

血清胱抑素 C 与 β_2 微球蛋白在慢性肾病新分期中的检测与意义*

向代军¹, 张洪瑞^{1,2}, 白洁¹, 王璐¹, 马飞¹, 彭文红¹, 马骏龙¹, 王成彬^{1△} (1. 解放军总医院临床检验科, 北京 100853; 2. 温州医科大学生命检验学院, 浙江温州 325000)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)与 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)在慢性肾脏疾病(CKD)患者新分期中的临床诊断意义。方法 选择解放军总医院 2011 年 12 月至 2013 年 1 月肾内科 219 例住院患者为研究对象,检测患者 Cys C、 β_2 -MG 和其他肾功能指标,采用 MDRD 公式计算肾小球滤过率(eGFR)。分析 Cys C、 β_2 -MG 与其他检测项目的相关性。结果 CKD 不同分期患者 Cys C 和 β_2 -MG 指标差异有统计学意义($P < 0.05$)。随着 eGFR 下降, Cys C 和 β_2 -MG 在 CKD 新分期中呈明显升高趋势,差异有统计学意义($P < 0.05$)。Cys C 和 β_2 -MG 与肌酐、尿素氮有较好的相关性。结论 Cys C、 β_2 -MG 是用于评价 CKD 患者肾功能较好的实验室指标。

【关键词】 血清; 胱抑素 C; β_2 微球蛋白; 慢性肾脏疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2014.06.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2014)06-0721-02

Role of serum cystatin C and β_2 -microglobulin in new staging of patients with chronicle kidney disease* XIANG Dai-jun¹, ZHANG Hong-rui^{1,2}, BAI Jie¹, WANG Lu¹, MA Fei¹, PENG Wen-hong¹, MA Jun-long¹, WANG Cheng-bin¹ (1. Dep3artment of Clinical Laboratory, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; 2. School of Laboratory Medicine and Life Science, Wenzhou Medical University, Whenzhou, Zhejiang 325000, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the clinical role of serum cystatin C and β_2 -microglobulin in the new staging of patients with chronicle kidney disease. **Methods** Serum systatin C and β_2 -microglobulin were analyzed in 219 patients with chronic kidney disease and 35 healthy controls from December 2011 to January 2013. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) was calculated using the modified Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) equation. **Results** There were statistical significance between the patients with chronic kidney disease and healthy controls of the serum concentration of cystatin C and β_2 -microglobulin ($P < 0.05$). The levels of serum cystatin C and β_2 -microglobulin were increased with the decrease of the eGFR. It was statistical significant difference between the new stage of patients with chronic kidney disease for the serum cystatin C and β_2 -microglobulin ($P < 0.05$). On linear regression, the cystatin C and β_2 -microglobulin were closely correlated to creatinine and urea. **Conclusion** Serum cystatin C and β_2 -microglobulin might be sensitive indicators in judgment of renal damage of chronic kidney disease and assessment of glomerular filtration rate.

【Key words】 serum; cystatin C; β_2 -microglobulin; chronic kidney disease

2009 年 3 月改善全球肾脏疾病结局组织(KDIGO)公布了新的临床实践指南^[1-2],对慢性肾脏疾病(CKD)进行了重新定义和分期规定。CKD 指肾损伤和(或)肾小球滤过率(GFR)小于 $60 \text{ mL}/\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 不少于 3 个月,出现蛋白尿,尿有形成分检查异常,肾小管疾病引起的电解质和其他异常,肾组织病理异常等。指南将过去的 3 期 CKD 分为 3a 和 3b 期。尽管 KDIGO 公布了新的实践指南,但对肾功能损伤的判断仍然是临床诊治中的首要问题。血清肌酐(Scr)是最常用于评价肾功能的指标,但 Scr 增高对诊断 CKD 敏感性不高,研究表明只有当 GFR 减少达到 50% 时,Scr 才会有所变化^[3]。近年来,血清胱抑素 C(Cys C)与 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)也用于肾功能判断,被认为是评价肾功能的替代指标。本研究旨在评价不同 CKD 新分期患者血清 Cys C、 β_2 -MG 水平及其与 Scr 的相关性,以探讨其在 CKD 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择解放军总医院 2011 年 12 月至 2013 年 1

