

· 临床探讨 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2019.13.030

联合检测尿 mALB、血清 β_2 -MG 和 CysC 对诊断妊娠期高血压疾病早期肾损伤的意义

赖科峰, 陈柳青, 连炬飞, 曾 丽

广东省妇幼保健院检验科, 广东广州 511442

摘要:目的 探讨联合检测尿微量清蛋白(mALB)、血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)和胱抑素 C(CysC)对诊断妊娠期高血压疾病(HDP)早期肾损伤的临床价值。方法 选取2016年9月至2018年9月本院收治的HDP患者245例作为HDP组,正常孕妇245例作为对照组,分别在孕中期和孕晚期检测尿 mALB、血清 β_2 -MG 和 CysC 和尿素氮(BUN),并进行统计学分析。结果 HDP组孕中、晚期尿 mALB、血清 β_2 -MG 和 CysC 水平明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HDP组孕晚期与孕中期比较,尿 mALB、血清 β_2 -MG 和 CysC 水平比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组血清 BUN 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。HDP组孕中、晚期尿 mALB、血清 β_2 -MG、CysC 联合检测阳性率均明显高于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。HDP组孕晚期与孕中期比较,尿 mALB、血清 β_2 -MG、CysC 联合检测阳性率差异均有统计学意义($P < 0.05$)。各组血清 BUN 阳性率比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 尿 mALB、血清 β_2 -MG、CysC 是肾功能受损的敏感指标,联合检测对诊断 HDP 早期肾损伤有重要临床意义。

关键词:尿微量清蛋白; 血清 β_2 -微球蛋白; 血清胱抑素 C; 妊娠期高血压疾病; 早期肾损伤

中图法分类号:R714.252

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)13-1894-03

妊娠期高血压疾病(HDP)是一种常见的高危妊娠并发症,发病率为4.0%~10.7%,病死率占妊娠相关死亡总数的10%~16%,严重影响母婴健康,常见的临床症状为蛋白尿、下肢水肿、妊娠子痫和妊娠期高血压等^[1-2]。HDP的主要临床特征以动脉压升高为主,是一种发病机制复杂多样,可伴有血管、心脏、肝脏和肾脏等多器官功能损害甚至功能衰竭的全身性疾病^[3]。肾功能受损是HDP最常见的并发症之一,早期肾功能损伤的临床症状隐匿,对日常生活不会造成任何影响,故早期肾功能损伤极易漏诊、误诊^[4]。目前,HDP早期肾损伤越来越受到临床医生的广泛关注,因此,如何及时诊断HDP早期肾损伤,并提出相应的诊疗方案有重要临床意义。本文通过对250例HDP患者及250例正常孕妇在孕中、晚期尿微量清蛋白(mALB)、血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、胱抑素 C(CysC)和尿素氮(BUN)结果的回顾性分析,以探讨联合检测尿 mALB、血清 β_2 -MG、CysC 和 BUN 在诊断 HDP 患者早期肾损伤中的应用价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2016年9月至2018年9月在本院产科就诊的245例HDP患者作为HDP组,平均年龄(26.42 ± 2.78)岁,平均孕周(22.57 ± 1.34)周。同时随机选取245例正常孕妇作为对照组,平均年龄(26.57 ± 2.67)岁,平均孕周(22.47 ± 1.58)周。HDP组和对照组年龄和孕周比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所选孕妇孕前无肝肾疾病、心脏病、糖尿病和原发性高血压,孕妇均为单胎妊娠,且

调研期间并未服用可能对检测结果造成影响的药物。

1.2 HDP 的诊断标准 本文HDP的诊断和分类标准严格参照乐杰^[5]编著的《妇产科学》第7版。

1.3 方法

1.3.1 测定时间 分别在孕中期(22~26周)和孕晚期(32~36周)采集随机尿10 mL检测尿 mALB,抽取静脉血5 mL检测血清 β_2 -MG、CysC 和 BUN。

1.3.2 仪器与方法 采用Siemens ADVIA2400全自动生化分析仪测定:尿 mALB(免疫比浊法)、血清 β_2 -MG(免疫比浊法)、血清 CysC(免疫比浊法)、血清 BUN(脲素酶-谷氨酸脱氢酶法)。

