

血清胱抑素 C 检测在 ICU 急性肾损伤中的意义 *

邹德勇¹ 耿红艳² 王秀梅¹ 赵怡雯¹ 张小丽¹
翁泽兵¹ 刘兰兰¹ 赵海滨¹ 郭晓今¹ 刘向祎^{2△}

(1 武警总医院检验科 北京 100039 2 首都医科大学附属北京同仁医院检验科 北京 100730)

摘要 目的:测定 ICU 的急性肾损伤(AKI)患者和 ICU 非 AKI 患者的血清胱抑素 C (Cys C)、Cr 及 β 2-MG 的水平,研究 Cys C 在 AKI 中的应用价值。方法:采用日立 7600-120 全自动生化分析仪测定 ICU AKI 患者 31 例和 ICU 非 AKI 患者 24 例的 Cys C、Cr、 β 2-MG,用受试者工作曲线(ROC)评价 Cys C 的诊断价值,采用 spss 16.0 统计软件包进行统计分析。结果:ICU 的 AKI 患者的血清 Cys C 水平较 ICU 非 AKI 对照组升高,有统计学意义, [Cys C]⁻¹ 与 eGFR 呈正相关 $r=0.711$ $P<0.001$;与 AKI 分期无统计学意义。ROC 曲线分析证实 Cys C 在 AKI 的诊断中敏感性和特异性最好。结论:血清 Cys C 可以做为 ICU 病人发生 AKI 的诊断指标,为 AKI 的及时诊断、肾功能的评估提供了可靠的依据,有助于临床更好的把握治疗时机。

关键词: 胱抑素 C,急性肾损伤

中图分类号: R692 R446.6 文献标识码: A 文章编号: 1673-6273(2012)07-1300-03

The Application of Cystatin C (Cys C) in Valuation Acute Kidney Injury in ICU Patients*

ZOU De-yong¹, GENG Hong-yan², WANG Xiu-mei¹, ZHAO Yi-wen¹, ZHANG Xiao-li¹,
WENG Ze-bing¹, Liu Lan-lan¹, ZHAO Hai-bin¹, GUO Xiao-jin¹, LIU Xiang-yi^{2△}

(1. Department of Laboratory Medicine, The General Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, Beijing 100039, China; 2. Department of Laboratory Medicine, Beijing Tongren Hospital, attached to Capital Medical University, Beijing 100730, China)

ABSTRACT Objective: To explore the application of Cystatin C (Cys C) in valuation acute kidney injury in ICU Patients. **Methods:** In this study, 55 patients were collected and divided into two groups, including 31 cases with AKI and 24 cases without AKI as controls. We measured the serum concentration of Cys C, β 2-MG, and Cr by HITACHI 7600-120 Automatic biochemical analyzer. The eGFR was estimated the with MDRD equation. Then compared Cys C, Cr, β 2-MG between two groups and the correlations with each other. The diagnostic value of Cys C were evaluated by ROC curve with SPSS 16.0 software. **Results:** In AKI group, The serum level of Cys C were significantly higher than that in non-AKI group ($P<0.05$), it has no significant difference among three periods ($P>0.05$). [Cys C]⁻¹ was also positively correlated with eGFR ($r=0.711$ $P<0.001$). The ROCAUR of Cys C is 0.930. **Conclusions:** Cys C is a very useful diagnostic indicator in AKI, especially in the early diagnose AKI, it could provide a reliable assessment of renal function and grasp the right opportunity to better treatment.

Key words: Cys C; AKI

Chinese Library Classification (CLC): R692, R446.6 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2012)07-1300-03

急性肾损伤(AKI)是临床常见的危急重症,住院时间延长,耗费金钱和医疗资源,死亡率可达 50%,并且有 5%~20%出院的患者是依赖透析来维持生命^[1]。但迄今,仍缺乏有效的 AKI 的预测和早期诊断指标。有研究表明,血清胱抑素 C (Cystatin C, Cys C)在评价肾功能方面可能优于传统的检测指标,但是绝大多数研究都局限在糖尿病肾病,肾小管疾病及急性肾衰竭方面,对于 Cys C 在急性肾损伤中的应用,国内外报道还较少。本研究通过对 AKI 患者的血清胱抑素 C,血肌酐(Cr)及 β 2 微球蛋白(β 2-MG)的比较分析,探讨 Cys C 在 AKI 患者中的应用价值。

1 材料和方法

1.1 研究对象

患者组 选自 2009 年 1 月至 2010 年 2 月在本医院 ICU 住院治疗的并且发生 AKI 的患者共 31 人,其中男 19 例,女 12 例,年龄 19~81 岁,平均年龄 54.8 ± 16.5 岁,其中入 ICU 未 24 h 死亡及资料不完整的病例被剔除。ICU 非 AKI 对照组:选自 2009 年 1 月至 2010 年 2 月的 ICU 患者 24 人(未发生 AKI),其中男 14 例,女 10 例,年龄 18~76 岁,平均年龄 48.7 ± 12.7 岁。

