

探讨尿视黄醇结合蛋白对高血压早期肾损害的作用研究

刘红 崔建英 岳华 陆晨[△] 刘颖 赵红娟

(新疆维吾尔自治区人民医院肾脏病研究室 新疆 乌鲁木齐 830001)

摘要 目的 探讨尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿胱蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)的测定对原发性高血压早期肾损害诊断的敏感性及其临床意义。方法 选择 2011 年 4 月~2011 年 11 月在新疆维吾尔自治区人民医院肾病科住院的原发性高血压患者 69 例作为观察组,另设健康体检者 30 例为对照组。尿 RBP、Cystatin C 测定采用酶联免疫法(ELISA)检测,尿 NAG 测定采用对硝基苯酚(PNP)比色法检测。结果 观察组中尿 RBP、NAG、Cystatin C 的测定含量明显高于正常对照组($P < 0.001$),通过 ROC 曲线、诊断试验结果显示:尿 RBP 的曲线下面积为 0.962,95%可信区间为 0.921~0.983,较尿 NAG、Cystatin C 更具有敏感性($P < 0.001$)。结论 检测尿 RBP 有助于高血压肾损害的早期监测,对预防高血压性肾病的发生、发展具有重要的临床价值。

关键词 尿视黄醇结合蛋白;尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶;尿胱蛋白酶抑制剂 C;高血压早期肾损害

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)24-4685-03

Explore Urine Retinol Combined with Protein to High Blood Pressure Early Renal Damage Role Research

LIU Hong, CUI Jian-ying, YUE Hua, LU Chen[△], LIU Ying, ZHAO Hong-juan

(Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital nephrosis branch, Urumqi, Xinjiang, 830001)

ABSTRACT Objective: The sensitive index and clinical significance in early renal injury caused by primary hypertension was investigate by detecting Urine retinol combined with protein(RBP), N-acetyl-β-D-amino grape glycosidase (NAG), urine micro proteinase inhibitor C (Cystatin C). **Methods:** 69 patients with primary hypertension were enrolled who were in-patients, dated from April 2011 to November 2011; 30 subjects of healthy people for the outpatient were selected as control group. The urine RBP and urine Cystatin C were respectively determined by enzyme linked immunosorbent assay (ELISA). Urine NAG was measured by p-nitrophenol (PNP) colorimetric assay. **Results:** In case group urine RBP, NAG and the Cystatin C determination content were higher that in the normal control group, the differences were statistically significant ($P < 0.001$). Through the ROC curve and diagnostic test, the area under the curve of Urine RBP were 0.962, the 95% confidence interval were 0.921~0.983($P < 0.001$). **Conclusions:** The urine RBP could be helpful in early detection of hypertensive renal injury, and there was important clinical value in the prevention of hypertensive renal injury.

Key words: Urinates RBP; Urinates NAG; Urinates CystatinC; Hypertension early time kidney harm

Chinese Library Classification(CLC): R544.1 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)24-4685-03

前言

高血压是一种危害人类健康的常见病,起病隐匿,进展缓慢,最终可导致多器官的功能损害,而肾脏为主要受累的脏器^[1]。因此,及早发现高血压早期肾损害是防止高血压患者肾功能减退的重要环节。本研究室通过检测尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、尿胱蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)的含量变化,以探讨高血压早期肾损害的敏感指标及临床价值,从而为临床医生诊断高血压早期肾损害提供科学的依据。

1 资料与方法

作者简介 刘红(1971-),女,主管技师,本科,学士学位。

电话 (0991)8568024,13070427916 E-mail liuhong323@163.com

△通讯作者 陆晨,博士,主任医师,教授,硕士生导师。

电话 (0991)8562999,13899987276,

E-mail luchen19941202@163.com

(收稿日期 2012-02-23 接受日期 2012-03-18)

1.1 一般资料

选择 2011 年 4 月~2011 年 11 月在新疆维吾尔自治区人民医院肾病科住院的原发性高血压患者 69 例作为观察组,男性 40 例,女 29 例,年龄为 18~81 岁,平均(48.16±18.48)岁,诊断符合 2005 年 WHO 的原发性高血压诊断标准,并根据原发性高血压分期标准^[2],69 例患者均为高血压期,无心、脑、肝等脏器损害,眼底、心电图、x 线检查均无异常,并排除继发性高血压、原发性肾脏病、糖尿病、尿路感染、白血病和肿瘤等疾病。对照组 30 例,为健康体检者,其中男性 12 例,女性 18 例,年龄 19~70 岁,平均年龄(46.45±15.66)岁。均无急慢性肾脏疾病、糖尿病、高血压及其他严重疾病,近期末服用肾毒性药物。

