

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.23.001

胱抑素 C 诊断早期急性肾损伤价值的 Meta 分析*

张毕明¹, 肖 帅², 吴 意^{3△}

(1. 湖南师范大学附属长沙医院/湖南省长沙市第四医院检验科 410006; 2. 湖南师范大学医学院医学检验专业 2010 级, 长沙 410013; 3. 湖南师范大学附属第一医院/湖南省人民医院检验科, 长沙 410005)

摘 要:目的 采用 Meta 分析的方法评价血清中胱抑素 C 对于早期急性肾损伤的临床诊断价值。方法 通过计算机检索中国知网(CNKI)、PubMed 数据库、万方数据库(Wanfang)、维普数据库(VIP)。文献检索的时间为 2000 年 1 月至 2014 年 12 月。收集有关与血清胱抑素 C 对早期急性肾损伤诊断的相关研究文献,依据纳入标准和排除标准进行文献筛选,采纳并利用 Meta-disc1.4 软件对数据进行合并,计算所有纳入研究的患者数据的特异度、灵敏度、阳性及阴性似然比、诊断比值比等,选择相应的效应分析模型,进行数据合并分析。绘制集成受试者工作特征(SROC)曲线,综合评估、分析血清胱抑素 C 对早期急性肾损伤的诊断价值。结果 共有 11 篇文献纳入 Meta 分析,共计 2 017 例研究对象。Meta 分析显示血清胱抑素 C 对早期急性肾损伤诊断的灵敏度为 0.83,特异度为 0.93,阳性似然比为 13.25,阴性似然比为 0.18,诊断比值比为 119.63, SROC 曲线下面积为 0.988 7, Q 值为 0.917 8。结论 血清胱抑素 C 对早期急性肾损伤诊断具备较高的灵敏度和特异度,可作为临床上诊断该病的生物学标志物。

关键词:胱抑素 C; 肾功能损伤; Meta 分析; 诊断性试验

中图法分类号:R181.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2018)23-3485-04

Meta-analysis of diagnostic value of serum cystatin C in the detection of early acute renal function injury*

ZHANG Biming¹, XIAO Shuai², WU Yi^{3△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Changsha Hospital Affiliated to Hunan

Normal University/Fourth People's Hospital of Changsha, Changsha, Hunan 410006, China;

2. Laboratory Medicine of Grade 2010, School of Medicine, Hunan Normal University, Changsha,

Hunan 410013, China; 3. Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Hunan

Normal University/People's Hospital of Hunan Province, Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the value of serum cystatin C for diagnosis of early acute renal function injury by Meta-analysis. **Methods** CNKI, PubMed database, Wanfang database, VIP database were retrieved through computer. Literature retrieval time was from January 2000 to December 2014. The relevant research literatures for diagnosis of early acute renal function injury related to serum cystatin C were collected according to inclusion criteria and exclusion criteria. QUADAS was used to evaluate the quality of included studies. Using the Meta-disc1.4 software, sensitivity, specificity, positive likelihood ratio, negative likelihood ratio and diagnostic odds ratio were calculated, and corresponding effect analysis model had been chosen to conduct data merging analysis. Summary receiver operating characteristic (SROC) curve was used to analyze the value of serum cystatin C for acute renal function injury. **Results** A total of 11 articles were included in the Meta-analysis, which included 2 017 subjects. Meta-analysis showed that the specificity, sensitivity, positive likelihood ratio and negative likelihood ratio of serum cystatin C in the diagnosis of early renal function injury were 0.93, 0.83, 13.25 and 0.18, respectively. The diagnostic odds ratio was 119.63, area under the curve was 0.988 7, and the Q value was 0.917 8. **Conclusion** Cystatin C has higher specificity and sensitivity in diagnosis of early acute renal function injury, which could be used as a clinical biomarker for diagnosis of early acute renal damage.

