

探讨尿蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病肾病检验中的临床应用

文小艳¹, 陈洁晶¹, 眭维国¹, 杨明¹, 向桢², 林华^{1*}

¹中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院检验科/广西代谢性疾病研究重点实验室, 广西 桂林

²中国人民解放军联勤保障部队第九二四医院体检中心, 广西 桂林

Email: 631309677@qq.com, ¹linhuayanbama@126.com

收稿日期: 2020年9月23日; 录用日期: 2020年10月8日; 发布日期: 2020年10月15日

摘要

糖尿病肾病为一类全身性的微血管并发症, 其临床发病率伴随糖尿病发病率上升而上升。本病发病早期的诊断结果直接影响患者疾病治疗, 同时影响患者糖尿病病程发展。本文将针对尿微量白蛋白、尿蛋白在糖尿病肾病这种疾病检验中的临床应用进行综述, 可为临床的早期诊断与治疗提供参考依据。

关键词

尿蛋白, 尿微量白蛋白, 糖尿病肾病, 临床检验

To Investigate the Clinical Application of Urinary Protein and Urinary Microalbumin in Diabetic Nephropathy

Xiaoyan Wen¹, Jiejing Chen¹, Weiguo Sui¹, Ming Yang¹, Zhen Xiang², Hua Lin^{1*}

¹Department of Clinical Laboratory, Kindey Department of 924th Hospital, Guangxi Key Laboratory of Metabolic Diseases Research, Guilin Guangxi

²Health Examination Center of 924th Hospital, Guilin Guangxi

Email: 631309677@qq.com, ¹linhuayanbama@126.com

Received: Sep. 23rd, 2020; accepted: Oct. 8th, 2020; published: Oct. 15th, 2020

Abstract

Diabetic nephropathy is a systemic microvascular complication, and its incidence rate increases

*通讯作者。

文章引用: 文小艳, 陈洁晶, 眭维国, 杨明, 向桢, 林华. 探讨尿蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病肾病检验中的临床应用[J]. 临床医学进展, 2020, 10(10): 2222-2227. DOI: 10.12677/acm.2020.1010336

with the increase of the incidence of diabetes mellitus. The early diagnosis of the disease directly affects the patient's disease treatment and the course of diabetes. In order to provide reference for the clinic, this paper reviews the application of urinary protein and trace protein in the disease test of patients with diabetic nephropathy.

Keywords

Urinary Protein, Urinary Microalbumin, Diabetic Nephropathy, Clinical Examination

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病为常见慢性病，是一种代谢异常类疾病，在我国有着较高的发病率，发病率已达约 10%，而糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病并发症中的一种重要疾病，该病患者在糖尿病并发症患者中达到 30% [1]。本病的产生与患者自身的胰岛素分泌，作用缺陷等因素有关，患者常表现为血糖的显著升高。糖尿病在老年人群中的发病率高于青壮年，近年来随着我国老龄化的加剧，本病的发生率不断升高，进而导致糖尿病并发症的发生率持续走高，严重影响患者生活和健康[2]。DN 患者疾病终末期会引发肾衰竭甚至多脏器功能衰竭，严重威胁患者生命安全，因此，对其疾病的早期诊断、检验方法进行探讨是非常有意义的。

2. DN

DN 多在糖尿病病程超过 10 年的患者中发生，因此，糖尿病病程越长，患者疾病发生率越高[3]。此病发病原因主要可能是高血糖代谢异常、血管活性物质代谢异常、遗传因素、肾脏血流动力学异常等。患者微血管损伤明显，继而出现血管损伤性肾小球硬化表现，随着 DN 患者病程不断发展，患者临床中也会出现蛋白尿、水肿等表现，患者疾病终末期则会出现肾功能衰竭、尿毒症病症[4]。在肾功能衰竭患者中超过 25% 的患者原发疾病为 DN，严重威胁患者生命健康[5]。目前我国 DN 是继肾小球肾炎后第二位诱发终末期肾脏病的影响因素[6]。