1.2 标本收集

所有入选本组试验者均留取新鲜晨尿 10 毫升,以 1500 r/min 离心 5 分钟后取上清液进行检测。

1.3 仪器、试剂及检测方法

采用"上海棱光技术有限公司"生产的 S22PC 可见分光光度计,"北京普朗有限公司"生产的 9602-DNM 酶标分析

仪。试剂盒均由 " 上海德波生物有限公司 " 提供。尿 NAG 测定采用对硝基苯酚(PNP)比色法检测,尿 RBP、Cystatin C 的测定均采用酶联免疫法(ELISA)检测,实验方法按试剂盒说明书操作。尿 NAG 正常参考值 $<15.7\mu\text{L}$ 、尿 RBP 正常参考值 $<0.30\text{mg/L}$ 、尿 CystatinC 正常参考值 $<0.250\text{mg/L}$ 。

1.4 统计学处理

Excel2003 中文版将回收的资料建立数据库,运用 SPSS16.0 统计学软件包进行统计学处理。统计描述:计数资料用频数、

百分比,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;采用 ROC 曲线判断各项检测指标的敏感性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组各项指标检测阳性率明显高于对照组

尿 RBP 的阳性率为 94.2%,明显高于尿 NAG、尿 Cystatin C。两组各项指标检测结果见表 1。

表 1 两组各项指标检测结果比较的阳性率(n,%)

Table 1 The comparison of positive rate of the two groups(n,%)

Group	n(male/female)	Urine NAG	Urine RBP	Urine Cystatin C
Control group	30(12/18)	0(0)	0(0)	0(0)
Observation group	69(40/29)	59(85.5)	65(94.2)	55(79.7)

2.2 观察组尿 NAG、尿 RBP、尿 Cystatin C 的含量明显高于对照组

尿 RBP 的敏感性显著高于尿 NAG 及尿 Cystatin C,差异具有显著性($P<0.001$)。见表 2。

表 2 观察组与对照组各项指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 The comparison of each index between the observation group and the control group($\bar{x}\pm s$)

Group	Urine NAG(U/L)	Urine RBP(mg/L)	Urine Cystatin C(mg/L)
Control group	9.207 \pm 1.493	0.109 \pm 0.141	0.092 \pm 0.015
Observation group	21.645 \pm 2.973*	1.010 \pm 0.137*	0.346 \pm 0.051*

Note : ★ $P<0.001$ The observation group urine NAG, RBP, Cystatin C, and normal than control group are statistically significant difference.

2.3 ROC 曲线、诊断试验

尿 RBP、NAG、Cystatin C 确诊高血压早期肾损害,曲线下

面积分别为 0.962、0.959、0.856,95% 可信区间分别是 0.921-0.983、0.895-0.981、0.736-0.925,见表 3。

表 3 各项指标确诊高血压早期肾损害 Roc 曲线下面积

Table 3 The area under the ROCcurves of each index for the diagnosis of hypertension early renal damage

Project	Area under the curve	Standard error	95%confidence interval	P
Urine RBP	0.962	0.025	0.921-0.983	<0.001
Urine NAG	0.959	0.022	0.895-0.981	<0.001
Urine Cystatin C	0.856	0.048	0.736-0.925	<0.001

Note :($P<0.001$)More significant differences.

3 讨论

长期以来高血压引起的肾损害一直是医学界广泛关注的问题。高血压的持续作用必将导致肾血管器质性病变,使小动脉壁增厚,管腔狭窄而导致肾脏缺血。肾缺血不但能够诱发肾实质损害(肾小球硬化、肾小管萎缩及肾间质纤维化),而且还能反过来作用于高血压本身,促进高血压进展^[3]。因此,控制血压与保护肾脏同等重要。肾脏是原发性高血压的靶器官之一,易受血压升高的影响而受到损害。肾脏的病理改变主要是以细小动脉硬化而导致肾血流量减少、肾组织缺血、缺氧等引起肾功

