

血清胱抑素 C 在早期慢性肾脏病中的临床应用评价

王 萍,王 艳,牛莉莉(新疆维吾尔自治区昌吉州人民医院检验科 831100)

【摘要】 目的 探讨检测血清胱抑素 C(Cys C)水平在慢性肾脏病(CKD)患者不同肾损害期作为早期敏感标志物临床诊断的应用价值。**方法** 根据临床分期将研究对象分为 CKD I、II、III、IV、V 期组,采用乳胶增强免疫透射比浊法测定血清 Cys C,同时测定血清肌酐(Scr)、尿素氮、内生肌酐清除率(Ccr)。**结果** 血清 Cys C 在 CKD I、II、III、IV、V 期组分别为(1.04±0.49)、(1.99±0.76)、(6.49±1.92)、(9.15±3.02)、(12.15±5.10)mg/L 与健康对照组的(0.81±0.10)mg/L 比较,差异有统计学意义($P<0.01$);相关分析显示,血清 Cys C 与 Scr 呈正相关,与 Ccr 呈负相关。在肾损害早期 Cys C 改变比 Scr 更敏感,差异有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 血清 Cys C 是反映肾脏早期损害的敏感指标,由于方法简单易于标准化,可以替代操作繁琐的内生肌酐清除率来判断肾小球滤过功能。

【关键词】 血清胱抑素 C; 早期肾损害; 慢性肾脏病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.07.019 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)07-0811-02

Evaluation on clinical application of serum cystatin C in patients with early chronic kidney disease WANG Ping, WANG Yan, NULi-li (Department of Laboratory, People's Hospital of Changji Prefecture, Xingjiang 831100, China)

【Abstract】 Objective To investigate the value of serum cystatin C(Cys C) as a early sensitive marker for clinical diagnosis in the different stages of renal impairment in the patients with chronic kidney disease (CKD). **Methods** According to the clinical stages, the patients were divided into five groups: I, II, III, IV, V stages of CKD group. Serum Cys C concentration was detected using latex particle enhanced turbidimetry. At the same time, serum creatinine(Scr), BUN and endogenous creatinine clearance(Ccr) were measured in all patients. **Results** The levels of serum Cys C were (1.04±0.49), (1.99±0.76), (6.49±1.92), (9.15±3.02) and (12.15±5.10)mg/L in the I, II, III, IV, V stages groups, which in the control group was (0.81±0.10)mg/L with statistical difference($P<0.01$). The correlation analysis showed that serum Cys C was positively correlated with Scr and negatively correlated with CCr. The change of serum Cys C was more sensitive than Scr in early renal impairment ($P<0.01$). **Conclusion** Serum Cys C is a more sensitive marker for indicating early renal impairment, the method is simple and easy to be standardized, so it can be used in instead of endogenous creatinine clearance with complex operation.

【Key words】 serum cystatin C; early renal impairment; CKD

血清胱抑素 C(Cys C)是近年来临床广为关注的一种血清学指标,它是血清及其他体液中正常的一种低相对分子质量蛋白质,它属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族的成员之一,机体内几乎所有的有核细胞均可产生^[1-2]。Cys C 释放速率持续恒定,很少受性别、饮食、肌肉变化、炎性介质反应等因素的影响。又由于其相对分子质量小,可自由通过肾小球滤过膜,在近曲小管几乎完全被重吸收和降解,无肾小管分泌^[3]。使得血中 Cys C 水平成为一个良好的指示肾小球滤过率(GFR)的内源性标志物^[4]。本文应用乳胶增强免疫透射比浊法测定血中 Cys C 的浓度,探讨其在临床不同阶段肾脏功能损伤患者中的变化情况,并同血清肌酐(Scr)、内生肌酐清除率(Ccr)进行比较。

1 资料与方法

1.1 临床资料 (1)健康对照组:健康体检者 60 例,其中男 35 例,女 25 例,无肾病史和其他慢性疾病。年龄 19~65 岁,平均 42 岁。(2)观察组:111 例肾脏病患者血清和尿液标本来自本院肾内科,其中男 66 例,女 45 例,年龄 16~78 岁,平均 48 岁。肾功能分组按照 2002 年美国肾脏病基金会组织撰写的美国肾脏病与透析患者生存质量指南提出的慢性肾脏病(CKD)概念分期,将其分为以下 5 组: I 期肾损伤, GFR 正

常或升高($GFR \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$); II 期肾损伤, GFR 轻度下降($GFR 60 \sim 89 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$); III 期肾损伤, GFR 中度下降($GFR 30 \sim 59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$); IV 期 GFR 重度下降($GFR 15 \sim 29 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$); V 期肾衰竭($GFR < 15 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 或透析)。

