

血清胱抑素 C 对早期肾功能损害检测的灵敏度及临床价值分析

刘素华(山东省单县东大医院检验科 274300)

【摘要】 目的 探究血清胱抑素 C(Cys C)对早期肾功能损害检测的灵敏度及临床价值。**方法** 将 148 例慢性肾病患者依据内生肌酐清除率(ECCR)分为早期肾功能不全组和中晚期肾功能不全组,以 52 例健康患者作为对照组,检测三组研究对象血清 Cys C、血肌酐(SCR)、尿素氮(BUN)及 ECCR 水平,评价 Cys C、BUN、SCR 阳性表达率以及与 ECCR 的相关性。**结果** 与对照组相比,中晚期肾功能不全患者 Cys C、BUN、SCR 和 ECCR 均有明显变化($P<0.05$),早期肾功能不全组仅 Cys C、ECCR 水平有明显变化($P<0.05$);阳性检测出率结果表明,中晚期肾功能不全组 Cys C、BUN、SCR 表达率均为 100.00%,早期肾功能不全组 Cys C 为 94.57%,而 SCR、BUN 仅分别为 27.17%、31.52%,差异有统计学意义($P<0.05$);早期和中晚期肾功能不全组 Cys C、BUN、SCR 与 ECCR 相关性良好,均以 Cys C 相关系数最高。**结论** 相比于 BUN、SCR, Cys C 可更加灵敏、准确检测肾功能早期损害,具有重要的临床价值,值得广泛应用。

【关键词】 血清胱抑素; 肾功能损害; 内生肌酐清除率; 血肌酐; 尿素氮

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.032 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)22-3376-02

Sensitivity of serum cystatin C for detecting early renal dysfunction and its clinical value analysis LIU Su-hua (Department of Clinical laboratory, Dongda Hospital, Shanxian, Shandong 274300, China)

【Abstract】 Objective To study the sensitivity of serum cystatin C(Cys C) in detecting early renal dysfunction and its clinical value. **Methods** 148 patients with chronic nephrosis were divided into the early renal dysfunction group and the middle and late renal dysfunction group, according to the endogenous creatinine clearance rate(ECCR). 52 healthy individuals were selected as the control group. The levels of serum Cys C, creatinine(SCR), blood urea nitrogen(BUN) and ECCR were detected in 3 groups. The positive expression rate of Cys C, SCR and BUN and their correlation with ECCR was evaluated. **Results** Compared with the control group, the levels of serum Cys C, SCR, BUN and ECCR in the middle and late renal dysfunction group had significant changes($P<0.05$), while only serum Cys C and ECCR levels in the early renal dysfunction group had significant changes($P<0.05$); the detection results of positive expression rate indicated that the expression rates of Cys C, BUN and SCR in the middle and late renal dysfunction group were all 100.00%, and which of Cys C in the early renal dysfunction group was 94.57%, while which of SCR, BUN were 27.17% and 31.52% respectively, the differences were statistically significant($P<0.05$); Cys C, BUN and SCR were better correlated with ECCR in the early renal dysfunction group and the middle and late renal dysfunction group, the correlation coefficient of Cys C was highest. **Conclusion** Compared with BUN and SCR, Cys C could detect the early renal dysfunction more sensitively and more accurately, which has an importantly clinical value and deserved to be used widely.

【Key words】 cystatin C; renal function damage; endogenous creatinine clearance rate; serum creatinine; blood urea nitrogen

随着高血压、糖尿病、自身免疫性疾病等疾病临床发病率的不断提升,继发性肾功能损害已较为常见,但是肾脏疾病发病较为隐蔽,早期往往不易被发现,一旦患者出现胸闷、水肿、贫血等症状时,肾脏功能已经明显衰退,血肌酐(SCR)、内生肌酐清除率(ECCR)显著性降低,病情恶化且难以治疗^[1-2]。因而及早对早期肾功能损害干预以逆转或延缓病情恶化显得尤为重要,这就使一些可反映早期肾功能损害的检测指标需具有简便性、敏感性、特异性,肾小球滤过率(GFR)是临床上评价肾功能的重要指标,以菊粉清除率(IC)和部分放射性核素物质作为检测的“金标准”,但是由于检测费用高、操作繁琐以及患者年龄、性别和体表面积影响等原因使其临床应用受到限制,而其他相关指标,如血清尿素氮(BUN)、SCR、ECCR 由于各种因素影响导致检测准确性和灵敏性均不理想,如易受到蛋白质摄入量 and 体内代谢水平等影响,敏感性较差等,对于早期肾功能损害检测临床价值不大^[3-5]。血清胱抑素 C(Cys C)是近年来

