

- [4] CULINE S, LHOMME C, KATTAN J, et al. Pure malignant immature teratoma of the ovary; the role of chemotherapy and second-look surgery[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 5(6): 432-437.
- [5] 姚祥, 王珊, 何小庆, 杨婷. 399 例儿童畸胎瘤的单中心临床诊疗分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2016, 15(3): 241-245.
- [6] 施诚仁. 新生儿外科学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2002: 242.
- [7] KRUSLIN B, VISNJIC A, CIZMIC A, et al. DNA ploidy analysis and cell proliferation in congenital sacrococcygeal teratomas[J]. Cancer, 2000, 181(2): 932-937.
- [8] BLOCK M, GILBERT E, DAVIS C. Metastatic neuroblastoma arising in an ovarian teratoma with long-term survival. Case report and review of the literature[J]. Cancer, 1984, 54(3): 590-595.
- [9] 王立波, 邵汇琳, 宋欣, 等. 骶尾部卵黄囊瘤 9 例临床病理分析[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(1): 4-7.
- [10] 甲戈, 张玉琪, 马振宇, 等. 37 例颅内成熟及未成熟畸胎瘤治疗临床分析[J]. 中华神经外科杂志, 2003, 19(5): 17-19.
- [11] BARKSDALE E M, OBOKHARE I. Teratomas in infants and children[J]. Curr Opin Pediatr, 2009, 21(3): 344-349.
- (收稿日期: 2018-01-28 修回日期: 2018-05-15)
- 临床探讨 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2018.19.031

尿液 NAG 与 α_1 -MG 联合检测对肾间质损伤的早期诊断价值*

蒋新华¹, 刘道彦^{2△}, 王 丽¹

(1. 江苏省徐州市第一人民医院检验科 221000; 2. 江苏省徐州市妇幼保健院检验科 221000)

摘要:目的 探讨尿液 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)与 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)联合检测对早期预测肾小管病变的临床价值。方法 回顾性分析徐州市第一人民医院 2010 年 12 月至 2016 年 4 月 221 例肾活检患者的病理报告结果, 根据肾小管-间质病变积分将患者分为肾小管-间质受损组(受损组)和肾小管-间质正常组(正常组), 比较分析两组尿液 NAG 与 α_1 -MG 的水平变化及诊断价值, 以及 2 项指标联合检测的诊断效能。结果 受损组患者尿液 NAG 与 α_1 -MG 水平高于正常组, 差异均有统计学意义($P < 0.01$); 尿液 NAG 检测的曲线下面积(AUC)为 0.748, α_1 -MG 的 AUC 为 0.774。尿液 NAG 与 α_1 -MG 联合检测与 NAG 单独检测比较, 在敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值方面差异均有统计学意义($\chi^2 = 6.617, 6.208, 4.315, 7.812, P < 0.05$)。尿液 NAG 与 α_1 -MG 联合检测与 α_1 -MG 单独检测比较, 在敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值方面差异均有统计学意义($\chi^2 = 10.717, 10.175, 7.290, 13.591, P < 0.01$)。结论 联合检测尿液 NAG 与 α_1 -MG 对肾小管-间质损伤早期诊断具有重要临床价值。

关键词:肾脏疾病; N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶; α_1 -微球蛋白; 受试者工作特征曲线

中图分类号: R692.9

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)19-2946-03

近年来, 各种肾脏疾病的患者呈现逐年增多趋势, 因此寻找早期诊断肾脏损伤的指标在临床工作中显得尤为重要。大量研究表明, 早期肾脏损伤主要表现为肾小管的损伤, 此时常规的肌酐、尿素氮等评价指标并未明显升高, 因而需要寻找其他更敏感的指标。肾穿刺活检是肾脏疾病诊断的金标准, 但作为一种有创性检查, 不宜反复多次进行, 所以需要寻找特异性更强、准确度更高的指标预测肾组织学病变的部位。本文就尿液 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)与 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)联合检测对肾间质损伤的早期诊断价值进行探讨, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集徐州市第一人民医院 2010 年 12 月至 2016 年 4 月经肾穿刺活检的患者 221 例, 其中男 129 例, 女 92 例, 年龄 17~92 岁, 中位年龄 55

