

血清胱抑素 C 检测在肾脏疾病诊断中的应用

李锡敬¹, 许柳芹² (云南省保山市人民医院: 1. 检验科; 2. 重症医学科 678000)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)和尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)联合测定在肾脏疾病的诊断价值。方法 采用全自动生化分析仪及特定蛋白分析仪分别检测 235 例肾脏疾病患者的 BUN、Cr 和 CysC 水平,并以 145 例健康体检者作对照。结果 CysC 的增加与 BUN、Cr 增加呈正相关,但 CysC 出现更早、更敏感。结论 CysC 是肾小球滤过率最理想的内源性标志物,与 BUN、Cr 联合测定可为肾脏疾病患者提供更早、更重要的诊断和治疗依据。

【关键词】 血清胱抑素 C; 尿素氮; 肌酐; 肾脏疾病

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2012. 23. 037 文章编号: 1672-9455(2012)23-2982-02

肾小球滤过率(GFR)是评价肾小球滤过功能最客观的指标,其标志物分为内源性和外源性^[1]。外源性标志物检测方法操作繁琐,且受年龄、性别和体表面积及检测时限的影响,而限制了其在临床上的应用。传统内源性生化指标尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)和内生肌酐清除率(Ccr)等尽管应用较广,但受机体内、外环境的影响,血中浓度水平不稳定,作为肾脏功能评价标志物有一定的局限性。循环血液中胱抑素 C(CysC)几乎仅经肾小球滤过而被清除,是反映 GFR 变化的理想的内源性标志物^[2]。作为 GFR 的标志物,CysC 的敏感度和特异性均优于 Cr。本文选择 235 例患者血清标本进行血清 CysC、BUN 和 Cr 的测定,并结合其他资料确诊后,统计分析血清 CysC 和 BUN、Cr 联合测定对肾脏疾病的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2010 年 1 月至 2011 年 12 月肾病内科住院患者 235 例,其中男 127 例,女 108 例,年龄 14~82 岁,平均 48 岁,其中慢性肾炎 49 例,肾小球肾炎 37 例,肾病综合征 54 例,糖尿病肾病 32 例,尿毒症 63 例。在这 235 例肾病患者中:将 84 例 50 mL/min<Ccr<80 mL/min 的患者分为 A 组;将 56 例 30 mL/min<Ccr≤50 mL/min 的患者分为 B 组;将 95 例 Ccr<30 mL/min 的重症肾病患者分为 C 组。健康对照组 145 例,其中男 78 例,女 67 例,年龄 25~60 岁,平均 42.5 岁,均为同期来本院健康体检者,经确认无肾脏疾病史及其他慢性病史。

1.2 仪器与试剂 采用西门子 Dimension RXL Max 全自动生化分析仪检测血清 BUN 和 Cr,试剂和校准品均由该公司生产,质控品由朗道公司提供,各种试剂均在有效期内,质控在控。采用西门子 DADE BEHRING BN ProSpec 特定蛋白分析仪检测 CysC,试剂、校准品、质控品均为该公司生产的配套产品。

1.3 方法 清晨空腹采集静脉血约 3 mL 于真空干燥管中,分离血清后于规定时间内检测。

1.4 异常结果判断 各项指标的异常结果标准为:血清 Cr 大于 133.00 μmol/L; BUN 大于 7.10 mmol/L; CysC 大于 1.03 mg/L。

1.5 统计学处理 所有数据来源于本科室生化报告分析系统和医院信息管理系统。采用 SPSS17.0 软件进行数据处理,计数资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,统计分析采用 *t* 检验。

2 结果

从表 1 中可以看出,肾脏轻度损伤 A 组患者,50 mL/min<Ccr<80 mL/min 时,只有 CysC 出现明显变化,虽然血清 BUN、Cr 与健康对照组相比已出现升高趋势,但很多病例检测结果仍在正常参考值范围内;B 组患者 30 mL/min<Ccr≤50

mL/min 时,血清 BUN、Cr、CysC 都有不同程度升高,但 CysC 升高更为显著;C 组患者 Ccr<30 mL/min 时,BUN、Cr、CysC 三者才均为显著升高。

表 1 各组肾功能标志物检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	CysC(mg/L)
健康对照组	145	4.94±1.74	78.42±20.24	0.73±0.182
A 组	84	5.71±1.93	108.32±32.91	1.28±0.29
B 组	56	13.34±5.24	203.85±53.61	2.26±0.57
C 组	95	33.74±16.35	564.64±225.71	3.41±1.03