* 基金项目 北京市临床生化参考测量体系的建立及应用(2009-1045)

作者简介 邹德勇(1971-)男,本科,副主任技师,主要研究方向 临床化学质量控制,

Tel: 010-57976749, E-mail: deyong_zou@hotmail.com

△通讯作者 刘向祎 E-mail: liuxiangyi2010@163.com

(收稿日期 2011-08-21 接受日期 2011-09-15)

入选的患者符合 AKI 定义：由导致肾脏结构或功能变化的损伤引起的肾功能突然(48h 以内)下降,表现为 Cr 绝对值增加 $\geq 26.4\mu\text{mol/L}$,或者增加 $\geq 50\%$,或者尿量 $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续超过 6h。AKI 分期:1 期 Cr 升高 $\geq 26.4\mu\text{mol/L}$ 或增加到为基础值 150%~200%,尿量 $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续时间 $>6\text{h}$ 2 期 Cr 增加到为基础值 200%~300%,尿量 $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 持续 12h 以上 3 期 Cr 增加到为基础值 $\geq 300\%$ 或 $\geq 354\mu\text{mol/L}$ (急性升高 $\geq 44.2\mu\text{mol/L}$),无尿 $>12\text{h}$ 或少尿($<0.3\text{ml}/\text{kg}\cdot\text{h}$)持续时间 $>24\text{h}$ [2]。

1.2 研究方法

1.2.1 标本处理 留取患者的静脉血 5ml 置于真空采血管中,半小时内 4000 r/min 离心 5 min,留取血清于 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,统一测定 Cys C、 $\beta 2\text{-MG}$ 、Cr。

1.2.2 主要试剂及仪器 Cys C 测定试剂盒、Cr 测定试剂盒、 $\beta 2\text{-MG}$ 测定试剂盒均为利德曼公司产品;仪器为日立 7600-120 全自动生化分析仪。

1.3 GFR 的估计

采用 MDRD 公式对 GFR 进行估计,MDRD 公式= $186.3\times (\text{Cr}/88.4)^{-1.154}\times (\text{年龄})^{-0.203}\times (0.742 \text{ 女性})$,均由计算机软件处理 [3][10]。

1.4 统计分析

采用 SPSS 16.0 统计软件包进行统计分析。计量资料数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用 ANOVA 方差分析,分析指标间的相关性采用 Pearson 相关分析, $P<0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

2.1 ICU 患者 AKI 组与非 AKI 组之间 Cys C、Cr、 $\beta 2\text{-MG}$ 水平比较

所有研究对象的检测值如表 1 所示。ICU 急性肾损伤组 (ICU AKI 组)Cys C、Cr、 $\beta 2\text{-MG}$ 均高于 ICU 未发生急性肾损伤组 (ICU 非 AKI 组)。其中 Cys C、Cr、 $\beta 2\text{-MG}$ 的 P 值小于 0.001。

表 1 ICU AKI 组与非 AKI 组 Cys C、Cr 及 $\beta 2\text{-MG}$ 水平比较
Table 1 Comparison of the serum concentration of Cys C ,Cr $\beta 2\text{-MG}$ between ICU AKI patients and ICU non-AKI patients

	ICU AKI patients	ICU non-AKI patients
Cys C(mg/L)	2.27 $\pm$ 1.42*	0.70 $\pm$ 0.52
Cr($\mu\text{mol/L}$)	224.12 $\pm$ 115.18*	80.01 $\pm$ 30.01
$\beta 2\text{-MG}(\text{mg/L})$	7.51 $\pm$ 5.11#	1.98 $\pm$ 1.56

Note: Compared with ICU non-AKI patients, * $P<0.05$, # $P<0.001$.

2.2 ICU 患者 AKI 分期与 Cys C 水平的关系

AKI 患者组 AKI 分期患者年龄及 Cys C 水平见表 2。各组比较显示 AKI 1 期、AKI 2 期、AKI 3 期的 Cys C 水平较 ICU 非

AKI 对照组升高 $P<0.05$,有统计学意义;虽然 AKI 1 期、AKI 2 期、AKI 3 期的 Cys C 水平逐渐升高,但三者之间无统计学差异 $P>0.05$ 。

表 2 ICU 患者 AKI 分期与 Cys C 水平的关系
Table 2 The relationship of Cys C among three periods in AKI patients

	AKI1	AKI 2	AKI 3	ICU non-AKI patients
Number of patients	16	11	10	24
Cys C(mg/L)	2.18 $\pm$ 1.67*	2.37 $\pm$ 1.66*	2.90 $\pm$ 1.31*	0.70 $\pm$ 0.52

Note: Compared with ICU non-AKI patients, * $P<0.05$.