国内外报道的一种可反映肾小球滤过功能的理想内源性物质^[4-5]。本文以不同程度肾功能损害患者作为研究对象,研究血清 Cys C 水平变化,并与 BUN、SCR、ECCR 水平变化相比较,评价血清 Cys C 对早期肾功能损害的检测灵敏度及临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 1 月至 2014 年 10 月于本院内科治疗的慢性肾病患者 148 例作为研究对象,其中男 84 例、女 64 例,年龄 45~62 岁、平均(52.43±6.32)岁,依据 ECCR 水平将患者分为早期肾功能不全组和中晚期肾功能不全组。早期肾功能不全组患者 92 例,其中男 55 例、女 37 例, ECCR 水平为 55~80 mL/min;中晚期肾功能不全组患者 56 例,其中男 29 例、女 27 例, ECCR 水平低于 50 mL/min。选取同期于本院体检的 52 例健康者作为对照组,其中男 29 例、女 23 例,年龄 44~61 岁、平均(51.87±7.03)岁,心、肝、脾、肺、肾及其他体

检均正常。各组研究对象性别、年龄资料差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法 对各组研究对象进行空腹抽血,以真空分离胶试管采用静脉血样 3 mL,2 h 内将血清分离,并保存于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$,检测时取出,室温下摇匀;收集 24 h 尿液,以甲苯防腐,混匀后取 30 mL 检测。采用乳胶颗粒增强免疫透射比浊法(上海执诚)检测血清 Cys C;肌氨酸氧化酶法和酶偶联法(上海执诚)分别检测 SCR 和 BUN;依据《全国临床检验操作规程》第 3 版方法检测 ECCR(日立 7180E 全自动生化分析仪),并依据体表面积校正的内生肌酐清除率计算^[8]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件处理数据,计数

资料以百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 SNK- q 检验;Pearson 相关系数计算进行相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 血清 Cys C、SCR、BUN 及 ECCR 检测 从表 1 中可见,与对照组相比,早期和中晚期患者血清 Cys C、SCR、BUN 均升高,ECCR 降低,中晚期肾功能不全组患者各项指标水平均与对照组和早期肾功能不全组存在明显差异,差异有统计学意义($P<0.05$);早期肾功能不全组 Cys C 和 ECCR 水平与对照组存在明显差异,差异有统计学意义($P<0.05$)。

表 1 各组研究对象血清 Cys C、SCR、BUN 及 ECCR 水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Cys C(mg/L)	SCR(μ mol/L)	BUN(mmol/L)	ECCR(mL/min)
对照组	52	0.60 $\pm$ 0.35	99.32 $\pm$ 25.78	6.83 $\pm$ 4.11	99.61 $\pm$ 13.67
早期肾功能不全组	92	3.00 $\pm$ 1.33 [*]	118.67 $\pm$ 50.62	9.02 $\pm$ 5.21	65.54 $\pm$ 7.78 [*]
中晚期肾功能不全组	56	6.12 $\pm$ 1.55 ^{*#}	595.65 $\pm$ 132.57 ^{*#}	26.43 $\pm$ 11.78 ^{*#}	32.43 $\pm$ 11.76 ^{*#}

注:与对照组相比较,^{*} $P<0.05$;与早期对照组相比较,[#] $P<0.05$ 。

2.2 血清 Cys C、SCR、BUN 阳性表达率 从表 2 可见,中晚期肾功能不全组患者各项指标阳性表达率均为 100.00%,早期肾功能不全组 Cys C 表达率为 94.57%,明显高于 SCR、BUN($P<0.05$)。

表 2 患者血清 Cys C、SCR、BUN 阳性表达[$n(\%)$]

