

〔文章编号〕 1007-0893(2022)15-0060-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2022.15.018

uTRF、 β 2-MG、KIM-1 检测对慢性肾小球肾炎患者预后评估价值

刘艳菊

(安阳市殷都区人民医院, 河南 安阳 455133)

〔摘要〕 **目的:** 探讨慢性肾小球肾炎患者尿转铁蛋白 (uTRF)、 β 2 微球蛋白 (β 2-MG) 及肾损伤分子 (KIM-1) 对其预后的评估价值。**方法:** 选择 2018 年 3 月至 2020 年 5 月安阳市殷都区人民医院收治慢性肾小球肾炎患者 100 例为观察组, 另选取同期健康体检人员 103 例作为对照组, 再根据病情将患者分为病情缓解或无进展组 78 例和病情恶化组 22 例, 比较观察组与对照组的体质指数 (BMI)、尿酸 (UA)、胱抑素 C (CysC)、微量白蛋白 (mAlb)、血肌酐 (SCr)、肾小球滤过率 (GFR)、uTRF、 β 2-MG、KIM-1 等指标, 并分析观察组患者中各指标的相关性, 计算 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 对慢性肾小球肾炎预后的评估价值。**结果:** 观察组患者 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 水平均高于对照组健康体检者, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 病情缓解或无进展组患者 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 均低于病情恶化组, 差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$); 观察组患者 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 水平与 CysC、mALB、SCr 呈正相关, 与 GFR 呈负相关; uTRF、 β 2-MG、KIM-1 联合检测对慢性肾小球肾炎患者的评估价值最高。**结论:** 慢性肾小球肾炎患者的 uTRF、 β 2-MG 及 KIM-1 会出现升高, 三项指标与患者血清 CysC、mALB、SCr 及 GFR 水平有关, 故可作为慢性肾小球肾炎患者预后的潜在标志物。

〔关键词〕 慢性肾小球肾炎; 尿转铁蛋白; β 2 微球蛋白; 肾损伤分子

〔中图分类号〕 R 692.3⁺1; R 692.6 〔文献标识码〕 B

慢性肾小球肾炎临床起病隐匿, 因此, 寻找有效标志物, 及早诊断、有效评估病情对于慢性肾小球肾炎治疗具有重要临床意义^[1]。尿转铁蛋白 (urinary transferrin, uTRF) 可作为反映肾小球膜屏障功能的标志物^[2]。 β 2 微球蛋白 (β 2-microglobulin, β 2-MG) 正常情况下, 肾近曲小管摄取并降解, 当肾小管受损时, β 2-MG 水平明显增高^[3]。肾损伤分子 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 属于免疫球蛋白基因超家族, 研究表明, 尿液中 KIM-1 水平可反映早期肾损伤的程度, 对早期肾损伤有一定诊断价值^[4]。有关 uTRF、 β 2-MG 及 KIM-1 联合对慢性肾小球肾炎预后评估的研究报道较少, 因此笔者对 uTRF、 β 2-MG 及 KIM-1 评估慢性肾小球肾炎患者预后的价值进行了研究, 以为慢性肾小球肾炎临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2018 年 3 月至 2020 年 5 月安阳市殷都区人民医院收治慢性肾小球肾炎患者 100 例为观察组, 男性 57 例, 女性 43 例, 年龄 18 ~ 52 岁, 平均 (43.10 ± 7.50) 岁,

病程 3 个月 ~ 4 年。纳入标准: (1) 符合《实用内科学》中诊断标准^[5]; (2) 病理检查可见系膜增生、系膜毛细血管及膜性肾炎; (3) 所有患者或其家属知情并同意。排除标准: (1) 急性肾小球肾炎、继发性或遗传性肾炎者; (2) 伴有严重心血管疾病及肝脏原发疾病者; (3) 使用过糖皮质激素或影响免疫调节药物者; (4) 病历资料不全者。另选同期健康体检人员 103 例为对照组, 男性 63 例, 女性 40 例, 年龄 21 ~ 61 岁, 平均 (42.30 ± 7.80) 岁。两组研究对象的性别、年龄等一般资料比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究获得安阳市殷都区人民医院医学伦理委员会批准 (18-0009)。

对观察组患者进行 1 年的随访, 根据改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南^[6], 有 78 例患者病情缓解或无进展 (肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) $\geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), 19 例发展为肾损害早期 ($15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} < \text{GFR} < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), 3 例发展为肾衰竭 ($\text{GFR} \leq 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), 将患者分为病情缓解或无进展组 78 例和病情恶化组 22 例。

〔收稿日期〕 2022-06-14

〔作者简介〕 刘艳菊, 女, 副主任技师, 主要研究方向是医学检验。

1.2 主要试剂与仪器

人 $\beta 2$ -MG 检测试剂盒、人 KIM-1 酶联免疫吸附测定试剂盒均购自 Elabscience 公司，人转铁蛋白检测试剂盒购自芬兰奥林公司。

1.3 研究方法

1.3.1 样品采集及保存 采集受试者晨尿，离心收集上清液，于 -80°C 冰箱保存备用。

1.3.2 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 水平检测 免疫比浊法检测 uTRF 水平，酶联免疫吸附法检测 KIM-1、 $\beta 2$ -MG，按试剂盒说明书进行操作。