Key words: cystatin C; renal function injury; Meta-analysis; diagnostic test

肾脏疾病是一种常见的疾病,评价指标中最常用的是肾功能,但肾功能水平及测定方法受诸多因素影

* 基金项目:湖南省自然科学基金资助项目(2018JJ2226);湖南省科技厅面上项目(2014sk3100)。

作者简介:张毕明,男,副主任技师,主要从事医学检验方面的研究。△ 通信作者, E-mail: wuyi19701210@sina.com。

响,灵敏度不高。近年来研究发现,胱抑素 C 是反映肾功能损伤的敏感指标,其血中浓度不依赖性别、年龄、饮食的影响。

Meta 分析是一种使用“循证医学”方法对文献资料进行定量综合分析方法,其作为一种科学的定量分析方法具有以下突出的特点:(1)提高统计的检验效能;(2)评价各个文献结果的不一致或矛盾;(3)发现独立研究的不足;(4)具有处理大量文献的能力且不受研究数量的限制。本研究采用 Meta 分析的方法评价血清中胱抑素 C 诊断早期急性肾损伤的临床价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 使用计算机网络检索 PubMed、中国知网(CNKI)、维普数据库、万方数据库。中文检索词:“急性肾损伤”“诊断价值”;英文检索词:“cystain C”“early renal function injured”“diagnosis”“diagnostic value”。采取主题词、自由词检索结合的方式,检索年限为 2000 年 1 月至 2014 年 12 月,通过多次预检索后确定检索策略。限定为中文和英文为文献检索语种。纳入标准:(1)研究目的为评价血清胱抑素 C 对早期急性肾功能损伤诊断的相关研究文献;(2)待评价指标为血清胱抑素 C;(3)研究对象为血肌酐较基线升高 50% 的早期肾功能损伤患者为病例组,临床确诊的非肾病患者为对照组;(4)公开发表的中、英文文献;(5)可提取有效的诊断数据。排除标准:(1)没有灵敏度和特异度数据而且不能通过数据推算的文献;(2)数据相同的文献及样本量相对较少的文献;(3)案例报告、综述、文摘、讲座、会议文献、信件;(4)研究对象为动物的文献。

1.2 质量评估与数据提取

1.2.1 文献质量评价 采用 QUADAS 对纳入研究的文献进行评价,共 14 个条目,每一条目依据文献以

“是”“否”“不清楚”来回答。根据 Jadad 质量计分法记分,“是”记 2 分,“否”记 0 分,“不清楚”记 1 分。0~15 分的文献判定为低质量,16~28 分的文献判定为高质量。

1.2.2 数据提取 提取的数据信息包括作者姓名、论文发表刊物的年份、病例数、早期肾功能损伤诊断标准、血清胱抑素 C 的检测方法、灵敏度、特异度、检测指标的临界值。

1.3 统计学处理

1.3.1 异质性检验标准 有无阈值效应。

1.3.2 阈值效应的评估 依据 3 种评判方法:(1)SROC 曲线森林图灵敏度与特异度关系;(2)每个研究的精确估计量在 SROC 曲线平面图分布是否成“肩臂”状;(3)计算灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关系数。

1.3.3 模型的选择 因诊断性试验的 Meta 分析方法和一般的随机对照试验 Meta 分析并不相同,诊断性试验 Meta 分析需要同时考虑灵敏度和特异度。采用 Meta-disc1.4 软件对所收集的数据进行统计学分析处理。根据数据的结果,判断有无异质性,当异质性不明显时,则使用固定效应模型 Meta 分析;若异质性明显,则使用随机效应模型进行 Meta 分析。计算纳入研究的特异度、灵敏度、阳性及阴性似然比和诊断比值比等指标的结果,然后绘制集成受试者工作特征曲线(SROC)图并计算曲线下面积(AUC)、Q 值。

2 结果

2.1 文献筛选结果 检索文献共 3 875 篇,对文献的文题、摘要及文献信息阅读,筛除 3 825 篇,纳入 52 篇,进一步阅读文献标题和摘要、排除因非临床试验、综述、混杂或研究目的与本研究不符合、重复发表等原因 41 篇文献,最终纳入文献 11 篇。其中,中文文献 7 篇,英文文献 4 篇。文献基本特征见表 1。

