

• 论 著 •

糖尿病肾病 4 项指标联合检测的临床价值

赖馨, 陈丽芳, 万彦彬[△]

(深圳市龙岗区人民医院检验科, 广东深圳 518172)

摘要:目的 探讨尿 N-乙酰 β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、转铁蛋白(TRF)、 α 1-微球蛋白(α 1-MG)水平变化对 2 型糖尿病肾病早期诊断、预测及病情监测的临床应用价值。方法 83 例 2 型糖尿病(T2DM) 患者根据尿清蛋白排泄率(UAER)的测定结果,将糖尿病患者分为 UAER 正常组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组,另选该院体检健康者 28 例纳入健康对照组。比较 4 组尿 NAG、RBP、TRF、 α 1-MG 水平。结果 UAER 正常组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组患者 NAG、RBP、TRF 和 α 1-MG 水平明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组各项指标均明显高于 UAER 正常组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);临床糖尿病肾病组检出各项指标阳性率最高,NAG、RBP、TRF、 α 1-MG 阳性率分别为 64.0%、52.0%、72.0%、76.0%;4 项指标联合检测在早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组均达到较高阳性率,分别为 80.0%和 96.0%。结论 联合检测 NAG、RBP、TRF 和 α 1-MG 在 2 型糖尿病肾病患者的早期诊断中有较高的阳性检出率,可作为糖尿病肾病的早期诊断依据。

关键词:糖尿病肾病; N-乙酰 β -D-氨基葡萄糖苷酶; 视黄醇结合蛋白; 转铁蛋白; α 1-微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.11.050

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)11-1593-03

Clinical value of four indicators of combined detection

Lai Xin, Chen Lifang, Wan Yanbin[△]

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Longgang District, Shenzhen, Guangdong 518172, China)

Abstract: Objective To explore the clinical application value of the changes in the levels of urine N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG), retinol binding protein (RBP), transferring (TRF), and α 1-microglobulin (α 1-MG) for early diagnosis, forecast and illness monitoring of type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** According to test result of urinary albumin excretion rate(UAER), 83 patients suffering from T2DM were divided into normal UAER group, early diabetic nephropathy group and clinical diabetic nephropathy group, meanwhile, 28 healthy persons were selected into the healthy control group, the levels of NAG, RBP, TRF, and α 1-MG were compared in the four groups. **Results** The levels of NAG, RBP, TRF, and α 1-MG in the normal UAER group, early diabetic nephropathy group and clinical diabetic nephropathy group were significant higher than the control group, the differences were significant ($P < 0.05$). The four indicators in the early diabetic nephropathy group and clinical diabetic nephropathy group were significant higher than those of the normal UAER group, their differences were statistical significant ($P < 0.05$). In the clinical diabetic nephropathy group, the positive rates of the indicators were highest, with NAG 64.0%, RBP 52.0%, TRF 72.0% and α 1-MG 76.0%. For both the early diabetic nephropathy group and clinical diabetic nephropathy group, the positive rates in the combined detection of four items were relatively high, reaching 80.0% and 96.0%. **Conclusion** The combined detection of NAG, RBP, TRF, and α 1-MG showed relatively high positive rates, could be taken as the basis for the early diagnosis of diabetic nephropathy.

Key words: diabetic nephropathy; N-acetyl- β -D-glucosaminidase; retinol binding protein; transferring; α 1-microglobulin

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的并发症,也是糖尿病患者的主要死亡原因之一。研究资料表明,无论是 1 型还是 2 型糖尿病,大约 30%~40% 的患者可出现肾脏损伤,而约 5% 的 2 型糖尿病患者在被诊断为糖尿病的同时就已存在糖尿病的肾脏损伤。一旦肾脏累及,出现持续性蛋白尿,则肾脏病变往往不可逆转,最终进入终末期肾衰竭^[1]。临床较为常用的肾功能常规监测指标,如尿常规、肌酐(Cr)、尿素氮(Urea)等灵敏度较低,在 DN 早期症状隐蔽性大、病情进展缓慢时,难以诊断、评估早期肾脏损伤的程度,因此,确定 DN 早期肾功能损伤显得尤为重要。本研究探讨了肾功能早期损伤指标尿 N-乙酰 β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、转铁蛋白(TRF)、 α 1-微球蛋白(α 1-MG)水平变化对 DN 早期诊断、预测及病情监测的临床应用价值。现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 6 月本院内分泌

