

尿蛋白分析在肾脏疾病中的临床价值

刘国娣

作者单位: 225000 江苏扬州, 江苏省扬州市第二人民医院检验科

通讯作者: 刘国娣, Email: 508359783@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2017.03.010

【摘要】 目的 探讨尿蛋白分析〔尿 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、微量白蛋白(MA)、尿总蛋白(UTP)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)]对于诊断早期肾损伤的临床价值。**方法** 收集病理上无明显肾小球、肾小管病变且尿常规检查正常但可能存在早期肾损伤的高血压病、糖尿病患者的尿液标本 80 例,同期收集健康体检尿液标本 80 例为健康对照组。检测各组 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 的含量,并对结果进行统计学分析。**结果** 当出现早期肾损伤(如高血压、糖尿病)尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 均有不同程度的升高,5 项检测指标之间具有较好的相关性,且与健康对照组相比差异具有统计学意义〔 α_1 -MG(mg/L): 19.7 ± 1.4 比 5.3 ± 1.6 , β_2 -MG(mg/L): 10.8 ± 0.04 比 1.2 ± 0.03 , MA(mg/L): 56.3 ± 6.7 比 8.6 ± 4.2 , UTP(g/L): 0.395 ± 0.097 比 0.069 ± 0.028 , NAG(U/L): 78.4 ± 7.6 比 17.9 ± 5.1 , 均 $P < 0.01$ 〕。**结论** 对尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 进行联合检测可以为肾脏早期损伤的诊断提供灵敏可靠的指标,从而帮助临床诊断早期肾损伤并及时干预,提高患者的治愈率。

【关键词】 尿蛋白分析; 早期肾损伤; 临床价值

The clinical value of urinary proteins analysis in nephrology

Liu Guodi. Jiangsu Province Yangzhou Municipal Second People's Hospital, Yangzhou, Jiangsu 225007, China

Corresponding author: Liu Guodi, Email: 508359783@qq.com

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical value of urinary proteins analysis including urine α_1 -microglobulin (α_1 -MG), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), microalbuminuria (MA), urinary total protein (UTP) and N-acetyl- β -D-glucosaminidase (NAG) in the diagnosis of early renal injury. **Methods** Eighty urine samples of hypertensive disease and diabetes with no obvious pathological glomerular, renal tubular lesions and normal urine routine examination were collected, which may be abnormal in the early stage of renal injury. Eighty healthy urine samples were collected during the same period as healthy control group. The levels of α_1 -MG, β_2 -MG, MA, UTP and NAG were detected and the results were statistically analyzed. **Results** When it occurred in early renal injury, for example hypertension and diabetes mellitus, urinary α_1 -MG, β_2 -MG, MA, UTP, NAG all increased in varying degrees. There were good correlations among the five test indexes and the differences were statistically significant compared against the healthy control group [α_1 -MG (mg/L): 19.7 ± 1.4 vs. 5.3 ± 1.6 , β_2 -MG (mg/L): 10.8 ± 0.04 vs. 1.2 ± 0.03 , MA (mg/L): 56.3 ± 6.7 vs. 8.6 ± 4.2 , UTP (g/L): 0.395 ± 0.097 vs. 0.069 ± 0.028 , NAG (U/L): 78.4 ± 7.6 vs. 17.9 ± 5.1 , all $P < 0.01$]. **Conclusions** Combined detection of urinary α_1 -MG, β_2 -MG, MA, UTP, NAG can provide sensitive and reliable indicators for the diagnosis of early renal injury so as to help the clinical diagnosis of early renal injury and timely intervention to improve the recovery rate.

