

- defines engraftment kinetics of murine hematopoietic stem cell and is compromised by ex vivo expansion. *Blood*, 1999, 93:1557 - 1566
- 9 孙林,张戈,左明鲜,等. 经静脉移植自体骨髓单个核细胞治疗猪急性心肌梗死的实验研究. *中国心血管杂志*, 2009, 14(4):49 - 52
- 10 Price MJ, Chou CC, Frantzen M, *et al.* Intravenous mesenchymal stem cell therapy early after reperfused acute myocardial infarction improves left ventricular function and alters electrophysiologic properties. *Int J Cardiol*, 2006, 111(2):231 - 239
- 11 Nagaya N, Fujii T, Iwase T, *et al.* Intravenous administration of mesenchymal stem cells improves cardiac function in rats with acute myocardial infarction through angiogenesis and myogenesis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2004, 287: H2670 - H2676
- 12 马军,葛均波,张少衡,等. 静脉移植骨髓间质干细胞改善大鼠梗死心脏功能. *中国临床医学*, 2004, 11(2):151 - 153
- (收稿:2009-09-29)
- (修回:2009-12-03)

原发性肾小球疾病患者血清、尿 Cystatin C 与肾脏病理变化的关系

孙秀丽 其木格 陈爱珍

摘要 目的 探讨在不同病理类型原发性肾小球肾炎(PGN)患者血清、尿 Cystatin C(CysC)水平的差异性及其与肾脏病理变化的关系。**方法** 对行经皮肾穿刺患者检测血清和尿中的 Cystatin C,分别与肾小球评分以及肾小管间质评分进行相关性分析。**结果** 在不同病理类型 PGN 中发现,IgA 肾病(IgAN)、局灶增生性肾小球病(FSGS)、膜性肾病(MN)患者的血清、尿 Cystatin C 浓度与正常对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),血清 Cystatin C 与肾小球评分有高度相关性,尿 Cystatin C 与其相关性相对弱,而与肾小管间质评分的强相关性要优于血清 Cystatin C。**结论** 在肾脏病理评估中,任一检测血清 Cystatin C 或尿 Cystatin C 均能很好地反映慢性肾脏病(CKD)的病理情况,尤其对肾小管间质病变有很大的临床意义。

关键词 血清 Cystatin C 尿 Cystatin C 肾脏病理

Correlation of Serum Cystatin C, Urinary Cystatin C and Renal Pathology in Primary Glomerulonephritis Patients of Different Pathological Types. Sun Xiuli, Qi Muge, Chen Aizhen. Department of Nephrology, Baotou Central Hospital, Neimenggu 014040, China

Abstract Objective To investigate the variability of serum Cystatin C concentration and urinary Cystatin C concentration in primary glomerulonephritis patients of different pathological types, and to study the correlation with renal pathological changes. **Methods** Urinary Cystatin C was detected before renal biopsy. The two indexes were processed by correlation analysis with glomerulus scores and renal tubulointerstitial scores respectively. **Results** The differences of Serum Cystatin C concentration and urinary Cystatin C concentration in IgA nephropathy(IgAN) group, focal segmental glomerulosclerosis group and membranous nephropathy group existed statistical significance as compared to normal control ($P < 0.05$). The level of serum Cystatin C was highly correlated with glomerulus scores, which had an advantage over the level of urinary Cystatin C and glomerulus scores. But the strong relationship between urinary Cystatin C concentration and renal tubulointerstitial scores was better than that between serum Cystatin C concentration and renal tubulointerstitial scores. **Conclusion** The detection of serum Cystatin C or urinary Cystatin C may both reflect pathological changes of chronic kidney disease well. Especially, it has important clinical significance about estimating renal tubulointerstitial damage, in spite of the difference of serum Cystatin C and urinary Cystatin C laying particular emphasis on renal pathology.

Key words Serum Cystatin C; Urinary Cystatin C; Renal pathology

Cystatin C 是近年来用来评价肾功能早期损害的一个标志物,近年来有研究表明,血清 Cystatin C 与肾病综合征病理进展程度高度相关,因此,本实验我们同时检测原发性肾脏病患者血清、尿的 Cystatin C,观

察其与肾脏病理变化的关系,以探讨不同病理类型原发性肾脏病患者肾脏病理变化的检测指标,及其对评价肾功受损程度方面是否存在差别。

材料与方法

1. 研究对象:(1)正常对照组:正常对照组为 16 例体检合格者,男女性各 8 例,年龄 17 ~ 57 岁,平均 (35.37 ± 11.87) 岁,均无肾脏病。(2)病例组:选择 2007 年 1 月 ~ 2008 年 1 月