1.3.3 各项指标参考范围 尿 mALB:0~25 mg/L、血清 β_2 -MG:1~3 mg/L、血清 CysC:0.51~1.09 mg/L、血清 BUN 1.79~7.14 mmol/L。

1.4 统计学处理 采用SPSS20.0统计软件进行数据分析处理,正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HDP 组和对照组不同孕周各项指标比较 见表1。随着孕周的增加,两组各项指标均呈上升趋势。HDP组孕中期与对照组孕中期各项指标比较,尿 mALB、血清 β_2 -MG 和 CysC 水平差异均有统计学意义($t = 24.340, 8.428, 12.469, P < 0.05$)。HDP组孕晚期与对照组孕晚期各项指标比较,尿 mALB、血清 β_2 -MG 和 CysC 水平差异均有统计学意义($t = 40.929, 14.717, 18.078, P < 0.05$)。HDP组孕晚期与孕中期各项指标比较,尿 mALB、血清 β_2 -MG 和

CysC 水平差异有统计学意义 ($t = 31.023, 11.752, 12.035, P < 0.05$)。各组血清 BUN 水平比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2.2 HDP 组和对照组不同孕周各项指标阳性结果比较 见表 2。以大于各项指标参考范围为阳性, 尿 mALB、血清 β_2 -MG 和 CysC 任意 1 项阳性即为联合检测阳性。HDP 组孕中期与对照组孕中期各项指标阳性率比较, 尿 mALB、血清 β_2 -MG、血清 CysC 和联合检测阳性率差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 209.504、$

146.870、114.786、268.309, $P < 0.05$)。HDP 组孕晚期与对照组孕晚期各项指标比较, 尿 mALB、血清 β_2 -MG、血清 CysC 和联合检测阳性率差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 363.788、210.176、157.397、409.771, P < 0.05$)。HDP 组孕晚期与 HDP 组孕中期各项指标比较, 尿 mALB、血清 β_2 -MG、血清 CysC 和联合检测阳性率差异均有统计学意义 ($\chi^2 = 43.083、13.834、8.462、43.562, P < 0.05$)。各组血清 BUN 阳性率比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 1 HDP 组和对照组不同孕周各项指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	检测时间	尿 mALB(mg/L)	血清 β_2 -MG(mg/L)	血清 CysC(mg/L)	血清 BUN(mmol/L)
HDP 组	245	孕中期	27.34 ± 8.42 [#]	2.85 ± 0.87 [#]	1.31 ± 0.77 [#]	4.35 ± 1.22
		孕晚期	78.63 ± 24.47 ^{△*}	4.88 ± 2.56 ^{△*}	2.78 ± 1.75 ^{△*}	4.41 ± 1.32
对照组	245	孕中期	12.45 ± 4.56	2.33 ± 0.42	0.66 ± 0.27	4.23 ± 1.32
		孕晚期	13.21 ± 5.21	2.42 ± 0.54	0.72 ± 0.34	4.33 ± 1.28

注: 与对照组孕中期比较, [#] $P < 0.05$; 与对照组孕晚期比较, [△] $P < 0.05$; 与 HDP 组孕中期比较, ^{*} $P < 0.05$

表 2 HDP 组和对照组不同孕周各项指标阳性结果比较 [$n(\%)$]

组别	n	检测时间	尿 mALB	血清 β_2 -MG	血清 CysC	血清 BUN	4 项联合
HDP 组	245	孕中期	152(62.04) [#]	113(46.12) [#]	93(37.96) [#]	0(0.00)	178(72.65) [#]
		孕晚期	215(87.76) ^{△*}	154(62.86) ^{△*}	125(51.02) ^{△*}	2(0.82)	232(94.69) ^{△*}
对照组	245	孕中期	3(1.22)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	3(1.22)
		孕晚期	5(2.04)	4(1.63)	3(1.22)	0(0.00)	8(3.27)

注: 与对照组孕中期比较, [#] $P < 0.05$; 与对照组孕晚期比较, [△] $P < 0.05$; 与 HDP 组孕中期比较, ^{*} $P < 0.05$

