

丁胺卡那对肾功能早期损害的实验室指标研究

练小芬¹, 陈 辉² (广东省云浮市新兴县人民医院: 1. 检验科; 2. 呼吸内科 527400)

【摘要】 目的 探讨丁胺卡那对肾功能早期损害的实验室指标的临床价值。**方法** 检测 145 例尿蛋白定性阴性的细菌感染患者应用丁胺卡那前后肾功能损害的实验室指标: 尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys-C)、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、微量清蛋白(MAU)、β₂-微球蛋白(β₂-M)的变化, 并与 100 例健康体检者作对照。**结果** 应用丁胺卡那后, 尿 Cys-C、NAG、MAU 水平明显高于应用前, 其差异有统计学意义($P < 0.01$)。BUN、Scr、β₂-M 水平在应用丁胺卡那前后变化差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 尿蛋白定性阴性, BUN、Scr 正常不能排除丁胺卡那对肾脏的早期损伤作用, 尿 Cys-C、NAG、MAU 是诊断肾脏早期损伤的灵敏、可靠的实验室指标, 尿 β₂-M 可能不适宜用于细菌感染患者应用丁胺卡那后的肾功能早期损害监测。

【关键词】 实验室指标; 肾功能; 细菌感染; 丁胺卡那

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.08.009 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)08-0914-02

Study on laboratory indicators of amikacin on the early damage of renal function LIAN Xiao-fen¹, CHEN Hui²
(1. Department of Clinical Laboratory; 2. Respiratory Medicine, People's Hospital of Xinxing County, Yunfu, Guangdong 527400, China)

【Abstract】 Objective To discuss the laboratory indicators of amikacin on the early damage of renal function.
Methods We tested the laboratory urea nitrogen(BUN), creatinine(Scr), cysteine protease inhibitor C(Cys-C), N-acetyl-β-D-glucosaminidase(NAG), microalbuminuria(MAU), β₂-microglobulin(β₂-M) from 145 cases of negative qualitative urinary protein patients with bacterial infection before and after amikacin treatment, with 100 healthy people as control group. **Results** After the application of amikacin, urinary Cys-C, NAG, MAU were significantly higher than those before the application, and the differences were significant($P < 0.01$). The levels of BUN, Scr, β₂-M between the application before and after amikacin were not significant difference($P > 0.05$). **Conclusion** Negative qualitative urine protein, normal content of BUN, Scr can not exclude the early damage of amikacin on the renal function, and urinary Cys-C, NAG, MAU are laboratory diagnosis sensitive and reliable indicators of early renal function. Urine β₂-M may not suitable for monitoring the early damage of renal function of patients with bacterial infections after amikacin treatment.

【Key words】 laboratory indicators; renal function; bacterial infection; amikacin

药物性肾损害发生率日益增多^[1], 据统计, 约 25% 的肾功能衰竭与应用肾毒性药物有关。国外报道, 在住院患者中约 2%~5% 发生药源性急性肾功能不全, 监护室患者中甚至可高达 15%。丁胺卡那属氨基糖甙类抗生素, 主要对金葡萄、绿脓杆菌、大肠埃希菌及变形杆菌等有效。丁胺卡那肾毒性较强, 对肾脏的毒性作用主要是致急性肾小管坏死, 由于其使用不需要皮试, 使用方便, 故其使用频率高, 如果用药剂量掌握不严格, 或由于个体差异对药物的不良反应, 易造成不同程度的肾功能损伤。因此, 寻找合适的能检测早期肾功能损害的实验室标志物, 为早期发现肾损害并及时治疗非常重要。本研究通过观察 145 例细菌感染而尿蛋白定性阴性患者应用丁胺卡那前后检测肾功能损害的实验室标志物 BUN、Scr、CysC、MAU、β₂-M 和 N-NAG 的水平变化, 旨在寻找适宜应用于监测丁胺卡那对肾功能早期损害的实验室指标。

