

高胆红素血症患者 尿液微量蛋白、胱抑素 C 及尿常规检测 对早期肾功能损伤的诊断价值*

王刚强¹, 杨丽华¹, 程翔¹, 江岩¹, 秦爽¹, 郑善奎¹, 郝晓柯¹, 陈茜², 李岩³

(1. 空军军医大学第一附属医院全军临床检验医学中心, 西安 710032;

2. 延安大学, 陕西延安 716000; 3. 空军军医大学唐都医院检验科, 西安 710038)

摘要:目的 探讨高胆红素血症患者尿液微量蛋白、胱抑素 C 及尿常规检测在早期肾功能损伤中的诊断价值。方法 选取西京医院临床科室 2016 年 3~12 月间中、重度高胆红素血症(TBIL>171 $\mu\text{mol/L}$)患者 160 例为高胆红素血症组,同时选取同期正常查体人员 100 例为正常对照组,比较两组尿液微量蛋白[尿 α 1-微球蛋白(尿 α 1-MG),尿 β 2-微球蛋白(尿 β 2-MG)],尿液常规[尿胆红素(尿 BIL),尿沉渣镜检肾小管上皮细胞],肾功能[血清胱抑素 C(Cys C),肌酐(Cr),尿素氮(BUN)]水平和阳性率。结果 高胆红素血症组尿 α 1-MG,尿 β 2-MG,尿 BIL 和血清 Cys C 与正常对照组水平比较,差异均有统计学意义($t=-8.328, -2.669, -31.86, -8.246$, 均 $P<0.01$),BUN 和 Cr 差异无统计学意义($t=-0.629, 2.769$, 均 $P>0.05$);高胆红素血症组尿 α 1-MG,尿 β 2-MG,尿 BIL,血清 Cys C 和尿沉渣镜检肾小管上皮细胞与正常对照组阳性率比较,差异均有统计学意义($\chi^2=260.000, 45.549, 251.654, 68.734, 247.694$, 均 $P<0.01$)。结论 尿 α 1-MG,尿 β 2-MG,血清 Cys C,尿 BIL 和尿沉渣镜检肾小管上皮细胞检测可提示中、重度高胆红素血症引发的早期肾功能损伤情况。

关键词:高胆红素血症;尿 α 1-微球蛋白;尿 β 2-微球蛋白;胱抑素;尿液常规

中图分类号:R575;R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2018)05-070-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.019

Diagnostic Value of Urine Microprotein, Cystatin C and Urine Routine Detection in Patients with Hyperbilirubinemia for Early Renal Injury

WANG Gang-qiang¹, YANG Li-hua¹, CHENG Xiang¹, JIANG Yan¹,

QIN Shuang¹, ZHENG Shan-luan¹, HAO Xiao-ke¹, CHEN Qian², LI Yan³ (1. PLA Center

for Clinical Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an 710032, China; 2. Yan'an University, Shaanxi Yan'an 716000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Tangdu Hospital Affiliated to Air Force Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of urine microprotein, cystatin C and urine routine detection in patients with hyperbilirubinemia in early renal injury. **Methods** A total of 160 patients with moderate to severe hyperbilirubinemia (TBIL>171 $\mu\text{mol/L}$) from March to December 2016 in clinical department of the Xijing Hospital were enrolled in the high bilirubin group, and at the same time, 100 normal physical examination personnel were selected as the normal control group. Comparison of urine microalbuminuria [α 1-microglobulin (urine α 1-MG), urine β 2-microglobulin (urine β 2-MG)], urine routine urinary [bilirubin (urine BIL), urine sediment Microscopic examination of renal tubular epithelial cells], renal function [serum cystatin C (Cys C), creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN)] level and positive rate. **Results** The levels of urinary α 1-MG, urinary β 2-MG, urinary BIL, and serum Cys C in the hyperbilirubinemia group were significantly different from those in the normal control group ($t=-8.328, -2.669, -31.86, -8.246$, both $P<0.01$), but difference of BUN, Cr was not statistically significant ($t=-0.629, 2.769$, both $P>0.05$), urinary α 1-MG, urine β 2-MG, urine BIL, serum Cys C and the positive rate of renal tubular epithelial cells in urine sediments of hyperbilirubinemia group were compared with the normal control group was statistically significant ($\chi^2=260.000, 45.549, 251.654, 68.734, 247.694$, both $P<0.01$). **Conclusion** Urine α 1-MG, urine β 2-MG, serum Cys C, urinary BIL, urine sediment microscopic examination of renal tubular epithelial cells may indicate early renal damage caused by moderate and severe hyperbilirubinemia.