3 讨 论

妇女正常妊娠期内, 由于胎儿及自身生理代谢压力增加, 血液又多呈高凝状态, 以及肾血流量增加、肾小球滤过率(GFR)增加和生理性血容量增加等, 均不同程度地增加了肾脏的负担, 可诱发肾功能损伤的风险。HDP 患者最重要的临床表现就是妊娠高血压和妊娠子痫, 妊娠高血压导致全身血管压力增加, 妊娠子痫导致全身小血管痉挛, 致全身器官受血压压迫而致灌注减少^[6]。HDP 患者由于肾脏小血管痉挛和微血管血栓, 肾血流量减少及 GFR 下降, 而 GFR 下降会引起少尿甚至无尿, 导致机体代谢产物排出障碍^[7]。电解质调节失衡和酸碱平衡紊乱, 进一步加剧了肾脏负担, 致肾功能受损甚至引发肾脏病变。通过传统的代谢产物肌酐(Cr)、BUN 来评估 HDP 患者肾功能损伤存在一定局限性(肾脏代偿功能较强且 Cr、BUN 受饮食影响较大), 当 Cr 和 BUN 高于正常水平, 提示 HDP 患者肾功能受损时, 实际上肾脏损伤已很明显, 甚至发生了不可逆病变^[8]。因此, 检测 Cr 和 BUN 来评估 HDP 患者肾功能损伤存在一定局限性, 不足以满足临床的需求。

传统的尿蛋白定量检测是 24 h 尿蛋白定量(24 h 尿蛋白排泄率), 主要反映患者 24 h 内蛋白质丢失情况, 当 24 h 尿蛋白定量超过 150 mg 时, 提示患者可能存在肾脏疾病。因为 24 h 尿蛋白定量试验收集标本费时、麻烦和准确性差, 故用其判断患者是否存在肾

损伤有一定局限性。mALB 是重要的血浆蛋白质之一, 糖尿病患者尿 mALB 排泄增加, 而尿总蛋白却在正常范围。在正常生理代谢情况下, mALB 相对分子质量较大, 不能穿过肾小球基膜, 尿 mALB 水平不超过 20 mg/L。患 HDP 时, 由于妊娠高血压和妊娠子痫的双重压迫, 肾小球系膜增生、基底膜增厚、毛细血管内皮细胞增生和局灶节段肾小球硬化等疾病都能诱发肾小球基膜的通透性发生变化, 导致尿 mALB 排出增加, 使尿 mALB 水平出现持续性升高。尿 mALB 检测是反映早期肾病和肾损伤敏感、可靠的诊断指标^[9]。通过多次随机尿 mALB 结果, 结合患者现实情况、临床症状和病史陈述, 基本可以较为准确地诊断。因为早期肾损伤如果能及时发现并治疗, 是可逆转的, 因此, 尿 mALB 检测对于诊断 HDP 早期肾损伤显得尤为重要。

β_2 -MG 是一种由多形核白细胞、淋巴细胞和血小板产生的低相对分子质量血清球蛋白, 属于人类白细胞抗原的 I 类抗原轻链^[10]。健康人体内 β_2 -MG 的合成速度和细胞膜释放量非常恒定, 由于其相对分子质量小, 能自由通过肾小球基膜, 几乎全部被近曲小管重吸收并降解为氨基酸, 故 β_2 -MG 在血清内的水平基本保持稳定。因此, β_2 -MG 被视为检测早期肾损伤的重要指标^[11]。CysC(γ -微量蛋白或 γ -后球蛋白)是一种广泛存在于各组织体液和有核细胞中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 它是一种由 122 个氨基酸残基组成的

碱性非糖化、低相对分子量(13.3 × 10³)蛋白质。CysC可由机体所有有核细胞产生,其产率恒定,健康人体内循环中的CysC仅经肾小球滤过并在近曲小管完全重吸收分解。因此,血清CysC水平由GFR决定,而不受任何外来因素(如饮食、性别和年龄等)的影响,其血清水平高、检测方法简单,是一项反映GFR变化的理想内源性标志物^[12]。

综上所述,尿mALB、血清β₂-MG和CysC已被广泛应用于评估各种原发性或继发性肾功能损伤,是HDP早期肾损伤较为敏感的指标,联合检测能提高HDP早期肾损伤筛查的敏感度,对诊断HDP早期肾损伤有重要临床警示作用。但如何建立健全三级妇幼保健网、开展围生期保健工作和合理指导孕妇休息和饮食,进而防治HDP早期肾损伤,有待进一步研究。

参考文献

[1] OLAYA C M, GARRIDO M, HERNANDEZ-LOSA J, et al. The umbilical cord, preeclampsia and the VEGF family [J]. *Int J Womens Health*, 2018, 28(10): 783-795.