目前，糖尿病患者要发展至 DN 阶段通常需要经过 5 个阶段。第一阶段为高滤过期，在此时期，患者肾脏生理结构发生改变，肥大明显，肾小球高滤过，但并无显著的病理性改变，积极治疗能够控制患者病情发展[7] [8] [9]。第二阶段为静止期，在此时期患者尿蛋白水平逐渐升高甚至超过正常水平，肾脏开始出现病理性变化，肾小球基底膜逐渐增厚，但在经过治疗、充分的休息后尿蛋白水平能够恢复正常，在此时期开始治疗也能够稳定患者病情，控制肾损伤继续发展[10] [11]。第三阶段为微量白蛋白(microalbumin, mAlb)尿期，此时肾小球病变明显，尿 mAlb 生成，患者同时会出现血压升高表现，若能积极控制患者血压、血糖水平则能够限制尿 mAlb 生成[12] [13]。第四阶段为临床肾病期，也是肾病综合征形成阶段，患者以持续蛋白尿为主要表现。第五阶段也是肾病终末期，患者以尿毒症、肾功能衰竭为主要表现，需要开展透析治疗[14]。对于 DN 患者来说，早期积极的治疗能够控制病情发展甚至逆转病情，若患者已经出现肾功能减退表现则无法达到逆转病情的效果，仅能够尽可能控制病情发展[15]。此外，糖尿病患者一旦出现肾损伤，其药物代谢能力会下降，因此要及时调整患者治疗方案，避免增加肾脏负担。

3. 尿蛋白和尿 mAlb

尿蛋白是尿液中的蛋白质，正常尿液中含量少，难以监测，若其含量较高则容易监测，当肾脏病变时尿液中蛋白含量会增高，因此单纯检测尿蛋白可预测肾脏病变。尿 mAlb 指的是患者晨尿中白蛋白浓度在 20~200 mg/L，是肾功能障碍的早期诊断标志[16] [17]。尿 mAlb 的特异性和敏感度高，尿 mAlb 水平能够反应肾小球损伤情况，可以作为肾小球损伤的早期评估指标，能够对糖尿病、高血压以及其他心脑血管疾病患者微血管损伤程度进行评估，对患者疾病早期诊断意义重大[18]。高血糖的影响会引起肾脏固有细胞结构发生异常，进一步导致肾脏功能发生变化，从而引起尿 mAlb 的增加。但在临床中也发现，尿 mAlb 的升高与血脂、血压、动脉硬化等指标相关，因此单纯检测 mAlb 并不能直接确定肾脏病变。糖尿病患者蛋白尿的形成包括 3 个不同阶段，早期为肾小球滤过压增高阶段；中期为肾小球过滤膜电荷改变阶段；后期为肾小球过滤膜孔直径改变阶段。本病在临床中的发展缓慢，而 mAlb 尿要比其他提示信号早 5~10 年发生[19]，此时患者肾脏并未出现实质性损伤，患者肾小球过滤膜通透性增加，尿液中能够检验出 mAlb [20]。

对正常人群来说大多数蛋白质不能够被肾小球过滤，因此，其尿液中蛋白含量非常低[21]。但糖尿病排尿量增多、尿蛋白排泄量增加，因此 mAlb 排出几率会增高。一旦患者出现肾功能损害则无法保证肾小球过滤膜的完整性，因此会增加蛋白漏出的几率，继而导致患者尿液中白蛋白水平增加[22]。如果肾小球功能受损，这样导致不能够对毛细血管溢出的白蛋白进行重吸收，随之尿液中的白蛋白含量也会增加，基于并未达到蛋白尿的要求，我们称之为尿 mAlb。糖尿病患者 mAlb 尿产生时，表明肾小球滤过膜通透性已得到非常明显的上升，在早期阶段肾损伤能得到扭转，尽快实施有效的治疗方式与控制好患者的血糖水平，能抑制或扭转病情进程[23]。