1 材料与方法

1.1 研究对象 实验组为尿蛋白定性阴性的细菌感染患者共 145 例, 为本院 2009 年 1 月至 2010 年 6 月的住院患者, 经细菌培养和药敏试验证实对丁胺卡那敏感, 年龄 17~76 岁, 其中男 86 例、女 59 例。对照组共 100 例, 为同期在本院体检中心健康体检者, 年龄 18~74 岁, 其中男 60 例、女 40 例。两组均排除肾脏疾病、糖尿病、高血压、肝病和肿瘤疾病, 试验前 1 个月

内无使用对肾有损害的药物。

1.2 仪器和试剂

1.2.1 仪器 日立 7080 全自动生化分析仪, 德国拜耳泰利特 CLINITEK 500 尿 10 项分析仪。

1.2.2 试剂 BUN 速率法检测试剂为浙江东瓯公司提供; Scr 速率法检测试剂为上海中生公司提供; Cys-C 免疫比浊法试剂由南京澳林公司提供; NAG 对硝基苯酚法试剂为九强公司; MAU 免疫比浊法试剂由宁波美康公司; β₂-M 免疫比浊法南京澳林公司; 尿试纸为高尔宝公司提供。所有项目检测均严格按试剂说明书操作。

1.3 方法

1.3.1 实验组 用药前、用药 1 周后和健康对照组均采空腹静脉血 3 mL (检测 BUN、Scr 用)、新鲜中段尿液 3 mL (检测 Cys-C、NAG、MAU、β₂-M 和尿蛋白定性用)。除尿常规外, 其他标本均以 3 500 r/min 离心 5 min 取上清液检测。所有项目于 2 h 内检测完毕。

1.3.2 根据《临床药物手册》^[2], 实验组用药为静脉滴注, 剂量为 0.4 g/d, 连用 7 d。

1.4 统计学方法 采用 SPSS12.0 软件进行统计学处理。统计资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间均数比较用配对 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验组用药前后和健康对照组各项肾功能实验室标志物检测结果 实验组应用丁胺卡那前尿 β_2 -M 高于健康对照组, 组间比较差异有统计学意义 ($P<0.05$), 尿 Cys-C、NAG、

MAU 和血 BUN、Scr 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。应用丁胺卡那后, 尿 Cys-C、NAG、MAU 水平明显高于应用前, 差异有统计学意义 ($P<0.01$), BUN、Scr、 β_2 -M 变化不明显 ($P>0.05$)。结果见表 1。

表 1 实验组用药前后和健康对照组各项肾功能实验室标志物比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys-C/Cr (mg/mmol)	NAG/Cr (U/mmol)	MAU/Cr (mg/mmol)	β_2 -M (mg/L)	BUN (mmol/L)	Scr (μ mol/L)
对照组	100	7.67 $\pm$ 3.37	0.68 $\pm$ 0.31	1.79 $\pm$ 1.30	0.18 $\pm$ 0.09	4.12 $\pm$ 2.59	75 $\pm$ 45
实验组	用药前	7.77 $\pm$ 3.51	0.71 $\pm$ 0.27	1.83 $\pm$ 1.32	0.31 $\pm$ 0.20*	4.35 $\pm$ 2.46	82 $\pm$ 37
	用药后	16.09 $\pm$ 4.36*#	1.73 $\pm$ 0.60*#	3.39 $\pm$ 1.62*#	0.38 $\pm$ 0.22	4.75 $\pm$ 2.50	89 $\pm$ 40

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与用药前比较,# $P<0.01$ 。

2.2 实验组用药后各项肾功能实验室指标的异常检出率 145 例尿蛋白定性阴性的细菌感染患者应用丁胺卡那后, 各项肾功能实验室指标与用药前比较, 若以升高 20% 为有临床意义, 其异常检出率分别为 Cys-C 75 例 (52%)、NAG 67 例 (46%)、MAU 55 例 (38%)、BUN 12 例 (8%)、Scr 6 例 (4%)。尿蛋白定性有 29 例呈阳性, 占 20%。

