

尿 NAG/Crea、TRF 检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值

蒋赵明¹, 王爱国¹, 江雪莲²

(1. 黄山首康医院 检验科, 安徽 黄山 245000; 2. 黄山首康医院 内分泌科)

摘要:目的: 探究尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶与尿肌酐比值(NAG/Crea)、转铁蛋白(TRF)检测在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的应用价值。方法: 选取我院 2017-03~2020-06 早期 DN 患者 102 例作为 DN 组, 另选择同期单纯糖尿病(DM)患者 102 例作为单纯 DM 组。比较两组临床资料、尿 NAG/Crea、TRF 水平, 评价尿 NAG/Crea、TRF 与临床指标相关性, 分析 DN 发生的影响因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价尿 NAG/Crea、TRF 对早期 DN 的诊断价值。结果: 两组 DM 病程、合并高血压、尿 β₂-微球蛋白(β₂-MG)、尿 mAlb、血清 Cys-C 差异有统计学意义($P < 0.05$); DN 组尿 NAG/Crea、TRF 高于单纯 DM 组($P < 0.05$); Pearson 相关性分析, 尿 NAG/Crea($r=0.743, 0.748, 0.557$)、TRF($r=0.524, 0.633, 0.409$)与尿 β₂-MG、尿 mAlb、血清 Cys-C 呈正相关($P < 0.05$); Logistic 回归分析, DM 病程、合并高血压、尿 β₂-MG、尿 mAlb、血清 Cys-C、尿 NAG/Crea、TRF 是 DN 发生的重要影响因素($P < 0.05$); ROC 曲线分析, 将尿 NAG/Crea、TRF 进行 Logistic 二元回归拟合, 返回预测概率 Logit(P) 作为独立检验变量, 获取联合诊断 AUC 为 0.878, 95%CI 为 0.830~0.926, $P < 0.001$, 敏感度为 76.47%, 特异度为 88.24%, 优于两者单独诊断($P < 0.05$)。结论: 尿 NAG/Crea、TRF 是诊断早期 DN 的敏感因子, 联合检测具有可靠诊断效能。

关键词: 糖尿病肾病; N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶; 尿肌酐; 转铁蛋白; 诊断效能

中图分类号: R587.1

文献标识码: B

文章编号: 2095-512X(2021)02-0188-05

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病(diabetes mellitus, DM)常见微血管并发症之一, 据统计, 6.5%~42%左右 DM 患者会并发肾脏疾病, 导致肾小球毛细血管损伤、系膜增生及结节性硬化, 造成肾功能进行性损伤^[1-2]。研究证实, DN 是引发终末期肾病最常见病因, 亦是 DM 患者死亡的主要原因, 故早期诊断至关重要^[3-4]。目前, 临床多通过检测肾小球滤过率、尿素氮、内生肌酐清除率等常规肾功能指标诊断早期 DN, 但经实践表明上述指标存在一定滞后性与局限性, 导致诊断效能欠佳^[5]。尿 N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶与尿肌酐比值(N-acetyl-β-d-glucosaminidase/Creatinine, NAG/Crea)是早期肾损伤的敏感指标, 可反映肾损伤发生情况^[6]。转铁蛋白(transferrin, TRF)属于特殊性球蛋白, 其在尿液中含量异常升高可能提示肾小管早期受损^[7]。但关于两者在 DN 早期的联合检测价值仍缺乏循证依据。为此, 本研究尝试分析尿 NAG/Crea、TRF 检测在 DN 早期诊断中的应用价值。报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2017-03~2020-06 早期 DN 患者 102 例作为 DN 组, 另选择同期单纯 DM 患者 102 例作为单纯 DM 组。纳入标准: (1) 单纯 DM 组均符合《中国糖尿病防控专家共识》中 DM 相关诊断标准^[8]; DN 组符合《糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)》中 DN 相关诊断标准^[9]; (2) DN 组均为早期 DN 患者; (3) 单纯 DM 组无任何 DM 相关并发症; (4) 临床资料完整。排除标准: (1) 合并心脑血管疾病者; (2) 存在原发性肾脏疾病或其他原因致肾功能不全者; (3) 心肝肺等其他重要脏器严重功能不全者; (4) 伴有泌尿系统感染者; (5) 参与本研究前 2 个月内服用肾毒性药物者; (6) 伴有发热、感染性疾病者; (7) 合并恶性肿瘤者。

