

• 论 著 •

尿液蛋白电泳在肾脏疾病中的应用分析

刘道彦¹, 蒋新华^{2△}, 王 丽²

(1. 江苏省徐州市妇幼保健院检验科 221000; 2. 江苏省徐州市第一人民医院检验科 221000)

摘要:目的 探讨非浓缩尿液蛋白电泳在肾脏疾病中的应用价值,以指导调整治疗方案及判断预后。方法 回顾性收集徐州市第一人民医院 2010 年 12 月至 2016 年 1 月 152 例肾活检患者的临床资料,主要包括病理报告及尿液蛋白电泳结果,根据世界卫生组织(WHO)肾脏病理分级标准进行分级(I、II、III、IV级),比较分析肾脏病理分级与尿蛋白电泳分型和电泳图谱中的各成分所占比例的关系。结果 肾小球病变率高于肾小管-间质病变率,肾小管-间质病变大部分兼有肾小球病变。尿液蛋白电泳反映肾小球性蛋白尿的水平与肾小球损伤程度相关,并且随着 WHO 肾脏病理分级(I~IV级)增加,尿蛋白电泳的结合珠蛋白(HAP)和 IgG/A 所占比例有增加趋势,差异有统计学意义($F=2.237, P<0.05$; $F=7.269, P<0.05$)。结论 尿蛋白电泳的 HAP 和 IgG/A 所占比例检测在反映肾小球损伤程度方面具有重要临床价值。

关键词:肾脏疾病; 病理; 尿液蛋白电泳

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.23.011

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)23-3269-03

Analysis on application of urine protein electrophoresis in renal diseases

LIU Daoyan¹, JIANG Xinhua^{2△}, WANG Li²

(1. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Municipal First People's Hospital, Xuzhou, Jiangsu 221000, China)

Abstract: **Objective** To explore the application value of non-concentrated urine protein electrophoresis in renal diseases in order to guide to adjust the treatment scheme and judge the prognosis. **Methods** The clinical data in 152 cases of renal biopsy in the Xuzhou Municipal First People's Hospital from December 2010 to January 2016 were retrospectively collected, mainly including the pathological report and the results of urine protein electrophoresis. The classification was performed according to the WHO renal pathology classification standard(I, II, III, IV). The relationship between the renal pathological classification with the classification of urine protein electrophoresis and the proportions of various compositions in electrophoresis spectrum was comparatively analyzed. **Results** The glomerular lesion rate was higher than the renal tubules-interstitial lesion rate, the majority of renal tubules-interstitial lesion had combining glomerular lesions. The glomerular urine protein level reflected by the urine protein electrophoresis was associated with glomerular damage degree, with WHO pathological grade(I-IV) increase, the proportion of haptoglobin(HAP) and IgG/A in urine protein electrophoresis showed an increasing trend, the differences were statistically significant($F=2.237, P<0.05$; $F=7.269, P<0.05$). **Conclusion** Detecting the proportion of HAP and IgG/A in urine protein electrophoresis has an important clinical value in reflecting the glomerular damage severity.

Key words: kidney disease; pathology; urine protein electrophoresis

流行病学调查证据表明,慢性肾脏病已经成为一个威胁全世界公共健康的主要疾病^[1];随着慢性肾脏病的不断进展,发生终末期肾病和心血管疾病的危险大大增加^[2]。非浓缩尿蛋白电泳可以用来鉴别肾小球与肾小管蛋白尿,此电泳方法能按相对分子质量大小分离尿中蛋白,对于区分生理性、肾小球性、肾小管性或混合性蛋白尿较其他方法好。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集徐州市第一人民医院肾内科 2010 年 12 月至 2016 年 1 月经肾穿刺活检的患者 152 例,其中男 89 例、女 63 例,年龄 18~91 岁。所有病例均符合美国肾脏病学会(ASN)2002 年发布的诊断标准。入选标准:在徐州市第一人民医院行肾穿刺活检有病理报告,同时有尿蛋白电泳结果的患者。排除标准:合并影响实验室检测结果的其他身体疾

病的患者;怀孕及哺乳期妇女。世界卫生组织(WHO)肾脏病理分级标准:I级包括微小病变,微小病变伴局灶节段性显著,局灶性增生性肾小球肾炎轻度;II级包括弥漫性增生性肾小球肾炎轻度,弥漫性增生性肾小球肾炎轻度伴局灶节段性显著;III级包括局灶性增生性肾小球肾炎中度,弥漫性增生性肾小球肾炎中度;IV级包括弥漫性增生性肾小球肾炎重度,终末期肾。