1.3.3 评价指标 记录观察对象的体质质量指数 (body mass index, BMI)、尿酸(uric acid, UA)、胱抑素 C(Cystatin C, CysC)、微量白蛋白 (micro-albumin, mAlb)、血肌酐 (serum creatinine, SCr) 等各指标，采用 MDRD 方程估算 GFR。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，采用 Pearson 相关系数分析 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 与临床指标的相关性，采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC) 分析 uTRF、 $\beta 2$ -MG 联合 KIM-1 对早期慢性肾小球肾炎的评估价值， $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象临床指标比较

与对照组健康体检者比较，观察组患者的血清 CysC、mALB、SCr 水平均更高，GFR 更低，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 两组研究对象临床指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BMI/kg · m ²	UA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	CysC/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	mALB/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	SCr/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	GFR/ $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$
对照组	103	24.81 \pm 3.42	305.35 \pm 51.47	0.78 \pm 0.15	21.52 \pm 5.43	69.33 \pm 15.26	106.38 \pm 21.24
观察组	100	24.35 \pm 3.28	316.68 \pm 61.54	1.35 \pm 0.41 ^a	38.28 \pm 6.07 ^a	94.64 \pm 18.52 ^a	83.62 \pm 15.76 ^a

注：BMI 一体质量指数；UA 一尿酸；CysC 一胱抑素 C；mAlb 一微量白蛋白；SCr 一血肌酐；GFR 一肾小球滤过率。与对照组比较，^a $P < 0.05$ 。

2.2 各组研究对象 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 水平比较

观察组患者 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 水平均高于对照组健康体检者，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)；病情缓解或无进展组患者 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 均低于病情恶化组，差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 2。

表 2 各组研究对象 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	uTRF/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	$\beta 2$ -MG/ $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	KIM-1/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$
对照组	103	1.27 \pm 0.43	2.54 \pm 0.65	15.62 \pm 5.78
观察组	100	2.76 \pm 0.85 ^b	4.21 \pm 1.24 ^b	28.34 \pm 7.23 ^b
病情恶化组	22	4.21 \pm 0.93	5.68 \pm 1.31	37.25 \pm 8.53
病情缓解或无进展组	78	2.23 \pm 0.72 ^c	3.75 \pm 1.14 ^c	25.62 \pm 7.54 ^c

注：uTRF 一尿转铁蛋白； $\beta 2$ -MG 一 $\beta 2$ 微球蛋白；KIM-1 一肾损伤分子。与对照组比较，^b $P < 0.05$ ；与病情恶化组比较，^c $P < 0.05$ 。

2.3 观察组患者 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 与临床指标的相关性分析

相关性分析结果显示，观察组患者 uTRF、 $\beta 2$ -MG、

KIM-1 水平与 CysC、mALB、SCr 呈正相关，与 GFR 呈负相关，见表 3。

表 3 观察组患者 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 与临床指标的相关性分析

临床指标	uTRF		$\beta 2$ -MG		KIM-1	
	r	P	r	P	r	P
CysC	0.310	0.010	0.351	0.000	0.501	0.000
mALB	0.408	0.000	0.523	0.000	0.485	0.000
SCr	0.479	0.000	0.433	0.000	0.579	0.000
GFR	-0.412	0.000	-0.571	0.000	-0.439	0.000

注：CysC 一胱抑素 C；mAlb 一微量白蛋白；SCr 一血肌酐；GFR 一肾小球滤过率；uTRF 一尿转铁蛋白； $\beta 2$ -MG 一 $\beta 2$ 微球蛋白；KIM-1 一肾损伤分子。

2.4 uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 对慢性肾小球肾炎患者预后的评估价值

uTRF 曲线下面积为 0.853， $\beta 2$ -MG 为 0.850，KIM-1 为 0.825，uTRF、 $\beta 2$ -MG、KIM-1 联合检测为 0.966，联合检测对慢性肾小球肾炎患者预后的评估价值均高于各指标单独检测，见插页 2 图 1 与表 4。

表 4 ROC 曲线结果

指标	截断值	曲线下面积	95% CI	P	灵敏度/%	特异度/%
uTRF	3.27 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.853	(0.797,0.899)	< 0.001	74.00	83.50
$\beta 2$ -MG	4.35 $\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$	0.850	(0.793,0.896)	< 0.001	75.00	78.64
KIM-1	30.25 $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$	0.825	(0.766,0.875)	< 0.001	78.00	78.64
联合检测	-	0.966	(0.930,0.986)	< 0.001	92.00	89.32

注：ROC 一受试者操作特征曲线；uTRF 一尿转铁蛋白； $\beta 2$ -MG 一 $\beta 2$ 微球蛋白；KIM-1 一肾损伤分子。

3 讨论

慢性肾小球肾炎由病原微生物感染、药物毒性、应激反应等多种因素引起的双侧肾小球弥漫性或局灶性炎症反应。在发病初期通常无明显临床症状，多数患者确诊时有不同程度的肾功能损害，影响患者预后及治疗。因此，对慢性肾小球肾炎的早期诊断显得尤为关键。

