

• 临床检验研究论著 •

不同妊娠时期血清 CysC 水平的变化及其参考区间的建立

杨晓华, 黎虹玫

(南方医科大学附属中山市博爱医院, 广东中山 528403)

摘要:目的 探讨健康孕妇不同妊娠时期血清胱抑素 C(CysC)水平的变化,并建立其参考区间。方法 选取 522 例健康孕妇,按其妊娠时期的不同分为早、中、晚期妊娠组;同期随机选取 35 例健康未孕妇女作为未孕组。检测各组受检者血清 CysC、Cr 水平并计算 CysC/Cr 比值,统计分析其差异,建立早、中、晚期妊娠的 CysC 水平检测的参考区间。对其中 24 例孕妇整个妊娠期间的血清 CysC 水平变化进行追踪观察。结果 早、中、晚期妊娠孕妇的 CysC 水平参考区间分别为 (0.67 ± 0.18) 、 (0.67 ± 0.19) 、 (1.27 ± 0.62) mg/L。各组受检者血清 CysC 水平两两比较,除早、中期妊娠组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$) 外,其余各组间两两比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。进行追踪观察的孕妇其血清 CysC 水平随着妊娠的进行而有增高趋势,产后又恢复正常。结论 孕妇血清 CysC 水平随妊娠的进行逐渐升高,在围产期最为明显,建立妊娠期血清 CysC 水平的正常参考区间很有必要。

关键词:妊娠; 胱抑素 C; 参考范围

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.16.023

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)16-2113-02

The change of serum CysC levels in different periods during pregnancy and the establishment of reference ranges

Yang Xiaohua, Li Hongmei

(Zhongshan Boai Hospital Affiliated to Nanfang Medical University, Zhongshan, Guangdong 528403, China)

Abstract: **Objective** To investigate the changes of serum CysC levels in different periods during pregnancy and establish the reference ranges. **Methods** 522 healthy pregnant women were enrolled in the study, and were divided into early, midtrimester, late-pregnancy group. In addition to that, 35 healthy non-pregnant women were enrolled as non-pregnant group. Serum CysC, Cr levels were measured and CysC/Cr ratios were calculated for each subjects. The difference between the groups were analyzed statistically, and the reference ranges were established for each group. Serum CysC levels of 24 pregnant women were tracked during the entire process of pregnancy. **Results** The reference ranges of serum CysC levels established for early, midtrimester, late-pregnancy were (0.67 ± 0.18) , (0.67 ± 0.19) , (1.27 ± 0.62) mg/L, respectively. Pairwise comparisons for serum CysC levels were did between groups, all of which showed statistical difference ($P < 0.05$) except for the comparison between early and midtrimester-pregnancy group ($P > 0.05$). Follow-up observation indicated a growing trend of serum CysC levels along with pregnancy progresses in pregnant women, which come back to normal after parturition. **Conclusion** Maternal serum CysC levels gradually increased with the pregnant progresses, most obviously in the perinatal period. The establishment of reference ranges of serum CysC in pregnant women is necessary.

Key words: pregnancy; cystatin C; reference ranges

CysC 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为 13.3×10^3 的碱性非糖化蛋白质,由 122 个氨基酸残基组成,可由人体内所有有核细胞产生,其产生率恒定,不受年龄、性别、体质量等因素的影响。CysC 是评价肾小球滤过率(GFR)的有效指标,明显优于 BUN、Scr 及 Ccr^[1],被认为是一种反映 GFR 变化的理想内源性标志物。但是妊娠期有其特殊的生理特点,很少有关于孕妇血清 CysC 水平的研究,为探讨其参考区间的适用性,笔者对早、中、晚期妊娠妇女的血清 CysC 水平进行了统计分析,并建立了参考区间。

1 资料和方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 1~12 月于本院进行产检的健康孕妇 522 例(排除妊娠合并糖尿病、肾病、高血压、子痫、心脏病等),年龄 23~33 岁。将上述孕妇按孕周分为早期妊娠组(0~<13 周)、中期妊娠组(13~<28 周)及晚期妊娠组(28~

40 周);随机选取同期于本院进行体检的健康且未妊娠的女性 35 例作为对照(未孕组),年龄 23~33 岁。对其中 24 例孕妇整个妊娠期间血清 CysC 水平的变化进行追踪观察。

1.2 方法 于清晨抽取上述受检者空腹静脉血 3 mL 立即送检,3 800 r/min 离心 10 min,使用 ADVIA2400 型全自动生化分析仪通过 CysC 多克隆免疫比浊法测定血清 CysC 水平,氧化酶法测定血清 Cr 水平,并计算 CysC/Cr 比值。检测试剂盒购自北京利德曼公司,质控由固定人员调试。

1.3 统计学处理 采用 SPSS13.0 软件进行数据分析,计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 $\bar{x} \pm 2s$ 建立检测值的参考范围,组间两两比较采用独立变量 t 检验进行,以配对 t 检验进行孕妇产前与产后血清 CysC 水平的比较, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间检测值的比较 建立的不同时期妊娠的 CysC 参

考区间,见表 1,两两比较,除早期妊娠组与中期妊娠组间比较无明显差异外($P>0.05$),其余的组间两两比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。早、中期妊娠组受检者血清 CysC 水平仍在未孕人群参考范围内,比未孕人群的水平稍低,晚期妊娠组受检者血清 CysC 水平有 61% 的受检者不在本实验室设定的参考范围 0.54~1.15 mg/L 内。孕妇血清 Cr 水平并不随妊娠的进行而发生明显变化,早、中、晚期妊娠各组的 Cr 水平都在未孕人群的参考范围内。孕妇不同妊娠期的 CysC/Cr 比值随着妊娠的进行而升高,尤其在中期之后孕妇血清 CysC 水平明显升高。见表 1。

