

慢性肾脏病不同时期血清 CysC、 β_2 - MG 的变化特点及其与 Scr 的相关性研究

孙秀丽 陈爱珍

摘要 **目的** 探讨慢性肾脏病(CKD)不同时期血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)和 β_2 - 微球蛋白(β_2 - MG)的变化特点及其与血肌酐(Scr)的相关性。**方法** 根据肾小球滤过率(GFR)将研究对象分为 CKD 1、2、3、4、5 期组,测定不同肾功能时期 CysC、 β_2 - MG、Scr、尿素氮(BUN)水平,分别与 CKD1 期组比较并将各期 CysC、 β_2 - MG 和 Scr 进行相关性分析。**结果** CKD2、3、4、5 期组 cystatin C、 β_2 - MG 与 CKD1 组比较有统计学意义($P < 0.01$)。而 CKD3、4、5 期组 Scr、BUN 与 CKD1 组比较才有统计学意义($P < 0.01$)。相关分析显示,385 例患者血清 cystatin C 与 Scr 之间呈正相关($r = 0.85$, $P < 0.01$), β_2 - MG 与 Scr 之间呈正相关($r = 0.88$, $P < 0.01$);除 CKD2 期组 Scr 与 cystatin C、 β_2 - MG 没有相关性外,其余各组 Scr 与 cystatin C、 β_2 - MG 均有相关性。**结论** 慢性肾脏病患者的血清 cystatin C、 β_2 - MG 在 CKD2 期就明显升高,提示在轻度肾功能不全患者中,CysC、 β_2 - MG 的灵敏度要明显优于 Scr;CysC、 β_2 - MG 比 Scr 能更及时、早期反映 GFR 的下降。

关键词 慢性肾脏病(CKD) cystatin C β_2 - 微球蛋白 肾功能

Research on the Characteristic of the Change of Serum Cystatin C and Beta2 - microglobulin Concentration in Different Stages of Chronic Kidney Disease and the Correlation with Serum Creatinine. Sun Xiuli, Chen Aizhen. Department of Nephrology, Baotou Central Hospital, Neimenggu 014040, China

Abstract **Objective** To investigate the characteristic of the change of serum cystatin C and beta2 - microglobulin concentration in different stages of chronic kidney disease and to study the correlation with serum creatinine. **Methods** According to glomerular filtration rate, patients were divided into five groups: 1, 2, 3, 4, 5 stages of CKD groups. CysC, β_2 - MG, Scr and BUN of 385 CKD patients were detected. Above mentioned chemical examination indexes of CKD 2, 3, 4, 5 stages were compared with CKD1 respectively. CysC and β_2 - MG of every CKD stage were processed by correlated analysis with Scr in accordingly CKD stages. **Results** The level of serum cystatin C and β_2 - MG of CKD 2, 3, 4, 5 stages had statistical significance compared to CKD1 stages($P < 0.01$), while the level of Scr and BUN of CKD 3, 4, 5 stages had statistical significance compared to CKD1 stages($P < 0.01$). The level of serum cystatin C was positively correlated with Scr ($r = 0.85$, $P < 0.01$) and the level of β_2 - MG was also positively correlated with Scr ($r = 0.88$, $P < 0.01$). Except CKD2 stage, the level of serum cystatin C and beta2 - microglobulin was positively correlated with Scr in other CKD stages. **Conclusion** Serum cystatin C and β_2 - MG concentration of chronic kidney disease obviously increased in CKD2 stage, which indicated that the sensitivity of cystatin C and β_2 - MG was better than serum creatinine and they could reflect the decrease of GFR earlier than serum creatinine in mild renal inadequacy patients.

