

• 临床检验研究论著 •

胱抑素 C 检测在狼疮性肾炎微小肾损伤早期诊断中的价值*

宋志伟, 王丹, 袁景芳, 曹鸿雁, 冯磊光[△]

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150001)

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)在狼疮性肾炎(LN)微小肾损伤诊断中的意义。方法 随机选取该院健康体检者 34 例作为对照组;系统性红斑狼疮(SLE)患者 90 例,根据内生肌酐清除率(Ccr)所在范围将患者按肾功能状态的不同分成 4 个小组。A 组(46 例):Ccr>70 mL/min;B 组(19 例):Ccr 在 51~70 mL/min,肾功能轻度损害;C 组(13 例):Ccr 在 31~50 mL/min,肾功能中度损害;D 组(12 例):Ccr<30 mL/min,肾功能重度损害。血清 CysC 的测定采用颗粒增强透射免疫比浊法(PETIA);血尿素氮(BUN)的测定采用酶偶联速率法;血清肌酐(Scr)的测定采用肌氨酸氧化酶法。结果 A 组中,BUN 和 Scr 水平均在正常范围内,CysC 异常率 32.6%;B 组中,CysC 异常率 73.6%,Scr 异常率 31.5%,BUN 无异常;C 组中,CysC 异常率 92.3%,Scr 异常率 46.2%,BUN 异常率 38.5%;D 组中,CysC 异常率 100.0%,Scr 异常率 100%,BUN 异常率 91.7%。Ccr 与 BUN、Scr 和 CysC 呈负相关,CysC 与 BUN 和 Scr 呈正相关。CysC 的 ROC 曲线下面积(AUC=0.943)较 BUN(AUC=0.742)和 Scr(AUC=0.711)高($P<0.05$)。结论 CysC 是反映早期 LN 肾功能微小损害的敏感指标,在 LN 的早期诊断中具有一定的应用价值。

关键词: 红斑狼疮, 系统性; 狼疮肾炎; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.15.009

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)15-1939-02

The value of cystatin C detection in the early diagnosis of slight renal function damage in lupus nephritis*

Song Zhiwei, Wang Dan, Yuan Jingfang, Feng Leiguang[△]

(Department of Clinical Medical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Objective To explore the application value of serum cystatin C for the diagnosis of Lupus Nephritis(LN) in earlier period. **Methods** 34 health people(control group) and 90 systemic lupus erythematosus(SLE) patients(patients group) were enrolled in this study randomly. The patients group were divided into 4 smaller groups according to the creatinine clearance rate(Ccr) which reflected different renal function state. Group A($n=46$):Ccr>70 mL/min; group B($n=19$):Ccr 51-70 mL/min, slight renal function damage; group C($n=13$):Ccr 31-50 mL/min, moderate renal function damage; group D($n=12$):Ccr<30 mL/min, severe renal function damage. Serum cystatin C level was detected by anparticle enhanced turbidimetric immunoassay(PETIA). Blood urea nitrogen(BUN) and serum creatinine(Scr) were detected simultaneously by automatic biochemistry analyzer. **Results** In group A, the levels of BUN and Scr were both normal, the abnormal rate of cystatin C was 32.6%. In group B, the abnormal rate of cystatin C was 73.6%, while the abnormal rate of Scr was 31.5% and the level of BUN was normal. In group C, the abnormal rate of cystatin C was 92.3%, while the abnormal rate of Scr was 46.2%, the abnormal rate of BUN was 38.5%. In group D the abnormal rate of cystatin C was 100.0%, the abnormal rate Scr was 100%, the abnormal rate of BUN was 91.7%. Cystatin C was positively correlated with BUN and Scr. The area under curve(AUC) of cystatin C(AUC=0.943) was bigger than BUN(AUC=0.742) and Scr(AUC=0.711)($P<0.05$). **Conclusion** Cystatin C can reflect early renal function damage sensitively, which is valuable in the early diagnosis of LN.