1.2 仪器与试剂 (1)美国贝克曼公司 LX-20 全自动生化分析仪测定。(2)Cys C 试剂盒及相应的校准品、控制品均购自北京利德曼公司,Scr、BUN 试剂试剂盒及相应的校准品、控制品均购自广州标佳公司。

1.3 检测方法 (1)所有项目的测定严格按照《全国临床检验操作规程》^[5]的要求进行。(2)标本的收集及检测:收集随机尿液,离心取上清液检测尿肌酐,同时抽取空腹血液标本,尽快分离血清,检测尿素氮(Bun)、Scr 及 Cys C。(3)GFR 及 Ccr 计算:参照肾病膳食改良实验方程的改良和评估 eGFR 公式: $eGFR = 175 \times [\text{肌酐}(\text{mg/dL})]^{-1.234} \times [\text{年龄}(\text{岁})]^{-0.179} \times \text{性别}(\text{男性}=1, \text{女性}=0.79)$ 。Cockcroft-Gault 公式: $CCr(\text{mL/min}) = [140 - \text{年龄}(\text{岁})] \times \text{体质量}(\text{kg}) / [72 \times \text{血浆肌酐}(\text{mg/dL})] \times 0.85(\text{女})$ 。

1.4 异常判断标准 Cys C>1.20 mg/L 时为异常, Bun>7.6 mmol/L 为异常, Scr>124 $\mu\text{mol/L}$ 时为异常。

1.5 统计学处理 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS13.0 软件包做统计学分析,采用均数比较 t 检验及相关性分析。

2 结 果

2.1 检测结果 60 例健康对照组及 CKD 各分期组患者 Cys C 值和 BUN、Scr、Ccr 测定结果见表 1。CKD 各分期组患者

Cys C 及 Ccr 值与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);各期 CKD 患者血清 Cys C 水平与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$);组间比较差异亦有统计学意义($P < 0.01$)。

表 1 健康对照组与 CKD 各期 Cys C、BUN、Scr、Ccr 的测定值($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys C(mg/L)	Scr(μ mol/L)	Bun(mmol/L)	Ccr(mL/min)
健康对照组	60	0.81 $\pm$ 0.10	61.6 $\pm$ 10.4	5.40 $\pm$ 1.97	—
I 期组 GFR $\geq$ 90 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	30	1.04 $\pm$ 0.49 ^b	88.6 $\pm$ 13.9	6.04 $\pm$ 2.03	66.5 $\pm$ 21.2
II 期组 GFR 60 $\sim$ 89 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	21	1.99 $\pm$ 0.76 ^b	129.5 $\pm$ 17.4	13.90 $\pm$ 6.35	44.1 $\pm$ 13.5 ^a
III 期组 GFR 30 $\sim$ 59 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	23	6.49 $\pm$ 1.92 ^b	259.5 $\pm$ 77.4	22.40 $\pm$ 7.80	28.4 $\pm$ 9.7 ^a
IV 期组 GFR 15 $\sim$ 29 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	17	9.15 $\pm$ 3.02 ^b	469.5 $\pm$ 157.4	38.70 $\pm$ 16.40	13.6 $\pm$ 4.3 ^a
V 期组 GFR $<$ 15 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	20	12.15 $\pm$ 5.10 ^b	829.5 $\pm$ 538.4	46.30 $\pm$ 16.40	8.4 $\pm$ 2.6 ^a

注:—表示无数据。与 CKD I 期组比较,^a $P < 0.01$;与健康对照组比较,^b $P < 0.01$ 。

2.2 Cys C 与 Scr 异常检出率的比较 CKD 各分期组的异常检出率见表 2。在 CDK I、II、III 期组患者血清 Cys C 检出率高于 Scr 的检出率,差异有统计学意义($P < 0.01$)。而 IV、V 期组患者血清 Cys C 检出率与 Scr 相比差异无统计学意义($P > 0.05$)。提示在肾损害早期血清 Cys C 检出率比 Scr 更敏感。

2.3 相关性分析 CKD 各期患者 Cys C 值与 Scr、Ccr 的相关性分析见表 3。根据肾损害程度将 111 例患者分为 5 组,血清 Cys C 与 Scr 均呈正相关性,除 II 期患者外差异均有统计学意义($P < 0.01$),提示在肾损害早期血清 Cys C 改变比 Scr 更敏感。各组 Cys C 值与 Ccr 均呈负相关,差异均有统计学意义($P < 0.01$),并且随肾损害程度增加其相关性亦增加。

表 2 CKD 各期患者 Cys C、Scr 检测值的异常表达率[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	Cys C (mg/L)	Scr (μ mol/L)
健康对照组	60	0(0.0)	0(0.0)
I 组 GFR $\geq$ 90 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	30	13(43.3)	2(6.6)
II 组 GFR 60 $\sim$ 89 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	21	17(80.9)	10(47.6)
III 组 GFR 30 $\sim$ 59 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	23	21(91.3)	15(56.2)
IV 组 GFR 15 $\sim$ 29 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	17	17(100.0)	17(100.0)
V 组 GFR $<$ 15 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	20	20(100.0)	20(100.0)

