

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.02.009

# U-mALB 联合全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 检测 在高血压肾病早期诊断中的应用

罗 勇, 张彦鹏, 丘创华, 樊 冰, 孙 亮, 李卓成<sup>△</sup>

广东省深圳市第二人民医院检验科, 广东深圳 518035

**摘要:**目的 探究尿微量清蛋白(U-mALB)联合全血超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血清胱抑素 C(CysC)、血清同型半胱氨酸(Hcy)检测在高血压肾病早期诊断中的应用价值。方法 选取 2017 年 5 月至 2019 年 4 月在该院诊治的高血压患者 63 例作为观察组, 按照有无肾病分为观察 A 组( $n=21$ , 单纯高血压)和观察 B 组( $n=42$ , 高血压肾病); 另选取同期在该院进行体检的 45 例健康者作为对照组, 检测所有研究对象 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 水平; ROC 曲线分析 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 对高血压肾病的诊断价值。结果 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 检测水平对照组<观察 A 组<观察 B 组, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ ); 观察 B 组 4 项指标联合检测阳性率明显高于 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 单项检测, 差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。ROC 曲线分析显示, 4 项指标联合检测对高血压肾病的诊断价值最高(ROC 曲线下面积=0.994, 灵敏度为 100.0%,  $P<0.05$ )。结论 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 均参与了早期高血压肾病的发生和发展, 且临床可通过 4 项指标联合检测及早诊断高血压患者的肾损伤情况。

**关键词:** 尿微量清蛋白; 超敏 C 反应蛋白; 同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 肾病早期; 高血压

中图法分类号:R446.1; R692.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)02-0174-05

## Application of detection of U-mAlb combined with whole blood hs-CRP, serum CysC and Serum Hcy in early diagnosis of hypertensive nephropathy

LUO Yong, ZHANG Yanpeng, QIU Chuanghua, FAN Bing, SUN Liang, LI Zhuocheng<sup>△</sup>

Department of Clinical Laboratory, Second People's Hospital of

Shenzhen, Shenzhen, Guangdong 518035, China

**Abstract: Objective** To explore the value of detection of urinary microalbumin (U-mAlb) combined with whole blood hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), Cystatin C (CysC) and homocysteine (Hcy) in the early diagnosis of hypertension nephropathy. **Methods** From May 2017 to April 2019, a total of 63 patients with high blood pressure treated by our hospital were selected as observation group. According to the presence or absence of kidney disease, they were divided into observation group A ( $n=21$ , simple hypertension) and observation group B ( $n=42$ , hypertensive nephropathy). And a total of 45 healthy people who underwent physical examination in our hospital at the same time were selected as the control group. The serum CysC, Hcy levels, U-mAlb and whole blood hs-CRP were measured, and the diagnostic value of U-mAlb combined with whole blood hs-CRP, serum CysC and Hcy in hypertensive nephropathy were analyzed by ROC curve. **Results** The levels of U-mAlb and whole blood hs-CRP, CysC, Hcy in each group showed the trend of control group < observation group A < observation group B ( $P<0.05$ ). The positive rate of combined detection of four indicators in group B were significantly higher than that of U-mAlb, whole blood hs-CRP, CysC and Hcy detected alone ( $P<0.05$ ). The ROC curve showed that the combined detection of four indicators had the highest diagnostic value for hypertensive nephropathy (Area Under Curve=0.994, sensitivity was 100.0%,  $P<0.05$ ). **Conclusion** U-mAlb, whole blood hs-CRP, serum CysC, Hcy are involved in the occurrence and development of early hypertensive nephropathy, and combined detection of four indicators can be used to diagnose renal injury in patients with hypertension.

**Key words:** urinary microalbumin; hypersensitive C-reactive protein; homocysteine; Cystatin C; early stage of nephropathy; hypertension

