

3 种尿液指标检测在造影剂肾病中的诊断价值^{*}

王海滨, 石新慧, 张 静(解放军总医院第一附属医院检验科, 北京 100048)

【摘要】 目的 探讨联合检测胱抑素 C(Cys C)、尿 N-乙酰- β 氨基葡萄糖苷酶(NAG)及尿微量清蛋白(mALB)在造影剂肾病(CIN)早期诊断中的临床意义。**方法** 选取解放军总医院第一附属医院基础肾功能正常且使用非离子型低渗造影剂进行血管造影的患者 91 例为研究对象, 所有患者分别在造影前 24 h, 造影后 12、24、48 h 抽血检测血清中 Cys C、肌酐、尿素氮; 尿 NAG、mALB 及尿蛋白定性。根据患者在造影后 48 h 内是否发生 CIN, 分为 CIN 组和非 CIN 组, 比较两组各指标情况。**结果** 该研究中 CIN 的发病率为 13.2%。CIN 组造影后 12 h, Cys C 和尿 NAG 水平开始升高, 24 h 达高峰, 48 h 有所降低, 但均高于造影前及非 CIN 组水平($P < 0.05$)。CIN 组 mALB 于造影后 24 h 开始升高, 48 h 有所下降, 均高于造影前及非 CIN 组水平($P < 0.05$)。非 CIN 组造影前后各时间点 Cys C、尿 NAG 及 mALB 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时 3 项指标联合检测的敏感性和特异性明显高于单项指标检测。**结论** Cys C、尿 NAG 及 mALB 联合检测在 CIN 诊断中具有重要的临床意义。

【关键词】 胱抑素 C; 尿 N-乙酰- β 氨基葡萄糖苷酶; 尿微量清蛋白; 造影剂肾病

DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2014.19.005 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2014)19-2658-02

Value about combined detection of cystatin C, n-acetyl- β -D-glucosaminidase and urine microalbumin in diagnosis of contrast induced nephropathy^{*} WANG Hai-bin, SHI Xin-hui, ZHANG Jing (Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of PLA General Hospital, Beijing 100048, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical significance of combined detection of Cystatin C (Cys C), n-acetyl- β -d-glucosaminidase (NAG) and microalbumin (mALB) in early diagnosis of contrast induced nephropathy (CIN). **Methods** A total of 91 patients with angiography enrolled in this study were divided into CIN group and non-CIN group according to appearance of CIN after angiography 48 h. Cys C, NAG and mALB were measured before angiography, after angiography 12 h, 24 h, 48 h respectively. **Results** The prevalence of CIN was 13.2% in all patients registered in this study. The levels of Cys C and NAG in CIN group significantly increased after angiography 12 h, and reached the peak after 24 h and began to decrease after 48 h, but all were obviously higher than those before injection contrast and those in the non-CIN group ($P < 0.05$). The level of mALB after contrast injection 24 h began to increase and reached the peak after 48 h in CIN group, and it were obviously higher than that before injection contrast and that in the non-CIN group ($P < 0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of these 3 indexes improved significantly compared with single index detection. **Conclusion** Combined detection of Cys C, NAG and mALB play important role in the early diagnosis of CIN.

【Key words】 cystatin C; n-acetyl- β -d-glucosaminidase; microalbumin; contrast induced nephropathy

随着各种造影技术的广泛应用, 在药物性急性肾脏衰竭中, 由造影剂引起的急性肾损伤已成为医院获得性急性肾脏衰竭的常见原因, 也是增加患者病死率的原因之一。因此早期诊断、预防和治疗造影剂肾病(CIN), 降低 CIN 发病率尤为重要。本文通过对胱抑素 C(Cys C)、尿 N-乙酰- β 氨基葡萄糖苷酶(NAG)及尿微量清蛋白(mALB)联合检测, 探讨 3 者在诊断 CIN 的临床意义, 进一步明确它们与肾功能损害的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 12 月至 2013 年 6 月本院使用非离子型低渗造影剂进行血管造影、基础肾功能正常且排除糖尿病的患者 91 例为研究对象, 所有患者禁用肾毒性药物。其中男 50 例, 女 41 例, 平均年龄(56.7 $\pm$ 9.2)岁。所有患者分别于造影前 24 h 内、造影后 12、24、48 h 抽血检测 Cys C、尿 NAG 及 mALB 浓度。根据患者在造影后 48 h 内是否发生 CIN, 分

