

血清胱抑素 C 在恶性肿瘤患者肾功能监测中的应用

陈锡良¹, 张旭光^{2△}, 赵姝姝², 李建花², 路中² (1. 山东省章丘市人民医院检验科 250200; 2. 潍坊医学院附属医院检验科, 山东潍坊 261031)

【摘要】目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)检测在恶性肿瘤患者肾功能评价中的临床应用。**方法** 采用乳胶增强散射免疫比浊法对血清 Cys C 进行检测,并与尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿微量清蛋白(MA)、血清肌酐(Cr)结果进行比较。**结果** 放、化疗前患者组各指标与健康对照组相比,Cys C、 β_2 -MG 和 MA 差异有统计学意义($P < 0.05$);化疗后 4 d 各指标结果均升高,与化疗前相比只有 Cys C 差异具有统计学意义($P < 0.05$);7 d 时与化疗前相比,Cys C、 β_2 -MG 和 MA 差异有统计学意义($P < 0.01$);14 d 时与化疗前相比,Cys C 和 β_2 -MG 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** Cys C 是评价恶性肿瘤患者肾功能早期损伤的一项敏感指标。

【关键词】 胱抑素 C; β_2 -微球蛋白; 尿微量清蛋白; 肌酐

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.01.018 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)01-0040-02

Clinical application of serum cystatin C for renal function monitoring in patients with malignant tumors CHEN Xiliang¹, ZHANG Xu-guang^{2△}, ZHAO Shu-shu², LI Jian-hua², LU Zhong² (1. Zhangqiu Municipal People's Hospital, Zhangqiu, Shandong 250200, China; 2. Affiliated Hospital, Weifang Medical University, Weifang, Shandong 261031, China)

【Abstract】Objective To discuss the clinical application of serum cystatin C(Cys C) for the renal function evaluation in the patients with malignant tumors. **Methods** Serum Cys C was detected by the latex-enhanced immunoturbidimetry, and urinary β_2 -microglobulin(β_2 -MG), microalbumin(MA) and blood creatinine(Cr) were detected simultaneously, their detection results were compared. **Results** The preradiochemotherapeutical levels of Cys C, β_2 -MG and MA had statistical difference between the patients group and the healthy control group($P < 0.05$). The above various indexes on 4 d after chemotherapy were increased, but compared with before chemotherapy, only Cys C difference had statistical significance($P < 0.05$), Cys C, β_2 -MG and MA had statistical differences between on 7 d after therapy and before chemotherapy($P < 0.01$); Cys C and β_2 -MG had statistical differences between on 14 d after therapy and before chemotherapy($P < 0.05$). **Conclusion** Cys C is a sensitive indicator for evaluating early renal function damage in the patients with malignant tumors.

【Key words】 cystatin C; β_2 -microglobulin; urinary microalbumin; creatinine

恶性肿瘤患者肾功能损害是其常见的并发症之一。肾及周边脏器、组织的肿瘤对肾脏的直接影响、继发性的肾脏损害及某些药物都可导致不可逆的肾功能损伤^[1]。故监测肿瘤患者肾功能损害情况并及时调整治疗方案,有利于改善患者预后、提高生存率。血肌酐(Cr)、尿素、尿酸及尿蛋白等是临床评价肾功能损害的常用指标,但由于干扰因素多、时效性差等原因已不能完全满足临床需要。作为评估肾小球滤过率的内源性标志物,胱抑素 C(Cys C)由于其特异性好、准确性高、干扰因素少等优点,在临床上的应用日益受到重视^[2-3]。本研究通过监测肿瘤患者血 Cys C 水平,并与尿 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、尿微量清蛋白(MA)、Cr 结果进行对比,探讨其在恶性肿瘤患者肾功能损害监测中的临床意义。