Key words CKD Cystatin C; β_2 - microglobulin; Renal function

近年来有许多试验证明 cystatin C (CysC) 和 β_2 - MG 是检测肾功能的新的内源性标志物,与反映 GFR 的其他内源性标志物相比具有许多优越性,在肾脏病中有重要的应用价值^[1,2]。但针对 cystatin C (CysC) 和 β_2 - MG 在慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)患者不同肾功能改变时期中的对比研究在国内尚少。本实验测定不同肾功能时期血清 CysC、 β_2 - MG、Scr、BUN,分析它们在不同肾功能时

期的变化特点、相互关系及 CKD 不同时期 CysC、 β_2 - MG 的数值范围。

材料与方法

1. 研究对象:(1)纳入标准:选取 2006 年 2 月~2009 年 1 月间包头市中心医院肾内科住院的慢性肾脏病病人,诊断均符合美国 NKF - K/DOQI 关于慢性肾脏病定义^[3]。(2)排除标准:恶性肿瘤,结缔组织疾病,肝脏病,获得性免疫缺陷综合征(AIDS),甲状腺功能异常的患者,已用大剂量糖皮质激素的患者。(3)入选对象:根据纳入标准和排除标准,共获取病例 385 例,其中男性 185 例,女性 200 例,年龄 14~80 岁,平均年龄为 50 ± 14.22 岁。慢性肾炎 160 例、糖尿病肾病 65 例,高

血压肾病 66 例,慢性间质性肾炎 46 例,紫癜性肾炎 38 例,多囊肾 10 例。(4)分组依据:研究对象临床分期采用 CKD 分期(美国 NKF-K/DOQI 指南分期)。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^[4]。GFR = 186 × (Scr)^{-1.54} × [年龄(岁)]^{-0.203} × (0.742 女性) × (中国人 × 1.233)。

2. 测定方法: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,CysC、β₂-MG 采用颗粒增强透射免疫比浊法,Scr 采用氧化酶法测定,BUN 采用脲酶紫外速率法测定均于日立 7108 型全自动分析仪上检测,试剂盒购于北京利德曼公司。

3. 统计方法:检测数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,用 SPSS11.5 统计

软件处理,均数比较采用 one-way ANOVA 分析 LSD-t 检验,相关性分析采用 Pearson 相关性分析法, $P < 0.05$ 为有统计学意义。CKD 各期 CysC、β₂-MG 95% 医学参考值范围用 ($\bar{x} \pm 1.96s$),各个指标诊断的准确性比较用受试者工作特征(ROC)曲线。

结 果

385 例 CKD 各期患者 cystatin C、β₂-MG、SCr、BUN 结果见表 1。CKD2、3、4、5 期组 cystatin C、β₂-MG 与 CKD1 期组比较有统计学意义($P < 0.01$),组间比较亦有统计学意义($P < 0.01$),CKD3、4、5 期组 SCr、BUN 与 CKD1 期组比较才有统计学意义($P < 0.01$),结果见表 1。

表 1 CKD 各期患者 cystatin C、β₂-MG、SCr、BUN 测定值($\bar{x} \pm s$)

组别	n	cystatin C (mg/L)	β ₂ -MG (mg/dl)	SCr (μmol/L)	BUN (mmol/L)
1 期	135	1.03 ± 0.18	0.17 ± 0.07	63.26 ± 10.77	4.63 ± 1.35
2 期	61	1.75 ± 0.28 *	0.31 ± 0.09 *	94.08 ± 9.46	5.80 ± 1.12
3 期	62	2.25 ± 0.40 *	0.40 ± 0.14 *	155.68 ± 23.97 *	9.60 ± 1.89 *
4 期	62	3.19 ± 0.81 *	0.78 ± 0.30 *	255.36 ± 40.80 *	14.05 ± 2.89 *
5 期	65	5.88 ± 1.52 *	1.64 ± 0.52 *	767.11 ± 292.95 *	26.61 ± 7.43 *

和 1 期相比较, * $P < 0.01$

SCr 和 cystatin C、β₂-MG 相关性分析:385 例患者 cystatin C 与 SCr 呈正相关($r = 0.85, P < 0.01$),β₂-MG 与 SCr 呈正相关($r = 0.88, P < 0.01$)除 CKD2 期组 SCr 与 cystatin C、β₂-MG 没有相关性外,其余各组 SCr 与 cystatin C、β₂-MG 均有相关性,结果见表 2。

根据 CKD1 期肾功能正常组统计出 cystatin C 和 β₂-MG 的 95% 参考值范围分别是 (0.64, 1.44) mg/L, (0.07, 0.29) mg/dl。根据统计出的肾功能正常组参考值范围,比较患者血清中相应检测指标出现异常升高所占的比例(即诊断的灵敏度)。CKD2 期 cystatin C 和 β₂-MG 的灵敏度分别是 95.1% 和 78.7% 明