2.3 [Cys C] $^{-1}$ 与估计 GFR(eGFR)的相关关系

31 例 AKI 患者中,[Cys C] $^{-1}$ 与 MDRD 估算的 GFR (eGFR)呈显著线性相关($r=0.733$ $P<0.001$)。

2.4 Cys C 在 AKI 诊断中的价值(ROC 曲线分析)

为了观察 Cys C 对于 AKI 诊断方面的价值以及与其他指标相比的特性。进行 ROC 曲线分析,由 ROC 曲线可以看出 Cys C 在 AKI 的诊断中,曲线下面积(AUC)为 0.930 95%可信区间(0.860-1.004)($P<0.001$)。当 Cys C 为 0.950 时,Cys C 在诊断 AKI 中的敏感性和特异性分别为 84.8%和 89%。Cr 的 AUC 为 0.923 $\beta 2\text{-MG}$ 的为 0.891。

3 讨论

肾小球滤过率 GFR 是评价肾功能的重要标志,但目前临床上测定 GFR 的方法过于繁琐,或者过于昂贵、或者缺乏敏感性。据近年来的多中心研究结果表明急性肾损伤是住院患者的

重要死亡原因,所以寻找方便、敏感、经济的诊断急性肾损伤 (AKI)的指标对其临床治疗至关重要。因为肾脏有强大的储备能力及代偿能力,在肾小球受损的早期或轻度受损时,血中 Cr 的浓度可以不发生改变。血清 $\beta 2\text{-MG}$ 的升高可反映肾小球滤过功能受损或滤过负荷是否增加,也是在评价和反映肾脏功能方面很有价值的指标之一。血清胱抑素 C(Cystatin C Cys C),又名半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,是 1984 年从血清中分离出来的一种新型的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一。它的相对分子量为 13359,等电点位为 9.3,含有 120 个氨基酸残基,是一种非糖基化的椭圆形小分子蛋白。Cys C 由体内有核细胞恒定产生,它能够自由通过肾小球滤过,不被肾小管上皮细胞重吸收入血和分泌,在体内的含量取决于 GFR,并且不受年龄、性别、体重、肌肉、炎症、胆红素、溶血、甘油三酯等因素影响,是一个很有临床价值的指标 [4]。

Song S 等 [5]用动物模型来寻找可靠且准确的反映肾功能

的指标,得出 Cys C 是一个良好的指标,比 Cr、尿素能更早反映肾脏的破坏。同样,Tamba K 等^[6]前瞻性研究了血清 Cys C 在评价肾功能方面作用,肯定了 Cys C 在评估 GFR 方面的优越性。本研究中从表 1 可以看出,Cys C 含量在 ICU 的 AKI 患者血清中显著高于 ICU 的非 AKI 患者,差别具有统计学意义,表明 Cys C 可以作为 AKI 的标志之一。

本研究进一步把 ICU 的 AKI 患者分成三期,分别比较了三期之间的 AKI 是否有差异,意在探讨 Cys C 对于 AKI 分期方面的作用。虽然研究结果显示 AKI 1 期的 Cys C 的水平低于 2 期的水平,低于 3 期的水平,但并未发现三组间 Cys C 的水平差异有统计学意义($P>0.05$),可能与样本例数较少有关。所以这一方面的研究还有等待进一步的探讨和大样本量的实验来证实。

ICU AKI 患者组的 Cys C 水平与 Cr、 β_2 -MG 均呈正相关,同时,本研究根据 MDRD 公式估计肾小球滤过率,得到[Cys C]⁻¹与 eGFR 呈显著线性相关($r=0.733$, $P<0.001$)。这进一步证明 Cys C 同样可以反映肾小球滤过率的变化来评价肾功能,并且与 GFR 密切相关,能敏感反映 GFR。Sakaguchi S 等^[7,9,10,11]用 MDRD 公式对 CDK 患者的 eGFR 与 Cys C 比较,结果表明用 Cys C 来评价 GFR 是很有价值的,本研究亦得到相似的结果。

目前对 Cys C 在肾脏疾病方面的作用,绝大多数研究都持肯定态度,尤其是在糖尿病肾病、肾小管疾病及肾移植诊断方面。但关于 AKI 的诊断方面研究还不够透彻,有研究肯定了其在 AKI 诊断中的优势,如 Ling Q 等^[8]对 30 例肝移植患者术后 AKI 进行的研究,表明 Cys C 在预测 AKI 方面优于 Cr。本研究分析了 Cys C、Cr、 β_2 -MG 的 ROC 曲线并且进行了 ROC 曲线下面积 AURROC 的比较。以 Cys C 的 AURROC 最大,为 0.932。这进一步证明 Cys C 在 AKI 的诊断方面优于血 Cr、 β_2 -MG。这与相关的文献报道^[9,13,14,15]相似,但本实验得出的 AURROC 比有关报道小,分析原因可能与样本例数较少有关。总之,血清 Cys C 可以做为 ICU 发生 AKI 的诊断指标之一,检测血清 Cys C 为 AKI 的及时诊断、肾功能的评估提供了可靠的依据,使临床把握了更好的治疗时机。

