

# 尿免疫球蛋白 转铁蛋白 $\alpha$ 1-微球蛋白与尿肌酐比值参考区间的建立与评价\*

邓小玲, 丁 燕(重庆医科大学附属第一医院检验科, 重庆 400016)

**【摘要】** 目的 建立重庆地区健康成人尿免疫球蛋白(尿 Ig)、尿转铁蛋白(TRF)、尿  $\alpha$ 1-微球蛋白( $\alpha$ 1-M)与尿肌酐(Cr)比值的参考区间, 并进行评价。方法 从健康体检者筛选符合条件的受试者 135 例, 测定尿 Ig、尿 TRF、 $\alpha$ 1-M、Cr 值, 并计算尿 Ig、尿 TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值的参考区间; 并对 42 例确诊为肾病患者和 42 例无肾病对照的尿 Ig、尿 TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值的结果进行评价。结果 建立的重庆地区尿 Ig、尿 TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值参考区间分别是: 尿 Ig/Cr 为 14.1~130.8 mg/g; 尿 TRF/Cr 为 9.72~81.3 mg/g; 尿  $\alpha$ 1-M/Cr 为 23.0~280.2 mg/g。与单纯的随机尿相比较, 其明显提高特异性和正确度。结论 建立了重庆市主城区尿 Ig、尿 TRF、尿  $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 的比值的参考区间, 该参考区间能用于临床肾功能损害的评价。

**【关键词】** 免疫球蛋白; 转铁蛋白;  $\alpha$ 1-微球蛋白; 肌酐; 参考区间

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2013.22.003 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)22-2943-02

Establish and evaluate the reference interval of the ratio of urine immunoglobulin, transferrin,  $\alpha$ 1-microglobulin to urine creatinine\* DENG Xiao-ling, DING Yan (Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

**【Abstract】** Objective To establish and evaluate the reference interval of the ratio of urine immunoglobulin (Ig), transferrin (TRF) and  $\alpha$ 1-macroglobulin ( $\alpha$ 1-M) to urine creatinine among Chongqing area. Methods 135 subjects were enrolled from the population of medical examination. We collected urine and determined the Ig, TRF,  $\alpha$ 1-M and urine Cr. Then the reference interval of the ratio of Ig, TRF, and  $\alpha$ 1-M to urine Cr was calculated. And the reference interval was evaluated with 42 kidney disease patients and 42 health controls. Results The reference intervals were 14.1–130.8 mg/g, 9.72–81.3 mg/g, and 23.0–280.2 mg/g for Ig/Cr, TRF/Cr, and  $\alpha$ 1-M/Cr among Chongqing area, respectively. It significantly improved the specificity and accuracy compared to the simple random urine results. Conclusion The reference interval of the ration of Ig, TRF, and  $\alpha$ 1-M to urine Cr is established successfully, and it can be used to evaluate the renal impairment in clinical.

**【Key words】** immunoglobulin; transferrin;  $\alpha$ 1-macroglobulin; creatinine; reference interval

尿免疫球蛋白(尿 Ig)、尿转铁蛋白(TRF)、尿  $\alpha$ 1-微球蛋白( $\alpha$ 1-M)是反映肾脏早期损害的标志性蛋白。但目前多直接以尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 的报告结果来进行临床研究, 而由于受检者的尿量等因素的影响, 易使检测结果出现异常波动而影响临床诊断结果。故推荐同时检测尿肌酐(Cr)的浓度, 再用尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 分别与 Cr 比值来进行临床研究<sup>[1-3]</sup>。现对建立尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值的参考区间及评价报道如下。

## 1 材料与方法

**1.1 标本来源** (1)用于建立尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值参考区间人群基本情况: 选择本院 2012 年 1 月至 2012 年 3 月门诊的体检者 135 例, 其中男 61 例, 女 74 例; 年龄 20~83 岁, 平均(49.0±31.5)岁。排除有高血压、糖尿病、肾病病史、血脂、血糖异常的人群, 女性排除月经期、妊娠期。(2)用于尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值的参考区间诊断效能评价的疾病组是临床确诊为肾病的患者 42 例, 其中男 21 例, 女 21 例, 年龄 16~86 岁, 平均(45.5±35.0)岁; 健康对照组 42 例, 其中男 21 例, 女 21 例, 年龄 19~82 岁, 平均(48.0±30.5)岁。