3 讨论

CysC 亦称半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,是一种由 120 个氨基酸组成,相对分子质量为 13×10^3 的低相对分子质量、碱性非糖化蛋白质,位于人类第 20 号染色体^[3]。BUN 首先被作为肾功能的评价指标,但在临床应用中存在一定的缺陷,因为 GFR 减少到正常值的 40% 以前,BUN 浓度升高缓慢,并且其血清浓度与外源性(蛋白质摄入量)和内源性(感染、肾上腺皮质激素的应用、胃肠出血等)尿素负荷的大小有关;更重要的是肾小管对 BUN 有明显的被动重吸收,因此 BUN 不符合 GFR 内源性标志物要求。Cr 基本符合内源性 GFR 标志物的要求,但只有当 GFR 下降接近一半时,Cr 才有明显的变化,且其血清含量受性别、饮食、肌肉量等因素的影响。现已研究证实 CysC 血清浓度与肾功能损害程度高度相关,能够准确反映人体 GFR 的变化。临床专家通过研究血中 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白、CysC 浓度与 GFR 的相关性,发现 CysC 血清浓度与 GFR 的相关性最好,认为 CysC 是低相对分子质量蛋白质中与 GFR 最相关的内源性标志物。因其基因属于“看家基因”,CysC 蛋白具有产生率及释放入血速率恒定,能自由通过肾小球滤过,在近曲小管全部重吸收并迅速代谢分解,不与其他蛋白形成复合物等特点。其血清浓度变化不受炎性、感染、肿瘤及肝功能等因素的影响,与性别、饮食、体表面积、肌肉量无关,是一种反映 GFR 变化的理想的内源性标志物^[4]。当肾小球出现轻微损伤时,血中 CysC 浓度即可升高,并随着病情的加重而逐渐升高,所以 CysC 被公认是反映早期肾损伤的敏感标志物之一^[5]。

临床专家通过比较早期糖尿病患者血清 CysC、Cr 及内生肌酐清除率与 GFR 的相关性,发现 CysC 与 GFR 具有更好的相关性,同时 ROC 评价也表明 CysC 的灵敏度和特异性均高于 Cr 及 Ccr,CysC 可作为糖尿病肾损害的早期诊断准确的临床检验指标。高血压是通过引起良性小动脉肾硬化而导致高血压慢性肾功能损害,临床研究表明在良性小动脉肾硬化出现临床症状之前,常规血液及尿液检查都还正常时,CysC 血

清浓度即出现异常,表明 GFR 已经改变,慢性肾损害已发生。本实验也表明,在对早期肾损伤患者的 GFR 评估中,血清 CysC 能检测出血清 BUN、Cr 无法检测到的盲区,为临床早期诊断 GFR 受损提供实验室依据,在对中、晚期肾损伤患者的评估中血清 CysC 同样具有很高的敏感度和特异性^[6]。以前由于方法学问题,血清 CysC 测定指标未得到临床普遍应用。现在测定 CysC 主要是用胶乳颗粒增强免疫比浊法,此方法为均相测定,测定时间短,适用于自动化分析仪测定,检测血清 CysC 已不存在困难。因此,各级实验室应尽量将血清 CysC 的检测开展起来,有条件的医院应将其纳入肾功能常规检查,使其在为临床早期诊断 GFR 受损上体现其应有的应用价值。

参考文献

[1] 贾民宜. 诊断学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社,1997: 222.

[2] Hoek FJ, Kemperman FA, Kredier RT. A comparison between Cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtrateion rate[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18 (10): 2024-2031.

[3] 蔡钢强, 垢敬, 焦连亭. 胱抑素 C 的生物学特性及临床应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2006, 27(5): 457-460.

[4] 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: 470.

[5] 李晓娟. 胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的临床应用[J]. 国外医学:临床生物化学与检验分册, 2004, 25(1): 6-7.

[6] 李黎. 3 项肾小球滤过率内源性标志物的临床应用评价[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(2): 170-171.

