

参考文献

- 1 Friedman SL. mechanisms of disease:mechanisms of hepatic fibrosis and therapeutic implications[J]. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol,2004,1(2):98-105
- 2 Friedman SL. Hepatic stellate cells:protein, multifunctional, and enigmatic cells of the liver[J]. Physiol Rev,2008,88(1):125-172
- 3 Klose A, Wilbrand-Hennes A, Zigrino P, et al. Contact of high-invasive, but not low-invasive, melanoma cells to native collagen induces the release of mature cathepsin b[J]. Int J Cancer,2006,118(11):2735-2743
- 4 Mohamed MM, Sloane BF. Cysteine cathepsins:multifunctional enzymes in cancer[J]. Nat Rev Cancer,2006,6(10):764-775
- 5 Werle B, Lotterle H, Schanzenbacher U, et al. Immunochemical analysis of cathepsin b in lung tumours:an independent prognostic factor for squamous cell carcinoma patients[J]. Br J Cancer,1999,81(3):510-519
- 6 Elsaid KA, Jay GD, Chichester CO. Reduced expression and proteolytic susceptibility of lubricin/superficial zone protein may explain early elevation in the coefficient of friction in the joints of rats with antigen-induced arthritis[J]. Arthritis Rheum,2007,56(1):108-116
- 7 Koslowski R, Knoch K, Kuhlisch E, et al. Cathepsins in bleomycin-induced lung injury in rat[J]. Eur Respir J. 2003,22(3):427-435
- 8 Yamamoto H, Murawaki Y, Kawasaki H. Collagenolytic cathepsin b and l activity in experimental fibrotic liver and human liver[J]. Res Commun Chem Pathol Pharmacol,1992,76(1):95-112
- 9 Canbay A, Guicciardi ME, Higuchi H, et al. Cathepsin b inactivation attenuates hepatic injury and fibrosis during cholestasis[J]. J Clin Invest,2003,112(2):152-159
- 10 Moles A, Tarrats N, Fernandez-Checa JC, et al. Cathepsins b and d drive hepatic stellate cell proliferation and promote their fibrogenic potential[J]. Hepatology,2009,49(4):1297-1307
- 11 Zheng Y, Lai W, Wan M, et al. Expression of cathepsins in human skin photoaging[J]. Skin Pharmacol Physiol,2011,24(1):10-21
- 12 Okuyama H, Shimahara Y, Kawada N, et al. Regulation of cell growth by redox-mediated extracellular proteolysis of platelet-derived growth factor receptor beta[J]. J Biol Chem,2001,276(30):28274-28280
- 13 Xu L, Hui AY, Albanis E, et al. Human hepatic stellate cell lines, lx-1 and lx-2:new tools for analysis of hepatic fibrosis[J]. Gut, 2005,54(1):142-151
- 14 Liu C, Gaca MD, Swenson ES, et al. Smads 2 and 3 are differentially activated by transforming growth factor-beta (tgf-beta) in quiescent and activated hepatic stellate cells. Constitutive nuclear localization of smads in activated cells is tgf-beta-independent[J]. J Biol Chem, 2003,278(13):11721-11728
- 15 Joyce JA, Baruch A, Chehade K, et al. Cathepsin cysteine proteases are effectors of invasive growth and angiogenesis during multistage tumorigenesis[J]. Cancer Cell,2004,5(5):443-453
- 16 Li Z, Berk M, McIntyre TM, et al. The lysosomal-mitochondrial axis in free fatty acid-induced hepatic lipotoxicity[J]. Hepatology, 2008,47(5):1495-1503 (收稿:2011-06-23)
(修回:2011-07-04)

胱抑素 C 联合尿微量白蛋白在高血压肾病诊断价值

鲁彦 袁秀梅 李德红 王善刚 黄玮 张文敬

摘要 **目的** 分析血胱抑素 C(Cys C)、尿微量白蛋白(mALB)和血肌酐(Cr)单独或联合应用在高血压肾病中的诊断价值。**方法** 检测 38 名高血压患者和 43 名正常对照 Cys C、mALB 和 Cr,首先比较对照组和高血压组 3 个指标有无显著性差异,然后通过典型判别方差分析检验 3 个指标对诊断高血压肾病的诊断价值。通过卡方检验比较 3 个指标阳性率,将 Cys C 分别与 mALB 和 Cys C 组合,比较检测阳性率。**结果** 高血压患者血 Cr 和正常对照比较有显著性差异。Cys C 在诊断高血压肾病中诊断价值高于 mALB 和 Cr。Cys C 和尿 mALB 组合诊断高血压肾病显著高于 Cys C 和 Cr。**结论** 随机尿 mALB 可以作为高血压肾病筛查指标,Cys C 能够显著提高高血压肾病检测率。Cys C 和尿 mALB 组合能够显著提高高血压肾病检测率。