1.2 方法

采集清晨空腹静脉血 3 mL 两份, 一份置于离心管, 离心处理, 3000 r/min, 10 min, 取上清液, 保存于 -80℃ 条件下; 另一份置于抗凝管; 收集晨尿 5 mL, 离心处理, 1500 r/min, 5 min, 取上清液, 保存于 4℃ 冰箱, 待检。采用葡萄糖氧化酶法检测空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平, 高压液相层析

收稿日期: 2020-10-19; 修回日期: 2021-01-05

作者简介: 蒋赵明(1979-), 男, 黄山首康医院检验科主管技师。

法检测糖化血红蛋白糖化血红蛋白(Hemoglobin A1c, HbA1c)水平,日本 HITACHI008AS全自动生化分析仪检测外周血甘油三酯(triglyceride, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、血肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN),血清胱抑素 C(cystatin C, 血清 Cys-C)水平;采用免疫比浊法检测尿 TRF、微量白蛋白(microalbumin, mAlb)、尿 β 2-MG 水平,比色法检测尿 NAG 水平,分光光度法检测尿 Crea 水平,相关试剂盒购自日本和光公司和杭州美康公司,所有操作严格遵循试剂盒说明书。

1.3 观察指标

(1)两组临床资料;(2)两组尿 NAG/Crea、TRF 水平;(3)尿 NAG/Crea、TRF 与临床指标相关性;(4)DN 发生的影响因素;(5)尿 NAG/Crea、TRF 对早期 DN 的诊断价值。

1.4 统计学方法

采用统计学软件 SPSS 22.0 处理数据,计量资料采取 Bartlett 方差齐性检验与夏皮罗-威尔克正态性

检验,均确认具备方差齐性且近似服从正态布,以 $\bar{x} \pm s$ 描述,采用独立样本 *t* 检验;计数资料用(*n*, %)表示、 χ^2 检验;影响因素采用 Logistic 多因素回归分析;相关性分析采用 Spearman/Pearson 相关系数模型;诊断效能分析采用受试者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线,获取曲线下面积、置信区间、敏感度、特异度及截断值,联合诊断实施 Logistic 二元回归拟合,返回预测概率 logit(*p*),将其作为独立检验变量。*P* < 0.05 表明差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料

两组年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史、合并高血脂症、HbA1c、FPG、TC、TG、BUN、Scr 差异无统计学意义(*P* > 0.05);DM 病程、合并高血压、尿 β 2-MG、尿 mAlb、血清 Cys-C 差异有统计学意义(*P* < 0.05)(见表 1)。

表 1 两组临床资料比较

资料	DN组(<i>n</i> = 102)	单纯DM组(<i>n</i> = 102)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	56.27 ± 5.12	55.39 ± 6.03	1.124	0.263
性别				
男	59(57.84)	56(54.90)	0.179	0.672
女	43(42.16)	46(45.10)		
DM病程(年)	3.28 ± 0.74	2.21 ± 0.58	11.494	< 0.001
BMI(kg/m ²)	25.07 ± 2.11	24.79 ± 1.86	1.005	0.316
合并高血压				
是	62(60.78)	27(26.47)	24.416	< 0.001
否	40(39.22)	75(73.53)		
合并高血脂症				
是	53(51.96)	50(49.02)	0.177	0.674
否	49(48.04)	52(50.98)		
吸烟史				
有	70(68.63)	72(70.59)	0.093	0.761
无	32(31.37)	30(29.41)		
饮酒史				
有	66(64.71)	63(61.76)	0.190	0.663
无	36(35.29)	39(38.24)		
实验室指标				
HbA1c(%)	7.91 ± 1.75	7.57 ± 1.84	1.352	0.178
FPG(mmol/L)	7.68 ± 2.01	7.52 ± 1.95	0.577	0.565
TC(mmol/L)	4.20 ± 0.76	4.12 ± 0.71	0.777	0.438
TG(mmol/L)	1.27 ± 0.42	1.21 ± 0.35	1.108	0.269
BUN(mmol/L)	7.75 ± 1.78	7.48 ± 1.62	1.133	0.259
Scr(μ mol/L)	130.29 ± 52.34	125.43 ± 46.59	0.701	0.484
尿 β 2-MG(mg/L)	1.63 ± 0.28	0.47 ± 0.11	38.943	< 0.001
尿 mAlb(mg/L)	96.64 ± 31.17	22.05 ± 7.02	23.578	< 0.001
血清 Cys-C(mg/L)	1.91 ± 0.40	1.12 ± 0.25	16.915	< 0.001
	DN组(<i>n</i> = 102)	单纯DM组(<i>n</i> = 102)		

