· 论 著 ·

Cysc、NAG、 β_2 -微球蛋白在肾损伤患者中的应用雷耀珍¹, 刘艳¹, 陈敬银¹, 于秀娟²

(1. 兵器工业 521 医院, 陕西西安 710065; 2. 金乡县人民医院, 山东济宁 272200)

摘要:目的 分析评价胱抑素 C(Cysc)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)5 项生物学指标在诊断系统性红斑狼疮、糖尿病和高血压疾病所致早期肾损伤患者中的临床效能。方法 收集本院高血压患者 61 例, 系统性红斑狼疮患者 62 例, 糖尿病患者 59 例, 对照组 56 例。采用免疫透射比浊法测定 Cysc, 采用胶乳增强免疫比浊法测定 β_2 -MG, 采用两点法测定 NAG, 酶法测定血 Scr, UV-GLDH 法测定血清 BUN, 并对数据进行统计学分析。结果 病例组血 BUN 和 Scr 浓度与对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 Cysc、尿 β_2 -MG 和 NAG 浓度与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.01$)。SLE、糖尿病、高血压所致早期肾损伤各诊断指标 ROC 曲线下面积最大的分别为血 NAG、尿 β_2 -MG 和 Cysc。在诊断早期肾损伤患者中联合检测较单项指标阳性率高, 以联合检测 Cysc、尿 β_2 -MG 和 NAG 这 3 项肾功能指标组阳性率最高, 达 88.7%, 明显高于 2 项联合检测(77.4%、70.9%、66.1%)。结论 对诊断系统性红斑狼疮、糖尿病、高血压所致早期肾损伤灵敏度、特异度最佳的诊断生物学指标分别为血 NAG、尿 β_2 -MG 和 Cysc。三者联合检测具有较高的检出率、灵敏度和特异度, 对肾损伤患者的早期诊断具有重要的临床价值, 适于在临床工作中推广使用。

关键词: 系统性红斑狼疮; 狼疮肾炎; 高血压; 糖尿病; 胱抑素 C; β_2 -微球蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.016

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)14-1992-03

Cysc, NAG, beta 2-microglobulin application in patients with renal damage

Lei Yaozhen¹, Liu Yan¹, Chen Jingyin¹, Yu Xiujuan²

(1. The 521th Hospital of CNGC, Xi'an, Shanxi 710065, China; 2. Jinxiang People's

Hospital, Jining, Shandong 272200, China)

Abstract: Objective Analysis and evaluation of cystatin C (Cysc), N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), blood urea nitrogen(BUN), serum creatinine(Scr) five biological parameters in the diagnosis of early renal damage caused by the diseases of Systemic lupus erythematosus, diabetes or high blood pressure. **Methods** Collecting 61 patients with high blood pressure, 62 patients with systemic lupus erythematosus (SLE), 59 patients with diabetes, 56 cases of healthy controls. Cysc was evaluated by immune transmission turbidimetric method, latex enhanced immune turbidimetric method was used to detect β_2 -MG, using two point method to determine NAG, enzymatic assay Scr, UV-GLDH method was used to measure serum BUN, and using the statistical method to analyze the data. **Results** There was no significant difference between healthy controls and patients group ($P > 0.05$) in BUN and Scr levels. However, there were significant differences in Cysc, urine β_2 -MG and NAG concentrations ($P < 0.01$). Under ROC curve, the largest square of diagnosis indexes for early renal damage caused by SLE, diabetes, high blood pressure were blood NAG, urine β_2 -MG and Cysc. Compared to a single parameter, the rate of joint detection in the diagnosis of early renal damage is high, a joint detection of Cysc, β_2 -MG and urine NAG could enhance the positive rate to 88.7%, which was significantly higher than the joint detection with two indexes (77.4%, 70.9% or 66.1%). **Conclusion** The most sensitive and specific index in the diagnosis of early renal damage caused by SLE, diabetes, high blood pressure were blood respectively NAG, urine beta 2-MG and Cysc. Joint detection has higher detection rate, sensitivity, specificity, and has important clinical value in the early diagnosis of patients with renal damage, which is suitable for clinical application.

