

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.01.005

β_2 微球蛋白联合尿系列蛋白检测在无症状高尿酸血症肾损伤诊断中的应用及其临床意义*

何健祥, 林雅媛, 刘光明, 李健茹

广东省江门市新会人民医院检验科, 广东江门 529100

摘 要:目的 探讨血 β_2 微球蛋白联合尿系列蛋白检测在无症状高尿酸血症肾损伤诊断中的价值。

方法 选取 2016 年 3 月至 2018 年 1 月于该院接受治疗的无症状高尿酸血症患者共 98 例, 按照随机数字表法分为观察组、对照组, 每组 49 例。对照组采用尿系列蛋白[微量清蛋白(MA)、免疫球蛋白(Ig)、转铁蛋白(TRU)和 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)]诊断肾损伤, 观察组在对照组的基础上联合血 β_2 微球蛋白诊断肾损伤。选择同期入院检查的健康体检者 49 例为健康组, 并接受血 β_2 微球蛋白联合尿系列蛋白检测, 比较 3 组研究对象以上指标的水平, 以及对照组与观察组采用不同指标诊断肾损伤的阳性预测值、阴性预测值、特异度、灵敏度、约登指数。**结果** 与健康组比较, 观察组、对照组血 β_2 微球蛋白、MA、Ig、TRU、 α_1 -MG 水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组、对照组阴性预测值、阳性预测值比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 而观察组特异度、灵敏度、约登指数明显高于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)**结论** 联合检测 β_2 微球蛋白及尿系列蛋白对于无症状高尿酸血症肾损伤患者的诊断具有较高的价值, 可有效提高检测的灵敏度与阳性预测值, 对疾病的早期发现具有重要的临床意义。

关键词: β_2 微球蛋白; 尿系列蛋白; 无症状高尿酸血症; 肾损伤

中图法分类号: R446

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)01-0017-04

The application and clinical significance of β_2 microglobulin combined with urinary series protein in the diagnosis of renal damage in asymptomatic hyperuricemia*

HE Jianxiang, LIN Yayuan, LIU Guangming, LI Jianru

Department of Clinical Laboratory, Xinhui People's Hospital of

Jiangmen, Jiangmen, Guangdong 529100, China

Abstract: Objective To explore the application and clinical significance of β_2 microglobulin combined with urinary series protein in the diagnosis of renal damage caused by asymptomatic hyperuricemia. **Methods**

A total of 98 patients with asymptomatic hyperuricemia who were treated in our hospital from March 2016 to January 2018 were selected and divided into observation group and control group according to randolm number table method, with 49 cases in each group. Patients in control group used series urine protein, including micro albumin (MA), immunoglobulin (Ig), transferrin (TRU) and α_1 -microglobulin (α_1 -MG) examination to diagnosis renal impairment. Patients in observation group used the combined detection of series urine protein and β_2 microglobulin to diagnosis renal impairment. And 49 cases of healthy individuals were chosen as healthy group, who accepted the combined detection of series urine protein and β_2 microglobulin as well. The above indexed levels were compared in the three groups, the positive predictive value, negative predictive value, sensitivity, specificity and Youden index were compared beteewn the control group and observation group.

Results Compared with the healthy population, the levels of β_2 microglobulin, urinary series protein MA, Ig, TRU and α_1 -MG in the blood of patients with hyperuricemia were significantly higher ($P < 0.05$). There were no significant differences on negative predictive value and positive predictive value between the observation-group and the control group ($P > 0.05$). The specificity, sensitivity and Youden index in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$) **Conclusion** Combined detection of series urine protein and β_2 microglobulin can effectively improve the detection sensitivity and positive detection rate, and has important clinical significance for the early detection of disease.

