

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.18.025

慢性肾功能衰竭早期患者血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 水平的关系 及其诊断价值分析*

古丽鲜·吐尔洪¹ 热依拉·牙合甫² 闫婉玲³ 李 敏¹ 叶 文¹

(1 新疆医科大学第二附属医院肾病科 新疆 乌鲁木齐 830028;

2 新疆医科大学第二附属医院干部一科 新疆 乌鲁木齐 830028;3 新疆医科大学第二附属医院血透室 新疆 乌鲁木齐 830028)

摘要 目的:分析慢性肾功能衰竭(CRF)早期患者血清胱抑素C(CysC)、视黄醇结合蛋白(RBP)、 β_2 -微球蛋白水平(β_2 -MG)的关系,探讨其对CRF早期的诊断价值。**方法:**选取2016年8月至2018年10月新疆医科大学第二附属医院收治的CRF早期患者240例作为研究组,同期体检的健康者240例作为对照组,比较两组血肌酐(Scr)、血清CysC、RBP、 β_2 -MG水平,并分析CysC、RBP、 β_2 -MG的相关性以及其对CRF早期的诊断价值。**结果:**研究组血清Scr、CysC、RBP、 β_2 -MG水平及阳性率均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。Pearson相关分析显示,CRF患者血清CysC与RBP、 β_2 -MG水平呈正相关($r=0.532, 0.784, P=0.012, 0.000$),RBP与 β_2 -MG水平呈正相关($r=0.518, P=0.015$)。CysC、RBP、 β_2 -MG联合诊断的特异度、敏感度和准确度分别为98.75%、88.33%和93.54%。**结论:**CRF早期患者血清CysC、RBP、 β_2 -MG水平升高,三指标之间具有一定的相关性,CysC、RBP、 β_2 -MG联合检测对CRF早期具有较高的诊断价值。

关键词:慢性肾功能衰竭;胱抑素C;视黄醇结合蛋白; β_2 -微球蛋白;诊断

中图分类号:R692.5 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)18-3515-04

Relationship between Serum CysC, RBP and β_2 -MG Levels in Patients with Early Chronic Renal Failure and Its Diagnostic Value*

Gulixian·Tuerhong¹, Reyila·Yahefir², YAN Wan-ling³, LI Min¹, YE Wen¹

(1 Department of Nephropathy, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830028, China;

2 The First Department of Cadres, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830028, China;

3 Hemodialysis Room, The Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang, 830028, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the relationship between serum cystatin C (CysC), retinol binding protein (RBP) and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) levels in patients with early chronic renal failure (CRF) and to explore their diagnostic value in the early CRF.

Methods: 240 patients with early CRF who were admitted to the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from August 2016 to October 2018 were selected as the study group, and 240 healthy persons who underwent physical examination in the same period served as control group. The levels of serum creatinine (Scr), CysC, RBP and β_2 -MG were compared between the two groups, the correlation of CysC, RBP and β_2 -MG and their diagnostic value for early CRF were analyzed. **Results:** The serum levels of Scr, CysC, RBP, β_2 -MG and the positive rate in the study group were significantly higher than those in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CysC was positively correlated with RBP and β_2 -MG levels in CRF patients ($r=0.532, 0.784, P=0.012, 0.000$), and RBP was positively correlated with β_2 -MG levels ($r=0.518, P=0.015$). The specificity, sensitivity and accuracy of combined diagnosis of CysC, RBP and β_2 -MG were 98.75%, 88.33% and 93.54%, respectively. **Conclusion:** The serum levels of CysC, RBP and β_2 -MG in early CRF patients increased, and there was a certain correlation among the three indicators. The combined detection of CysC, RBP and β_2 -MG has high diagnostic value for early CRF diagnosis.

Key words: Chronic renal failure; Cystatin C; Retinol binding protein; β_2 -microglobulin; Diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R692.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2019)18-3515-04

前言

慢性肾功能衰竭(Chronic renal failure, CRF)是由于各种原因造成的肾实质慢性进行性损害,肾脏不能维持基本功能所引起的临床综合征,是各种肾脏疾病的终末阶段^[1]。由于肾脏代偿

功能较强,CRF早期发病较为隐匿,随时间的延长,肾功能损害进行性增加,并引起一系列并发症,严重时危及患者生命^[2]。因此对CRF早期诊断并预防并发症具有重要意义。传统肾功能指标血肌酐(Serum creatinine, Scr)、血尿素氮(Blood urea nitrogen, BUN)、血尿酸(Serum urea acid, SUA)等往往在肾脏