表 3 Cys C 与 CKD 各期患者 Scr、Ccr 的相关性

组别	<i>n</i>	Scr(mol/L)		Ccr(mL/min)	
		<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
I 期组 GFR $\geq$ 90 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	30	0.58	< 0.01	-0.39	< 0.01
II 期组 GFR 60 $\sim$ 89 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	21	0.15	> 0.05	-0.67	< 0.01
III 期组 GFR 30 $\sim$ 59 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	23	0.49	< 0.01	-0.54	< 0.01
IV 期组 GFR 15 $\sim$ 29 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	17	0.45	< 0.01	-0.60	< 0.01
V 期组 GFR $<$ 15 mL $\cdot$ min ⁻¹ $\cdot$ 1.73 m ⁻²	20	0.56	< 0.01	-0.64	< 0.01

3 讨 论

GFR 呈临床医生评价肾脏功能的重要指标。Cys C 作为肾小球损伤的标志物,近年来得到广泛的关注。本研究结果显示,CKD 各期中 Cys C 的浓度均升高,与健康对照组差异有统计学意义($P < 0.01$),表明 Cys C 的浓度与肾损害的程度呈正相关。而且 CKD 各期患者 Cys C、结果异常表达率均高于 Scr,差异有统计学意义($P < 0.01$)。II 期组结果发现 Bun、Scr 的异常检出率很低,说明 Bun、Scr 在反映肾小球功能中反应较迟钝,这表明肾小球滤过功能轻微损伤的患者中,血清 Cys C 的浓度比 Bun、Scr 的浓度更能反映肾小球滤过功能的损害,是早期诊断肾小球滤过功能受损的敏感指标。III 期组 Cys C 的浓度与 Scr、Bun、Ccr 浓度高度相关,说明血清 Cys C 浓度在不同肾小球滤过功能损害时能准确地判断。尽管目前已经有许多标志物被用于测定 GFR,但目前临床上仍常规采用测定血清 Scr 和 Bun 浓度来粗略估计肾脏的滤过功能。但有两个因

素决定了 Scr 不是肾脏损害的敏感性标志物,第一,其参考范围较宽,个体肌肉差异大;第二,GFR 和 Scr 虽然存在负相关,但只有当 GFR 下降超过 50%时才能导致 Scr 的轻微上升^[6],本研究结果也证明了这一点。而 Bun 浓度除受肾功能影响外,还受到蛋白质分解代谢引起的变化,如高蛋白饮食、胃肠道出血等影响。而 Ccr 在反映肾脏损害时比 Scr 要敏感,但 Ccr 的测定容易受代谢物和药物的干扰以及饮食习惯和肌肉质量的影响^[7]。Cys C 在体内生成速度恒定,应用乳胶增强免疫透射比浊法检测 Cys C 方法简便、结果准确,既无需接触同位素,又可避免 Scr 检测过程中不易正确留取标本及受内源性因素干扰而影响结果的可靠性。而且有文献报道在 Ccr 正常的肾病患者中有 49% Cys C 异常^[8]。Laterza 等^[9]描述了 Cys C 测定 GFR 的诊断价值。因此在常规 Bun、Scr、Ccr 的基础上联合 Cys C 的检测是很有必要的,临床上应对 BUN、Scr、Ccr 正常而 Cys C 处于正常值上限的高危患者要定期(下转第 815 页)

较高($P<0.05$),而两组间精子密度、活力(a+b 级)、存活率差异无统计学意义($P>0.05$)。

AsAb 是免疫性不孕不育的重要因素。由于炎症、损伤等因素导致血睾屏障缺陷,精子表面的抗原与机体免疫系统接触后产生相应的 AsAb,引发机体自身免疫反应,从而影响精子的生成、成熟、获能以及顶体反应、精卵结合;并能阻碍受精及胚胎的发育^[3]。抗精子抗体存在于血清和精液中。AsAb 引起男性不育的机制主要有:(1)抗体可引起精子凝集作用,进而降低精子的活动力。(2)影响精子膜上颗粒的运动进而干扰精子获能。(3)影响精子顶体酶的释放。(4)干扰精子黏附到卵透明带上进而影响受精。(5)抗体与精子黏合后可活化补体和抗体依赖性细胞毒活性,进而加重局部的炎症反应。使输精管堵塞加重,这是少精子症的原因之一^[4]。本研究结果显示,与 AsAb 阴性组相比,AsAb 阳性不育组精子密度、精子存活率和精子活力均明显降低($P<0.05$),而两组间精子畸形率差异无统计学意义($P>0.05$),这与相关报道一致^[5]。

