

血清胱抑素 C 尿 β_2 -微球蛋白和尿 NAG 酶在糖尿病早期肾损伤中的意义

陈太金(湖南省马王堆医院检验科 430000)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG enzymuria)在 2 型糖尿病早期肾损伤的意义。**方法** 采用免疫比浊法检测尿液微量清蛋白,比色法测定尿 NAG,乳胶增强散射比浊法测定血清胱抑素 C、尿 β_2 -MG。根据尿清蛋白排泄率(UAER),将 II 型糖尿病患者 71 例分成两组,即 UAER 正常组和微量清蛋白尿组,同健康对照组($n=35$),进行组间比较。**结果** UAER 正常组与健康对照组比较,CysC 结果已经升高,阳性率为 28.5%,但 β_2 -MG、NAG 和健康对照组比较差异无统计学意义。微量清蛋白组 CysC 阳性率为 88.5%, β_2 -MG 阳性率为 80.0%,NAG 阳性率为 65.7%,和健康对照组比较差异有统计学意义。**结论** 血清胱抑素 C 和 β_2 -MG 和尿 NAG 酶可反映早期肾损害,且升高的程度与肾损伤的程度成正相关。若联合检测,可提高糖尿病肾损伤的早期检出率。

【关键词】 胱抑素 C; β_2 -微球蛋白; 尿 NAG 酶; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.15.015 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)15-1825-02

The significance of CysC, β_2 -MG and urinary NAG in early renal damage of patients with diabetes CHEN Tai-jin
(Department of Clinical Laboratory, Marwangdui Hospital, Hunan 430000, China)

【Abstract】 Objective To evaluate serum cystatin C(CysC), urinary β_2 -microglobulin(β_2 -MG) and urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase(NAG) in early renal damage of patients with type 2 diabetes mellitus. **Methods** We used immunoturbidimetry to test urine microalbumin, and urine NAG was tested by colorimetric method, serum CysC and urine β_2 -MG were measured by latex enhanced nephelometric method. According to urine albumin excretion rate (UAER), 71 patients with type 2 diabetes mellitus were divided into two groups, normal UAER group and microalbuminuria group, and the healthy people were as the control group($n=35$), then we compared the results among groups. **Results** We compared the result of UAER normal group and control group, and the CysC level increased, with the positive rate of 28.5%, but there was no significant difference of the β_2 -MG, NAG between the two groups. Compared with the control group, the positive rates of CysC, β_2 -MG, NAG in albumin group were 88.5%, 80.0% and 65.7%, respectively, with significant difference. **Conclusion** Serum CysC, β_2 -MG and urinary NAG may reflect early renal damage, and the levels of them has a positive correlation with the degree of renal injury. With the joint detection, we can improve the early detection rate of renal injury in patients with diabetes.

【Key words】 cystatin C; β_2 -microglobulin; N-acetyl- β -D-glucosaminidase; diabetic nephropathy

糖尿病的慢性并发症可遍及全身各重要器官。糖尿病性肾病(diabetes nephropathy, DN)是糖尿病常见的微血管并发症之一,20%~40%的糖尿病患者最终发展为 DN, DN 已成为糖尿病的主要死因。40%终末期肾病的糖尿病患者(end-stage renal disease, ESRD)要靠肾移植或肾透析。有资料表明,早期诊断、早期介入可大大推迟 DN 的发生^[1]。因此,寻找能反映早期慢性肾损伤的指标,对糖尿病肾病的预防及治疗有着重要的意义。通过测定血清胱抑素、尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和尿微量清蛋白、尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG enzymuria),旨在探讨血清胱抑素在早期诊断 DN 的意义,为临床 DN 诊断提供早期敏感指标。

1 资料与方法

1.1 对象 本院住院 2 型糖尿病患者 71 例,男 35 例,女 36 例,年龄 41~68 岁,患糖尿病 8~11 年,根据清蛋白排泄率将患者分成尿清蛋白排泄率(UAER)正常组(UAER<30 mg/24 h)和微量清蛋白尿组(30 mg/24 h<UAER<300 mg/24 h)。