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2015DC02740)

作者简介:古丽鲜·吐尔洪(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:慢性肾脏病诊治,E-mail: 13609969121@163.com

(收稿日期:2019-03-06 接受日期:2019-03-30)

损伤程度占整个肾脏一半以上时才会发生异常变化,不利于CRF早期诊断^[3,4]。胱抑素C(Cystatin C,CysC)、视黄醇结合蛋白(Retinol binding protein,RBP)和 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)均为小分子量蛋白质,正常情况下能以恒定速率产生,并自由通过肾小球,当肾脏发生损伤时,血清CysC、RBP和 β_2 -MG水平会升高^[5]。相较Scr、BUN等指标,血清CysC、RBP和 β_2 -MG对肾脏损伤的反应更为敏感,对CRF早期诊断可能更有价值^[6,7]。为进一步分析CRF早期患者血清CysC、RBP和 β_2 -MG的关系,探讨其对CRF早期的诊断价值,笔者进行了相关研究,现报道如下。

1 资料和方法

1.1 临床资料

选取2016年8月至2018年10月新疆医科大学第二附属医院收治的CRF早期患者240例作为研究组,纳入标准:(1)所有患者符合CRF临床诊断标准,肾小球滤过率(Glomerular filtration rate,eGFR)32~92 mL/min^[8];(2)患者年龄≥18岁;(3)患者自愿参加研究,患者及家属对研究知情同意。排除标准:(1)合并心、肺、肝等脏器功能障碍者;(2)合并感染性疾病、心脑血管疾病、自身免疫疾病、血液系统疾病、肿瘤等患者;(3)血糖、血压不稳定者。其中男性132例,女性108例,年龄38~75岁,平均(59.47±10.45)岁;病程3~15年,平均(6.74±2.02)年;基础疾病:高血压肾病65例、糖尿病肾病92例、慢性肾小球肾炎72例、肾病综合征11例。选择同期体检的健康者240例作为对照组,其中男128例,女112例,年龄40~74岁,平均(58.27±9.33)岁。两组性别、年龄比较无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究入组人员近6个月未服用影响CysC、

RBP、 β_2 -MG代谢的药物,研究经我院伦理委员会批准。

1.2 方法

研究组在入院24h内、对照组在体检时采集清晨空腹静脉血5mL,常温下经3000 r/min离心10 min,离心半径12 cm分离血清,应用免疫比浊法测定血清Scr、CysC、RBP、 β_2 -MG,检测仪器为Roche 8000全自动生化分析仪(德国Roche公司),Scr检测试剂盒购自无锡市展望化工试剂有限公司,CysC检测试剂盒购自重庆中元生物技术有限公司,RBP检测试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司生产; β_2 -MG检测试剂盒购自湖南永和阳光科技有限责任公司,严格按照试剂盒操作进行。当Scr>152 μmol/L、CysC>1.05 mg/L、RBP>72 mg/L、 β_2 -MG>4.78 mg/L判定为阳性^[9,10]。

1.3 指标特异度、敏感度和准确度的计算

特异度=真阴性/(真阴性+假阳性)×100%;敏感度=真阳性/(真阳性+假阴性)×100%;准确度=(真阳性+真阴性)/总病例数×100%。

1.4 统计学方法

数据采用SPSS22.0统计软件进行分析。计量资料以均数±标准差(±s)表示,两组数据分析应用t检验,计数资料以率表示,实施卡方检验,应用Pearson相关分析CysC、RBP、 β_2 -MG的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清Scr、CysC、RBP、 β_2 -MG水平比较

研究组血清Scr、CysC、RBP、 β_2 -MG水平均显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表1 各组血清Scr、CysC、RBP、 β_2 -MG水平比较(±s)

Table 1 Comparison of serum Scr, CysC, RBP and β_2 -MG levels in each group(±s)

Groups	n	Scr(μmol/L)	CysC(mg/L)	RBP(mg/L)	β_2 -MG(mg/L)
Study group	240	183.28±28.24	1.82±0.35	86.48±6.27	5.21±1.22
Control group	240	118.28±19.23	0.52±0.11	58.87±5.53	1.38±0.42
t		41.871	18.028	32.760	24.842
P		0.000	0.000	0.000	0.000

表2 各组血清CysC、RBP、 β_2 -MG阳性情况比较[n(%)]

Table 2 Comparison of serum CysC, RBP and β_2 -MG of positive situation in each group[n (%)]