高血压是一种发生率较高的心血管疾病, 肾病是

高血压的严重并发症, 如未给予及时有效的治疗, 极

易进展为终末期肾病,严重可致患者死亡<sup>[1-2]</sup>。因此,及早诊断高血压患者的肾损伤,对于提高患者的生存率有重要意义。尿微量清蛋白(U-mALB)是一种小分子蛋白,可作为反映肾小球受损程度的重要指标;血清胱抑素 C(CysC)是临床公认的反映肾小球滤过功能的敏感指标;全血超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)是判断机体炎性反应的超敏指标,可用于诊断心血管疾病<sup>[3-4]</sup>。另有研究指出,血清同型半胱氨酸(Hcy)是引起心血管疾病发生的危险因素<sup>[5]</sup>。目前关于以上 4 项指标联合检测用于高血压肾病的研究尚少,基于此,本研究探讨 U-mALB、血清 CysC、全血 hs-CRP、血清 Hcy 在高血压肾病中的表达水平,分析 4 项指标联合检测对高血压肾病的诊断价值,以期为临床防治疾病提供参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2017 年 5 月至 2019 年 4 月在本院诊治的 63 例高血压患者作为观察组,按照高血压肾病诊断标准分为观察 A 组( $n=21$ ,单纯高血压)和观察 B 组( $n=42$ ,高血压肾病);另选取同期在本院进行体检的 45 例健康者作为对照组。观察 A 组男 13 例,女 8 例;年龄 42~83 岁,平均(67.18±9.07)岁。观察 B 组男 25 例,女 17 例;年龄 44~87 岁,平均(67.36±9.14)岁。对照组男 27 例,女 18 例;年龄 43~85 岁,平均(67.25±9.12)岁。3 组研究对象性别、年龄等一般资料比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。纳入标准:(1)观察组均符合《中国高血压防治指南 2010》中的高血压<sup>[6]</sup>诊断标准:收缩压(SBP) $\geq 140$  mm Hg 和/或舒张压(DBP) $\geq 90$  mm Hg;(2)高血压肾病<sup>[7]</sup>诊断标准:存在原发性高血压、清蛋白尿或肾小球滤过率(GFR)下降或视网膜病变;(3)年龄 42~87 岁;(4)意识清醒,且受试者均已签署知情同意书。排除标准:(1)严重心、肝、肾等功能障碍;(2)恶性肿瘤或依从性较差者;(3)严重心脑血管疾病者;(4)孕妇、月经期妇女。

**1.2 方法** 采集受试者清晨空腹静脉血 6 mL,其中 4 mL 置于分离胶/促凝剂管中进行 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清,−20 °C 冻存待检。另外 2 mL 置

于血常规管中,2 h 内完成检测。同时,受试者留取晨尿 10 mL 置于尿管中即刻送检,3 000 r/min 离心 5 min,2 h 内完成检测。采用迈瑞 BC-5390 CRP 全自动血液细胞分析仪测定全血 hs-CRP(乳胶免疫比浊法),采用贝克曼库尔特 AU 5800 全自动生化分析仪测定 U-mALB(免疫比浊法)、血清 CysC(颗粒增强型免疫透射比浊法)、血清 Hcy 测定(酶循环法),试剂分别购自深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司,北京利德曼生化股份有限公司,德赛诊断系统(上海)有限公司,金华市强盛生物科技有限公司。上述操作均按照试剂说明书严格执行。

**1.3 结果评价标准** U-mALB 标准值 $\leq 25$  mg/L,全血 hs-CRP 标准值 $\leq 5$  mg/L,血清 CysC 标准值 $\leq 1.4$  mg/L,血清 Hcy 标准值 4.0~15.4 μmol/L。以高于标准值为阳性,联合检测其中任意 1 项结果高于标准值则为阳性。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理,计数资料以例数或百分率表示,采用  $\chi^2$  检验;符合正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,3 组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用  $t$  检验;采用 ROC 曲线评估诊断价值,ROC 曲线下面积(AUC)>0.9 准确性较高。以  $\alpha=0.05$  为检验水准,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 3 组研究对象 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 水平比较** 见表 1。单因素方差分析显示,3 组研究对象 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 水平比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察 B 组患者 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 水平均明显高于对照组和观察 A 组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );观察 A 组患者上述指标均明显高于对照组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

**2.2 3 组研究对象 4 项指标单项及联合检测阳性率比较** 见表 2。观察 B 组 4 项指标联合检测阳性率均明显高于 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 单项检测,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。

表 1 3 组研究对象 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	U-mALB(mg/L)	全血 hs-CRP(mg/L)	血清 CysC(mg/L)	血清 Hcy(μmol/L)
观察 A 组	21	14.53±4.84 <sup>*</sup>	4.46±1.45 <sup>*</sup>	0.92±0.31 <sup>*</sup>	9.34±3.11 <sup>*</sup>
观察 B 组	42	42.47±14.16 <sup>*△</sup>	16.28±5.42 <sup>*△</sup>	1.87±0.63 <sup>*△</sup>	21.08±7.03 <sup>*△</sup>
对照组	45	12.08±4.02	2.84±0.93	0.75±0.26	8.02±2.08
<i>F</i>		126.163	176.767	73.347	89.873
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较,<sup>\*</sup>  $P<0.05$ ;与观察 A 组比较,<sup>△</sup>  $P<0.05$ 。