科收治的 2 型糖尿病患者 83 例为研究对象,所有患者均符合美国 2010 年制订的糖尿病诊断标准^[2],研究对象无感染性疾病,脑梗死,心肌梗死,急、慢性肾炎,系统性红斑狼疮和风湿性关节炎及其他系统性或活动性疾病。其中男 51 例,年龄 45~54 岁,平均(47.2 $\pm$ 3.8)岁;女 32 例,年龄 41~52 岁,平均(46.6 $\pm$ 2.9)岁。患者采集 24 h 尿液标本,采用免疫散射比浊法检测 24 h 总清蛋白排泄量,计算尿清蛋白排泄率(UAER)。根据 UAER 的测定结果,将糖尿病患者分为 3 组:UAER 正常组 33 例,UAER<20 μ g/min;早期糖尿病肾病组 25 例,20 μ g/min $\leq$ UAER < 200 μ g/min;临床糖尿病肾病组 25 例,UAER $\geq$ 200 μ g/min。本院体检健康者 28 例纳入健康对照组,其中男 17 例,女 11 例,年龄 42~60 岁,平均(48.9 $\pm$ 5.3)岁。4 组被试年龄分布、性别构成等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有受试者均采集晨尿标本 10 mL,2 000 r/min

离心 5 min,取上清尿液送检。采用贝克曼 Beckman Unicel DxC 800 全自动生化分析仪及贝克曼 IMAGE 800 特定蛋白分析仪及其配套试剂。NAG 检测采用 6-甲基-2-硫代吡啶-N-乙酰 β -D-氨基葡萄糖苷酶(MPT-NAG)法。RBP、TRF、 α 1-MG 检测采用免疫比浊法。为减少尿液浓缩、稀释对结果的影响,所有尿标本均同时采用 jaffe 速率法测定 Cr,结果分别以 NAG/Cr、RBP/Cr、TRF/Cr 和 α 1-MG/Cr 表示。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理与统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数

资料以例数及百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 4 组被试 4 项指标水平的比较 UAER 正常组、早期糖尿病肾病组、临床糖尿病肾病组尿 NAG/Cr、RBP/Cr、TRF/Cr 和 α 1-MG/Cr 水平均有不同程度升高,且与健康对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组各项指标均明显高于 UAER 正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 4 组被试 4 项指标水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	NAG/Cr(U/mmol Cr)	RBP/Cr(μ g/mmol Cr)	TRF/Cr(mg/mmol Cr)	α 1-MG/Cr(mg/mmol Cr)
健康对照组	28	0.98 $\pm$ 0.34	9.18 $\pm$ 2.15	1.25 $\pm$ 0.65	2.17 $\pm$ 1.34
UAER 正常组	33	1.61 $\pm$ 0.39*	29.68 $\pm$ 2.81*	3.84 $\pm$ 0.84*	8.23 $\pm$ 3.05*
早期糖尿病肾病组	25	3.89 $\pm$ 1.73* Δ	45.70 $\pm$ 5.21* Δ	5.10 $\pm$ 3.84* Δ	19.30 $\pm$ 7.43* Δ
临床糖尿病肾病组	25	8.60 $\pm$ 1.91* Δ	116.30 $\pm$ 12.10* Δ	120.26 $\pm$ 18.09* Δ	52.42 $\pm$ 11.04* Δ