Groups	n	Scr	CysC	RBP	β_2 -MG
Study group	240	144(60.00)	198(82.50)	152(63.33)	182(75.83)
Control group	240	4(1.67)	6(2.50)	9(3.75)	9(3.75)
χ^2		9.469	8.271	7.116	9.257
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 各组血清Scr、CysC、RBP、 β_2 -MG阳性情况比较

研究组血清Scr、CysC、RBP、 β_2 -MG阳性率显著高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

2.3 CRF患者血清CysC、RBP、 β_2 -MG水平的相关性

Pearson相关分析显示,CRF患者血清CysC与RBP、 β_2 -MG水平呈正相关($r=0.532,0.784,P=0.012,0.000$),RBP与 β_2 -MG水平呈正相关($r=0.518,P=0.015$),Scr与CysC、RBP、 β_2 -MG水平呈正相关($r=0.356,0.308,0.317,P=0.000,0.000,0.000$)。

032, 0.043, 0.035)。

2.4 血清 SCr、CysC、RBP、 β_2 -MG 对 CRF 早期诊断的特异度、敏感度和准确度

血清 SCr 对 CRF 早期诊断的特异度、敏感度和准确度分别为 98.33%、60.00% 和 79.17%，CysC 对 CRF 早期诊断的特异度、敏感度和准确度分别为 97.50%、82.50% 和 90.00%，RBP 对

CRF 早期诊断的特异度、敏感度和准确度分别为 96.25%、63.33% 和 79.79%， β_2 -MG 对 CRF 早期诊断的特异度、敏感度和准确度分别为 96.25%、75.83% 和 86.04%，CysC+RBP+ β_2 -MG 联合诊断对 CRF 早期诊断的特异度、敏感度和准确度分别为 98.75%、88.33% 和 93.54%。见表 3。

表 3 血清 SCr、CysC、RBP、 β_2 -MG 对 CRF 早期诊断的特异度、敏感度和准确度

Table 3 Specificity, sensitivity and accuracy of serum SCr, CysC, RBP and β_2 -MG in early diagnosis of CRF

Indicators	Specificity	Sensitivity	Accuracy
SCr	98.33%(236/240)	60.00%(144/240)	79.17%(380/480)
CysC	97.50%(234/240)	82.50%(198/240)	90.00%(432/480)
RBP	96.25%(231/240)	63.33%(152/240)	79.79%(383/480)
β_2 -MG	96.25%(231/240)	75.83%(182/240)	86.04%(413/480)
CysC+RBP+ β_2 -MG	98.75%(237/240)	88.33%(212/240)	93.54%(449/480)

3 讨论

近年来随着我国社会的发展以及糖尿病、高血压等慢性疾病患病人数的持续升高，CRF 发病率呈持续上升趋势。有报道显示，目前我国 CRF 发病率为 38.4/100 万，患病率已经达到 85.3/100 万，CRF 已成为影响居民健康的重要问题^[1]。由于 CRF 的发展具有不可逆性，而当疾病发展到一定阶段只能依赖肾替代治疗维持生命，因此对 CRF 早期诊断并预防并发症具有重要意义。Scr 是诊断肾功能状态的传统指标，当肾功能受损时，Scr 水平会升高，但 Scr 受饮食、感染、药物及其他基础疾病的影响，同时由于肾脏储备功能非常强大，只有当肾脏损伤占整个肾脏的 50% 以上时才会引起 Scr 异常，因此 Scr 对 CRF 的早期诊断价值有限^[12-14]。

CysC 是由机体有核细胞产生的小分子量碱性非糖化蛋白，正常情况下机体生成 CysC 速度恒定，且生成后不与血浆蛋白结合，在血液中稳定存在^[15,16]。CysC 可以自由的通过肾小球，研究表明，肾脏是清除 CysC 的主要脏器，CysC 在近曲小管处被分解代谢，CysC 水平可以反映肾脏功能^[17]。Nedeljkovic BB 等报道，当肾小球基底膜发生轻微改变时，血清 CysC 就可以发生改变，提示血清 CysC 对于早期肾功能改变可能具有良好的诊断价值^[18]。RBP 是由肝细胞内质网合成的一种小分子量蛋白质，也可以自由通过肾小球。当肾脏滤过功能降低和(或)肾脏血流量降低时，RBP 滤过减少，血液中 RBP 蓄积增加，导致血清 RBP 水平升高^[19]。 β_2 -MG 是人体白细胞抗原的一种 β 轻链蛋白，机体生成速率稳定，主要在近曲小管重吸收并降解，降解后不影响血清中浓度，且其水平不受性别、年龄和代谢等因素影响^[20-22]。目前，临幊上已将 β_2 -MG 用于肾功能减退、自身免疫疾病、器官移植后排斥反应、恶性肿瘤等诊断，具有很好的诊断价值^[23-25]。本研究结果显示，研究组血清 SCr、CysC、RBP、 β_2 -MG 水平均显著高于对照组，表明在 CRF 早期患者血清 SCr、CysC、RBP、 β_2 -MG 会异常升高。进一步分析显示，研究组血清 SCr、CysC、RBP、 β_2 -MG 阳性率显著高于对照组。但相对于血清 CysC 和 β_2 -MG 来说，CRF 早期患者 SCr 阳性率仍然是偏低

