

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.12.011

血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 在糖尿病肾病诊断及预后中的临床价值分析

黄裕林,黎 妮[△]

重庆市开州区人民医院检验科,重庆 405400

摘 要:目的 探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)、尿肾损伤因子-1(KIM-1)及尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)在糖尿病肾病诊断及预后中的临床价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月于该院收治的 260 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,根据估算肾小球滤过率水平不同将其分为非糖尿病肾病组 140 例和糖尿病肾病组 120 例,再根据尿清蛋白/肌酐比值将糖尿病肾病组细分为正常蛋白尿组 52 例、微量蛋白尿组 35 例和大量蛋白尿组 33 例。采用免疫透射比浊法检测 RBP;采用酶联免疫吸附试验检测尿 KIM-1;采用比色法检测尿 NAG。结果 与非糖尿病肾病组比较,糖尿病肾病组血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$);绘制受试者工作特征曲线发现,血清 RBP、尿 KIM-1 和尿 NAG 单项检测对糖尿病肾病均有一定诊断价值($P<0.05$),而联合检测可提高其诊断效能,以血清 RBP+尿 KIM-1+尿 NAG 诊断效能最高,其灵敏度和特异度分别为 92.5%和 95.8%。正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和大量蛋白尿组血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 依次升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访半年发现,120 例糖尿病肾病患者中预后良好者 90 例,预后不良者 30 例;预后不良者血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 明显高于预后良好者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。以糖尿病肾病预后为因变量,以血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 为自变量进行非条件 Logistic 回归分析,分析得知血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 均为影响糖尿病肾病预后的危险因素($P<0.05$)。结论 血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 在糖尿病肾病中呈高表达,是判断糖尿病早期肾损伤的有效指标,也是影响糖尿病肾病预后的危险因素。

关键词:糖尿病肾病; 视黄醇结合蛋白; 肾损伤因子-1; N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶

中图法分类号:R692.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)12-1701-04

Clinical value of serum RBP,urine KIM-1 and urine NAG in diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy

HUANG Yulin,LI Ni[△]

Department of Clinical Laboratory,Kaizhou District People's Hospital,Chongqing 405400,China

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of serum retinol binding protein (RBP),urine kidney injury factor-1 (KIM-1) and urine N-acetyl-β-D glucosaminidase (NAG) in the diagnosis and prognosis of diabetic nephropathy value. **Methods** A total of 260 patients with type 2 diabetes mellitus admitted to a hospital from January 2017 to January 2019 were enrolled in the study. They were divided into non-diabetic nephrotic group ($n=140$) and diabetic nephropathy group ($n=120$) according to eGFR levels,and then the diabetic nephropathy group was subdivided into normal proteinuria group according to urinary albumin/creatinine ratio ($n=52$),microalbuminuria ($n=35$) and a large amount of proteinuria ($n=33$). RBP was detected by immunity transmission turbidity,urine KIM-1 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay,urine NAG was detected by colorimetry. **Results** Compared with non-diabetic nephropathy,serum RBP,urine KIM-1 and urine NAG were significantly increased in diabetic nephropathy,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). ROC curve was drawn and serum RBP,urine KIM-1 and urine NAG were found. The detection had certain diagnostic value for diabetic nephropathy ($P<0.05$),and combined detection could improve its diagnostic efficiency. Serum RBP+urine KIM-1+urine NAG had the highest diagnostic efficiency, and its sensitivity and specificity were 92.5% and 95.8%,respectively. Serum RBP,urine KIM-1 and urine NAG increased in the normal proteinuria group,microalbuminuria group and large amount of proteinuria group,and the difference was statistically significant ($P<0.05$). During the follow-up of half a year,90 pa-

作者简介:黄裕林,男,主管技师,主要从事临床检验工作研究。 [△] 通信作者,E-mail:465691169@qq.com。

本文引用格式:黄裕林,黎妮.血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 在糖尿病肾病诊断及预后中的临床价值分析[J].检验医学与临床,2021,18(12):1701-1704.

tients with diabetic nephropathy had a good prognosis and 30 patients with poor prognosis. Serum RBP, urine KIM-1 and urine NAG were significantly higher than those with good prognosis. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). Taking the prognosis of diabetic nephropathy as the dependent variable, serum RBP, urine KIM-1 and urine NAG as independent variables for unconditional logistic regression analysis, analysis of serum RBP, urine KIM-1 and urine NAG were all affecting the prognosis of diabetic nephropathy risk factors ($P < 0.05$). **Conclusion** Serum RBP, urine KIM-1 and urine NAG are highly expressed in diabetic nephropathy, which is an effective index for judging early diabetic nephropathy and a risk factor for the prognosis of diabetic nephropathy.

