

• 综 述 •

微量清蛋白尿的临床意义

向跃芸 综述, 徐克前 审校

(中南大学湘雅医学院医学检验系, 长沙 410013)

关键词: 糖尿病; 肾病; 心血管疾病; 静脉血栓形成; 微量清蛋白尿**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.09.021**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2011)09-0967-02

尿液清蛋白的排泄有着很大的变异范围,从不能测出的量到毫克甚至克不等。微量清蛋白尿(microalbuminuria, MAU)较完整的定义是指尿中清蛋白的排泄率高于正常人水平,但又低于用常规尿蛋白检测方法所能检出的水平,即成人定时尿中清蛋白排泄率(albumin excretion rate, AER)为 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ (30~300 mg/d)或随机尿中清蛋白和肌酐比率(albumin-to-creatinine ratio, ACR)为男性 17~250 mg/g 、女性 25~355 mg/g 或清蛋白浓度为 30~300 mg/dL ^[1]。自 80 年代以来,MAU 的研究已受到研究者的重视,随着研究的不断深入,其临床意义也不断延伸。现就 MAU 的产生机制及临床意义作一简要综述。

1 产生机制

尿液清蛋白排泄增加的机制十分复杂,要明确阐述特定患者体内清蛋白的病理生理过程十分困难。尿清蛋白产生的具体部位仍然存在争议。目前的主要观点是正常情况下清蛋白在肾小球中的滤过量很小,约为 1~2 mg/min ,其中绝大部分(99%)在近曲小管重吸收并降解,排泄的清蛋白少于 5 $\mu\text{g}/\text{min}$ (7 mg/d)^[2]。少数研究者认为大量的清蛋白在肾小球滤过,约 200 g/d ,但近曲小管将大部分滤过的清蛋白重吸收并完整地送回血液循环,小部分完整的清蛋白和完全或未完全降解的清蛋白被排泄^[3]。清蛋白相对分子质量为 66 438,半径约为 3.6 nm,正常情况下不易通过肾小球基底膜的孔径屏障(具有约 3~4 nm 的微孔)^[4]。病理状态下,由于内皮细胞功能紊乱、基底膜异常或足细胞功能紊乱引起肾小球通透性增高。目前,主要认为清蛋白肾小球滤过增高是由内皮细胞或足细胞功能紊乱所引起^[2]。清蛋白的等电点为 4.7,在 pH 7.4 的血浆环境中,清蛋白为负离子,不易通过内皮细胞、肾小球基底膜或足细胞的电荷屏障^[2]。但是这一电荷屏障是否存在受到了质疑^[5]。肾小管重吸收能力下降也能引起清蛋白尿^[3]。血液循环中清蛋白分子的形状或所带电荷等物理化学改变也可影响其透过毛细血管壁^[1]。

2 临床意义

2.1 MAU 与糖尿病 有世界范围的大规模观察表明,排除了其他已知肾脏疾病的糖尿病患者中 MAU 的发生率为 40%^[6]。MAU 作为糖尿病及其并发症的早期预测指标已被公认^[7],研究表明它的出现早于糖尿病并发高血压、心血管疾病、神经性病变,其增高与胰岛素抵抗和糖耐量改变有密切关系。MAU 持续阳性者预后较差,尤其对 1 型糖尿病它的预测价值更有意义。同时 MAU 也是 1 型和 2 型糖尿病患者心血管疾病发病率和死亡率风险增加的标志^[8]。

2.2 MAU 与肾病 在肾脏病变的早期,患者多无明显症状和体征,尿蛋白常规检查也多为阴性,而此时患者尿中的清蛋白会增加,并且随病情的加重而升高,是比总蛋白更灵敏的肾脏疾病标志^[9],其早期检出、及时干预具有重要的临床意义。终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)是各种慢性肾脏病

(chronic kidney disease, CKD)的最终结果,起病隐匿,而 CKD 患者一旦进入 ESRD 后病死率高,且肾脏替代治疗费用昂贵^[10]。MAU 与 CKD 的发展甚至进展到 ESRD 的可能性有关。目前,很多学者认为 2002 年美国肾脏病基金会公布的“改善肾病预后及生存质量的倡议”临床实践指南仅根据肾功能对 CKD 患者进行分期而不考虑清蛋白尿的影响具有一定的片面性。大规模的流行病学研究显示,在相同 CKD 分期中,与无清蛋白尿患者相比,存在清蛋白尿者发生死亡、心血管事件及进入 ESRD 的风险增高^[11]。他们建议结合肾小球滤过率和清蛋白尿来对 CKD 患者进行分期^[12]。

