

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.09.013

血清胱抑素 C、同型半胱氨酸联合检测对诊断高血压早期肾病的意义*

蒋琰^{1,2}, 刘如石², 李原^{1,2}, 邱义兰³, 邱果³, 李桑³, 谌芳^{1,2}, 吴意^{1△}

(1. 湖南师范大学第一附属医院检验科, 长沙 410002; 2. 湖南师范大学医学院医学分子与免疫诊断实验室, 长沙 410006; 3. 湖南师范大学生命科学院, 长沙 410000)

[摘要] **目的** 探讨血清胱抑素 C(CysC)、同型半胱氨酸(Hcy)联合检测在诊断高血压早期肾病的临床价值。**方法** 选取 2012 年 6 月至 2014 年 6 月该院高血压患者 393 例, 根据患者肾小球滤过率(GFR), 将其分为 A 组单纯性高血压(89 例)、B 组高血压肾病 I~II 期(194 例)、C 组高血压肾病 III~V 期(110 例)。选取同期健康体检者为健康对照组(213 例), 检测血清 CysC、Hcy、肌酐(Cr)的含量, 并对检测结果进行比较分析。**结果** 血清 CysC、Hcy 和 Cr 含量随着高血压肾病患者病情的加重而呈上升趋势, A 组 CysC、Cr 含量与健康对照组相比, 差异无统计学意义($P>0.05$), A、B、C 组 Hcy 含量和 B、C 组 CysC、Cr 含量均高于健康对照组($P<0.05$)。ROC 曲线分析显示, B 组 CysC、Hcy、Cr 的 AUC 分别为 0.897、0.934、0.983, C 组分别为 0.995、0.992、1.000。B 组的 CysC、Hcy、Cr 阳性率分别为 69.59%、64.43%、4.12%, 血清 Cr+Hcy、Cr+CysC、Hcy+CysC、Cr+Hcy+CysC 联合检出率分别为 65.46%、69.59%、89.18%、90.21%; C 组 CysC、Hcy、Cr 的阳性率分别为 98.18%、95.45%、95.45%, 血清 Cr+Hcy、Cr+CysC、Hcy+CysC、Cr+Hcy+CysC 联合检出率分别为 100.00%、98.18%、100.00%、100.00%。**结论** CysC、Hcy、Cr 均可作为诊断高血压肾病的生物标志物; CysC 和 Hcy 联合检测高血压肾病 I~II 期, 具有较高的灵敏度, 对诊断早期高血压肾病具有一定的临床意义。

[关键词] 血清胱抑素 C; 同型半胱氨酸; 高血压肾病**[中图分类号]** R587.2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)09-1193-04

The value of combined detection of serum cystatin C and homocysteine in the early hypertensive nephropathy*

Jiang Yan^{1,2}, Liu Rushi², Li Yuan^{1,2}, Qiu Yilan³, Qiu Guo³, Li Sang³, Shen Fang^{1,2}, Wu Yi^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410002, China; 2. the Medical College of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410006, China, 3. College of Life Science, the Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of combined detection of serum cystatin C(CysC) and homocysteine(Hcy) in early hypertensive nephropathy. **Methods** 393 hypertension outpatients or inpatients from June 2012 to June 2014 were selected as the research object. According to the glomerular filtration rate(GFR), they were divided into three groups, namely A, B and C. The A group was 89 patients with simple hypertension patients, the B group consisted of 194 patients with hypertensive nephropathy patients with stage I - II, and the C group consisted of 110 patients with hypertensive nephropathy patient with stage III - V. A total of 213 healthy people were selected as control group who did health examination in the same time. The concentration of CysC, Hcy, Creatinine(Cr) in serum were detected in patients and healthy people respectively, a comparative study of the determination results carried out. **Results** The concentration of serum CysC, Hcy, Cr showed a rising trend with the severity of hypertensive kidney disease. Compared with content of CysC, Cr of A group and control group, which had no significant difference ($P>0.05$), the Hcy content of group A, B, C, the CysC and Cr content of group B and C were higher than that the healthy control ($P<0.05$). ROC curves showed that the AUC of CysC, Hcy and Cr in group B were 0.897, 0.934 and 0.983, while the AUC of CysC, Hcy and Cr in group C were 0.995, 0.992 and 1.000. The positive rates of CysC, Hcy and Cr in group B were 69.59%, 64.43% and 4.12%, and the relevance ratios in combination of Cr+Hcy, Cr+CysC, Hcy+CysC, Cr+Hcy+Cys were 65.46%, 69.59%, 89.18% and 90.21%; while those in group C were 98.18% 95.45% and 95.45%, 100.00%, 98.18%, 100.00% and 100.00% in the relevance ratios in combination. **Conclusion** The concentrations of CysC, Hcy and Cr in the patient's serum could be used as biomarker for diagnosis of hypertensive nephropathy, combined detection of CysC and Hcy concentration in the patients' serum could be used as a diodynamic criteria of hypertensive nephropathy with stage of I - II, and also has high sensitivity, had certain reference value in the early diagnosis of hypertensive nephropathy.

