

• 临床检验研究论著 •

联合检测尿 KIM-1、mALB、β₂-MG 在 2 型糖尿病 早期肾损伤诊断中的价值

闫 静

(泰山医学院附属莱钢医院检验科 271126)

摘 要:目的 探讨尿肾损伤因子-1(KIM-1)、尿微量清蛋白(mALB)、β₂ 微球蛋白(β₂-MG)联合检测对 2 型糖尿病(T2DM)早期肾损伤的诊断价值。方法 81 例 T2DM 患者分为糖尿病肾病(DN)组 38 例,不伴 DN 组 43 例,以 45 例健康体检者为健康对照组。尿 KIM-1 用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,尿 mALB 和 β₂-MG 用全自动生化分析仪测定。结果 T2DM 患者尿 KIM-1、mALB、β₂-MG 水平明显高于健康对照组($P<0.01$);T2DM 患者 DN 组尿 KIM-1、mALB、β₂-MG 水平明显高于不伴 DN 组($P<0.05$);联合检测阳性率达 93.8%,明显高于单项检测。结论 联合检测尿 KIM-1、mALB 和 β₂-MG 对 T2DM 早期肾损伤的诊断更为敏感。

关键词:糖尿病,2 型; 糖尿病肾病; 肾损伤因子-1; 尿微量白蛋白; β₂ 微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.13.017 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2012)13-1578-02

Value of associated detection of urine KIM-1, mALB and β₂-MG for the diagnosis of early diabetic renal injury

Yan Jing

(Laigang Hospital Affiliated to Taishan Medical College, Laiwu, Shandong 271126, China)

Abstract: **Objective** To explore the value of associated detection of urine kidney injury molecule-1(KIM-1), urinary microalbumin(mALB) and β₂-microglobulin(β₂-MG) for the diagnosis of early diabetic nephropathy. **Methods** 81 patients with type 2 diabetes mellitus(T2DM) were divided into DM group(43 cases) without diabetic nephropathy(DN) and DN group(38 cases). Healthy subjects(45 cases) were enrolled as control group. Urine KIM-1 was detected by ELISA, and mALB and β₂-MG were examined by automatic biochemical analyzer. **Results** In all patients with T2DM, urine levels of KIM-1, mALB and β₂-MG were significantly higher than those in control group($P<0.01$), and in DN group were significantly higher than in DM group($P<0.05$). The positive rate of combined detection of KIM-1, mALB and β₂-MG was 93.8%, significantly higher than that of single test. **Conclusion** Urine KIM-1, mALB and β₂-MG might be sensitive indicators of early diabetic renal injury, and combined detection could be more sensitive.

Key words:diabetes mellitus, type 2; diabetic nephropathy; kidney injury molecule-1; microalbumin; β₂-microglobulin

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)的重要并发症之一,糖尿病引起的肾功能损害已占到 30%左右,并已成为糖尿病患者致死的主要原因。糖尿病的防治在临床上日益受到重视,早期发现及早干预以逆转或延缓肾功能损害尤为重要。肾损伤分子-1(KIM-1)是近年来发现的一种新的跨膜糖蛋白,它在正常肝、肾、脾微量表达,而在缺血及肾毒性损伤后的肾去分化近曲小管上皮细胞中表达显著增强^[1-2]。尿微量清蛋白(mALB)被列为 2 型糖尿病(T2DM)患者心、脑、肾血管并发症的预测指标,是比总蛋白更灵敏的肾脏疾病标志,其早期检出、及时干预具有重要的临床意义^[3]。尿液中 β₂ 微球蛋白(β₂-MG)测定是诊断肾小管疾病较灵敏且特异的方法。本研究通过对 T2DM 患者尿液中 KIM-1、mALB、β₂-MG 的检测,探索上述指标联合检测对 DM 早期肾损伤的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2010 年 12 月至 2011 年 10 月在本院诊治的 T2DM 患者共 81 例,男 44 例,女 37 例;年龄 41~84 岁,平均(65.1±8.4)岁,均符合 2007 年 ADA 糖尿病指南制定的诊断标准。健康对照组为 45 例健康体检者,男 25 例,女 20 例;年龄 27~75 岁,平均(53.9±7.2)岁,身体健康,均无肝、肾、心血管、血液及内分泌系统病史。以上各组间年龄、性别差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 标本留取 收集清晨第一次尿液(中段尿)5 mL,2 000 g 离心 15 min 后收集上清,并将标本保存于-20 ℃冰箱,集中