岁。所有患者均符合美国肾脏病学会(ASN)2002 年发布的诊断标准。入选标准: 在徐州市第一人民医院行肾穿刺活检且有病理报告, 同时有尿液 NAG 与 α_1 -MG 结果的患者。排除标准: 合并影响实验室检测结果的其他身体疾病的患者; 怀孕及哺乳期女性。遵循的程序符合医院伦理委员会制订的标准。

1.2 方法 患者入院后次日留取清晨尿检查, 采用日立全自动生化分析仪 7600 测定 NAG 水平(宁波美康生物公司生产的 NAG 试剂盒); α_1 -MG 采用免疫散射比浊法(特种蛋白分析仪, Siemens 公司 BN II 及配套试剂盒、校准品)进行检测。在患者签署肾活检知情同意后, 尽早行肾穿刺活检术; 所有肾穿刺活检病理标本送南京军区福州总医院病理诊断中心进行光镜、免疫荧光、电镜检查(部分病例)。参照世界卫生组织肾脏病理分级和 Katakuchi 半定量肾积积分

* 基金项目: 江苏省徐州市科学技术局基金资助项目(KC16SH054)。

△ 通信作者, E-mail: jgxnha12345@163.com。

标准对肾小管-间质进行评分。肾小管-间质各项病变包括间质炎症细胞浸润、间质纤维化和肾小管萎缩,积分评定标准:(1)无为 0 分;(2)<25%为 1 分;(3)25%~50%为 2 分;(4)>50%为 3 分。肾小管-间质病变积分范围 0~9 分,总分为 0 分者纳入肾小管-间质正常组(简称正常组);大于 0 分者纳入肾小管-间质受损组(简称受损组),两组患者分别统计尿 NAG 与 α_1 -MG 的检测结果。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney 非参数检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;使用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价各指标的诊断效能并选择最佳的诊断界值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组尿液 NAG、 α_1 -MG 水平比较 221 例患者经肾小管-间质病变积分评定,其中受损组 160 例,正常组 61 例。受损组患者的尿液 NAG 与 α_1 -MG 水平高于正常组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 两组尿液 NAG、 α_1 -MG 水平比较[M(P_{25}, P_{75})]			
组别	n	NAG(U/L)	α_1 -MG(mg/L)
受损组	160	30.9(15.6,52.5)	41.6(20.8,62.7)
正常组	61	10.9(3.6,19.5)	11.1(4.8,22.5)
Z		12.237	17.268
P		0.007	0.001

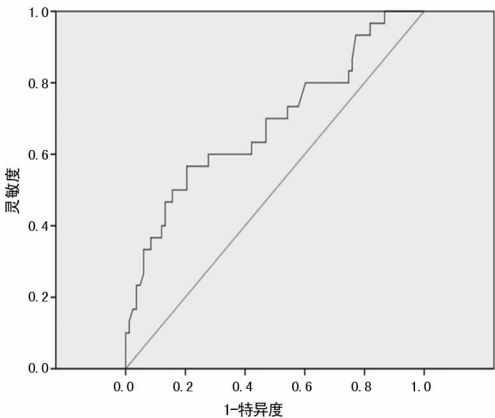


图 1 尿液 NAG 的 ROC 曲线

2.2 尿液 NAG 与 α_1 -MG 的 ROC 曲线分析 NAG 以 12.4 U/L 为界值时,诊断的敏感度和特异度之和最高,AUC 为 0.748(95%CI:0.674~0.822); α_1 -MG 以 13.1 mg/L 为界值时,诊断的敏感度和特异度之和最高,AUC 为 0.774(95%CI:0.706~0.843),对肾小管-间质疾病均有一定的诊断价值($P=0.000$)。见图 1、2。