【Key words】 Urinary proteins analysis; Early renal injury; Clinical value

糖尿病、高血压等疾病进展到一定程度时必然会累及肾脏,而其发生初期几乎无典型临床表现,且因肾脏强大的代偿能力导致该类患者一经发现即已处于糖尿病肾病、高血压肾病的中晚期,给患者的医治造成极大的困难,因此如何能够判断出肾脏的早期损害显得尤为重要。虽然肾组织活检是确诊肾脏损伤的金标准,但此方法属于有创检查,会对患者的肾脏造成一定的损伤,患者往往难以接

受。菊粉和放射性核素物质影响因素较少,被认为是测定肾小球滤过率的金标准,其操作复杂,具有放射性,价格昂贵而无法在临床进行推广。因此从临床应用的角度出发,我们有必要找到既快捷经济、又能准确反映肾脏早期损害的标志物。本研究检测糖尿病患者 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、微量白蛋白(MA)、总蛋白(UTP)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)的含量,

并对结果进行统计学分析,以探究尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG,分析上述指标诊断早期肾损伤的临床价值。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 一般资料 本实验共 160 例受试者,选择 2014 年 7 月至 2017 年 4 月在我院住院患者并经临床确诊的病例 80 例,其中男性 44 例,女性 36 例;年龄 33~71 岁;无明显肾小球、肾小管间质病变且在常规检查中尿常规检查均显示正常,但可能存在早期肾损伤;伴高血压 32 例、糖尿病 48 例;排除肝功能不全、心功能不全、甲状腺功能亢进、急慢性感染及其他自身免疫疾病,且未使用胰岛素及胰岛素增敏剂等药物,均未合并大血管并发症。选择同期在本院体检中心体检的健康人群 80 例作为健康对照组;男性 47 例,女性 33 例;年龄 26~68 岁;均无急慢性肾脏病及其他疾病,且近期未服用影响肾功能的药物,肾功能正常。

1.2 检测仪器、试剂 实验仪器为日立公司生产的 7100 生化分析仪。本次实验所测 5 个项目的室内质控均在控。 α_1 -MG、 β_2 -MG、NAG 测定采用宁波美康生物科技公司试剂;MA 测定采用英国 Randox 公司试剂;UTP 检测所用试剂由北京利德曼生化公司生产。校准品均为试剂配套校准物。

1.3 检测方法 所有受试者均留取新鲜中段尿约 10 mL, 1500×g 离心 5 min 后取上清液用于检测,标本均在采集后的 4 h 内检测完毕。尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA 均采用免疫比浊法检测,UTP 采用终点法检测,NAG 采用酶比色法测定。尿液标本的 5 项指标参考区间如下: α_1 -MG:0~12 mg/L; β_2 -MG:0.8~2.2 mg/L;MA:0~22.5 mg/L;UTP:0.028~0.141 g/L;NAG:10.5~34.9 U/L。检测结果超过各指标参考区间上限即为阳性结果。

1.4 统计学处理 使用 Excel 2003 建立数据库,SPSS 16.0 软件进行统计学处理,计量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验,计数资料用 χ^2 检验。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 阳性率检测结果 对照组尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 检测结果均为阴性,病例组上述 5 项指标阳性例数分别为 49、52、47、51、59 例。病例组 5 项检测指标阳性率明显高于健康对照组,差异具有统计学意义(均 *P*<0.01)。见表 1。

表 1 两组 5 项指标检测结果阳性率比较

组别	例数 (例)	α_1 -MG [% (例)]	β_2 -MG [% (例)]	MA [% (例)]	UTP [% (例)]	NAG [% (例)]
对照组	80	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
病例组	80	61.25 (49)	65.00 (52)	58.75 (47)	63.75 (51)	73.75 (59)

2.2 两组尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 水平检测结果 病例组 5 项指标的检测水平均明显高于健康对照组,差异具有统计学意义(均 *P*<0.01)。见表 2。

表 2 两组 5 项指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数 (例)	α_1 -MG (mg/L)	β_2 -MG (mg/L)	MA (mg/L)	UTP (g/L)	NAG (U/L)
对照组	80	5.3±1.6	1.2±0.03	8.6±4.2	0.069±0.028	17.9±5.1
病例组	80	19.7±1.4	10.8±0.04	56.3±6.7	0.395±0.097	78.4±7.6
<i>t</i> 值		3.44	2.98	3.01	2.02	3.31
<i>P</i> 值		0.0098	0.0084	0.0078	0.0086	0.0092