表 2 3 组研究对象 4 项指标单项及联合检测阳性率比较[n(%)]

组别	n	U-mALB	全血 hs-CRP	血清 CysC	血清 Hcy	4 项指标联合
观察 A 组	21	2(9.52)	2(9.52)	1(4.76)	0(0.00)	3(14.29)
观察 B 组	42	34(80.95)	34(80.95)	33(78.57)	32(76.19)	38(90.48)
对照组	45	1(2.22)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	1(2.22)

**2.3 4 项指标单项及联合检测对高血压肾病的诊断价值** ROC 曲线分析显示, U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 诊断高血压肾病的 AUC 分别为 0.960、0.956、0.934、0.929, 准确性较高, 将上述 4 项指标纳入 Logistic 回归模型, 通过回归系数得出 4 项指标联合检测的数据计算公式为: 4 项指标联合 = U-mALB + 0.901/0.322 × 全血 hs-CRP + 4.408/0.322 × 血清 CysC + 0.368/0.322 × 血清 Hcy, 得出联合检测数据。进一步 ROC 曲线分析显示, 4 项指标联合检测的 AUC 为 0.994, 灵敏度、特异度为 100.0%、99.7%, 均高于 4 项指标单项检测, 提示联合检测价值较高。见图 1~5、表 3。