*: $P<0.05$,与健康对照组比较; Δ : $P<0.05$,与 UAER 正常组比较。

表 2 4 组被试 4 项指标阳性率比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	NAG	RBP	TRF	α 1-MG	4 项指标联合
健康对照组	28	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
UAER 正常组	33	6(18.2)*	7(21.2)*	10(30.3)*	8(24.2)*	11(33.3)
早期糖尿病肾病组	25	9(36.0)*	12(48.0)*	17(68.0)*	13(52.0)*	20(80.0)
临床糖尿病肾病组	25	16(64.0)*	13(52.0)*	18(72.0)*	19(76.0)*	24(96.0)

*: $P<0.05$,与健康对照组比较。

2.2 4 组被试 4 项指标阳性率比较 健康对照组各指标阳性率均为 0.0%;UAER 正常组、早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组检出 NAG、RBP、TRF 和 α 1-MG 阳性率均高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$),4 项指标联合检测在早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组均达到较高阳性率,分别为 80.0%和 96.0%。

3 讨 论

糖尿病肾病是糖尿病患者的严重并发症之一,起病隐匿,进展缓慢,早期无明显临床症状,进行常用的肾功能 Cr、尿素和尿常规检查很难早期发现肾脏损伤,尤其在肾脏病的可逆期,如能尽早发现肾脏损伤,可以极早地施以治疗,对改善患者的预后十分重要^[3]。

NAG 是一种高分子糖蛋白酸性水解酶,相对分子质量为(13~14) $\times 10^4$,大量存在于近端肾小管上皮细胞的溶酶体中。血浆中半衰期仅为 5 min,且因其相对分子质量大,血浆中的 NAG 不能被肾小球滤过,因此尿中 NAG 主要来源于肾小管上皮细胞溶酶体的释放,是反映肾小管损伤灵敏度和特异度较高的指标之一^[4]。

RBP 是血液中维生素的转运蛋白,由肝脏合成、广泛分布于血液、脑脊液、尿液及其他体液中。测定 RBP 能早期发现肾小管的功能性损伤,并能灵敏反映肾近曲小管的损伤程度,还可作为肝功能早期损伤和监护治疗的指标。国内外研究表明,RBP 作为一种由肝细胞分泌的特殊蛋白质,往往在糖尿病肾病患者早期蛋白尿、水肿等症状还未出现或不明显时,其尿中和血液中浓度水平变化已经可以被检测出来^[5]。

TRF 是 679 个氨基酸构成的糖蛋白,相对分子质量 76.5 $\times 10^3$ 。主要在肝内合成,为运转 Fe³⁺ 的主要蛋白。TRF

的相对分子质量与尿微量清蛋白(Alb)接近,直径大小也相似,在生理状态下 RF 和 Alb 都很难通过肾小球滤膜,但由于 TRF 的负电荷比 Alb 少,当小球电荷屏障发生早期损伤时,TRF 比 Alb 更容易漏出,对早期发现糖尿病肾病的变化更为敏感^[6]。

α 1-MG 相对分子质量为(26~33) $\times 10^3$,等电点(PI)值为 4.3~4.8,主要由肝细胞和淋巴细胞产生,广泛分布于体液及淋巴细胞膜表面,是早期近端肾小管功能损伤的特异、灵敏指标。与 β 2-微球蛋白(β 2-MG)相比较, α 1-MG 不受恶性肿瘤的影响,酸性尿中不会出现假阴性,故结果更为可靠。在 DN 患病早期,当肾小管受损,重吸收减退时,可在尿中排出,可反映肾小管早期损伤^[7]。