**1.2 试剂及设备** (1)仪器及试剂 IMM800 特殊蛋白分析仪(贝克曼苏州有限公司); ModuldrDDPP 罗氏全自动生化分析仪(德国罗氏诊断产品上海有限公司)。试剂为仪器配套。(2)质控批号: 尿 Cr 为 PPU157311; 尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 为 M104031。

**1.3 标本收集** 用一次性尿采集管收集受试者的随机尿, 尿量不少于 5 mL, 标本采集后 2 h 内检测。每次实验均保证质控结果在控; IMM800 检测尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M, 采用速率散射比浊法; ModuldrDDPP 检测尿 Cr, 采用酶法。

**1.4 统计学处理** 统计软件采用 SPSS13.0。离群值的剔除用 1/3 规则: 即当  $D/R \geq 1/3$  ( $D$  为疑似离群点及其相邻点的差值,  $R$  为数据全距)时, 则该疑似离群点为离群值被剔除, 列频数表并制作直方图观察频数分布特征, 选择参考区间计算方法<sup>[6]</sup>。参考区间的评价以临床诊断作为金标准, 分别进行统计学评价, 进行  $t$  检验; 并计算尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值的灵敏度、特异性、准确度, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值各自的参考区间** 根据 1/3 规则剔除离群值, 135 例体检者尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值的总体分布均成右偏态分布。参考区间制定采用百分位数法, 根据  $P_{95}$  计算 95% 参考区间; 前期的经统计学分析, 年龄段和性别间差异无统计学意义, 所以计算参考区间时未区分性别和年龄段。见表 1。

**2.2 尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值在区分肾脏疾病患者中的作用** 当以随机尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 结果进行比较时, 尿 Ig、 $\alpha$ 1-M 在疾病组与健康对照组间有明显差异, 而尿 TRF 在两组间

\* 基金项目: 国家临床重点专科建设项目资助项目(财社[2010]305号)。

的差异无统计学意义;当以随机尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值进行比较时,三个指标在两组间的差异均有统计学意义,见表 2。

**表 1 尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值各自的参考区间( $P_{95}$ )(mg/g)**

项目	参考区间下限	参考区间上限
尿 Ig/Cr	14.1	130.8
尿 TRF/Cr	9.7	81.3
尿 $\alpha$ 1-M/Cr	23.0	280.2

**表 2 两种方式比较尿液三项指标在疾病组与健康对照组的统计结果**

项目	<i>t</i>	<i>P</i>	项目	<i>t</i>	<i>P</i>
尿 Ig	3.86	<0.05	尿 Ig/Cr	3.73	<0.05
尿 TRF	0.84	>0.05	尿 TRF/Cr	52.20	<0.05
尿 $\alpha$ 1-M	4.27	<0.05	尿 $\alpha$ 1-M/Cr	5.15	<0.05

**2.3 尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值参考区间的诊断效能评价** 计算引入尿 Cr 前后新建参考区间与原实验室参考区间灵敏度、特异性、准确度,结果引入 Cr 后,明显提升了诊断的特异性,这与 Cr 标化有效地消除尿量干扰有关。从准确度来看,引入 Cr 后,尿  $\alpha$ 1-M 的准确度提升最为显著,见表 3。

**表 3 尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 三项与尿 Cr 比值的参考区间的诊断效能评价**

项目	尿 Ig/Cr	尿 Ig	尿 TRF/Cr	尿 TRF	尿 $\alpha$ 1-M/Cr	尿 $\alpha$ 1-M
灵敏度(%)	79.5	84.1	77.3	88.6	86.4	81.8
特异性(%)	95.5*	79.5	97.7*	88.6	100.0*	65.9
准确度(%)	87.5*	81.8	87.5	88.6	93.5*	73.9

注:与原参考区间比较,\* $P<0.05$ 。

### 3 讨论

早期发现、及时治疗肾损害,对减缓肾脏病变的发展具有重要的意义<sup>[4-8]</sup>。而在正常尿液中含有极微量的蛋白质,正常情况下经肾小球毛细血管壁滤出的蛋白质绝大部分被肾小管重吸收。而当肾小球发生疾病时,由于肾小球滤膜通透性增加或破损断裂,尿中可有 Ig 出现;尿 TRF 分子是半径小于清蛋白,而等电点高于清蛋白的尿微量蛋白,所以肾损伤时,在尿清蛋白排出升高之前尿 TRF 已升高,并从尿中排出,因而尿中尿 TRF 的检测比尿微量蛋白的测定更敏感; $\alpha$ 1-M 是一种低分子量糖蛋白,相对分子质量为  $26\ 100 \times 10^3$ ,为一种疏水配体结合蛋白,由肝脏、淋巴细胞合成,尿中  $\alpha$ 1-M 升高见于肾小管损害,导致肾小管对  $\alpha$ 1-M 的重吸收和代谢功能下降。在肾损害早期,这些蛋白均可以出现在尿液中,故可以通过临床实验室尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 的检测,及早了解这些疾病早期肾损害情况。

