

in patients with leptomeningeal carcinomatosis[J]. *Onco-target*, 2017, 8(32):53326-53335.

[3] CUI J Z, HE J Y, LI Q, et al. Advancements in diagnosis and treatment of meningeal carcinomatosis in solid cancer[J]. *Neuroimmunol Neuroinflamm*, 2017, 4(9):167-178.

[4] 许绍强. 1 例脑膜瘤的脑脊液细胞学诊断[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(15):1784-1785.

[5] 符琳琳. 肺癌脑转移与血清肿瘤标志物变化的相关性[J]. *现代肿瘤医学*, 2017, 25(13):2071-2074.

[6] 石强, 蒲传强, 吴卫平, 等. 脑脊液肿瘤标志物医学参考值的建立[J]. *中华医学杂志*, 2009, 89(5):355-356.

[7] GROVES M D. Leptomeningeal disease[J]. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22(1):67-78.

[8] 宋小青, 柳晓金, 魏会平, 等. 脑膜瘤误诊为结核性脑膜炎 1 例[J]. *河北北方学院学报(自然科学版)*, 2014, 30(6):105-106.

[9] 毛伦林, 吴文, 许元丰, 等. 酷似结核性脑膜炎的脑膜癌病 1 例报告[J]. *临床神经病学杂志*, 2016, 29(4):266.

[10] CLARKE J L, PEREZ H R, JACKS L M, et al. Leptomeningeal metastases in the MRI era[J]. *Neurology*, 2010, 74(18):1449-1454.

[11] 孙晓敏. 77 例脑膜癌病患者的回顾性分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2014.

[12] 许绍强, 廖伟娇. 脑脊液 CK、LDH、LA 检测在中枢神经系统感染性疾病中的临床应用[J]. *现代医院*, 2010, 10(10):65-67.

(收稿日期:2018-01-26 修回日期:2018-03-10)

• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.16.035

血清胱抑素 C 在冠状动脉介入术后早期造影剂肾病中的诊断价值*

张 鹏¹, 张瑞妮^{2△}, 李 飞¹, 高 峰¹

(陕西省延安大学附属医院:1. 心内科;2. 检验科, 陕西延安 716000)

摘 要:目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)对于冠状动脉介入术后早期造影剂肾病(CIN)的预测价值。方法 选取行冠状动脉介入治疗的冠心病患者 420 例,其中 CIN 患者 41 例(CIN 组),非 CIN 患者 379 例(Non-CIN 组)。所有患者均应用低渗非离子型对比剂(碘海醇),采用 Judkins 方法行冠状动脉造影或冠状动脉介入术。分别于术前及术后 12、24、48 h 检测血清肌酐(SCr)、Cys C 和肾小球滤过率(eGFR),通过受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 Cys C 和 SCr 预测 CIN 的诊断价值。结果 CIN 组与 Non-CIN 组年龄、造影剂用量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 CIN 组中,Cys C 水平在术后 12、24、48 h 均显著高于基线时水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 Cys C 水平在术后 24 h 达到最高。SCr 在术后 48 h 显著高于基线水平,差异有统计学意义($P < 0.05$);血清 SCr 水平在术后 48 h 达到最高。eGFR 在术后 24、48 h 显著低于基线水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。ROC 曲线分析显示,血清 Cys C 术后 24 h 的曲线下面积为 0.931(95%CI:0.791~0.975, $P < 0.001$),最佳临界值为 1.55 mg/L,灵敏度为 83.43%,特异度为 96.91%。结论 血清 Cys C 可以作为冠状动脉介入术后早期诊断 CIN 的生物学指标之一,诊断价值优于血清 SCr。

关键词:冠状动脉介入术; 造影剂肾病; 血清胱抑素 C; 血清肌酐

中图法分类号:R540.4

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2475-04

随着冠状动脉介入术在国内广泛开展及诊疗技术的进步,该种手术方式引起的相关并发症逐渐引起临床医生的关注,如血管穿孔、夹层、早期造影剂肾病(CIN)等,其中 CIN 为医院获得性肾衰竭的主要病因之一,发生率为 2%~11%,病死率为 14%,同时,CIN 导致患者住院时间延长,增加病死率^[1]。目前对于 CIN 的定义通常为以血清肌酐(SCr)较造影前基础值升高 25%,或 SCr 升高至 44.2 $\mu\text{mol/L}$,排除其他肾脏损害的因素^[2]。SCr 检测是诊断 CIN 的基础,但由于 SCr 受年龄、性别、肌肉水平及代谢水平等诸多因素的影响,不能迅速反映肾功能下降的程度^[3]。因此,SCr 在反映肾小球滤过率(eGFR)方面灵敏度较