为 CIN 组和非 CIN 组。CIN 组患者 79 例, 其中男 45 例, 女 34 例, 平均年龄(57.9 $\pm$ 8.4)岁, 收缩压与舒张压分别为(131 $\pm$ 10)、(85 $\pm$ 7)mm Hg; 非 CIN 组患者 12 例, 其中男 7 例, 女 5 例, 平均年龄(54.3 $\pm$ 7.6)岁, 收缩压与舒张压分别为(134 $\pm$ 12)、(84 $\pm$ 8)mm Hg。两组一般资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。所有患者签署知情同意书。CIN 的诊断标准为造影剂注射后 48 h 内, 血清肌酐(Scr)上升幅度超过 44 μ mol/L 或其绝对值较基础水平上升超过 25%, 并能除外其他原因引起的肾功能损害^[1]。

1.2 试剂与方法 所有待测者均于清晨空腹抽静脉血 5 mL, 离心分离血清后, -20 $^{\circ}$ C 保存待检; 尿液均为晨尿。Cys C 测定采用胶体金免疫法, 试剂盒由北京利德曼生化技术有限公司提供(生产批号 102282B)。尿 NAG 采用比色法检测, 试剂由九强生物技术股份有限公司提供(生产批号 20110620)。

^{*} 基金项目: 国家重大科学仪器设备开发专项基金(2013YQ1904670703)。

作者简介: 王海滨, 女, 硕士, 副主任技师, 主要从事临床检验研究。

mALB 采用免疫比浊法,试剂盒由北京利德曼生化技术有限公司提供(生产批号 007291G)。检测仪器均为日立 7180 生化分析仪。正常值参考范围:Cys C 0.55~1.50 mg/L,NAG 0.3~12.0 U/L,mALB 0.49~2.05 mg/dL。以正常值上界为临界值,小于临界值为阴性,大于或等于临界值为阳性。以 a 为真阳性数,b 为假阳性数,c 为假阴性数,d 为真阴性数,敏感性=a/(a+c),特异性=d/(b+d)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;以 $\alpha=0.05$ 为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

表 1 两组患者各指标结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>		Cys C(mg/L)	NAG(U/L)	mALB(mg/dL)	Scr(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	uPro(%)
CIN 组	12	造影前	1.19±0.22	11.30±2.70	1.84±0.26	96.70±14.30	4.30±2.20	0
	12	造影后 12 h	2.38±0.37 ^{ab}	16.90±2.10 ^{ab}	2.04±0.38	101.30±21.20	3.80±1.60	0
	12	造影后 24 h	3.47±0.42 ^{ab}	27.30±3.70 ^{ab}	3.64±0.41 ^{ab}	125.40±13.60	4.20±2.40	0
	12	造影后 48 h	2.92±0.29 ^{ab}	22.90±2.62 ^{ab}	3.08±0.38 ^{ab}	144.40±10.60 ^{ab}	4.40±2.60	10
非 CIN 组	79	造影前	1.22±0.31	10.70±4.20	1.79±0.33	99.60±10.60	3.80±1.60	0
	79	造影后 12 h	1.32±0.37	11.90±2.10	1.91±0.27	102.30±12.40	4.00±2.30	0
	79	造影后 24 h	1.52±0.42	12.60±2.90	2.09±0.56	98.60±0.64	4.30±1.80	0
	79	造影后 48 h	1.44±0.40	12.50±3.10	2.01±0.47	103.50±16.30	4.10±1.90	0