Key words: systemic lupus erythematosus; lupus nephritis; high blood pressure; diabetes; cystatin C; β_2 -microglobulin

肾脏损伤作为各种严重疾病的常见并发症之一, 其发病率呈逐年上升的趋势。因多数肾脏损伤发病隐匿, 当患者出现明显的肾功能损伤症状时, 肾功能的损伤已经达到了 2 级以上, 失去了最佳的预防和治疗时机, 患者的生活质量受到严重影响, 严重者将面临生命威胁。为寻找诊断早期肾损伤灵敏度、特异度最佳的生物学指标, 本文对 Cysc、NAG、 β_2 -MG 等实验室指标的临床效能进行了分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院门诊及住院患者 182 例纳入病组。系统性红斑狼疮患者 62 例, 其中女 38 例, 男 24 例, 年龄 9~61 岁, 平均年龄(41.4±4.8)岁; 高血压患者 61 例, 其中女

26 例, 男 35 例, 年龄 37~79 岁, 平均年龄(62.7±5.3)岁; 糖尿病组 59 例, 其中女 39 例, 男 20 例, 年龄 53~73 岁, 平均年龄(62.7±5.8)岁。全部病例均符合相应疾病诊断标准, 同时收集本院健康体检者 56 例纳入对照组, 排除其他疾病。

1.2 试剂与方法 所有患者均留取清晨随机尿标本, 及不抗凝静脉血标本 5 mL, 静脉血离心后取血清。采用免疫透射比浊法测定 Cysc, 采用胶乳增强免疫比浊法测定 β_2 -MG, 采用两点法测定 NAG, 酶法测定血肌酐(Scr), UV-GLDH 法测定血清尿素氮(BUN)。试剂均由上海科华生物有限公司及四川迈克生物有限公司提供。检测仪器均为 Beckman Coulter DXi600 全自动生化分析仪。

1.3 统计学处理 通过绘制受试者工作特征(ROC)曲线来计算曲线下面积(AUC),以此推断各指标诊断效能,并评价各检测项目之间的相关性,用 SPSS19.0 统计分析软件进行统计学分析,百分率比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者 5 项指标水平比较 对照组与病例组的 BUN、SCr、Cysc、NAG、尿 β_2 -MG 检测结果比较结果见表 1。

表 1 两组 BUN、SCr、Cysc、NAG、尿 β_2 -MG 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN (mg/L)	SCr (μ mol/L)	Cysc (mg/L)	血 NAG (U/L)	尿 β_2 -MG (mg/L)
对照组	56	4.32±0.96	71.42±12.14	0.81±0.23	17.71±7.82	0.18±0.06
病例组	182	10.86±9.7	79.35±25.97	1.42±1.09*	29.54±26.24*	0.43±0.41*

* : $P < 0.01$, 与对照组比较。

与对照组相比, BUN 和 Scr 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Cysc、血 NAG 及尿 β_2 -MG 指标差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 可认为除 BUN、Scr 外, 两组 Cysc、血 NAG 及尿 β_2 -MG 水平差异明显, 病例组 3 个指标水平高于对照组。

2.2 3 项指标对肾损伤的诊断效能 3 组疾病 Cysc、NAG 和尿 β_2 -MG 的诊断灵敏度、特异度和诊断准确指数分别见表 2、3、4。

表 2 3 项指标在诊断狼疮性肾炎早期肾损伤中的 ROC 分析

指标	特异度	灵敏度	AUC
Cysc	1.000	1.000	0.986
NAG	0.741	0.771	0.724
尿 β_2 -MG	0.926	0.943	0.866

表 3 3 项指标在诊断糖尿病早期肾损伤中的 ROC 分析

指标	特异度	灵敏度	AUC
Cys-C	1.000	1.000	0.982
NAG	0.687	0.852	0.757
尿 β_2 -MG	0.875	0.778	0.759

表 4 3 项指标在诊断高血压早期肾损伤中的 ROC 分析

指标	特异度	灵敏度	AUC
Cys-C	1.000	1.000	0.973
NAG	0.686	0.769	0.673
尿 β_2 -MG	0.886	1.000	0.876