* 基金项目: 广东省江门市卫生和计划生育委员会科研项目(18A063)。

作者简介: 何健祥, 男, 主管技师, 主要从事临床医学检验方面的研究。

Key words: β_2 microglobulin; urinary series protein; asymptomatic hyperuricemia; renal impairment

嘌呤在人体内代谢所形成的最终产物为尿酸,若患者嘌呤代谢出现紊乱,便会引起高尿酸血症。而高尿酸血症是导致尿酸性肾病发生的主要原因^[1]。近年来,由于饮食结构的改变、工作压力的增加,无症状高尿酸血症患者数量呈上升趋势,但由于症状不明显,发病相对隐蔽,未引起患者重视,长时间高尿酸状态会对患者肾功能造成伤害^[2]。因此,临床上对该类患者进行早期诊断意义重大,可避免尿酸过高引起的肾损伤^[3-4],影响其生活质量。本研究通过 β_2 微球蛋白联合尿系列蛋白检测对无症状高尿酸血症肾损伤患者进行诊断,旨在尽早发现病情,为临床治疗提供依据,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 3 月至 2018 年 1 月于本院接受治疗并确诊的无症状高尿酸血症患者共 98 例为研究对象,其中男 53 例,女 45 例;年龄 25~56 岁,平均(40.56±12.32)岁;尿酸水平为(461.23±42.91) μ mol/L。按照随机数字表法分为观察组、对照组,每组 49 例。观察组中男 25 例,女 24 例;年龄 26~56 岁,平均(39.88±12.54)岁;尿酸水平为(453.98±40.67) μ mol/L。对照组中男 28 例,女 21 例;年龄 25~53 岁,平均(39.01±12.96)岁;尿酸水平为(464.02±43.42) μ mol/L。患者纳入标准:尿酸 $\geq$ 420 μ mol/L 且无典型临床症状者,如糖尿病、高血压、风湿免疫性疾病及痛风等患者。排除标准:(1)严重心肺功能疾病者;(2)泌尿系统存在其他疾病者。选择同期入院检查的健康体检者 49 例设为健康组,其中男 23 例,女 26 例,年龄 26~54 岁,平均(38.98±10.58)岁。3 组一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 日立 008AS 生化分析仪和罗氏 Cobas e601 化学发光免疫分析仪及其配套试剂。

1.3 方法 3 组研究对象均接受尿系列蛋白[微量清蛋白(MA)、免疫球蛋白(Ig)、转铁蛋白(TRU)和 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)]及血 β_2 微球蛋白水平检测。

1.3.1 尿系列蛋白检测 检查前 8 h 嘱研究对象空腹,于次日晨起将膀胱潴留夜尿排空,采集休息状态下第一次晨尿 5 mL,以 3 000 r/min 离心 10 min 后

取上清液,采用速率散射免疫比浊法分别测定 MA、Ig、TRU 和 α_1 -MG。各指标的参考值范围如下:MA 0.0~19.1 mg/L;Ig 0.0~17.0 mg/L;TRU 0.0~2.0 mg/L; α_1 -MG 0.0~12.5 mg/L。

1.3.2 血液 β_2 微球蛋白检测 检查前 8 h 嘱研究对象空腹,于次日晨起取静脉血 3 mL,离心后分离出血清,采用胶乳增强免疫比浊法测定血液 β_2 微球蛋白水平。 β_2 微球蛋白参考值范围为 0.8~2.4 mg/L。

1.4 观察指标 比较 3 组研究对象尿系列蛋白水平及血 β_2 微球蛋白水平;评价不同检测方法诊断患者有无肾损伤的阳性预测值、阴性预测值、灵敏度、特异度及约登指数,其中对照组采用尿系列蛋白指标计算,观察组采用尿系列蛋白联合血 β_2 微球蛋白计算。阴性预测值=真阴性例数/(真阴性例数+假阴性例数) $\times$ 100%。阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数) $\times$ 100%。特异度=真阴性例数/(真阴性例数+假阳性例数) $\times$ 100%。灵敏度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数) $\times$ 100%。约登指数=灵敏度+特异度-1。

1.5 评价标准 以超声检查结果作为诊断肾损伤的“金标准”^[5]。真阴性、假阴性、真阳性、假阳性的判定:若指标检测诊断结果(连续 24 h 内 4 种尿蛋白水平总量 $<$ 150 mg/L、血 β_2 微球蛋白 $<$ 2.4 mg/L)显示无肾损伤,“金标准”检测结果为阴性,即为真阴性,否则为假阴性;若指标检测诊断结果显示为肾损伤,“金标准”检测结果为阳性,即为真阳性,否则为假阳性。