的，为 60.00%，这与 Shu Y 等和曹献芹报道基本相符^[26,27]。有研显示，肾脏储备功能非常强大，一个肾脏就可以维持 SCr 在正常水平，因此在 CRF 早期 SCr 阳性率偏低^[28]。研究组血清 RBP 阳性率为 63.33%，也低于血清 CysC 和 β_2 -MG 阳性率，其原因可能与 RBP 的敏感性有关。Pearson 相关分析显示，CRF 患者血清 CysC 与 RBP、 β_2 -MG 水平呈正相关，RBP 与 β_2 -MG 水平呈正相关，提示 CysC、RBP、 β_2 -MG 具有较高的一致性，其水平可以反映肾脏功能情况。

从各指标对 CRF 早期诊断的特异度、敏感度和准确度来看，SCr 对 CRF 早期诊断的特异度尚可，为 98.33%，但敏感度和准确度欠佳。而 CysC 和 β_2 -MG 对 CRF 早期诊断特异度、敏感度和准确度均较高。RBP 对 CRF 早期诊断特异度和准确度尚可，但敏感度也欠佳，为 63.33%。CysC+RBP+ β_2 -MG 联合诊断的特异度、敏感度和准确度分别为 98.75%、88.33% 和 93.54%，是 CRF 早期诊断较为理想的指标。值得注意的是入选研究对象排除了感染性疾病、心脑血管疾病、自身免疫疾病、血流系统疾病、肿瘤等患者及血糖、血压不稳定者，在一定程度上提高了诊断的特异度，而 β_2 -MG 在自身免疫疾病、肿瘤、感染性疾病患者中也会升高^[29]。CysC 在心脑血管疾病患者中也会升高^[30]，临床诊断时应予以甄别。

综上所述，CRF 患者早期血清 CysC、RBP、 β_2 -MG 水平异常升高，CysC、RBP、 β_2 -MG 具有一定相关性，CysC、RBP、 β_2 -MG 联合诊断对 CRF 早期诊断具有较高的特异度、敏感度和准确度。

参 考 文 献(References)

- [1] Yang Y, Ma YP, Zhang Z, et al. Effects of adding Rheum officinale to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers on renal function in patients with chronic renal failure: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Clin Nephrol, 2018, 89(6): 445-454.
- [2] 王彦春, 张俊峰, 魏殿军, 等. 胱抑素 C 和 β_2 -微球蛋白对糖尿病肾病早期诊断的价值及相关性 [J]. 广东医学, 2014, 35(17): 2715-2717.
- [3] Wu L, Yan Z, Jiang H, et al. Serum cystatin C, impaired kidney