2.3 MAU 与高血压病 大样本的前瞻性队列研究表明,尿微量清蛋白排泄率增高是高血压的独立风险因素^[13]。伴 MAU 的原发性高血压患者有着致病潜能的多种生化和激素紊乱,比正常尿患者有着更高的血压(尤其是夜间血压)和更高的胰岛素抵抗及颈动脉增厚发生率等,比正常尿患者更可能出现心血管事件和肾功能损伤^[14]。众多研究表明,MAU 是高血压肾脏损害的指标,MAU 阳性者血压的增高程度与靶器官损伤有密切关系。

2.4 MAU 与心血管疾病 尿中清蛋白的排泄与罹患心血管疾病的风险有关,不但是在糖尿病和高血压患者中,而且在健康个体中,尿液清蛋白水平对心血管疾病(包括心肌梗死、动脉粥样硬化、卒中等)风险的预测力都独立于其他风险因素,同时是普通人群中心血管疾病死亡率的重要风险标志物^[15-16]。研究表明,任何程度的清蛋白尿,不管其是否低于 MAU 的下限,均是心血管事件的风险因素^[17-18]。因此,MAU 的筛查可以识别心血管疾病的高风险人群。对糖尿病和高血压患者的随机对照试验表明,降低尿中清蛋白含量的干预措施对心血管有保护作用。也有初步证据证明,降低有着升高的清蛋白排泄率的健康个体尿中清蛋白浓度对心血管起保护作用^[17]。

2.5 MAU 与血管病变 目前认为 MAU 与血管病变密切相关。它是肾脏微血管疾病的生物标记,这可能与肾小球内皮功能紊乱、球内高压、血流动力学失调和足细胞损伤有关^[6]。它是烧伤后系统性血管内皮细胞功能紊乱的早期敏感指标^[19]。MAU 是动脉血栓的独立预测因子,而在对 8 574 例参与者的研究表明,MAU 与静脉血栓也有关系。在校正危险比后,MAU 患者与无 MAU 患者相比为 2.00(95%CI:1.34~2.98, $P < 0.01$)。每年大约有 388 例左右患者,因 MAU 发生静脉血栓栓塞疾病。因此,MAU 也是静脉血栓栓塞疾病增加的独立危险因素^[20]。

2.6 MAU 与先兆子痫 针对妊娠妇女的研究表明,尿微量清蛋白预测先兆子痫灵敏度较高,但阳性预测值较低^[21]。而妊娠并发先兆子痫患者有着高 MAU 发生率,这一现象是否反映患者潜在的心血管疾病仍需进一步探索和大规模的研究^[22]。

2.7 MAU 与 ICU 患者 MAU 还可用于脓毒症患者发生严

重败血症和多器官衰竭的预测。ICU 患者前 48 h 持续增高的 MAU 提示患者发生急性呼吸衰竭、严重败血症、多器官功能衰竭和死亡的风险升高。24 h MAU 与 APACHE II 评分一样是很好的 ICU 患者疾病严重性和死亡率的预报因子,无 MAU 或尿微量清蛋白不升高可帮助预测患者存活^[23-24]。

3 结 语

大量的临床研究表明, MAU 排出增加是疾病早期的改变,对早期治疗原发病、分析病程进展、评价相关危险因素具有重要意义。对相关患者和普通人群开展 MAU 筛查,从而对疾病进行早期诊断、早期治疗,在降低死亡率和提高患者生命质量上有着极为重要的意义。

参考文献

[1] Glasscock RJ. Is the presence of microalbuminuria a relevant marker of kidney disease? [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2010, 12(5): 364-368.

[2] Haraldsson B, Nystrom J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria[J]. *Physiol Rev*, 2008, 88(2): 451-487.

[3] Russo LM, Sandoval RM, Campos SB, et al. Impaired tubular uptake explains albuminuria in early diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(3): 489-494.