表 1 纳入文献的数据

作者	发表时间	真阳性患者数 (n)	假阳性患者数 (n)	真阴性患者数 (n)	假阴性患者数 (n)	QUADAS 评分(分)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	早期肾病 患者数(n)	对照组 (n)	胱抑素 C 检测方法
MOJIMINIYI 等 ^[1]	2000 年	20	0	27	30	16	40.00	100.00	50	27	免疫比浊法
MUSSAP 等 ^[2]	2002 年	27	5	19	1	18	96.40	79.10	28	24	免疫比浊法
PERLEMOINE 等 ^[3]	2003 年	77	10	26	12	18	86.50	72.20	89	36	免疫比浊法
PUCCI 等 ^[4]	2007 年	130	6	123	29	20	81.80	95.30	159	129	免疫比浊法
董梅等 ^[5]	2006 年	180	20	130	0	17	100.00	86.70	180	150	免疫比浊法
王远等 ^[6]	2014 年	142	15	254	14	17	91.00	94.40	156	269	免疫比浊法
王巍巍等 ^[7]	2012 年	56	0	40	34	18	62.20	100.00	90	40	免疫比浊法
陈顺义等 ^[8]	2011 年	64	2	58	16	16	80.00	96.70	80	60	免疫比浊法
黄海樱等 ^[9]	2014 年	25	1	41	7	20	78.10	97.60	32	42	不详
谢基明等 ^[10]	2013 年	115	0	41	25	18	82.10	100.00	140	41	免疫比浊法
苗正友等 ^[11]	2003 年	130	2	36	27	19	82.80	94.70	157	38	酶联免疫吸附试验法

2.2 纳入文献质量 根据 QUADAS 量表进行评价,文献的评分为 18~23 分,11 篇文献均为高质量文献,见表 1。

2.3 异质性分析 根据 3 种判断阈值效应的方法可以得出:(1)SROC 森林图显示灵敏度增加的同时特异度并不降低,非负相关关系;(2)每个研究的精确估计量在 SROC 平面图分布不成典型的“肩臂”状,见图 1;(3)灵敏度对数与(1-特异度)对数的 Spearman 相关分析显示,本次研究的 Spearman 相关系数为 0.727 ($P=0.011$)。

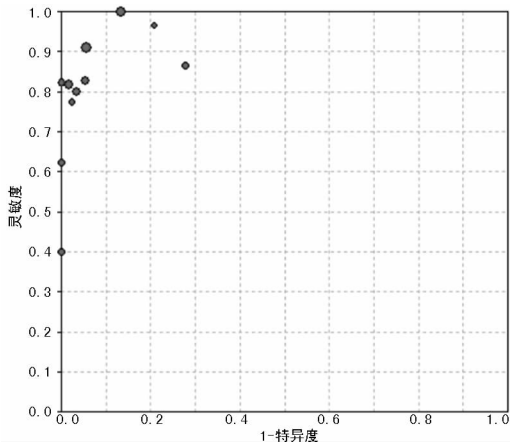


图 1 各研究精确估计量在 SROC 中的分布

2.4 效应量的合并分析 根据以上对异质性检验的结果研究发现,血清胱抑素 C 对早期肾损伤诊断的合并灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、诊断比值比为分别为 0.83(95%CI:0.81~0.85)、0.93(95%CI:0.91~0.95)、13.25(95%CI:6.99~25.13)、0.18(95%CI:0.11~0.32)、119.63(95%CI:53.79~266.05)。本次 Meta 分析显示 SROC 的 AUC 为 0.988 7, Q 值为 0.917 8。

3 讨论

本研究共纳入了 11 篇相关文献进行 Meta 分析,研究对象共 2 017 例,其中经临床确诊的肾功能早期损伤患者 1 161 例,对照组 856 例。Meta 分析进行异质性检验的意义在于了解影响精确估计的可能因素和评价研究的估计是否恰当,选择合适的数据合并效应模型,以减少相关数据的误差。在诊断试验当中,引起异质性的最重要的原因之一就是阈值效应^[12-13]。

由以上的结果可知,SROC 森林图显示灵敏度增加的同时特异度并不降低,不呈负相关关系,表明无阈值效应;SROC 曲线平面图分布不成典型的“肩臂”状,表明无阈值效应;Spearman 相关系数为 0.727 ($P=0.011$)。因此本次试验所探讨的结果存在异质性,也就是说其异质性可能对本次试验结果的准确性产生影响。所以本次试验采取随机模型进行 Meta

