

## · 学术交流 ·

## 肝豆状核变性患者肾脏损害的判断指标的研究

吴君霞, 何志超, 王训, 杨任民

**【摘要】 目的** 探讨肝豆状核变性(HLD)患者肾脏损害的判断指标。**方法** 分别检测 168 例 HLD 患者(HLD 组)和 40 名正常对照者(正常对照组)尿液中 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、α1-微球蛋白(α1-MG)、β2-微球蛋白(β2-MG)、谷胱甘肽 S- 转移酶(GSTs)、微量白蛋白(mAlb)的水平 and 血清胱抑素 C(Cys C)、血清转化生长因子 β1(TGF-β1)、血清Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、血清Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)的水平。对两组的检测结果进行比较,建立受试者工作特征曲线并分析各项指标曲线下面积(AUC)。**结果** HLD 组患者尿液 NAG、RBP、α1-MG、β2-MG、GSTs、mAlb 水平和血清 Cys C、TGF-β1、PCⅢ、Ⅳ-C 水平均显著高于正常对照组( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。RBP 的 AUC(0.983)最大,其次是 Cys C(0.974)、Ⅳ-C(0.938)、PCⅢ(0.929)、β2-MG(0.811)、NAG(0.783)、GSTs(0.763)、TGF-β1(0.69)和 α1-MG(0.635),mAlb 的 AUC 最小(0.602)。**结论** 尿液 RBP 水平和血清 Cys C、Ⅳ-C、PCⅢ水平是反映 HLD 患者肾脏损害较为全面且准确性较高的指标。

**【关键词】** 肝豆状核变性; 肾脏损害; 视黄醇结合蛋白; 血清胱抑素 C; Ⅲ型前胶原; Ⅳ型胶原

**【中图分类号】** R742.4

**【文献标识码】** A

**【文章编号】** 1004-1648(2014)02-0125-03

**Study on the judgment indexes of kidney damage in patients with hepatolenticular degeneration** WU Jun-xia, HE Zhi-chao, WANG Xun, et al. Department of Clinical Laboratories, the Affiliated Hospital of Institute of Neurology, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230031, China

**Abstract: Objective** To investigate the judgment indexes of kidney damage in patients with hepatolenticular degeneration (HLD). **Methods** The urinary levels of N-acetyl-β-D-glucosaminidase (NAG), retinol-binding protein (RBP), α1-microglobulin (α1-MG), β2-microglobulin (β2-MG), glutathione S-transferase (GSTs), microalbumin (mAlb) and the levels of serum cystatin C (Cys C), serum transforming growth factor β1 (TGF-β1), serum procollagen Ⅲ (PC Ⅲ) and serum Ⅳ collagen (Ⅳ-C) in 168 HLD patients (HLD group) and 40 normal controls (normal control group) were detected, respectively. The results of the two groups were compared, and the receiver operating characteristic curve was established to analyze the area under the receiver operating characteristic curve (AUC) of those indicators. **Results** The urinary levels of NAG, RBP, α1-MG, β2-MG, GSTs, mAlb and serum levels of Cys C, TGF-β1, PC Ⅲ, Ⅳ-C in HLD group were significantly higher than those in normal control group ( $P < 0.05 - 0.01$ ). The AUC of RBP (0.983) was the largest, followed by the Cys C (0.974), Ⅳ-C (0.938), PC Ⅲ (0.929), β2-MG (0.811), NAG (0.783), GSTs (0.763), TGF-β1 (0.69) and α1-MG (0.635), while the AUC of mAlb (0.602) was the smallest. **Conclusion** The urinary level of RBP and the serum levels of Cys C, Ⅳ-C, PC Ⅲ are the comprehensive and accurate indicators of HLD patients to reflect the kidney damage.

**Key words:** hepatolenticular degeneration; kidney damage; retinol-binding protein; serum cystatin C; Ⅲ procollagen; Ⅳ collagen

肝豆状核变性(HLD)是 13q 基因 ATP7B 酶功能缺陷引起的一种铜代谢障碍疾病,其肾组织的铜含量比正常人高 10 ~ 20 倍<sup>[1]</sup>。HLD 患者临床以肾损害为首发症状的少见,但 42.9% 的 HLD 患者 B 超检查可发现肾脏皮质回声增粗、增强。反映肾脏损害的指标较多,为了筛选出反映 HLD 患者肾脏损害的最佳指标,本研究对 168 例 HLD 患者的肾小管损害相关

