

尿微量蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的应用

周 焱, 吴月平(江苏省南通市第三人民医院检验科 226006)

【摘要】 目的 分析尿微量蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的意义。**方法** 采用免疫比浊法检测 160 例糖尿病患者, 50 例健康对照者尿中微量清蛋白、 α_1 -微球蛋白、 β_2 -微球蛋白及免疫球蛋白 G 含量。**结果** 糖尿病患者微量清蛋白、 α_1 -微球蛋白、 β_2 -微球蛋白及免疫球蛋白 G 含量较健康对照组高($P<0.01$)。其中单项检测或任意 2 项指标诊断肾脏损伤阳性率较低, 采用 4 项指标联合检测阳性率可达 92%。**结论** 多项指标联合检测对糖尿病肾病的早期诊断有一定价值。

【关键词】 糖尿病肾病; 微量清蛋白尿; 微球蛋白; 免疫球蛋白 G

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2011.19.021 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)19-2342-02

The clinical apply of urine microproteins in the early diagnosis of diabetic nephropathy ZHOU Yao, WU Yue-ping
(Department of Clinical Laboratory, The Third People's Hospital of Nantong, Jiangsu 226006, China)

【Abstract】 Objective To analyze the significance of urine microproteins detection in early diagnosis of renal damage among diabetic patients. **Methods** Immunoturbidimetry was employed to analyze the levels of urine microalbumin, α_1 -MG, β_2 -MG and IgG from 160 patients with diabetic and 50 health controls. **Results** Compared to control group, the levels of microalbumin, α_1 -MG, β_2 -MG and IgG in diabetic patients were significantly higher ($P<0.01$). Among these items, the positive rate of any single or both detection was much lower than combining detection of all these four items (up to 92%). **Conclusion** Combining several index can help early diagnosis on diabetic nephropathy.

【Key words】 diabetic nephropathy; urinary microalbumin; microglobulin; immunoglobulin G

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是 2 型糖尿病常见的并发症^[1], 是糖尿病全身性微血管病变表现之一, 临床特征为蛋白尿、渐进性肾损害、高血压、水肿, 晚期出现严重肾衰竭, 是糖尿病患者的主要死亡原因之一。对糖尿病合并肾损伤患者应早期诊断, 并给予治疗, 可预防 DN 发生。目前肾损伤诊断多以尿素氮、肌酐、尿蛋白作为检测指标^[2], 但这些指标难以诊断早期肾损伤。因此, 筛查监控糖尿病患者早期肾功能状态的指标是阻断早期肾损伤, 降低 DN 发病率的有效手段。尿微量蛋白是早期肾损伤的标志之一^[3], 主要有微量清蛋白(mAlb)、 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和免疫球蛋白 G(IgG)。m-Alb 出现提示毛细血管通透性增加, 是糖尿病患者肾损伤的最早标志^[4]。IgG 在尿液中出现, 意味着肾小球基底膜上滤膜孔径的改变, 可作为早期 DN 的敏感指标之一^[5]。 β_2 -MG 为小分子量蛋白质, 是经典的肾小管标志蛋白, 可直接反映肾小管的功能, 但在酸性环境中极易分解^[6]。 α_1 -MG 是反映肾小管损伤的标志蛋白, 较 β_2 -MG 对早期 DN 的诊断价值更高^[7]。本文采用速率散射比浊法分别对 50 例健康人和 160 例 2 型糖尿病患者尿液中的 mAlb、 α_1 -MG、 β_2 -MG 和 IgG 水平进行检测, 通过分析, 探讨其与 DN 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 糖尿病组: 收集 2009 年 5 月至 2010 年 6 月南通市第三人民医院门诊及住院糖尿病患者 160 例, 其中男 118 例, 女 42 例, 全部符合 2003 年 WHO 糖尿病专家委员会制定的诊断新标准, 肝、肾功能不全, 高血压及其他肾脏疾病除外。健康对照组: 50 例, 其中男 28 例, 女 22 例, 均为体检健康者, 无糖尿病、高血压及心、肝、肾疾病。

1.2 检测方法 尿微量蛋白测定: 空腹排空晨尿, 饮水 300 mL, 1 h 后收集尿液。取尿液约 10 mL, 以 3 000 r/min 离心 3 min, 取上清液用 Immage Immunochemistry System 特种蛋白

分析仪, 采用速率散射比浊法检测尿液 mAlb、 α_1 -MG、 β_2 -MG 和 IgG 含量。所有试剂均由 Beckman Coulter 公司提供, 并用该公司的质控品作为检测的质量保证。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据处理, 检测结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两样本均数比较采用 t 检验。