分析^[14-15]。

本研究合并的灵敏度和特异度分别为 0.83 和 0.93,提示血清胱抑素 C 对早期急性肾损伤的诊断灵敏度和特异度均较高。SROC 曲线越接近左上角,曲线下面积更接近于 1,阐明诊断性试验的诊断效果越好^[16-18]。本研究显示,合并的 AUC 为 0.988 7,提示血清胱抑素 C 作为早期急性肾损伤诊断价值较高。同时,本次 Meta 分析中的 Q 值为 0.917 8,表示血清胱抑素 C 诊断早期急性肾损伤的准确率较高。诊断比值比是病例组中阳性结果与对照组中阳性结果的比值,能够独立的、较强的表达诊断试验的“判别”能力,其值越大,其判别能力越强^[19]。本次研究中,诊断比值比为 119.63(95%CI:53.79~266.05),表明血清胱抑素 C 可作为早期急性肾损伤的诊断指标。本研究中阳性似然比为 13.25,阴性似然比为 0.18,提示早期肾功能患者出现血清胱抑素 C 高于阈值的概率是健康组的 13.25 倍,而早期急性肾损伤患者出现血清胱抑素 C 低于阈值的概率是健康组的 0.18 倍。以上数据说明胱抑素 C 排除和诊断早期急性肾损伤有较好的临床价值。

综上所述,本研究从循证医学的角度探讨了血清胱抑素 C 对早期急性肾损伤诊断的临床价值,结果显示血清胱抑素 C 对早期急性肾损伤诊断具备较高的灵敏度和特异度,可作为临床上诊断早期急性肾损伤的生物学标志物。

参考文献

- [1] MOJIMINIYI O A, ABDELLA N, GEORGE S. Evaluation of serum cystatin C and chromogranin A as markers of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2000, 60(6): 483-489.
- [2] MUSSAP M, DALLA VESTRA M, FIORETTO P, et al. Cystatin C is a more sensitive marker than creatinine for the estimation of GFR in type 2 diabetic patients[J]. Kidney Int, 2002, 61(4): 1453-1461.
- [3] PERLEMOINE C, BEAUVIEUX M C, RIGALLEAU V, et al. Interest of cystatin C in screening diabetic patients for early impairment of renal function[J]. Metabolism, 2003, 52(10): 1258-1264.
- [4] PUCCI L, TRISCORNIA S, LUCCHESI D, et al. Cystatin C and estimates of renal function: searching for a better measure of kidney function in diabetic patients[J]. Clin Chem, 2007, 53(3): 480-488.
- [5] 董梅, 孟祥红, 佟爱华, 等. 血清胱抑素 C 在评价糖尿病患者早期肾损伤中的价值[J]. 中国实验诊断学, 2006, 10(6): 642-643.
- [6] 王远, 何增荣, 丘艳英, 等. 胱抑素 C 检(下转第 3491 页)