1 材料与方 法

1.1 标本来源 选择 2011 年 3 月至 2012 年 4 月本院肿瘤科住院患者 94 例,其中,男 63 例,女 31 例;年龄 17~81 岁,平均 55 岁;健康对照组 87 例为同期在本院健康体检人员,其中,男 54 例,女 33 例;年龄 22~58 岁,平均 33 岁。

1.2 纳入标准 (1)符合第 7 版内科学的相应诊断标准;(2)化疗前无原发性肾病史;(3)近期末接受肾毒性药物治疗者;(4)血清 Cr 水平未增高;(5)检测前未应用过大量糖皮质激素。

激素。

1.3 仪器与试剂 仪器采用德国西门子 BNP ProSpec 特种蛋白分析仪和日本 Olympus AU5400 全自动生化分析仪; β_2 -MG、MA 放射免疫分析试剂盒由潍坊三维生物集团有限公司提供,Cys C 试剂由上海景源生物技术公司提供,Cr 为 Olympus 原装试剂。

1.4 方法 对患者组放疗前后,化疗前、化疗后第 4、7、14 天 Cys C、Cr、 β_2 -MG 及 MA 水平进行检测,与健康对照组进行对比。Cys C 采用乳胶增强散射免疫比浊法进行测定,Cr 测定采用酶比色法,尿 β_2 -MG 及 MA 采用散射免疫比浊法测定。

1.5 统计学处理 分析采用 SPSS12.0 统计软件处理,计量数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 q 检验进行样本均数的比较和多个均数间的两两比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者组与健康对照组检测结果对比(1 个周期) 以化疗后 7 d 作为节点,放、化疗前除 Cr 外,患者组各指标与健康对照组相比,差异均有统计学意义($P < 0.05$);放、化疗后与化疗前相比,除 Cr 外,差异均有统计学意义($P < 0.01$)。

2.2 患者组化疗前、后不同时间检测结果 与化疗前相比,化

疗后 4 d 各指标结果均升高,但只有 Cys C 的差异具有统计学意义($P<0.05$);7 d 时,除 Cr 外,化疗前、后 Cys C、 β_2 -MG 和

MA 的差异有统计学意义($P<0.01$);14 d 时,化疗前、后 Cys C 和 β_2 -MG 的差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 患者组与健康对照组 Cys C、 β_2 -MG、MA 及 Cr 检测结果($\bar{x}\pm s$)

组别		<i>n</i>	血 Cys C(mg/L)	尿 β_2 -MG(mg/L)	尿 MA(mg/L)	血 Cr(μ mol/L)
患者组	化疗前	94	1.04 $\pm$ 0.12 ^a	0.12 $\pm$ 0.04 ^a	11.38 $\pm$ 0.59 ^a	81.69 $\pm$ 16.17
	化疗后	76	3.57 $\pm$ 0.62 ^{bd}	0.62 $\pm$ 0.39 ^{bd}	31.26 $\pm$ 3.61 ^{bd}	129.23 $\pm$ 10.38 ^a
	放疗后	18	2.94 $\pm$ 0.37 ^{bd}	0.53 $\pm$ 0.16 ^{bd}	27.59 $\pm$ 0.28 ^{bd}	105.37 $\pm$ 8.39
健康对照组		87	0.62 $\pm$ 0.05	0.05 $\pm$ 0.02	6.74 $\pm$ 0.35	67.35 $\pm$ 12.72

注:与健康对照组相比,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与化疗前相比,^c $P<0.05$,^d $P<0.01$ 。

表 2 患者组化疗前、后不同时间结果比较($\bar{x}\pm s$)

时间	血 Cys C (mg/L)	尿 β_2 -MG (mg/L)	尿 MA (mg/L)	血 Cr (μ mol/L)
化疗前	1.04 $\pm$ 0.12	0.12 $\pm$ 0.04	11.38 $\pm$ 0.59	81.69 $\pm$ 16.17
化疗后 4 d	1.92 $\pm$ 0.26 ^a	0.17 $\pm$ 0.03	14.61 $\pm$ 0.67	95.16 $\pm$ 14.68
化疗后 7 d	3.57 $\pm$ 0.62 ^b	0.62 $\pm$ 0.39 ^b	34.26 $\pm$ 3.61 ^b	129.23 $\pm$ 10.38
化疗后 14 d	1.87 $\pm$ 0.35 ^a	0.23 $\pm$ 0.17 ^a	15.54 $\pm$ 1.12	107.35 $\pm$ 17.24