包头市中心医院肾内科的住院患者 35 例,包头医学院第一附属医院肾内科的住院患者 17 例,其中男性 25 例,女性 27 例,年龄 16~60 岁,平均年龄为 (35.58 ± 12.7) 岁,临床均确诊为原发性肾小球肾炎,其中临床上诊断肾病综合征 25 例,慢性肾炎 25 例,隐匿性肾炎 2 例,伴有肾性高血压 3 例,并均符合以下条件:①拟行经皮肾穿刺活检术;②肾小球滤过率(GFR) $\geq 60\text{ml/min}$;③尿转铁蛋白(TRF)升高者 $(>2\text{mg/L})$;④血压控制良好者;⑤留取标本前 1 个月内未服用大剂量糖皮质激素、免疫抑制剂、血管紧张素转换剂(ACEI)或血管紧张素原受体拮抗剂(ARB)类药物;⑥未服用利尿剂者;⑦无严重肝病^[1]、充血性心力衰竭、心血管疾病^[2]等;⑧无骨髓瘤、哮喘^[1]、甲状腺疾病^[3];⑨能够遵照医嘱配合各项检查者,均经肾穿刺活检术取肾脏组织,所有标本送北京大学第一医院肾脏病研究所行光镜、免疫荧光和电镜检查,结合临床表现和病理确定诊断,病理类型:10 例微小病变,10 例轻度系膜增生性,12 例膜性肾病,10 例局灶增生性,10 例 IgA 肾病。

2. 肾脏病理损害评分标准^[4]: (1) 肾小球评分:①肾小球系膜增生程度:0 级为无系膜增生,计 0 分;1 级为轻度系膜增生,计 1 分;2 级为中度系膜增生,计 2 分;3 级为重度系膜增生,计 3 分;②肾小球硬化程度:0 级为无肾小球硬化,计 0 分;1 级为肾小球硬化率 $<25\%$,计 1 分;2 级为肾小球硬化 $25\% \sim 50\%$,计 2 分;3 级为 $>50\%$,计 3 分。(2) 肾小管间质评分(RTIS):按 4 个指标:①肾小管变性、坏死;②肾小管萎缩;③间质炎症细胞浸润;④间质纤维化。根据病变的范围及严重程度,按无、轻度 $(<25\%)$ 、中度 $(25\% \sim 50\%)$ 、重度 $(>50\%)$ 分别计分为 0、1、2、3 分。

3. 检查项目及方法: (1) 血清 Cystatin C 的测定:肾穿刺当日清晨抽患者空腹静脉血后在 3h 内将血标本离心 5min(转速 $<3000\text{r/min}$)后取血清适量放于样品杯,采用颗粒增强透射免疫比浊法于全自动分析仪上检测,参考值范围 $0.6 \sim 1.55\text{mg/L}$ 。(2) 尿 Cystatin C 的测定:准确留取肾穿刺前 1 天的 24h 尿,测量尿量,混匀取 $10 \sim 15\text{ml}$,离心后取上清液 $400\mu\text{l}$,采用胶乳增强免疫比浊法于全自动分析仪上进行检测,从正常对照组中统计出尿 Cystatin C 参考值范围 $0.01 \sim 0.27\text{mg/L}$ 。(3) 肾小球滤过率(GFR)的操作和计算:受试者均采集隔夜空腹静脉血,标本均送包头市中心医院检验科,3h 内由专业检验人将血标本离心 5min(转速为 3000r/min)后取血清适量放于样品杯,采用氧化酶法测定于日立 7108 型全自动分析仪上检测血肌酐。通过近年全国 eGFR 课题协作组改良的适合我国慢性肾脏病患者的简化 MDRD 方程计算 GFR^[5]。 $\text{GFR} = 186 \times (\text{Scr})^{-1.54} \times [\text{年龄}(\text{岁})]^{-0.203} \times (0.742 \text{ 女性}) \times (\text{中国人} \times 1.233)$ 。(4) 尿转铁蛋白(TRF)的测定:留晨尿或 24h 尿 $10 \sim 15\text{ml}$,离心后取 $500\mu\text{l}$ 于样品杯中,采用颗粒增强散射免疫比浊法于全自动分析仪上检测,参考值范围 $0 \sim 2\text{mg/L}$,将 TRF 增高者入选。(5) 实验仪器设备、试剂所有检测项目均于日立 7180 型全自动分析仪(日本产)上进行;Cystatin C、肌酐试剂盒均购自北京利德曼生化技术有限公