表 1 各组血清 CysC 参考区间、Cr 水平及 CysC/Cr 比值的比较

分组	n	CysC 参考区间 (mg/L)	Cr 平均值 ($\mu\text{mol/L}$)	CysC/Cr 比值
未孕组	35	—	54.23	0.0135 [#]
早期妊娠组	168	0.67±0.18* [△]	45.49	0.0149 [#]
中期妊娠组	175	0.67±0.19* [△]	42.59	0.0165 [#]
晚期妊娠组	179	1.27±0.62*	49.40	0.0261

*: $P<0.05$,与未孕组比较;[△]: $P<0.05$,与晚期妊娠组比较;[#]: $P<0.05$,与晚期妊娠组比较;—:采用实验室设置的参考值,检测得到的水平为(0.73±0.9)mg/L。

2.2 正常妊娠过程血清 CysC 水平变化的观察 正常妊娠妇女中期至晚期妊娠的过程中,血清 CysC 水平随着妊娠的进行增高($P<0.05$);正常妊娠妇女临产时血清 CysC 水平较产后的高($P<0.05$);产后短时间内(两周内)血清 CysC 水平恢复至正常。

3 讨论

有研究报道,CysC 是反映 GFR 的敏感检测指标,其诊断特异性优于 Cr,被广泛应用于临床,然而血清 CysC 水平也受年龄、性别、心血管疾病、恶性肿瘤、糖皮质激素、甲状腺素等的影响,并作为一些肾脏外疾病的标志^[2-3]。Knight 等^[4]发现老年、男性、高质量、高身高、近期吸烟、血清 CRP 升高可导致血清 CysC 水平升高。体质量指数升高与血清 CysC 升高呈等级相关^[5]。本院检验科实验室采用北京利德曼试剂和 AD-VIA2400 全自动生化分析仪,根据试剂盒推荐和临床实验确定本实验室血清 CysC 参考范围为 0.54~1.15 mg/L,然而,妊娠期作为一个特殊的生理时期,孕妇体质量随着胎儿的发育而不断有所增加,母体代谢亦会发生变化,对肾功能或心脏功会产生一定的影响,CysC 的产生和排出也发生变化。因此,血清 CysC 如果要在妊娠期作为肾功能监测指标,有待进一步的实验验证。

本研究显示,血清 CysC 水平在不同妊娠时期会发生变化,特别在中期妊娠之后,其水平逐渐升高,但在产后短时间内孕妇的血清 CysC 水平又恢复至未孕女性的水平。未孕组及早、中、晚期妊娠各组间两两比较,除早期与中期妊娠组比较无明显差异外,其余组间比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

根据对正常妊娠妇女不同妊娠时期的监测,进一步证明血清 CysC 有逐渐增高的趋势,这与文献^[6-7]的报道相符。早、中期妊娠组孕妇的血清 CysC 水平仍在实验室常规设置的参考范围(0.54~1.15 mg/L)之内,而晚期妊娠组孕妇血清 CysC 水平有 61% 不在参考范围内。显然,正常人群的参考范围已不适用于孕妇血清 CysC 水平的检测。

理论上,估计 95% 参考区间($P=2.5$)的最低样本数: $n=(100/P)-1=(100/2.5)-1=39$ 。采用非参数方法估计,参考样本的两个极端观察值将是参考总体的第 2.5 个百分点数和第 97.5 个百分点数的估计值,这显然不合适。为确保参考数据的可靠性,建议至少需要 120 个参考值数据。若需要分组统计,则每个组也应该有 120 个数据,这样才能估计出参考上限和下限 90% 可信区间;若估计 95% 的分布区间上限和下限 95% 的可信区间,则需要 153 个参考值数据;若估计参考上限和下限 99% 可信区间,则需要 198 个参考值数据^[8]。本实验所选的样本数早、中、晚孕各组数据分别有 168、174、180 个,所得的结果可以估计出参考上限和下限 95% 的可信区间,基本上可以为本院诊断的决策提供可靠依据。

通过本研究计算得到的各组 CysC/Cr 比值及孕妇临产时与产后短时间内血清 CysC 的变化可推断:正常妊娠妇女血清 CysC 于中期妊娠后明显增高与肾功能的关系并不十分密切;是否与妊娠本身的全身性生理变化,与胎盘或胚胎中的有核细胞不断增多有关,还有待进一步的研究证实。孕妇血清 Cr 水平并不随妊娠的进行而增高,肾脏代谢的原因因此被排除。孕妇中、晚期妊娠血清 CysC 水平的增高很有可能来源于胎儿。

参考文献

- [1] Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function[J]. Clin Nephrol, 2000, 54(3): 203-209.
- [2] 韩振武, 赵然, 邵树茂, 等. 血清胱抑素 C 用以评估肾小球滤过率的价值[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(18): 4222-4223.
- [3] 谢群芳, 王叶舟, 戴文森. 血清胱抑素 C 清除值估测肾小球滤过率的临床评价[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(9): 1969-1970.
- [4] Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement[J]. Kidney Int, 2004, 65(4): 1416-1421.
- [5] Muntner P, Winston J, Uribarri J, et al. Overweight, obesity, and elevated serum cystatin C levels in adults in the United States[J]. Am J Med, 2008, 121(4): 341-348.
- [6] 陈静, 程祖建, 翁义锐, 等. 血清胱抑素 C 在妊娠期高血压早期肾损害中的意义[J]. 中华高血压杂志, 2007, 15(3): 238-240.
- [7] 黄金英, 余敏红, 马海玲, 等. 血清胱抑素 C 检测对妊娠高血压的意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2011(1): 64-64, 63.
- [8] 杨有业, 张秀明. 临床检验方法学评价[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2009: 244.