低。因此,寻找灵敏度和特异度较高,且能够预测早期 CIN 的生物学指标具有重要意义。本研究通过观察血清胱抑素 C(Cys C)在冠状动脉介入术后早期肾功能损伤时的水平变化,探讨其对于早期 CIN 的预测价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 9 月至 2016 年 7 月在延安大学附属医院心内科行冠状动脉介入治疗的冠心病患者 420 例,其中男 283 例,女 137 例;年龄 35~82 岁。排除标准:对碘剂过敏、恶性肿瘤、急慢性感染、急性肾衰竭、肝硬化、近期已行冠状动脉造影。

1.2 方法 所有手术患者均应用低渗非离子型对比

* 基金项目:延安大学附属医院院内专项科研项目(2012YDFY-Y304)。

△ 通信作者:283734000@qq.com。

剂(碘海醇),采用 Judkins 方法进行冠状动脉造影术或冠状动脉介入术。分别于术前及术后 12、24、48 h 检测血 SCr 值,并于术前和术后 12、24、48 h 分别抽取外周血 7 mL。取 3 mL 分离血清后送本院检验科测定肾功能,剩余 4 mL 分离血清后,放入-20℃冰箱保存,集中予以酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血 Cys C,试剂盒由上海生物工程有限公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用百分数表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)及曲线下面积(AUC)对 Cys C 诊断 CIN 的灵敏度及特异度进行评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究对象基线资料 420 例行冠状动脉介入术的患者中,41 例(9.76%)患者发生 CIN,将其作为 CIN 组。未发生 CIN 的患者作为 Non-CIN 组。CIN 组与 Non-CIN 组的年龄、造影剂用量差异有统计学意义($P < 0.05$);两组的性别构成、体质量指数(BMI)、糖尿病、高血压、吸烟史、左室射血分数(LVEF) $\leq 50\%$ 、应用血管紧张素转化酶抑制剂或血

管紧张素受体阻滞剂(ACEI/ARB)、 β -受体阻滞剂、钙离子拮抗剂(CCB)、SCr、eGFR、Cys C、手术时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者不同时间点 Cys C、SCr、eGFR 比较 在 CIN 组,Cys C 水平在术后 12、24、48 h 均显著高于基线时水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。SCr 在术后 48 h 显著高于基线水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。eGFR 在术后 24、48 h 显著低于基线水平,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在 Non-CIN 组,血清 SCr、Cys C 和 eGFR 水平在术前及术后比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。CIN 组与 Non-CIN 组间比较,CIN 组血清 SCr 水平在术后 48 h 明显高于 Non-CIN 组,CIN 组血清 Cys C、eGFR 水平在术后 24、48 h 均明显高于 Non-CIN 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 血清 SCr、Cys C 对于早期 CIN 的诊断价值 选取血清 SCr、Cys C 不同时间点水平进行 ROC 曲线分析,血清 Cys C、血清 Cys C 的变化值(Δ Cys C)、Cys C 在术后 24 h 的增长率(Δ Cys C%)、SCr 在术后 24 h 诊断早期 CIN 的相关指标见表 3。

表 1 两组研究对象一般基线资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	女性 [<i>n</i> (%)]	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病 [<i>n</i> (%)]	高血压 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	LVEF $\leq 50\%$ [<i>n</i> (%)]
CIN 组	41	66.42 $\pm$ 10.42	26(63.41)	23.54 $\pm$ 3.15	15(36.59)	20(48.78)	13(31.71)	6(14.63)
Non-CIN 组	379	62.17 $\pm$ 8.72	186(49.08)	22.86 $\pm$ 2.97	138(36.41)	187(49.34)	141(37.20)	49(12.93)
<i>P</i>		0.045	0.081	0.187	0.982	0.946	0.488	0.758