组别	<i>n</i>	Cys C	SCR	BUN
早期肾功能不全组	92	85(94.57)	25(27.17) [*]	29(31.52) [*]
中晚期肾功能不全组	56	56(100.00)	56(100.00)	56(100.00)

注:与同组 Cys C 相比较,^{*} $P<0.05$ 。

2.3 血清 Cys C、SCR、BUN 与 ECCR 相关性 对血清 Cys C、SCR、BUN 与 ECCR 相关性进行计算,结果如表 3 所示,3 种指标与 ECCR 相关性均良好,以 Cys C 相关系数最大。

表 3 患者血清 Cys C、SCR、BUN 与 ECCR 相关性(r 值)

组别	<i>n</i>	Cys C	SCR	BUN
早期肾功能不全组	92	-0.865	-0.611	-0.641
中晚期肾功能不全组	56	-0.925	-0.756	-0.770

3 讨 论

众所周知,滤过功能是肾小球的主要生理作用,而目前对于 GFR 的检测仍不能直接进行,需通过菊粉、碘海醇等物质清除率间接计算,尽管结果准确、特异性较高,但是费用高、时间长、操作繁琐等因素均限制了其在临床的应用,因而学者将注意力转移至内源性物质用于评价肾小球功能^[5]。目前临床检测肾小球功能的常用指标较多,如 SCR、BUN、尿素等,应用广泛。但是研究发现,血清 BUN 容易受到血容量、心功能、高代谢等肾外因素的影响,相比于检测,其更适用于作为一项筛查指标^[6];肌酐除了同样受患者年龄、性别、身高等因素影响外,肾小管可分泌肌酐,且其变化与 GFR 之间并未呈现一种直线关系。有研究发现,当患者 GFR 降低幅度超过 50% 时,SCR 仅表现出微弱的上升,而 GFR 减退程度加重时,部分肌酐可经肾小管排出,因而并不能敏感、精确地反映肾功能损害程度^[7]。尿素是最早用于肾功能评价的指标,但是易受各种因素(营养不良、进食困难等)影响,而且肾小球对其有显著的被动重吸收作用,也不能作为反映 GFR 的理想内源性标志物。

作为一种内源性半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一,Cys C 相对分子质量小、产生率恒定,是一种小分子非糖基化的碱性蛋白质,在所有的核细胞均有表达,参与人体内细胞内

外蛋白水解调控;其可通过肾小球自由过滤,在近曲小管重吸收以及代谢,由于肾小管不分泌 Cys C,因而肾脏是清除 Cys C 的唯一器官;除此之外,Cys C 不受患者性别、肌肉、年龄、饮食等因素影响^[8]。正因如此,近年来 Cys C 在临床上的应用逐渐受到关注,如在心血管事件中作为一种强有力的独立检测因子、对肿瘤患者病情变化观察^[9],均起到了良好的临床效果。随着近年来的不断研究和摸索,国内外学者发现,相比于 SCR、BUN 等临床常用检测指标,Cys C 可更加敏感、准确反映 GFR 变化,可作为一种理想的内源性指标,但是由于肾功能损害常与各种疾病相关,因而目前研究多为高血压肾病、糖尿病肾病、肝肾综合征等单病种报道,对于 Cys C 在慢性早期肾病中灵敏度检测相对较少^[10]。

本文依据患者 ECCR 水平不同分为早期和中晚期肾功能不全组,并以健康者作为对照组,比较血清 Cys C、SCR、BUN 变化以及与 ECCR 的相关性,结果表明,中晚期肾功能不全组各项指标均与对照组存在明显差异,差异有统计学意义($P<0.05$),而早期肾功能不全组仅 Cys C、ECCR 与对照组存在明显差异,差异有统计学意义($P<0.05$),BUN、SCR 水平无明显变化,说明在肾功能出现早期损害时,BUN 和 SCR 并不能精确地反映出变化;在指标阳性表达率的检测中,中晚期肾功能不全组患者 Cys C、SCR、BUN 检测率均为 100.00%,对于早期肾功能不全组,患者 Cys C 阳性检出率高达 94.57%,而 SCR、BUN 仅分别为 27.17%、31.52%,差异有统计学意义($P<0.05$),说明在肾功能已经出现较大损害时,Cys C、SCR、BUN 浓度均显著升高,此时均有诊断价值,但是在肾功能轻度损害时,Cys C 可更加敏感地反映变化,更具有临床诊断价值;与 ECCR 相关性检测结果证明,早期和中晚期肾功能不全患者 Cys C、SCR、BUN 均与其有良好的相关性,其中均以 Cys C 相关系数最大,呈显著性负相关,表明了两者关系最为紧密,且比 SCR、BUN 更为敏感、准确地反映 GFR 变化。