指标尿液 N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、视黄醇结合蛋白(RBP)、α1-微球蛋白(α1-MG)、β2-微球蛋白(β2-MG)、谷胱甘肽 S- 转移酶(GSTs)水平,以及肾小球损害相关指标血清胱抑素 C(Cys C)、尿液微量白蛋白(mAlb)水平,肾脏纤维化相关指标血清转化生长因子 β1(TGF-β1)、Ⅲ型前胶原(PCⅢ)、Ⅳ型胶原(Ⅳ-C)水平进行检测,现报告如下。

## 1 对象与方法

1.1 对象 (1)HLD 组:系 2009 年 3 月 ~ 2011 年

基金项目:安徽医学院基金(2009LC3-004)

作者单位:230031 合肥,安徽中医药大学神经病学研究所附属医院检验科(吴君霞,何志超),神经内科(王训,杨任民)

10月在本院住院的HLD患者168例,男103例,女65例;年龄11~48岁,平均(23.4±8.6)岁;病程1~31年,平均(12.5±6.2)年。均符合HLD的诊断标准<sup>[2]</sup>:排除其他肝胆疾病并至少符合下述表现中的3项:①肝病表现;②神经系统表现;③角膜K-F环(+);④排除其他原因的血清铜、铜蓝蛋白和铜氧化酶活力降低;⑤驱铜治疗前24h尿铜含量>100 μg和(或)青霉胺驱铜试验(+).(2)正常对照组:系同期本院健康体检者40人,其中男20人,女20人;年龄22~50岁,平均(36.2±9.7)岁。排除炎症和病毒感染,以及血清甲型肝炎病毒抗体、乙型肝炎病毒7项、丙型肝炎病毒抗体、尿常规检查异常者。两组性别、年龄的差异无统计学意义,具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及检测 正常对照组于体检日、HLD组于入院后次日早晨空腹抽取静脉血5 ml,留取中段尿5 ml。采用免疫比浊法用全自动生化分析仪(日立7020)检测尿液NAG、RBP、α1-MG、β2-MG、mAlb水平和血清Cys C水平,其中RBP试剂盒由浙江宁波美康生物科技有限公司生产,其他试剂盒由浙江伊利康公司生产。用半自动生化分析仪(BT-224,意大利BIOTECNICA公司)采用酶法检测尿液GSTs水平,试剂盒由南京建成生物工程研究所生产。采用化学发光法检测血清PCⅢ和Ⅳ-C水平,试剂盒和检测仪器均由河南郑州安图公司生产。采用酶联免疫

吸附法用酶标仪(芬兰Wellscan MK3)检测血清TGF-β1水平,试剂盒由R&D systems公司生产。

1.2.2 统计学方法 运用SPSS 13.0分析软件,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。正态分布数据采用均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,用独立样本 $t$ 检验进行分析;偏态分布数据采用中位数(M)和百分位数法(P2.5~P97.5)表示范围,用非参数检验中的多个独立样本检验进行分析。建立受试者工作特征曲线并分析各项指标的曲线下面积(AUC)。

2 结果

2.1 两组肾小管损害相关指标的比较 见表1。HLD组患者尿液NAG、RBP、α1-MG、β2-MG和GSTs水平均显著高于正常对照组( $P<0.05\sim0.01$ )。

2.2 两组肾小球损害相关指标的比较 见表2。HLD患者血清Cys C和尿液mAlb水平均显著高于正常对照组( $P<0.05\sim0.01$ )。

2.3 两组肾脏纤维化相关指标的比较 见表2。HLD患者血清TGF-β1、PCⅢ和Ⅳ-C水平均显著高于正常对照组(均 $P<0.01$ )。

2.4 各项肾脏损害相关指标AUC的比较 RBP的AUC(0.983)最大,其次是Cys C(0.974)、Ⅳ-C(0.938)、PCⅢ(0.929)、β2-MG(0.811)、NAG(0.783)、GSTs(0.763)、TGF-β1(0.69)和α1-MG(0.635),mAlb的AUC最小(0.602)。

表1 两组肾小管损害相关指标的比较( $\bar{x} \pm s, M, P2.5 \sim P97.5$ )

| 组别    | 例数  | NAG (U/L)          | RBP (mg/L)    | α1-MG (mg/L)      | β2-MG (mg/L)   | GSTs (U/ml)   |
|-------|-----|--------------------|---------------|-------------------|----------------|---------------|
| HLD组  | 168 | 11.3(1.70~60.43)** | 23.61±14.66** | 10.8(4.49~73.04)* | 1.0(0~17.78)** | 14.78±10.84** |
| 正常对照组 | 40  | 4.7(0.11~19.87)    | 0.31±0.96     | 8.3(5.78~48.48)   | 0.0(0~3.93)    | 6.48±4.27     |