Keywords: hyperbilirubinemia; α 1-microglobulin urinary; β 2-microglobulin urinary; Cys C; Urine routine detection

胆红素(bilirubin, BIL)是血液中红细胞代谢一个环节发生故障,都会引起胆红素升高。当血清后的废弃物,主要由血红蛋白转化而来。当胆红素的总胆红素(total bilirubin, TBIL)超过正常值(17.1 $\mu\text{mol/L}$)时即为高胆红素血症(hyperbilirubi-

* 作者简介:王刚强(1987—),男,本科,主管检验技师,主要从事临床血液及体液学检验, E-mail: wanggangqiang0802@126.com。

通讯作者:程翔(1986—),女,本科,主管检验技师,主要从事临床血液及体液学检验, E-mail: mk921@163.com。

nemia)。诸多资料显示^[1,2],新生儿黄疸引起的高胆红素血症会对新生儿肾脏造成损害。但高胆红素血症是否对成人肾脏造成损害,资料甚少。本实验通过对中、重度高胆红素血症^[3](TBIL>171 $\mu\text{mol/L}$)患者尿液微量蛋白[尿 $\alpha 1$ -微球蛋白(尿 $\alpha 1$ -MG),尿 $\beta 2$ -微球蛋白(尿 $\beta 2$ -MG)],尿液常规检测[尿胆红素(尿 BIL),尿沉渣镜检肾小管上皮细胞],肾功能检测[血清胱抑素 C(Cys C),肌酐(Cr),尿素氮(BUN)]进行统计分析,探讨其在高胆红素血症引发的早期肾功能损伤中的临床价值,现将结果报道如下。

1 材料和方法

1.1 研究对象 选择西京医院 2016 年 3~12 月间中、重度高胆红素血症门诊、住院病人(高胆红素血症组)160 例,男性 93 例,女性 67 例,年龄 18~68 岁,均为梗阻性黄疸,包括胆管结石、胆管炎、胆管占位、肝门占位、胰腺占位等疾病,并排除肾脏疾病史;对照组为同期健康查体人群(对照组)100 例,男、女各 50 例。

1.2 试剂和仪器 尿 $\alpha 1$ -MG,尿 $\beta 2$ -MG 测定仪器为西门子 BN-II 免疫分析仪;Cys C,Cr,BUN 测定仪器为日立 7600 生化分析仪;尿常规仪器为日本爱科来 AX4030 尿液分析仪,沉渣镜检选用日本奥林巴斯 BX45 相差显微镜。尿 $\alpha 1$ -MG,尿 $\beta 2$ -MG 检测试剂由北京九强提供,Cys C,Cr,BUN 检测试剂由上海复兴长征提供,尿常规检测试剂为爱科来 AX4030 原厂配套试纸条。

1.3 方法

1.3.1 对入选的高胆红素血症组、对照组分别留取晨起中段尿(两份),其中一份尿液检测尿 $\alpha 1$ -MG,尿 $\beta 2$ -MG;一份于 2 h 内完成尿液常规检查,

并由临床经验丰富的检验师,按操作规程^[4]对尿液离心镜检,查找肾小管上皮细胞及肾小管上皮细胞管型;采集清晨静脉血,检测血清 Cys C,Cr 和 BUN。

1.3.2 判断标准:阳性判断以超过正常参考范围上限为标准,西京医院检验科相关检测指标生物参考区间分别为: $\alpha 1$ -MG 0~12.00 mg/L,尿 $\beta 2$ -MG 0~0.23 mg/L,尿 BIL<0.5 mg/dL,血清 Cys C 0.55~1.05 mg/L,Cr 53~115 $\mu\text{mol/L}$,BUN 3.60~9.50 mmol/L,肾小管上皮细胞<1 个/HP。