司,TRF 试剂盒购自上海德赛诊断系统有限公司。
4. 统计学分析:检测数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS12.0 统计软件处理,根据方差齐性检验结果,两组间比较采用独立样本 SNK-q 检验,方差不齐者采用 Kruskal-Wallis H 检验;相关性分析采用一元线性回归;正态分布资料比较采用配对 t 检验,以 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

结 果

1. 一般情况:根据肾穿刺病理结果对 52 例原发性肾小球肾炎患者进行肾小球、肾小管评分可以看出不同病理类型肾小球、肾小管的评分不同,肾小球滤过率亦不同,基本上是随着病理损害的加重肾小球、肾小管的评分的分值增大,肾小球滤过率减小,详见表 1。

表 1 52 例 PGN 患者的病理类型分布及其病理评分

病理类型	n	肾小球评分	肾小管评分	GFR
				[$\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$]
IgAN	10	3.4 ± 1.1	4.3 ± 0.7	87.2 ± 9.1
FSGS	10	3.2 ± 0.6	3.9 ± 0.3	92.4 ± 14.4
MN	12	2.6 ± 1.0	1.8 ± 1.5	97.6 ± 15.4
MCD	10	1.0 ± 0.7	1.0 ± 0.0	101.2 ± 10.9
MsPGN	10	1.0 ± 0.0	1.0 ± 0.8	102.9 ± 10.8

2. 不同肾脏病理类型血清、尿 Cystatin C 及正常对照组的比较:统计分析显示不同肾脏病理类型组及正常对照组间的血清、尿 Cystatin C 浓度有差别,具体结果为 IgAN、FSGS、MN 此 3 组患者的血清、尿 Cystatin C 浓度与 MCD、MsPGN 组及正常对照组均有统计学差异 $(P < 0.05)$,而 MCD、MsPGN 组与正常对照组无统计学差异 $(P > 0.05)$ 。表明血清、尿 Cystatin C 随着肾脏病理程度的加重而增高(表 2)。

表 2 不同病理类型 PGN 患者血清、尿 Cystatin C 与正常对照组的比较

组别	血 Cystatin C (mg/L)	尿 Cystatin C (mg/L)
IgAN	$1.45 \pm 0.14^*$	$3.88 \pm 1.74^*$
FSGS	$1.28 \pm 0.12^*$	$2.37 \pm 1.2^*$
MN	$1.12 \pm 0.22^{* \#}$	$1.16 \pm 1.14^*$
MCD	0.96 ± 0.17	0.19 ± 0.1
MsPGN	0.95 ± 0.18	0.18 ± 0.12
正常对照组	0.93 ± 0.2	0.14 ± 0.13

与正常对照组比较, * $P < 0.01$; 与 MCD、MsPGN 组比较, # $P < 0.05$, * $P < 0.01$

3. 血清、尿 Cystatin C 与肾脏病理变化的关系: (1) 分别以肾小球评分和肾小管间质评分为标准,采用一元线性回归分析比较血清、尿 Cystatin C 与肾脏病理变化的关系,结果显示:血清、尿 Cystatin C 与肾

小球损害均存在高度相关性,以血清 Cystatin C 更为显著,而尿 Cystatin C 与肾小管间质病变有高度相关性,且明显优于血清 Cystatin C 与该病理变化的正相关关系(表 3)。(2)同时检测血清、尿 Cystatin C 对评估肾脏病理变化的作用:运用配对 t 检验,比较分析得到: $t = 1.794$, $P = 0.079 > 0.05$,发现血清 Cystatin C 和尿 Cystatin C 对肾脏病理变化的评估作用无差别,不存在同时检测可更好地评价肾脏病理情况。

表 3 血清、尿 Cystatin C 与肾脏病理变化的关系

检测项目	血清 Cystatin C (mg/L)	尿 Cystatin C (mg/L)
检测结果 ($n = 52$)	1.15 ± 0.25	1.58 ± 1.57
与肾小球损害相关系数 r	0.717 *	0.659 *
与肾小管间质病变相关系数 r	0.731 *	0.818 *