3 讨 论

肾脏血流量大, 是机体对药物高积聚、高代谢、高排泄的主要器官。肾脏的组织结构特殊, 毛细血管的表面积大, 直接接触血液中的药物成分, 更容易产生毒性作用。丁胺卡那与人血清蛋白结合率低, 随血液流经肾脏以原型经肾小球滤过排于尿中, 由于其带正电荷, 在肾脏与带负电荷的肾小管上皮细胞刷状缘结合到腔膜上而产生毒性作用。临床上肾功能检测习惯以 BUN、Scr 和尿蛋白定性为主。尿蛋白定性检测多采用仪器干化学比色法, 蛋白定性试验只能检测大于 150 mg/L 的清蛋白。BUN 是蛋白质代谢产生的氨在肝脏经鸟氨酸循环生成的终产物, 经肾小球滤过, 大部分随尿排出, 小部分被肾小管重吸收入血。由于肾脏代偿功能强, 60%~70% 肾单位功能受损时, BUN 才会高于正常。Scr 是肌酸的代谢产物, 经肾脏排泄, 肾小管有少量分泌。只有当肾小球滤过率 (GFR) 下降至正常 1/3 时, Scr 才明显上升, 因此, BUN、Scr 和尿蛋白定性敏感性较差, 不能作为肾功能早期受损的指标。

Cys-C 是在 80 年代中期被瑞典的 Simonsen 等科学家研究发现并被报道可作为评估 GFR 的指标。Cys-C 相对分子质量小并且在生理 pH 环境中带正电荷, 因此能够自由通过肾小球滤过膜, 几乎完全被肾小球滤过, 并在近曲小管几乎完全被上皮细胞重吸收和降解, 不再重新回到血循环中。肾脏是清除它的唯一器官, 肾小管也不分泌 Cys-C 至管腔内。血 Cys-C 浓度是反映 GFR 的新指标^[3], 在 GFR 正常时, 尿 Cys-C 浓度可作为评价肾小管是否受损指标, 尿中 Cys-C 增高, 可反映近曲小管上皮分解代谢 Cys-C 的能力下降, 是肾小管上皮受损的表现。尿中 Cys-C 在药物对肾脏的损害诊断中灵敏度高于 γ -谷氨酰转移酶 (GGT)、尿微量清蛋白 (MAU)、 α 1-微量蛋白 (α 1-M)、转铁蛋白 (TRF)、免疫球蛋白 (IgG)^[4]。

NAG 是人体内广泛存在且较重要的一种溶酶体水解酶, 主要来源于肾近曲小管上皮细胞, 以近曲小管含量最高, 肾小球也有低活力分布, 并且它在尿中稳定。有文献报道, 在丁胺卡那肾毒性的尿酶 NAG、碱性磷酸酶、 γ -谷氨酰转肽酶、 β -半乳糖苷酶中, NAG 升高最早和升高幅度最大。NAG 活性的测定常用于监测肾移植排异反应, 药物或其他疾病引起的继发性

肾损害, 为肾小管早期损伤的敏感标志酶^[5]。

MAU 是一种带负电荷的小分子蛋白, 相对分子质量为 69 000, 正常情况下仅有少量的 MAU 被滤过, 而 95% 的 MAU 又在近曲小管被重吸收, 滤过的 MAU 增加时, 尿中 MAU 也增加。MAU 是预测和早期诊断肾病、糖尿病、高血压及心血管疾病血管损伤的敏感指标^[6], 而且对疾病进展、预测及治疗效果评价等也具有重要参考价值。