2.2 两组尿NAG/Crea、TRF水平

DN组尿NAG/Crea、TRF高于单纯DM组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)(见表2)。

表2 两组尿NAG/Crea、TRF比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿NAG/Crea(U/g Crea)	尿TRF(mg/L)
DN组	102	35.80 ± 5.31	2.78 ± 0.76
单纯DM组	102	24.27 ± 4.64	1.72 ± 0.53
t		16.514	11.554
P		< 0.001	< 0.001

2.3 尿NAG/Crea、TRF与临床指标相关性

Pearson相关性分析, 尿NAG/Crea($r=0.743$ 、 0.748 、 0.557)、TRF($r=0.524$ 、 0.633 、 0.409)与尿 $\beta 2$ -MG、尿mAlb、血清Cys-C呈正相关($P < 0.05$)(见图1)。

2.4 DN发生的影响因素

以DN是否发生作为因变量(否=0, 是=1), DM病程、合并高血压、尿 $\beta 2$ -MG、尿mAlb、血清Cys-C、尿NAG/Crea、TRF作为自变量, 纳入Logistic回归方程, 结果显示, DM病程、合并高血压、尿 $\beta 2$ -MG、尿

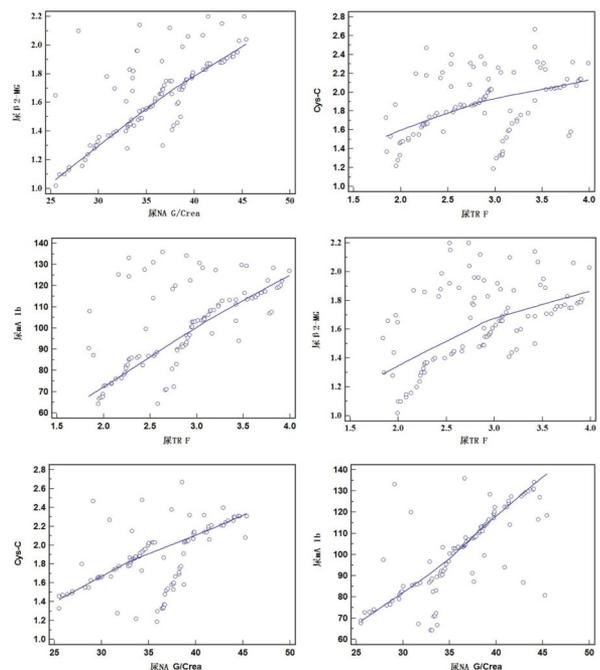


图1 尿NAG/Crea、TRF与临床指标相关性

mAlb、血清Cys-C、尿NAG/Crea、TRF是DN发生的重要因素($P < 0.05$)(见表3)。

表3 DN发生的影响因素

变量	β	S.E.	Wald χ^2	P	OR	95%CI
DM病程	1.609	0.502	10.268	< 0.001	4.996	3.110~8.025
合并高血压	1.943	0.643	9.130	< 0.001	6.979	4.206~11.579
尿 $\beta 2$ -MG	1.955	0.579	11.402	< 0.001	7.065	3.792~13.162
尿mAlb	1.690	0.478	12.506	< 0.001	5.422	2.937~10.008
血清Cys-C	1.702	0.556	9.375	< 0.001	5.487	3.018~9.976
尿NAG/Crea	1.953	0.607	10.349	< 0.001	7.048	3.503~14.180
尿TRF	1.960	0.583	11.299	< 0.001	7.097	4.009~12.564