月肾内科住院患者 219 例为研究对象,根据 KDIGO 2009 年颁布的诊断标准,符合 CKD 的分期标准。其中男 119 例,女 100 例,年龄 18~70 岁,平均年龄 (43.1 ± 14.3) 岁,体质指数(BMI)为 $(24.2 \pm 4.3) \text{ kg}/\text{m}^2$,收缩压为 $(137 \pm 18) \text{ mm Hg}$,舒张压 $(87 \pm 14) \text{ mm Hg}$,记录患者的性别、年龄、住院号、病因及功能诊断、病程、收缩压和舒张压、血红蛋白、尿量、Scr、尿素氮(Urea)、血清蛋白等项目。血压取患者入院当日平静、卧床所测结果。血常规及肾功能取患者入院后首次清晨空腹所测结果。按病因分为慢性肾小球肾炎 90 例,间质性肾炎 60 例,多囊性肾病 30 例,其他肾病 39 例。

1.2 仪器与试剂 日本 Sysmex 2100 血细胞分析仪进行血常规分析。Roche cobas 6000 全自动生化分析仪检测 Cys C、Scr、Urea、尿酸(UA),所用试剂购自上海科华生物科技有限公司。纤维蛋白原(FIB)采用 STA compact 全自动凝血分析仪测定,所用检测试剂和质控品为 STA compact 专用试剂。使用西门子公司的 BN-II 特种蛋白分析仪测定 β_2 -MG,所用试剂

* 基金项目:国家科技支撑计划项目(2013BAI17B05);全军医学科研十二五计划项目(AWS11Z005-4)。

作者简介:向代军,男,主管技师,博士,主要从事实验诊断学研究。△ 通讯作者,E-mail:wangcb301@126.com。

为该公司生产的专用检测试剂,检测方法为免疫散射比浊法。

1.3 CKD 判定标准 CKD 定义和分期参照 2009 年 KDIGO 指南来确定(表 1)。以简化的 MDRD 公式计算 GFR(eGFR)。eGFR=186.3×血清肌酐(Scr)−1.154×年龄−0.203×0.742(女性)mL/(min·1.73m²)^[4]。

1.4 统计学处理 使用 Excel 建立患者病历资料数据库,SPSS15.0 软件包(Chicago, USA)对数据进行统计学处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或单向方差分析(one way ANOVA, *F* 检验),多组间两两比较采用 *q* 检验(SNK 法)。相关性分析采用 Pearson's 或 Spearman's 检验, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 实验室检测结果 CKD 不同分期患者的性别、年龄、

BMI、血压比较,差异无统计学意义(*P*>0.05)。Scr、Urea、UA、β₂-MG、Cys C 在 CKD 新分期各期患者中呈明显升高趋势,差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

表 1 慢性肾病的 eGFR 新分期标准

分期	eGFR[mL/(min·1.73m ²)]	描述
1	≥90	肾损伤;GFR 正常或升高
2	60~89	肾损伤伴轻度 GFR 下降
3a	45~59	GFR 轻中度下降
3b	30~44	GFR 中重度下降
4	15~29	GFR 重度下降
5	<15	肾功能衰竭

表 2 CKD 新分期患者的临床和生化数据 ($\bar{x} \pm s$)

分期	Scr (μmol/L)	eGFR (mL/min·1.73m ²)	Urea (mmol/L)	UA (μmol/L)	Cys C (ng/L)	β ₂ -MG (mg/dL)
1	63.9±12.1	114.1±19.8	4.6±1.4	320.9±93.9	0.94±0.16	0.22±0.08
2	89.6±16.3	74.4±9.8	5.8±1.9	344.9±97.8	1.40±0.48	0.28±0.09
3a	122.2±19.1	50.8±4.8	7.7±2.9	414.9±117.9	1.75±0.37	0.39±0.13
3b	164.4±31.6	36.9±5.8	10.5±5.5	471.0±146.9	2.20±0.56	0.53±0.16
4	239.0±48.4	22.4±3.9	13.4±5.9	425.2±114.5	2.70±0.75	1.15±0.58
5	648.1±275.9	8.6±2.9	22.4±8.8	449.0±126.6	5.40±2.08	2.33±1.10

2.2 β₂-MG、Cys C 与肾功能指标相关性分析 直线相关回归分析显示,Cys C 与 Scr、Urea、eGFR 呈显著相关(*r*=0.802, *P*<0.01;*r*=0.796, *P*<0.01;*r*=−0.712, *P*<0.01)。β₂-MG 与 Scr、Urea、eGFR 呈显著相关(*r*=0.742, *P*<0.01;*r*=0.726, *P*<0.01;*r*=−0.659, *P*<0.01)。

