

血清胱抑素 C 在老年性急性肾损伤患者中早期诊断价值的研究^{*}

张立娟, 孙树荣, 武佳蕾(中国医科大学航空总医院/中国科学院北京转化医学研究院, 北京 100012)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)对老年性急性肾损伤(AKI)患者早期肾功能的评估价值。**方法** 选取年龄大于或等于 65 岁,由门诊入院的 41 例符合 2012 年 3 月改善全球肾脏病预后组织(KIDIGO)发布的 AKI 诊断标准的老年患者(观察组)及 68 例健康体检者(对照组),采用酶法检测血清肌酐(Scr)水平,散射比浊法测定 CysC 水平,采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 CysC 对老年性 AKI 早期的诊断价值,应用 Cockcroft-Gault 公式估算肾小球滤过率。**结果** 观察组 CysC 水平较对照组明显升高($P<0.05$);观察组 CysC 与 Scr 呈明显线性相关($r=0.798, P<0.05$);CysC 与肾小球滤过率呈负相关($r=-0.724, P<0.05$);ROC 曲线分析得出 CysC 在老年性 AKI 的最佳截断值为 1.67 mg/L,Scr 的最佳截断值为 130.50 $\mu\text{mol/L}$,诊断老年性 AKI 患者 CysC 的灵敏度明显高于 Scr 的灵敏度($P<0.05$)。在老年性 AKI 1 期和 2 期,CysC 的灵敏度明显高于 Scr($P<0.05$)。而在 AKI 3 期,两者的灵敏度差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** CysC 可作为老年性 AKI 患者肾小球滤过率的内源性标志物,对老年性 AKI 早期诊断具有重要价值。

【关键词】 老年性急性肾损伤; 血清胱抑素 C; 早期诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.003 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1158-03

The value of serum cystatin C for the early diagnosis of acute kidney injury in elderly patients* ZHANG Li-juan, SUN Shu-rong, WU Jia-lei(Aviation General Hospital of China Medical University/Beijing Institute of Translational Medicine Chinese Academy of Science, Beijing 100012, China)

【Abstract】 Objective To study the value of serum cystatin C for the early diagnosis of acute kidney injury in elderly patients. **Methods** To select the elderly patients aged above 65 years old, 41 cases with AKI(observation group)and sixty-eight cases healthy controls(control group)were measured the serum creatinine with enzymic method and serum cystatin C with turbidimetry method. The diagnostic value of serum cystatin C and serum creatinine were detected by ROC. The estimated glomerular filtration rate was calculated with Cockcroft-Gault equation. **Results** The level of serum cystatin C and serum creatinine was significantly higher in the observation group than that in control group($P<0.05$). Serum cystatin C was linearly correlated with serum creatinine($r=0.798, P<0.05$), while negatively related to glomerular filtration rate($r=-0.724, P<0.05$). The cut off of serum cystatin C was 1.67 mg/L and serum creatinine was 130.50 $\mu\text{mol/L}$ in elderly patients with AKI. The sensitivity of serum cystatin C was obviously higher than that of serum creatinine in stage 1 and stage 2 patients with AKI ($P<0.05$). For patients in stage 3, there was no significant difference in sensitivity($P>0.05$). **Conclusion** Serum cystatin C can be one of the endogenous markers for glomerular filtration rate in the elderly patients with AKI, and it can be used to diagnose AKI in the elderly patients much earlier than serum creatinine.

【Key words】 AKI; cystatin C; early diagnosis

急性肾损伤(AKI)是临床常见的肾脏疾病,在人群中病死率为 28.00%~29.00%^[1]。随着人口老龄化的加剧,人口老龄化已成为人类社会当前所面临的全球性问题和严峻挑战。老年人随着年龄的增长,其肾脏的解剖结构和生理功能都出现了明显的减退,与其他年龄组相比,老年人更易发生 AKI。而高龄状态更容易导致老年性 AKI 并发多脏器功能衰竭,不仅会增加社会医疗的成本,而且使造成老年性 AKI 患者的病死率明显增加。本文主要研究血清胱抑素 C(CysC)作为肾小球滤过功能的内源性标志物,评估其在老年性 AKI 患者早期肾功能损伤的临床价值,现将研究成果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2014 年 4 月至 2015 年 4 月由门诊入院的患者,年龄大于或等于 65 岁,经临床诊断为 AKI 的患者 41 例,设为观察组,其中女性 19 例,男性 22 例,平均年龄(77.82±8.66)岁,所有患者均符合改善全球肾脏病预后组织(KIDIGO)推荐的 AKI 诊断标准^[2]:48 h 内血清肌酐(Scr)绝对值增加大于或等于 26.5 $\mu\text{mol/L}$ (大于或等于 0.3 mg/dL)或较基线值升高 50%(增至 1.5 倍)或持续 6 h 以上尿量小于 0.5 mL/(kg·h)^[2]。排除标准:入院小于或等于 24 h,既往伴有慢性肾病史、高血压、糖尿病及甲状腺功能亢进或减低者。