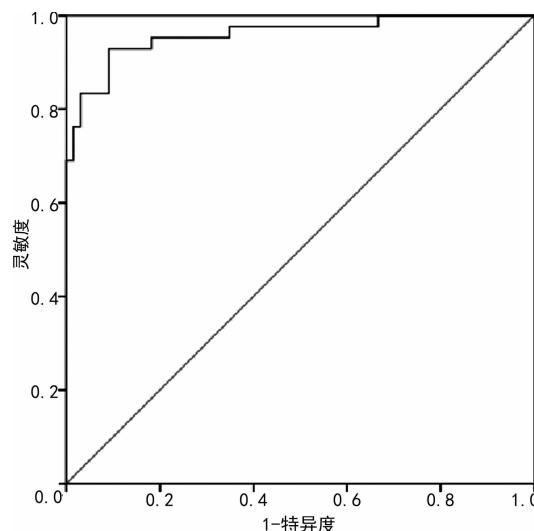


图 1 U-mALB 诊断高血压肾病的 ROC 曲线

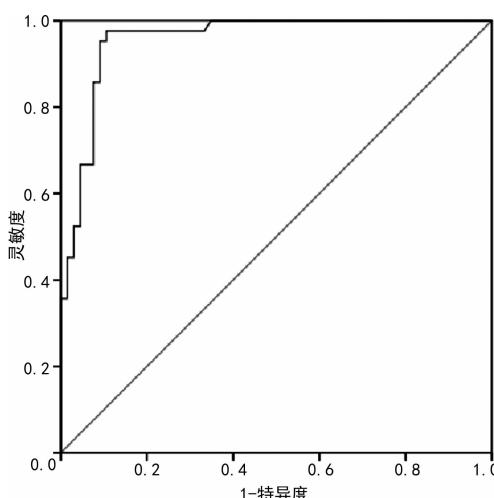


图 2 全血 hs-CRP 诊断高血压肾病的 ROC 曲线

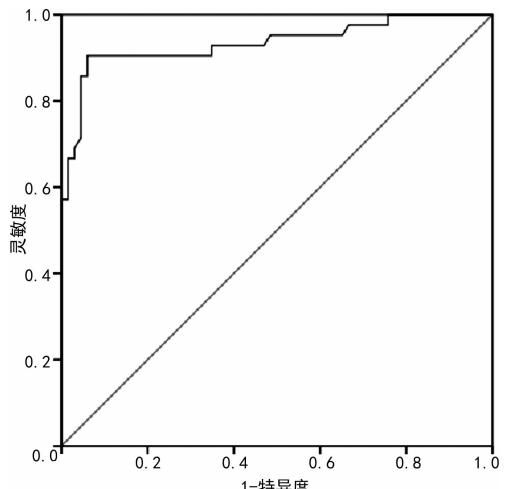


图 3 血清 CysC 诊断高血压肾病的 ROC 曲线

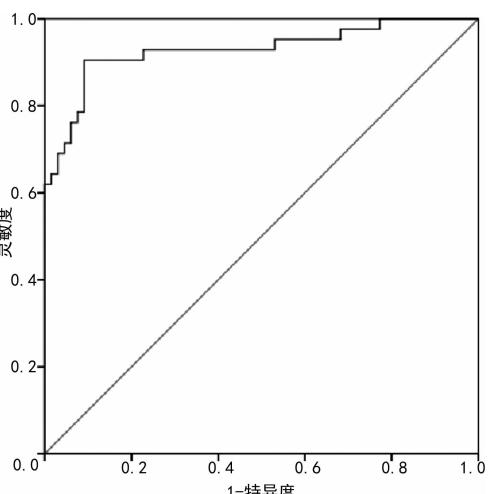


图 4 血清 Hcy 诊断高血压肾病的 ROC 曲线

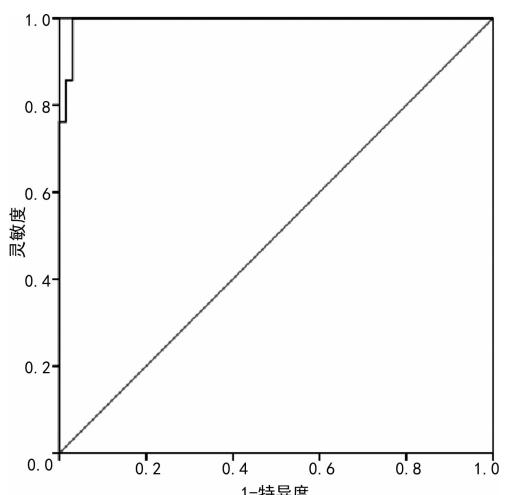


图 5 4 项指标联合诊断高血压肾病的 ROC 曲线

表 3 4 项指标单项及联合检测对高血压肾病的预测价值

指标	AUC	标准误差	渐近显著性水平	95% CI	最佳临界值	敏感度	特异度
U-mALB(mg/L)	0.960	0.020	<0.001	0.921~0.998	19.500	0.905	0.909
全血 hs-CRP(mg/L)	0.956	0.018	<0.001	0.920~0.992	6.460	0.976	0.894
血清 CysC(mg/L)	0.934	0.028	<0.001	0.880~0.989	1.295	0.806	0.939
血清 Hcy(μmol/L)	0.929	0.029	<0.001	0.873~0.985	14.650	0.929	0.909
4 项指标联合	0.994	0.005	<0.001	0.985~1.000	83.876	1.000	0.997

### 3 讨 论

高血压持续进展可对肾脏功能造成损伤，并可引发终末期肾病，严重危害患者生命健康。因此，及早诊断肾功能损伤对改善患者预后有重要意义。正常状态下，U-mALB 在尿液中水平较低，但是当肾小球受损时，其体积屏障及电荷屏障被破坏，进而可引起 U-mALB 排泄量异常增加，可作为诊断早期肾损伤的敏感指标<sup>[8-9]</sup>。本研究结果显示，对照组 U-mALB 水平依次低于观察 A 组及观察 B 组。国内研究也曾指出，随着高血压肾损伤加重，U-mALB 水平也随之升高<sup>[10]</sup>。提示 U-mALB 水平随着肾功能损伤程度加重而升高。原因可能为：持续性高血压可增加血管内压力，改变毛细血管通透性，诱发轻度蛋白尿，使血尿素氮、U-mALB 水平升高。全血 CRP 是一种急性时相蛋白，但机体发生慢性炎症时可损伤肾血管内皮细胞等，进而加重肾脏损伤。国内研究指出，肾损伤程度与炎症指标 hs-CRP 呈正相关<sup>[11]</sup>。本研究中全血 hs-CRP 水平随 U-mALB 水平升高而升高，提示全血 hs-CRP 也可作为检测肾脏损伤的敏感指标。