能受损,严重者出现肾功能衰竭,如果合并其他靶器官功能损害,将极大影响患者的预后。早期肾脏受损者通常无症状,发现肾功能损害的早期征兆尤其重要。由于肾的储备能力及代偿能力很强,只有当肾功能损害到相当程度时,血 BUN、血 Cr 水平才升高。因此,临床常用的肾功能指标血(如 BUN、Cr)不能作为肾功能受损的早期监测指标。高血压对肾脏的损害,早期最重要的临床特征是蛋白尿^[4]。

近年来,以 NAG 为代表的尿酶对检测肾脏病变较为理想,且测定方法简单易行,具有临床实用性^[5]。NAG 的相对分子质量为 $(130\sim 140)\times 10^3$,血浆中半衰期仅为 5 分钟,且血浆中的

NAG 不能被肾小球滤过。尿 NAG 升高预示近端肾小管上皮细胞受损,溶酶体破裂释放 NAG,尿 NAG 是反映肾小管损害的特异性指标^[6]。RBP 是一种低分子蛋白,其分子量是 21000。正常血浆中 90% 的 RBP 与甲状腺结合蛋白结合,不能被肾小球滤出;10% RBP 经肾小球滤出后被肾小管重吸收,因此,正常人的尿量中极低。但当肾小球滤过膜或肾小管功能受损时,尿中 RBP 可明显升高。由于 RBP 分子量极小,且在酸性尿中十分稳定,被认为是最敏感的肾脏近曲小管损伤指标^[7,8]。Cystatin C 是近年发现的一种反映 GRF 变化的内源性标志物^[9],是一种非糖基碱性蛋白,由机体有核细胞恒定生成,不受性别、肌肉量、饮食、炎症、胆红素、溶血等因素的影响^[10],Cystatin C 几乎全部由肾小球滤过,不被肾小管重吸收和分泌,在近端肾小管上皮细胞被分解代谢,当各种原因的中毒和缺血致肾损害时尿的 Cystatin C 增高,能反映早期肾功能受损的标志物^[11,12]。由于其血清浓度与肾小球滤过率密切相关,因此其作为肾小球滤过功能指标的临床诊断价值已得到充分肯定。更具 Cystatin C 在体内代谢途径,有人尝试研究尿液 Cystatin C 对于肾脏疾病诊断的临床意义,近年来已有文献相继报道了尿液 Cystatin C 作为肾脏损伤的标志物之一,在不同类型肾脏疾病诊断中的评价及应用突显了该指标的诊断价值^[13-15],有文献报道在病理提示肾小管间质急性病变期可检测到 Cystatin C 水平异常,而且在急性病变持续存在已出现慢性病变时 Cystatin C 虽有所下降,但仍高于参考值上限^[13]。Cystatin C 由 120 个氨基酸组成,带正电荷等电位为 93 分子量为 135kD,是从血清中分离到的一种碱性蛋白产物,所有的有核细胞都能稳定地产生 Cystatin C^[16],它存在于所有的体液中,脑脊液中含量最高,尿液中含量最低,由于它的分子量小,可以自由通过肾小球,肾小管不分泌 Cystatin C,虽然在近曲小管吸收,但随后完全被降解,不再重新进入血液循环^[17,18]。因此,肾脏功能正常情况下,尿液中 Cystatin C 的含量很少,尤其是在肾小管的重吸收功能正常情况下,即使肾小球有轻微的损伤,肾小管的重吸收功能及肾小管立方上皮细胞对 Cystatin C 的迅速分解代谢使得尿中 Cystatin C 的含量很低。又因 Cystatin C 的含量比较稳定,不易受其它因素的影响,而且也不受大多数药物及炎症的影响。Cystatin C 不仅有高灵敏度而且特异性也非常高,当一些疾病引起肾小管损伤时,由于其重吸收功能不良,尿中 Cystatin C 含量增高。Cystatin C 的含量测定可以作为评价肾小管(近曲小管)功能的指标,尿 Cystatin C 可以较好的反映肾小管功能情况,能早期发现肾脏疾病的患者肾小管功能的损害,可以作为肾小管功能标志蛋白用于临床检测。本组资料研究结果表明,观察组各项指标检测阳性率明显高于对照组,说明尿 NAG、RBP、Cystatin C 可以作为高血压病早期肾损害的标志物,病例组尿 RBP 异常者 65 例(占 94.2%),尿 NAG 异常者 59 例(占 85.5%),尿 Cystatin C 异常者 55 例(占 79.7%),说明高血压患者早期存在肾近端小管损害。通过 ROC 曲线、诊断试验结果显示,尿 RBP 的曲线下面积为 0.962,95%可信区间为 0.921~0.983,较尿 NAG、Cystatin C 更具有敏感性($P < 0.001$)。因此,尿 RBP 是评价高血压早期肾损害的敏感指标,联合尿 NAG、Cystatin C 检测对预防高血压性肾病的发生、发展具有重要的临床价值。