2.3 两组尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 进行联合检测分析 对照组 80 例患者 5 项指标联合检测阳性者为 0(所有受检者均为阴性);而病例组 80 例受检者 5 项指标联合检测阳性(指 5 项中至少 1 项为阳性者)则达 69 例,阳性率高达 86.25%,差异具有统计学意义(*P*<0.01)。

3 讨论

肾脏疾病是临床的常见病、多发病。现阶段,我国正逐渐步入老龄化社会,随着人口老龄化程度的不断加剧,一些疾病如糖尿病、高血压、心力衰竭和慢性肾脏病等疾病引起的肾损伤越来越多见。然而早期的肾损伤通常无明显临床症状,且靠一些传统的临床实验室检测指标无法准确检测出,极大地影响了临床医生对疾病的诊断与及时干预,延误了治疗。提高对肾损伤的认识和预防,可以有效减少其带来的危害。

最常用的评价肾小球滤过功能的标志物有尿素(Urea)、血肌酐(SCr)、尿酸(UA)以及血和尿的 β_2 -MG、 α_1 -MG、MA、UTP、NAG 等。由于肾脏具有强大的代偿功能,当肾脏轻度受损时尿素、SCr、UA 可无变化,而当尿素、SCr、UA 超出正常值时,已经表明有 60%~70% 的肾单位受到损害。因此尿素、SCr、UA 这些指标的敏感性较差,不能作为肾脏早期功能受损的指标。另外,尿素、SCr、UA 还受到蛋白质摄入量、体内代谢水平、某些药物及年龄等的影响,不能真实反映肾小球的滤过功能。因此,能够及早反映肾脏结构与功能的轻度损

伤或早期损伤的实验室检测项目日益被重视,而 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 几种常见的尿蛋白及尿酶的检测在肾脏损伤早期诊断中有着越来越重要的价值。

α_1 -MG 是由肝细胞和淋巴细胞合成的糖蛋白,产生量比较恒定。是一种小分子蛋白质,可以自由地通过肾小球滤过膜,原尿中的 α_1 -MG 绝大部分(约 99%)被肾小管重吸收并分解,所以正常情况下尿中几乎不含 α_1 -MG^[1]。当肾小管重吸收功能障碍时,尿中 α_1 -MG 含量显著增加。因此,连续监测尿液中的 α_1 -MG 浓度可以为诊断肾小管损伤及评价其恢复情况提供灵敏可靠的指标。在原发性肾病、高血压肾病、糖尿病肾病、肾移植排异反应,检测药物对肾脏的毒性等方面有非常重要的临床价值^[2-3]。故测定尿 α_1 -MG 在肾脏损伤的早期诊断中有重要价值。

β_2 -MG 是一种相对分子质量较小的蛋白质,主要由淋巴细胞产生,肿瘤细胞合成 β_2 -MG 的能力也非常强。由于其相对分子质量较小,进入血液循环的 β_2 -MG 能够从肾小球自由滤过,约 99% 被近曲小管重吸收。测定血浆及尿液中的 β_2 -MG 含量可以为肾脏疾病的诊断提供依据。当肾小球滤过功能受损时,血液中的 β_2 -MG 升高;当肾小球滤过功能亢进时,血液中的 β_2 -MG 含量降低;当肾小管重吸收功能障碍时,尿液中的 β_2 -MG 含量升高。当肾小球滤过功能减退时血液中 β_2 -MG 即开始上升,并且较尿素、SCr 等升高的更早、更显著,故测定血清 β_2 -MG 能够较好地了解肾小球的滤过功能受损或滤过负荷增加的情况,所以测定尿液中的 β_2 -MG 是诊断肾小管疾病的较为灵敏特异的方法。

MA 指尿中的白蛋白超过正常水平,但尿常规检查为阴性的一种病理现象。MA 是带负电荷的小分子蛋白质,主要由肝脏分泌。在肾功能正常时,血液中的白蛋白不能通过肾小球滤过膜,但一旦少量白蛋白透过肾小球滤过膜进入原尿中,难以被肾小管重吸收入血^[4-5]。因此正常尿液中白蛋白含量很低。当肾脏因各种炎症、代谢紊乱、免疫损伤等出现早期损害时,肾小球滤过膜的电荷屏障遭受破坏,尿白蛋白超出正常水平,可以作为肾脏早期损害的一项指标^[6]。但尿 MA 的排出量也会受到某些生理及非肾损伤性病理因素的影响,例如运动、血压升高、高蛋白摄入量、发热、精神紧张等因素会导致其分泌增加,其升高亦可见于肾外恶性肿瘤、急性