* 基金项目:吴阶平医学基金项目(320.6750.14191)。

作者简介:张立娟,女,副主任检验师,硕士,主要从事医学检验方面的研究。

选取同期本院健康体检者 68 例作为对照组,平均年龄(76.52±8.96)岁。2 组年龄、性别等比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者入院第 2 天早上 8 时前采集静脉血 3 mL,测定 Scr、CysC 作为基线资料,连续每日留取空腹静脉血 3 mL 置于真空采血管中,1 h 内以 3 000 r/min 离心 10 min,分离血清 1 mL 置于-70 ℃冰箱内保存,集中用于 CysC 的测定,每日剩余血清测定 Scr,并连续观察每日尿量、肾功能指标,直至患者出院、转科、行肾脏替代治疗或死亡。

1.2.2 检测方法 采用酶法,使用美国强生 VT5600 全自动生化分析仪测定 Scr;采用散射比浊法,使用西门子特种蛋白仪 BN II 测定 CysC。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)评价 CysC 和 Scr 的诊断价值,使用 Cockcroft-Gault 公式对肾小球滤过率(GFR)进行估算。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以%表示,采用 χ^2 检验;分析指标间采用 Pearson 相关分析,采用 ROC 曲线寻找 CysC 最佳截断值,评价 CysC 诊断老年性 AKI 的准确性、灵敏度和特异性; $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 对照组与观察组 CysC 水平比较 观察组 CysC 水平为(0.773±0.147)mg/L,Scr(69.22±12.76) μ mol/L;对照组 CysC 水平(2.558±1.546)mg/L,Scr(208.98±105.13) μ mol/L,2 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。观察组 AKI 1、2、3 期,随着 AKI 分期越高,Scr 和 CysC 水平均较对照组明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),AKI 各分期之间 Scr 水平差异有统计学意义($P<0.05$),但是 AKI 1 期与 2 期 CysC 水平差异无统计学意义($P>0.05$),AKI 1 期与 3 期、AKI 2 期与 3 期 CysC 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同 AKI 分期患者 Scr 和 CysC 水平($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	Scr(μ mol/L)	CysC(mg/L)
对照组	68	69.22±12.76	0.773±0.147
观察组	41	208.98±105.13	2.558±1.546
AKI 1 期	24	156.13±24.94	1.950±0.857
AKI 2 期	9	197.56±35.08	2.500±0.934
AKI 3 期	8	373.75±133.57	4.371±2.244

2.2 观察组 CysC、Scr 和 GFR 相关性分析 观察组 CysC 与 Scr 水平呈正相关关系($r=0.798, P<0.05$),CysC 水平与 GFR 呈负相关关系($r=-0.724, P<0.05$)。

2.3 ROC 曲线分析 CysC、Scr 评价 AKI 诊断效能比较 以 GFR 小于或等于 60 mL/(min·1.73 m⁻²)作为 AKI 诊断标准,由 ROC 曲线分析得出 CysC 最佳截断值为 1.67 mg/L,Scr 最佳截断值为 130.50 μ mol/L,以最佳截断值评价诊断效能。两者诊断的特异性、灵敏度及试验有效率比较,见表 2。CysC 对老年性 AKI 的灵敏度明显优于 Scr 的灵敏度($P<0.05$)。两者对老年性 AKI 的灵敏度,见表 3。以灵敏度评价两者在老年性 AKI 早期肾功能的诊断价值,CysC 在老年性 AKI 1、2 期的灵敏度明显优于 Scr($P<0.05$),而老年性 AKI 3 期两者的