早期肾损伤发生时，肾小球基底膜上带负电荷的乙酰硫酸肝素的减少，导致肾小球基底屏障破坏，肾小球通透性增加，转铁蛋白更易通过带负电荷的肾小球滤过膜，导致 uTRF 出现明显增加^[7]。研究表明^[8]，妊娠期高血压疾病肾损害患者 uTRF 水平随着妊娠高血压严重程度的增加而增加。 β 2-MG 在肾功能发生损害时，肾小管重吸收功能下降，尿液 β 2-MG 水平升高^[9]。田晓琴等^[10]研究表明，早期肾损伤组患者尿 KIM-1 水平显著高于单纯糖尿病组患者，且尿 KIM-1 水平与 SCr、CysC、 β 2-MG 等均呈正相关。以上研究提示 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 可能与慢性肾小球肾炎早期肾损伤有关。

CysC、mALB 是常用于诊断肾脏早期损害的灵敏指标^[11]，SCr、GFR 也是临床上常用评价肾功能指标。本研究结果显示，与对照组比较，慢性肾小球肾炎患者血清 CysC、mALB、SCr 水平均显著升高，GFR 显著降低，提示慢性肾小球肾炎患者可能存在肾损伤，相关性分析显示，慢性肾小球肾炎患者 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 水平与 CysC、mALB、SCr 指标呈正相关，与 GFR 呈负相关，提示 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 水平与慢性肾小球肾炎患者的肾损伤严重程度相关。本研究还显示，病情恶化组患者 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 水平显著高于病情缓解或无进展组，提示 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 与慢性肾小球肾炎患者的预后有关，进一步研究发现，慢性肾小球肾炎患者 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 对慢性肾小球肾炎患者病情恶化均有一定评估价值，但灵敏度与特异度均不高，三者联合检测慢性肾小球肾炎患者病情恶化曲线下面积为 0.966，灵敏度为 92.00%，特异度为 89.32%，效能显著高于三者单独检测，提示 uTRF、 β 2-MG、KIM-1 对于慢性肾小球肾炎预后有一定价值，可能作为慢性肾小球肾炎患者病情恶化的潜在标志物。

综上所述，慢性肾小球肾炎患者的 uTRF、 β 2-MG 及 KIM-1 会出现升高，三项指标与患者血清 CysC、mALB、SCr 及 GFR 水平有关，故可能作为慢性肾小球肾炎患者预后的潜在标志物。但由于本研究临床样本量较少，仍需扩大样本量及更为客观观察指标做进一步验证。

〔参考文献〕

- (1) Sakthirajan R, Dhanapriya J, Nagarajan M, et al. Crescentic infection related glomerulonephritis in adult and its outcome (J). Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018, 29(3): 623-629.
- (2) 任志龙, 张璐, 刘杰, 等. 转铁蛋白和尿微量蛋白应用于慢性肾小球肾炎早期诊断的临床应用价值 (J). 河北医学, 2016, 22(12): 1987-1989.
- (3) Barton KT, Kakajiwala A, Dietzen DJ, et al. Using the newer kidney disease: improving global outcomes criteria, beta-2-microglobulin levels associate with severity of acute kidney injury (J). Clin Kidney J, 2018, 11(6): 797-802.
- (4) 赵海霞, 赵静, 李洁, 等. 尿 NGAL, NAG 及 KIM-1 联合检测在老年急性肾损伤早期诊断中的价值 (J). 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(2): 285-289.
- (5) 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学 (M). 14 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 2153-2157.
- (6) 美国改善全球肾脏病预后组织. KDIGO 慢性肾脏病评价及管理临床实践指南 (M). 北京: 人民卫生出版社, 2014.
- (7) 周西豫. 肾益康胶囊联合氯沙坦钾治疗慢性肾炎的疗效 (J). 实用临床医药杂志, 2020, 24(17): 130-132.
- (8) 石秀祯, 李琴, 罗琼, 等. 血清细胞因子和尿液微量白蛋白对慢性肾小球肾炎病情发展的作用 (J). 中国临床医生杂志, 2020, 48(3): 305-308.
- (9) 刘琳, 李林英, 潘柏莉, 等. 尿液 α 1-MG 联合血清 β 2-MG、Cys-C 检测在慢性肾小球肾炎早期诊断中的价值 (J). 检验医学与临床, 2018, 15(22): 3408-3410.
- (10) 田晓琴, 秦迎雪, 王晓光, 等. 尿 KIM-1、MCP-1 联合 Um Alb/Ucr 在糖尿病早期肾损伤中的诊断价值 (J). 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(5): 852-856.
- (11) 赖科峰, 陈柳青, 连炬飞, 等. 联合检测尿 mALB, 血清 β 2-MG 和 CysC 对诊断妊娠期高血压疾病早期肾损伤的意义 (J). 检验医学与临床, 2019, 16(13): 1894-1896.