参考文献(References)

- [1] 陈莉明.从中国糖尿病防治指南看糖尿病肾病的诊断和治疗[J].中国实用内科杂志,2009,29(6):513-516
Chen Li-ming. Diabetes prevention and control guide from China see the diagnosis and treatment of diabetic nephropathy[J]. China practical medical magazine, 2009,29(6):513-516
- [2] 曹国良,乔永芳,戴蓉芳,等.中美欧高血压指南之比较[J].医学与哲学,2005,26:46-47
Cao Guo-liang, Qiao Yong-fang, Dai Rong-fang, et al. Among sino-us-eu High blood pressure Guide a comparison of the [J]. Medical and philosophy, 2005,26:46-47
- [3] 姚泰.主编.生理学[M].第 6 版.北京:人民卫生出版,2007:57-168
Yao Tai. Editor. physiology[M]. Version 6. Beijing: People's medical publishing, 2007:57-168
- [4] 曹国良,乔永芳.轻中度高血压患者早期肾损害与脉压的关系[J].心血管康复医学杂志,2004,13:214-215
Cao Guo-liang, Qiao Yong-fang. Mild-to-moderate hypertension patients with early renal damage pulse pressure relationship [J]. Cardiovascular Rehabilitation medicine magazine, 2004,13:214-215
- [5] KalanSooriya A, Haddad F. Urinary enzyme measurements as early indicators of renal insult in type diabetes [J]. Br J Biomed Sci, 2007,64(4):153-156
- [6] Mohammadi KA, Asgarzadeh HS, Ghazikhansari M, et al. Determination of urinary enzymes as a markers of early renal damage in diabetic patients[J]. J clin Lab Anal, 2007,21:413-417
- [7] 张晓伟,从占杰,王文龙.视黄醇结合蛋白检测在观察高血压及糖尿病早期肾脏改变中的应用[J].中国实验诊断学,2007,11(2):187-189
Zhang Xiao-wei, Cong Zhan-jie, Wang Wen-long. Combined with protein detection in observation retinol high blood pressure and diabetes kidney early change of application[J]. Chinese experiment diagnostics, 2007,11(2): 187-189
- [8] 戴翔,于波,蔡伦.视黄醇结合蛋白检测在观察高血压及糖尿病早期肾脏改变中的应用[J].检验医学,2006,21(3):304-305
Dai Xiang, Yu Bo, Cai Lun. Combined with protein detection in observation retinol high blood pressure and diabetes kidney early change of application[J]. Testing medical, 2006,21(3):304-305
- [9] Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment[J]. Am J Kidney Dis, 2000, 36:29-31
- [10] Tenstad O, Ronald AB, Grubb A, et al. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat [J]. Scand J Clin Lab Invest, 1996,56:409-411
- [11] 赵子秀.血清胰蛋白酶抑制剂 C 测定的临床意义[J].国外医学泌尿系统分册,2002,22:103
Zhao Zi-xiu. In serum protease inhibitors C determination of the clinical significance [J]. Foreign Medical Urinary system volume, 2002,22:103
- [12] 陈天适.轻中度高血压及合并冠心病患者血 Hcy 与颈动脉 IMT 的关系[J].实用诊断与治疗杂志,2005,19:859
Chen Tian-shi. Hypertension and coronary heart disease patients with mild-to-moderate Hcy blood with carotid IMT relationship[J]. Practical diagnosis and treatment magazine, 2005, 19:859 (下转第 4717 页)