本研究中,糖尿病肾病各组尿 NAG/Cr、RBP/Cr、TRF/Cr 和 α 1-MG/Cr 水平均有不同程度升高,且与健康对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$);早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组各项指标均明显高于 UAER 正常组,差异均有统计学意义($P<0.05$),表明 NAG、RBP、TRF 和 α 1-MG 水平的变化与糖尿病肾病 UAER 增加呈正比,均可用于糖尿病肾病的早期诊断和发现。4 项指标联合检测在早期糖尿病肾病组和临床糖尿病肾病组均达到较高阳性率,分别为 80.0%和 96.0%,优于单一指标检测。因此,联合检测尿 NAG、RBP、TRF 和 α 1-MG 对糖尿病早期肾损伤的诊断和评价有重要指导意义,且采集尿液标本比血液标本更简单,不会引起皮肤损伤,消除了采集血液标本过程中病毒传播的可能性,可作为糖尿病患者定期复查的检测项目。

参考文献

[1] 陈灏珠,林果为.实用内科学[M].13 版.北京:(下转第 1596 页)

发脑梗死主要的原因是患者的动脉粥样硬化,脑梗死一旦成为急性脑梗死,对患者的健康危害则更大,而脑梗死二级预防对策中包含对已知动脉粥样硬化等高危因素的控制,其高危因素主要包括吸烟、高血压、高脂血症及糖尿病等,同时还有抗血小板治疗与血管再通等措施^[2]。虽然这些方法对预防脑梗死具有一定的效果,但却无法完全防止脑梗死反复发作,以及其他潜在严重血管病变的出现,主要原因是这些方法未将一些尚未明确证实的危险因素纳入其控制范围内,而 Hcy 就是这样的一种危险因素^[3]。

Hcy 是一种和半胱氨酸相同系别的四碳含硫氨基酸,其也是蛋氨酸在循环中正常的代谢产物,同时还是能量代谢与大量甲基化反应的重要产物。而高同型半胱氨酸血症指的是血浆或血清中游离或蛋白结合的 Hcy 水平有所增高^[4]。在健康人群中,空腹血浆的 Hcy 浓度是 5~15 μmol/L,若高于此范围上限,就可以称作高同型半胱氨酸血症。自 1969 年相关学者提出了 Hcy 水平的升高和动脉粥样硬化相关疾病具有显著相关后,这一结论不断被其他研究所证实^[5]。

本研究发现,急性脑梗死患者 Hcy 水平明显高于体检健康者,说明 Hcy 水平的升高与脑梗死密切相关;同时,急性脑梗死患者中发生高同型半胱氨酸血症的比率也明显高于体检健康者,说明高同型半胱氨酸血症是引发脑梗死的重要危险因素之一,该研究结果和国外的相关报道相一致^[6]。高同型半胱氨酸血症导致脑梗死的机制可能和以下的机制相关:(1)因高同型半胱氨酸血症所致的动脉粥样硬化有可能和血脂,尤其是低密度脂蛋白的相互作用下造成的载脂蛋白游离氨基硫化密切相关,而 Hcy 可以加强低密度脂蛋白的自身氧化,所氧化的脂蛋白可影响碳氧合成及凝血酶调节蛋白的活性,从而使患者的内皮功能进一步损伤,导致急性脑梗死的发生;(2)高同型半胱氨酸血症对血管的内皮细胞具有毒性作用,高浓度 Hcy 通过氧化物与氧化自由基的产生而引起大血管的内皮细胞出现功能障碍,从而导致病变的发生^[7];(3)高浓度 Hcy 会增加血液中血小板的黏附性,并破坏患者体内凝血与纤溶的平衡,从而导致缺血性血管疾病的发生^[8];(4)高浓度 Hcy 可刺激血管的平滑肌细胞发生增殖,Hcy 将丝裂原活化的蛋白激酶激活,从而对主动脉的平滑肌细胞增殖产生刺激作用^[9]。

本研究结果显示,急性脑梗死的患者血清 Hcy 水平明显高于对照组,研究组患者出现高同型半胱氨酸血症的概率也明显高于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。由此可证明患者 Hcy 水平的升高与急性脑梗死的发生密切相关,并提示高浓度 Hcy 是引发急性脑梗死的重要危险因素,和其他相关

