

Nedelman 完成^[22]。

现有的结果显示,^{99m}Tc-sFv-RP-1 在体内、体外与¹¹¹In-AMA-Fab-DTPA 具有类似的免疫活性,血中廓清速率前者较后者快 4~5 倍。虽然廓清速率增加,但作为抗体的最基本特征,它象 AMA 的 Fab 片段一样,保留着与暴露的肌凝蛋白结合的高度特异性和敏感性。另外发现,先前限制 AMA 对心肌梗塞早期诊断的主要问题不是由于梗塞部位的抗体结合太少而是由于清除缓慢造成的。sFv 相对快的廓清是因为它较小的分子,并非标记本身。

3 展 望

放射性核素标记的 AMA 对梗塞心肌的诊断具有高度敏感性和特异性,¹¹¹In-AMA 与心肌灌注显像剂的双核素 SPECT 显像在预测梗塞后病人进一步的缺血事件方面具有独到之处,AMA 显像技术的改进使它更易为人们接受。包括 sFv 在内的蛋白质工程抗体尚处于实验研究阶段,其显像优点包括:对病变部位定位迅速,血中廓清速率快,能合成具有特异生物学分布的放射性标记类似物,并能用显像特性好的短半衰期放射性核素,从而为临床应用开辟了广阔前景。

参 考 文 献

- 1 Matsumori A et al. Am Heart J,1990;120:1026
- 2 Bhattacharya S et al. Am Heart J,1991;122:

1583-1587

- 3 Ouzan J et al. Int J Cardiol,1993;40:257-263
- 4 Senior R et al. Am Heart J,1991;122(3 pt 1): 857-859
- 5 Jain D et al. J Nucl Med,1990;31:231-233
- 6 Hendel RC et al. J Nucl Med,1990;31:1851-1853
- 7 Merhi Y et al. Cardiovasc Res,1993;27:1504-1509
- 8 Yamada T et al. J Nucl Med,1992;33:1501-1508
- 9 Vlie BV et al. Am J Cardiol,1989;64:167-171
- 10 Johnson LL et al. Circulation,1990;81:37-45
- 11 Schwaiger M et al. J Am Coll Cardiol,1986;8: 800-808
- 12 Antunes ML et al. Am J Cardiol,1992;70:426-431
- 13 Morguet AJ et al. J Nucl Med,1992;33:223-228
- 14 Liehn JC et al. Nucl Med Commun,1992;13: 454-460
- 15 Khaw BA et al. J Nucl Med,1991;32:1742
- 16 Khaw BA et al. J Nucl Med,1990;31:211-217
- 17 林 汉等. 中华核医学杂志,第二届全国心脏学术会议论文摘要,p32
- 18 Serafini AN. J Nucl Med,1993;34:533-536
- 19 Mayforth RD and Quintans J. N Engl J Med, 1990;323:173-178
- 20 Bird RE et al. Science,1988;242:423-426
- 21 Riwchmann L et al. J Mol Biol,1992;224:913
- 22 Nedelman MA et al. J Nucl Med,1993;34:234

(收稿日期:1994-03-07)

β₂-微球蛋白评价肾功能

南京铁道医学院附院核医学科(南京,210009)杜明华 综述
华西医科大学附一院核医学科(成都,610041)谭天秩 审

摘 要:β_{2m} 几乎完全被肾小球滤过,且 99.9%又被肾小管重吸收,它能同时反映肾小球、肾小管功能。因此,它在评价肾小球功能,尤其是肾小管功能以及肾移植、上下尿路感染时均有重要价值。

关键词:β₂-微球蛋白 放射免疫测定 肾小球滤过率 肾小管功能 肾移植

β_2 -微球蛋白(以下简称 β_2 m)是 Berggard 和 Bearn 在 1968 年从患有 Wilson 病和慢性镉中毒的病人尿中分离而得的,而这两种疾病都是以近曲小管损害为早期特征。这一发现后,人们对 β_2 m 的功能、代谢及评价肾功能中所起的作用进行了广泛研究。