组别	<i>n</i>	药物治疗[<i>n</i> (%)]			肾功能基线测量值($\bar{x} \pm s$)			造影剂用量 (mL)	手术时间 (min)
		ACEI/ARB	β -受体 阻滞剂	CCB	SCr (μ mol/L)	eGFR (mL/min/1.73 m ²)	Cys C (mg/L)		
CIN 组	41	17(41.46)	7(17.07)	9(21.95)	76.53 $\pm$ 12.67	91.85 $\pm$ 6.12	1.29 $\pm$ 0.45	102.45 $\pm$ 12.03	41.25 $\pm$ 6.21
Non-CIN 组	379	132(34.83)	73(19.26)	75(19.79)	79.83 $\pm$ 10.23	92.23 $\pm$ 7.89	1.22 $\pm$ 0.21	97.36 $\pm$ 11.03	43.04 $\pm$ 5.12
<i>P</i>		0.399	0.735	0.742	0.092	0.081	0.128	0.043	0.065

表 2 两组患者不同时间点 Cys C、SCr、eGFR 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	血清 SCr(μ mol/L)			
		基线	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
CIN 组	41	76.53 $\pm$ 12.67	77.92 $\pm$ 13.45	85.23 $\pm$ 10.45	103.34 $\pm$ 10.34 *
Non-CIN 组	379	79.83 $\pm$ 10.23	80.24 $\pm$ 12.01	83.51 $\pm$ 12.67	82.67 $\pm$ 12.52
<i>P</i>		0.092	0.176	0.192	0.002

组别	<i>n</i>	血清 Cys C(mg/L)			
		基线	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
CIN 组	41	1.29 $\pm$ 0.45	1.38 $\pm$ 0.38 *	1.82 $\pm$ 0.34 *	1.74 $\pm$ 0.46 *
Non-CIN 组	379	1.22 $\pm$ 0.21	1.33 $\pm$ 0.26	1.36 $\pm$ 0.22	1.31 $\pm$ 0.63
<i>P</i>		0.128	0.187	0.001	0.003

续表 2 两组患者不同时间点 Cys C、SCr、eGFR 比较(̄x±s)

组别	n	eGFR(mL/min/1.73 m ²)			
		基线	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
CIN 组	41	91.85±6.12	90.26±5.24	85.67±6.82 *	72.31±6.28 *
Non-CIN 组	379	92.23±7.89	91.67±5.78	90.75±7.21	90.48±6.28
P		0.081	0.258	0.002	0.001

注:与基线水平比较, * P<0.05

表 3 Cys C 和 SCr 预测早期 CIN 的性能

指标	时间点	AUC	95%CI	P	临界值	灵敏度(%)	特异度(%)
Cys C	术后 12 h	0.745	0.642~0.853	<0.001	1.321 mg/L	79.24	56.92
	术后 24 h	0.931	0.791~0.975	<0.001	1.550 mg/L	83.43	96.91
ΔCys C	术后 12 h	0.736	0.662~0.852	0.001	0.179 mg/L	78.89	95.83
	术后 24 h	0.941	0.881~0.966	<0.001	0.280 mg/L	89.47	95.32
ΔCys C%	术后 24 h	0.926	0.793~0.961	<0.001	18.41%	79.52	86.93
SCr	术后 24 h	0.752	0.641~0.836	<0.001	74.93 μmol/L	88.43	45.63

3 讨 论

随着心血管介入诊疗技术的飞速发展,造影剂的广泛使用所导致的急性肾损害发生率明显升高。上述损害可能是轻微或短暂的,也可能是持续存在的,并且导致住院时间和病死率明显增高^[4]。然而,有关 CIN 的发病机制仍未明确。以下是关于 CIN 机制的几种目前公认的学说:(1)造影剂通过影响肾脏血流动力学改变导致肾髓质的缺血缺氧;(2)造影剂直接通过改变肾小管上皮细胞形态和代谢而产生直接毒性作用;(3)造影剂影响肾血流血管活性物质的合成和释放导致肾血管收缩及肾组织缺氧;(4)造影剂可诱导氧自由基的增加而对细胞产生直接毒性作用^[5]。目前对于造影剂所致的急性肾损伤暂无有效治疗方法,唯一措施就是预防其发生。因此对于 CIN 早发现和早诊断尤为重要。