显高于 SCr 36.1%, BUN 9.8%, CKD 3 期各指标都接近 100%, 详见表 3。

表 2 SCr 与 CKD 各期患者 cystatin C、β₂-MG 相关性比较

组别	n	Cystatin C		β ₂ -MG	
		r	P	r	P
1 期	135	0.5	<0.01	0.43	<0.01
2 期	61	0.25	>0.05	0.22	>0.05
3 组	62	0.04	<0.01	0.48	<0.01
4 组	62	0.05	<0.01	0.47	<0.01
5 组	65	0.69	<0.01	0.50	<0.01

表 3 CKD 各期患者 cystatin C、β₂-MG、SCr、BUN 对评价 GFR 的灵敏度比较(%)

组别	n	cystatin C	β ₂ -MG	SCr	BUN
1 期	135	2/135(1.5)	2/135(1.5)	2/135(1.5)	2/135(1.5)
2 期	61	58/61(95.1)	48/61(78.7)	22/61(36.1)	6/61(9.8)
3 期	62	62/62(100)	60/62(96.8)	62/62(100)	59/62(95.2)
4 期	62	62/62(100)	62/62(100)	62/62(100)	61/62(98.4)
5 期	65	65/65(100)	65/65(100)	65/65(100)	65/65(100)

4. 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 以

GFR 为 60ml/(min · 1.73m²) 为临界值比较 cystatin C、β₂-MG、SCr、BUN 在反映 GFR 方面的诊断准确性

(ROC 曲线下面积,表 4)。

表 4 患者各项检测指标的 ROC 曲线下面积 (AUC)

项目	ROC 曲线下面积
cystatin C	0.989
β_2 - MG	0.984
SCr	0.877
BUN	0.873

5. 根据各期组均数及标准差算得 CKD 各期 cystatin C 和 β_2 - MG 的 95% 参考值范围见表 5。

表 5 CKD 各期患者 cystatin C、 β_2 - MG 的 95% 参考值范围 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	cystatin C (mg/L)	β_2 - MG (mg/dL)
1 期	135	1.03 $\pm$ 0.40 (0.63 ~ 1.43)	0.17 $\pm$ 0.11 (0.06 ~ 0.28)
2 期	61	1.75 $\pm$ 0.55 (1.20 ~ 2.30)	0.31 $\pm$ 0.18 (0.13 ~ 0.49)
3 期	62	2.25 $\pm$ 0.78 (1.47 ~ 3.03)	0.40 $\pm$ 0.28 (0.12 ~ 0.68)
4 期	62	3.19 $\pm$ 1.59 (1.60 ~ 4.78)	0.78 $\pm$ 0.58 (0.20 ~ 1.36)
5 期	65	5.88 $\pm$ 2.99 (2.89 ~ 8.87)	1.64 $\pm$ 1.03 (0.61 ~ 2.67)

讨 论

cystatin C 和 β_2 - MG,被认为是能反映 GFR 理想的内源性标志物。本研究将 385 例肾脏病患者按照美国 NKF - K/DOQI 分期指南分成 CKD 5 期,经统计分析 CKD2 期 cystatin C 和 β_2 - MG 与 CKD1 期比较有统计学意义,而 SCr、BUN 到 CKD3 期才与 CKD1 期有统计学意义。也就是说 cystatin C 和 β_2 - MG 在轻度肾功能异常 $GFR < 90\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 就开始升高,而 SCr、BUN 没有明显变化,当 CKD 患者出现中度肾功能异常 $GFR < 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$,cystatin C、 β_2 - MG、SCr、BUN 都升高。这与国外的报道一致^[5-7]。相关性分析显示 385 例患者 SCr 与 cystatin C 和 β_2 - MG 均呈显著正相关,相关系数分别是($r = 0.85, P < 0.01$)和($r = 0.88, P < 0.01$),CKD 各期内相关性分析结果为除 CKD2 外,其余各期 cystatin C 和 β_2 - MG 与 SCr、BUN 有较好的相关性,说明 cystatin C 和 β_2 - MG 是良好的评价早期肾功能的指标。

