文章编号:1000-5404(2009)11-1109-03

论著

4种尿微量蛋白在儿童自身免疫性甲状腺疾病早期肾损害诊断中的意义

罗雁红,雷培芸,熊 丰,朱 岷,王栋刚,杨渝生 (重庆医科大学附属儿童医院内分泌科,重庆 400014)

摘 要:目的 探讨尿白蛋白(albumin,ALB)、尿Tamn-Horsfal蛋白(Tamn-Horsfal protein,THP)、尿免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG)、尿β_2微球蛋白(β_2-microgiobulin,β_2MG)对儿童自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease,AITD)早期肾损害诊断中的意义。**方法** 检测93例AITD患儿(包括45例甲状腺功能亢进患儿和48例慢性甲状腺炎患儿)尿ALB、THP、IgG、β_2MG水平,并与35例单纯性甲状腺肿及33例正常健康儿童进行比较。**结果** 慢性甲状腺炎组患儿尿IgG均显著高于单纯性甲状腺肿组及正常对照组($P<0.05$);慢性甲状腺炎组尿ALB明显高于单纯性甲状腺肿组及正常对照组($P<0.05$);AITD患儿及单纯性甲状腺肿组患儿尿β_2MG均明显高于正常对照组($P<0.05$);AITD患儿及单纯性甲状腺肿组患儿尿THP均高于正常对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 尿ALB、THP、IgG、β_2MG是诊断AITD早期肾损害诊断中的有效指标。

关键词:自身免疫性甲状腺疾病;白蛋白;Tamn-Horsfal蛋白;免疫球蛋白G;β_2微球蛋白
中图法分类号:R446.12;R692;R725.81 **文献标识码**:A

Value of four urinary trace proteins in the diagnosis of early renal impairment caused by autoimmune thyroid disease

LUO Yan-hong, LEI Pei-yun, XIONG Feng, ZHU Min, WANG Dong-gang, YANG Yu-sheng (Department of Endocrine, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of urinary albumin (ALB), Tamn-Horsfal protein (THP), immunoglobulin G (IgG) and urinary β_2-microgiobulin (β_2MG) in the diagnosis of early renal impairment in autoimmune thyroid disease. Methods Concentrations of urinary ALB, THP, IgG and β_2MG were measured in 33 healthy controls, 35 patients with simple goiter and 93 patients with autoimmune thyroid disease-related nephropathy (include 45 patients with hyperthyroidism and 48 patients with chronic lymphocytic thyroiditis). Results The urinary IgG levels in patients with chronic lymphocytic thyroiditis were significantly increased compared with both healthy controls and the patients with simple goiter ($P<0.05$), while the urinary ALB concentrations in patients with chronic lymphocytic thyroiditis was higher than in patients with simple goiter and in the healthy controls ($P<0.05$). Compared with healthy controls, the patients with autoimmune thyroid disease nephropathy and simple goiter had a significant higher level of β_2MG ($P<0.05$) and showed a trend towards increased urinary THP ($P>0.05$). Conclusion Urinary ALB, THP, IgG and β_2MG are valuable markersin the diagnosis of early renal impairment caused by autoimmune thyroid disease.

Key words: autoimmune thyroid disease; albumin; Tamn-Horsfal protein; immunoglobulin G; β_2-microgiobulin

自身免疫性甲状腺疾病(autoimmune thyroid disease,AITD)包括甲状腺功能亢进症(Graves病)、慢性甲状腺炎等。AITD与肾损害的关系近年来受到临床的重视,可以发生甲状腺抗原介导免疫复合物性肾炎或肾病,称为AITD相关性肾病,可表现少许蛋白尿,进而出现肾病综合征,最后可致不可逆肾损害,该病越早期诊治,预后越好[1]。4种尿微量蛋白,即尿白蛋白(albumin,ALB)、尿Tamn-Horsfal蛋白(Tamn-Horsfal protein,THP)、尿免疫球蛋白G(immunoglobulin G,IgG)、尿β_2微球蛋白(β_2-microgiobulin,β_2MG),对常规检测难以发现的早期肾脏损害,上述指标已有异常。本研究通过检测4种尿微量蛋白及检测肾功能指标、甲状腺功能指标,旨在探讨4种尿微量蛋白在AITD患者早期肾损害诊断中的意义。