测定 KIM-1、mALB、β₂-MG。

1.3 方法 采用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA)测定 KIM-1 和 β₂-MG,免疫比浊法测定 mALB,严格按照试剂盒说明书分别在深圳雷杜 Rayto RT-6000 酶标仪和日立 7600 全自动生化分析仪上进行。试剂盒分别购自早稻田(北京)生物公司、上海劲马公司和北京利德曼公司。

1.4 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件统计数据,非正态分布数据先经过对数转化,数据均数以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间均数比较用 t 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各项指标测定值 T2DM 患者 DN 组尿 KIM-1、mALB、β₂-MG 水平均高于不伴 DN 组($P<0.05$)和健康对照组($P<0.01$),差异有统计学意义,见表 1。

表 1 T2DM 患者及健康对照组 3 项指标测定结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	KIM-1(ng/L)	mALB(mg/L)	β ₂ -MG(mg/L)
DN 组	38	97.53±37.19▼★	48.15±18.62▼★	1.82±1.18▼★
不伴 DN 组	43	53.26±15.81☆	10.96±4.78☆	1.31±0.94☆
健康对照组	45	24.74±6.95	7.63±3.46	0.27±0.15

▼: $P<0.01$, ☆: $P<0.05$,与健康对照组比较;★: $P<0.05$,与不伴 DN 组比较。

2.2 T2DM 组 KIM-1、mALB、β₂-MG 检测阳性率比较,KIM-

1 阳性 47 例(58.0%),mALB 阳性 43 例(53.1%), β_2 -MG 阳性 40 例(49.4%),联合检测阳性率 93.8%,明显高于单项检测的阳性率,见表 2。

表 2 T2DM 组 3 项指标单独和联合测定阳性率比较			
项目	<i>n</i>	阳性(<i>n</i>)	阳性率(%)
KIM-1	81	47	58.0
mALB	81	43	53.1
β_2 -MG	81	40	49.4
3 项联合	81	76	93.8

3 讨 论

DN 是以系膜细胞增生和细胞外基质增多、肾小球基底膜增厚及肾小球硬化为基本特征的病变,其发病机制包括代谢异常、血流动力学障碍及生长因子和遗传等多种因素的参与。DN 是 DM 的重要并发症之一,并已成为 DM 患者致死的主要原因。因此,临床上早期、全面诊断显得尤为重要。过去,判断肾脏损伤一般采用尿常规、渗透压、血肌酐、尿素氮、内生肌酐清除率等几项指标,但这些指标增高时,很多肾脏损害已经非常严重或已经产生了不可逆的损害。目前,检测肾小管损伤的指标均因其自身特性而在临床应用中存在着不同问题,如尿 N-乙酰 β 葡萄糖苷酶等虽能反映肾小管结构损伤,但很大程度上受尿液理化性质的影响。

KIM-1 是肾脏近曲小管上皮细胞一种跨膜糖蛋白,属于免疫球蛋白基因超家族。KIM-1 在正常肝、肾、脾微量表达,而在受损后再生的近曲小管上皮细胞中表达显著增强^[4-5]。KIM-1 能迅速、灵敏、特异地反映各种肾脏疾病的损伤及恢复过程,可成为一种检测早期肾损伤的可靠生物学标志物^[6-7]。尿中 KIM-1 也能在早期先于其他指标被检测到,用酶联免疫吸附法可定量,且不受尿液理化性质的干扰,表明尿 KIM-1 可作为一种无创、迅速、灵敏、特异和准确的检测早期肾损伤的方法^[8-9]。 β_2 -MG 约 99.9% 在近端肾小管被重吸收,并在此全部被分解成氨基酸,若肾小管重吸收功能受损伤,则进入尿液中的 β_2 微球蛋白必然增多,故尿液中 β_2 微球蛋白测定是诊断肾小管疾病较灵敏且特异的方法^[10-11]。mALB 的检测是一种灵敏、简便、快速的测定方法,易于在常规实验室中广泛应用,其对早期肾损伤的诊断远远优于常规定性或半定量实验,是早期发现肾病最敏感、最可靠的诊断指标之一^[12]。DN 起病隐匿,常规检查方法难以确诊是否发生肾脏的早期损害。本文观察到 T2DM 患者尿液 KIM-1、mALB、 β_2 -MG 水平明显高于健康对照组,而 DN 患者又明显高于无肾损伤者,说明尿液 KIM-1、mALB、 β_2 -MG 可作为 DM 早期肾损伤的指标。KIM-1 的阳性率高于 mALB 和 β_2 -MG,提示 KIM-1 优于 mALB 和 β_2 -MG,