年龄和性别一致的健康对照组,均无肝、肾、心脏血管和内分泌疾病。

1.2 标本采集 患者早晨抽取空腹静脉血 3 mL,离心分离血清待测。同时留取中段尿和准确留取 24 h 尿液进行 UAER 检测。

1.3 检测方法 血清胱抑素和尿 β_2 -MG 采用乳胶增强散射比浊法,尿微量清蛋白采用散射比浊法,尿 NAG 采用比色法测定,试剂盒由上海太阳公司生产,日立 7180 全自动生化分析仪。

1.4 统计学方法 使用 SPSS11.0 统计软件进行 t 检验和 χ^2 检验。以对照组测定值的 95% 位数作为正常参考值上限,算得不同组别间 CysC、尿 β_2 -MG 和尿 NAG 酶上限分别为 1.3 mg/L、4.06 mg/L、13.22 U/L,超过上述数值即为阳性。

2 结果

2.1 不同组别间血清 CysC、尿 β_2 -MG、尿 NAG 测定结果 见表 1。

2.2 不同组别间血清 CysC、β₂-MG、尿 NAG 的阳性率 见表 2。

表 1 各组血清 CysC、尿 β₂-MG、尿 NAG 测定结果(̄x±s)

| 组别 | n | CysC(mg/L) | β ₂ -微球蛋白 (mg/L) | NAG 酶 (U/L) |
|----------|----|------------|-----------------------------|-------------|
| 健康对照组 | 35 | 1.1±0.2 | 3.12±0.96 | 9.74±3.48 |
| UAER 正常组 | 36 | 1.4±0.3 | 5.62±1.07 | 12.15±4.38 |
| 微量清蛋白组 | 35 | 1.8±0.4 | 10.65±2.13 | 22.46±6.72 |

表 2 各组血清 CysC、β₂-MG、尿 NAG 的阳性率(%)

| 组别 | 例数(n) | CysC | β ₂ -MG | NAG 酶 |
|----------|-------|------|--------------------|-------|
| 健康对照组 | 35 | 5.7 | 5.7 | 5.7 |
| UAER 正常组 | 36 | 28.5 | 11.4 | 8.6 |
| 微量清蛋白组 | 35 | 88.5 | 80.0 | 65.7 |

3 讨 论

糖尿病患者由于高糖、糖基化终产物等损伤血管内皮细胞,激活血管内皮细胞生长因子的表达,产生与肾小球基底膜高亲和性的生长因子,导致血管内皮和基底膜的通透性发生障碍,并促进 NO 和内皮素的产生,从而改变肾脏的血流动力学,而导致蛋白尿。因而尿微量清蛋白可作为肾小球损伤的灵敏指示,持续性微量蛋白尿是临床糖尿病肾小球损伤的重要标志^[1]。在早期肾损伤中,临床用清蛋白排泄率来判断肾损伤的程度,但它并非糖尿病肾损伤的早期指标,且可受尿路感染、酮症状态、月经期、运动和血压的影响。在临床上,一般通过测定尿素氮和肌酐来了解肾小球的滤过功能,由于肾有强大的贮备能力,当肾小球滤过率下降到正常的 50% 时,血清肌酐才有明显的升高,而且肌酐测定受药物和人体肌肉量的影响,故血清尿素氮,肌酐对早期肾损伤的检测并不灵敏。