灵敏度指的是实际患病且被诊断为阳性的概率,也称为真阳性率,这在 GFR 的筛查中是非常重要的。灵敏度高,则漏诊率低。只有及早发现 GFR 下降,才能及时查找原因,采取相应措施以挽救和恢复受损的肾功能。因此,在本研究中,对各个指标的灵敏度作了比较,CKD2 期的灵敏度 cystatin C (95.1%)、 β_2 - MG (78.7%) 明显高于 SCr (36.1%)、BUN (9.8%),

经卡方检验 $P < 0.01$ 有统计学意义。CKD3 期的灵敏度分别是 cystatin C (100%)、 β_2 - MG (96.8%)、SCr (100%)、BUN (95.2%),检出率几乎都是 100%,经卡方检验 $P > 0.05$ 无统计学意义。王学晶等^[8]的研究结果为 cystatin C 和 SCr 在 CKD2 期和 3 期的灵敏度分别是 86%、6.8% 和 98% 和 84%,cystatin C 和 SCr 在 CKD2 期的灵敏度较本研究结果低,CKD3 期的灵敏度基本上一样,可能与样本量、病种的选择及检测所用的试剂和仪器不同有关,但总体趋势是一致的,杜晓英的研究结果显示 β_2 - MG 早中期慢性肾脏病患者的灵敏度 96% 与本研究结果相近,充分说明 CysC、 β_2 - MG 在 GFR 轻度下降时,其浓度在血中上升的速度要比 SCr 快,上升的幅度比 SCr 大,因此,我们认为:在轻 ~ 中度肾功能不全患者中,CysC、 β_2 - MG 比 SCr 能更及时、早期反映 GFR 的下降。

受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线是描述相反两种状态间诊断系统的判别能力,一般用“ROC 曲线下面积”反映诊断系统的准确性。理论上,这一指标取值范围为 0.5 ~ 1,完全无价值的诊断为 0.5,完善的诊断为 1。我们的研究发现:当 GFR 为 $60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ 为临界值 Cystatin C、 β_2 - MG、SCr 曲线下面积均接近 1 诊断的准确性高。

根据各期组均数及标准差算得 CKD 各期 cystatin C 和 β_2 - MG 的 95% 参考值范围,通过本实验我们可以初步认为慢性肾脏病患者 cystatin C $\geq 1.43\text{mg/L}$, β_2 - MG $\geq 0.28\text{mg/dl}$ 肾功能已到了 CKD2 期; cystatin C $\geq 2.30\text{mg/L}$, β_2 - MG $\geq 0.49\text{mg/dl}$ 肾功能已到了 CKD3 期; cystatin C $\geq 3.03\text{mg/L}$, β_2 - MG $\geq 0.68\text{mg/dl}$ 肾功能已到了 CKD4 期; cystatin C $\geq 4.78\text{mg/L}$, β_2 - MG $\geq 1.36\text{mg/dl}$ 肾功能已到了 CKD5 期,为临床 CKD 分期提供方便可靠的依据,尤其对那些肌容积小不适宜用 SCr 来评价肾功能的患者。王学晶等也统计出 cystatin C 在 CKD5 期的参考值范围并得出结论在 CKD4 期和 5 期 cystatin C 平均水平较正常参考值范围升高 3.5 ~ 5.5 倍,经比较与本研究的结果相近,目前尚未见到关于 β_2 - MG 在 CKD 各期数值范围的报道,故上述各期结果仍需大样本多中心的研究证实和校准。

β_2 - MG 虽敏感性高可早期提示肾功能损害,但其特异性差。同时也有报道应用大剂量糖皮质激素和甲状腺功能异常可影响 cystatin C 产生,本研究也排除了这两种情况的干扰。因此,联合检测 cystatin

C 和 β_2 - MG 可以提高早期诊断肾功能损害的敏感性和特异性,尤其对于那些尿检异常不明显,SCr 尚处于代偿水平的 CKD2 期的病人有重要的检测价值和临床意义。

总之,独特的理化性质和生物学特性使 cystatin C、 β_2 - MG 成为理想的反应 GFR 的内源性指标。通过联合检测血清 cystatin C 和 β_2 - MG 水平可以为评价 GFR 提供敏感、准确而又简便可靠的方法,对于临床上早期发现慢性肾脏病患者的肾功能损害具有指导意义。

参考文献

- 1 李云生,曾爱平,戴再友,等. 240 例肾脏疾病患者血清胱抑素 C 的变化及临床相关研究. 中国中西医结合肾病杂志,2004,5(10): 598 - 599
- 2 Dharnidharka VR, Kwon G, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function; ameta - analysis.