Key words: diabetic nephropathy; retinol binding protein; kidney injury factor-1; N-acetyl- β -D glucosaminidase

近年,我国糖尿病患者比例增高,2017 年统计数据示,我国糖尿病人数已达 1.14 亿,以 2 型糖尿病为主,易并发糖尿病肾病。糖尿病肾病已超过肾小球肾炎相关慢性肾病,成为终末期肾病的主要原因,严重威胁患者生命安全和生存质量^[1-2]。糖尿病肾病多隐匿,且进展快,大部分患者确诊时已发生严重肾损伤,不可逆转^[3]。因此,寻找敏感且有效的检测指标进行早期诊断对阻止或延缓糖尿病肾病进展十分重要。目前,临床多采用尿清蛋白/肌酐比值(UACR)和估算肾小球滤过率(eGFR)评价肾功能;2014 年美国糖尿病协会与美国肾脏病基金会提出:eGFR <60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)或 UACR ≥ 30 mg/g,且持续超过 3 个月者即为糖尿病肾病^[4]。但两者存在局限性,部分糖尿病肾病患者早期尿微量清蛋白为阴性,而部分糖尿病患者在出现微量清蛋白尿前就已存在肾功能损害;此外,剧烈运动或尿路感染也可导致尿蛋白检测呈假阳性^[5]。因此寻找诊断和评价糖尿病肾病的新指标显得十分迫切。研究发现,糖尿病肾病肾小管损伤发生早于肾小球损伤,提示肾小管损伤相关指标对糖尿病肾病早期诊断更有价值^[6]。本研究选取 260 例 2 型糖尿病患者作为研究对象,探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)、尿肾损伤因子-1(KIM-1)及尿 N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)在糖尿病肾病诊断及预后中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月于本院收治的 2 型糖尿病患者作为研究对象。纳入标准:(1)符合《内科学(第 8 版)》中“2 型糖尿病”诊断标准者^[7];(2)病程 >5 年者。排除标准:(1)合并糖尿病酮症酸中毒和高渗性非酮症糖尿病昏迷等急性并发症者;(2)明确肾脏病变,且已行腹膜透析、血液透析及肾移植等者;(3)合并其他原因所致的急性肾损伤者;(4)资料不完整者。遵循以上标准共纳入 260 例 2 型糖尿病患者;所有研究对象均签署知情同意书,本研究已通过本院伦理委员会审核。参考 2012 年改善全球肾脏病预后组织颁布的《慢性肾脏疾病评估及管

理临床实践指南》^[8],将其分为非糖尿病肾病组 140 例[eGFR ≥ 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)]和糖尿病肾病组 120 例[eGFR <60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)]。非糖尿病肾病组中男 78 例、女 62 例,平均年龄(58.34 $\pm$ 17.08)岁;糖尿病肾病组中男 65 例、女 55 例,平均年龄(58.76 $\pm$ 17.47)岁。两组在性别及年龄等一般资料上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。根据 UACR 再将糖尿病肾病组细分为正常蛋白尿组 52 例(UACR <30 mg/g)、微量蛋白尿组 35 例(UACR 30 $\sim$ 300 mg/g)和大量蛋白尿组 33 例(UACR >300 mg/g)。正常蛋白尿组中男 27 例、女 25 例,平均年龄(59.05 $\pm$ 18.06)岁;微量蛋白尿组中男 25 例、女 10 例,平均年龄(58.86 $\pm$ 17.94)岁;大量蛋白尿组中男 18 例、女 15 例,平均年龄(58.69 $\pm$ 17.54)岁;3 组在性别及年龄等一般资料上比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本收集 次日收集所有研究对象空腹静脉血和清晨清洁中段尿,离心,取上清液进行检测。

1.2.2 检测方法 采用免疫透射比浊法检测血清 RBP,试剂盒由北京九强公司提供;采用酶联免疫吸附试验检测尿 KIM-1,试剂盒购自美国 R&D 公司;采用比色法检测尿 NAG,试剂盒由北京九强公司提供。同时检测患者 UACR,并采用慢性肾脏病流行病学协作组的公式计算 eGFR。

1.3 随访 对糖尿病肾病组患者进行治疗及随访,随访半年,计算其 eGFR,将 eGFR ≥ 60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)定义为预后良好,将 eGFR <60 mL/(min $\cdot$ 1.73 m²)定义为预后不良。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行分析。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用独立样本 t 检验,3 组间比较采用单因素方差分析;计数资料以百分率描述,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)探讨各指标在糖尿病肾病中的诊断效能;采用非条件 Logistic 回归分析各指标对糖尿病肾病预后的影响。

$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 糖尿病肾病组和非糖尿病肾病组血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 比较 与非糖尿病肾病组比较,糖尿病肾病组血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 诊断糖尿病肾病的 ROC 曲线分析 绘制 ROC 曲线发现,血清 RBP、尿 KIM-1 和尿 NAG 单项检测对糖尿病肾病均有一定诊断价值($P<0.05$),而联合检测可提高其诊断效能,以血清 RBP+尿 KIM-1+尿 NAG 诊断效能最