注:与造影前比较,^a $P<0.05$;与非 CIN 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 3 种指标单项检测与联合检测的特异性及敏感性 以 3 种指标单独作为诊断 CIN 的标准,其敏感性分别为 60.0%,53.3%和 66.7%,特异性分别为 72.4%,69.7%和 80.3%。这 3 种指标联合检测的敏感性和特异性显著升高,分别为 86.2%和 85.0%。

3 讨 论

造影剂引起肾损害的机制尚不十分清楚,目前普遍认为肾缺血、肾小管毒性是 CIN 的主要发病机制。因一般造影剂均为高渗性,浓度为 1 400~1 800 mgI/mL,其含碘量高达 37%,当高渗性的造影剂到达肾脏后,一方面可引起肾血管收缩,肾血流量减少,导致肾缺血;另一方面可使肾血流中红细胞皱缩、变形、血黏度增高,使肾血流减慢、淤滞,发生肾缺氧性损伤。由于肾缺血缺氧,肾灌注不足,使肾小球滤过率降低,发生少尿。传统的肾小管损伤指标包括尿 NAG、mALB、 β_2 -微球蛋白等,但这些指标大多会受到炎症、性别、饮食、活动量或是尿液酸碱度等的影响,灵敏性及特异性稍差。故寻找敏感指标或进行联合检测对 CIN 的防治和预后具有指导意义。

Cys C 是低分子量的非糖基化碱性蛋白质,是近年来发现的反映肾功能受损的良好指标。Cys C 能够自由通过肾小球滤过膜并在近曲小管上皮细胞重吸收和降解,并不重新回到血液中,同时肾小管也不分泌 Cys C,在血液中浓度稳定,不受其他病理变化影响,肾脏是其惟一的滤过和代谢器官^[2-4]。当肾小球有轻微的损伤时,Cys C 浓度就会迅速升高,为肾功能损伤特别是轻微和受损早期病变中肾小球滤过率的变化提供了快速、精确而又简单的指标^[5]。有研究结果证实,Cys C 的灵敏度、特异性明显高于 BUN、Scr,与 mALB 联合检测,可提高对肾损伤的诊断准确度^[6]。mALB 水平的高低能显示肾脏损伤的程度,正常情况下在尿中水平甚微,当炎症或免疫损伤时可导致 mALB 增加,已作为早期肾脏损伤的敏感指标应用于临床^[7-9]。

2 结 果

2.1 两组患者各指标结果比较 91 例患者中有 12 例发生 CIN,发生率为 13.2%,所有患者无明显少尿、电解质和酸碱平衡紊乱。CIN 组造影后 12 h Cys C、尿 NAG 开始升高,24 h 达高峰,48 h 有所降低,但均高于造影前及非 CIN 组水平($P<0.05$);mALB 于造影后 24 h 开始升高,48 h 有所下降,均高于造影前及非 CIN 组水平($P<0.05$)。非 CIN 组造影前后各时间点 Cys C、尿 NAG 及 mALB 比较,差异无统计学意义($P>0.05$),尿素氮(BUN)、尿蛋白检出阳性率(uPro)在两组研究对象间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

尿 NAG 是一种细胞内溶酶体水解酶,肾组织特别是肾小管上皮细胞含有丰富的 NAG,当肾小管受损时,其尿中 NAG 浓度升高且 NAG 水平高低与肾脏损伤程度密切相关^[10]。

本研究发现,CIN 组于造影后 24、48 h 血清 Cys C、尿 NAG 及 mALB 明显高于造影前及非 CIN 组水平,组间比较差异统计学意义($P<0.05$),因此可作为协助诊断 CIN 的可靠指标。由于造影后 8 h Cys C、尿 NAG 就开始升高,说明 Cys C、尿 NAG 对诊断早期肾损伤比 mALB 更敏感。