作者简介:罗雁红,女,四川省资中县人,硕士,主治医师,讲师,主要从事儿童甲状腺疾病方面的研究。E-mail:hjfdyx983@163.com

收稿日期:2008-11-15;修回日期:2009-01-10

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择在我科诊治的AITD患儿Graves病45例,男性13例,女性32例,年龄(6.0±1.1)岁,平均疗程1年;慢性甲状腺炎48例,男性13例,女性35例,年龄(5.0±1.3)岁,平均疗程1.5年。单纯性甲状腺肿35例,男性12例,女性23例,年龄(5.0±0.9)岁。Graves病、慢性甲状腺炎、单纯性甲状腺肿诊断根据《诸福棠实用儿科学》(第七版)诊断标准[2],诊断均符合甲状腺疾病国际分类标准,并排除合并肾脏及其他泌尿系统疾病、糖尿病及其他免疫性疾病。正常对照组为正常健康同龄体检者33例,男性10例,女性23例,年龄(5.0±0.8)岁,均无心、肝、肾等脏器疫病和自身免疫性疾病。4组性别、年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 标本采集

弃晨尿,计时,1 h后收集全尿,2 h内立即送检4种尿微量蛋白,同时抽血查甲状腺功能指标T_3、T_4、TSH、TGAb、TMAb,肾功能指标BUN、SCr、12 h尿Addis计数、24 h尿蛋白定量,并同日做尿常规。

1.3 方法

放射免疫法测定,尿ALB、THP、IgG由原子高科股份有限公司提供药盒,尿β_2MG由深圳达尔文生物工程技术有限公司提供药盒,T_3、T_4、TSH、TGAb、TMAb由北京原子能研究所提供药盒。脲酶紫外速率法测定BUN,苦味酸法测定SCr,手工镜检尿常规、12 h尿Addis计数,终点法测定24 h尿蛋白定量。

1.4 统计学处理

采用SPSS 10.0统计软件对计量资料进行F检验和q检验。

2 结果

2.1 4种尿微量蛋白检测结果

尿β_2MG Graves组、慢性甲状腺炎组、单纯性甲状腺肿组与正常对照组比较均升高,差异有统计学意义($P<0.05$),其中Graves组>慢性甲状腺炎组>单纯性甲状腺肿组,但3组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

尿THP Graves组、慢性甲状腺炎组、单纯性甲状腺肿组与正常对照组比较均有升高,但各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$),其中慢性甲状腺炎组>Craves组>单纯性甲状腺肿组>正常对照组。

尿IgG Graves组、慢性甲状腺炎组与正常对照组、单纯性甲状腺肿组比较均升高,慢性甲状腺炎组与正常对照组、单纯性甲状腺肿组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),与Graves组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),Graves组与正常对照组及单纯性甲状腺肿组比较有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$)。

尿ALB慢性甲状腺炎组较正常对照组及单纯性甲状腺肿组均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),Graves组与正常对照组及单纯性甲状腺肿组比较也有所升高,但差异无统计学意义($P>0.05$),单纯性甲状腺肿组与正常对照组比较仅轻度升高,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表1。

表1 各组间4种尿微量蛋白的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	β_2MG(μg/h)	THP(mg/24 h)	IgG(mg/L)	ALB(mg/L)
正常对照组	4.23±2.02	22.91±5.13	3.59±1.75	3.76±1.82
单纯性甲状腺肿组	7.26±3.25[a]	27.92±11.15	3.37±1.39	6.15±2.91
Graves组	8.99±3.23[a]	28.06±10.68	10.50±5.69	59.69±13.93
慢性甲状腺炎组	8.19±1.83[a]	28.94±13.39	14.10±6.68[ab]	75.13±16.68[ab]

a:$P<0.05$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与单纯性甲状腺肿组比较

2.2 甲状腺功能检测结果

T_3、T_4在Graves组较慢性甲状腺炎组、单纯性甲状腺肿组、正常对照组明显升高($P<0.05$),Graves组患儿平均疗程1年,有初发及治疗不正规而症状控制不好的患儿及症状已经控制好的患儿,而慢性甲状腺炎组与单纯性甲状腺肿组及正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$);TSH在慢性甲状腺炎组较单纯性甲状腺肿组、Graves组及正常对照组明显升高($P<0.05$),慢性甲状腺炎组患儿平均疗程1.5年,有初发及治疗不正规而症状控制不好的患儿及症状已经控制好的患儿,Graves组与单纯性甲状腺肿组及正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