本研究结果显示,血清 Cys C 在 CIN 患者冠状动脉介入术后 24 h 显著升高,明显早于血清 SCr。同时,本研究表明,年龄、造影剂量、血清 Cys C 与 CIN 的发生密切相关,ROC 曲线分析提示,血清 Cys C 在术后 24 h 诊断早期 CIN 的灵敏度为 83.43%,特异度达到 96.91%,均较高。Cys C 是一种相对分子质量较低的蛋白质,约为 13×10³,由 122 个氨基酸组成的碱性蛋白质,属半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族,在几乎所有有核细胞均以恒定速率产生,并均通过肾小球从血液中滤过排泄^[6]。有研究显示,血清 Cys C 水平的变化能够直接反映 eGFR 的改变,其灵敏度高于血清 SCr^[7]。国外的大量研究均证明了 Cys C 的优越性。BENZER 等^[8]对于 91 例小儿急性肾损伤患者进行研究发现,Cys C 在急性肾损伤发病 24 h 显著升高,对于该病的早期诊断意义重大。WACKER-GUBMANN 等^[9]研究发现,肌酐正常的患者行外周血管

造影后,Cys C/SCr 可独立预测 CIN,而血尿素氮和 SCr 均不能预测。尽管如此,将 Cys C 作为 CIN 的诊断指标仍存在争议。XU 等^[10]研究发现,行冠状动脉造影术后 Cys C 对于早期 CIN 的预测作用并不优于 SCr,与本研究结果相反。可能原因为入组患者均为肾功能正常患者,并未入选肾功能损害的患者。

综上所述,血清 Cys C 可以作为冠状动脉介入术后早期诊断 CIN 的生物学指标之一,诊断价值优于血清 SCr。

参考文献

[1] ABU JAWDEH B G, LEONARD A C, SHARMA Y, et al. Contrast-Induced Nephropathy in Renal Transplant Recipients: A Single Center Experience[J]. Front Med (Lausanne), 2017, 4: 64.

[2] 杨晓勇,任亮,王玮,等. 肾移植受者 BK 病毒感染的单中心回顾性研究[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(3): 459-464.

[3] WATANABE M, SAITO Y, AONUMA K, et al. Prediction of contrast-induced nephropathy by the serum creatinine level on the day following cardiac catheterization[J]. J Cardiol, 2016, 68(5): 412-418.

[4] 赵瑛瑛,欧阳军,王建生,等. 血清胱抑素 C 检测在造影剂肾病早期诊断中的价值[J]. 郑州大学学报(医学版), 2012, 47(6): 830-832.

[5] ORTEGA L M, HARMOUCH I, NAYER A. Contrast-induced nephropathy: pathogenesis and new therapeutic options for prevention[J]. Am J Ther, 2015, 22(6): 469-476.

[6] WANG M, ZHANG L, YUE R, et al. Significance of cystatin C for early diagnosis of Contrast-Induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 2956-2961.

- [7] BRIGUORI C, VISCONTI G, RIVERA NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury[J]. Circulation, 2010, 121(19): 2117-2122.
- [8] BENZER M, ALPAY H, BAYKAN O, et al. Serum NGAL, cystatin C and urinary NAG measurements for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in children[J]. Ren Fail, 2016, 38(1): 27-34.
- [9] WACKER-GUBMANN A, BUHREN K, SCHULTHEISS C, et al. Prediction of contrast-induced nephropathy in

patients with serum creatinine levels in the upper normal range by cystatin C: a prospective study in 374 patients [J]. AJR Am J Roentgenol, 2014, 202(2): 452-458.

- [10] XU Q, WANG N N, DUAN S B, et al. Serum cystatin c is not superior to serum creatinine for early diagnosis of contrast-induced nephropathy in patients who underwent angiography[J]. J Clin Lab Anal, 2017, 31(5): e22096.