相关系数 r 的显著性概率水平, * $P < 0.01$

讨 论

Cystatin C 是一种小相对分子质量的碱性蛋白,编码 CysC 的基因属管家基因,能在几乎所有的有核细胞中持续、恒定地转录与表达,无组织特异性,故能稳定地产生^[6]。近年来有许多试验证明 Cystatin C 是检测肾功能的一种新的内源性标志物,与反映 GFR 的其他内源性标志物相比具有许多优越性,可以早期反应肾功能损害,它不受炎症因素、年龄、体重、性别、饮食等的影响^[7],是一种反应 GFR 的理想的内源性标志物^[8,9],近年来有研究表明,血清 Cystatin C 与肾病综合征病理进展程度高度相关^[10],尿 Cystatin C 可作为新的肾小管标志物来评估肾小管功能及其早期肾损害^[11],越来越多的实验研究提示,当近端肾小管功能失代偿时,会阻碍 Cystatin C 从肾小球超滤后的重吸收,同时尿中 Cystatin C 浓度将增加 100 倍之多,故检测尿 Cystatin C 可以判断肾脏疾病中肾小管的损伤情况^[12],但目前尚未有研究同时检测血清、尿 Cystatin C 观察其在不同病理类型原发性肾脏病患者中与肾脏病理变化的关系,因此,本实验中我们测定血清、尿 Cystatin C 以探不同病理类型原发性肾脏病患者肾脏病理变化的检测指标,及其对评价肾功受损程度方面是否存在差别。

在本研究中,选取 52 例原发性肾小球肾炎患者同时测定血清、尿 Cystatin C,行肾穿刺活检术后将其按照病理类型分为 5 组,检测结果显示,IgA 肾病、局灶增生性肾小球病、膜性肾病的血清 Cystatin C 浓度与正常对照组比较均有统计学差异($P < 0.05$),而在

微小病变、轻度系膜增生性肾小球肾炎组中,其血清、尿 Cystatin C 与正常对照组比较无统计学差异($P > 0.05$),表明血清、尿 Cystatin C 可以反映肾脏病理变化的严重程度,本实验中以 IgA 肾病组血清 Cystatin C 浓度最高,且与其他各组相比较均存在差异($P < 0.05$),考虑与本研究所选 IgA 肾病组病例组的肾小球增生、硬化程度和肾间质病变程度相对最重有关,因此还有待大样本的进一步证实。以上结果可提示血清、尿 Cystatin C 浓度在不同肾疾病状态下的变化情况是不一致的,考虑可能原因为肾小球系膜细胞、基质增生、基膜变性甚至球性硬化和近端肾小管变性、坏死、萎缩以及肾间质炎症细胞的浸润、纤维化等导致血清 Cystatin C 滤过障碍、尿 Cystatin C 重吸收受阻而均呈增高趋势,但 Cystatin C 是否参与了某些疾病的病理过程,还需进一步的研究。

本实验结果显示,血清、尿 Cystatin C 均可以反映肾小球损害程度,以血清 Cystatin C 为著($r = 0.717$),在评估肾小管间质病变方面,尿 Cystatin C 具有明显的优越性($r = 0.818$),而血清 Cystatin C 在反映肾小球病变和肾小管间质病变中,与肾小管间质病变的相关性更高($r = 0.731$),与卫敏江等^[13]在有关探讨 Cystatin C 和内生肌酐清除率与肾脏病理变化的关系的研究结论是一致的。近年来,肾小管间质病变越来越受到人们的重视,有研究发现,即使是原发性肾小球疾病或肾血管疾病,也多伴有不同程度的肾小管间质损害,而且其损害的严重程度直接与肾脏病变的发展速度和预后密切相关,甚至超出肾小球或肾血管病变本身^[14]。其机制可能是:①肾间质纤维化使得肾小管间质毛细血管狭窄,血管阻力增加致肾小球血流量下降;②肾小管萎缩(尤其是近端肾小管)影响到肾小管功能而通过管球反馈机制进一步影响肾小管功能;③小管腔闭塞导致有效肾单位的减少,残余肾单位氧耗量增加,使局部小管氨产量和活化的氧化产物增加,引起小管持续进展性损害。因此,在反映肾脏病变的发展速度和预后方面,血清 Cystatin C 和尿 Cystatin C 均有很好的参考价值。在反映肾脏病变的发展速度和预后方面,血清 Cystatin C 和尿 Cystatin C 均有很好的参考价值。进一步统计分析后发现,血清 Cystatin C 和尿 Cystatin C 对肾脏病理变化的评估作用无差别($P > 0.05$)。因此,表明选择检测血清 Cystatin C 和尿 Cystatin C 任一种均可以很好地反映肾脏病变程度,可相互替代,尤其在判断肾小管间质方面更为优越,临床上任一检测血清 Cystatin C 或尿 Cystatin

C 均可作为肾脏病理情况评估的重要参考指标,根据医院实验室具体条件,选择其中一种均可及时了解肾脏病理变化,可为暂不愿行肾穿刺活检或有禁忌证的患者或暂时无条件做肾穿刺活检术的医院在治疗和判断患者预后方面提供一个有价值的参考指标,可及时予以有效的治疗。