关键词 高血压肾病 胱抑素 C 尿微量白蛋白 肌酐

Value of Combination of Cystatin C with Microalbumin in the Diagnosis of Hypertension Nephritis. Lu Yan, Yuan Xiumei, Li Dehong, et al. Department of Clinical Laboratory, The First Hospital of Chinese People's Liberation Army, Gansu 730030, China

Abstract Objective To explore the value of Cystatin C (Cys C), creatinine (Cr) and microalbumin (mALB) alone or combined in the diagnosis of hypertension nephritis (HN). **Methods** The level of Cys C, mALB and Cr was compared between 38 hypertension patients and 43 healthy controls. The contribution of Cys C, mALB and Cr in the diagnosis of HN was compared by regularized discrimi-

基金项目:2010 年兰州大学中央高校基本科研业务费自由探索项目(面上项目)(自然科学类)(lzujbky-2010-146)

作者单位:730030 兰州,解放军第一医院检验科(鲁彦、王善刚、黄玮、张文敬);730000 兰州,甘肃省人民医院检验科(袁秀梅、李德红)

nant analysis. The diagnostic positive rate of combined Cys C and mALB or Cr was compared by chi-square statistics. **Results** The concentration of Cr was significantly higher in hypertension patients than that in healthy control. The diagnostic value of Cys C was significantly higher than mALB and Cr. The diagnostic value of combine Cys C with mALB in HN could be significantly increased compared with that of Cys C and mALB alone. **Conclusion** Random urine mALB detection is suitable for screening of HN. The combination of Cys C with mALB could significantly increase the diagnostic positive rates of HN.

Key words Cystatin C; Creatinine; Microalbumin; Hypertension nephritis

胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 是 13kDa 半胱氨酸蛋白酶抑制剂胱抑素超家族低分子量成员, 由有核的细胞恒速合成。Cys C 能自由穿过肾小球, 但不被重吸收。尽管 Cys C 能够被肾小管代谢, 但基本不影响 Cys C 作为尿液检验的测定。最近的研究表明, Cys C 的水平与性别、身高和体重指数密切相关。多年的临床研究证实 Cys C 是比 Cr 更好的反映肾小球滤过率的指标^[1]。尿微量白蛋白 (microalbumin, mALB) 是反映糖尿病早期肾损伤的重要指标, 24h 尿 mALB 定量测定时检测肾脏早期损害的金标准^[2]。但 24h 尿 mALB 由于患者留取标本困难, 临床操作难, 因此使用受到限制。单次晨尿、随机尿 mALB 可以作为早期肾脏疾病的筛查试验, 但不能替代 24h 尿 mALB 定量。尽管 Cys C 和 mALB 在诊断肾脏疾病中都具有一定的优越性, 但几个指标结合后是否能够提高检验敏感性, 目前鲜有报道。

材料与方法

1. 研究对象: 甘肃省人民医院 2010 年 1~12 月门诊高血压患者 38 名, 男性 24 名, 女性 14 名, 平均年龄 55.8 ± 14.4 岁; 38 名高血压患者中, 25 名患者单纯性高血压患者, 13 名合并高血压肾病。单纯性高血压和高血压合并肾病诊断标准符合《中华高血压防治指南》(2010 版)。43 名正常对照来自于 2010 年甘肃省人民医院体检老干部, 其中男性 28 名, 女性 15 名, 平均年龄 55.0 ± 14.3 岁。高血压组和对照组之间性别、年龄时间没有统计学差异。

2. 研究方法: 血清 Cr 检测采用酶法, 试剂由 DiaSys 公司提供; 血清 Cys C 检测采用免疫比浊法, 试剂由北京九强公司提供。Cr 和 Cys C 检测仪器为奥林巴斯 Au5400 全自动生化分析仪。尿 mALB 检测采用免疫透射比浊法, 试剂由 DiaSys 公司提供, 检测设备为德灵 BN-II 全自动特种蛋白分析仪。

3. 统计学方法: 高血压组和对照组之间检测指标比较数据先经正态性检验和方差齐性检验。其中血清 Cr 数据符合正态分布和方差齐性, 两组间的检验用进行 t 检验; Cys C、尿 mALB 和血 β -MG 数据不符合正态分布, 做秩和检验。率检验采取 $R \times C$ 列联表卡方检验。 $P < 0.05$ 为有统计学意义。4 个指标诊断高血压肾病之间有无区别采用判别分析。