注:与正常对照组比较\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

表2 两组肾小球损害相关指标和肾脏纤维化相关指标的比较( $\bar{x} \pm s, M, P2.5 \sim P97.5$ )

| 组别    | 例数  | 肾小球损害相关指标    |                 | 肾脏纤维化相关指标             |              |                      |
|-------|-----|--------------|-----------------|-----------------------|--------------|----------------------|
|       |     | Cys C (mg/L) | mAlb (mg/L)     | TGF-β1 (ng/L)         | PCⅢ (μg/L)   | Ⅳ-C (μg/L)           |
| HLD组  | 168 | 1.26±0.26**  | 8.5(0~182.20)*  | 43.30(16.33~366.82)** | 16.82±7.29** | 52.97(8.98~185.61)** |
| 正常对照组 | 40  | 0.69±0.13    | 4.0(0.03~36.85) | 23.20(15.67~280.49)   | 8.60±1.88    | 13.00(3.04~40.73)    |

注:与正常对照组比较\* $P<0.05$ ,\*\* $P<0.01$

3 讨论

在反映肾小管损害的指标中NAG是大分子糖蛋白,当肾小管结构受损时NAG由细胞内释放至肾小管中,尿中NAG升高,因此其是肾小管结构损害的敏感指标<sup>[3]</sup>。GSTs是一种在近曲小管和远曲小管表达的可溶性细胞溶质酶,在各类肾脏损伤时均升高<sup>[4]</sup>。RBP、α1-MG和β2-MG是低分子蛋白,游离型RBP、游离型α1-MG和β2-MG被肾小球滤出后,几乎全部被肾小管上皮细胞重吸收,是反映早期肾小管重吸收

功能损害的敏感指标<sup>[5]</sup>。因此本研究选取NAG、RBP、α1-MG、β2-MG和GSTs五项指标来观察HLD患者肾小管的损害状况。血清胱抑素C(Cys C)是小分子蛋白,是理想的反映肾小球滤过率的标志物<sup>[6]</sup>。尿液中微量白蛋白(mAlb)是中等分子蛋白,正常情况下不能通过肾小球滤过膜,是早期肾损伤的敏感指标。因此选择Cys C和mAlb来反映肾小球的损害。肾脏微环境改变导致各种正常及异常细胞外基质(ECM)在肾小球及肾间质过度堆积<sup>[7]</sup>,从而引起肾脏纤维化。ECM包括I、Ⅱ、Ⅲ型胶原、Ⅳ-C、纤维连

接蛋白和层连蛋白。PCⅢ是Ⅲ型胶原的前体。TGF- $\beta$ 1 是一种调节细胞生长和分化的多肽,能促进细胞基质合成,抑制基质降解,促进局部基质沉积<sup>[8]</sup>,在肾纤维化中起核心作用<sup>[9]</sup>。因此选取 TGF- $\beta$ 1、PCⅢ和Ⅳ-C 来反映肾脏的纤维化。本研究结果显示,HLD 组患者尿液 NAG、RBP、 $\alpha$ 1-MG、 $\beta$ 2-MG、GSTs、mAlb 水平和血清 Cys C、TGF- $\beta$ 1、PCⅢ、Ⅳ-C 水平均显著高于正常对照组( $P < 0.05 \sim 0.01$ )。表明虽然绝大多数 HLD 患者缺乏肾脏损害的临床症状,但事实上已经有肾脏功能的损害。

工作特征曲线是以真阳性率(灵敏度)为纵坐标,假阳性率(1-特异性)为横坐标绘制的曲线。AUC 越接近 1,说明该项目诊断效果越好,AUC  $> 0.9$  以上时诊断有较高的准确性。本研究通过对上述各项指标的 AUC 比较发现,上述各项指标对 HLD 患者肾脏损害的诊断价值从高到低依次为 RBP、Cys C、Ⅳ-C、PCⅢ、 $\beta$ 2-MG、NAG、GSTs、TGF- $\beta$ 1、 $\alpha$ 1-MG 和 mAlb。同时,RBP、Cys C、Ⅳ-C 和 PCⅢ的 AUC 均  $> 0.9$ ,说明这 4 个指标对 HLD 患者肾脏损害的诊断的准确性较高,并且能反映肾小管损害、肾小球损害和肾脏纤维化。