Am J Kidney Dis, 2002, 40(2): 221 - 227

- 3 王海燕. 肾脏病学. 3 版,北京:人民卫生出版社,2008:1815
- 4 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
- 5 Oyabu C, Hayashi N, Sugiyama D, *et al.* Usefulness of serum cystatin C for the diagnosis of impaired renal function. Rinsho Byori, 2006, 54(12):1204 - 1208
- 6 Adeyemi EO, Obineche EN, Abdulle AS, *et al.* Evaluation of Plasma Beta - 2 - microglobulin in Patients with the Nephrotic Syndrome. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2001, 12(2):151 - 156
- 7 Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K. *et al.* Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. Nephron, 2002, 91(1):13 - 20
- 8 王学晶,徐国宾,李海霞,等. 血清肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 及估算的肾小球滤过率在评价慢性肾病患者肾小球滤过功能中的比较研究. 中华检验学杂志. 2007,30(4):415 - 418

(收稿:2010 - 05 - 08)

多重感染的传染性单核细胞增多症患儿 实验室指标的变化

陶洪群 李小龙 温怀凯 陈 喆

摘 要 目的 观察多重病原体感染的传染性单核细胞增多症(IM)患儿白细胞(WBC)计数、异常淋巴细胞(异淋)和肝酶的变化。**方法** 分析 170 例初诊 IM 患儿 EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、风疹病毒和弓形虫 IgM 抗体阳性分布情况,观察 IM 患儿外周血 WBC、异形淋巴细胞和血清肝酶水平的变化。**结果** 170 例 IM 患儿,9 例未检出病原体 IgM 抗体,30 例检出 1 种病原体 IgM 抗体,74 例检出 2 种病原体 IgM 抗体,49 例检出 3 种病原体 IgM 抗体,8 例检出 4 种病原体 IgM 抗体,以 EB 病毒、巨细胞病毒和单纯疱疹病毒 IgM 抗体阳性为主。IM 患儿丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、WBC 计数和异形淋巴细胞均明显高于健康对照组,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。IM 患儿 A、B、C、D、E 各组间两两比较,B、C、D、E 组的 ALT、AST、WBC 计数和异形淋巴细胞均明显高于 A 组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);B、C、D 和 E 组之间的 ALT、AST、WBC 计数和异形淋巴细胞均无明显差异(P 均 > 0.05)。**结论** IM 以多重感染为主,尤其是 EB 病毒与巨细胞病毒、单纯疱疹病毒的多重感染,多种病原体抗体联合检测可有效提高 IM 检出率和准确性,防止漏诊、误诊。IM 患儿 WBC 计数、异形淋巴细胞和肝酶明显升高,升高的幅度与病原体 IgM 抗体的有无有关而与种类多少无关。应重视 IM 患儿的实验室检查以辅助诊断和指导治疗。

关键词 传染性单核细胞增多症 儿童 病原体 感染

Laboratory Analysis in Childhood - onset Infectious Mononucleosis with Multiple Infections. Tao Hongqun, Li Xiaolong, Wen Huaikai, Chen Zhe. Department of Laboratory Medicine, The Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical College, Zhejiang 325027, China

Abstract Objective To observe the change of the WBC count, abnormal lymphocytes and liver enzyme in childhood - onset infectious mononucleosis (IM) with multiple infections. **Methods** We analyzed the distribution of IgM antibodies in 170 IM patients. The WBC count, abnormal lymphocytes and liver enzyme were analyzed. **Results** In all of the 170 patients, 9 of them didn't detect IgM antibody, 30 of them had one kind of IgM antibodies, 74 patients detected two kinds of IgM antibodies, 49 patients detected three kinds of