CysC 是一种非糖化蛋白质，在组织的有核细胞及体液中呈广泛分布，且具有稳定性高，在血清中表达水平不受性别、年龄、身高等因素影响的特点<sup>[12]</sup>。加上 CysC 能在不被肾小管重吸收的情况下自由通过肾小球滤过膜，已被证实为反映肾小球滤过功能的标志物<sup>[13]</sup>。本研究结果显示，观察 B 组患者血清 CysC 水平明显高于对照组和观察 A 组，与国内研究结果基本一致<sup>[10]</sup>。提示 CysC 可通过反映肾小球滤过功能来判断早期肾功能损伤情况。

Hcy 是一种蛋氨酸代谢中间产物，其水平异常升高与心血管疾病的发生存在密切关系。本研究结果显示，观察 B 组患者血清 Hcy 水平明显高于对照组和观察 A 组。提示发生肾病的高血压患者血清 Hcy 水平也会明显升高。原因可能为血清 Hcy 具有自我氧化性，可损伤内皮细胞功能；血清 Hcy 能够激活凝血因子，促使血栓形成，并且能够影响凝血酶蛋白活性，加快内皮细胞受损伤的速度。血清 Hcy 水平升高会加重肾小球内皮细胞的损伤，引起微血管病变等。

本研究结果显示，观察 B 组患者 4 项指标联合检

测阳性率明显高于 U-mALB、全血 hs-CRP、血清 CysC、血清 Hcy 单项检测，说明 4 项指标联合检测对高血压肾病的诊断价值更优。进一步进行 ROC 曲线分析，结果显示 U-mALB 诊断高血压肾病的 AUC 为 0.960，灵敏度为 90.5%；全血 hs-CRP 诊断高血压肾病的 AUC 为 0.956，灵敏度为 97.6%；血清 CysC 诊断高血压肾病的 AUC 为 0.934，灵敏度为 80.6%；血清 Hcy 诊断高血压肾病的 AUC 为 0.929，灵敏度为 92.9%。提示 4 项指标单项检测诊断的准确性均较高，诊断灵敏度为全血 hs-CRP > 血清 Hcy > U-mALB > 血清 CysC，国内对高血压患者的研究结果也曾指出，Hcy 诊断灵敏度 > U-mALB > CysC，由此提示，定期检测 U-mALB 可及时发现肾损伤<sup>[14]</sup>。但有研究指出，U-mALB 检测结果可受运动等因素的影响，CysC 仅能通过肾脏代谢，当机体发生肾小球轻微损伤时，CysC 水平升高，对肾损伤的诊断特异度较高，可弥补 U-mALB 引起的漏诊<sup>[14]</sup>。国内研究也曾指出，联合检测 CysC、Hcy、U-mALB 水平对肾病的诊断价值更高<sup>[15]</sup>。本研究结果显示，联合检测全血 hs-CRP、血清 Hcy、U-mALB、血清 CysC 4 项的 AUC 值为 0.994，对于检测高血压肾病具有较高的准确性，并且可提高诊断的灵敏度及特异度，对于临床防治高血压患者发生肾损伤并进展为终末期肾病有重要意义。

综上所述，全血 hs-CRP、血清 Hcy、U-mALB、血清 CysC 4 项指标均对高血压肾病有诊断价值，临床可通过联合检测 4 项指标提高肾损伤的检出率，并给予对症治疗，改善患者预后。本研究不足之处为样本量偏小，仍需进一步行大样本研究。

### 参考文献

- [1] 陈文,董宁征,贺美玲,等.蛋白酶 Corin 在高血压发病中的作用[J].中国心血管病研究,2018,16(8):683-685.
- [2] 刘巍,熊兴江,王阶.高血压肾损害及其中医药防治进展[J].中国中药杂志,2014,39(1):14-19.
- [3] 顾莉敏,王惠.糖化血红蛋白、同型半胱氨酸及尿微量白蛋白三联检测对 2 型糖尿病早期肾损伤的诊断价值[J].临床和实验医学杂志,2018,17(4):373-376.
- [4] 姚贵俊.高敏 C 反应蛋白、心肌肌钙蛋白 I.(下转第 182 页)