1.2 方法 患者入院后次日留取清晨尿检查,应用聚丙烯酰胺凝胶电泳(SDS-AGE)技术,用 Sebia 电泳仪 Hydragel2 及配套试剂严格按照操作规程进行检测。并在患者签署肾活检知情同意书后,尽早行肾穿刺活检术;所有肾穿刺活检病理标本送南京军区福州总医院病理诊断中心进行光镜、免疫荧光、电镜检查(部分病例)。参照 WHO 肾脏病理分级标准对患者病理进行分级,并以此对电泳结果进行数据统计。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-*q* 检验;计数资料的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 肾脏病理分级与尿蛋白电泳分型的关系 152 例患者中肾小球性蛋白尿占 82.9%,混合性蛋白尿占 7.9%,肾小管性蛋白尿占 2.6%,单纯清蛋白尿占 6.6%。根据 WHO 肾脏病理分级标准进行分级,肾小球病变率高于肾小管-间质病变率,肾小管-间质病变大部分兼有肾小球病变,男女的构成比差异无统计学意义($P > 0.05$)。肾脏病理分级与尿蛋白电泳分型关系见表 1。

2.2 WHO 肾脏病理各级间与尿蛋白电泳中各成分所占比例的关系 电泳图谱中的成分包括结合珠蛋白(HAP)、IgG/A、转铁蛋白(TRF)、清蛋白(ALb)、轻链二聚体(DFLC)、 α_1 -MG、游离轻链(FLC)、视黄醇结合蛋白(RBP)、溶菌酶(Lys)、 β_2 微

球蛋白(β_2 -MG),随着病理分级(I~IV)增加,HAP、IgG/A 所占比例有增加趋势,差异具有统计学意义($F = 2.237, P < 0.05; F = 7.269, P < 0.05$),间接反映肾脏受损程度增加。肾脏病理分级与尿蛋白电泳分型各成分所占比例的关系见表 2、3。

表 1 肾脏病理分级与尿蛋白电泳分型的关系[n(%)]

分级	<i>n</i>	肾小球性 蛋白尿	混合性 蛋白尿	肾小管性 蛋白尿	单纯清 蛋白尿
I 级	48	44(29.0)	2(1.3)	—	2(1.3)
II 级	21	18(11.8)	—	—	3(2.0)
III 级	65	54(35.5)	4(2.7)	2(1.3)	5(3.3)
IV 级	18	10(6.6)	6(3.9)	2(1.3)	—

注:—表示无数据。

表 2 肾脏病理分级与尿蛋白电泳中各成分所占比例的关系(%)

病理分级	<i>n</i>	HAP	IgG/A	TRF	ALb	DFLC	α_1 -MG	FLC	RBP	Lys	β_2 -MG
I 级	48	1.4	4.5	9.2	83.9	7.8	1.3	2.6	—	—	—
II 级	21	2.1	4.8	14.6	82.1	6.2	1.6	2.3	—	—	—
III 级	65	2.5	5.5	7.3	88.6	—	—	—	—	—	—
IV 级	18	2.8	5.8	9.2	78	7.1	5.3	6	0.7	1.1	2.1

注:—表示无数据。

表 3 不同肾脏病理分级中 HAP 和 IgG/A 所占比例($\bar{x} \pm s, \%$)

分级	<i>n</i>	HAP	IgG/A
I 级	48	1.43±0.21	4.55±0.11
II 级	21	2.16±0.15*	4.80±0.09*
III 级	65	2.55±0.11*#	5.50±0.08*#
IV 级	18	2.80±0.13*#△	5.80±0.07*#△
<i>F</i>	—	2.237	7.269
<i>P</i>	—	0.037	0.021

