

京:中华人民共和国卫生部,2008;1-5.

[4] 杜曾庆,吴茜,王美芬,等.重症手足口病 135 例临床治疗及分析[J].中华临床医师杂志(电子版),2010,4(6):15.

[5] 陆国平,李兴旺,吕勇,等.重症手足口病(EV71 感染)诊治体会[J].中国小儿急救医学,2008,15(3):217-220.

[6] 王晓卫,钟天鹰,岳玉林.123 例重症手足口病患儿脑脊液和心肌酶谱结果分析[J].国际检验医学杂志,2009,30(11):1109-1110.

[7] 李小明,罗军德.兰州市 2008~2009 年手足口病检测情况分析[J].国际检验医学杂志,2011,32(6):718-720.

[8] 唐红平,汪秋珍,李德辉,等.手足口病 42 例临床分析[J].新医学杂志,2008,9(11):718-719.

[9] 何时军,陈贤楠.病毒相关性小儿危重病[J].中国小儿急救医学,2006,13(1):72.

[10] 周艳,李微春,徐元宏.手足口病实验诊断的研究进展[J].国际检验医学杂志,2011,32(8):886-888.

[11] Ding NZ, Wang XM, Sun SW, et al. Appearance of mosaic Enterovirus 71 in the 2008 outbreak of China[J]. Virus Res, 2009, 145(1):157-161.

[12] 石旦,史伟峰.肠道病毒 71 型的流行病学特征及实验诊断研究[J].国际检验医学杂志,2010,31(10):1126-1128.

(收稿日期:2011-12-23)

• 经验交流 •

血清视黄醇结合蛋白、低密度脂蛋白胆固醇测定对糖尿病早期肾损伤的诊断价值

张琳

(浙江大学医学院附属第二医院滨江院区/浙江省杭州市滨江医院检验科 310009)

摘要:目的 探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的应用价值。
方法 检测 152 例糖尿病(DM)患者(分为单纯 DM 组、早期 DN 组、临床 DN 组)和 44 例健康对照者血清 RBP、LDL-C、尿素(Urea)、肌酐(Scr)水平,并对结果进行统计学分析。
结果 早期 DN 组和临床 DN 组 RBP、LDL-C 水平高于健康对照组和单纯 DM 组($P < 0.05$);早期 DN 组和临床 DN 组 RBP、LDL-C、Urea、Scr 阳性率分别为 88%、47%、16%、3%以及 94%、87%、35%、32%。
结论 血清 RBP、LDL-C 是 DM 患者早期肾脏损伤的敏感指标,对 DN 早期诊断有重要价值。

关键词:糖尿病肾病; 视黄醇结合蛋白; 低密度脂蛋白胆固醇

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.05.051

文献标识码:B

文章编号:1673-4130(2012)05-0611-02

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)常见微血管慢性并发症之一,常进展至终末期肾衰,是 DM 患者主要死亡原因之一^[1]。DN 早期诊断是延缓和阻止肾病发展的关键^[2]。选择理想的肾损害早期诊断指标对 DN 早期诊断和治疗具有重要意义。本研究测定了 DM 患者血清视黄醇结合蛋白(RBP)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C),旨在探讨血清 RBP、LDL-C 检测在 DN 早期诊断中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选取浙江大学医学院附属第二医院收治的 DM 患者 152 例,男 81 例、女 71 例,年龄(55±11.1)岁;所有病例均符合 WHO1999 年公布的 DM 诊断和分型标准,排除其他疾病引起的肾脏病变。根据尿微量清蛋白(UmAlb)浓度分为 3 组:单纯 DM 组 70 例,UmAlb<30 mg/L;早期 DN 组 51 例,UmAlb 30~300 mg/L;临床 DN 组 31 例,UmAlb>300 mg/L。健康对照组为体检健康者 44 例,男 19 例、女 25 例,年龄(47±13.4)岁,均排除肾脏、心血管、结缔组织、感染及感染相关疾病,无应激史(包括外伤、手术、精神刺激等)。

1.2 方法 留取受检者晨起中段尿 10 mL,离心取上清液,采用贝克曼 IMMAGE800 特定蛋白分析仪及配套试剂(免疫散射比浊法)测定 μmAlb 。各组受检者均采集空腹静脉血 4 mL 离心分离血清,采用奥林巴斯 AU5400 全自动生化分析仪测定 RBP、LDL-C、尿素(Urea)、肌酐(Scr)。RBP 检测使用上海北佳生化试剂有限公司试剂盒(免疫透射比浊法);LDL-C 检测使用德国 AUTEC DIAGNOSTICA 公司试剂盒(酶法);Urea 和 Scr 检测使用美国贝克曼公司试剂盒(分别采用脲酶紫外速率法和碱性苦味酸法)。