2.5 尿NAG/Crea、TRF对早期DN诊断价值

根据2组尿NAG/Crea、TRF水平绘制ROC曲线, 结果显示, 尿NAG/Crea诊断AUC为0.839, 95%CI为0.786~0.892, $P < 0.001$, 当截断值>30.68 U/g Crea时, 敏感度为72.55%, 特异度为81.37%; 尿TRF诊断AUC为0.819, 95%CI为0.762~0.876, $P < 0.001$,

当截断值>2.53 mg/L时, 敏感度为59.80%, 特异度为89.22%; 将尿NAG/Crea、TRF进行Logistic二元回归拟合, 返回预测概率Logit(P)作为独立检验变量, 获取联合诊断AUC为0.878, 95%CI为0.830~0.926, $P < 0.001$, 敏感度为76.47%, 特异度为88.24%, 优于两者单独诊断($P < 0.05$)(见表4、图2)。

表4 尿NAG/Crea、TRF对早期DN诊断价值

指标	AUC	95%CI	Z统计	P	截断值	截断值敏感度(%)	截断值特异度(%)
尿NAG/Crea	0.839	0.786~0.892	12.478	< 0.001	> 30.68 U/g Crea	72.55	81.37
尿TRF	0.819	0.762~0.876	10.958	< 0.001	≥ 2.53 mg/L	59.80	89.22
联合	0.878	0.830~0.926	15.465	< 0.001		76.47	88.24

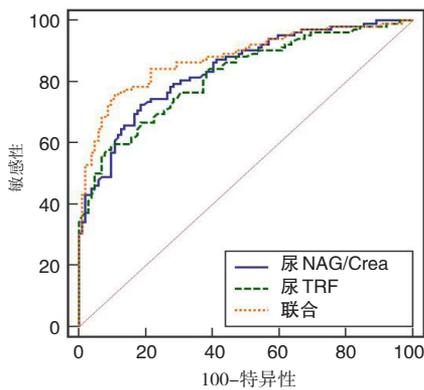


图2 尿 NAG/Crea、TRF 对早期 DN 诊断价值

3 讨论

近年来,随着居民生活水平提高、生活方式、膳食结构改变,DM 发病率呈逐年增高趋势, DN 发生率随之升高,严重影响患者生活质量与生命安全^[10]。DN 发病隐匿,进展较为缓慢,早期无明显临床症状,此时肾脏病变处于可逆阶段,及早确诊并给予干预处理能最大限度避免病情恶化,降低肾功能衰竭及死亡风险^[11]。本研究结果显示,DM 病程、合并高血压、尿 $\beta 2$ -MG、尿 mAlb、血清 Cys-C 是 DN 发生的重要影响因素,可见临床应重视并控制上述因素,有利于减少 DN 发生。除此之外,积极探索可靠的诊断指标对及早发现 DN、及时采取防治措施至关重要。

NAG 属于细胞内溶酶体酶,主要存在于各种组织的溶酶体中,在近端肾小管上皮细胞中含量较高,其相对分子质量较大,无法从肾小球滤过,在尿液中含量较为稳定^[12]。相关报道表明,肾小管轻微受损时,尿 NAG 活性便会出现异常升高现象,与其对各种自由基、化学物质、毒素及免疫反应敏感有关^[13,14]。尿 Crea 则是反映肾小管损伤的常见指标。苏洋等^[15]研究证实,尿 NAG/Crea 在 DN 早期呈显著升高趋势。基于上述研究,本研究发现, DN 早期尿 NAG/Crea 水平明显高于单纯 DM 患者,且是 DN 发生的重要影响因素。有文献指出,DM 患者肾小管上皮细胞长时间暴露在血流动力学紊乱与代谢异常的损伤作用下,会首先引发肾小管上皮细胞炎症,故肾小管损伤比肾小球损伤发生时间早。而尿 NAG/Crea 是反映肾小管损伤的敏感指标,一旦肾小管出现损害,其在尿液中的含量便会明显升高,且随病情进展呈不断升高趋势。此外,本研究还显示,尿 NAG/Crea 与尿 $\beta 2$ -MG、尿 mAlb、血清 Cys-C