注:与化疗前相比,^a $P<0.05$,^b $P<0.01$ 。

3 讨 论

恶性肿瘤是危害人类健康的重大疾病,已成为中国居民死亡的主要原因之一。放、化疗是目前治疗各种恶性肿瘤的主要手段。虽然近年来放、化疗方法的改进提高了治愈率和生存率,但是随着药物剂量的增大,对人体的不良反应又会使其疗效大打折扣。因此,有必要在治疗期间对肾功能进行监测,以更好地指导临床进行疗效判断从而及时调整用药方案。

20 世纪 80 年代中期瑞典的 Grubb 等通过一系列研究发现 Cys C 是一种特异性高、准确性好、较 Cr 清除率更为敏感的反映肾小球滤过率的新指标^[4]。由于其相对分子质量小,能自由通过肾小球滤过膜,并在近曲小管几乎完全被重吸收和降解,不再重新回到循环中,肾小管也不分泌,而且不受年龄、性别、饮食、炎性反应、感染、血脂、肝脏疾病等干扰,因此 Cys C 被临床作为理想的反映肾小球滤过率变化的内源性标志物而日渐受到重视,逐渐广泛应用于临床^[5-10]。国内外已有较多关于 Cys C 在恶性肿瘤肾功能评价的报道,但结论尚难统一^[11-12]。本研究选择 Cys C、 β_2 -MG、MA 等肾功能评价指标,对其在治疗过程中的水平变化进行监测,探讨 Cys C 在恶性肿瘤患者肾功能评价中的价值。根据本院实际,本研究以一个治疗周期(7 d)作为观察节点,患者组化疗前后与健康对照组检测结果进行对比发现:化疗前除 Cr 外,患者组各指标与健康对照组相比差异均有统计学意义($P<0.05$);放、化疗后与化疗前相比,除 Cr 外均差异均有统计学意义($P<0.05$),结果表明与传统指标相比,Cys C、 β_2 -MG、MA 是评价肾功能更敏感的指标。但从表 2 结果可以看出,在化疗后第 4 天 Cys C 即升高,与 β_2 -MG、MA 相比,能够较早反映出轻微的肾功能损伤,从而及时指导临床医师调整用药方案,保证治疗效果。同时表 1 结果表明:虽然放疗的部位比较局限,但同样会对肾脏功能产生损伤,目前有关 Cys C 在此方面的研究上不多见,需要进一步增加研究例数,密切结合临床进行深入探讨。

目前,Cys C 测定具有操作简单、检测速度快、灵敏度高、

准确性好等优点;且已有能够用于自动化仪器的商品试剂盒,极大地推动了其在恶性肿瘤患者化疗过程肾功能监测的常规应用。但同时也必须正视与重视 Cys C 在临床应用中存在的实际问题:(1)检测方法有待于进一步完善,提高检测的准确度与特异性;(2)试剂成本应进一步降低,促进从科研到临床的普及。在逐步普及 Cys C 在肾脏疾病领域应用的同时,推动在其他方面的临床研究。

参考文献

[1] Kleber M,Cybull M,Bauchmuller K,et al. Monitoring of renal function in cancer patients:an ongoing challenge for clinical practice[J]. Ann Oncol,2007,18(5):950-958.

[2] Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids[J]. Clin Nephrol,1992,38(1):20-27.

[3] 倪力军,江浩龙,孔敏,等. Cystatin- C 对早期慢性肾脏病诊断的临床意义[J]. 中国当代医药,2010,17(36):41-42.