2.3 β₂-MG、Cys C 在 CKD 分期中的变化 新的国际 CKD 分期指南中,将 CKD 3 期分为 3a 期和 3b 期。在 CKD 新分期中,随着病变程度加重,β₂-MG、Cys C 浓度出现明显升高,差异有统计学意义(*P*<0.05)。CKD 不同分期患者中,随着 eGFR 减少,β₂-MG、Cys C 浓度逐渐增加。

3 讨 论

CKD 分期包括病因分期、GFR 分期和尿蛋白分期,但过于复杂的分期体系不便于临床应用,需要简便易用的分期体系供临床、科研和公共卫生流行病学调查使用^[5]。新的 CKD 分期规定沿用了以往 CKD 的 5 个分期,保证了临床对 CKD 分期的可操作性^[6]。本研究观察 β₂-MG、Cys C 在 CKD 新分期中的水平变化,有较实用的临床价值。

Cys C 作为一种新的肾功能判断指标,被认为是更优于 Scr 的肾功能判断指标^[7]。β₂-MG 是一种小分子量蛋白,是判断肾功能的备选指标^[8]。本研究显示,β₂-MG 和 Cys C 在 CKD 新分期各期患者中呈明显升高趋势,差异有统计学意义(*P*<0.05)。β₂-MG 和 Cys C 在 3a、3b 期中也有明显的浓度变化。相关性分析显示,β₂-MG 和 Cys C 与 Scr、Urea 及 eGFR 有较好的相关性(*P*<0.05)。提示 β₂-MG 和 Cys C 对 CKD 有较好的临床诊断价值。

GFR 可用于 CKD 的诊断与分期评价,也可用于肾脏移植手术实施的时间评判^[9]。目前临床通用是 MDRD 公式,有学者认为 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率更有优势,但这一问题仍存在争议。有报道认为当 GFR 大于 60 mL/min·1.73 m² 时,CKD-EPI 公式较 MDRD 公式有更小的偏差、能更准确

反映 GFR 的大小,但这一报道有待于更多的证据支持^[10-11]。在本研究中采用 MDRD 公式计算 CKD 患者的 GFR。

肾脏疾病的慢性化有着极大的社会危害,未经治疗的 CKD 可发展为肾功能衰竭,最终需要进行透析治疗或肾脏移植,给个人和家庭带来沉重的负担。同时,CKD 也是心血管疾病的独立危险因素。对 CKD 实验室检测指标进行研究,也一直是肾脏疾病研究领域的热点课题之一。本研究结果显示,β₂-MG 和 Cys C 在 CKD 患者不同分期中呈现出较明显的浓度改变,与常见肾功能指标如 Scr、Urea 有较好的相关性,说明 β₂-MG 和 Cys C 对 CKD 诊断有较好的临床价值。

参考文献

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes. (KDIGO) CKD work group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 13(3): 147-150.
- [2] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825-830.
- [3] 李海霞, 吴红花, 徐国宾, 等. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与肌酐在评价糖尿病患者肾小球滤过功能中的比较研究 [J]. *中华检验医学杂志*, 2005, 28(6): 602-605.
- [4] Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, et al. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review [J]. *Ann Intern Med*, 2012, 156(11): 785-795.
- [5] Burgos-Calderon R, Depine S. Systematic approach for the management of chronic kidney disease: moving beyond chronic kidney disease classification [J]. (下转第 724 页)

APACHE II 评分小于或等于 10 分的患儿,预后较好,病死率为 2.5%,并发症发生率为 30.0%。随着 APACHE II 评分逐渐升高,病死率也逐渐增加。当 APACHE II 评分超过 30 分时,患儿病死率达到 35.0%,并发症发生率达 100.0%。 χ^2 检验显示,不同 APACHE II 评分患儿病死率并发症发生率比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患儿疗效比较(n)

组别	显效(n)	有效(n)	无效(n)	总有效率(%)
观察组	24	36	20	75.0
对照组	16	30	34	57.5

表 2 不同 APACHE II 评分患儿病死率并发症发生率比较[n(%)]

APACHE II 评分(分)	n	病死率	并发症发生率
≤10	20	1(2.5)	6(30.0)
11~20	20	2(10.0)	11(55.0)
21~30	20	4(20.0)	16(80.0)
>30	20	7(35.0)	20(100.0)

3 讨论

危重病患者救治水平是衡量医院医疗水平和护理质量的重要指标之一。另一方面,提高护理质量也有助于促进医疗水平的提高。目前 APACHE II 评分已取得了良好的临床应用效果,其主要针对患者的体征、症状、生理结构、影像学检查结果等进行分析,能客观地评价疾病的严重程度,并能预测危重病患者的病死率和并发症情况^[8]。合理应用 APACHE II 评分,可有效降低危重病患者的病死率,并使其得到及时的救治。