结 果

1. 高血压患者和正常对照组 Cys C、血清 Cr、尿 mALB 之间的差异: 经比较, 正常人血 Cr 水平为 $5 \sim$

$106 \mu\text{mol/L}$, 高血压患者血 Cr ($t = 2.81$) 和 Cys (秩和 = 984.5, $U = 318.5$) 显著高于正常对照组 ($P < 0.01$)。血 Cys C 正常值水平为 $0.65 \sim 1.40 \text{mg/L}$, 高血压患者血 CysC 显著高于正常对照组 (秩和 = 984.5, $U = 318.5$, $P < 0.01$)。正常情况下, 尿 mALB 低于 20mg/L , 高血压患者和正常对照组比较尿 mALB 无统计学差异 (秩和 = 1184.5, $U = 583.5$, $P = 0.475$)。

表 1 高血压患者和正常对照血 Cr、血 Cys C 和尿 mALB 差异

检测指标	n	血 Cr	血 Cys C	尿 mALB
对照	44	64.0 ± 21.2	0.80	3.26
高血压	34	$79 \pm 22^*$	1.39^*	3.26

高血压组和对照组比较, * $P < 0.01$

2. Cys C 和血 Cr、尿 mALB 诊断高血压肾病中的判别分析: 经典型判别方差分析检验, 典型相关系数为 0.446, Wilks 的 λ 值 0.801, 卡方值 6.67, $P < 0.05$, 认为 4 个指标在诊断高血压肾病中没有统计学意义 ($P < 0.05$)。通过标准化的典型判别式函数系数判断, 胱抑素 C 在诊断高血压肾病中的标准化系数为 0.83, 对高血压肾病的判断作用优于其他指标。

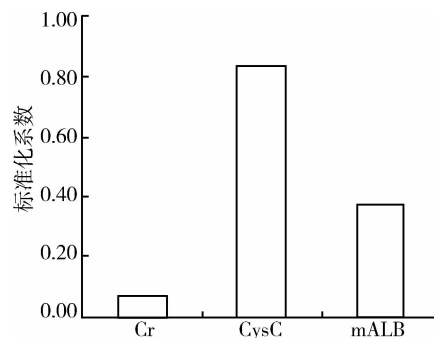


图 1 典型性判断分析检验 Cr、Cys C 和 mALB 标准化系数

3. Cys C 联合血 Cr、尿 mALB 或 β -MG 诊断高血压: 34 名高血压患者中, 单项检测指标血 Cys C 高于正常水平的率最高, 其次为尿 mALB, 最低的是血 Cr。血 Cys C 与血 Cr 联合诊断阳性率为 50%, 与 β -MG 联合诊断阳性率为 62%, 与尿 mALB 联合诊断

阳性率为 79%,经 R × C 列联表卡方检验,各组之间有显著性差异($P < 0.05$)。

表 2 Cys C 联合血 Cr、尿 mALB 和 β -MG 检测高血压肾病结果[$n(\%)$]

检测指标	<i>n</i>	阳性例数	阴性例数
血 Cys C	34	15 (44)	19 (56)
血 Cr	34	2 (6)	32 (94)
尿 mALB	34	12 (35)	22 (65)
血 Cys C + Cr	34	17 (50)	17 (50)
血 Cys C + 尿 mALB	34	27 (79)	7 (21)