- function, and geriatric depressive symptoms among older people living in a rural area: a population-based study [J]. BMC Geriatr, 2018, 18(1): 265
- [4] Jia HM, Zheng Y, Huang LF, et al. Derivation and validation of plasma endostatin for predicting renal recovery from acute kidney injury: a prospective validation study[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 305
- [5] Nakhjavani-Shahraki B, Yousefifard M, Ataei N, et al. Accuracy of cystatin C in prediction of acute kidney injury in children; serum or urine levels: which one works better? A systematic review and meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 120
- [6] Zhang WX, Zhou W, Zhang ZM, et al. Decreased retinol-binding protein 4 in the sera of patients with end-stage renal disease after kidney transplantation[J]. Genet Mol Res, 2014, 13(4): 8126-8134
- [7] Spaggiari E, Faure G, Dreux S, et al. Sequential fetal serum β_2 -microglobulin to predict postnatal renal function in bilateral or low urinary tract obstruction[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 49 (5): 617-622
- [8] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10): 589-595
- [9] Zavvos V, Buxton AT, Evans C, et al. A prospective, proteomics study identified potential biomarkers of encapsulating peritoneal sclerosis in peritoneal effluent[J]. Kidney Int, 2017, 92(4): 988-1002
- [10] 乔静, 王蓉, 邵霞, 等. 脱抑素 C、尿微量清蛋白、 β_2 -微球蛋白联合检测在诊断糖尿病早期肾损伤中的应用意义[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(3): 439-441
- [11] He S, Wang W, Zhao H, et al. The Observation and Analysis of Internal Quality Control of Cystatin C in China from 2014 to 2017[J]. Clin Lab, 2018, 64(10): 1709-1718
- [12] Leem AY, Park MS, Park BH, et al. Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery [J]. Yonsei Med J, 2017, 58 (3): 604-612
- [13] Gharishvandi F, Kazerouni F, Ghanei E, et al. Comparative assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early biomarkers for early detection of renal failure in patients with hypertension[J]. Iran Biomed J, 2015, 19(2): 76-81
- [14] 蔡利超. 血清胱抑素 C 与血清肌酐在早期慢性肾功能衰竭诊断中的应用价值[J]. 河南医学研究, 2016, 25(11): 2055-2056
- [15] 陈富华, 李银辉, 张楠, 等. 慢性肾衰竭患者治疗前后血清 CysC, Hcy 及 PTH 水平变化及临床意义[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17 (3): 460-463
- [16] 娄丕军, 张志红, 徐勇, 等. 不同 eGFR 的 T2DM 患者血清总胆红素变化及与胱抑素 C 的相关性[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(2): 263-267
- [17] Ghonemy TA, Amro GM. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and plasma cystatin C (CysC) as biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2014, 25(3): 582-588
- [18] Nedeljkovic BB, Loncar G, Vizin T, et al. Relationship of High Circulating Cystatin C to Biochemical Markers of Bone Turnover and Bone Mineral Density in Elderly Males with a Chronic Heart Failure [J]. J Med Biochem, 2019, 38(1): 53-62
- [19] 宁冬梅, 丁涛. 血清胱抑素 C、视黄醇结合蛋白以及尿微量白蛋白联合检测在糖尿病肾病临床诊断中的意义 [J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(12): 2055-2057
- [20] Björk J, Bäck SE, Ebert N, et al. GFR estimation based on standardized creatinine and cystatin C: a European multicenter analysis in older adults[J]. Clin Chem Lab Med, 2018, 56(3): 422-435
- [21] Manickavasagar B, McArdle AJ, Yadav P, et al. Hypervitaminosis A is prevalent in children with CKD and contributes to hypercalcemia [J]. Pediatr Nephrol, 2015, 30(2): 317-325
- [22] Tan L, Tang Y, Peng W, et al. Combined Immunosuppressive Treatment May Improve Short-Term Renal Outcomes in Chinese Patients with Advanced IgA Nephropathy [J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(4): 1333-1343
- [23] Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, et al. Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation[J]. Clin Transplant, 2017, 92(8): 523-526
- [24] Bernier-Jean A, Beaubien-Soulligny W, Goupil R, et al. Diagnosis and outcomes of acute kidney injury using surrogate and imputation methods for missing preadmission creatinine values [J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 141
- [25] Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. A Prospective Observational Study on the Predictive Value of Serum Cystatin C for Successful Weaning from Continuous Renal Replacement Therapy[J]. Kidney Blood Press Res, 2018, 43(3): 872-881
- [26] Shu Y, Zhang L, Chang Y, et al. Association of serum Cystatin C with neuromyelitis optica spectrum disorders [J]. Eur J Neurol, 2018, 25(7): 999-1002
- [27] 郭敏. 血清胱抑素 C 与血清肌酐联合检测在肾功能衰竭早期诊断中的应用价值[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(19): 58-59
- [28] Zhu H, Qian Y. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C are diagnostic markers of renal dysfunction in older patients with coronary artery disease [J]. J Int Med Res, 2018, 46(6): 2177-2185
- [29] 朱锦英, 张志斌. 血清甲状腺激素、胱抑素 C 及 β_2 -微球蛋白水平在慢性肾功能衰竭的变化分析[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34 (23): 3242-3243
- [30] 关敬树, 周云, 缪志静, 等. 血清 CysC、CgA 在慢性心力衰竭患者中的表达及其与心室重塑的相关性[J]. 心脑血管病防治, 2017, 17 (6): 439-441, 445