4. 临床检验

临床上存在 DN 患者早期无典型症状，易产生误诊、漏诊情况，以致患者耽误治疗时机，危及患者生命安全。常规尿检是肾脏病检测常用方法，指标有尿素、肌酐等，但其往往对肾脏病的早期诊断价值不大，漏诊情况时有发生。肾活检对患者检测的敏感性比较高，但对患者有创且不方便重复检测，加上患者可接受性差、费用高等不足，以致临床使用受到诸多限制。24 h 尿蛋白排泄率虽是敏感指标，可过程比较繁琐，对本标本保存和采集要求高，且这些因素会影响到测定结果而发生误导情况。因此很有必要开展经济、合理的早期诊断方法。尿 mAlb 通常被认为是 DN 早期诊断指标，在临床中当患者肾小球过滤率下降、尿 mAlb 水平升高时可将尿 mAlb 视为疾病检验的金标准[24]。当患者尿 mAlb 出现后可认为患者肾小球过滤膜通透性增高，患者疾病处于早期阶段，积极的治疗能够逆转并病情，因此，多数患者疾病的治疗均从检验出尿 mAlb 时开始[25]。但随着患者病情发展，当其出现蛋白尿检验结果为阳性指标时则提示患者病情不可逆转。因此，在临床中可将尿 mAlb、尿蛋白水平视为疾病诊断以及病程发展检验标准。

在国外的一项研究中针对多个国家超过 3 万名糖尿病患者进行尿 mAlb 检验，结果显示，超过 40% 的患者检验结果为阳性，阳性患者肾功能衰退速度更快，患者 mAlb 减少时衰退速度为 16%，mAlb 稳定时衰退速度为 32%，mAlb 增加时衰退速度为 68%，证明 mAlb 水平与肾功能相关[26]。赵军[27]等人在 2016 年的一项研究中针对 DN 患者组与健康组进行相关研究，结果表明 DN 组患者尿 mAlb 含量显著高于健康组。周红梅[6]等人的检测结果表明 DN 患者尿 mAlb、蛋白尿阳性率分别是 53.3%、13.3%；健康组分别是 16.0%、0.0%，DN 患者尿 mAlb 水平与蛋白尿水平均显著高于健康组，表明检测尿蛋白与尿 mAlb 能够对患者疾病进行诊断，同时也证明尿 mAlb 指标要早于蛋白尿出现，可以将其视为疾病诊断早期指标。吴莉春[28]等人对 138 例患者疾病组与 138 例健康对照组的尿 mAlb、尿蛋白进行检测，结果表

明疾病组尿蛋白、尿 mAlb 显著高于对照组($P < 0.05$), 在其研究中发现, 随着研究组人员病程延长, 尿蛋白、尿 mAlb 水平也会呈现上升趋势。但需注意的是, 样本应该留取 24 h 内尿标本进行测定, 避免因尿蛋白排泄量变异度大而引起结果不准确, 同时可多重复检测几次, 来提高检测准确率, 进而达到其早期诊断价值。另外在路继成[29]等人的调查中显示, DN 患者除了尿 mAlb 水平上升外, 尿 mAlb/尿肌酐水平、血清胱抑素也可能会持续上升, 且一旦患者出现血清胱抑素、尿 mAlb/尿肌酐水平升高则证明患者病情十分严重。在吴敏校[30]等人的研究中以糖尿病尿 mAlb 排泄率是否正常为指标将患者进行分组, 结果显示, 尿 mAlb 排泄率正常组的患者其尿 mAlb/尿肌酐水平为 (1.2 ± 0.4) mg/mmol, 而非正常组患者为 (3.9 ± 1.5) mg/mmol。正常组患者的胱抑素 C 水平显著低于对照组, 表明尿 mAlb 与肌酐的比值及血清胱抑素水平不仅能对患者疾病进行诊断, 同时能够对患者疾病发展过程中肾损伤程度进行监测。因此, 在临床中积极对患者疾病进行诊断, 针对尚未发生尿蛋白患者要及时治疗, 控制患者疾病发展。

此外有相关研究[31]表明, 尿 mAlb 和尿蛋白通常可对 DN 不同阶段进行预示, 若发生尿 mAlb 上升, 则多位于发病的早期, 患者肾脏受损轻微存在可逆性, 若对血糖进行积极控制则预后良好, 若尿蛋白为阳性时, 显示患者肾功能已产生不可逆损坏, 相对于尿蛋白, 检测尿 mAlb 的敏感性则更高, 对前期诊断 DN 的可靠性更高。另外, DN 病程不同时期进行尿 mAlb 检测, 结果显示患者病程与其检测结果间存在关联, 患者病程越长则尿 mAlb 检测值越高, 且阳性率也高, 若患者病程在 20 年以上则患者阳性率可达 100%。另有研究表明肾小球滤过率为早期诊断肾功能是否减退的一个重要指标, 其随着尿 mAlb 排出量的上升而下降, 下降可在尿蛋白出现同时或之后出现[32]。尿 mAlb 不能反映肾功能损伤程度, 但 DN 的发生发展中肾小球滤过率的下降程度可以直接反映肾小球损伤程度, 因此这两个指标一起检测才能更好的诊断肾脏损伤的严重程度[33]。