[4] Peters T. All about albumin: biochemistry, genetics, and medical applications[M]. San Diego, CA: Academic Press, 1996: 24.

[5] Russo LM, Bakris GL, Comper WD. Renal handling of albumin: a critical review of basic concepts and perspective[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(5): 899-919.

[6] Futrakul N, Sridama V, Futrakul P. Microalbuminuria—a biomarker of renal microvascular disease[J]. *Ren Fail*, 2009, 31(2): 140-143.

[7] 杜红心, 罗海峰, 彭必江, 等. 尿微量蛋白联合检测在糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(4): 337-338.

[8] Sacksh DB, Bruns DE, Goldstein DE, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus[J]. *Clin Chem*, 2002, 48(3): 436-472.

[9] 杨生宙, 何景东. 尿微量清蛋白测定对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(1): 70-72.

[10] 郭志坚, 侯凡凡. 蛋白质糖化氧化修饰产物参与慢性肾脏病进展[J]. *中华内科杂志*, 2009, 48(6): 510-512.

[11] Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 53(6): 915-920.

[12] Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(5): 1069-1077.

[13] Brantsma AH, Bakker SJ, de Zeeuw D, et al. Urinary albumin excretion as a predictor of the development of hypertension in the general population[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(2): 331-335.

[14] Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Microalbuminuria in essential hypertension: significance, pathophysiology, and therapeutic implications[J]. *Am J Kidney Dis*, 1999, 34(6): 973-995.

[15] de Zeeuw D, Parving HH, Henning RH. Microalbuminuria as an early marker for cardiovascular disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006, 17(8): 2100-2105.

[16] Berbari AE, Mancia G. Cardioresenal syndrome: mechanisms, risk and treatment[M]. 3rd ed. New York: Springer-Verlag, 2010: 110-112.

[17] Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals[J]. *JAMA*, 2001, 286(4): 421-426.

[18] Cerasola G, Cottone S, Mulè G. The progressive pathway of microalbuminuria: from early marker of renal damage to strong cardiovascular risk predictor[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(12): 2357-2369.

[19] Vlachou E, Gosling P, Moiemens NS. Microalbuminuria: a marker of endothelial dysfunction in thermal injury[J]. *Burns*, 2006, 32(8): 1009-1016.

[20] Mahmoodi BK, Gansevoort RT, Veeger NJ, et al. Microalbuminuria and risk of venous thromboembolism[J]. *JAMA*, 2009, 301(17): 1790-1797.

[21] Salako BL, Olayemi O, Odukogbe AT, et al. Microalbuminuria in pregnancy as a predictor of preeclampsia and eclampsia[J]. *West Afr J Med*, 2003, 22(4): 295-300.

[22] McDonald SD, Han Z, Walsh MW, et al. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(6): 1026-1039.

[23] Basu S, Chaudhuri S, Bhattacharyya M, et al. Microalbuminuria: an inexpensive, non invasive bedside tool to predict outcome in critically ill patients[J]. *Indian J Clin Biochem*, 2010, 25(2): 146-152.

[24] Basu S, Bhattacharyya M, Chatterjee TK, et al. Microalbuminuria: a novel biomarker of sepsis[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2010, 14(1): 22-28.

(收稿日期: 2011-01-04)

• 综 述 •

铜绿假单胞菌耐药机制的最新研究进展

郭小慧 综述, 张莉萍 审校

(重庆医科大学附属第一医院检验科 400016)

关键词: 假单胞菌, 铜绿; 研究; 耐药机制

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2011.09.022

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2011)09-0968-04

铜绿假单胞菌(Pseudomonas aeruginosa, PA)俗称绿脓杆菌,为革兰阴性杆菌,它是人体内的正常菌群,是一种常见的条件致病菌,广泛分布于医院环境,是临床上常见的院内感染致病菌。近年来,PA 对人体的致病作用明显增加,成为一系列

严重的化脓性感染,尤其是支气管扩张、慢性支气管炎、囊性肺纤维化等基础疾病继发感染的重要致病菌。随着抗菌剂的广泛应用,PA 对临床常用抗生素出现不同程度的耐药且耐药率呈逐年上升趋势,PA 感染对多种抗生素呈多药耐药,这已经