在收集血液或尿液时,不能排除血液或尿液有轻微变异性,加之尿检受体位、运动、泌尿系感染、高血压、心功能不全、蛋白摄入量等诸多因素影响,检测结果可出现假阳性、假阴性。因此仅靠一项检测结果诊断 CIN 往往会导致部分患者漏诊,且灵敏性、特异性都受到影响,因此有一定的局限性。本研究中 3 项指标联合检测敏感性提高到 86.2%,特异性可达 85.0%。可见 Cys C、NAG 及 mALB 联合检测,具有一定的互补性,可明显提高 CIN 早期诊断的敏感性、特异性,值得临床推广使用。

参考文献

[1] Mehran R,Nikolsky E. Contrast- induced nephropathy: definition,epidemiology and patients at risk[J]. Kidney Int Suppl,2006,100(2):11-15.
[2] 姚丽,付延红,王力宁,等.尿Ⅳ型胶原检测对早期糖尿病肾病临床诊断意义的研究[J].中国医科大学学报,2003,32(4):350-352.
[3] 周淑红,倪安民,郭倩.2 型糖尿病肾病患者尿Ⅳ型胶原检测的临床意义[J].中国糖尿病杂志,2003,11(5):374-376.
[4] 姚立腾,王锦驹.血清胱抑素 C 和视黄(下转第 2662 页)

的一项调查表明,15%~20%接受非 ABO 同型的多次血小板输注的白血病患者会出现严重的出血不良反应,而接受 ABO 同型血小板输注患者仅 5%发生出血不良反应,提示同型血小板输注的安全性更好^[9]。国外报道表明,ABO 次侧不相合血小板输注可暴露受者与 ABO 血型不合的血浆,可发生急性溶血性输血反应^[2]。这种 ABO 次侧不相合的血小板输注多因 A 或 B 型供者中含有较高滴度的抗 B 或 A 抗体;O 型血小板因可能含有高滴度的抗 A 或 B 抗体,输给其他患者时也含有较高的风险。1996~2006 年,美国食品药品监督管理局统计有 6 次因输注次侧不相合血小板引起溶血死亡事件^[2]。在 ABO 次侧不相合的血小板输注时,血小板保存介质中的抗 A、B 抗体是引起溶血性输血反应的主要因素^[10]。美国国立卫生研究院报道,对 O 型血小板供者采用凝胶卡法检测血型抗体,其血浆滴度为 1:256 定义为高滴度供者^[11]。在中国,对于新生儿产前检测,输血工作者多认为 O 型孕妇血液抗体效价 1:64 为高滴度^[12],但各地方有差异。对于献血者,由于我国未常规进行抗体筛查,各地检测数据还有望进一步评价。这种抗体滴度的巨大差异是否还有检测因素之外的原因也有待进一步研究。在美国,对 ABO 次侧不相合的血小板输注的抗体安全滴度还未有正式文件制定^[2]。在中国,临床用血规范主张血小板以 ABO 同型输注为原则。虽然认识到 ABO 不相合输血可能it发生不良反应,美国血库协会等机构要求医院应当制定 ABO 不相合血小板输注的政策。更安全输血合作的生物医学组织(BEST)进行了一次国际调查,表明在提供 ABO 不相合血小板输注方面存在明显的临床差异,在 126 个参加调查的单位中约 19.4%缺乏文字性的 ABO 不相合血小板输注政策^[12]。在中国,因为血小板制剂的标准和剂量等与国外有一定差异,特别是部分单位手工浓缩血小板制剂未去除白细胞以及添加血小板添加液等^[1,6]。大多数医院临床输注采用的原则为 ABO 同型血小板输注,仍有零星的输血不良事件发生,虽然观察表明在血小板输注时仍有一定的轻微不良反应发生,且概率较低,临床输注仍有很高的安全性。对于我国手工浓缩血小板的临床应用,有待进一步研究和规范其制备及 ABO 非同型临床输注规则。

目前,血小板制剂的供应主要有单采血小板、冰冻血小板和手工浓缩血小板。本院以单采血小板供应为主,手工浓缩血小板制剂为辅,随着浓缩血小板制备采用自动化设备,其质量越来越好,临床应用也更为安全,也节省了血液资源^[1]。但我国手工浓缩血小板制剂的制备和保存还存在一定困难,今后应进一步开发和利用手工浓缩血小板制剂。

参考文献

[1] 赵树铭. 血小板的制备及临床应用研究进展[J]. 中国输

(上接第 2659 页)

醇结合蛋白联合检测在糖尿病肾病临床诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,32(5):440-441.