- [4] DAVIS T M E, PETERS K E, LIPSCOMBE R. Apoptosis inhibitor of macrophage and diabetic kidney disease [J]. Cell Mol Immunol, 2018, 12(7): 11-17.
- [5] CHIKAZAWA M, SHIBATA T, HATASA Y, et al. Identification of C1q as a binding protein for advanced glycation end products [J]. Biochemistry, 2016, 55(3): 435-446.
- [6] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 138(4): 271-281.
- [7] WANG I, GAP P, ZHANG M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2515-2523.
- [8] BRAGG F, HOLMES M V, IONA A, et al. Association between diabetes and cause-specific mortality in rural and urban areas of China [J]. JAMA, 2017, 317(3): 280-289.
- [9] SARAN R, STEFICK D, BRAGGGRESHAM J. The China kidney disease network (CK-NET): "big data-big dreams" [J]. Am J Kidney Dis, 2017, 69(6): 713-716.
- [10] HIRATA A, KISHIDA K, NAKATSUJI H, et al. High serum C1q-adiponectin/total adiponectin ratio correlates with coronary artery disease in Japanese type 2 diabetics [J]. Metabolism, 2013, 62(4): 578-585.
- [11] PARK G Y, YU C H, KIM J S, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a potential predictor of adverse renal outcomes in immunoglobulin a nephropathy [J]. Korean Intern Med, 2015, 30(3): 345-351.
- [12] COCA S G, NADKARNI G N, HUANG Y, et al. Plasma biomarkers and kidney function decline in early and established diabetic kidney disease [J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(9): 2786-2793.
- [13] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Obesity management for the Treatment of type 2 diabetes: standards of medical care in diabetes-2018 [J]. Diabetes Care, 2018, 41(Suppl 1): S65-S72.
- [14] JUNG M, WARREN B, GRAMS M, et al. Performance of nontraditional hyperglycemia biomarkers by chronic kidney disease status in older adults with diabetes: results from the atherosclerosis risk in communities study [J]. J Diabetes, 2018, 10(4): 276-285.
- [15] LOOKER H C, MAUER M, NELSON R G. Role of kidney biopsies for biomarker discovery in diabetic kidney disease [J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2018, 25(2): 192-201.
- [16] BUONAFINE M, MARTINEZ-MARTINEZ E, AMADOR C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone induced cardiac remodeling and inflammation [J]. J Mol Cell Cardiol, 2017, 115(1): 32-38.
- [17] THAKUR V, CHATTOPADHYAY M. Early urinary markers for diabetic and other kidney diseases [J]. Curt Drug Targ, 2018, 19(7): 825-831.

(收稿日期:2019-04-11 修回日期:2019-08-02)

(上接第 177 页)

- B 型钠尿肽水平对急性心血管病的诊断价值 [J]. 心血管康复医学杂志, 2018, 27(2): 132-135.
- [5] 赵连友. 重视心血管疾病新危险因素高同型半胱氨酸血症的防治 [J]. 中国实用内科杂志, 2015, 35(4): 273-275.
- [6] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3(5): 42-49.
- [7] 黎磊石, 刘志红. 中国肾脏病学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2008: 843-844.
- [8] 董虹, 谢芳, 谢良才, 等. CysC、 $\beta_2$ -MG、U-mALB 检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用 [J]. 检验医学与临床, 2016, 13(8): 1079-1081.
- [9] 李洪. 早期糖尿病肾损伤患者 Hcy、HbA1c 和 U-mALB 的检测价值 [J]. 河北医药, 2018, 40(1): 1842-1844.
- [10] 薛晓玉, 何江. 血清 Cys-C、Hcy 及 U-mALB 联合检测在高血压肾病患者早期诊断中的应用价值 [J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(9): 43-47.

- [11] 刘卫华, 洪富源, 吴家斌, 等. 高血压肾病患者尿 NGAL 与微炎症的关系 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2018, 38(1): 129-132.
- [12] 黄炎, 黄伟, 章爽, 等. 血清 NGAL、hs-CRP、CysC 和 U-mALB 对糖尿病肾病早期诊断价值的初步探讨 [J]. 实用预防医学, 2017, 24(10): 1168-1171.
- [13] 何流, 陈世银, 陈志富, 等. 血清胱抑素 C 及其估算肾小球滤过率在亚临床肝肾综合征诊断中的应用 [J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(34): 6742-6745.
- [14] 迟新栋, 马丽, 何佳, 等. 同型半胱氨酸(Hcy)与血清胱抑素 C(CysC)及尿微量清蛋白(U-mALB)联合检测对高血压早期肾损伤的诊断价值 [J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(6): 939-941.
- [15] 王雁, 朱利月, 任爱华. 运动高血压患者的动脉弹性和尿微量白蛋白/肌酐值的分析 [J]. 中华全科医学, 2015, 13(8): 1241-1243.

(收稿日期:2019-06-20 修回日期:2019-10-21)