注:与 I 级比较,* $P < 0.05$;与 II 级比较,# $P < 0.05$;与 III 级比较,△ $P < 0.05$;—表示无数据。

3 讨 论

肾脏疾病一般病程较长,治疗比较困难^[3]。另外肾炎种类繁多,相互鉴别诊断不容易,尤其是各种继发性肾炎^[4-5]。肾穿刺活检是肾脏疾病诊断的金标准,但作为一种有创性检查,不宜反复多次进行。因此,临床上找到一些简便的实验室指标能够预测肾组织学病变的部位和严重程度很有必要。本研究,非浓缩尿蛋白电泳分型结果在反映肾脏受损部位方面与肾穿刺活检结果基本相符。肾病患者男性较多,男女比例为 1.4:1,男女的构成比无差异,发病年龄较集中,这与其他文献报道基本相似^[6]。肾脏疾病的病理表现,可以为轻微病变,也可以是节段性肾小球硬化细胞增生、间质纤维化等较重的病理改变。病变部位可以局限于局灶肾小球系膜区,也可以发生在

毛细血管袢、肾间质等部位。病理改变表现多样,轻重不一,病变部位大多发生于肾小球^[7]。这与本研究发现肾小球病变率高于肾小管-间质病变率,肾小管-间质病变大部分兼有肾小球病变的结果一致。随着 WHO 肾脏病理分级,在 I 级和 II 级时主要是肾小球性蛋白尿,同时还有一些是单纯清蛋白尿;当病情发展到 III 级和 IV 级时,肾小管同时受到损害,即出现混合性蛋白尿。

患肾小球疾病时,肾脏滤过膜的通透性和滤过作用都发生改变。当肾小球疾病较轻、滤过膜“漏洞”较小时,尿中以中相对分子质量的蛋白为主,而大相对分子质量的蛋白排出很少,称为选择性蛋白尿。当肾小球病变明显、滤过膜“漏洞”较大时,尿中不仅有大量的清蛋白,而且有很多大相对分子质量蛋白(如球蛋白),这称为非选择性蛋白尿^[8]。尿蛋白电泳可在无损伤情况下,协助临床判断肾脏损伤的部位。大、中相对分子质量蛋白尿主要反映肾小球的病变;低相对分子质量蛋白尿可以是肾小管及间质的病变,或是溢出性蛋白尿;混合性蛋白尿往往是病变波及肾小球、肾小管及间质。肾小管及间质的改变在肾脏疾病发展过程中的作用越来越受到重视,它与肾脏病变的发展速度和预后密切相关,甚至超过了肾小球病变本身^[9]。本研究中,尿蛋白电泳反映肾小球性蛋白尿的各成分所占比例与肾小球病变程度相关,HAP 和 IgG/A 所占比例在临床不同个体及疾病所处的不同阶段变化较大,可作为肾脏损伤监测的重要指标,有助于尽早确定治疗方案、评价疗效及评估预后。尿 HAP 和 IgG/A 是肾小球滤过膜筛网屏障损伤的标志性蛋白质,在肾脏疾病早期就从尿中排出,而且是(下转第 3273 页)

的激活,从而控制细胞因子和病毒启动子的表达。此外,研究发现 HBV-LP 具有肝细胞毒性且对 HBV 的复制具有反式激活作用^[3]。赵燕飞等^[13]的研究结果显示,HBV 感染患者的血清 HBV-LP 可以有效地反映患者体内的病毒复制情况,其水平与 HBV-DNA 的拷贝数明显相关,可以作为抗病毒治疗的新型血清免疫学指标之一,尤其是对于 HBeAg 阴性的 HBV 感染患者而言,HBV-LP 具有重要的临床诊断价值。

本研究发现,360 例 HBeAg 阳性的 HBV 感染患者中,HBV-LP 的阳性检出率与 HBV-DNA 的阳性率差异无统计学意义($P>0.05$),而在 180 例 HBeAg 阴性的 HBV 感染患者中,HBV-LP 的阳性检出率明显高于 HBV-DNA 的阳性率,这种差异可能是由于 HBV-LP 和 HBV-DNA 的检测方法不同所致,同样也提示相对于 HBV-DNA,HBV-LP 更能反映 HBeAg 阴性患者体内的 HBV 复制情况。此外,还发现在 428 例 HBV-DNA 阳性的血清标本中 HBV-LP OD 值与 HBV-DNA 拷贝数对数值呈良好的正相关,随着 HBV-DNA 拷贝数的增加,HBV-LP OD 值也呈上升趋势。说明 HBV-LP 可以作为 HBV 感染、诊断、治疗及预后的参考指标,具有较高的临床应用价值,与赵燕飞等^[13]的研究结果一致。

综上所述,HBV 外膜大蛋白能够有效反映慢性乙型肝炎患者体内 HBV 复制情况,其灵敏度高于 HBeAg,对于 HBeAg 阴性的慢性乙型肝炎患者而言,HBV-LP 更能反映患者体内病毒的复制状态。

参考文献

[1] You CR, Lee SW, Jang JW, et al. Update on hepatitis B virus infection[J]. World J Gastroenterol, 2014, 20(37): 13293-13305.