慢性甲状腺炎组与单纯性甲状腺肿组及正常对照组比较TGAb、TMAb均明显升高($P<0.05$),Graves组与单纯性甲状腺肿组及正常对照组比较TGAb、TMAb均明显升高($P<0.05$),慢性甲状腺炎组与Graves组之间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表2)。

表2 各组甲状腺功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	T_3(nmol/L)	T_4(nmol/L)	TSH(μIU/ml)	TGAb	TMAb
正常对照组	3.09±0.93	153.70±36.53	4.79±1.55	0.02±0.01	0.04±0.02
单纯性甲状腺肿组	3.16±1.01	161.58±39.30	4.61±1.65	0.03±0.01	0.05±0.02
Graves组	6.12±2.93[abc]	255.91±78.52[abc]	4.16±2.86[c]	0.35±0.21[ab]	0.31±0.21[ab]
慢性甲状腺炎组	2.37±0.83	133.22±53.56	12.72±5.31[ab]	0.32±0.25[ab]	0.35±0.23[ab]

a:$P<0.05$,与正常对照组比较;b:$P<0.05$,与单纯性甲状腺肿组比较;c:$P<0.05$,与慢性甲状腺炎组比较

2.3 尿常规检测结果

慢性甲状腺炎组、Graves组、单纯性甲状腺肿组及正常对照组患儿的尿常规检测均无异常发现。

2.4 肾功能指标检测结果

慢性甲状腺炎组、Graves组、单纯性甲状腺肿组及正常对照组患儿的BUN、SCr、24 h尿蛋白定量、12 h尿Addis计数的红细胞数均在正常范围,且各组间比较差异无统计学意义($P>0.05$,表3)。

表3 各组肾功能指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	SCr (mmol/L)	12 h尿Addis计数(U/12 h)	24 h尿蛋白定量(g/24 h)
正常对照组	3.69±0.73	33.75±5.53	31.39±3.85	0.06±0.02
单纯性甲状腺肿组	3.36±0.91	29.57±6.30	28.65±3.65	0.05±0.01
Graves组	3.22±0.95	35.93±6.53	35.56±3.96	0.06±0.01
慢性甲状腺炎组	4.12±0.89	31.29±5.56	32.82±4.31	0.08±0.03

3　讨论

甲状腺作为人体最大的内分泌腺体,分泌的甲状腺激素在体内调节机体生长、发育、新陈代谢等,对心脏、肌肉、肾脏、脑等各种器官和组织都有影响。在肾脏方面,甲状腺素不仅对肾脏的生长发育起到促进作用,而且对维持正常肾功能也具有重要作用。甲状腺疾病是临床上一种常见的内分泌病,其病理过程中常合并包括肾脏在内的多个系统的病理、生理改变。AITD 包括 Graves 病、慢性甲状腺炎等,当出现蛋白尿等肾病综合征表现时,称为 AITD 相关性肾病[3]。AITD 发生蛋白尿的概率为 11% ~40%[4]。以膜性肾病最常见,也可有系膜增生性肾炎、膜增生性肾炎、局灶节段性肾小球硬化等[5],并可发展到肾功能衰竭甚至死亡[6],也可以表现为微小病变型肾病综合征并肾功能衰竭[7]。一个慢性疾病,有时可能在临床上出现症状时,肾脏损害已经是不可逆改变。故早期发现、早期干预治疗是十分重要的。

尿 β_2MG 由肾小球滤过,并经近端肾小管重吸收,尿 THP 蛋白,则由远端肾小管分泌,两者分别反映近、远端肾小管功能,尿液中这些物质增加,往往提示肾小管病变或损害,可视为肾小管的标志蛋白[8]。尿 ALB 与尿 lgG 系肾小球滤过的 2 种高分子微量蛋白,其尿中增加表示肾小球有不同程度的通透性损害,是肾小球损伤的标志蛋白。对常规检测难以发现的早期肾脏损害,上述指标已有异常[9],故可作为肾脏早期损伤的指标。