(收稿日期: 2018-01-10 修回日期: 2018-03-06)

• 临床探讨 • DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 16. 036

PIVKA-Ⅱ与 AFP 联合检测在肝癌中的诊断价值*

王 欢, 陆惠慧, 徐令清, 李介华, 陈思静, 黄茂萍

(广州医科大学附属第六医院/清远市人民医院检验科, 广东清远 511518)

摘 要:目的 探讨血清样本中拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)和甲胎蛋白(AFP)水平在肝癌中的诊断价值。方法 选取该院 2015 年 11 月至 2017 年 6 月收治的 205 例肝癌患者(肝癌组)及 194 例肝硬化患者(良性肝病组)作为研究对象, 收集其血清样本, 比较两组患者中 PIVKA-Ⅱ、AFP 检测水平, 分析各单项指标及联合检测对肝癌的诊断价值。结果 肝癌组 PIVKA-Ⅱ、AFP 均显著高于良性肝病组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。肝癌组 PIVKA-Ⅱ阳性率为 88.78% (182/205), 明显高于良性肝病组的 19.59% (38/194), 差异有统计学意义($\chi^2 = 192.9, P < 0.05$); AFP 在肝癌组中阳性率为 73.17% (150/205), 高于良性肝病组的 26.29% (51/194), 差异有统计学意义($\chi^2 = 145.7, P < 0.05$)。PIVKA-Ⅱ的受试者工作特征曲线下面积为 0.906 (95%CI: 0.873~0.938, $P < 0.05$), AFP 曲线下面积为 0.812 (95%CI: 0.770~0.854, $P < 0.05$), 2 项指标联合检测的曲线下面积最大, 为 0.921 (95%CI: 0.891~0.951, $P < 0.05$)。结论 PIVKA-Ⅱ与 AFP 对肝癌均有较高的诊断阳性率, 二者联合检测可提高对肝癌的诊断价值。

关键词:异常凝血酶原; 甲胎蛋白; 肝癌

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)16-2478-03

肝癌是消化系统最为常见的肿瘤之一, 临床上肝细胞型肝癌占 80% 以上, 起病隐匿, 发现时很多已经发展到中、晚期, 同时该病的复发率及病死率很高, 缺少有效的治疗手段, 占癌症死亡人数的第 3 位^[1-3]。因此, 肝癌的早发现、早期治疗, 已成为肝癌防治的重要内容。综合考虑肝癌诊疗过程中的经济因素和相关损伤, 肝癌的特异性血清标志物成为早期肝癌患者筛查的重要手段^[4-6]。有研究者最早于 1984 年发现, 拮抗剂Ⅱ诱导的蛋白异常凝血酶原(PIVKA-Ⅱ)在肝癌患者血清中具有较高的诊断特异性, 同时国内的相关研究中也有报道, 血清 PIVKA-Ⅱ对于肝癌的诊断效能优于甲胎蛋白(AFP)^[7-8]。本研究检测肝癌患者和肝硬化患者血清标本中 PIVKA-Ⅱ、AFP 水平, 探讨 PIVKA-Ⅱ、AFP 检测在诊断肝癌中的价值, 为临床诊断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015 年 11 月至 2017 年 6 月在本院就诊的肝癌患者 205 例作为研究对象, 依据原卫生部制定的《原发性肝癌诊疗规范(2011 年版)》, 患者

经 B 超、CT、病理及临床表现, 最后确诊为肝癌。患者中男 174 例, 女 31 例, 平均年龄(56.6 ± 13.3)岁。同时选择肝硬化患者 194 例作为良性肝病组, 诊断依据为《病毒性肝炎防治方案》, 其中男 151 例, 女 43 例; 平均年龄(56.9 ± 11.8)岁。两组研究对象的年龄、性别构成等基线资料比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 方法 本研究采用美国雅培全自动生化免疫分析仪 I2000 检测血清 PIVKA-Ⅱ与 AFP。使用的试剂、校准品均为美国雅培进口配套的原装试剂盒, 检测方法采用化学发光微粒子免疫分析法。日常质量控制品购自美国伯乐 Bio-Rad 公司。受检者均采集清晨空腹静脉血 2~4 mL, 常规送检, 分离血清上机检测。各指标参考范围: PIVKA-Ⅱ ≤ 40 mAU/mL、AFP ≤ 8.8 ng/mL 为阴性; PIVKA-Ⅱ > 40 mAU/mL、AFP > 8.8 ng/mL 为阳性。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 对数据进行分析。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资

* 基金项目: 广东省清远市社会发展领域自筹经费科技计划项目(2016B048)。