β_2 m 是一种低分子蛋白质,分子量为 11800,其氨基酸排列顺序和人多肽链的恒定范围(CH₁,CH₂,CH₃)有很高的一致性^[1]。 β_2 m 是组织相容抗原 HLA 的轻链结构,与组织相容抗体紧密结合^[2,3]。它在有核细胞表面合成,然后以非共价键粘附于重链上,这对其血清特异性是必需的,当 β_2 m 不粘附于重链,则 HLA 就失去了其血清特异性,这一点引起了免疫学家的重视。也有人认为,重链对细胞内液的 β_2 m 有活化作用^[4]。 β_2 m 很可能参与识别异己物质和提供杀伤细胞受体的作用,肿瘤细胞也分泌 β_2 m,它的分泌量比正常细胞要高。

1 正常值

通常, β_2 m 采用放射免疫法、酶联免疫法测量,这两种方法是很可靠的^[5]。其它还有胶体电泳、荧光分析、浊度分析等方法。

β_2 m 广泛存在于血浆、尿、脑脊液、羊水、腹水、关节液、乳汁、精液等各种体液和分泌液中。一般认为,它可以从血管壁漏出,并可在某些局部产生。血液中的 β_2 m 易被肾小球滤过,大部分在近曲小管上皮细胞吸收和分解,故在正常尿中有极少量排出。在淋巴细胞、多形核白细胞及血小板表面也存在着 β_2 m。至少 95% 以上的血浆与尿液中的 β_2 m 是以游离单体存在的,仅仅一小部分与其它分子结合。

用¹²⁵I 标记人体 β_2 m 显示,成人的产量为 0.11~0.18mg/(h·kg)[平均 0.13mg/(h·kg)],150~200mg/d。这种蛋白质几乎完全被肾小球滤过而排泄,在正常人 GFR(肾小球滤过率)正常时, β_2 m 产生很快($T_{1/2}$ =

2.1h),血清浓度平均可达 2.0mg/L(0.9~2.7mg/L),尿排泄正常值是 <370 μ g/d。 β_2 m 的血清血浆研究未发现差异,而尿 β_2 m 的结果解释却是一个值得注意的问题。多数人认为,在室温下,pH<5.5 时,尿中 β_2 m 是不稳定的;而在体温下,pH<6.0 和接受庆大霉素治疗的病人尿中 β_2 m 则出现快速不可逆的损失^[6]。进一步研究发现,在中性环境中, β_2 m 的损失是由于溶酶体和中性粒细胞引起^[7]。尿的这种不稳定性,可能是由蛋白水解酶引起,若尿预热到 80℃ 或加入一种低量的酶抑制剂,这个过程就要受到限制^[7]。由于尿常在膀胱中存留至少 2 小时,故为了保证 pH>6.0,这种尿的获得是留尿前让病人服碱,而不是在排尿后给尿中加碱。

β_2 m 尿排泄有 24 小时节律变化。有人对正常人和患有肾病综合征的病人进行研究,20 例病人中的 12 例 β_2 m 排泄正常节律最大在 15 小时左右,最小在 4 小时左右,其余的则有不同的排泄类型。

β_2 m 通常作为妊娠 32~41 周新生儿肾小管成熟的指标,血清浓度与滤过量增加 5 倍,32~35 周尿排泄减少,接着又增加,这表明近曲小管的成熟落后于肾小球功能,35 周时肾小球与肾小管对 β_2 m 的处理达到平衡, β_2 m 的重吸收比从 32 周的 87% 增加到 40.5 周的 98%,在 21 个月龄时为 99.9%,达到成人水平。