1.6 统计学处理 采用 SPSS21.0 统计学软件进行数据分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两组比较采用 SNK-q 检验;计数资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组、对照组与健康组 5 项指标检测结果的比较 观察组、对照组血 β_2 微球蛋白水平明显高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组、对照组 MA、Ig、TRU、 α_1 -MG 水平明显高于健康组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 观察组、对照组与健康组 5 项指标检测结果的比较($\bar{x}\pm s$,mg/L)

组别	n	血 β_2 微球蛋白	MA	Ig	TRU	α_1 -MG
健康组	49	1.48±0.32	6.24±3.82	5.27±2.46	0.92±0.12	4.45±1.99
对照组	49	2.69±0.28*	24.01±7.03*	19.01±6.92*	10.31±4.55*	15.35±5.74*
观察组	49	2.76±0.26*	23.75±6.93*	19.12±6.84*	10.25±4.39*	15.76±5.91*

注:与健康组比较,* $P<0.05$ 。

2.2 各组肾损伤诊断情况 观察组中,指标检测诊断肾损伤的患者共 41 例,“金标准”确诊肾损伤 43 例;指标检测诊断非肾损伤 8 例,“金标准”确诊非肾损伤 6 例;因此,观察组中诊断真阳性 40 例,假阳性 2 例,真阴性 4 例,假阴性 3 例。对照组中,指标诊断肾损伤的患者共 33 例,“金标准”确诊肾损伤 42 例;指标检测诊断非肾损伤的患者共 16 例,“金标准”确诊非肾损伤 7 例;因此,对照组中诊断真阳性 26 例,假阳性 4 例,真阴性 3 例,假阴性 16 例。

观察组阴性预测值为 57.14%,与对照组的 15.79%比较,差异无统计学意义($P<0.001$);观察组阳性预测值为 95.23%,与对照组的 86.67%比较,差异有统计学意义($P=0.038$)。

2.3 观察组和对照组特异度、灵敏度及约登指数的比较 观察组灵敏度、约登指数明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 观察组和对照组特异度、灵敏度及约登指数的比较				
组别	<i>n</i>	特异度(%)	灵敏度(%)	约登指数
观察组	49	66.67	93.02	0.60
对照组	49	14.79	61.90	0.24
χ^2		56.937	27.734	26.468
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

3 讨 论

肾脏对患者血液中存在的杂质可进行过滤,形成尿液排出体外,使患者体液及电解质保持平衡状态,达到对患者机体进行调节、排毒的目的。而肾小球则对于血液的过滤具有重要的意义,决定着患者的血液净化能力,而高水平的尿酸可能会对患者肾功能造成损伤。国内有相关研究显示,肾病患者中,高尿酸血症患者数量较多,且高尿酸血症患者肾结石发病率高达 15.2%^[5];卢永新等^[6]认为,慢性肾病与高尿酸血症具有一定相关性,因此对高尿酸血症进行早期诊断具有重要的临床价值。

本研究结果显示,与健康组比较,观察组与对照组血 β_2 微球蛋白、MA、Ig、TRU、 α_1 -MG 水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。MA、TRU 等带有负电荷的蛋白可能对肾小球的过滤功能产生一定影响,从而保留于患者血液中^[7];而 α_1 -MG 相较于其余 3 种蛋白相对分子质量较小,为 $(27\sim33)\times10^3$,近端肾小管会将约 99%的 α_1 -MG 摄取分解,极少量进入原尿随后形成尿液排出。而在多种因素影响下,肾小球滤过膜、肾小管等出现结构性或功能性损伤时,负电荷降低,从而降低了对尿系列蛋白的阻隔作用,形成蛋白尿^[8]。