因而,对于早期肾功能损害患者,Cys C 较 SCR、BUN 更能敏感、准确地反映 GFR 变化,可作为一种有效的诊断手段广泛用于肾功能损害的早期诊断,具有重要的临床价值。

参考文献

[1] 吴章菊.血清胱抑素 C 在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的价值[J].河北医学,2014,20(5):751-752.
[2] Allegaert K, Mekahli D, van den Anker(下转第 3380 页)

保持对其进行本病的教育,消除心理压力,增加临床疗效,提高患者的生活质量^[6]。针对轻型系统性红斑狼疮治疗药物为抗疟药、非甾体抗炎药、糖皮质激素,若临床有需要,可以予以患者免疫抑制药;对病情严重者可予以糖皮质激素以及免疫抑制药^[7],例如:环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等。患者对使用糖皮质激素会出现一定程度的不良反应,例如血糖、血脂突然增高,出现感染、高血压、溃疡和骨质疏松等。免疫抑制药对系统性红斑狼疮明显的治疗作用,能够控制红斑及皮疹数量,减少激素应用剂量。但是在有良好疗效的同时,不可避免的不良反应也给患者造成一定的困扰,以骨髓抑制为主(当机体内的白细胞水平下降时,患者会出现肝损害、脱发、胃肠道反应、出血性膀胱炎、性腺抑制等)。

沙利度胺属于谷氨酸衍生物,是通过人工合成的一种口服药物。常规使用 25~400 mg/d,以 100~200 mg/d 开始酌情增加,可根据临时需要适当增加用量,用药 2.9~5.7 h 后药物浓度为峰值。在患者治疗起效后可适当减少药量,且在治疗后需长期服用低剂量的沙利度胺以防止复发^[8]。1956 年,在德国,沙利度胺被当作镇静剂投入使用,但并未作为处方药出现^[9]。1965 年,以色列皮肤病学家在选取沙利度胺对麻风病进行治疗时,意外发现沙利度胺对皮肤麻风症状有明显改善治疗的功能^[10],并通过这次意外发现,吸引了更多对于沙利度胺的关注。在 1997 年进行相关实验证明沙利度胺对系统性红斑狼疮具有确切的疗效,并在发表声明后被接下来的 200 项研究证实。Coelho 报道,沙利度胺对于治疗系统性红斑狼疮有显著的疗效,大多数患者均可得到有效治疗,在用于治疗各种类型的皮肤红斑狼疮,99% 患者可取得完全或部分缓解,在 2006 年开始正式允许治疗多发性骨髓瘤^[11]。此后,医学界认为沙利度胺并无毒性,且正式地投入针对皮肤病的治疗^[12],并逐渐应用于其他系统的疾病。本研究证实,经沙利度胺治疗皮疹病情均有所改善,试验组皮疹症状改善明显,且治疗组皮疹消退时间明显缩短,说明沙利度胺治疗系统性红斑狼疮症状改善明显。沙利度胺治疗组白细胞、淋巴细胞数以及血小板计数均得到明显提高,贫血病情明显改善,且治疗后尿红细胞情况有所改善,24 h 尿蛋白明显降低及血浆清蛋白得到明显改善,说明沙利度胺在改善贫血,纠正血液疾病的同时,能够恢复损伤的肾脏系统。试验亦证明,经沙利度胺治疗可降低 ANA 滴度阳性率及抗-dsDNA 抗体滴度阳性率,证实沙利度胺可有效清除免疫反应细胞来修复自身免疫耐受。

综上所述,沙利度胺能够明显改善系统性红斑狼疮皮疹病情,修复损伤肾组织,治疗狼疮性肾炎,纠正贫血等血液疾病,通过有效清除免疫反应细胞来修复自身免疫耐受,治疗效果显著,值得临床推广。

参考文献

[1] 裘影影,李晶,尹筱莹,等.沙利度胺对系统性红斑狼疮患者外周血 T 淋巴细胞的免疫调节作用[J].中华风湿病学杂志,2010,14(3):157-160.