在小儿危重病救治方面,有研究者利用小儿危重病护理评分法研究了危重病患儿血糖水平与患儿预后的关系,发现危重病患儿预后情况与危重病护理评分法所预测的结果基本吻合^[9]。类似研究也证实,采用 APACHE II 评分可根据不同的评分结果对患儿采取不同的护理对策,在提高小儿危重病护理质量和有效性方面更具有指导意义^[10]。

本研究结果显示,采用 APACHE II 评分的观察组患儿治疗总有效率明显高于未采用 APACHE II 评分的对照组($P < 0.05$),说明根据 APACHE II 评分结果针对性地制定危重病患者护理措施,可保证护理措施的合理性、有效性,从而提高和保证患儿的治疗效果。就危重病患者评分结果而言,当 APACHE II 评分不超过 10 分时,患儿病死率和并发症发生率相

对较低,并且随着 APACHE II 评分的升高,患儿病死率和并发症发生率均逐渐增加。由此可见,APACHE II 评分与危重病患者病死率和并发症发生率存在一定的正相关关系,随着患儿病情的恶化,评分结果逐渐升高,护理风险也随之加大。因此,护理人员也应不断增强知识储备和提高技术水平,从而为患儿提供更为全面的护理^[11]。

综上所述,采用 APACHE II 评分对危重病患者进行病情评估,有助于及时、准确地掌握患儿病情发展趋势,实施正确的救治与护理措施,防止患儿病情的恶化。

参考文献

- [1] 马文成. 简化小儿危重病例评分法在院间转运中的应用[J]. 广州医药, 2010, 41(4): 37-38.
- [2] 雷晔飞, 郝崇伟, 彭华保, 等. 地市级医院 PICU 的建立区域性危重儿急救网络中的意义[J]. 中国当代儿科杂志, 2009, 11(11): 937-938.
- [3] 张洁, 郭树梅. 小儿危重病护理评分法对于小儿护理的干预指导分析[J]. 成都医学院学报, 2012, 7(2): 331.
- [4] 陈远霞. 急危重病救治护理对策[J]. 中国现代药物应用, 2010, 4(17): 177-178.
- [5] 姜叶洁. 小儿危重病例评分在急诊的应用探讨[J]. 临床和实验医学杂志, 2008, 7(10): 140.
- [6] 刘欢. APACHE 评分与 ICU 医院感染的研究新进展[J]. 内科, 2008, 3(6): 895-897.
- [7] 许峰, 黄栋. 小儿急救医学诊治进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2008, 23(5): 321-323.
- [8] 雷静, 石正娟. 小儿危重病护理评分法对于小儿护理的干预指导研究[J]. 吉林医学, 2012, 33(36): 8003.
- [9] 张寰波, 韦睿, 李骅, 等. 289 例严重多发伤的评估及救治[J]. 昆明医学院学报, 2009, 2(1): 57-60.
- [10] 孟新科, 石少权, 赵志刚, 等. APACHE II 评分对心肺复苏自主循环恢复昏迷患者预后预测的研究[J]. 中国急救医学, 2009, 29(4): 293-295.
- [11] 戴春来, 翟英颖, 张圳, 等. 小儿危重病性多发性神经病与肌病的诊断及相关进展[J]. 中国实验诊断学, 2012, 16(10): 1951-1953.

(收稿日期: 2013-08-22 修回日期: 2013-12-26)

(上接第 722 页)

Curr Opin Nephrol Hypertens, 2010, 19(2): 208-213.

- [6] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report[J]. Kidney Int, 2011, 80(1): 17-28.
- [7] Akbari A, Lepage N, Keely E, et al. Cystatin-C and beta trace protein as markers of renal function in pregnancy[J]. BJOG, 2005, 112(5): 575-578.
- [8] Donadio C, Lucchesi A, Ardini M, et al. Cystatin C, beta 2-microglobulin, and retinol-binding protein as indicators of glomerular filtration rate: comparison with plasma creatinine[J]. J Pharm Biomed Anal, 2001, 24(5/6): 835-842.

- [9] Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, et al. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 1069-1077.
- [10] Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. The chronic kidney disease epidemiology collaboration, using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate[J]. Ann Int Med, 2006, 145(2): 247-254.
- [11] Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the MDRD study equation in a large diverse population[J]. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(3): 2749-2757.

(收稿日期: 2013-10-12 修回日期: 2013-12-10)