本研究表明在 4 组儿童常规检测尿常规、12 h 尿 Addis 计数、24 h 尿蛋白定量、BUN、SCr 均无任何异常情况下,Graves 组、慢性甲状腺炎组、单纯甲状腺肿组尿 β_2MG 均有明显升高($P<0.05$),以 Graves 组最明显。Graves 组、慢性甲状腺炎组尿 THP 均升高,但与正常对照组及单纯甲状腺肿组比较差异无统计学意义($P>0.05$),可能与例数太少有关。慢性甲状腺炎组尿 ALB 与尿 lgG 与正常对照组及单纯甲状腺肿组比较均明显升高($P<0.05$)。Graves 组尿 ALB 与尿 lgG 与正常对照组及单纯甲状腺肿组比较也均升高,但差异无统计学意义($P>0.05$),可能与例数太少有关。说明 Graves 组、慢性甲状腺炎组均有不同程度早期肾损害,单纯甲状腺肿组部分指标稍升高,肾损害不明显,但已有部分改变,可能与单纯甲状腺肿组甲状腺激素代谢生化已有轻度异常有关。

AITD 的发病机制不清,但多数人认为可能与免疫损害有关[10],包含细胞与体液免疫机制。AITD 体内有多种抗体(TGAb、TMAb 等),此外还可发现血清存在抗原和循环免疫复合物,故其导致的肾脏病变又被称为甲状腺抗原介导的免疫复合物肾炎。其发生机制是甲状腺球蛋白及微粒体抗原在肾小球基底膜上、膜外沉积致原位免疫复合物形成,部分可能有循环免疫复合物机制参与。本研究慢性甲状腺炎组及 Graves 组 TGAb、TMAb 均明显高于正常对照组及单纯甲状腺肿组($P<0.05$),与上述机制相符。此外,甲状腺本身功能异常也可引起肾损害[4],本研究 Graves 组 T_3、T_4 升高,慢性甲状腺炎组 TSH 升高,T_3、T_4降低均支持这一观点。最后,丙基硫氧嘧啶等抗甲状腺药物本身也可导致自身免疫性血管炎,而引起肾损害[11]。

综上所述,4 种尿微量蛋白的检查,可用于 AITD 早期肾损害的诊断,从而早期干预治疗,阻止肾损害进一步加重为不可逆的改变,具有十分重要的临床意义。

参考文献:

[1] 赵爱国,李　颖,夏　天,等. 自身免疫性甲状腺疾病相关肾病二例[J]. 天津医药,2007,35(11): 864 -865.

[2] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002:1999 -2011.

[3] Agras P I, Kinik S T, Cengiz N, *et al*. Autoimmune thyroiditis with associated proteinuria: report of two patients[J]. J Pediatr Endocrinol Metab,2005,18(3):319 -322.

[4] 黄颂敏,赵安菊. 甲状腺疾病相关肾损害[J]. 中国实用内科杂志,2006, 26(3):325 -328.

[5] 卢溪蕊,帅国华. 自身免疫性甲状腺疾病肾损害临床分析[J]. 浙江临床医学,2001,3(11):821 -822.

[6] Mansfield C S, Mooney C T. Lymphocytic-plasmacytic thyroiditis and glomerulonephritis in a boxer[J]. J Small Anim Pract,2006,47(7): 396 -399.

[7] Iwazu Y, Nemoto J, Okuda K, *et al*. A case of minimal change nephrotic syndrome with acute renal failure complicating Hashimotoas disease[J]. Clin Nephrol,2008,69(1):47 -52.

[8] Hei Z Q, Li X Y, Shen N, *et al*. Prognostic values of serum cystatin C and beta2 microglobulin, urinary beta2 microglobulin and N-acetyl-beta-D-glucosaminidase in early acute renal failure after liver transplantation[J]. Chin Med J (Engl),2008,121(14):1251 -1256.

[9] 蔡　勇, 谢宗德, 陈平洋, 等. 窒息宫内窘迫对早期新生儿肾功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志,2006,8(3):184 -186.

[10] 李健榕,黄国良. 促甲状腺素受体抗体研究进展[J]. 国外医学:内分泌学分册,2003,23(1):47 -49.

[11] Gao Y, Chen M, Ye H, *et al*. Long-term outcomes of patients with propylthiouracil-induced anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody-associated vasculitis[J]. Rheumatology (Oxford), 2008,47(10): 1515 -1520.

（编辑　栾　嘉）