5. 研究展望

综上所述, DN 对患者健康、生存有着严重的威胁, 早期诊断意义重大。单一对尿蛋白检测通常无法全面、客观地对患者病程和肾脏受损情况进行反映, 而联合检测患者尿 mAlb 与尿蛋白均可对患者是否出现肾脏损坏进行反映, 有利于患者及时发现并进行干预治疗, 临床诊断应用价值较高。需要注意的是尿蛋白敏感性较差一些, 尿 mAlb 作为疾病早期检验、诊断指标, 相比尿蛋白则更具有临床诊断意义, 一旦发现糖尿病患者出现尿 mAlb 要及时予以患者相应的治疗, 控制病情发展, 避免肾脏实质性损伤。此外, 临床中也可结合其他检验指标对患者肾脏功能损伤程度进行评估, 全面了解患者病情, 提升患者治疗效果。总之, 尿 mAlb、尿蛋白在糖尿病肾病疾病检验中的临床应用意义显著, 可为临床的早期诊断与治疗提供参考依据。

基金项目

本文由桂林市研究与技术开发计划项目(20170117-1); 第九二四医院保健专项课题(17BJZ19)提供资助。

参考文献

- [1] 胡金权. 尿蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病肾病检验中的应用[J]. 医疗装备, 2018, 38(5): 46-47.
- [2] 刘兆云, 甘为, 邵东辉, 等. 舒血宁联合前列地尔对糖尿病肾病患者尿微量白蛋白、 α 微球蛋白、 α 巨球蛋白及血清 Hcy 的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(5): 2795-2797.
- [3] 朱维维. 尿蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病肾病检验中的应用分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(4): 126+144.
- [4] 朱丽娇. 尿蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病肾病中的检验价值探讨[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(11): 1556-1557.