胰腺炎、外伤及大手术后^[7]。故尿 MA 虽可作为肾脏早期损害的敏感指标,但也需要排除某些因素的干扰。

正常情况下,肾小球滤过膜可以限制血液中的大分子蛋白进入尿液,只允许一些小分子蛋白通过,这些小分子蛋白即使通过了肾小球滤过膜之后仍有 95% 以上会被肾小管重吸收入血。因此正常人每天从尿液中排出的蛋白质有一定上限,一般不超过 150 mg,主要为白蛋白,其次为糖蛋白和糖肽。尿蛋白含量的变化不仅可以反映出肾小球滤过功能的状况,而且可以在一定程度上反映出肾小管的重吸收功能。UTP 含量升高主要见于肾小球渗透性过高、肾小管重吸收不全和蛋白分泌素异常等情况,且损伤程度与尿蛋白的浓度呈正相关^[8]。

此外,在临床诊断中还有一种常用的尿酶即 NAG。NAG 是一种溶酶体水解酶,分布较为广泛,其中近端肾小管该酶含量尤其丰富,其相对分子质量较大,一般情况下不能通过肾小球滤过膜。尿液中 NAG 主要来源于肾近曲小管的上皮细胞。当某些致病因素引起近端小管轻度受损时,肾小管上皮细胞坏死、脱落,致使尿中该酶活性显著升高。除此以外,尿 NAG 水平在肾小球病变诸如肾小球肾炎等病理情况下也会有一定程度的升高,且与病变的严重程度相关。慢性肾功能不全时,尿中的 NAG 含量则会减低。NAG 在早期主要应用于监测肾移植后的排斥反应及对药物肾毒性的诊断,研究表明在糖尿病肾病早期,尿 NAG 升高比 MA 升高更早出现,深入研究还发现,糖尿病肾小管损伤可早于肾小球损伤且肾小管损伤并非继发于肾小球病变^[9]。这对糖尿病肾病的诊断与研究有着重要的价值。所以,尿 NAG 是诊断多种早期肾损伤较为理想的检测指标之一。

本研究表明,与健康对照组相比,疾病组尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、MA、UTP、NAG 5 项指标检测结果明显增加,差异有统计学意义,表示上述 5 项生物标志物均有利于早期肾损伤的诊断,提示这些检测阳性者肾损害已发生,且该 5 项标志物均可进行较为快速准确的测量,适合临床应用。但目前有关早期肾损伤的单一生物标志物临床含义单一且不能兼具高灵敏度和高特异性,如尿 MA、UTP 主要反映肾小球的功能, α_1 -MG、 β_2 -MG 等低相对分子质量蛋白与尿酶主要反映肾小管的功能,且易受到某些生理性及非肾性病理变化的影响,因此单独测定一项

指标可能不能较完整地反映肾脏功能。本研究显示 5 项指标联合测定的阳性率为 86.25%，明显高于单一指标的检测阳性率，如 α_1 -MG 为 61.25%、 β_2 -MG 为 65%、MA 为 58.75%、UTP 为 63.75%、NAG 为 73.75%。说明联合检测这 5 项生物标志物可以更加全面地反映肾脏损伤的严重程度与病变部位，从而帮助临床诊断早期肾损伤并及时干预，提高医院的治疗水平。

综上所述，综合考虑该 5 项指标检测的方便性、定量的准确性与经济上的可行性，我们可以得出结论：通过联合检测尿 α_1 -MG、 β_2 -MG、mAlb、UTP、NAG 5 项指标来诊断早期肾损伤十分必要，适合在临床推广应用。

参考文献

1 刘丹,刘艳. NAG、 α_1 -MG、 β_2 -MG、hs-CRP 对早期肾损害诊断的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(2): 202-204.