Key words: lupus erythematosus, systemic; lupus nephritis; cystatin C

系统性红斑狼疮(SLE)可引起多脏器损害,尤以肾脏损伤最为常见,狼疮性肾炎(LN)所致肾功能衰竭是 SLE 患者最常见的死亡原因之一^[1]。对 LN 早期微小肾损伤的诊断是改善 SLE 患者预后降低病死率的关键环节,选择合理的监测指标尤为重要。近年发现的血清胱抑素 C(CysC)在体内产生速率恒定,不受炎性反应的影响,是一个理想的反映肾小球滤过率(GFR)的内源性标志物,是反映肾脏早期损害可靠而敏感的指标^[2]。本研究测定了临床上常用的反映 GFR 的指标:血尿素氮(BUN)、血清肌酐(Scr)及新发现的指标 CysC,并把内生肌酐清除率(Ccr)作为将患者按肾功能状态分组的依据,进一步证实了 CysC 在早期诊断 LN 肾微小损伤的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 患者组:随机选取 2010 年 3 月至 2012 年 8 月在本院肾内科的住院 LN 患者 90 例,男 28 例,女 62 例,年龄 22~65 岁,平均(33.7±7.6)岁。所有患者均符合 1997 年美国风湿病学会(ACR)SLE 诊断标准。对照组:随机选取相应时间范围内本院体检中心的健康体检者 34 例,女 24 例,男 10 例,年龄 20~66 岁,平均(34.3±5.4)岁。所有入选的研究对象均排除高血压,糖尿病及各种自身免疫病。根据 Ccr 检测数值所在范围,将患者按肾功能的状况分组^[3]。A 组(46 例):Ccr>70 mL/min;B 组(19 例):Ccr 在 51~70 mL/min,肾功能轻度损害;C 组(13 例):Ccr 在 31~50 mL/min,肾功能中度损

害;D 组(12 例):Ccr<30 mL/min,肾功能重度损害。

1.2 仪器与试剂 仪器采用日本 OLYMPUS5400 全自动生化分析仪;试剂由上海景源医疗器械有限公司和 OLYMPUS 原厂提供。

1.3 方法

1.3.1 检测技术 血清 CysC 的测定采用颗粒增强透射免疫比浊法(PETIA);BUN 的测定采用酶偶联速率法;Scr 的测定采用肌氨酸氧化酶法。

1.3.2 诊断敏感性和准确性分析 根据对照组检测值,以各指标的正常参考值上限($\bar{x}+1.96s$)为诊断阈值,高于此值者视为异常,计算各指标在 A~D 组的异常率,以此来判断各指标对于肾功能损害的敏感程度。采用 ROC 分析对各指标用于 SLE 肾功能损害诊断的准确性进行评估。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计分析软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示。组内各指标检测结果经正态性检验和方差齐性检验,差异无统计学意义($P>0.05$)。组间两两比较采用单因素方差分析,不同指标间的相关性分析采用 Pearson 相关分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 CysC、BUN 及 Scr 水平的检测 见表 1。

表 1 各组间血清 CysC、BUN 及 Scr 水平的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CysC(mg/L)	BUN(mmol/L)	Scr(μ mol/L)
对照组	34	0.92±0.17	4.22±1.13	58.70±16.17
A 组	46	1.16±0.21 ^a	5.78±0.98	68.66±11.25
B 组	19	1.46±0.29 ^b	9.96±1.16 ^b	116.92±27.64 ^b
C 组	13	2.42±0.37 ^c	12.36±2.87 ^c	157.89±31.45 ^c
D 组	12	4.19±0.76 ^d	18.69±3.79 ^d	478.97±107.34 ^d

^a: $P<0.05$,与对照组比较;^b: $P<0.05$,与 A 组比较;^c: $P<0.05$,与 B 组比较;^d: $P<0.05$,与 C 组比较。