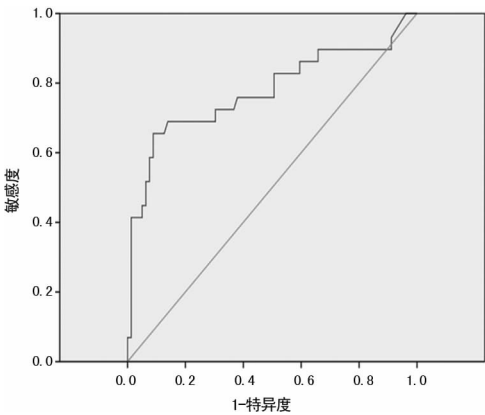


图 2 尿液 α_1 -MG 的 ROC 曲线

2.3 各指标的敏感度、特异度分析 尿液 NAG 与 α_1 -MG 联合检测与 NAG 单独检测比较,在敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值方面,差异均有统计学意义($\chi^2=6.617, 6.208, 4.515, 7.812, P<0.05$)。尿液 NAG 与 α_1 -MG 联合检测与 α_1 -MG 单独检测比较,在敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值方面,差异均有统计学意义($\chi^2=10.717, 10.175, 7.290, 13.591, P<0.01$)。见表 2。

表 2 NAG、 α_1 -MG 及联合检测的诊断价值(%)

指标	敏感度	特异度	阳性预测值	阴性预测值
NAG	90.0	55.7	84.2	68.0
α_1 -MG	86.9	49.2	81.8	58.8
联合检测	96.9	77.0	91.7	90.4

3 讨论

随着我国人口老龄化进程的不断加快,肾脏疾病,尤其是肾小管及间质方面的疾病,发病率呈逐年上升趋势,给人们的身体健康、生活质量带来严重的影响。肾脏早期损伤具有高隐匿性,常无临床症状,而且肾脏疾病一般病程较长,治疗比较困难^[1],因此早期诊断并进行治疗十分重要。肾穿刺的禁忌证和有创性要求临床找到一些简便的实验室指标能够早期预测肾组织病变的部位和严重程度。肾小管及间质的改变在肾脏疾病发展过程中的作用越来越受到重视,它与肾脏病变的发展速度和预后密切相关,甚至超过了肾小球病变本身^[2]。

NAG 是一种位于溶酶体内的酸性水解酶,肾小管细胞尤其是皮质近曲小管细胞内含有丰富的 NAG,主要来自近球小管的溶酶体,是检测肾小管功能最敏感指标之一^[3-4]。当自身组织受损时,特别是近曲肾小管受到损伤时,尿中 NAG 的活性明显增高,且其水平的增高较其他酶更早出现。因此,测定 NAG 对肾小管损伤的早期诊断有较大的价值,同时 NAG 是一种高分子溶酶体水解酶,血循环中的 NAG 一般不被肾小球滤过,肾功能正常时,尿中 NAG 不是来自血浆,其主要来源于肾小管上皮细胞脱落、破坏、

释放,是反映肾小管实质细胞损伤的一个敏感指标^[5]。本研究显示,尿液 NAG 检测结果在受损组中明显高于正常组;尿 NAG 水平与肾小管-间质早期损伤密切相关,ROC 曲线 AUC 为 0.748,反映 NAG 检测对肾小管及间质受损具有一定的诊断价值,尿液 NAG 比尿微量清蛋白能更早地发现肾小管及间质的早期损伤^[6-7]。

α_1 -MG 是相对分子质量较小的糖蛋白,由于该蛋白的产生恒定,容易通过肾小管重吸收降解,且其测定较少受尿液 pH 值变动的影响,被认为是较特异的肾功能损伤指标,因此在肾脏疾病诊断方面被认为具有重要价值。有研究报道, α_1 -MG 是反映肾小管早期受损的敏感指标^[8]。 α_1 -MG 作为一种低相对分子质量的蛋白质,与 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)一样,在肾小管损伤时的低相对分子质量蛋白尿及混合性蛋白尿中,排出量均有明显增加,因而尿液 α_1 -MG 排泄量测定对近端肾小管损伤有早期诊断意义,并且敏感度高于 β_2 -MG。有研究显示,尿液 α_1 -MG 检测有利于预测肾毒性药物使用时肾功能损伤的发生和发展,还可作为新生儿窒息肾功能损伤早期的判断指标。本研究显示,受损组尿 α_1 -MG 水平较正常组明显升高,ROC 曲线 AUC 为 0.774,能较早地反映肾脏损伤,具有一定的诊断价值。造影剂肾病(CIN)可导致肾小管直接性与继发性损伤^[9],但是超过 60% 肾单位功能受损时尿素氮水平才高于正常^[10-11],非常不利于临床早期发现肾脏疾病,而尿液 α_1 -MG 检测能够早期预测 CIN 引起肾小管的疾病。