[5] 王露,王平,李永培. 血清 IV 型胶原和层粘连蛋白在 2 型糖尿病肾病中的临床价值[J]. 中华核医学杂志,2004,24(1):42-43.

[6] 王海滨,熊瑜琳,于勇,等. 胱抑素 C 在重度烧伤患者早期肾损伤中的临床意义[J]. 临床军医杂志,2009,37(5):815-817.

[7] 王成. 尿微量清蛋白联合尿酶测定对糖尿病肾损伤的应

血杂志,2008,21(9):728-731.

[2] Dunbar NM,Ornstein DL,Dumont LJ. ABO incompatible platelets: risks versus benefit[J]. Curr Opin Hematol, 2012,19(6):475-479.

[3] 兰炯采,陈静娴,武平英,等. 推荐疑难配血三步分析法[J]. 中国输血杂志,2010,23(4):243-244.

[4] Wang S,Wang T,Fan Y,et al. A comparison study of the blood component quality of whole blood held overnight at 4 °C or room temperature[J]. J Blood Transfus, 2013, 2013:523539.

[5] 杨世明,张勇萍,田榆,等. 单采冰冻血小板临床应用疗效的分析[J]. 第四军医大学学报,2009,30(21):2438-2440.

[6] 赵树铭,成晓玲,李书武,等. 冰冻和常规保存机采血小板在血液病患者中的应用评价[J]. 重庆医学,2003,32(3):289-290.

[7] Henrichs KF,Howk N,Masel DS,et al. Providing ABO-identical platelets and cryoprecipitate to (almost) all patients: approach, logistics, and associated decreases in transfusion reaction and red blood cell alloimmunization incidence[J]. Transfusion,2012,52(3):635-640.

[8] Ma RA,Fialkow LB,Heal JM,et al. An association of ABO non-identical platelet and cryoprecipitate transfusions with altered red cell transfusion needs in surgical patients[J]. Vox Sang,2011,101(1):55-60.

[9] Karafin MS,Blagg L,Tobian AA,et al. ABO antibody titers are not predictive of hemolytic reactions due to plasma-incompatible platelet transfusions[J]. Transfusion, 2012,52(10):2087-2093.

[10] Quillen K,Sheldon SL,Daniel-Johnson JA,et al. A practical strategy to reduce the risk of passive hemolysis by screening plateletpheresis donors for high titer ABO antibodies[J]. Transfusion,2011,51(1):92-96.

[11] 肖瑞卿,林武存,隆晓秋,等. O 型母亲抗-A、抗-B IgG 抗体效价与新生儿溶血病发病关系分析[J]. 重庆医学, 2006,35(11):969-970.

[12] Lozano M,Heddle N,Williamson LM,et al. Practices associated with ABO-incompatible platelet transfusions: a BEST Collaborative international survey[J]. Transfusion, 2010,50(8):1743-1748.

(收稿日期:2014-02-24 修回日期:2014-06-17)

用价值[J]. 基层医学论坛,2012,16(2):221.

[8] 裴京明,郜秋英. 高血压患者尿微量清蛋白检测分析[J]. 中国现代医生,2011,12(36):105.

[9] 王小青. 胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白和尿微量清蛋白在糖尿病早期肾损害监测中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2010,14(11):1801-1802.

[10] 朱立华. 肾脏疾病的生化、免疫检测技术进展[J]. 中华检验医学杂志,2002,25(5):306.

(收稿日期:2013-12-17 修回日期:2014-06-20)