有研究提示,尿中 Cystatin C 的稳定存在依赖于肾小球功能受损时所导致尿转铁蛋白(TRF)浓度的升高,因其可抑制尿中细菌对 Cystatin C 的分解,故本实验入选病例均筛选尿 TRF 升高者,且之后经病理证实肾小球受损,因此,血清、尿 Cystatin C 对评价肾小管功能情况更适用于肾小球功能受损的肾脏疾病。

参考文献

- 1 Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, *et al.* Factors influencing serum Cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int*,2004,65(4):1416-1421
- 2 Ix JH, Shlipak MG, Chertow GM, *et al.* Association of cystatin C with mortality, cardiovascular events, and incident heart failure among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation*,2007,115(2):173-179
- 3 Wiesli P, Schwegler B, Spinaz GA, *et al.* Serum cystatin C is sensitive to small changes in thyroid function. *Clin Chim Acta*, 2003, 338(1-2): 87-90
- 4 彭晖,余学清,姜探奇,等. 不同病理类型肾病患者蛋白尿成分与

- 肾脏病理的关系. *中华肾脏病杂志*,2006,22(5):271-274
- 5 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中改良和评估. *中华肾脏病杂志*,2006,22(10):589-595
- 6 George PM, Sheat JM. Cystatin C quantification in CSF. *Clin Chem*, 1989,35(1):179-180
- 7 罗长青,王玉梅,邓国安,等. 测定血清 Cystatin C 浓度判断肾小球滤过率的临床意义. *临床内科杂志*,2003,20(3):154-155
- 8 Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clin Chem*,2002,48(5):699-701
- 9 沈清,甘华. 一种新的反映肾小球滤过功能的指标: Cystatin C. *国外医学泌尿系统分册*,2002,22(1):6-9
- 10 尹继明,卓乐莹,方晔,等. 胱蛋白酶抑制剂 C 对原发性肾病综合征患者预后判断的临床意义. *国际医药卫生导报*,2004,10(10):4-5
- 11 Herget-Rosenthal S, van Wijk JA, Bröcker-Preuss M, *et al.* Increased urinary cystatin C reflects structural and functional renal tubular impairment independent of glomerular filtration rate. *Clin Biochem*, 2007, 40(13-14): 946-951
- 12 Nakai K, Kikuchi M, Omori S, *et al.* Evaluation of urinary cystatin C as a marker of renal dysfunction. *Nippon Jinzo Gakkai Shi*,2006, 48(5):407-415
- 13 卫敏江,吴伟岚,陈敏怡,等. 胱蛋白酶抑制剂 C 和内生肌酐清除率与肾脏病理变化的关系探讨. *上海医学*,2003,26(8):577-579
- 14 姚健. 肾小管标志蛋白及临床意义. *中华肾脏病杂志*,1997,13(2):111-113

(收稿:2009-07-07)

早期联合应用倍他乐克和果糖二磷酸钠对急性心肌梗死溶栓治疗患者临床疗效观察

冯润川 谢丽圣 潘 华 陈富荣

摘 要 **目的** 探讨早期联合应用倍他乐克(酒石酸美托洛尔片)和果糖二磷酸钠对急性心肌梗死溶栓治疗患者的临床疗效。**方法** 对 84 例急性心肌梗死且符合溶栓治疗指征患者,随机分为加倍他乐克和果糖二磷酸钠溶栓前治疗组(48 例)和对照组(36 例),观察两组患者溶栓后再灌注心律失常(RA)的发生及早期临床症状、体征、心肌损伤恢复情况,了解其对急性心肌梗死溶栓治疗患者临床作用。**结果** 治疗组 RA 发生率为 36.1%,对照组 RA 发生率为 71.4%,两组差异有显著性($P < 0.05$);治疗组胸痛、心悸症状发生率减少,心肌酶谱恢复较对照组快,两组差异有显著性($P < 0.05$)。**结论** 早期联合应用倍他乐克和果糖二磷酸钠对急性心肌梗死溶栓治疗患者再灌注心律失常有明显的抑制作用,减轻梗死后临床症状及心肌损伤。

关键词 急性心肌梗死 再灌注心律失常 临床疗效 酒石酸美托洛尔片 果糖二磷酸钠注射液

Clinical Effect of Metoprolol Tartrate Tablets and Sodium Fructose Diphosphate Injection in Acute Myocardial Infarction Patients with Thrombolytic Therapy. Feng Runchuan, Xie Lisheng, Pan Hua, Chen Furong. The First Medical Department, Fourth People's Hospital of Nanning, Guangxi 530023, China

作者单位:530023 广西壮族自治区南宁市第四人民医院内一科(冯润川、潘华、陈富荣);广西壮族自治区南宁市第二人民医院老年科(谢丽圣)