具有正相关关系,表明尿 NAG/Crea 与其他 DN 发生的影响因素密切相关,可作为早期 DN 辅助诊断的可靠指标,为及早确诊提供有效信息。

TRF 作为一种 $\beta 1$ 糖蛋白,是由肝脏合成的结合金属的糖蛋白,其主要生理功能是运输铁,分子半径、分子量大于白蛋白,加之滤过膜电荷选择性屏障伴有同性相斥作用,从而导致 TRF 正常情况下无法经由肾小球滤过膜,在尿液中含量较低。既往有研究证实,尿 TRF 含量升高与肾功能损害有关。为此,本研究尝试分析其在 DN 早期的水平变化,结果表明,尿 TRF 在 DN 早期出现明显升高趋势,并与 DN 发生密切相关,可见尿 TRF 水平可能成为 DN 早期的辅助诊断指标。究其原因,DM 患者机体处于持续高血糖状态,导致糖酰化速率增加,造成血液黏稠度增加、组织缺氧加剧,同时因血管活性物质大量释放,促使肾小管毛细血管张力扩大、肾脏血流动力学改变,从而致使尿 TRF 水平升高。且 DN 早期肾损伤出现时,肾小球基底膜内外疏松层硫酸肝素糖蛋白含量降低,减少负电荷电位,故带有负电荷的 TRF 更易从肾小球滤过膜滤过,大量进入尿液。另本研究发现,尿 TRF 与尿 $\beta 2$ -MG、尿 mAlb、血清 Cys-C 等其他 DN 发生的影响因素呈正相关,可见尿 TRF 可能与其他病理改变因子共同发挥促进 DN 发生的作用,能为临床早期诊断 DN 病变提供可靠参考依据。

在上述研究基础上,本研究初次尝试明确尿 NAG/Crea、TRF 联合检测在早期 DN 中的诊断效能,ROC 曲线分析,两者联合诊断早期 DN AUC 高达 0.878,为临床早期诊断提供新思路。但本研究未详细探讨尿 NAG/Crea、TRF 对早期 DN 患者远期预后的影响,需做进一步分析。

综上所述,尿 NAG/Crea、TRF 是诊断早期 DN 的敏感因子,联合检测具有可靠诊断效能。

参考文献

- [1]朱宜临,钱秋海,张新颖. 糖尿病肾病中西医结合研究进展[J]. 山东中医杂志,2017;36(1):82-84,88
- [2]Kim Y, Lim JH, Kim MY, et al. The Adiponectin Receptor Agonist AdipoRon Ameliorates Diabetic Nephropathy in a Model of Type 2 Diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2018; 29(4): 1108-1127
- [3]毛逸鸣. 糖尿病肾脏病进展因素的研究进展[J]. 国际泌尿系统杂志,2020;40(4):763-766
- [4]赵茜,吴佳丽,黄梓越,等. 糖尿病肾脏疾病的发病机制研究进展[J]. 临床肾脏病杂志,2020;20(1):77-82
- [5]刘学琦. 血清胱抑素联合尿微量清蛋白,尿转铁蛋白,24h