高,其灵敏度和特异度分别为 92.5%和 95.8%。见表 2。

表 1 糖尿病肾病组和非糖尿病肾病组血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	血清 RBP (mg/L)	尿 KIM-1 (pg/L)	尿 NAG (U/L)
非糖尿病肾病组	140	43.61±5.52	632.42±66.72	14.07±2.22
糖尿病肾病组	120	84.96±15.73	1 056.15±103.88	19.41±3.67
<i>t</i>		27.381	38.402	13.905
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 对糖尿病肾病的诊断效能

指标	AUC	95%CI	<i>P</i>	灵敏度(%)	特异度(%)
血清 RBP	0.821	0.778~0.924	<0.05	70.5	73.9
尿 KIM-1	0.851	0.802~0.911	<0.05	73.6	75.7
尿 NAG	0.715	0.682~0.767	<0.05	72.3	74.8
血清 RBP+尿 KIM-1	0.894	0.812~0.923	<0.05	84.8	86.4
血清 RBP+尿 NAG	0.865	0.825~0.941	<0.05	82.5	84.3
尿 KIM-1+尿 NAG	0.869	0.829~0.916	<0.05	83.1	85.9
血清 RBP+尿 KIM-1+尿 NAG	0.938	0.904~0.977	<0.05	92.5	95.8

注:AUC为曲线下面积。

2.3 3组血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 比较 正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和大量蛋白尿组血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 依次升高,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 3组血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	血清 RBP(mg/L)	尿 KIM-1(pg/L)	尿 NAG(U/L)
正常蛋白尿组	52	80.06±3.58	992.61±48.25	16.05±2.21
微量蛋白尿组	35	88.32±6.99 [#]	1 088.46±69.34 [#]	20.15±4.37 [#]
大量蛋白尿组	33	100.43±8.77 ^{#*}	1 128.92±83.47 ^{#*}	22.84±6.79 ^{#*}
<i>F</i>		44.137	62.348	21.057
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

注:与正常蛋白尿组比较,[#] $P<0.05$;与微量蛋白尿组比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.4 不同预后患者血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 比较 随访半年发现,120 例糖尿病肾病患者中预后良好者 90 例,预后不良者 30 例;预后不良者血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 明显高于预后良好者,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

2.5 血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 对糖尿病肾病预后的影响 以糖尿病肾病预后为因变量,以血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 为自变量进行非条件 Logistic 回归分析(以 $\alpha=0.05$ 入选, $\alpha=0.10$ 出组),分析得知血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 均为影响糖尿病肾病预后的危险因素($P<0.05$),见表 5。

表 4 不同预后患者血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 比较($\bar{x}\pm s$)				
项目	<i>n</i>	血清 RBP(mg/L)	尿 KIM-1(pg/L)	尿 NAG(U/L)
预后不良者	30	104.42±10.92	1 131.22±88.42	21.11±4.48
预后良好者	90	72.38±6.86	1 004.47±61.07	17.23±2.07
<i>t</i>		18.880	8.378	6.441
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

表 5 血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 对糖尿病肾病预后影响的非条件 Logistic 回归分析					
影响因素	β	<i>SE</i>	<i>Wald</i>	<i>P</i>	OR(95%CI)
血清 RBP	1.206	0.323	8.493	<0.001	2.328(1.824~2.848)
尿 KIM-1	0.942	0.211	6.031	0.001	1.557(1.139~1.889)
尿 NAG	0.834	0.136	5.104	0.017	1.314(1.035~1.559)

3 讨 论

目前,糖尿病已成为威胁我国国民健康的主要慢性疾病之一,随病程延长,其并发症发病率日益升高,其中糖尿病肾病占比较大,预后差,早诊断、早治疗是延缓其进程,改善预后的主要方式^[9]。目前,糖尿病肾病的诊断标准可分为病理诊断和临床诊断,前者为“金标准”,但因创伤大、取材不便、费用昂贵及依从性差等缺点难以在患者中展开;而后者则是以尿微量蛋白(或 UACR)及 eGFR 为主的肾小球损伤相关指标,