2 结 果

健康对照与糖尿病患者尿微量蛋白检测结果见表 1。糖尿病组不论尿蛋白阳性阴性, mAlb、 α_1 -MG、 β_2 -MG 和 IgG 定量检测结果明显高于健康对照组。因此常规尿蛋白定性阴性时不能排除患者存在早期肾损伤; 当尿蛋白定性阳性时, mAlb、 α_1 -MG、 β_2 -MG 和 IgG 的数值更高。

表 1 健康对照与糖尿病患者尿微量蛋白检测结果($\bar{x} \pm s$, mg/L)

组别	<i>n</i>	m-Alb	α_1 -MG	β_2 -MG	IgG
健康对照	50	7.8 $\pm$ 2.9	4.7 $\pm$ 1.9	0.48 $\pm$ 0.25	6.8 $\pm$ 2.5
尿蛋白定性阴性	78	25.6 $\pm$ 5.6*	9.8 $\pm$ 5.2*	1.56 $\pm$ 0.07*	26.8 $\pm$ 10.9*
尿蛋白定性阳性	82	312.4 $\pm$ 25.8*	31.6 $\pm$ 11.5*	3.35 $\pm$ 0.78*	101.2 $\pm$ 28.9*

注: 与健康对照组比较, * $P<0.01$ 。

尿蛋白定性阴性的糖尿病患者的尿 mAlb、 α_1 -MG、 β_2 -MG 和 IgG 不同组合, 肾脏损伤检测阳性率也不同, mAlb 为 63%, α_1 -MG 为 41%, β_2 -MG 为 48%, IgG 为 53%, mAlb 联合 α_1 -MG 为 70%, mAlb 联合 β_2 -MG 为 68%, mAlb 联合 IgG 为 71%, 4 项联合检测为 92%。该 4 项指标的任意两两组合的检测阳性率都不及 4 项指标的联合检测。

3 讨 论

DN 是临床常见和多发的糖尿病并发症, 是糖尿病最严重的并发症之一, DN 为糖尿病主要的微血管并发症, 主要指糖尿病性肾小球硬化症, 一种以血管损害为主的肾小球病变。

DN 在临床上分为 5 期^[8]: I 期以肾小球滤过率增高和肾体积增大为特征; II 期尿清蛋白排出率正常, 但肾小球已出现结构改变; III 期又叫早期 DN, 尿清蛋白排出率为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$, 患者的血压轻度升高, 开始出现肾小球的荒废; IV 期即临床 DN 或显性 DN, 特点是大量清蛋白尿(每日大于 3.5 g), 水肿和高血压; V 期即终末期肾衰竭。可见糖尿病患者肾损害的发生和发展是逐渐积累的过程。

DN 早期以肾小球损伤为主, 在出现临床蛋白尿(或尿蛋白常规定性呈阳性)之前, 尿 mAlb 排泄率早已呈亚临床性升高^[9](即微量清蛋白尿), 但尿常规检查多为阴性。出现微量清蛋白尿的 2 型糖尿病患者具有发展为严重肾脏并发症的高风险。一旦由微量清蛋白尿发展为蛋白尿, 肾功能的进一步降低将是不可避免的。基于此, 早期发现微量清蛋白尿的患者显得尤为重要。在临床上, 通常应用尿微量蛋白指标来监测肾病的发生, 通过尿 mAlb 的数值, 结合发病情况、症状以及病史陈述就可以较为准确地诊断病情。及时、正确的治疗可以延缓 DN 的发展, 甚至可以逆转 DN 的病理改变。为此, 美国糖尿病学会推荐所有 2 型糖尿病患者初诊时及以后每年定期检查微量清蛋白尿。随后, 出现 α_1 -MG、 β_2 -MG 和 IgG 在 DN 早期诊断中的应用^[10]。以往的研究以尿蛋白的一项或两项联合检测较多^[11-13], 本文结果表明, 从尿蛋白定性阴性的糖尿病患者尿微量蛋白检测预测肾脏损伤阳性率可知, 单项检测阳性率较低, 2 项联合检测阳性率提高不显著, 而将 4 项指标联合检测可使糖尿病的阳性率达 92%。故同时检测尿 mAlb、 α_1 -MG、 β_2 -MG 和 IgG 是诊断早期肾损伤的灵敏指标, 其中以 mAlb 最为敏感, 为肾脏损伤程度及疗效观察提供可靠依据。通过对 DN 的连续监测能早期发现、早期治疗, 有效地延长 DN 患者的生命, 提高其生活质量, 降低终末期肾衰竭的发生率, 具有重要的临床价值。

参考文献

[1] 李小明, 陈丽达, 胡汉林. 尿微量清蛋白与尿肌酐比值对

糖尿病性肾病的诊断价值[J]. 湖北预防医学杂志, 2001, 12(3): 10-11.