灵敏度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 2 CysC、Scr 诊断效能比较

项目	CysC	Scr	<i>P</i>
ROC 曲线下面积	0.978	0.905	0.019
试验有效率(%)	97.77	97.56	0.934
特异性(%)	100.00	97.56	0.625
灵敏度(%)	97.56	85.65	0.017

表 3 CysC、Scr 评价 AKI 灵敏度

分组	CysC(%)	Scr(%)	<i>P</i>
总 AKI	97.56	85.65	0.017
AKI 1 期	95.42	82.93	0.016
AKI 2 期	95.65	89.56	0.019
AKI 3 期	100.00	100.00	1.000

3 讨 论

AKI 是指 GFR 突然和持续下降而导致含氮和非含氮代谢产物在血液中堆积,从而引起的多器官功能障碍综合征。有研究报道住院患者 AKI 的发病率为 0.12%~3.38%^[3-5],而且 AKI 合并多脏器功能障碍的病死率接近 50.00%^[6]。随着人口老龄化的加剧,人口老龄化已成为人类社会当前所面临的全球性问题和严峻挑战。因其自身的生理功能的减退,老年人更容易发生 AKI,而高龄状态更容易导致老年性 AKI 患者发生多器官功能障碍,造成老年性 AKI 患者病死率高、住院时间长及医疗负担大。因此,早期预防、诊断、治疗是改善老年性 AKI 患者病情发展的关键,同时也可以大大减少老年性 AKI 患者的医疗成本,降低病死率。

目前,临床用于评价 GFR 功能的指标主要有血清尿素氮(BUN)、Scr 及内生肌酐清除率(Ccr),然而这些指标在血液中的水平不稳定,易受患者的性别、身高、肌肉量及饮食结构等的影响,同时由于肾脏强大的代偿功能,当患者的 GFR 下降 40.00%以后,BUN 的水平才缓慢升高,而 Scr 作为 GFR 的内源性标志物,只有当 GFR 下降 1/3~1/2 时,Scr 水平才有显著变化。Ccr 由于不容易准确留取标本、操作繁琐、影响因素多等特点,而使结果的可靠性降低。因此,BUN、Scr 及 Ccr 等都不是评价肾小球功能的理想指标^[7]。

CysC 广泛存在于各种组织的有核细胞中,其表达恒定,不受年龄、性别、肌肉量等因素的影响,是 1 种半胱氨酸蛋白酶抑制剂、低相对分子质量碱性非糖化蛋白质,可自由通过肾小球滤过膜,并在近端肾小管重吸收和降解,且不被肾小管分泌,不再参与血液循环。肾脏是清除循环中 CysC 的唯一器官,因此,CysC 水平主要由 GFR 决定,是 1 种反映 GFR 变化的理想的内源性标志物^[8-15]。

本研究结果显示,观察组 CysC、Scr 水平明显高于对照组($P<0.05$),CysC 与 Scr 水平呈明显正相关关系($r=0.798, P<0.05$),与 GFR 呈明显负相关关系($r=-0.724, P<0.05$),提示 CysC 可以作为老年性 AKI 患者肾小球滤过功能变化的内源性血清标志物。利用 ROC 分析 CysC、Scr 对老年性 AKI 患者早期肾功能的诊断效能,得出 CysC 与 Scr 的 ROC 曲线下面积差异有统计学意义($P<0.05$),CysC 最佳截断值

为 1.67 mg/L, Scr 最佳截断值为 130.50 $\mu\text{mol/L}$, 两者对诊断老年性 AKI 的有效性和特异性差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而灵敏度差异有统计学意义 ($P < 0.05$), CysC 在老年性 AKI 1、2 期的灵敏度明显优于 Scr ($P < 0.05$), 而老年性 AKI 3 期两者的灵敏度差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 提示在老年性 AKI 早期诊断上, CysC 的灵敏度明显优于 Scr, CysC 对评价老年性 AKI 早期肾功能变化具有重要价值。

对于老年性 AKI 患者, 能够在早期诊断、有效预防和积极干预, 可以大大降低 AKI 的危害程度, 减少和预防并发症的发生, 改善患者生存质量和预后, 同时会大大降低医疗成本和医疗负担。本研究提示 CysC 比传统的 Scr 对老年性 AKI 的早期诊断具有更好的灵敏度, 可以作为评估老年性 AKI 患者 GFR 的内源性标志物, 对老年性 AKI 患者的早期诊断具有重要价值。