参考文献(References)

- [1] Kellum JA, Hoste EA. Acute kidney injury: epidemiology and assessment [J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2008, 241(68): 6-11
- [2] Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative [J]. Nat clin Pract Nephrol, 2007, 3(8): 439-442
- [3] Sakaguchi S, Tanaka A, Kawanishi T, et al. Comparison between serum cystatin C and estimation of GFR by the MDRD study equation for chronic kidney disease [J]. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 2008, 50(8): 1101-1106
- [4] Christensson A, Eberg J, Grubb A, et al. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation [J]. Nephron Physiol, 2003, 94(2): 19-29
- [5] Song S, Meyer M, Türk TR, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine [J]. Nephrol Dial Transplant, 2008 Nov 11. Epub ahead of

print

- [6] Tamba K, Kusano E, Ando Y. Prospective evaluation of renal function by serum cystatin-C: Comparison with three other parameters of glomerular filtration rate [J]. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 2001, 43(8): 646-650
- [7] Sakaguchi S, Tanaka A, Kawanishi T, et al. Comparison between serum cystatin C and estimation of GFR by the MDRD study equation for chronic kidney disease [J]. Nippon Jinzo Gakkai Shi, 2008, 50(8): 1011-1016
- [8] Ling Q, Xu X, Li JJ, et al. Alternative definition of acute kidney injury following liver transplantation: based on serum creatinine and cystatin C levels [J]. Transplant Proc, 2007, 39(10): 3257-3260
- [9] 方一卿, 马骏, 沈汉超, 等. 血清胱抑素 C 评价慢性肾脏病患者早期肾损伤的临床研究 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2007, 8(3): 145-148
- Fang Yi-qing, Ma Jun, Shen Han-chao, et al. Serum Cystatin C as a Marker for Detection of Early Renal Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease [J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2007, 8(3): 145-148
- [10] 马迎春, 左力, 王梅, 等. 肌酐清除率和 MDRD 方程评估肾小球滤过率的比较 [J]. 临床内科杂志, 2006, 23(1): 32-35
- Ma Ying-chun, Zuo Li, Wang Mei, et al. Comparison of MDRD equations and creatine clearance for estimating glomerular filtration rate [J]. Clin Intern Med, 2006, 23(1): 32-35
- [11] 李江涛, 马宏星, 马骏. 校正后简化 MDRD 方程评估慢性肾脏病患者肾小球滤过率的适用性评价 [J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(4): 404-408
- Li Jiang-tao, Ma Hong-xing, Ma Jun. Modified MDRD equation in predicting glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease: an assessment of applicability [J]. Academic Journal of Second Military Medical University, 2009, 30(4): 404-408
- [12] 黄鹏, 许顶立. 应用 MDRD 公式与简化 MDRD 公式估测心力衰竭患者的肾小球滤过率水平 [J]. 广东医学, 2010, 31(6): 708-710
- Huang Peng, Xu Ding-li. Estimation of glomerular filtration rate using MDRD formula and simplified MDRD formula in heart failure patients [J]. Guangdong Medical Journal, 2010, 31(6): 708-710
- [13] 吴少卿, 文道林, 曹文平. 肾移植后在肾功能监测中血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 同血清肌酐的应用比较 [J]. 中国现代医药杂志, 2009, 11(5): 62-64
- Wu Shao-qing, Wen Dao-lin, Cao Wen-ping. To compare serum cystatin C and creatinine as an efficacious marker of renal function in kidney transplant recipients [J]. MMJC, 2009, 11(5): 62-64
- [14] 王智斌. Cystatin C 检测在肾脏损伤程度评价的作用 [J]. 川北医学院学报, 2004, 19(2): 88-89
- Wang Zhi-bin. The Effect of Cystatin C in the estimate on damage of kidney [J]. Journal Of North Sichuan Medical College, 2004, 19(2): 88-89
- [15] 许瑚, 金永胜. Cys C 在老年慢性肾功能不全发病率调查中的意义 [J]. 中国现代医药杂志, 2011, 13(1): 72-73
- Xu Hu, Jin Yong-sheng. Significance on Cys C and the incidence of chronic renal failure about elderly people [J]. MMJC, 2011, 13(1): 72-73