2.3 狼疮性肾炎患者各项指标阳性率比较 联合检测 Cysc、NAG、尿 β_2 -MG 这 3 项肾功能指标阳性率最高, 达 88.7%, 明显高于单项检测 67.7%、46.7%、53.2% 和 2 项联合检测 77.4%、70.9%、66.1%, 见表 5。

表 5 3 项肾功能指标测定的阳性率 (%)

指标	阳性例数	阳性率 (%)
Cysc	42	67.7
NAG	29	46.7
尿 β_2 -MG	33	53.2
Cysc+尿 β_2 -MG	48	77.4
Cysc+NAG	44	70.9
NAG+尿 β_2 -MG	41	66.1
Cysc+NAG+尿 β_2 -MG	55	88.7

3 讨论

目前实验室肾损伤评估多以 24 h 尿蛋白定量、尿蛋白定性、尿红细胞计数、血清 BUN、Scr 等作为主要检测指标, 但糖尿病、高血压、系统性红斑狼疮等疾病所致肾损伤早期多无明显临床症状。在肾小球肾小管功能降低时, 这些常规指标仍在正常范围, 肾损伤的早期发现不能单单依赖传统指标^[1-2]。随着医学技术的不断进步, 越来越多的内源性标志物, 如 Cysc、 β_2 -MG、NAG 等被广泛应用于临床。本实验对评估肾损伤的 5 项实验室指标的灵敏度及特异度进行评价, 通过绘制 ROC 曲线, 比较各指标诊断效能, 以寻找灵敏度、特异度均较高的诊断指标, 来确保肾损伤患者的早预防、早诊断、早治疗, 提高患者生活质量, 为临床肾损伤的早期诊断提供新的检测指标。

血 Cysc、NAG、尿 β_2 -MG 是近些年来发展起来诊断早期肾损伤的生物学标记物, 越来越多的研究表明^[3-5], 与传统内源性指标血 BUN、Scr 等相比, Cysc 的灵敏度、特异度明显增强, 其与肾小球滤过率的相关性也更加显著。NAG 可用于检测妊娠期高血压、系统性红斑狼疮等疾病所致的早期肾损伤^[6]。正常人体内血 β_2 -MG 水平较恒定, 但易受病理状态影响, 国内外研究均显示其可作为检测肾功能损伤较为敏感的指标^[7-9]。

AUC 被认为是评估诊断价值的最好指标, 当 AUC 在 0.5 以下时无诊断价值, 在 0.5~<0.7 区间时有较低准确性, 在 0.7~<0.9 区间时有一定准确性, 在 0.9 及以上时有较高的准确性, 本实验对 3 项肾功能指标在早期诊断狼疮性肾炎的临床价值进行 ROC 分析, 由表 1 可知, 血 Cysc、NAG、尿 β_2 -MG 均可作为诊断早期肾损伤的有效指标, 与廖忠等^[10]的结论一致。对诊断系统性红斑狼疮、糖尿病、高血压所致早期肾损伤灵敏度、特异度最佳的生物学指标分别为血 NAG、尿 β_2 -MG 和 Cysc。研究还表明, 与对照组比较, 患者血 Cysc、NAG 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 除 BUN、Scr 外, 两组 Cysc、血 NAG 及尿 β_2 -MG 水平差异明显, 病例组各指标水平高于对照组。尿 β_2 -MG、NAG 与 Cysc 3 项指标联合检测阳性率明显高于单项检测阳性率, 朱海燕等^[11]在其研究中也发现, 单独检测 NAG、尿肌酐的阳性率要比联合检测此两项指标的阳性率低很多, 因此在诊断早期肾损伤的过程中不能仅仅依赖于一个指标的检测。