2 高志明,贾美枝. 血、尿 β_2 微球蛋白含量与肾脏疾病的关系[J]. 包头医学院学报, 2001, 17(4): 370-371.
3 吴林忠,韩文兵. 尿微量白蛋白与 NAG 联合检测对糖尿病肾病早期的诊断价值[J]. 实用检验医师杂志, 2010, 2(1): 58, 55.
4 于秀娟. 早期肾损害实验室诊断的研究进展[J]. 医学综述, 2014, 20(8): 1468-1470.
5 刘培,段美丽. 急性肾损伤生物标志物的研究进展[J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(12): 765-768.
6 林青,阮诗玮,许少锋,等. 尿微量蛋白联合尿酶诊断肾脏早期损伤[J]. 中华医学检验杂志, 1999, 1(1): 30-32.
7 刘红,岳华,赵红娟,等. 尿 NAG、mALB、 β_2 -MG、 α_1 -MG 检测对早期肾损害的诊断价值[J]. 西部医学, 2011, 23(2): 239-241.
8 刘红彬. 24 小时尿液总蛋白测定及其临床意义的再认识[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(20): 70-71.
9 周江华. α_1 -微球蛋白在糖尿病肾病早期病变诊断中的意义[J]. 中华肾脏病杂志, 1985, 11(1): 26-27.

(收稿日期: 2017-08-14)

(本文编辑: 杨程伍 李银平)

读者 · 作者 · 编者

本刊常用不需要标注中文的缩略语

- 血清肌肝 (serum creatinine, SCr)
- 血清肌钙蛋白 I (troponin I, TnI)
- 白蛋白 / 肌酐比值 (albumin-creatinine ratio, ACR)
- 同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy)
- 核转录因子 (nuclear factor, NF)
- C- 反应蛋白 (catabolite repressor protein, CRP)
- 降钙素原 (procalcitonin, PCT)
- 叉头框蛋白 P3 (forkhead box protein P3, Foxp3)
- CXC 趋化因子受体 4 型 (C-X-C chemokine receptor type 4, CXCR4)
- 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)
- 3- 磷酸甘油醛脱氢酶 (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase, GAPDH)
- 5- 羟色胺 (5-hydroxytryptamine, 5-HT)
- 组织因子 (tissue factor, TF)
- 纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB)
- 抗凝血酶 (antithrombin, AT)
- 血栓调节蛋白 (thrombomodulin, TM)
- 组织因子途径抑制物 (tissue factor pathway inhibitor, TFPI)
- 白细胞介素 -6 (interleukin, IL-6)
- 蛋白 C (protein C, PC)
- 尿总蛋白 (urinary total protein, UTP)
- 尿酸 (uric acid, UA)
- 微量白蛋白 (microalbumin, MA)
- 转铁蛋白 (transferritin, TRF)

- α_1 - 微球蛋白 (α_1 -microglobulin, α_1 -MG)
- N- 乙酰 - β -D- 氨基葡萄糖苷酶 (N-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG)
- 磷酸盐缓冲液 (phosphate-buffered saline, PBS)
- 肿瘤坏死因子 - α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)
- 血小板计数 (platelet count, PLT)
- 血红蛋白 (hemoglobin, HGB)
- 红细胞 (red blood cell, RBC)
- 红细胞分布宽度 (red cell distribution width, RDW)
- 血小板分布宽度 (platelet distribution width, PDW)
- 嗜酸粒细胞 (eosinophils, EOS)
- 淋巴细胞 (lymphocytes, LYM)
- 中性粒细胞 (neutrophil, NEU)
- 调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg)
- 人支气管上皮细胞 (human bronchial epithelial cells, HBECS)
- 生长指数 (growth index, GI)
- 变异系数 (coefficient of variation, CV)
- 上腭、肺及鼻咽上皮癌相关蛋白 (palate, lung, nasal epithelial clone, PLUNC)
- 短上腭、肺及鼻咽上皮克隆 1 (short palate, lung and nasal epithelial clone 1, SPLUNC1)
- 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)
- 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)
- 静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immune globulin, IVIG)