泊松卡方值 = 53.05, $df = 6$, $P < 0.01$

讨 论

高血压是严重危害人类健康的慢性病之一。我国高血压患者现已超过 2 亿,成人高血压患病率高达 18.8%。更为严重的是,我国高血压控制率仅为 6%,远远低于欧美等西方发达国家^[3]。由高血压导致的慢性肾病已成为终末期肾病的第 2 位常见病因^[4]。保护靶器官是高血压治疗的核心。积极有效的控制血压可避免或减轻靶器官的损害,延缓肾功能下降速度,减少终末肾病心血管事件的发生率。Cr、尿蛋白、24h 尿蛋白定量是评估高血压肾病的传统诊断指标。但许多临床研究发现,肾病早期尿蛋白常规检查多为阴性;血 Cr 浓度只有在肾小球滤过率下降到 50% 以上时才会升高;两个指标的局限性给高血压肾病的早期诊断带来一定的困难^[2]。选择 mALB 能够有效提高高血压肾病早期诊断率,其特异性和敏感度比白蛋白高。通过免疫比浊方法检测 24h 尿蛋白定量,蛋白超过 150mg/24h 才能检测蛋白质。特种蛋白分析仪通过免疫透射比浊方法或者通过放射的方法能够在尿蛋白浓度 < 150mg/24h 是就检出尿中存在微量蛋白质,反映出肾脏功能损伤,因此具有更高的灵敏性。Cys C 主要由有核细胞产生,不受炎症的影响,能够自由通过肾小球滤过膜,在肾小管被完全重吸收,这些特点决定了是测定肾小球滤过率的很好的指标^[5,6]。颗粒增强透射免疫比浊法和颗粒增强散射免疫比浊法能够使 Cys C 能通过全自动生化分析仪进行测定,且结果稳定,增加了 Cys C 的临床使用^[7]。Cys C 和 mALB 检测结果高度相关,并与高血压肾病的严重程度相关^[8]。由于 mALB 和 Cys C 检测价格不低,因此合理选择检验项目对于预测高血压患者是否合并肾病有重要意义。

血 Cr 是诊断肾功能的传统指标,但血 Cr 在诊断肾功损伤的时候敏感性比较差,仅仅肾小球滤过率下

降到 50% 才能显著升高。mALB 在诊断肾小球率过滤降低时具有较高的敏感性,但随机尿仅能作为筛选的指标,24h mALB 留取标本比较困难,患者依从性不好,易受多种因素的影响,影响检验结果。我们的研究显示,高血压组和对照组血 Cr 有显著性差异;Cys C 和 mALB 高血压组和对照组之间没有显著性差异。但值得注意的是,血 Cr 数据成正态分布,对照组和高血压组之间差值不大。高血压组血 Cr 高于正常水平百分率仅有 6%。高血压组 Cys C 和 mALB 测定数据不成正态分布,高于正常水平的百分率分别为 15% 和 12%,明显高于高血压患者 Cr 百分率,表明 Cys C 和 mALB 能够更早诊断高血压肾小球滤过率下降。判别分析结果也支持这个观点。3 个指标标准化系数依次为 Cys C > mALB > Cr。Cys C 在诊断肾小球率过滤降低时标准化系数最高,优于其他 3 个指标。由于 Cys C 检测相对而言比较方便,仅需抽一次空腹静脉血就可以检测到需要的结果,和 24h 尿蛋白定量比较患者依从性好,留取标本简单;和肌酐比较检测阳性率高,因此如果高血压患者平时筛查自己的肾功能是否受损,临床医师可以建议留随机尿,检查 mALB,留取标本比较简单方便,没有任何痛苦。如果需要证实自己需要监控自己的肾功能是否受损,可以抽血检测 Cys C 或者留 24h 尿液标本。对于高血压肾病患者,为了评价治疗效果,可以选择血 Cys C + 尿 mALB 组合,从而大大提高检测阳性率。

参考文献

1 Shastri S, Katz R, Shlipak MG, *et al.* Cystatin c and albuminuria as risk factors for development of ckd stage 3: the multi - ethnic study of atherosclerosis (mesa)[J]. *Am J Kidney Dis*, 57 (6): 832 - 840

2 侯振江, 牟兆新, 周秀艳, 等. 尿微量白蛋白在糖尿病和高血压肾病早期诊断中的应用[J]. *中国实验诊断学*, 2011, 14 (9): 1389 - 1392

3 胡春松, 胡大一. 高血压治疗原则的进展及我国高血压治疗策略的特点与变化[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007, 27 (4): 380 - 382

4 吴锡桂, 武阳丰, 周北凡, 等. 我国十组人群高血压发病率及其影响因素[J]. *中华医学杂志*, 1996, 76 (1): 24 - 29

5 Tian S, Kusano E, Ohara T, *et al.* Cystatin c measurement and its practical use in patients with various renal diseases[J]. *Clin Nephrol*, 1997, 48 (2): 104 - 108

6 Andersen TB, Eskild - Jensen A, Frokiaer J, *et al.* Measuring glomerular filtration rate in children; can cystatin c replace established methods? A review[J]. *Pediatr Nephrol*, 2009, 24 (5): 929 - 941

7 Rodilla E, Costa JA, Perez Lahiguera F, *et al.* cystatin c and other cardiovascular markers in hypertension[J]. *Med Clin (Barc)*, 2008, 130 (1): 1 - 5

(收稿: 2011 - 07 - 01)

(修回: 2012 - 01 - 16)