是预测 DM 早期肾损伤的新指标。联合检测尿液中的 KIM-1、mALB、 β_2 -MG,能大大提高诊断的阳性率,且检测方便、快速,对早期预测、早期治疗 DN 及进一步研究 DM 患者肾脏损伤机制及判断肾脏损害程度有着重要临床实用价值。

参考文献

[1] Vaidya VS,Ramirez V,Ichimura T,et al. Urinary kidney injury molecule-1;a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury[J]. Am J Physiol Renal Physiol,2006,290(2):517-529.

[2] van Timmeren MM,van den Heuvel MC,Bailly V,et al. Tubular kidney injury molecule-1 (KIM-1) in human renal disease[J]. J Pathol,2007,212(2):209-217.

[3] 向跃芸. 微量清蛋白尿的临床意义[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(9):967-968.

[4] Bonventre JV, Yang L. Kidney injury molecule-1[J]. Curr Opin Crit Care,2010,7(6):15-19.

[5] Huo W, Liu R, Zhang K, et al. Kidney injury molecule-1: a novel kidney-specific injury molecule playing potential double-edged functions in kidney injury[J]. J Nephrol,2010,7(4):32-34.

[6] Chaudhary K,Phadke G,Nistala R,et al. The emerging role of biomarkers in diabetic and hypertensive chronic kidney disease[J]. Curr Diab Rep,2010,10(1):37-42.

[7] Gardiner L,Akintola A,Chen G,et al. Structural equation modeling highlights the potential of kim-1 as a biomarker for chronic kidney disease[J]. Am J Nephrol,2012,35(2):152-163.

[8] Vaidya VS,Ramirez V,Ichimura T,et al. Urinary kidney injury molecule-1;a sensitine quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol,2006,290(2):517-529.

[9] Huang Y,Don-Wauchope AC. The clinical utility of kidney injury molecule 1 in the prediction,diagnosis and prognosis of acute kidney injury: a systematic review[J]. Inflamm Allergy Drug Targets,2011,10(4):260-271.

[10] Kalansooriya A,Holbrook I,Jennings P,et al. Serum cystatin C,enzymuria,tubular proteinuria and early renal insult in type 2 diabetes[J]. Br J Biomed Sci,2007,64(3):121-123.

[11] Schaub S,Wilkins JA,Antonovici M,et al. Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts[J]. Am J Transplant,2005,5(4):729-738.

[12] 杜红心,罗海峰,彭必红,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.

(收稿日期:2011-10-09)

(上接第 1577 页)

氨酸蛋白酶抑制剂 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过功能的比较研究[J]. 中华检验医学杂志,2006,29(11):970-974.

[9] 代秀安,邓演超,李全双. 溴甲酚绿法检测尿微量清蛋白在 2 型糖尿病早期肾损伤诊断中的应用[J]. 国际检验医学杂志,2009,30(8):804-806.

[10] 刘广勤,张晓,张欣松. 糖尿病肾病血清胱抑素 C 和尿微量清蛋白的检测分析[J]. 中国误诊学杂志,2008,8(8):1805-1806.

[11] 谭小燕. 对 2 型糖尿病患者实施综合干预的效果评价[J]. 按摩与导引,2011,2(6):93-94.

[12] 黄玉,梅远伦,沈海龙,等. 口服降糖药治疗失败的 2 型糖尿病患者胰岛素的选择[J]. 现代中西医结合杂志,2010,19(30):3232-3234.

[13] 王庆,林书卿,卞永娟. 2 型糖尿病的发病危险因素病例对照研究[J]. 吉林医学,2011,32(12):2314.

(收稿日期:2012-01-05)