血清胱抑素 C 是 1984 年瑞典的 Grubb 等从血清中分离出来的含 120 个氨基酸残基的新型半胱氨酸蛋白酶抑制剂,在几乎所有有核细胞内以恒定的速率持续地转录与表达,不受年龄、性别、体质量、炎性反应的影响,无组织学特异性,故在体内产生恒定,相对分子质量较大,在生理情况下带正电荷,能自由通过肾小球滤过,在近曲小管重吸收并被完全降解^[2]。肾是清除胱抑素 C 的惟一器官,其血清浓度主要由个体的 GFR 决定,理论上是反映肾小球滤过功能较好指标^[3]。但是也受到以下因素的干扰:(1)大剂量糖皮质激素可使胱抑素合成增加;(2)甲状腺功能对胱抑素有一定的影响,甲状腺功能低下时浓度降低,甲状腺功能亢进时浓度升高;(3)其他,如免疫抑制剂诱导的代谢改变,肾小管间质损伤引起未代谢的胱抑素 C 回流入血循环。在实验中观测到,在 UAER 正常组中,其血清浓度就有升高,阳性率为 28.5%,与健康对照组比较差异有统计学意义(P<0.05),在微量清蛋白组,其浓度明显升高,阳性率达到了 88.5%,因而是早期糖尿病肾损伤中的一个灵敏指标,浓度与肾损伤的程度有关。

β₂-MG 由 99 氨基酸构成的多肽,不含糖基。分子量小,主要由淋巴细胞分泌,肿瘤细胞可大量合成,由于为低分子量蛋白质,可自由通过肾小球,99.9% 被近端肾小管重吸收,肾病患者合成速度比正常高 4~7 倍。仅微量 β₂-MG 从尿中排出。尿 β₂-MG 增高肾小球近端肾小管重吸收功能受损。在 35 例 UAER 正常组的糖尿病患者中有 5 例升高,阳性率 14.3%,阳性率较高,有报道对其有较高的假阳性,微量清蛋白尿组的糖尿病患者 35 例中有 28 例(80%)β₂-MG 升高,说明这些患者以肾小管损伤为早期表现。因此,说明糖尿病患者早期肾损伤已悄然发生,糖尿病病理过程除侵犯肾小球外也损伤肾小管^[4]。

尿 NAG 是一种溶酶体酶,相对分子质量为 130×10³,不经肾小球滤过,富含于肾近曲小管上皮细胞,在尿中相对稳定,当肾受损伤时,尿 NAG 主要来自肾小管上皮细胞。在肾脏受损的情况下,由于上皮细胞的受损,通透性增加和脱落,酶活性可明显升高,甚至高于健康人的 1 200 倍。本文可见糖尿病 UAER 正常组和健康对照组比较其含量已经升高,差异无统计学意义。在微量清蛋白组中,含量有显著升高,结果和健康对照比较,阳性率为 65.7%,差异有统计学意义(P<0.01)。Uslu 等^[5]报道,UAER 正常的非胰岛素依赖性糖尿病患者尿 NAG 排泄也高于健康对照,在肾小管重吸收蛋白仍正常时,尿 NAG 的阳性率也高于微量清蛋白组,差异虽无统计学意义,但也说明了 NAG 可作为肾小管受损的一项敏感指标。说明,糖尿病既损坏肾小球,也损伤肾小管。测定糖尿病患者尿中 NAG 的活性变化,有助于 DN 的早期诊断。

综上所述,血清胱抑素 C、尿 β₂-MG 和尿 NAG 酶在糖尿病肾损伤的早期有较高的阳性检出率,可作为糖尿病肾损伤的早期诊断指标,胱抑素 C 更灵敏,联合运用可提高 UAER 糖尿病肾损伤的检出率。

参考文献

- [1] Matsumoto K, Kanmatsuse K. Elevated vascular endothelial growth factor levels in the urine of patients with minimal-change nephrotic syndrome[J]. Clin Nephrol, 2001, 55(4):269-274.
- [2] 祁金友. 糖尿病患者血清中胱抑素 C 含量测定的临床意义[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(1):35-36.
- [3] 王凤华, 孙福庆, 张广珍. 糖尿病肾病早期诊断的研究进展[J]. 辽宁实用糖尿病杂志, 2000, 14(4):502-503.
- [4] Hultberg B, Ravnskov U. The excretion of N-acetyl-beta-glucosaminidase in glomerulonephritis[J]. Clin Nephrol, 1981, 15(1):33-38.
- [5] Uslu S, Efe B, Alatas O, et al. Serum cystatin C and urinary enzymes as screening markers of renal dysfunction in diabetic patients[J]. J Nephrol, 200, 18(5):559-567.

(收稿日期:2011-03-14)