1.4 统计学分析 数据采用 SPSS19.0 软件统计,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验,计数资料以百分率(%)表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高胆红素血症组与对照组检测结果 高胆红素血症组与对照组尿 $\alpha 1$ -MG,尿 $\beta 2$ -M,尿 BIL,血清 Cys C,BUN,Cr 检测结果比较,见表 1。高胆红素血症组尿 $\alpha 1$ -MG,尿 $\beta 2$ -MG,尿 BIL,血清 Cys C 水平均高于正常对照组,差异有统计学意义($t=-8.382,-2.669,-31.86,-8.246$,均 $P<0.01$),BUN,Cr 差异无统计学意义($t=-0.629,2.768$,均 $P>0.05$)。尿 $\alpha 1$ -MG,尿 $\beta 2$ -MG,尿 BIL,Cys C,肾小管上皮细胞阳性率比较见表 2。尿 $\alpha 1$ -MG,尿 $\beta 2$ -MG,尿 BIL,血清 Cys C,肾小管上皮细胞阳性率均高于对照组,差异有统计学意义($\chi^2=260.000,45.549,251.654,68.374,247.694$,均 $P<0.01$)。

表 1 高胆红素血症组与对照组检测结果($\bar{x}\pm s$)

项 目	高胆红素血症组($n=160$)	对照组($n=100$)	t	P
尿 $\alpha 1$ -MG(mg/L)	165.23±188.79	6.15±1.58	-8.382	0.000
尿 $\beta 2$ -MG(mg/L)	2.59±8.85	0.207±0.015	-2.669	0.009
尿 BIL (mg/dl)	4.72±1.86	0.015±0.086	-31.86	0.000
血清 CysC(mg/L)	1.04±0.62	0.73±0.11	-8.246	0.000
BUN(mmol/L)	4.71±3.98	4.84±1.12	-0.629	0.530
Cr($\mu\text{mol/L}$)	89.39±23.7	92.26±16.63	2.768	0.600

表 2 高胆红素血症组与对照组检测结果阳性率[$n(\%)$]

项 目	高胆红素血症组($n=160$)	对照组($n=100$)	χ^2	P
尿 $\alpha 1$ -MG(mg/L)	160(100)	0(0)	260.000	0.000
尿 $\beta 2$ -MG(mg/L)	84(52.5)	0(0)	45.549	0.000
尿 BIL(mg/dl)	160(100)	2(2)	251.654	0.000
血清 CysC(mg/L)	77(48.13)	0(0)	68.374	0.000
肾小管上皮细胞	157(98.1)	0(0)	247.694	0.000

2.2 尿液常规沉渣镜检 尿液常规沉渣镜检可见肾小管上皮,聚集成团的肾小管上皮细胞,肾小管

上皮细胞管型,部分图片,见图1~3。

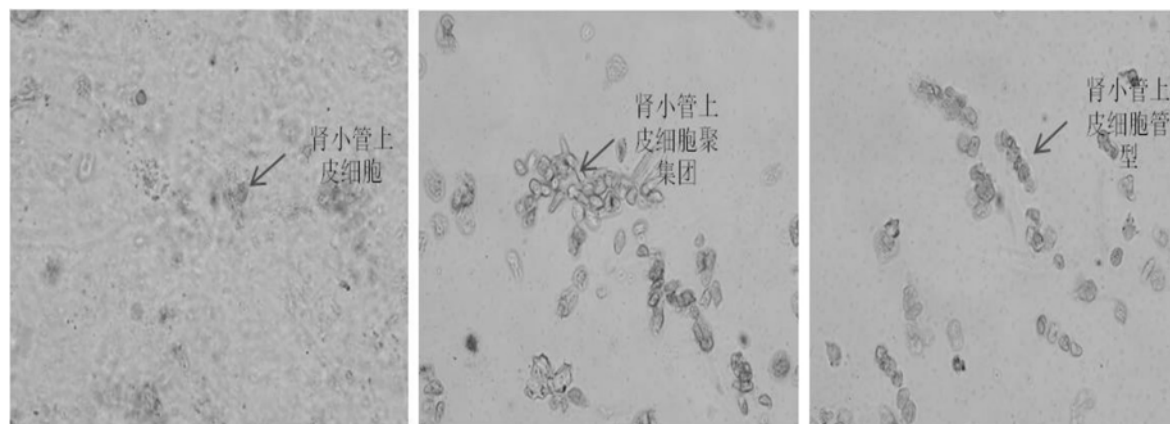


图1 肾小管上皮细胞(未染色,×400) 图2 聚集成团的肾小管上皮细胞(未染色,×400) 图3 肾小管上皮细胞管型(未染色,×400)