- [2] 程苏琴, 朱美财. 尿微量清蛋白在糖尿病肾损害早期诊断中的价值[J]. 中华检验医学杂志, 2005, 28(7): 740-747.
- [3] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115-126.
- [4] 何冰, 韩萍, 吕先科. 2 型糖尿病患者急性时相蛋白与糖尿病肾病的关系[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2003, 19(4): 260-262.
- [5] 陈庆海. 尿微量蛋白检测及临床应用的研究[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2002, 23(3): 178.
- [6] 杨宜娥, 吕沙. 尿蛋白和尿酶对肾脏疾病的早期诊断价值[J]. 临床内科杂志, 1999, 16(2): 75.
- [7] 王雪梅, 郑德权, 刘玉兰. 急性胰腺炎合并肾脏损害的临床分析[J]. 医师进修杂志, 2002, 25(12): 14-16.
- [8] Locatelli F, Canaud B, Eckardt KU, et al. The importance of diabetic nephropathy current nephrological practice[J]. Nephrol Dial Transpl, 2003, 18(9): 1716-1725.
- [9] 张琳. 尿微量清蛋白在糖尿病肾病中的早期诊断价值[J]. 山西医药杂志, 2006, 34(3): 612.
- [10] 何冰, 韩冰. 急性时相蛋白与糖尿病[J]. 国外医学内分泌学分册, 2003, 23(1): 26-29.
- [11] 刘文星, 陈桐生, 王晓军, 等. 早期糖尿病肾病患者肾小球滤过率测定[J]. 实用医学杂志, 1999, 15(7): 541.
- [12] 张培培, 刘志红. 糖尿病肾病患者肾功能的评估[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2007, 16(6): 558.
- [13] 刘义明, 黄日安, 莫伟. 糖尿病肾病患者尿微量清蛋白、免疫球蛋白 G、转铁蛋白和视黄醇结合蛋白的检测及意义[J]. 广东医学院学报, 2009, 27(1): 35-36.

(收稿日期: 2011-05-08)

(上接第 2341 页)

3 讨 论

PT、APTT、TT、Fib 凝血 4 项是判断出血性疾病类型的主要诊断指标。PT 反映血浆中凝血因子 I、II、V、VII、X 水平, 是外源性凝血系统较为敏感和常用的筛查试验; APTT 反映血浆中凝血因子 VIII、IX、XI、XII 水平, 是内源性凝血系统非常敏感指标和常用的筛查项目^[2]; TT 反映凝血共同途径 Fib 转变为纤维蛋白过程中, 是否存在 Fib 异常, 以及是否发生纤溶, 存在抗凝物质的情况^[3]; Fib 是一种糖蛋白, 是凝血途径中重要的影响因素, 是血栓形成疾病的诊断指标。

D-D 是交联的纤维蛋白被纤溶酶水解后产生的一种特异性分子标志物, 其水平高低反映体内的继发性纤溶的程度, 可作为体内高凝状态和纤溶亢进的重要指征。本文结果显示, 临产孕妇组比健康非孕妇组 PT、APTT、TT 时间缩短, Fib、D-D 含量增加, 说明血液是高凝状态, 妊娠征临产孕妇比健康临产孕妇的 PT、APTT、TT 时间缩短, Fib、D-D 明显增加, 说明血液高凝状态更加明显, 更具血栓形成倾向。

正常妊娠晚期血液高凝状态是维持和保护正常妊娠的重要因素之一, 临床表现为一些凝血因子水平升高和纤溶活性下降。孕期中如合并妊娠高血压综合征、胎盘早剥、羊水栓塞、产后出血等病因, 血液的高凝状态更趋于严重^[4], 凝血与纤溶系统间的动态平衡受到破坏, 凝血功能障碍, 而导致广泛性血管

内凝血, 发生急、慢性弥散性血管内凝血(DIC)。DIC 是血栓与出血并存的病理过程, 机体的凝血系统激活主要是从外源途径开始, 也是发生止血血栓病理改变的主要部分^[5]。PT、APTT、TT、Fib 是常规的凝血指标, D-D 水平的高低反映体内的继发性纤溶活性强度。

综上所述, 产前监测孕妇凝血 4 项及 D-D 变化, 及时发现其凝血功能障碍, 对预防产后出血、DIC 的发生有重要意义。

参考文献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 39-42.
- [2] 谭齐贤. 临床血液学和血液学检验[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 292.
- [3] 熊立凡, 李树仁. 临床检验基础[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 88-93.
- [4] 曹兰琴, 刘惠宁. 妊娠足月分娩并发迟发性羊水栓塞 1 例临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2003, 13(3): 113.
- [5] 练庆, 毛建军, 王敏, 等. 产后出血致弥散性血管内凝血的早期实验诊断探讨[J]. 上海医学, 2002, 25(10): 635-638.

(收稿日期: 2011-05-19)