本实验是对肾损伤实验室相关指标在不同疾病中的诊断效能进行的综合分析评价, 在浏览过的文献中发现类似报道较少。从本研究发现, 不同指标在同一疾病中的诊断效能存在差异, 相同指标对不同疾病的诊断价值不同。可能与不同疾病导致的肾损伤部位存在差异有关。在肾损伤的评估监测过程中, 除了可将血清 Cysc 作为重要指标外, 尿 β_2 -MG、尿 NAG 也表现出较高的诊断效能。血 Scr 对各组疾病所致肾损伤的监测预警有较高价值。因为不同指标所反映的肾损伤部位不同, 所以在各种疾病所致肾损伤的预防监测过程中, 检测单一生物学指标必定导致漏诊率及(或)误诊率升高, 而联合检测多个指标则会降低漏诊及(或)误诊事件的发生。Han 等^[12]的研究也证实多个指标的联合检测能提高疾病的确诊率。

在实际临床工作中, 针对不同疾病所致肾损伤, 应着重检测诊断效能较高的生物学指标, 并应做到多项指标联合检测, 以提高早期肾损伤患者的检出效率, 尽力实现肾损伤患者的早预防、早发现、早诊断、早治疗, 提高患者生活质量。

参考文献

[1] 李佩霞, 许见钗, 李志海. 糖尿病前期合并高血(下转第 1995 页)

控物作图时,用 S/CO 值表示更科学,更精确。

表 1 制备弱阳性质控血清时不同稀释度的结果

稀释倍数	OD 值($\bar{x} \pm s$)	S/CO 值	
		$\bar{x} \pm s$	CV(%)
1:2	0.97±0.03	9.22±0.27	4.44
1:4	0.48±0.02	4.53±0.22	6.68
1:8	0.25±0.03	2.42±0.21	4.72
1:16	0.13±0.02	1.27±0.15	8.50
1:32	0.02±0.01	0.21±0.04	23.00

表 2 弱阳性质控血清在不同试剂盒不同批号间的稳定性

试剂	批号	OD 值($\bar{x} \pm s$)	S/CO 值	
			$\bar{x} \pm s$	CV(%)
科华	201303021	0.274±0.02	2.61±0.14	4.24
	201303031	0.269±0.02	2.56±0.26	8.68
	201303042	0.263±0.01	2.50±0.23	7.73
	201303051	0.282±0.02	2.69±0.19	8.25
万泰	B20130101	0.279±0.02	2.66±0.25	4.53
	B20130102	0.296±0.02	2.82±0.23	8.25
	B20130103	0.253±0.03	2.41±0.28	6.15

表 3 自制质控血清稳定性试验 OD 值和 S/CO 值($\bar{x} \pm s$)

时间(月份)	次数	OD 值	S/CO 值	
			$\bar{x} \pm s$	CV(%)
3	21	0.32±0.01	3.03±0.18	8.71
4	21	0.32±0.02	3.01±0.24	9.24
5	21	0.32±0.02	3.05±0.21	9.49
6	21	0.33±0.03	3.12±0.24	9.76
7	21	0.31±0.01	2.99±0.26	9.70
8	21	0.32±0.02	3.02±0.25	9.86

3 讨论

研究表明,通常的 ELISA 测定批间 CV 在 15% 左右^[5],故可选择 S/CO 值减去精密度测定中得到的 3 倍批间 CV 与该 S/CO 值的乘积(意即 3 倍 SD)仍大于 1 的质控血清作判断实

实验室检测重复性的室内质控用,同时选择 S/CO 处于 1~3 左右的质控血清以判断每次测定时试剂盒测定下限的有效性^[6-7]。同时自制质控血清时,应注意制备足够的量以维持一定的时间,建议每年制备一次,-70 °C 贮存质控血清^[8]。因此实验室必须长期、稳定地使用一种质量好的试剂盒,有计划地使用同一批试剂盒和弱阳性质控品,以确保检测结果的稳定性和一致性^[9-10]。

本实验室自制的 HBsAg 室内质控血清对系统误差、过失误差、偶然误差等方面起到监控作用。以 HBsAg 弱阳性质控血清进行严格的室内质控,不但可以监测实验室测定的重复性,而且可以反映实验室测定的准确度。其延长了使用周期,并降低了质控成本,对保证 HBsAg 临床检测质量具有重要意义。