1.3 统计学处理 所有数据用 SPSS17.0 统计软件进行方差分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA 分析),两两比较采用 Student Newman Keuls 法;率的比较采用卡方检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

各研究组 RBP、LDL-C、Urea、Scr 检测结果见表 1。各研究组 RBP、LDL-C、Urea、Scr 检测阳性率比较见表 2。

表 1 各研究组 RBP、LDL-C、Urea、Scr 检测结果($\bar{x} \pm s$)

分组	n	RBP(mg/L)	LDL-C(mmol/L)	Urea(mmol/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)
单纯 DM 组	70	59.94±13.52	2.53±0.75*	5.03±1.48 Δ ∇	61.65±12.79 Δ ∇
早期 DN 组	51	87.86±22.17*#	2.88±0.92*#	5.11±2.85 Δ ∇	76.31±19.86 Δ ∇
临床 DN 组	31	105.48±24.09*#	3.18±0.82*#	9.72±3.68	197.45±87.27
健康对照组	44	54.47±8.55	2.38±0.43	4.79±1.18 ∇	59.25±13.18 ∇

*:与健康对照组比较, $P < 0.05$;#:与单纯 DM 组比较, $P < 0.05$; Δ :与健康对照组比较, $P > 0.05$; ∇ :与临床 DN 组比较, $P < 0.05$ 。

表 2 各研究组 RBP、LDL-C、Urea、Scr 检测
阳性率比较[n(%)或 n]

分组	n	RBP	LDL-C	Urea	Scr
单纯 DM 组	70	5(7)	18(35)*	6(8)	1(1)
早期 DN 组	51	45(88)*△	24(47)*△	8(16)*	3(6)
临床 DN 组	31	29(94)*△	27(87)*△	11(35)*△	10(32)*△
健康对照组	44	0(0)	0(0)△	0(0)	0(0)

*:与健康对照组比较, $P < 0.05$; △:与单纯 DM 组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究表明,50%的 1 型 DM 患者、5%~10%的 2 型 DM 患者死于慢性肾衰竭^[3]。DN 早期肾损伤起病多隐匿,无明显临床症状,进展缓慢,易被忽视,一旦发现临床蛋白尿,则 DN 已进入难以彻底治愈的中晚期,因此 DN 的早期诊疗十分重要^[4]。目前常用于肾功能监测的指标,如 Scr、尿蛋白、肾小球滤过率(GFR)等,均为肾功能损害晚期指标,不利于早期诊断,而 Urea 不符合内源性 GFR 标志物的要求,Scr 受性别、饮食、肌肉量和肾小管排泄等因素的影响也不能准确反映肾功能损害^[5]。UmAlb 已被公认为 DN 早期诊断指标,也是继发性肾病早期诊断的高敏感、高特异指标^[6-7]。但 UmAlb 测定受多种因素影响,如尿路感染、剧烈运动、全身性感染、心功能不全、饮食、药物等,都会引起 UmAlb 排泄增多,从而影响了其在诊断和治疗监测中的作用^[8]。RBP 是血液中视黄醇(维生素 A)的转运蛋白,是由肝脏分泌的低相对分子质量蛋白,由 1 条多肽链及小部分碳水化合物组成,主要在肝脏合成,其次为脂肪组织^[9]。体内 90%的 RBP 与视黄醇结合为 holo-RBP,85%的 holo-RBP 可与 TrR 结合,形成大分子物质,不被肾小球滤过,而剩下的 15%可部分经肾小球滤过。因此,当肾脏滤过功能受损时,RBP 浓度会明显增高^[10]。DN 患者早期即存在 GFR 降低和肾血流量减慢,当肾脏滤过功能降低时,可导致 RBP 贮积而致使血清 RBP 浓度随着病情进展而升高^[11]。本试验结果表明,早期 DN 患者血清 RBP 已显著高于健康对照者和单纯 DM 患者($P < 0.05$),并且随着病情进展,临床 DN 患者血清 RBP 显著高于早期 DN 患者,而 Urea 和 Scr 在进入临床 DN 时才显著升高。