本研究检测 145 例细菌感染患者应用丁胺卡那前后检测尿中肾功能损害的实验室标志物, 结果显示 Cys-C、NAG、MAU 水平明显高于应用前, 其差异有统计学意义 ($P<0.01$)。血 BUN、Scr 组间比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。各项肾功能实验室标志物异常检出率由高到低为 Cys-C (52%)> NAG (46%)> MAU (38%)> 尿蛋白定性 (20%)> BUN (8%)> Scr (4%), 以上结果表明, Cys-C、MAU、NAG 比尿蛋白定性、血清 BUN、Scr 更能反映肾功能早期受损害。 β_2 -M 是一种小分量蛋白质, 主要由淋巴细胞产生, 由于 β_2 -M 分子量小, 进入血循环后可从肾小球自由滤过, 但约 99.9% 被近曲小管上皮细胞以“胞饮”方式吸收并分解为氨基酸, 而不以原形重吸收入血, 因此正常尿中的含量极微。 β_2 -M 能反映早期肾功能变化^[7], 当 GFR< 80 mL/min 时, β_2 -M 即可升高。但易受病理状态影响, 且血浓度不稳定, 在感染、炎性反应、恶性肿瘤、肝病时, 其生成速度加快, 影响其真实性。本研究实验组为细菌感染患者, 其疾病本身可引起血中 β_2 -M 不同程度升高, 部分超过肾小管吸收分解能力而使尿中含量增高。应用丁胺卡那后, 一方面可控制感染, 使病情好转, β_2 -M 逐渐下降; 另一方面又由于丁胺卡那的肾毒性作用, 肾小管吸收分解能力下降, β_2 -M 不断升高; 这样使尿 β_2 -M 水平在应用丁胺卡那前后变化不明显 ($P>0.05$)。因此, 尿 β_2 -M 可能不适宜用于细菌感染患者应用丁胺卡那后的肾功能早期损害的实验室监测。

参考文献

[1] 叶龙汉, 邓益斌, 成华. 重视药物性肾损害[J]. 现代医药卫生, 2009, 25(1): 84-86.
[2] 黄峻, 黄祖瑚. 临床药物手册[M]. 4 版. 上海: 上海科学技术出版社, 2008: 56-57.
[3] 王生余, 曾彩虹, 刘志红. 血清胱抑素 C-评价肾功能的新指标[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(4): 366-370.
[4] 沈雄文, 孙关忠, 胡云华. 尿胱抑制 C 在药物性肾损害早期的应用[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(12): 1206-1208.
(下转第 917 页)

分析结果低于正常值项目进行配对统计学分析,结果见表 3,其中 MCV 和 MCHC 因数量太少而未作统计学处理。表 3 显示,当血液细胞分析参数低于正常值时,HGB、HCT 和 MCHC 结果不受标本稀释因素影响差异无统计学意义($P>0.05$),而 WBC、RBC、PLT 结果均与全血模式结果比较差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 3 低值范围两种模式血液细胞分析结果($n=86$)

项目	范围*	($\bar{x}\pm s$)*	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
WBC $\times 10^9/L$	2.13~3.98	3.17 $\pm$ 0.62	25	0.915	4.965	0.000
RBC $\times 10^{12}/L$	1.37~3.50	2.73 $\pm$ 0.57	25	0.979	2.488	0.020
HGB(g/L)	44.00~110.00	83.14 $\pm$ 19.80	28	0.968	-0.944	0.354
HCT(%)	15.80~37.00	28.55 $\pm$ 6.64	23	0.969	-2.005	0.053
MCHC(g/L)	261.00~319.00	304.02 $\pm$ 12.47	50	0.495	0.359	0.721
PLT $\times 10^9/L$	20.00~85.00	47.10 $\pm$ 16.33	20	0.976	5.779	0.000

注:* 全血模式结果。

表 4 高值范围两种模式血液细胞分析结果($n=86$)

项目	范围*	($\bar{x}\pm s$)*	<i>n</i>	<i>r</i>	<i>t</i>	<i>P</i>
WBC $\times 10^9/L$	12.20~32.51	20.82 $\pm$ 5.92	28	0.980	-0.674	0.506
RBC $\times 10^{12}/L$	5.27~10.10	6.26 $\pm$ 1.06	24	0.959	-0.161	0.873
HGB(g/L)	164.00~226.00	185.75 $\pm$ 16.06	24	0.905	4.552	0.000
HCT(%)	50.30~67.70	57.37 $\pm$ 5.05	24	0.770	-0.331	0.744
MCV(fl)	100.90~118.50	110.71 $\pm$ 6.19	16	0.821	-0.398	0.001
PLT $\times 10^9/L$	303.00~553.00	385.40 $\pm$ 70.48	20	0.914	-3.920	0.001

注:* 全血模式结果。

表 5 两种模式血液细胞分析 *t* 检验结果汇总

分析项目	正常值	低值	高值
WBC	√	×	√
RBC	√	×	√
HGB	√	√	×
HCT	√	√	√
MCV	√	—	×
MCH	√	—	—
MCHC	√	√	—
PLT	×	×	×