尿酸盐沉积于肾小管及间质之间,可直接造成肾小管间质中发生炎性反应,使其纤维化,并且高水平尿酸会刺激单核细胞趋化蛋白-1 合成,以及白细胞介素(IL)-6、IL-8 及肿瘤坏死因子(TNF)- α 等因子的分泌,对肾小球直接造成损伤,使肾小球滤过功能降低,患者尿液中尿系列蛋白水平升高。因此,目前我国临床主要以尿系列蛋白作为肾损伤的诊断指标。但尿系列蛋白在早期肾病中存在诊断灵敏度低的问题,黄俊等^[9]在研究中报道,MA 诊断肾病患者的灵敏度为 75.9%,联合血清胱抑素检测,灵敏度明显增加;迟新栋等^[10]研究显示,Ig 诊断早期肾损伤的灵敏度仅有 40.8%,因此笔者认为在其基础上需进行联合检测。

β_2 微球蛋白由体内多种有核细胞产生,为一种小分子球蛋白,相对分子质量为 11 800,存在于人体血浆、尿液、脑脊液中。健康人群体内 β_2 微球蛋白水平较低,可由肾小球滤过产生,肾近曲小管上皮细胞可以通过胞饮的形式将 99.9%的 β_2 微球蛋白摄取,不再反流入血,在人体尿液中含量甚微。由于其具有微量性,亦是小分子球蛋白,以及释放、合成过程较为稳定,若患者血液中 β_2 微球蛋白出现升高,可确定为肾小球滤过率及滤过能力降低,可作为早期肾损伤诊断的敏感指标^[11-12]。本研究结果显示,观察组、对照组阴性预测值、特异度比较,差异无统计学意义($P>0.05$);而观察组阳性预测值、灵敏度、约登指数明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),这与国内部分研究报道结果相近^[13-14]。但也有报道显示, β_2 微球蛋白可能会受到其他因素的影响,在患者血液中出现异常,如某些免疫系统疾病会使淋巴系统分泌异常^[15]。 β_2 微球蛋白主要通过患者机体内淋巴循环到达肾小球后自由滤过,当淋巴循环出现异常时,血液 β_2 微球蛋白水平便会受到影响,这表明该指标对于疾病诊断具有一定局限性。本研究结果显示,联合检测 β_2 微球蛋白与尿系列蛋白可明显提高无症状高尿酸肾损伤患者诊断的灵敏度,对于患者的及时治疗具有重要意义。

综上所述,联合检测 β_2 微球蛋白及尿系列蛋白对于无症状高尿酸血症肾损伤患者的诊断具有较高的价值,可有效提高检测灵敏度与阳性预测值,对早期疾病的发现具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 郭义娟,马玉霞,董立新,等. 2 项指标联合检测对高尿酸血症合并糖尿病患者肾损伤的影响[J]. 检验医学与临床,2015,13(8):1051-1052.

[2] 张涛,王芳,张文涛,等. 非布司他治疗痛风伴高尿酸血症患者的效果及其对血尿酸、TNF- α 和 sICAM-1 水平的影响[J]. 广西医科大学学报,2017,34(8):1224-1226.

[3] 张毅,袁梅,郑淑芳,等. 声辐射力脉冲成(下转第 24 页)

- [10] ILIODROMITI S, KELSEY T W, WU O, et al. The predictive accuracy of anti-Müllerian hormone for live birth after assisted conception: a systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4):560-570.
- [11] BORGES E, BRAGA D P, SETTI A, et al. The predictive value of serum concentrations of anti-Müllerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation [J]. JBRA Assisted Reprod, 2017, 21(3):176-182.
- [12] SAHMAY S, ONCUL M, TUTEN A, et al. Anti-Müllerian hormone levels as a predictor of the pregnancy rate in women of advanced reproductive age[J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(11):1469-1474.
- [13] CHENG X, ZHANG Q, LIU M, et al. Establishing age-specific reference intervals for anti-Müllerian hormone in adult Chinese women based on a multicenter population [J]. Clin Chim Acta, 2017, 474:70-75.
- [14] MARCA A L, MINASI M G, SIGHINOLFI G, et al. Female age, serum antimüllerian hormone level, and number of oocytes affect the rate and number of euploid blastocysts in in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles[J]. Fertil Steril, 2017, 108(5):777-783.
- [15] GOMEZ R, SCHORSCH M, HAHN T, et al. The influence of AMH on IVF success[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(3):667-673.
- [16] BAKER V L, GRACIA C, GLASSNER M J, et al. Multi-center evaluation of the Access AMH antimüllerian hormone assay for the prediction of antral follicle count and poor ovarian response to controlled ovarian stimulation [J]. Fertil Steril, 2018, 110(3):506-513.
- [17] ANCKAERT E, SMITZ J, SCHIETTECATTE J, et al. The value of anti-Müllerian hormone measurement in the long GnRH agonist protocol: association with ovarian response and gonadotrophin-dose adjustments [J]. Hum Reprod, 2012, 27(6):1829-1839.
- [18] ARCE J, MARCA A L, KLEIN B M, et al. Antimüllerian hormone in gonadotropin releasing-hormone antagonist cycles: prediction of ovarian response and cumulative treatment outcome in good-prognosis patients[J]. Fertil Steril, 2013, 99(6):1644-1653.
- [19] GRACIA C R, SHIN S S, PREWITT M, et al. Multi-center clinical evaluation of the Access AMH assay to determine AMH levels in reproductive age women during normal menstrual cycles[J]. J Assist Reprod Genet, 2018, 35(5):777-783.