血清 AsAb 对梗阻性无精症具有预测和诊断价值,特别是在输精管切除术后可以替代睾丸活检。与非梗阻组相比,梗阻组 AsAb 水平明显增加,其中 IgG 抗体敏感性最高(85%),特异性为 97%($P<0.01$);IgA 抗体特异性最高(99%),阳性预测值为 99%^[6]。Emin 等^[7]认为精浆 AsAb 比血清 AsAb 更具有预测性,并且在男性不育症的发病机制和诊断中扮演主要角色。

IgM 类 AsAb 主要作用于精子头部,IgG 类 AsAb 主要分布在精子表面和尾部,与精子凝集及精子制动有密切关系,IgA 类 AsAb 主要与精子体部的抗原位点结合,起到阻碍精子穿越宫颈黏液的作用。本研究发现,血清和精浆 AsAb 亚型均以 IgM 抗体为主,AsAb 阳性各亚型间精子存活率和精子活力差异有统计学意义($P<0.05$),精子活力和存活率以血清 IgA+IgM+组最高,以精浆 IgM+组最低;而各亚型间精子畸形率和精子密度差异无统计学意义($P>0.05$)。另外,本研究

结果显示,精子密度与活率,密度与活力,活力与活率呈正相关($P<0.05$);而精子畸形率与活率、畸形率与活力和密度与畸形率不相关($P>0.05$)。由此可见,Uu 和 AsAb 检测对男性不育类型的鉴别诊断和选择治疗方案具有重要意义。

参考文献

- [1] 谢璟,李健,张小莲,等.不育男性抗精子抗体与解脲脲原体感染的相关性分析[J]. 实验与检验医学,2010,28(4): 412.
- [2] Abdulrazzak AA, Bakr SS. Role of mycoplasma in male infertility [J]. East Mediterr Health, 2000, 6(1): 149-155.
- [3] 鲍鑫,刘茜.精子活力与精子畸形率及抗精子抗体关系的临床分析[J]. 临床和实验医学杂志,2007,6(12):75.
- [4] Ni J, Li QL, Zhang W, et al. Changes in soluble interleukin-2 receptor level in serum and Na⁺-K⁺-exchanging ATPase activity in semen of infertile men caused by antisperm antibody [J]. Asian J Androl, 2000, 2(2): 151-153.
- [5] 黎兴盛,鲍琳,杨春,等.216 例男性不育症精液检验与血清中抗精子抗体的关系[J]. 实验与检验医学,2011,29(2):121-122.
- [6] Lee R, Goldstein M, Ullery BW, et al. Value of serum antisperm antibodies in diagnosing obstructive azoospermia [J]. J Urol, 2009, 181(1):264-269.
- [7] Emin A, Konova E, Lichev D, et al. The importance of the presence of antisperm antibodies in serum and ejaculate of men with infertility [J]. Akush Ginekol (Sofia), 2008, 47(2):26-30.

(收稿日期:2011-10-26)

(上接第 812 页)

复查,密切注意肾功能的改变。乳胶颗粒增强免疫透射比浊法可在全自动生化分析仪上进行,有准确、简便、快速的优点,在临床上具有较高应用价值。

参考文献

- [1] Mussap M, Ruzzante N, Varagnolo M, et al. Quantitative automated partical-enhanced immunonephelometric assay for the routinary measurement of human cystatin[J]. Clin Lab Med, 1998, 36(11): 859-864.
- [2] Tian S, Kusano E, Ohara T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases [J]. Clin Nephrol, 1997, 48(2): 104-108.
- [3] Chew JS, Saleem M, Florkowski CM, et al. Cystatin C: a paradigm of evidence based laboratory medicine[J]. Clin biochem Rev, 2008, 29(2): 47-48.
- [4] 刘航,陈香美.胱蛋白酶抑制剂 C 与肾脏. 中国实验诊断

- 学, 2001, 5(4): 152.
- [5] 叶应妩,王毓三,申子瑜.全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:123.
- [6] 府伟灵.肾脏疾病标志物的研究概况[J]. 国外医学:临床生物化学与检验学分册, 2004, 25(2): 97.
- [7] Keevil GB, Kilpatrick ES, Nichols SP, et al. Biological variation of cystatin: implication for the assessment of glomerular filtration rate [J]. Clin Chem, 1998, 44(7): 1535-1539.
- [8] 李玉林,徐国宾,朱立华. Cystatin C 与肌酐在评价肾小球滤过功能中的比较[J]. 中国实验诊断学, 2001, 5(4): 154.
- [9] Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate [J]. Clin Chem, 2002, 48(5): 699-707.

(收稿日期:2011-11-22)