[2] RIVERA-ROMERO O, OLMO A, MUNOZ R, et al. Mobile health solutions for hypertensive disorders in pregnancy: scoping literature review [J]. *JMIR Mhealth Uhealth*, 2018, 6(5): 130-152.

[3] 伍立群, 李波, 肖凤仪, 等. 脂肪细胞因子 Chemerin 表达水平对妊娠期高血压的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14(10): 1394-1396.

[4] PICCOLI G B, ZAKHAROVA E, ATTINI R A, et al. Acute kidney injury in pregnancy: the need for higher awareness, a pragmatic review focused on what could be improved in the prevention and care of pregnancy-related

AKI, in the year dedicated to women and kidney diseases [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(10): 318-340.

[5] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 92-102.

[6] 周莉君, 张燕. 妊娠期高血压疾病患者血清同型半胱氨酸、胎盘生长因子、D-二聚体表达及相关性分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(22): 5066-5069.

[7] 王莉, 陈小菊, 郑林媚, 等. 妊娠期高血压患者血清 ET-1、NT-proBNP 和 NGAL 的水平变化及对早期急性肾损伤的预测价值[J]. *山东医药*, 2018, 58(33): 69-71.

[8] 龚莲, 黄佳蓉. 血清胱抑素、β₂-微球蛋白和尿微量白蛋白联合检测对妊娠期高血压疾病早期肾损伤的价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2017, 28(7): 771-773.

[9] ZHANG X, ZHOU H, LI Y. Combined detection of urinary micro albumin, alpha 1-microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in the early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(6): 1324-1327.

[10] AZUMA J, YAMAMOTO T, SAKURAI M, et al. Urinary beta 2-microglobulin as an early marker of infantile enterovirus and human parechovirus infections[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(43): e12930.

[11] COLOMBO M, LOOKER H C, FARRAN B, et al. Serum kidney injury molecule 1 and (2)-microglobulin perform as well as larger biomarker panels for prediction of rapid decline in renal function in type 2 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2019, 62(1): 156-168.

[12] HUSAIN S A, WILLEY J Z, MOON Y P, et al. Creatinine- versus cystatin C-based renal function assessment in the northern manhattan study[J]. *PLoS One*, 2018, 13(11): e0206839.

(收稿日期: 2019-01-10 修回日期: 2019-04-02)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2019. 13. 031

1 306 例女性人乳头瘤病毒感染现状及结果分析

杨怡艳¹, 吴山强^{2△}

广西医科大学第七附属医院: 1. 检验科; 2. 生殖中心, 广西梧州 543000

摘要:目的 分析 1 306 例女性人乳头瘤病毒(HPV)感染现状及其基因型分布情况。方法 对 1 306 例女性宫颈脱落细胞样本进行 HPV-DNA 检测,按年龄将研究对象分为≤30 岁组、>30~40 岁组、>40~50 岁组和>50 岁组,并对 HPV 感染病例的年龄分布及基因型进行分析。结果 1 306 例受检女性 HPV 感染率为 38.90%(508/1 306),其中>50 岁组感染率高于其他年龄组,差异有统计学意义(P<0.01)。508 例 HPV 感染者以单一感染多见,占 76.38%;多重感染占 23.62%。HPV 高危型前 5 种亚型依次为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV51、HPV56,分别占 11.03%、6.74%、5.51%、2.91%、1.99%。结论 广西梧州女性 HPV 感染以单一感染为主,老年女性应作为宫颈癌筛查的重点人群。

关键词:人乳头瘤病毒; 基因分型; 宫颈癌

中图分类号:R737.33

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2019)13-1896-03

在全世界范围内,宫颈癌是女性的第四大恶性肿瘤,其中 85% 的病例发生在中、低收入国家,我国

△ 通信作者, E-mail: 329745613@qq.com.