具有一定局限性,其早期诊断价值及预测价值受到质疑^[10-11]。因此,寻找有效且方便的检测指标对糖尿病肾病诊疗十分重要。

RBP 是一种相对分子质量约为 21×10^3 的小分子蛋白,主要由肝细胞合成,在内质网与视黄醇特异性结合,在血液中与甲状腺激素蛋白结合成蛋白复合体,防止从肾小球滤过丢失,而当肾小球受损时,肾小球滤过功能和肾血流量降低时,血中各种形式 RBP 蓄积,血清 RBP 水平升高^[12]。近年,大部分学者研究时发现,其在糖尿病肾病诊断中具有价值^[13]。在本研究中,糖尿病肾病组血清 RBP 明显高于非糖尿病肾病组,绘制 ROC 曲线肯定了其在糖尿病肾病中的诊断价值,而在正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和大量蛋白尿组中血清 RBP 水平依次升高,提示血清 RBP 不仅对糖尿病肾病有一定诊断价值,在糖尿病肾病亚型分组上亦具有一定参考价值,与前述观点基本一致。KIM-1 是一种跨膜糖蛋白,其胞外部分含有免疫球蛋白和黏液结构域,主要由肾近曲小管上皮细胞产生,正常情况下表达较少或基本不表达(健康人群尿液中检测不到),当缺氧或损伤时可刺激近端肾小管大量表达,尿 KIM-1 明显增加^[14]。目前认为,其是反映肾小管损伤的敏感性指标^[15]。NAG 是一种广泛存在于各组织器官、体液及血细胞中的细胞内溶酶体酶,以肾近曲小管含量最高,当其受损时,尿 NAG 水平显著升高,是反映肾小管损伤的又一敏感指标。目前关于糖尿病早期肾损伤的尿 NAG 检测报道较多^[14]。本研究发现,尿 NAG 在正常蛋白尿组、微量蛋白尿组和大量蛋白尿组逐渐升高,并绘制 ROC 曲线肯定了其在糖尿病肾病中的诊断价值,与文献^[14]报道的结论一致。此外,本研究通过绘制 ROC 曲线还发现与单项指标比较,联合检测可明显提高其诊断效能,以血清 RBP+尿 KIM-1+尿 NAG 诊断效能最高,为糖尿病肾病早期诊断提供了新的方向,有待临床实践推广。本研究还探讨了血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 与糖尿病肾病预后之间的关系,发现预后不良者血清 RBP、尿 KIM-1 及尿 NAG 明显高于预后良好者($P < 0.05$),且以上指标均为影响糖尿病肾病预后的危险因素($P < 0.05$),提醒临床工作者在糖尿病患者的随访过程中应重视以上各指标的检测,及时发现糖尿病肾病,并对预后预测较差的患者进行个体化治疗及重点关注。

综上所述,血清 RBP、尿 KIM-1、尿 NAG 在糖尿病肾病中呈高表达,是判断糖尿病早期肾损伤的有效指标,也是影响糖尿病肾病预后的危险因素。但由于

受样本量大小及收集范围限制,其价值有待继续深入探讨。

参考文献

- [1] WANG L,GAO P,ZHANG M,et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. JAMA,2017,317(24):2515-2523.
- [2] 许倬,涂晓文,曹海丽. 糖尿病肾病治疗临床试验的研究进展[J]. 中国全科医学,2017,22(20):2535-2538.
- [3] 童国玉,朱大龙. 糖尿病肾病国内外临床指南和专家共识解读[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(3):32-37.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2014,6(11):792-801.
- [5] 张会芬,杨宏秀,刘丽,等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C 及尿白蛋白肌酐比值、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶检测在早期糖尿病肾脏疾病中的应用价值[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(4):309-315.
- [6] 田伊茗,陆强,尹福在,等. 2 型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与尿白蛋白/肌酐比值的相关性研究[J]. 医学研究生学报,2017,30(10):1061-1064.
- [7] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013.
- [8] 赖玮婧,刘芳,付平. 慢性肾脏病评估及管理临床实践指南解读:从 K/DOQI 到 KDIGO[J]. 中国实用内科杂志,2013,33(6):448-453.
- [9] 朱晗玉. 糖尿病肾病诊断及预后生物学标志物的研究现状及展望[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(1):1-4.
- [10] 宋丽妮,刘敬怡,张怡尘,等. 糖尿病肾病早期诊断标志物的研究新进展[J]. 首都医科大学学报,2017,38(2):145-150.
- [11] 安玉,吴燕. 糖尿病肾病新病理分型及其临床价值[J]. 中国实用内科杂志,2017,37(3):199-202.
- [12] 黄赞鸿,张惜铃,陈义杰,等. 联合检测 Cys-c、Hcy 和 RBP 在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J]. 实用医学杂志,2017,33(2):292-295.
- [13] 何彩云,周少雄,沈永坚,等. 尿 mALB、RBP、CysC 及其联合检测在 II 型糖尿病肾病早期诊断中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(6):786-791.
- [14] 沈丽莎,彭文芳,夏莉莉,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 Kim-1、尿 NAG、AGT 水平的表达及临床意义[J]. 实用预防医学,2018,25(10):1252-1255.
- [15] 黄炎,章爽,黄伟,等. 肾损伤分子-1 在糖尿病肾脏早期损伤中的诊断价值研究[J]. 中国实验诊断学,2017,21(8):1299-1302.