参考文献

- [1] 柯振符. 血清肌酐、胱抑素-C、尿素氮及尿 β_2 -微球蛋白检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的价值[J]. 中国医药导报, 2013, 10(22): 94-96.
- [2] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.
- [3] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group[J]. Critical Care, 2004, 8(4): 204-212.
- [4] Van BW, Vanholder R, Lameiren N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2006, 1(6): 1314-1319.
- [5] 王悦, 范敏华. 住院患者中急性肾功能衰竭的流行病学和病因学分析[J]. 中国危重病急救医学, 2005, 2(16): 117-120.

(上接第 1157 页)

- [3] 赵洁, 吴俊, 贾玫. 冠心病患者血液脂蛋白相关磷脂酶 A2 与超敏 C 反应蛋白及 D-二聚体的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2014, 37(3): 227-229.
- [4] Aseri ZA, Habib SS, Alhomida AS, et al. Relationship of high-sensitivity C-reactive protein with cardiac biomarkers in patients presenting with acute coronary syndrome [J]. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan, 2014, 24(6): 387-391.
- [5] Rosenson RS, Stafforini DM. Modulation of oxidative stress, inflammation, and atherosclerosis by lipoprotein-associated phospholipase A2[J]. J Lipid Res, 2012, 53: 1767-1782.
- [6] Algul O, Uyarel H, Ergelen M, et al. Predictive value of elevated cystatin C in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction[J]. Journal

- [6] Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, et al. Has mortality from acute renal failure decreased: a systematic review of the literature[J]. The American Journal of Medicine, 2005, 118(8): 827-832.
- [7] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C[J]. Kidney International, 2009, 66(3): 1115-1122.
- [8] Laterza OF, Price CP, Scolt MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate[J]. Clinical Chemistry, 2002, 48(5): 699-707.
- [9] Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury[J]. Indian J Nephrol, 2013, 23(3): 180-183.
- [10] Hahn WH, Bae CW. Reference intervals of serum cystatin C/creatinine ratio of 30 postnatal days in neonates[J]. Pediatric Nephrology, 2013, 29(2): 311-314.
- [11] Karkouti K, Wijesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery focus on modifiable risk factors[J]. Circulation, 2009, 119(4): 495-502.
- [12] 邓泽冰, 李克鹏, 陆士奇. 血清胱抑素 C 在肾损伤患者中的应用[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2010, 18(8): 1193-1195.
- [13] 钟培丽, 谢文波. 血清胱抑素 C 检测在肾功能损害中的临床意义[J]. 实用心脑血管肺血管病杂志, 2011, 19(2): 261-262.
- [14] 李俊华, 张婧, 刘坚. 胱抑素 C 在儿童急性肾损伤病情评估中的作用[J]. 中国全科医学, 2012, 15(27): 3175-3177.
- [15] 王澜涛, 刘红娟, 胡振杰. 脓毒性休克患者血浆 CysC 的改变及早期液体复苏对其影响[J]. 实用临床医药杂志, 2012, 16(17): 49-51.

(收稿日期: 2015-11-11 修回日期: 2016-01-11)

of Critical Care, 2013, 28(5): 882-889.

- [7] Kiyosue A, Hirata Y, Ando J, et al. Plasma cystatin C concentration reflects severity of coronary artery disease in patients without chronic kidney disease [J]. Circ J, 2010, 74(11): 2441-2447.
- [8] 陈淑红, 吴淑霞, 温晓燕. 血清胱抑素 C 在各种冠心病患者体内的表达及意义[J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(3): 240-241.
- [9] 李国栋, 李凌, 赵晓燕. 冠心病患者血清胱抑素 C、尿酸、血浆脂蛋白(a)水平的变化及临床意义[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(4): 615-617.
- [10] 张洪江, 姜春善, 尤昕. 冠心病患者血清胱抑素 C 水平变化的临床意义[J]. 中国慢性病预防与控制, 2012, 20(5): 593-594.

(收稿日期: 2015-11-02 修回日期: 2016-01-04)