(收稿日期:2012-05-07)

• 临床研究 •

糖尿病肾病患者转化生长因子-β1 与同型半胱氨酸水平的变化及临床意义

李广秋¹, 袁建喜² (1. 山东省菏泽市市立医院检验科 274000; 2. 山东省曹县中医院内科 274400)

【摘要】 目的 探讨糖尿病肾病患者血清中转化生长因子(TGF-β1)与血浆同型半胱氨酸(Hcy)水平变化的临床意义。**方法** 用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定健康对照组、糖尿病无肾病组、糖尿病肾病组血清 TGF-β1、血浆 Hcy 水平,同时测定其 24 h 尿蛋白含量。**结果** 健康对照组、糖尿病无肾病组、糖尿病肾病组血清 TGF-β1 及血浆 Hcy 水平在各组间递增,无肾病组的尿蛋白含量与健康对照组差异无统计学意义($P > 0.05$),但其血 TGF-β1 及血浆 Hcy 高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);糖尿病肾病组尿蛋白含量、血清 TGF-β1 及血浆 Hcy 均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),与糖尿病无肾病组比较,亦明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 血清 TGF-β1、血浆 Hcy 在糖尿病肾病的发生发展过程中起重要作用,是诊断糖尿病灵敏、可靠的实验室指标。

【关键词】 糖尿病肾病; 转化生长因子-β1; 同型半胱氨酸

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.23.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)23-2983-02

糖尿病肾病(DN)是糖尿病(DM)的一种严重慢性并发症,也是 DM 的主要致死原因之一,故早期诊断对 DM 的防治和预后具有重要意义。目前肾病的实验室诊断多以微量尿蛋白、肌酐等作为主要诊断指标,但仅检测它们难以发现肾脏的早期损害。作者通过检测血清转化生长因子(TGF)-β1、血浆同型半胱氨酸(Hcy)以及尿蛋白的含量,观察其水平变化,以便早期发现肾脏损害,进而有助于检出早期 DN,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年来本院做健康体检者 120 名为健康对照组,其中男 81 例,女 39 例,平均年龄(58.3±10.6)岁,均无心、肝、肾、高血压病、糖尿病等疾病。同期来本院就诊或住院确诊为糖尿病患者 170 例为糖尿病组,其中男 101 例,女 69 例,平均年龄(55.1±12.6)岁,均无心脑血管疾病、肝脏及其他泌尿系统疾病,无近期服用肾毒性药物史。全部病例符合世界卫生组织(WHO)对 DM 的诊断标准^[1]。根据 DM 患者尿蛋白排泄率(UAER)将其分为两组,A 组 UAER<30 μg/24 h 尿,为糖尿病无肾病组(88 例)。B 组 UAER>30 μg/24 h 尿,为糖尿病肾病组(82 例)。

1.2 研究方法 所有患者于晨起空腹抽取静脉血 2 mL,按试剂盒要求分离血清,置于-30℃冰箱保存待测。抽血后开始留 24 h 尿,准确记录排尿量,标本搅匀检验。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定 24 h 尿蛋白含量,721 分光光度计,TGF-

β1、血浆 Hcy 测定也采用 ELISA,按血浆 Hcy 测定试剂盒说明书步骤操作。

1.3 统计学处理 全部数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行对比分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

各组血清 TGF-β1、血浆 Hcy 及尿蛋白测定结果 见表 1。

表 1 各组 TGF-β1、Hcy、尿蛋白检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	尿蛋白 (g/24 h 尿)	TGF-β1 (ng/mL)	Hcy (μmol/L)
健康对照组	120	0.07±0.01	130.75±32.86	10.13±6.18
A 组	88	0.06±0.02 ^c	146.01±20.89 ^a	14.13±6.09 ^a
B 组	82	3.26±1.39 ^{bd}	170.28±19.11 ^{bd}	18.82±10.08 ^{bd}

注:与健康对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$,^c $P > 0.05$;与 A 组比较,^d $P < 0.05$ 。

3 讨论

研究表明,DM 患者并发 DN 的病死率为未并发肾病的 30 倍,一旦发生临床 DN,则缺乏有效方法制止其发展,故早期诊断对 DN 的防治和预后极为重要。DN 确切的发病机制至今尚未完全明了,既往认为 DN 的发病是在高血糖状态下,肾内糖代谢紊乱与血流动力学因素共同参与的结果。但临床研究表明,严格控制血糖和血压,仅对部分 DN 有一定的延缓作用,绝大部分患者病情仍缓慢进展而成为终末期肾功能衰竭。近