2.2 各指标间相关性分析 CysC 分别与 BUN($r=0.81, P=0.000$)和 Scr($r=0.89, P=0.000$)的检测均值呈正相关。Ccr 分别与 CysC($r=-0.83, P=0.000$)、Scr($r=-0.74, P=0.009$)和 BUN($r=-0.62, P=0.012$)呈负相关。

2.3 各指标反映肾功能的敏感性分析 见表 2。

表 2 各组 BUN、Scr 及 CysC 异常率[n(%)]

组别	n	BUN(%)	Scr(%)	CysC(%)
A 组	46	0(0.0)	0(0.0)	15(32.6)
B 组	19	0(0.0)	6(31.5)	14(73.6)
C 组	13	5(38.5)	6(46.2)	12(92.3)
D 组	12	11(91.7)	12(100.0)	12(100.0)

2.4 ROC 分析 CysC 检测的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.943;BUN、Scr 检测的 AUC 分别为 0.742 和 0.711。CysC 与 BUN 和 Scr 检测分别进行比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

SLE 患者约有 35%~90%累及肾脏,LN 是继发性肾脏疾病中最常见的疾病,特别是在女性继发性肾小球疾病中占较重要地位。LN 表现为高发病率和高病死率,其五年生存率比较低^[3]。早期发现 SLE 的肾脏微小改变并使用大剂量激素治疗,可逆转肾脏的病理进程并延长患者的生存率。因此,对

LN 的早期检测和诊断尤为重要^[5-6]。目前,临床常用的反映肾小球功能的指标是 BUN 和 Scr。BUN 首先被作为肾功能的评价指标,但它不符合内源性 GFR 标志物的要求,当 GFR 减少到正常值的 40%以前,BUN 水平升高缓慢,并且与外源性(来源于蛋白质摄入)及内源性(来源于感染、肾上腺皮质激素的应用、胃肠出血等)的尿素负荷大小有关,更重要的是肾小管对 BUN 有明显的被动重吸收作用。肌酐基本符合内源性 GFR 标志物的要求,目前国内外用 Scr 作为临床常规评估肾小球滤过功能受损的指标。但只有当 GFR 下降 1/3~1/2 时,Scr 才有明显变化,而且受性别、饮食、肌肉量等因素的影响。所以 BUN 和肌酐只能反映中、重度的肾功能损害。

CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,也被称为 γ -微量蛋白或 γ -后球蛋白,广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中,是一种相对分子质量低、碱性非糖基化蛋白质,相对分子质量为 13.3×10^3 ,由 122 个氨基酸残基组成,可由机体所有有核细胞产生,产生率恒定。其等电点高($pI=9.3$),在血液环境中带正电荷,故不受肾小球滤过膜的孔径屏障和电荷屏障的影响,可自由通过肾小球滤过膜而被清除,是一种反映 GFR 变化的内源性标志物,并在近曲小管重吸收,但重吸收后被完全代谢分解,不返回血液^[7-8]。因此,其在血液中的水平由肾小球滤过决定,而不依赖任何外来因素,如性别、年龄、饮食的影响,是一种反映 GFR 变化的理想同源性标志物^[9-10]。血清 CysC 水平增高是反映糖尿病肾病及高血压肾损伤的早期标志^[11-12],那么 CysC 可否作为反映 LN 肾损伤的检测指标呢?

本研究中,当 Scr、BUN 还在正常值范围内时,已有 32.6% 患者的 CysC 发生了变化(超过正常值上限),CysC 反映肾功能早期损伤的敏感度较 Scr 和 BUN 高出 33%左右,即在没采用 CysC 测定肾功能之前,会有 33%左右已经有肾功能损害的患者会被漏诊。错过患者治疗的最佳时机,是造成 LN 病情恶化的主要原因。CysC 检测的临床应用在很大程度上可以解决这个问题。本研究采用 PETIA 测定 CysC 水平,较以往的方法大为改进并可以在全自动生化分析仪上测定,这种方法既快速又准确,使得 CysC 在临床中作为常规检测普及成为可能^[13]。本研究还对血清 CysC、BUN、肌酐水平的诊断效能作了 ROC 分析,CysC 的 AUC(0.943)明显高于 BUN(0.742)和肌酐(0.711)的 AUC,说明 CysC 对 LN 的早期诊断有很高的敏感性和特异性。