报道相一致^[10]。

本研究还显示,对于急性脑梗死患者经过相关的治疗后,其 Hcy 水平与治疗前相比有明显的下降,差异有统计学意义($P<0.05$),证明对急性脑梗死的患者进行治疗时,Hcy 水平检测对后期积极、有效的治疗具有重要的指导意义。同时,Hcy 检测有利于对高同型半胱氨酸血症的患者实施早期的干预治疗,能够在一定程度上降低患者发生急性脑梗死的风险,对于提高患者预后生活质量具有重要的意义^[11]。

综上所述,急性脑梗死患者的 Hcy 水平与病情密切相关,检测 Hcy 水平能够为急性脑梗死的诊断与治疗提供有效的观察指标。

参考文献

- [1] 丁钦慕.急性脑梗死与血浆同型半胱氨酸关系的临床研究[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(3):39-40.
- [2] 魏任雄,熊彬.循环酶法测定血浆同型半胱氨酸的方法学评价[J].中国卫生检验杂志,2010,5(6):1474-1475.
- [3] 刘洪杰,苏建.急性脑梗死患者血清同型半胱氨酸与 C-反应蛋白浓度变化[J].江苏医药,2010,36(9):1050-1051.
- [4] 王峥,高枫,郝洪军,等.急性脑梗死血浆血栓烷 B₂、氧化型低密度脂蛋白、脂蛋白(a)、同型半胱氨酸相关性分析[J].中国康复理论与实践,2010,16(5):457-459.
- [5] 任彩丽,蔡德亮,陈兰,等.脑梗死患者血浆硫化氢、同型半胱氨酸、叶酸和维生素 B₆ 水平的改变及其相关性[J].临床神经病学杂志,2010,23(2):99-101.
- [6] 刘杏瑜,梁卫权,肖志衡.急性脑梗死患者同型半胱氨酸、C 反应蛋白及血糖水平相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2010,13(11):17-18.
- [7] 薛燕平,李玲,任倩,等.血浆同型半胱氨酸与脑梗死动脉粥样硬化相关性分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2010,24(5):465-466.
- [8] 姚涛,袁秀珠.急性脑梗死中高同型半胱氨酸血症和脂质代谢及相关因素分析[J].河北医药,2010,32(11):1416-1417.
- [9] 吕晓莉,张华,闫福堂,等.血清同型半胱氨酸水平与脑梗死相关性分析[J].陕西医学杂志,2010,39(7):875-876.
- [10] 李保华,毛利忠,王克义,等.脑梗死与高同型半胱氨酸血症的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2006,17(1):8-10.
- [11] 苏化庆,杨期明,杨期东.高同型半胱氨酸血症与脑血管疾病发病机制研究进展[J].脑与神经疾病杂志,2005,13(5):397-399.

(收稿日期:2015-02-12)

(上接第 1594 页)

人民卫生出版社,2009:1054-1055.

- [2] Nathan DM, Buse JB, Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes[J]. Diabetes Care, 2009, 32(1):193-203.
- [3] 赵倩,陆燕蓉,孟祥英,等.多指标联合检测在糖尿病肾病早期诊断中应用价值分析[J].检验医学与临床,2014,2(3):346-347.
- [4] 杨杨. N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶的测定及其在糖尿病肾病早期诊断中的意义[J].医学综述,2012,18(23):4001-4003.

- [5] Toruner F, Altinova AE, Akturk M, et al. The relationship between adipocyte fatty acid binding protein-4, retinol binding protein-4 levels and early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 91(2):203-207.
- [6] 于正清,李礼,胡娟玉,等.糖化血红蛋白和尿转铁蛋白联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J].检验医学与临床,2013,10(11):1409-1410.
- [7] 何明蕊,孙珉丹.糖尿病肾病的发病机制研究进展[J].吉林医学,2010,31(35):6546-6547.

(收稿日期:2015-02-15)