[4] 张肆鹏,郭强忠,张泽进. 血清胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 当代医学,2010,17(20):32-33.

[5] 李培敏. 血清胱抑素 C 在肾脏疾病早期诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志,2009,31(2):157-158.

[6] 成海恩,高嵩,吴先国,等. 血液中视黄醇结合蛋白与尿素氮、肌酐及胱抑素 C 相关性探讨[J]. 浙江检验医学,2009,7(1):11-12.

[7] 蔡讯,薛鹏,宋卫峰,等. 血清 CysC 测定在恶性肿瘤化疗患者肾功能评价中的地位[J]. 肿瘤,2010,30(12):1033-1037.

[8] Bölke E,Schieren G,Gripp S,et al. Cystatin C-a fast and reliable biomarker for glomerular filtration rate in head and neck cancer patients[J]. Strahlenther Onkol,2011,187(3):191-201.

[9] Zeng Q,Zhao Y,Yang Y,et al. Expression of cystatin C in human esophageal cancer[J]. Tumori,2011,97(2):203-210.

[10] Bodnar L,Wcislo GB,Smoter M,et al. Cystatin C as a parameter of glomerular filtration rate in patients with ovarian cancer[J]. Kidney Blood Press Res,2010,33(5):360-367.

[11] Naumnik W,Niklińska W,Ossolińska M,et al. Serum cathepsin K and cystatin C concentration in patients with advanced non-small-cell lung cancer during(下转第 108 页)

一期肠切除、无张力疝修补术,现总结报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2007 年 2 月至 2013 年 5 月本院绞窄性疝患者 44 例,按病情分为两组。观察组 27 例,其中男 24 例,女 3 例,年龄 62~85 岁,平均 68 岁;对照组 17 例,其中男 13 例,女 4 例,年龄 62~84 岁,平均 68 岁。术前均签署知情同意书。两组患者的性别、年龄及病程等差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 观察组行一期肠切除、无张力疝修补术。采用聚丙烯补片修补。修补方法:腹股沟疝行平片加疝环充填式无张力疝修补术或平片修补,股疝行单纯疝环充填式无张力疝修补术。嵌顿疝如疝内容物坏死,找到并打开疝囊,观察疝囊内积液颜色为暗红色,嵌顿内容物为小肠,松解疝环观察,均色泽发黑,无蠕动波,未穿孔,考虑已发生缺血坏死,用纱布围住发生嵌顿的坏死肠段,保护好切口,行肠切除、肠吻合术后回纳入腹腔,结扎疝囊,然后用聚维酮碘消毒切口,并使消毒液在切口停留 5 min,后冲洗干净,而后行无张力疝修补术。在补片处放置负压引流管,从疝囊底部行戮口引出。对照组:常规肠切除,疝修补术。两组患者术前、术后均使用第 2 代头孢菌素和抗厌氧菌的抗菌药物治疗。术中均放置引流管,放置时间 36~103 h。

2 结 果

观察组患者 24 例均 I 期愈合,未出现腹腔感染、积脓、切口感染、补片排斥反应并发症;3 例患者伤口出现发红,行乙醇湿敷及加强抗感染治疗后好转;术后均未出现疝复发。对照组患者 11 例 I 期愈合,4 例切口稍红肿,2 例积液;术后疝复发 3 例,其中 2 例术后半年至本院行无张力疝修补,术后恢复良好,1 例未行治疗。

3 讨 论

嵌顿疝是外科常见的急腹症之一。老年患者常合并有慢性支气管炎、前列腺肥大、慢性便秘等疾病,导致腹内压增加、胶原纤维代谢失衡及腹股沟区变薄^[1]引发腹股沟疝。由于老年患者机体敏感性低下,常出现嵌顿后就诊不及时,疝内容物长时间不回纳发生绞窄坏死。绞窄疝肠梗阻,肠坏死传统手术多采用单纯的疝囊高位结扎术,择期再行二次疝修补术^[2]。小肠部分切除吻合后是否行疝修补,目前仍有争议^[3]。