[2] 柯柳华,覃彦平,梁伟清. 慢肝患者 HBeAg 不同状态 HBsAg 水平与 HBV-DNA 载量相关性[J]. 中国医药指南, 2014, 12(29): 76-77.

[3] 周丽英,蒋理. 乙型肝炎病毒核酸载量与乙型肝炎病毒大蛋白的相关性研究[J]. 中华疾病控制杂志, 2012, 16(1): 39-42.

[4] Churin Y, Roderfeld M, Roeb E. Hepatitis B virus large

surface protein: function and fate[J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2015, 4(1): 1-10.

[5] 中华医学会肝病学分会. 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2011, 19(1): 13-24.

[6] 黄成志. 阿德福韦酯与其他药物联合治疗乙肝的研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(27): 3073-3075.

[7] Boglione L, Cardellino CS, De Nicolò A, et al. Different HBsAg decline after 3 years of therapy with entecavir in patients affected by chronic hepatitis B HBeAg-negative and genotype A, D and E[J]. J Med Virol, 2014, 86(11): 1845-1850.

[8] Hsieh YH, Chang YY, Su IJ, et al. Hepatitis B virus pre-S2 mutant large surface protein inhibits DNA double-strand break repair and leads to genome instability in hepatocarcinogenesis[J]. J Pathol, 2015, 236(3): 337-347.

[9] 管军,叶军. 乙型肝炎病毒前 C 区(1896)和 BCP 区(1762/1764)变异对肝癌发病率的影响[J]. 实用临床医学, 2014, 15(5): 20-21.

[10] 尹兴鑫. 前 S1 蛋白在乙型肝炎诊疗的作用分析[J]. 中国保健营养, 2014, 24(3): 1774-1775.

[11] Lee SA, Kim H, Won YS, et al. Male-specific hepatitis B virus large surface protein variant W4P potentiates tumorigenicity and induces gender disparity[J]. Mol Cancer, 2015, 14(1): 23-27.

[12] Niedre-Otomere B, Bogdanova A, Bruvere R, et al. Posttranslational modifications and secretion efficiency of immunogenic hepatitis B virus L protein deletion variants[J]. Virol J, 2013, 10(1): 1-6.

[13] 赵燕飞,姜新华,兰天丽. 乙型肝炎病毒大蛋白检测的临床意义及应用价值[J]. 中国卫生检验杂志, 2010, 20(12): 3394-3396.

(收稿日期:2016-04-26 修回日期:2016-07-18)

(上接第 3270 页)

原发性膜肾病的预后指标,具有重要的临床价值。

参考文献

[1] Goldstein SL, Devarajan P. Acute kidney injury in childhood: should we be worried about progression to CKD[J]. Pediatric Nephrology, 2011, 84(11): 5449-5453.

[2] 张海燕. 肾脏病学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2010: 1424-1425.

[3] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013: 459-488.

[4] Mok CC, Tang SS, To CH, et al. Incidence and factors of thromboembolism in systemic lupus erythematosus: a comparison of three ethnic groups[J]. Arthritis Rheum, 2005, 52(9): 2774-2784.

[5] Brugos B, Zeher M. Biomarkers in lupus nephritis[J]. Orv

Hetel, 2010, 151(29): 1171-1176.

[6] Swiatlo E, King J, Nabors CS, et al. Pneumococcal surface protein A is expressed in vivo, and antibodies to PspA are effective for therapy in a murine model of pneumococcal sepsis[J]. Infect Immun, 2003, 71(12): 7149-7153.

[7] Hollingshead SK, Becker R, Briles DE. Diversity of PspA: mosaic genes and Evidence for past recombination in Streptococcus pneumoniae[J]. Infect Immun, 2010, 68(10): 5889-5900.

[8] 府伟灵,徐克前. 临床生物化学检验[M]. 5 版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 182-206.

[9] National kidney foundation practice guide. lines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification[J]. Ann Intern Med, 2013, 39(2): 137-147.

(收稿日期:2016-05-09 修回日期:2016-07-27)