法。正常参考值范围为 0~7.82 $\mu\text{g/h}$ 。(3)尿微量清蛋白(MA)、尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)检测采用 Beckman 公司 Image800 全自动散射比浊仪及配套的试剂盒,检测方法为散射速率比浊法。正常参考值 MA 为 0~21.15 mg/24 h, α_1 -MG 为 0~14.09 mg/24 h。(4)BUN 正常参考值为 1.7~8.3 mmol/L,Scr 44~144 mmol/L。各项指标检测均严格按试剂盒说明书进行,若超出正常参考值范围,则视为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行统计分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清及尿特定蛋白的测定结果比较 单纯糖尿病组、DN 组的血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、MA、 α_1 -MG 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);DN 组各项特定蛋白的水平均明显高于单纯糖尿病组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组微量蛋白与 BUN、Scr 阳性率比较 健康对照组各项微量蛋白及 BUN、Scr 检测的阳性率为 0。DN 组血 β_2 -MG、尿 β_2 -MG、MA、 α_1 -MG、BUN、Scr 阳性率均明显高于单纯糖尿病组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 各组血清及尿特定蛋白的测定结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	血 β_2 -MG($\mu\text{g}/\text{mL}$)	尿 β_2 -MG($\mu\text{g}/\text{h}$)	MA($\text{mg}/24 \text{ h}$)	α_1 -MG($\text{mg}/24 \text{ h}$)
健康对照组	50	0.70 \pm 0.42	3.10 \pm 1.23	5.76 \pm 3.68	5.69 \pm 1.71
单纯糖尿病组	62	1.66 \pm 0.88 ^a	9.25 \pm 5.50 ^a	43.97 \pm 25.24 ^a	14.21 \pm 13.46 ^a
DN 组	62	5.13 \pm 1.72 ^{ab}	36.47 \pm 21.86 ^{ab}	578.36 \pm 137.52 ^{ab}	34.69 \pm 27.85 ^{ab}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$;与单纯糖尿病组比较,^b $P < 0.05$ 。

表 2 单纯糖尿病组和 DN 组各微量蛋白与 BUN、Scr 阳性率比较[n(%)]

组别	n	血 β_2 -MG	尿 β_2 -MG	MA	α_1 -MG	BUN	Scr
单纯糖尿病组	62	21(33.87)	29(46.77)	23(37.10)	22(35.48)	3(4.84)	2(3.23)
DN 组	62	50(80.65)	55(88.71)	60(96.77)	43(69.35)	18(29.03)	11(17.74)
χ^2		27.712	24.948	49.884	14.259	12.899	6.960
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.012

3 讨 论

DN 是糖尿病血管并发症之一,病变累及肾小球、肾小管、肾间质及肾血管,其发病机制为长期高血糖作用使肾小球基底膜增厚、系膜扩张以及细胞外基质增生,导致肾微血管病变引起肾小球硬化,肾小球通透性增高,肾小管重吸收功能下降,致使尿蛋白阳性^[5]。DN 早期症状多不明显,肾功能常呈进行性下降,一旦出现持续性的蛋白尿则提示病情恶化甚至不可逆转,因此临床一直在探讨早期诊断 DN 的有效指标,以改善患者的预后。

β_2 -MG 是一种小分子蛋白,由淋巴细胞合成及分泌,可自由地通过肾小球滤过膜。正常情况下, β_2 -MG 由肾近曲小管上皮细胞摄取、降解为氨基酸,血液中几乎测不到 β_2 -MG 的表达^[6]。糖尿病肾损伤的早期,肾小球滤过功能下降,血清 β_2 -MG 水平升高。当肾小管再吸收和分解代谢功能发生障碍,尿中 β_2 -MG 的排泄量增多,即尿中 β_2 -MG 呈阳性^[7]。本研究中, DN 组的血、尿 β_2 -MG 水平均明显高于单纯糖尿病组和健康对照组,提示血、尿 β_2 -MG 可作为早期诊断 DN 的敏感指标之一,且随着肾损伤的加重,血、尿中 β_2 -MG 的表达水平也相应增高。与周芹等^[8]报道结果一致。

MA 是肾小球早期损伤的敏感指标,是由肝脏分泌的中相对分子质量蛋白,正常情况下绝大部分不能通过滤过膜,尿中含量甚微。当肾小球发生损伤后,通透性增加,蛋白质滤过屏障作用被破坏,导致尿 MA 水平升高^[9]。尿 α_1 -MG 是肾小管受损的指标,是由肝细胞和淋巴细胞产生的糖蛋白,肾小球滤过后被肾小管重吸收并分解,尿中含量极少。肾小管损伤后, α_1 -MG 再摄取下降,使尿液中的 α_1 -MG 水平升高。本研究中,糖尿病及 DN 患者 MA 和 α_1 -MG 表达水平高于健康对照组,且 DN 组高于糖尿病组,提示 MA 和 α_1 -MG 可作为早期诊断 DN 的有效指标。

血 BUN 和 Scr 是临床常用的反映肾功能损伤的指标。陈薇薇^[10]认为,多项尿蛋白联合筛查有助于 DN 的早期诊断。本研究中, DN 组 BUN 和 Scr 阳性率均高于健康对照组,和血、尿 β_2 -MG, MA, 以及 α_1 -MG 检测阳性率有较高的一致性。

综上所述,血清及尿液特定蛋白检测有助于 DN 的早期诊断,其实用价值还有待于今后扩大样本量做进一步研究。

肾病早期诊断中的意义[J]. 标记免疫分析与临床, 2013, 20(2):81-84.

[2] Abd Allah ES, Gomaa AM. Effects of curcumin and captopril on the functions of kidney and nerve in streptozotocin-induced diabetic rats: role of angiotensin converting enzyme[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2015, 40(10): 1061-1067.

[3] 李佩霞,许见钗,李志海. 糖尿病前期合并高血压患者早期肾损伤的敏感检测指标[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(14):1697-1698.

[4] 叶任高,陆再英. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:795.

[5] 张丽娟,李育红,高飞. 尿微量蛋白在早期糖尿病肾病中的诊断意义[J]. 中国热带医学, 2011, 11(3):360-362.

[6] Mise K, Hoshino J, Ueno T, et al. Prognostic value of tubulointerstitial lesions, urinary N-Acetyl- β -d-Glucosaminidase, and urinary β_2 -Microglobulin in patients with type 2 diabetes and Biopsy-Proven diabetic nephropathy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2016, 11(4):593-601.

[7] 蒋舒娜,吴洁,刘息平. 尿特定蛋白和 β_2 -MG 在糖尿病肾病中的水平变化及意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(18):1517-1519.

[8] 周芹,陈立松. 尿微量白蛋白及 β_2 -微球蛋白检测对糖尿病肾病早期诊断的价值探讨[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(4):405-406.

[9] 谭汉全,尹雪梅. CysC、尿微量蛋白/肌酐和 IV 型胶原检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 海南医学院学报, 2015, 21(1):47-49.

[10] 陈薇薇. 血清胱抑素 C 与 β_2 微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 海南医学院学报, 2014, 20(6):776-778.

(收稿日期:2016-08-15 修回日期:2016-11-03)

参考文献

[1] 乐嫣,张华,陈华,等. 血清及尿液特定蛋白检测在糖尿病