(收稿日期:2019-07-03 修回日期:2019-11-08)

(上接第 19 页)

- 像技术与尿 β_2 -微球蛋白检测联合诊断高尿酸肾病的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(2):288-294.
- [4] COBET G, GUMMELT T, BOLLMANN R, et al. Assessment of serum levels of alpha-1-microglobulin, beta-2-microglobulin, and retinol binding protein in the fetal blood. A method for prenatal evaluation of renal function [J]. Prenat Diagn, 1996, 16(4):299-305.
- [5] 李华, 高月花, 贾化平, 等. 急性肾损伤肾脏超声造影的初步临床研究[J]. 中国超声医学杂志, 2017, 33(6):533-536.
- [6] 卢永新, 孙阳, 朱芸, 等. 云南高原地区城区居民高尿酸血症发病情况及与慢性肾脏病的相关性研究[J]. 中华肾脏病杂志, 2017, 33(8):589-594.
- [7] MUNILAKSHMI U, PRABHAVATHI K, SHASHIDHAR K N, et al. Association of serum uric acid with anthropometric, HbA1c and lipid profile in diabetic retinopathy[J]. Inter J Curr Res Rev, 2015, 7(4):20-26.
- [8] 张楠, 李雯. 2 型糖尿病肾病早期诊断中尿微量白蛋白肌酐比值检测的临床价值探讨[J/CD]. 临床检验杂志(电子版), 2017, 6(3):158-159.
- [9] 黄俊, 王永红, 马华兰. 血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白、尿微量白蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值 [J]. 中国卫生检验杂志, 2017, 27(1):54-56.
- [10] 迟新栋, 马丽, 何佳, 等. 同型半胱氨酸(Hcy)与血清胱抑素 C(CysC)及尿微量清蛋白(U-mALB)联合检测对高血压早期肾损伤的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(6):939-941.
- [11] 仲晓玲, 张静, 李平. 胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白、尿微量白蛋白和尿 β_2 -微球蛋白在早期糖尿病肾病诊断中的应用 [J]. 实用临床医药杂志, 2015, 19(13):5-7.
- [12] 李仲廷. 联合检测 β_2 -微球蛋白和尿微量蛋白对糖尿病肾病早期诊断的临床意义[J]. 中国实验诊断学, 2017, 21(8):1372-1374.
- [13] 殷立奎, 朱新兴, 吴红光, 等. 血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白、肌酐在早期 2 型糖尿病肾损伤患者中的表达水平及其临床诊断价值[J]. 医学综述, 2015, 21(23):4370-4372.
- [14] 兰建华, 罗雪梅. 联合检测血清胱抑素 C、血清 β_2 微球蛋白和尿 β_2 微球蛋白在糖尿病肾病早期诊断中的意义 [J]. 医疗装备, 2016, 29(4):10-11.
- [15] 陈树华, 袁炜华, 江小兰. 血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 海南医学, 2018, 29(12):1693-1695.

(收稿日期:2019-03-02 修回日期:2019-06-12)