- podocytes of adult mice causes glomerular disease[J]. *Kidney International*, 2010,77:989-999
- [10] Nakagawa T. Uncoupling of the VEGF-endothelial nitric oxide axis in diabetic nephropathy: an explanation for the paradoxical effects of VEGF in renal disease [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2007,292: 1665-1672
- [11] Veron D, Bertuccio CA, Marlier A, et al. Podocyte vascular endothelial growth factor (VEGF164) overexpression causes severe nodular glomerulosclerosis in a mouse model of type 1 diabetes[J]. *Diabetologia*, 2011, 54:1227-1241
- [12] Sung SH, Ziyadeh FN, Wang A, et al. Blockade of vascular endothelial growth factor signaling ameliorates diabetic albuminuria in mice [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2006,17(11):3093-3104
- [13] Kang YS, Park YG, Kim BK, et al. Angiotensin II stimulates the synthesis of vascular endothelial growth factor through the p38 mitogen activated protein kinase pathway in cultured mouse podocytes [J]. *J Mol Endocrinol*, 2006, 36(2):377-388
- [14] Stojiljkovic L, Behnia R. Role of renin angiotensin system inhibitors in cardiovascular and renal protection:a lesson from clinical trials[J]. *Curr Pharm Des*, 2007,13(13):1335-1345
- [15] Jo F, Morimoto S, Nakahigashi M, et al. Olmesartan induces renoprotective effects by stimulating angiotensin type 2 receptors and reducing oxidative stress in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2011,34(6):418-423
- [16] Gao P, Jia RH. Research advances of statins renal protection in non-cholesterol-lowering [J]. *Foreign Medicine-urinary System*, 2004,24(1):88-90
- [17] Sharma AM, Weir MR. The role of angiotensin receptor blockers in diabetic nephropathy[J]. *Postgrad Med*, 2011,123(3):109-121
- [18] Katavetin P, Eiam-Ong S, Suwanwalaikorn S. Pioglitazone reduces urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with type 2 diabetes and overt nephropathy[J]. *J Med Assoc Thai*, 2006,89(2):170-177
- [19] Jennings DL, Kalus JS, Coleman CI, et al. Combination therapy with an ACE inhibitor and an angiotensin receptor blocker for diabetic nephropathy:a meta-analysis [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007,3(10): 532-533
- [20] Lim SC, Koh AF, Goh SK, et al. Angiotensin receptor antagonist vs. angiotensin-converting enzyme inhibitor in Asian subjects with type 2 diabetes and albuminuria-a randomized crossover study [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2007, 9(4):477-482

(上接第 4687 页)

- [13] 黄岩杰.过敏性紫癜性肾炎患儿肾小管功能检验[J].*郑州大学学报(医学版)*,2005,40(5):853-855
Huang Yan-jie. Allergic purpura nephritis of children of the renal tubular function test[J]. *Zhengzhou University Journal (Medical sciences)*, 2005,40(5): 853-855
- [14] 谢燕.慢性肾小球肾炎尿胱蛋白酶抑制剂 C 检测的临床意义[J].*苏州大学学报(医学版)*,2004,24(3): 356-357
Xie Yan. Chronic glomerulonephritis in urine protease inhibitors C detection of clinical significance [J]. *Suzhou university journal(medical sciences)*, 2004,24(3):356-357
- [15] 王礼周,陈新德.血与尿胱抑素 C 对窒息新生儿肾功能的诊断价值[J].*中国中西医结合肾病杂志*,2005,26(2):98-100
Wang Li-zhou, Chen Xin-de. Blood and urine GSH inhibition change to suffocate babies of kidney function C diagnostic value [J]. *Chinese integrated traditional Chinese and western medicine in kidney disease magazine*, 2005,26(2):98-100
- [16] Randers E, Erlandsen EZ. Serum systatin C as an endogenous marker of the renal function [J]. *Clin chem. Lab Med*, 1999,37(4):389-393
- [17] 沈清,甘华.一种新的反映肾小球滤过功能的指标 :Cystatin C [J].*国外医学(泌尿系分册)*,2002,22(1):6-9
Shen Qing, Gan Hua. A new kind of reflect the index of function of glomerular filtration Cystatin C [J]. *Foreign medical (urinary tract volume)*, 2002,22(1):6-9
- [18] 张雅君.在肾脏疾病中检测血清 Cystatin C 的意义[J].*中国现代医学杂志*,2003,13(10):47-48
Zhang Ya-Jun. In the kidney disease detection Cystatin C in serum significance[J]. *China's Modern Medical Journal*, 2003,13(10):47-48