- 尿蛋白检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中国实用医刊, 2019; 46(2): 32-35
- [6]章瑛之. 早期糖尿病肾病血清 NGAL, Cys C 和尿 NAG/Crea 水平变化及临床意义[J]. 医学检验与临床, 2020; 31(3): 62-64
- [7]Smith CP, Lee WK, Haley M, et al. Proximal tubule transferrin uptake is modulated by cellular iron and mediated by apical membrane megalin-cubilin complex and transferrin receptor 1 [J]. J Biol Chem, 2019; 294(17): 7025-7036
- [8]《中国糖尿病防控专家共识》专家组. 中国糖尿病防控专家共识[J]. 中华预防医学杂志, 2017; 51(1): 12-12
- [9]中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014; 6(11): 792-801
- [10]Zhang XG, Zhang YQ, Cheng QP, et al. The impact of insulin pump therapy to oxidative stress in patients with diabetic nephropathy[J]. Eur J Med Res, 2018; 23(1): 7
- [11]陈晓, 李蓉. 正常白蛋白尿糖尿病肾脏疾病研究进展[J]. 中国医师杂志, 2020; 22(4): 630-634
- [12]Wang L, Deng Y, Zhai Y, et al. Impact of blood glucose levels on the accuracy of urinary N-acetyl- β -D-glucosaminidase for acute kidney injury detection in critically ill adults: a multi center, prospective, observational study[J]. BMC Nephrol, 2019; 20(1): 186
- [13]沈丽莎, 彭文芳, 夏莉莉, 等. 2型糖尿病肾病患者血清 Kim-1、尿 NAG、AGT 水平的表达及临床意义[J]. 实用预防医学, 2018; 25(10): 1252-1255
- [14]Bazzi C, Usui T, Rizza V, et al. Urinary N-acetyl- β -glucosaminidase and estimated Glomerular filtration rate may identify patients to be treated with immuno-suppression at diagnosis in idiopathic membranous nephropathy[J]. Nephrology (Carlton), 2018; 23(2): 175-182
- [15]苏洋, 梅秋雁. 血浆 NGAL, Cys C 和尿 NAG/Crea 联合检测对早期糖尿病肾病诊断价值的研究[J]. 现代检验医学杂志, 2018; 33(1): 99-101, 105

(上接第 187 页)

- [4]Liu S, Wei Y, Zhou X, et al. Function of alaniminase in the physiological activity and cariogenicity of Streptococcus mutans[J]. Sci Rep, 2018; 8(1): 5984
- [5]Banas JA. Virulence properties of Streptococcus mutans[J]. Front Biosci, 2004; 9: 1267-1277
- [6]Ngabaza T, Moeno S, Patel M. Anti-acidogenic and anti-biofilm activity of 5,6,8-trihydroxy-7-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-4H-chromen-4-one[J]. Microb Pathog, 2018; 123: 149-152
- [7]刘兴容, 李静. 不同龋敏感儿童口腔变异链球菌不同基因型临床分离株产酸力的实验研究[J]. 华西口腔医学杂志, 2010; 28(4): 404-407
- [8]努尔比亚木·麦提依明, 赵今, 程春, 等. 乌鲁木齐市 3-5 岁维汉两族儿童病流行病学调查分析[J]. 口腔医学, 2011; 31(8): 488-490
- [9]葛立宏. 儿童口腔医学[M]. 4 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 113-114
- [10]张双阳, 缪羽, 于蕴之, 等. 包头市 3~5 岁儿童龋病患病情况调查分析[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2016; 26(08): 492-494
- [11]Cheng X, Xu X, Chen J, et al. Effects of simulated microgravity on Streptococcus mutans physiology and biofilm structure[J]. FEMS Microbiol Lett, 2014; 359(1): 94-101
- [12]薛晶, 刘学军. 不同龋敏感人群牙菌斑中变形链球菌群的分布[J]. 郑州大学学报(医学版), 2010; 45(4): 626-628
- [13]Camargo E R, Canalle J B, Capozzoli R, et al. Contribution of Streptococcus mutans virulence factors and saliva agglutinating capacity to caries susceptibility in children: a preliminary study[J]. J Clin Pediatr Dent, 2018; 42(3): 188-194
- [14]Valdez R M A, Duque C, Caiaffa K S, et al. Genotypic diversity and phenotypic traits of Streptococcus mutans isolates and their relation to severity of early childhood caries[J]. BMC Oral Health, 2017; 17(1): 115
- [15]Liu S, Ye T, Yu L, et al. Analysis of Small RNAs in Streptococcus mutans under acid stress—a new insight for caries research[J]. Int J Mol Sci, 2016; 17(9): 1529