综上所述,血清 CysC 的检测有助于准确、快速便捷地用于发现早期 LN 患者肾功能的微小损伤,CysC 检测在临床上的普及应用,对 SLE 肾炎患者的早期诊断具有重要价值。

参考文献

- [1] 费允云,张奉春.系统性红斑狼疮患者死亡原因分析[J].中华风湿病学杂志,2008,12(3):187-191.
- [2] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9):604-612.
- [3] 陈文彬,潘祥林,康熙雄,等.诊断学[M].7 版.北京:人民卫生出版社,2008:349-351.
- [4] 任立敏,叶华,赵金霞,等.系统性红斑狼疮五年生存率及预后因素分析[J].中华风湿病学杂志,2009,13(3):156-158.
- [5] 宋志伟,冯磊光,张兰萍,等.胱抑素 C 与狼疮肾炎病理分型的关系[J].国际检验医学杂志,2011,32(2):175-176,178.
- [6] 李圣楠,黄慈波.系统性红斑狼疮的诊断治疗进展[J].临床药物治疗杂志,2010,8(1):6-10.

NAOH 法处理的标本,接种于改良罗氏(L-J)培养基 2 支, MGIT 分离培养基 1 管,置于 37 ℃ 恒温培养箱培养。

1.3 统计学处理 采用 STATA8.0 统计软件进行统计学分析,计数资料以率表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

A 组中,雾化引痰的涂片阳性率高于常规取痰($\chi^2 = 4.52, P < 0.05$);雾化引痰的 L-J 培养阳性率高于常规取痰($P < 0.05$),MGIT960 培养阳性率高于常规取痰($P > 0.05$)。B 组中,雾化引痰的 L-J 培养阳性率高于常规取痰($P < 0.05$),MGIT960 培养阳性率高于常规取痰($P > 0.05$);L-J 培养阳性率低于 MGIT960 培养阳性率($P < 0.01$)。C 组中,雾化引痰的 MGIT960 培养阳性率高于常规取痰($P < 0.05$),L-J 培养阳性率低于 MGIT960 培养阳性率($P < 0.01$)。总的 L-J 培养阳性率与 MGIT960 培养阳性率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 不同组、不同取痰方式的痰标本涂片及培养结果[n(%)]

标本来源	标本量(n)	涂片阳性	L-J 培养阳性	MGIT960 培养阳性
A 组				
常规	135	60(44.4)	47(35.0)	83(61.4)
雾化	15	11(73.3)	11(73.3)	11(73.3)
B 组				
常规	90	0(0.0)	0(0.0)	9(10.0)
雾化	60	0(0.0)	4(6.6)	10(16.7)
C 组				
常规	51	0(0.0)	2(4.6)	7(14.0)
雾化	99	0(0.0)	3(3.0)	19(19.2)
D 组				
常规	33	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
雾化	42	0(0.0)	0(0.0)	0(0.0)
合计	525	71(13.5)	67(12.8)	139(26.5)

3 讨论

本研究中,雾化取痰多出现在 B、C、D 组,因这三个组的受试者通常情况下没有痰,所以需要雾化诱导的方式取痰的例数较多,雾化引痰与常规取痰的得到的标本比较表现出较高的阳性培养率。

A 组中,雾化引痰的涂片阳性率、L-J 培养阳性、MGIT960 培养阳性率均高于常规取痰,表明对主动排菌的肺结核患者雾化引痰比常规取痰直接涂片检测结核菌更有优势,雾化引痰标本送检培养可更进一步提高检出率,进而增加测试菌株进行药敏试验的机会。B 组、C 组中,雾化引痰标本培养检出率均高于常规取痰,且 MGIT960 培养阳性率高于 L-J 培养阳性率,表