[2] 王丹丹,孙凌云,邹耀红,等.沙利度胺治疗系统性红斑狼疮皮损的多中心临床观察[C].15 次全国风湿病学学术会议论文.太原:中华风湿病学杂志,2010:182-183.

[3] 中华医学会风湿病学分会.系统性红斑狼疮诊治指南(草案)[J].中华风湿病学杂志,2003,7(8):508-513.

[4] 张文,李芹.五种系统性红斑狼疮活动指数的比较[J].中华风湿病学杂志,2001,5(1):35-38.

[5] 罗朝峰,刘晶哲,刘建强,等.系统性红斑狼疮脑病治疗前后的临床与 MRI 表现[J].实用放射学杂志,2012,28(12):1866-1868.

[6] 赵瑜,于清,叶萍,等.儿童与成人系统性红斑狼疮临床特点比较[J].临床儿科杂志,2012,30(12):1132-1134.

[7] 洪文婷,林玲.从系统论的角度看系统性红斑狼疮分类标准的变迁[J].医学与哲学,2012,33(22):57-58.

[8] 黄静芳,徐红星.系统性红斑狼疮患者自身抗体检测结果分析[J].检验医学,2012,27(11):975-976.

[9] 赵宏丽,李桂珍,赵俊芳,等.系统性红斑狼疮患者 4 种尿微量蛋白检测结果分析[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(2):170-172.

[10] 赵宏丽,赵俊芳,李孟娟,等.系统性红斑狼疮患者 CD4⁺CD25⁺调节性 T 细胞及其细胞因子的改变[J].中国皮肤性病学杂志,2012,26(7):581-583.

[11] 陈小建,施辛.环磷酰胺治疗系统性红斑狼疮方案探讨[J].中国皮肤性病学杂志,2011,25(11):899-902.

[12] 周培璐,路永红.系统性红斑狼疮的治疗进展[J].中国皮肤性病学杂志,2009,23(6):379-381.

(收稿日期:2015-03-09 修回日期:2015-09-22)

(上接第 3377 页)

J. Cystatin C in newborns: a promising renal biomarker in search for standardization and validation[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 48(26):1-22.

[3] 杨朝菊,赵海利,谭鹤,等. CysC、α1-MG 和 β2-MG 在糖尿病早期肾损伤诊断中的价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(24):332-3329.

[4] 傅林金,金容香,袁海琼.血清 CysC 和 U-mAlb/Cr 及 Hcy 在狼疮性微小肾损伤早期诊断中的价值[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(3):312-313.

[5] HO LC, Sung JM, Tsai YS, et al. Cystatin C as a predictor for outcomes in patients with negligible renal function [J]. Blood Purif, 2014, 38(2):81-88.

[6] Wu XJ, Dong ZQ, Lu QH. The role of cystatin C in vascular remodeling of balloon-injured abdominal aorta of rabbits[J]. Mol Biol Rep, 2014, 41(9):6225-6231.

[7] Leelahavanichkul A, Souza AC, Street JM, et al. Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarker to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2014, 307(8):F939-F948.

[8] Ayub S, Khan S, Ozair U, et al. Cystatin C levels in healthy kidney donors and its correlation with GFR by creatinine clearance[J]. J Pak Med Assoc, 2014, 64(3):286-290.

[9] Taglier N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Ann Bid Clin, 2010, 8(5):517-529.

[10] GhysL, Paeped, Smets P, et al. Cystatin C: a new renal marker and its potential use in small animal medicine[J]. J Vet Intern Med, 2014, 28(4):1152-1164.

(收稿日期:2015-04-09 修回日期:2015-09-15)