聚丙烯补片材料本身具有疏水特性,是一种耐用、惰性的单丝材料。它能刺激纤维增生但不会引起排斥反应。况且这种大孔径的补片材料,直径大于 70 μm ,使直径 1 μm 的细菌和直径 15~20 μm 的单核巨噬细胞相互作用,有利于控制感染^[4]。治疗有研究表明:绞窄性疝本身属于污染甚至感染手术,疝囊周围会出现炎症反应,传统疝修补将不同组织有张力地缝合在一起,本身不易愈合,还增加了组织水肿,局部张力更高,复发率高。无张力修补则弥补了这种不足^[5]。Elsebae 等^[6]已确定感染后将补片取出,远期不会复发。大多数感染病例多未将补片取出,充分引流后痊愈^[5]。印慨等^[7]于 2001 年

开始对腹股沟绞窄疝行小肠部分切除后再行无张力疝修补术,并取得成功。本研究显示,采用无张力疝修补术行一期治疗取得满意的治疗效果,避免了患者进行二次手术治疗的痛苦,也减少了医疗费用。但是要注意做好临床术前准备,处理好患者的临床合并症,并选择正确的麻醉方式进行处理,加强临床治疗期间的监护。手术过程中要正确地判断患者的感染情况,只有感染不严重的患者才能够进行疝内容物切除和无张力疝修补术治疗,感染严重者只能进行单纯的疝囊高位结扎术治疗^[8]。

综上所述,对于老年绞窄性疝患者行一期肠部分切除、无张力疝修补术是可行的,并非绝对禁忌。肠部分切除吻合与无张力疝修补同期完成,避免了患者第二次手术。目前此类患者的病例数尚不多,随访时间有长有短,其可靠性方面还有待于进一步观察总结。

参考文献

[1] 章立,杨斌,陈双. 降钙素基因相关多肽与先天性腹股沟斜疝发病因素的研究进展[J/CD]. 中华疝和腹壁外科杂志;电子版,2009,3(1):54-56.

[2] 吴阶平,裘法祖,吴孟超,等. 黄家骅外科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2008:1271-1282.

[3] Lin HJ, Spoerke N, Deveney C, et al. Reconstruction of complex abdominal wall hernias using acellular human dermal matrix: a single institution experience[J]. Am J Surg, 2009, 197(5):599-603.

[4] Horharin P, Wilasrusmee C, Cherudchayaporn K, et al. Comparative study of tailor-made mesh plug herniorrhaphy versus Lichtenstein herniorrhaphy versus Bassini operation: A prospective clinical trial[J]. Asian J Surg, 2006, 29(2):74-78.

[5] 李俊,康中强. 无张力疝修补术治疗腹股沟嵌顿疝安全性的系统评价[J]. 循证医学, 2012, 12(3):169-174.

[6] Elsebae MM, Nasr M, Said M. Tension-free repair versus Bassini technique for strangulated inguinal hernia: A controlled randomized study[J]. Int J Surg, 2008, 6(4):302-305.

[7] 印慨,郑成竹,毕建威,等. 疝环填充式无张力疝修补术在腹股沟嵌顿疝中的应用[J]. 中国实用外科杂志, 2001, 21(2):86-87.

[8] Petera AR, Roxas MF, Hilvano SS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to determine effectiveness of antibiotic prophylaxis for tension-free mesh herniorrhaphy[J]. J Am Coll Surg, 2005, 200(3):393-397.

(收稿日期:2013-06-21 修回日期:2013-09-12)

(上接第 41 页)

chemotherapy[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2009, 47(2):207-213.

[12] Rasouli HA, Moghadam MM, Tabatabaiefar M, et al. Comparing cystatin C changes as a measure of renal

function before and after radiotherapy in patients with stomach cancer[J]. Acta Med Iran, 2012, 50(1):43-46.

(收稿日期:2013-07-02 修回日期:2013-09-25)