DN 的病理改变是肾小球毛细血管基底膜增厚和毛细血管间质扩张引起肾小球硬化。引起上述病理改变的可能原因包括:(1)氧化应激反应导致肾小球内脂质沉积,促进系膜细胞增生和细胞外间质生成,使肾小球毛细血管张力变化,引起肾血流动力学改变,使肾小球处于高滤过状态,引起肾损伤;(2)全身血管通透性增加,使可致动脉硬化的脂蛋白易透入血管壁内;(3)血脂异常导致肾小球基底膜的磷脂或葡萄糖胺糖化,增加肾小球基底膜通透性;(4)抗纤溶活性及前列腺素代谢异常影响肾小球的超滤能力及血管阻力,使肾小球呈高滤状态,尿蛋白排出增加,进一步加重脂代谢紊乱;(5)DM 状态下,活性氧分泌增多,而活性氧本身即可引起肾小球硬化^[12]。LDL-C 对肾脏损伤作用与蛋白激酶 C 有关;而脂类肾毒性与肾素-血管紧张素系统相关:DM 状态下,血管紧张素 II 的产生及肾脏对其的敏感性增加,而血管紧张素 II 可加重脂类的肾毒性。还有研究显示,炎症反应可引发机体的氧化应激,使低密度脂蛋白(LDL)氧化为 ox-LDL,后者可直接损伤肾小球内皮细胞、增强单核细胞对血管内皮的黏附和浸润;炎症反应还可促进糖化及脂化终末产物修饰血管蛋白,引起管壁增厚、弹性下降,促进动脉硬化的发生、发展^[13]。DM 患者体内脂蛋白脂肪酶活

性降低,使乳糜微粒和极低密度脂蛋白中的三酰甘油含量增高,从而促使血 LDL 浓度增加,进而通过促进泡沫细胞的产生而促进动脉粥样硬化的形成^[14]。本研究显示,126 例 DM 患者 LDL-C 水平高于健康对照者($P < 0.05$),早期 DN 和临床 DN 患者亦高于单纯 DM 患者($P < 0.05$),说明 LDL-C 浓度有随着病情加重而逐渐增高的趋势。

综上所述,RBP 和 LDL-C 是反映 DM 早期肾功能损伤的敏感、准确、简便、可靠指标,其水平随着肾损害程度不断加重而逐渐升高,有助于 DN 早期诊断,对早期发现 DM 患者肾损害和肾功能改变具有指导意义。

参考文献

- [1] Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, et al. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and β_2 -microalbumin concentrations[J]. Clin Chem, 2002, 48(9): 1123-1126.
- [2] 李岚岚,徐于卿. 胱抑素 C 在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 453-454.
- [3] Galteau MM, Guyon M, Gueguen R, et al. Determination of serum cystatin C: biological variation and reference value[J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39(9): 850-857.
- [4] Weir MR. Microalbuminuria in type 2 diabetics: an important, overlooked cardiovascular risk factor[J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2004, 6(3): 134-141.
- [5] 李亚琴,胡红莲,马成霞. 血清 CysC 在糖尿病肾病诊断中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(4): 462-463.
- [6] 林超萍,刘嘉勇,吕婉娟,等. 尿免疫球蛋白 G、轻链及微量清蛋白在继发性肾脏疾病早期诊断的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(12): 1287-1288.
- [7] Sawanwavisuth K, Linpawattana P, Mahankkanukrauh A, et al. The rate of checking urine microalbumin and aspirin primary prevention in type 2 DM[J]. J Med Assoc Thai, 2006, 89(5): 626-631.
- [8] 张国忠,张丽华,杨长青. 血清脂蛋白(a)的检测在肾脏疾病诊断中的作用[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(4): 246-247.
- [9] Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function—a review[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 37(4): 389-395.
- [10] 戴翔,于波,蔡伦. 视黄醇结合蛋白检测在观察高血压及糖尿病早期肾脏改变中的应用[J]. 检验医学, 2006, 21(3): 304-305.
- [11] Marin M, Andrews D, Brown D, et al. Transcytosis of retinol-binding protein across renal proximal tubule cells after megalin (gp330)-mediated endocytosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(4): 637-648.
- [12] Kunh C, Medford RM. Oxidative stress as a regulator gene expression in the vascular tissue[J]. Circ Res, 1999, 85(8): 753-766.
- [13] Erbagel A, Taraktingu M, Coskum Y, et al. Mediators of inflammation in children with type 1 diabetes mellitus: cytokines in type 1 diabetic children[J]. Clin Biochem, 2001, 34(5): 645-650.
- [14] Nderson JL, Caripui JF, Muhlestein JB, et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction[J]. J Am Coll Cardiol, 1998, 32(1): 35-41.