2 β_2 m 与各种肾功能检查的关系

(1)30 例肾病患者 β_2 m 与 24 小时内生肌酐清除率呈有意义的负相关, $r = -0.68$ ($P < 0.005$)。

(2)67 例肾病患者 β_2 m 与血清肌酐清除率有高度相关, $r = 0.86$ ($P < 0.005$)。

(3)71 例肾病患者 β_2 m 与尿素氮有高度相关, $r = 0.90$ ($P < 0.05$)。

(4)50 例肾病患者 β_2 m 与 PSP(酚磺酞)15 分钟排泄值及 49 例 120 分钟排泄值有高

度负相关,15分钟 $r = -0.80 (P < 0.005)$; 120分钟 $r = -0.83 (P < 0.005)$ 。

(5)16例肾病患者24小时菊酚清除率在85ml/min以下时, β_2m 在1.40 $\mu\text{g/ml}$ 以上者仅1例。

3 β_2m 与 GFR

因为 β_2m 几乎完全由肾小球滤过,因此血清 β_2m 与 GFR 有负相关性,金尾等研究47例病人的 β_2m 与 GFR, $r = -0.81$,当 GFR 下降时血清 β_2m 与血肌酐按比例升高,而肌酐的敏感性低于 β_2m ,由于仅有1%的 β_2m 通过肾外途径排泄,故血 β_2m 是评价 GFR 的理想指标,然而有一些疾病,如淋巴细胞增殖、自身免疫性疾病(SLE)和免疫相关的病(Crohn's病、慢性肝炎、肉瘤、脉管炎)、AIDS病、何杰金氏病、非何杰金氏淋巴瘤、白血病、多发性骨髓瘤等能导致 β_2m 的产量增加,使其在血清中的浓度增加,而 GFR 却正常^[8,9]。有研究表明,这与淋巴细胞是血清中 β_2m 的主要来源有关^[10]。

一些动脉造影剂可引起肾血流减少,增加血管阻力,直接毒害肾脏,这些因素均可导致 GFR 下降。如 Gomes 等^[11]对28人冠状动脉造影表明,GFR 暂时明显下降,而 β_2m 则暂时性增加。

4 β_2m 和肾小管

大约95%游离的 β_2m 由正常肾小球滤过,然后几乎完全重吸收,由近曲小管分解 β_2m 后经细胞吞噬作用进入细胞,再由细胞吞噬囊与溶酶体溶解,重吸收的蛋白质分解为氨基酸。正常肾脏能重吸收99.9%的经肾滤过的 β_2m ,这意味着排泄到尿中的 β_2m 在24小时的最大值可达370 μg 。当 GFR 正常而患有近曲小管功能障碍时,将引起肾小管重吸收降低与尿排泄 β_2m 增加,故一般认为 β_2m 值升高是早期诊断肾小管损伤的灵敏指标。Hall 等^[12,13]研究5例肾病综合征病人后

对肾小管重吸收 β_2m 的最大值提出疑问:研究表明,血清 β_2m 增加8.6~15.8mg/L,而尿排泄 β_2m 没有增加。那么 Wibell 与 Evrin 提出的 β_2m 肾阈值为4.5mg/L 是否正确?他们对犬灌注人体 β_2m ,从51~269 $\mu\text{g/min}$ 都显示肾摄取超过了肾小球滤过,从而得出结论: β_2m 是通过肾小球滤过、从肾血流中摄取的,并且是通过一个独立于 GFR 的机制摄取滤过的 β_2m 或者摄取过剩的 β_2m , β_2m 没有明显的饱和点,小动脉的传递率可高达740 $\mu\text{g/min}$ 。

在镰状细胞肾病中,以近曲小管功能增加为特征, β_2m 排泄减少,而重吸收增加,故血中 β_2m 增加^[14]。

用氨基苷类治疗,2%~36%的病人都可能发展成肾功能障碍,氨基苷类的累积部位其浓度可超过血清浓度的50倍,结果导致近曲小管刷状缘的损伤,甚至导致溶酶体膨胀破裂,直到导致细胞自溶坏死。Schardi 等^[15]观察到,氨基苷类引起肾脏损害和 β_2m 重吸收降低先于 GFR 降低和血清肌酐升高,但是并非所有接受氨基苷类治疗引起尿 β_2m 增加者都发展成严重的肾损害。在一个研究中,71%的病人有 β_2m 增加,而只有38%血清肌酐增加。经比较观察, β_2m 增加比肌酐升高早4~5天。

氨基苷类与细胞毒性药物合用,特别是氨甲蝶呤,可出现明显的肾损害。所以,5%~10%接受氨基苷类治疗者发展成肾功能损害,是以近曲小管早期损害为特征, β_2m 排泄明显增加(增加50~100mg/d),比 GFR 提前5天。因此,反复检查尿 β_2m 有助于早期发现肾功能损害和酸中毒,以便及时减药或停药^[16]。