- [5] Sovetkina, N.V. and Finagentov, A.V. (2018) Russia Needs the Development of Geriatrics: On the Paper by V.S. Myakotnykh "Age-Associated Pathology and the Place of Geriatrics as a Medical Specialty (Reflections of a Clinician)". *Advances in Gerontology*, **31**, 73-74. <https://doi.org/10.1134/S2079057018030153>
- [6] 周红梅. 糖尿病肾病患者尿蛋白与尿微量蛋白的检验及意义评定[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(16): 177-178.
- [7] 刘艳. 尿蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病肾病检验中的临床应用价值研究[J]. 基层医学论坛, 2019, 23(4): 524-525.
- [8] 王璐璐. 尿蛋白与尿微量蛋白检验用于糖尿病肾病患者价值评定[J]. 糖尿病新世界, 2019, 22(5): 67-68.
- [9] 王力金, 牛晓南, 张龙奎, 等. 尿微量白蛋白、R: 微球蛋白、血清胱抑素 c 联合检测对糖尿病肾病早期诊断与治疗的研究[J]. 糖尿病新世界, 2016, 19(3): 78-79.
- [10] 何彦俐, 王振楠, 杨晓波. 糖尿病肾病的尿蛋白和尿微量白蛋白的检验结果分析[J]. 中外医疗, 2015, 35(23): 70-71.
- [11] 刘芝, 杜玉君, 孟帮柱, 等. 早期糖尿病肾病相关因素分析及其在传统医药临床试验设计中的应用[J]. 中药药理与临床, 2015, 31(1): 224-228.
- [12] 袁洪涛. 进行尿蛋白和尿微量白蛋白(mAlb)检测对早期诊断糖尿病肾病的价值分析[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(24): 12-13.
- [13] 詹雪梅. 微量白蛋白检验在糖尿病肾病诊断中的应用价值及与病程的关系研究[J]. 中国当代医药, 2015(30): 114-116.
- [14] 刘建华. 尿蛋白和尿微量白蛋白在糖尿病肾病检验中的应用分析[J]. 糖尿病新世界, 2015, 18(19): 185-187.
- [15] 李爱琴, 匡霞, 林立平, 等. 2 型糖尿病肾病患者尿脂联素与尿蛋白、血压及血糖的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(20): 3310-3312.
- [16] 刘洪莉. 血清胱抑素 C 与尿微量白蛋白/肌酐比值在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的应用价值[J]. 河南医学研究, 2017(5): 852-853.
- [17] 李应琴, 马静. 糖化血红蛋白达标的 2 型糖尿病患者血糖波动对糖尿病肾病尿微量白蛋白的影响[J]. 新疆医学, 2016, 46(4): 428-430.
- [18] 梁妙芝, 黄诗茵, 潘少霞, 等. 糖化血红蛋白和尿微量白蛋白肌酐比值联合检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的临床研究[J]. 中外医疗, 2018, 37(11): 182-184.
- [19] 周小海, 马华林, 汤杰印. 2 型糖尿病患者 HbA1c 水平与尿蛋白、血脂及肝酶的关系[J]. 湖北科技学院学报: 医学版, 2017, 31(5): 375-377.
- [20] 朱是霞, 倪兆慧. 2 型糖尿病患者微量白蛋白尿的早期检测及治疗新认识[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2011, 12(2): 180-182.
- [21] 王兴宁, 李静, 刘亚栋. 尿微量白蛋白与肌酐比值在 2 型糖尿病早期肾损伤中的应用[J]. 昆明医科大学学报, 2014, 35(9): 144-146.
- [22] 杨秀红, 王新婷, 高春斌, 等. 初诊 2 型糖尿病患者短期胰岛素强化治疗对尿微量白蛋白的影响[J]. 河北医药, 2012, 34(19): 2986-2987.
- [23] 温丽娟. 糖化血红蛋白与尿微量白蛋白对早期糖尿病肾病诊断的价值[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(7): 274-275.
- [24] 唐家玉, 庞土凤, 陈康荣, 等. 四项尿微量蛋白定量检测诊断糖尿病肾病早期的临床研究[J]. 实验与检验医学, 2018, 36(2): 240-243.
- [25] 李艳, 张家明, 卓少贤, 等. 尿液微量蛋白 4 项检测对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 实用检验医师杂志, 2017, 9(3): 156-158.
- [26] Kazakov, M.O., Kazakova, M.A., Vatutina, Y.V., Larina, T.V., Chesalov, Y.A., Gerasimov, E.Y., Prosvirin, I.P., Klimov, O.V. and Noskov, A.S. (2019) Comparative Study of MWCNT and Alumina Supported CoMo Hydrotreating Catalysts Prepared with Citric Acid as Chelating Agent. *Catalysis Today*. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2019.03.051>
- [27] 赵军, 廖蕴惠. 早期糖尿病肾病血清 β 2-微球蛋白、尿微量白蛋白测定的临床意义[J]. 中外医学研究, 2018, 16(20): 57-58.
- [28] 吴莉春, 江峰, 林联韵. 糖尿病早期肾损伤患者尿蛋白与尿微量白蛋白检测结果分析[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(21): 3247-3248.
- [29] 路继成, 任丽霞. 血清胱抑素 C、尿微量白蛋白与尿肌酐比值对糖尿病肾病的诊断价值[J]. 临床合理用药杂志, 2017, 10(20): 97-98.
- [30] 吴敏校, 陈琼, 陈宏斌, 等. 糖尿病早期肾损伤应用尿微量白蛋白/肌酐比值与胱抑素 C 检验的可行性研究[J].

糖尿病新世界, 2017, 20(12): 50-51.

- [31] 李丹. 糖尿病肾病尿蛋白与尿微量白蛋白的检测价值[J]. 医药前沿, 2019, 9(9): 93-94.
- [32] 赵艳利, 张丰姣, 陈景斌. 2型糖尿病患者尿微量白蛋白排泄率与 e-GFR 的关系及相关危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2016, 11(36): 5332-5333.
- [33] 陈亚宁, 姚合斌. 新诊断 2 型糖尿病患者肾小球滤过率相关因素的分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(10): 1685-1687.