明当新发疑似结核病患者进行常规痰涂片检测阴性时,雾化诱导引痰加做 MGIT960 培养可提高阳性检出率。笔者建议,无痰或痰标本质量不好的结核病诊断困难的患者应进行雾化诱导引痰,涂片阴性痰标本也最好做 MGIT960 培养,以提高阳性检出率。临床操作中的做法是涂片阳性的标本才送检做痰培养,这会使结核病诊断困难的患者失去及时诊断的机会。

B、C 组的结果表明痰涂片阴性的结核病患者并非绝对不排菌,有可能是排菌量小,对他们进行雾化引痰和 MGIT960 培养可提高阳性检出率,加速诊断进程。涂片阴性的肺结核和肺外结核患者也可能通过呼吸道排菌,在结核病的疫情控制中容易被忽视,尤其是肺外结核痰培养阳性值得引起注意,提示患者可能存在未被发现的肺结核^[7],在结核病的疫情控制中应给与足够的重视,对结核病早期、有效的诊断,特别是对痰标本涂片阴性结核病的诊断,是全球结核病控制工作的重点领域^[8]。

综上所述,由于结核菌的检出是结核病诊断的金标准,对新发的疑似为结核病的患者若常规取痰不能检出结核菌,建议给予雾化引痰后,痰标本 3 次送检,同时做结核菌涂片和 MGIT960 培养检查,将有效提高结核菌的检出率。

参考文献

- [1] 刘家云,徐修礼,孙惠平,等. 耐药结核分支杆菌基因突变分析[J]. 中华结核和呼吸杂志,2010,33(7):594-598.
- [2] Aziz MA, Wright JA. The World Health Organization/International Union against tuberculosis and lung disease global project on surveillance for anti-tuberculosis drug resistance: a model for other infectious diseases[J]. Clin Infect Dis,2005,41(Suppl 4): S258-262.
- [3] 冯爽,刘树业,张立,等. 噬菌体生物扩增法与常规方法在结核分枝杆菌检测中的比较[J]. 实用预防医学,2011,18(5):920-922.
- [4] 中国防痨协会. 结核病诊断细菌学检验规程[J]. 中国防痨杂志,2006,18(1):28-31.
- [5] 中国疾病预防控制中心. 痰涂片质量保证手册[M]. 北京:中国协和医科大学出版社,2004:8-10.
- [6] World Health Organization. WHO/HTM/TB/2009. 422: Guidelines for surveillance of drug resistant intuberculosis[S]. Geneva, Switzerland: WHO,2009.
- [7] Parimon T, Spitters CE, Muangman N, et al. Unexpected pulmonary involvement in extrapulmonary tuberculosis patients[J]. Chest,2008,134(3): 589-594.
- [8] 欧喜超,赵雁林. 结核病实验室诊断及存在的难题[J]. 中华检验医学杂志,2011,34(2):97-99.

(收稿日期:2013-04-20)

(上接第 1940 页)

- [7] Tarif N, Alwakeel JS, Mitwalli AH, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in patients with acute renal failure[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2008,19(6):918-923.
- [8] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD[J]. Am J Kidney Dis,2008,51(3):395-406.
- [9] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. N Engl J Med,2012,367(1):20-29.
- [10] Donadio C, Kanaki A, Caprio F, et al. Prediction of glomerular filtration rate from serum concentration of cystatin C: comparison of two

analytical methods[J]. Nephrol Dial Transplant,2012,27(7):2826-2838.

- [11] 董怀平,李庆敏,张延强. 胱抑素 C、血清肌酐和内生肌酐清除率在糖尿病肾病早期诊断中的效能比较[J]. 国际检验医学杂志,2008,29(2):177-178.
- [12] 张霞,顾秀玉,李美芬. 血清胱抑素 C 与尿酸联合检测对高血压患者早期肾损伤的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2010,31(2):168-169.
- [13] 唐红梅,姜振伟. 胱抑素 C 的临床应用[J]. 国际检验医学杂志,2011,32(2):216-218.

(收稿日期:2013-03-22)