参考文献

- [1] 王靖,高书钰,张娜. 探讨改变酶联免疫吸附试验条件对 HBsAg 室内质控的影响 [J]. 检验医学与临床,2010,7(8):729-730.
- [2] 张艳. 做好室内质控 [J]. 中国实用医药,2011,10(2):243.
- [3] 李金明. 临床酶免疫测定技术 [M]. 北京:人民军医出版社,2005:95.
- [4] 白雪梅,闪全忠,刘欧,等. 不同方法检测抗梅毒抗体阳性标本的分析 [J]. 临床检验杂志,2007,25(1):96-97.
- [5] 倪晓娟,徐成芬,曾永. ELISA 检测 HIV 抗体中临界值质控血清的制备 [J]. 浙江预防医学,2014,26(4):431-432.
- [6] 樊冬碧,唐小兰. HBsAg 室内质控物的制备及其应用 [J]. 检验医学与临床,2011,8(9):1033-1034.
- [7] 方裕森,叶靖,翁雪芬. 灭活法研制乙肝表面抗原室内质控血清 [J]. 河北医学,2009,15(4):402-404.
- [8] 郑怀竞,王彩育,师学江. 全国血站系统乙肝表面抗原检验室间质量评价 [J]. 中国输血杂志,1992,5(4):173-175.
- [9] 耽秀凤. ELISA 检测 HBsAg、抗-HCV 的质量控制初探 [J]. 临床输血与检验,2001,3(3):66-68.
- [10] 李金明,郑怀竞,王露楠. 乙型肝炎表面抗原定性测定室内质控物浓度的选择方法 [J]. 中华肝脏病杂志,2003,11(2):228-231.

(收稿日期:2015-02-28)

(上接第 1993 页)

压患者早期肾损伤的敏感检测指标[J]. 检验医学与临床,2012,9(14):1697-1698.

- [2] Pennemans V, Rigo JM, Faes C, et al. Establishment of reference values for novel urinary biomarkers for renal damage in the healthy population: are age and gender an issue? [J]. Clin Chem Lab Med, 2013, 51(9): 1795-1802.
- [3] 陈派强. 血清胱抑素 C 在糖尿病肾功能检测中的意义 [J]. 当代医学, 2012, 18(10): 1009-1010.
- [4] 江祥林, 宋焰桃. 血清胱抑素 C 在早期肾损伤中的价值 [J]. 检验医学与临床, 2012, 9(5): 583-584.
- [5] Mussap M, Dalla-Vestra M, Fioretto P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients [J]. Kidney Int, 2002, 61(14): 1453-1461.
- [6] 鲜玉萍, 马韬. 尿 mALB/Cr 和尿 NAG/Cr 检测在系统性红斑狼疮患者早期肾损害监测中的临床意义 [J]. 检验医学与临床, 2011, 8(6): 677-688.
- [7] Togashi Y, Miyamoto Y. Urinary cystatin C as a biomarker for diabetic nephropathy and its immunohistochemical localization in

kidney in Zucker diabetic fatty (ZDF) rats [J]. Exp Toxicol Pathol, 2013, 65(5): 615-622.

- [8] Sharifiaghdas F, Kashi AH, Eshratkhan R. Evaluating percutaneous nephrolithotomy-induced kidney damage by measuring urinary concentrations of beta2-microglobulin [J]. J Urol, 2011, 8(2): 277-282.
- [9] 何彪, 张健生, 吴到坤, 等. 血清 β_2 -微球蛋白、尿微量白蛋白、血清胱抑素 C 在高血压病早期肾损害诊断的意义 [J]. 中国医学创新, 2012, 9(1): 9-10.
- [10] 廖忠, 钟俊杰, 叶杰, 等. 5 项肾功能指标对高血压早期肾损害的诊断价值评价 [J]. 中国医药指南, 2012, 10(1): 21-23.
- [11] 朱海燕, 魏宇鹏, 孔繁军, 等. HbA1c、尿 NAG 及 mAlb 与早期糖尿病肾病的关系 [J]. 中国厂矿医学, 2007, 20(1): 12-13.
- [12] Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(5): 873-882.

(收稿日期:2015-02-25)