3 讨论 高胆红素血症是肝内或肝外胆管等梗阻性疾病最常见的并发症,也是术后引发急性肾功能衰竭的一个重要因素,且死亡率极高^[5],如能早期提示肾损伤并预防和治疗,可降低此类病人术后死亡率。目前对于高胆红素血症对肾脏功能的损伤的研究大多集中在新生儿黄疸引发的高胆红素血症,而本研究选取160例18~68岁高胆红素血症成年患者,均为梗阻性黄疸,探讨尿液微量蛋白、尿液常规、肾功能检测等项目在高胆红素血症引发的早期肾功能损伤中的临床应用价值。

尿 α 1-MG,尿 β 2-MG为小分子蛋白且在体内生成和释放恒定,几乎全部由肾小球滤过,原尿中99.9%经近端肾小管上皮细胞重吸收和降解。有研究表明^[6],尿 α 1-MG,尿 β 2-MG是判断肾小管功能损害的早期敏感指标。本实验选取的高胆红素血症患者与对照组相比,尿 α 1-MG,尿 β 2-MG水平和阳性率明显升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。尿 α 1-MG阳性率高于尿 β 2-MG阳性率,可能与 α 1-MG在尿中较 β 2-MG稳定,且较少受肾外因素的影响有关^[7]。本研究结果显示,高胆红素血症可引起肾功能损害,且尿 α 1-MG,尿 β 2-MG可用于监测高胆红素血症患者早期是否出现肾功能损伤。

血清Cr,BUN是临床监测肾功能最常用的指标,但易受年龄、性别、饮食及某些药物的影响,且敏感性低,只有当肾小球受损超过50%时才会升高^[8]。本实验结果显示,血清Cr,BUN差异无统计学意义($P>0.05$),其不适合作为高胆红素血症患者早期肾功能损伤的监测指标。血清Cys C为一种分泌性非糖化小分子蛋白,广泛存在于各种有核细胞,可自由通过肾小球滤过并在近端肾小管全部重吸收,最后被完全分解代谢^[8],其血清水平不

受年龄、性别、炎症感染、肝功能、肿瘤等因素的影响,是评价肾功能早期损害的一个灵敏指标^[9,10]。本实验高胆红素血症患者血清Cys C与对照组水平和阳性率存在显著差异($P<0.01$),因此血清Cys C亦可作为提示高胆红素血症患者早期肾功能损伤的筛查指标。尿BIL阳性最常见于肝细胞性和梗阻性黄疸,多因肝细胞及毛细胆管受损或胆道阻塞导致胆汁排泄受阻而反流入血循环,后经肾脏代谢随尿液排出体外^[3]。迄今为止,胆红素对肾脏损伤的机制尚不清楚,但有研究^[11,12]显示可能是由于胆红素在肾小球和肾小管内形成结晶使肾血流量减少,同时导致肾髓质、肾间质、肾小管直接坏死,从而造成肾脏损伤。本实验结果显示,高胆红素血症患者与对照组相比,尿BIL水平和阳性率显著增高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。有研究^[13]指出,尿中肾小管上皮细胞数量与肾功能受损程度明显相关,其脱落计数可作为急性肾功能损伤早期诊断指标,对于早期发现、治疗肾小管功能损伤有很高的应用价值。尿沉渣评分与急性肾损伤之间的关系^[14]表明,肾小管上皮细胞的聚集程度及出现肾小管上皮细胞管型的数量,与肾功能受损程度明显相关。本实验高胆红素血症患者与对照组相比,尿沉渣镜检肾小管上皮细胞阳性率显著增高,差异具有统计学意义($P<0.01$),且可见聚集成团的肾小管上皮细胞或肾小管上皮细胞管型。可见,尿BIL,尿沉渣镜检肾小管上皮细胞也可用于监测高胆红素血症时患者是否出现早期肾功能损伤及评价受损程度。由于尿液常规方便、无创、快捷、廉价,此方法值得各实验室参考借鉴,但由于尿液形态学受检验人员经验水平影响程度较大,因此实验室人员需不断积累经验,提高肾小管上皮细胞或管型的检出率。

综上所述,本研究认为尿 $\alpha 1$ -MG,尿 $\beta 2$ -MG,血清 Cys C,尿 BIL,尿沉渣镜检肾小管上皮细胞可作为中、重度高胆红素血症患者早期肾功能损伤的有价值指标。

参考文献:

- [1] 李 慎,宿 军,马丽霞,等. 新生儿高胆红素血症对早期肾功能损害影响的研究[J]. 中国医学工程, 2014,22(8):49.
Li S,Su J, Ma LX, et al. Study on the effect of neonatal hyperbilirubinemia on early renal function injury[J]. China Medical Engineering, 2014, 22(8):49.
- [2] 黄彩芝,莫丽亚,胡 彬,等. 高胆红素血症新生儿肾功能指标变化及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2012,33(8):993-994.
Huang CZ, Mo LY, Hu B, et al. The change of renal function index in neonates with hyperbilirubinemia and its significance[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2012, 33(8):993-994.
- [3] 池肇春. 黄疸的鉴别诊断与治疗[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2005:41-49.
Chi ZC. Differential diagnosis and treatment of jaundice[S]. Beijing: China Medical Science Press, 2005: 41-49.
- [4] 叶应妩,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[S]. 3版. 南京:东南大学出版社, 2006:293-300.
Ye YW, Wang YS, Shen ZY. National guide to clinical laboratory procedures[S]. 3th Ed. Nanjing: Southeast University Press, 2006:293-300.
- [5] 刘文艺. 梗阻性黄疸术后急性肾功能衰竭临床分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2011,21(14):2924-2925.
Liu WY. Clinic analysis of acute renal failure in post-operative obstructive jaundice[J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2011, 21(14):2924-2925.
- [6] 刘 艳,刘 丹,黄泽智. 血清 $\alpha 1$ -MG, $\beta 2$ -MG, Hs-CRP 和尿 NAG 联合检测对早期肾损害诊断的临床应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 20(33): 2544-2545.
Liu Y, Liu D, Huang ZZ. Clinical application of combined detection of serum $\alpha 1$ -MG, $\beta 2$ -MG, Hs-CRP and urine NAG for diagnosis of early renal damage[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2012, 20(33):2544-2545.
- [7] 黄琼莲,覃 西,李 浩,等. 尿 $\alpha 1$ -MG 检测对肾损害早期诊断的应用价值[J]. 临床误诊误治, 2014, 27(7):87-89.
Huang QL, Qin X, Li H, et al. Clinical value of urinary $\alpha 1$ -microglobulin detection in the early diagnosis of renal damage[J]. Clinical Misdiagnosis & Mistherapy, 2014, 27(7):87-89.
- [8] 朱 娜,张利侠,张 华,等. 血清四项生化指标联合检测在狼疮肾炎患者早期肾损伤的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2):114-116.
Zhu N, Zhang LX, Zhang H, et al. Clinical significance of serum Bun, Cr, Cys C and RBP combined detection for early diagnosis of renal damage in patients with lupus nephritis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2):114-116.
- [9] 袁学华,张薇薇,李全伦,等. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 及 $\beta 2$ 微球蛋白的联合检测在妊娠期糖尿病早期肾损害诊断中的临床意义[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(2):106-109.
Yuan XH, Zhang WW, Li QL, et al. Clinical significance of combined detection of serum retinol-binding protein, cystatin C and $\beta 2$ microglobulin in diagnosis of early renal injuries of gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32(2):106-109.
- [10] Arun O, Celik G, Oc B, et al. Renal effects of coronary artery bypass graft surgery in diabetic and non-diabetic patients; a study with urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum cystatin C[J]. Kidney & Blood Pressure Research, 2015, 40(2):141-152.
- [11] 古 丽,黄 薇,董文斌,等. 早产儿高胆红素血症与肾损伤的关系研究[J/CD]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2016, 12(1):62-66.
Gu L, Huang W, Dong WB, et al. Research on the relationship between hyperbilirubinemia and kidney injury in prematures[J/CD]. Chin J Obstet Gynecol Pediatr (Electron Ed), 2016, 12(1):62-66.
- [12] Cheng B, Jin Y, Liu G, et al. Urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase as an early marker for acute kidney injury in full-term newborns with neonatal hyperbilirubinemia[J]. Disease Markers, 2014, 2014(4):315843.
- [13] 刘小华,李惊子,杨 莉. 尿沉渣镜检在急性肾损伤诊断中的价值[J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(1): 61-63.
Liu XH, Li JZ, Yang L. The value of urine sediment microscopy in the diagnosis of acute kidney injury[J]. Chinese Journal of Nephrology, 2013, 29(1):61-63.
- [14] 陈 昕,刘 琦,刘 进. 急性肾损伤患者尿沉渣评分与肾损伤严重程度的关系[J/CD]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(5):767-770.
Chen X, Liu Q, Liu J. The association of urinary sediment with severity in patients with acute kidney injury[J/CD]. Chin J Clinicians (Electronic Edition), 2015, 9(5):767-770.

收稿日期:2018-03-15

修回日期:2018-07-30