目前国内外学者大都主张同时应用两种以上实验室项目联合检测,可以在未出现临床症状之前,尽早发现肾小球和肾小管的病理性改变,正确指导患者的用药,控制肾病的病程进展,减少并发症的发生,避免病情加重,对提高患者的生存质量具有重要的意义。肾脏病理检查可能引起出血等并发症,并有不少禁忌证。尿液 NAG 与 α_1 -MG 单项指标检测敏感度较高,但特异度较低,而联合检测能明显提高特异度,降低误诊率。在本研究中,尿液 NAG 与 α_1 -MG 水平在受损组中明显升高,联合检测的诊断价值更高,在敏感度、特异度、阳性预测值、阴性预测值方面都有良好表现,和肾小管及间质病理诊断有很高的一致性。在糖尿病肾病的早期诊断中,联合检测也具有重要意义^[11-14]。因此,尿液 NAG 与 α_1 -MG 联合检测可为临床预测肾小管-间质早期损伤提供更便捷、可靠的诊断方法,适宜于临床推广应用。

参考文献

[1] 葛均波,徐永健.内科学[M].8版.北京:人民卫生出版

社,2013:459-488.

- [2] 施文强.尿微量蛋白测定在儿童过敏性紫癜早期肾损伤中的意义[J].中华医院感染学杂志,2012,22(8):1755-1756.
- [3] REN L,JI J,FANG Y,JIANG S H,et al. Assessment of urinary N-acetyl- β -glucosaminidase as an early marker of contrast-in-duced nephropathy[J].J Int Med Res,2011,39(2):647-653.
- [4] 刘红,伊力下提,岳华,等.探讨尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶检测对原发性肾病综合征的临床价值[J].国际泌尿系统杂志,2013,33(3):350-351.
- [5] 赵洁,贾玫.尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶在检测早期肾损害中的应用[J].中国实验诊断学,2012,30(11):2066-2068.
- [6] 罗金丽,郑香花.血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].国际检验医学杂志,2013,34(15):2045-2046.
- [7] 熊建辉,吴凯,高龙.辨析 Cys C、RBP、MA、NAG、 β_2 -MG 对 2 型糖尿病肾脏早期损害的诊断价值[J].实验与检验医学,2010,28(3):243-244.
- [8] WEYER K,NIELSEN R,PETERSEN S V,et al. Renal uptake of ^{99m}Tc -dimercaptosuccinic acid is dependent on normal proximal tubule receptor-mediated endocytosis[J].J Nucl Med,2013,54(1):159-165.
- [9] DIAMANTOPOULOS A,KYRIAZIS I,GERONAT-SIOU K,et al. Parstatin prevents renal injury following isehemia/reperfusion and radiocon-trast administration[J].Am J Nephrol,2012,36(3):278-286.
- [10] WEISBORD S D,GALLAGHER M,KAUFMAN J,et al. Prevention of contrast-induced AKI:a review of published trials and the design of the prevention of serious adverse events following angiography (PRESERVE) trial[J].Clin J Am Soc Nephrol,2013,8(9):1618-1631.
- [11] LEONE A M,DE CATEFINA A R,SCIAHBASI A,et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephrop-athy in primary and rescue percutaneous coronary interventions; the BINARIO (Bleatbonato e N-Acetil-cisteina nell'infarto miocardico acuto) study[J].Crea F EuroIntervention,2012,8(7):839-847.
- [12] 李兴达.血 HCY、尿 mAlb、尿 α_1 -MG 联合检测在糖尿病早期肾病中的意义[J].浙江临床医学,2012,14(1):3-5.
- [13] 赵元明,李新建,马生聘,等.联合检测尿中 NGAL、mAlb、 α_1 -MG 在糖尿病肾病中的早期诊断价值[J].中华全科医学,2015,13(10):1678-1680.
- [14] 祁从辉,李进,孟祥翠,等.尿 mALB、 α_1 -MG、NAG 及血清 hs-CRP 联合检测对早期糖尿病肾病临床价值的探讨[J].国际检验医学杂志,2015,36(15):2269-2271.

(收稿日期:2018-01-13 修回日期:2018-05-19)