- case report and review of the literature[J]. *Am J Transplant*, 2006, 6(7):1743-1745.
- [6] KAPLAN A P, JOSEPH K, SILVERBERG M. Pathways for bradykinin formation and inflammatory disease[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2002, 109(2):195-209.
- [7] RENNE T, POZGAJOVÁ M, GRÜNER S, et al. Defective thrombus formation in mice lacking coagulation factor XIII[J]. *J Exp Med*, 2005, 202(2):271-281.
- [8] CHENG Q, TUCKER E I, PINE M S, et al. A role for factor XIIIa-mediated factor XII activation in thrombus formation in vivo[J]. *Blood*, 2010, 116(19):3981-3989.
- [9] MATAFONOV A, LEUNG P Y, GAILANI A E, et al. Factor XIII inhibition reduces thrombus formation in a Primate thrombosis model[J]. *Blood*, 2014, 123(11):1739-1746.
- [10] 戴利亚, 张德亨, 林杰, 等. 新的纯合子 Leu519Arg 导致的遗传性凝血因子 XIII 缺陷症家系分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2015, 38(7):466-469.
- [11] 杨丽红, 郝秀萍, 王莹宇, 等. 杂合突变导致遗传性 F XIII 缺陷症一家系[J]. *中华医学遗传学杂志*, 2015, 32(3):343-347.
- [12] 金佩佩, 姜文理, 沈立松, 等. 两个遗传性凝血因子 XIII 缺陷症家系临床表型和基因型变化的分析[J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(5):378-382.
- [13] KONINGS J, GOVERS-RIEMSLAG J W, PHILIPPOU H, et al. Factor XIIIa regulates the structure of the fibrin clot independently of thrombin Generation through direct interaction with fibrin[J]. *Blood*, 2011, 118(14):3942-3951.
- [14] 黄丹丹, 王学锋, 陈华云, 等. 四个遗传性凝血因子 V 缺陷症家系临床表型和基因型变化的研究[J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(3):149-153.
- [15] 陆一一, 丁秋兰, 戴菁, 等. 9 例遗传性凝血因子 VII 缺陷症患者的基因诊断与表型分析[J]. *检验医学*, 2016, 31(4):275-281.
- [16] 刘珊. 一个遗传性凝血因子 VII 缺陷症家系的基因与表型分析[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2016.
- [17] 刘珊, 张敬宇, 李峥嵘, 等. 一个遗传性凝血因子 VII 缺陷症家系 F7 基因信号肽区 L12R 和 3' 非翻译区 c11814-insAA 复合性突变与表型分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2018, 26(2):508-515.
- [18] 苏正仙, 张慧斐, 金艳慧, 等. 纯合子 Cys329Gly 导致的遗传性凝血因子 VII 缺陷症家系基因突变分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016, 24(8):21-23.

(收稿日期: 2018-04-29 修回日期: 2018-07-28)

(上接第 3487 页)

- 测在肾功能损害诊断中的应用研究[J]. *实验与检验医学*, 2014, 32(2):197-199.
- [7] 王巍巍, 孟晓丽. 胱抑素 C 在肾功能病变程度中的诊断价值[J]. *中国医药导报*, 2012, 9(17):61-62.
- [8] 陈顺仪, 陈慧谊, 朱丽梨, 等. 联合检测血清胱抑素 C、 β_2 微球蛋白和尿微量白蛋白对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2011, 27(9):1678-1680.
- [9] 黄海樱, 陈波, 周强, 等. 肾功能早期损伤诊断指标联合应用的价值[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21(4):298-302.
- [10] 谢基明, 冀虎岗, 杨国香, 等. 血清胱抑素 C 评价早期肾功能损害的临床意义探讨[J]. *标记免疫分析与临床*, 2013, 20(5):308-310.
- [11] 苗正友, 胡芙蓉. 血清胱抑素 C 在肾功能损伤中的应用[J]. *江西医学检验*, 2003, 21(1):19-20.
- [12] 俸家富, 罗军, 李少林. 胱抑素 C——肾小球滤过率肌酐替代标记物[J]. *国际检验医学杂志*, 2005, 26(3):168-172.
- [13] 李丽, 王喆, 郑鑫. 胱抑素 C 检测在新生儿窒息早期肾功能损伤中的应用[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(24):3359-3361.
- [14] 郑光敏, 李玮, 庞菲, 等. 胱抑素 C 在早期肾功能损伤中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(19):2696-2697.
- [15] 权翠侠, 王丽. 血清胱抑素 C、肌酐联合检测对早期肾功能损害的应用[J]. *医学检验与临床*, 2010, 21(3):45-46.
- [16] 黄晋, 刘皓. 血清胱抑素 C 对早期肾功能损伤的诊断意义[J]. *中国医学创新*, 2013, 10(18):102-104.
- [17] 邓瑛, 郭红霞, 俞泓, 等. 血清胱抑素 C 在评估早期肾功能损害中的价值[J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30(5):377-379.
- [18] 王慧, 罗玮. 血清胱抑素 C 对糖尿病肾病诊断价值的 Meta 分析[J]. *热带医学杂志*, 2010, 10(3):300-304.
- [19] 梁维君. 医药统计学[M]. 7 版. 北京: 中国医药科技出版社, 2006:214-244.

(收稿日期: 2018-06-11 修回日期: 2018-09-17)