有文献<sup>[9]</sup>报道,以随机尿蛋白/尿 Cr 比值反映尿蛋白的排泄,可代替 24 h 尿蛋白定量广泛应用于临床。随机尿标本容易收集、可减轻患者负担,方法简便易行。本实验正是基于此优点建立尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值的参考区间。尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 的联合检测可以大大提高早期肾损害的灵敏度、特

异度<sup>[10]</sup>;比单一指标阳性率高,更有利于对肾损伤的早期诊断和及时治疗<sup>[11-12]</sup>。由表 2 可知,两组的尿 Ig 与尿  $\alpha$ 1-M 比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),尿 TRF 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。而尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 与尿 Cr 比值的 *t* 检验结果差异均有统计学意义,这表明尿 Cr 比值的引入较单纯尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 的检测更能反映患者的肾功能状态。本研究在对 42 例肾病阳性病例标本和 42 例对照标本的诊断效能评价中,新建的尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 三项与尿 Cr 比值的参考区间较原实验室的参考区间的灵敏度降低,但特异性远远高于原来实验室的参考区间,准确度也高于原来的参考区间。灵敏度与特异性从本质上都是互相矛盾的,灵敏度越高,漏诊率越少,常被用于临床疾病的筛查;而特异度越高,误诊率越低,常被用于临床疾病的确诊;准确度作为一项综合评价指标,可以很好的评论一项诊断性实验的诊断能力。根据本实验的数据显示,新建的关于尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 三项与尿 Cr 比值的参考区间的特异性很高,因此可以用于临床肾功能肾损害的早期诊断。

本研究建立了重庆地区人群尿 Ig、TRF、 $\alpha$ 1-M 三项与尿 Cr 比值的参考区间,且诊断肾功能损害的特异性较高。

### 参考文献

- [1] 杨其刚,边平达,李秀央.老年糖尿病患者尿转铁蛋白与肌酐比值的相关因素的研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(6):546-548.
- [2] 杨有业,梁锦胜,温冬梅.临床医学实验室生物参考区间的建立[J].检验医学,2008,23(4):421-424.
- [3] 杨有业,张秀明.临床检验方法学评价[M].北京:人民卫生出版社,2008:235-253.
- [4] 王治国.临床检验方法确认与性能验证[M].北京:人民卫生出版社,2009:256-274.
- [5] 熊立凡,刘成玉.临床检验基础[M].4版.北京:人民卫生出版社,2010:129-136.
- [6] 方建江.尿液转铁蛋白、微清蛋白与  $\alpha$ 1-微球蛋白联合检测原发性通风早期肾损害的诊断价值[J].临床医学,2011,31(3):70-72.
- [7] 李学华.尿转铁蛋白、微球蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病肾病检测中的意义[J].局部解剖手术学杂志,2011,20(1):773-776.
- [8] 王国萍,李华,王国君.尿转铁蛋白对糖尿病早期肾病检测的评价[J].中国临床医学,2008,15(4):561-562.
- [9] 贺丹,柴华旗,黎曼.晨尿尿蛋白/尿肌酐比和 24 h 尿蛋白定量的临床评价[J].苏州大学学报:医学报,2004,24(6):861-863.
- [10] 刘义明,黄日安.糖尿病肾病患者尿微量白蛋白、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.
- [11] 崔勇平,张晓光,汪年松.联合检测尿转铁蛋白、 $\alpha$ 1-微球蛋白和血 Cystatin C 对糖尿病肾病早期诊断价值[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(12):1065-1067.
- [12] 聂宇波,谢海燕.糖尿病患者尿 Alb、IgG、 $\beta$ 2-MG 及血  $\beta$ 2-MG 联合检测的临床价值[J].山东医药,2008,48(42):94.