注:√为差异无统计学意义($P>0.05$),×为差异有统计学意义($P<0.05$),—为样本少未统计。

2.4 高于正常值范围结果分析 选取上述 86 份标本血液细胞分析结果高于正常值项目,同时制备部分高值 RBC、HGB 和 HCT 标本进行配对统计学分析,结果见表 4。高值稀释模式对 HGB、MCV 和 PLT 结果影响差异有统计学意义($P<0.001$),而 WBC、RBC、HCT 稀释模式与全血模式差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.5 统计学方法 两种模式血液细胞分析 *t* 检验结果汇总,见表 5。稀释模式 WBC 和 RBC 测定结果偏低时应注意复查,

而高值时应注意复查 HGB 和 MCV,PLT 不适合于稀释模式测定($P<0.01$)。

3 讨 论

目前临床血液细胞分析仍需部分依赖末梢采血,尤其是患儿甚至需要进行预稀释后再进行结果测定,包括 BC5200 血液细胞分析仪在内的某些仪器具此功能,在一定程度上方便了实验室工作者^[2-5]。但由此产生的部分检验项目显著误差,可能与仪器自身的原因(不同测定模式)有关外,也可能是实验者在进行标本预稀释时所致。表 5 显示无论是在正常或异常值情况下,均有一个或多个项目与全血模式结果存在显著性差异。此时要及时与临床或患者沟通,以便复查,若不能及时复查,至少应进行血液涂片浏览,并向临床说明情况后 方可发出报告。

值得关注的是,近年来国内外血液细胞分析仪使用评价文献^[6-8]多注重仪器各项性能的测试和仪器间的比较,而忽略仪器内不同工作模式的比对和采用不同测量范围(包括高、中、低值)的标本分段进行仪器间或仪器内不同测定模式的比较,这一点应该引起那些仍然需要使用不同模式进行血液细胞分析者们的注意^[9]。

参考文献

[1] 曾素根,韩秀华,庄利芳,等,从 CAP 实验室认证看血液细胞分析仪性能监管体系[J]. 现代检验医学杂志,2009,24(2):152-154.

[2] 王松霞,韦涌涛. BC-5500 型全自动血液分析仪使用与评价[J]. 医学检验与临床,2008,19(2):105-107.

[3] Peng L, Bai L, Nie L, et al. Performance evaluation of BC-3200 hematology analyzer in a university hospital[J]. Int J Lab Hematol, 2008, 30(3):205-213.

[4] Guerti K, Vertessen F, Daniëls L, et al. Performance evaluation of the PENTRA 60C+ automated hematology analyzer and comparison with the ADVIA 2120[J]. Int J Lab Hematol, 2009, 31(2):132-141.

[5] 孙朝晖,苏健,潘芳,等. Sysmex SE-9000 全自动五分类血液细胞分析仪评价试验报告[J]. 广州医学,2002,23(2):135-137.

[6] 黄余清,刘其荣. BC-5200 型全血细胞分析仪应用评价[J]. 检验医学与临床,2010,17(7):1862-1864.

[7] 顾可梁. 使用血液细胞分析仪有关问题解答[J]. 临床检验杂志,2000,18(1):58-59.

[8] 华建江,吴雄君. 两种血细胞计数仪的性能分析[J]. 检验医学与临床,2009,6(22):1923-1925.

[9] 朱忠勇. 临床血液学实验室诊断进展[J]. 中华检验医学杂志,2003,26(12):16-17.

(收稿日期:2010-12-16)

(上接第 915 页)

[5] 晏小敏,刘海娟. 尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶对监测 2 型糖尿病早期肾功能损害的价值[J]. 中国现代医学杂志,2006,16(12):1881-1882.

[6] 陈燕,赵敏,张家红,等. 尿微蛋白检查对糖尿病早期肾损

伤的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2003,26(9):562.

[7] 丁璐,董吉祥. 联合检测血、尿 β2-微球蛋白对糖尿病患者的临床意义[J]. 实用医技杂志,2006,36(10):62-64.

(收稿日期:2010-12-08)