HLD 肾脏损伤的原因与铜代谢紊乱有关,同时在排铜治疗过程中排铜药物也对肾脏有毒性。由于我国 HLD 的发病率高于西方国家<sup>[10]</sup>,且好发于儿童和青少年,患者需终生服用排铜药物治疗<sup>[2]</sup>。因此,监测尿 RBP、血 Cys C、Ⅳ-C 和 PCⅢ水平,对早发现

HLD 患者的肾脏功能损害,及时治疗非常重要。

#### [参考文献]

- [1] 金珊,方向,鲍远程,等.以肾脏损害为主要发病表现的 Wilson 病特点分析[J]. 中医临床杂志, 2010, 22: 1005.
- [2] 杨任民. 肝豆状核变性[M]. 合肥:安徽科技出版社, 1995. 77 ~ 310.
- [3] Mohammadi-Karakani A, Asgarzadeh-Haghighi S, Ghazi-Khansari 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.
- [4] 魏红,马卓娅,焦洋,等. 难治性肾病综合征患者谷胱甘肽硫转移酶活性和基因多态性研究[J]. 中国医院药学杂志, 2010, 30: 132.
- [5] D'Amico G, Bazzi C. Urinary protein and enzyme excretion as markers of tubular damage[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2003, 12: 639.
- [6] Gokkusu CA, Ozden TH, Gul H, et al. Relationship between plasma Cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and Tx-transplant patients[J]. Clin Biochem, 2004, 37: 94.
- [7] 张亮,刘玉强,李远,等. 梗阻性肾病肾纤维化与血清中Ⅲ型胶原变化的相关性研究[J]. 山东大学学报, 2009, 47: 29.
- [8] Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of the glomerular capillary wall toward the center of disease: Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy[J]. Diabetes, 2005, 54: 1626.
- [9] 卢建义. 原发性高血压肾病患者血清 TGF- $\beta$ 1、APN 和尿 Alb 检测的临床价值[J]. 放射免疫学杂志, 2011, 24: 527.
- [10] 饶晓,程楠,叶群荣,等. 青霉胺激发试验应用于肝豆状核变性早期诊断的研究进展[J]. 安徽医学, 2011, 32: 676.

(收稿日期 2013-03-18 修回日期 2013-08-01)

## · 医学名词翻译 ·

### 关于缺血性脑卒中病因学分类中 SSS-TOAST 的概念及翻译

杨任民

近来在阅读有关缺血性脑卒中病因学分类系统的文献时,发现其中大多将分类系统之一的 SSS-TOAST (STOP stroke study-TOAST) 分型翻译为“停止卒中研究 TOAST 系统”,使人难以理解,其并没有将 SSS-TOAST 的概念及确切意思翻译出来。为避免对 SSS-TOAST 的误解及其在科研论文中的错误表述,特对其概念及翻译进行探讨。SSS-TOAST 分型是 2005 年美国的 Hakan 基于 Screening Technology and Outcome Project in stroke (STOP stroke) study (北京协和医院,高山),即前瞻性影像学检查与卒中预后项目的研究对 TOAST 分型进行改良的分型<sup>[1]</sup>。SSS-TOAST 中的 SSS 是 STOP stroke study 的英文

缩写,但这里的 STOP 并非 stop(停止),而是“Screening Technology and Outcome Project”的缩写。故将 SSS-TOAST (Screening technology and outcome project in stroke study-TOAST) 译为“停止卒中研究 TOAST 系统”不能反映出原文的含义;是否可将 SSS-TOAST 分型翻译为“卒中影像学检查与预后研究 TOAST”分型。

#### [参考文献]

- [1] Smith WS, Lev MH, English JD, et al. Significance of large vessel intracranial occlusion causing acute ischemic stroke and TIA [J]. Stroke, 2009, 40: 3834.

(收稿日期 2014-02-11)

作者单位: 230061 合肥,安徽中医药大学神经病学研究所附属医院

# 肝豆状核变性患者肾脏损害的判断指标的研究

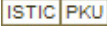
作者：

吴君霞，何志超，王训，杨任民

作者单位：

吴君霞, 何志超(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院检验科, 合肥, 230031), 王训, 杨任民(安徽中医药大学神经病学研究所附属医院神经内科, 合肥, 230031)

刊名：

临床神经病学杂志 

英文刊名：

Journal of Clinical Neurology

年, 卷(期)：

2014, 27(2)

本文链接：[http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_lcsjbxzz201402018.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_lcsjbxzz201402018.aspx)