重金属常常聚积在肾脏,引起毒性反应,主要引起近曲小管的损害。镉中毒引起肾脏损害需要许多年,肾小管性蛋白尿为其主要特征,比正常人高100~1000倍。在瑞典、日本等镉暴露地区研究表明, β_2m 排泄增加,并

与暴露时间有关。汞、铝、金、铂均可引起尿排 β_2m 增加。

Fancni's 综合征、Wilson 病、痛风、半乳糖血症、慢性低钾症等主要都是肾小管疾病，都以尿排 β_2m 增加为特征，不明原因的肾间质炎属于此种情况^[17]。有人发现，儿童 β_2m 的排泄分数，在肾小球疾病比肾小管疾病下降更明显。病理证明，合并有间质炎的肾小球疾病， β_2m 排泄分数增加，意味着合并间质炎症^[18]。

风湿性关节炎肾病^[19]、Sjogron 综合征^[20]都与肾小管损害有关，结果使 β_2m 排泄增加。

5 β_2m 与尿路感染

在医学实践中，除了肾盂肾炎、上下尿路感染也不易诊断，膀胱冲洗法和插导尿管法是可靠的，但是它们是损害性的技术，且易引起感染。从一些研究表明， β_2m 可选择性鉴别上下尿路感染^[21]。肾盂肾炎者 24 小时尿 β_2m 排泄增加，而膀胱炎者则完全正常，两组间 24 小时尿 β_2m 无意义。更进一步的研究可以用 β_2m 监测上尿路感染的疗效和复发。

6 β_2m 和肾移植

血清 β_2m 可用于肾移植研究。在肾移植成功时，血、尿 β_2m 明显下降，移植后血、尿 β_2m 反复测量有助于了解肾小球和肾小管功能，及时发现排斥反应。Fields 等^[22]研究表明，血清 β_2m 的增加是排斥的高度敏感性指标(97%)，与肌酐比较，特异性是 84%。这些资料表明 β_2m 比肌酐有明显的优势^[23]。在肾移植后，血、尿 β_2m 下降反映肾小球和肾小管功能得到改善，而血、尿 β_2m 上升则可引起下

列疾病：肾小管缺血、肾动脉狭窄、心血管功能不足，感染及肾中毒等。

总之， β_2m 几乎完全被肾小球滤过，且 99.9%又被肾小管重吸收，故在不同病理条件下， β_2m 对于评价肾小球、肾小管功能有重要价值。

参 考 文 献

- 1 Marc B et al. Ann Clin Lab Sci, 1990; 20: 163
- 2 Saper MA et al. J Mol Biol, 1991; 219: 277
- 3 Tim E. Immunol Today, 1991; 12: 386
- 4 Lie WR et al. Proc Natl Acad Sci USA, 1990; 87: 5213
- 5 Swanson RA et al. Clin Chem, 1982; 28: 2033
- 6 Davey PG et al. J Lab Clin Med, 1982; 28: 1330
- 7 Norden AGW et al. Clin Chem Acta, 1983; 134: 167
- 8 Messner RP. J Lab Clin Med, 1984; 104: 141
- 9 Remes A et al. Br J Haematol, 1993; 84: 353
- 10 Durie BG et al. Blood, 1990; 75: 823
- 11 Gomes AS et al. AJR, 1983; 145: 1249
- 12 Hall PW et al. Nephron, 1981; 27: 62
- 13 Hall PW et al. Kidney Int, 1982; 22: 156
- 14 Tong DP et al. Nephron, 1981; 29: 138
- 15 Schardi JNG et al. Kidney Int, 1987; 32: 635
- 16 Tulkens PM. Am J Med, 1986; 80(suppl 6B): 105
- 17 Statius V et al. Klin Wochenschr, 1984; 18: 673
- 18 Pertman RJ et al. Kidney Int, 1986; 30: 91
- 19 Berg KJ et al. Kidney Int, 1986; 29: 1180
- 20 Schardlin GHC. Thesis Amsterdam, 1986; 25: 174
- 21 Schardlin GHC. Br Med J, 1984; 289: 282
- 22 Fields BL et al. Transplant Proc, 1984; 16: 1591
- 23 Finn W et al. Transplant Proc, 1984; 16: 1609

(收稿日期: 1994-04-04)