[Key words] Serum Cystatin C; Homocysteine; Hypertensive nephropathy

高血压肾病是高血压并发症最严重的疾病之一, 若不及时发现与治疗, 其很快发展为终末期肾病(ESRD)直至死亡^[1]。故高血压肾病的早期发现, 对高血压患者的治疗与预后都有极大的影响。临床上肾脏功能评估的最好指标是肾小球滤过率(GFR)^[2], 目前 GFR 的估算主要还是依靠血清肌酐(Cr), 但

Cr 受肌肉、年龄、种族的影响较大^[3-5]。血清胱抑素 C(CysC)是新近发展起来的慢性肾脏疾病(CKD)早期诊断的血清学指标, 相关文献报道, 其作为一种新型肾小球滤过功能指标, 与 Cr 相比, 具有更好的线性关系^[6-7]。在我国, 75% 的高血压患者都伴有血清同型半胱氨酸(Hcy)的升高。现对 393 例高血

压患者进行 CysC、Cr、Hcy 的检测,探讨其在高血压早期肾病检测中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 (1)健康对照组:选取同期健康体检者 213 例,男 112 例,女 101 例,年龄 40~92 岁,平均(68.2±11.0)岁。(2)实验组:2013 年 1 月至 2014 年 6 月该院高血压患者 393 例,男 200 例,女 193 例,33~91 岁,平均(65.71±11.56)岁。根据 KDIGO 指南^[8]中 CKD 的定义将其分为 A 组:单纯性高血压,89 例;B 组:GFR≥60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,194 例,即高血压肾病 I~II 期;C 组:GFR<60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,110 例,即高血压肾病 III~V 期。各组年龄与性别差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 AU5800 全自动生化分析仪(贝克曼公司,日本)、TG-5A 离心机(湖南湘仪离心机仪器有限公司,中国)、DW-86L288 超低温保存冰箱(海尔集团有限公司,中国)。CysC 试剂由上海复星长征公司提供(批号:01405001);Hcy 试剂由浙江夸克公司提供(批号:140409);Cr 试剂由上海科华公司提供(批号:20131112)。血清 Hcy、CysC、Cr 质控品均由 Bio-Rad 公司提供(批号:14441,14442)。

1.3 诊断标准 排除其他疾病引起的慢性肾脏病。根据 KDIGO 指南^[8]:肾脏损伤或 GFR≤60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,持续 3 个月。(1)肾脏损伤(肾脏结构或功能异常)大于或等于 3 个月,可以有或无 GFR 下降,表现为病理学检查异常。肾损伤指标阳性(血、尿成分)异常或影像学检查异常。(2)GFR≤mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,≥3 个月,有或无肾脏损伤依据。CKD 分期:(1)G1:GFR≥90 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,有肾脏损伤。(2)G2:89≥GFR≥60 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²,有肾脏损伤。(3)G3:59≥GFR≥30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。(4)G4:29≥GFR≥15 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²。(5)G5:GFR<15 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²或透析。eGFR 计算公式^[9]:男性 GFR=175×Cr^{-1.234}×Age^{-0.179};女性 GFR=175×Cr^{-1.234}×Age^{-0.179}×0.79。

1.4 方法 采集患者住院第 2 天清晨空腹静脉血 5 mL 于促凝管中,30 min 内分离血清,离心 3 500 r/min×8 min,收集上清液于-70℃冻存,批量完成测试。CysC 采用免疫比浊法,Hcy 测定采用速率法,Cr 测定采用循环酶法,参数设置均严格遵照试剂盒说明书规定进行。所有的测定均在室内质控检测在控后进行。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行统计学分析,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料使用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 CysC、Hcy、Cr 水平比较 A 组 CysC 和 Cr 含量与健康对照组比较,差异无统计学意义(P>0.05),其他组别与健康对照组比较,差异有统计学意义(P<0.05);Hcy 在所有组别与健康对照组比较,差异均有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 4 组研究对象血清 CysC、Hcy、Cr 检测结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	CysC(mg/L)	Hcy(μ mol/L)	Cr(μ mol/L)
A 组	0.89±0.20	11.90±3.46	53.45±7.65
B 组	1.36±0.44	16.85±5.29	78.93±25.45
C 组	3.83±1.91	23.21±13.03	501.16±369.97
健康对照组	0.87±0.16	9.17±2.59	52.28±4.67

2.2 各组血清 CysC、Hcy、Cr 对高血压肾病的判断准确性 比较血清 CysC、Hcy、Cr 对高血压早期肾病的判断都具有较高的准确性,但 Hcy、Cr 对早期高血压肾病的判断准确性高于 CysC;而 C 组 3 个指标之间判断准确性无太大差异。见图 1~6。

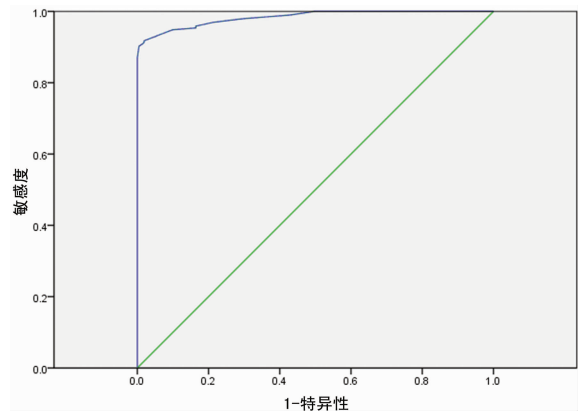


图 1 B 组血清 Cr ROC 曲线

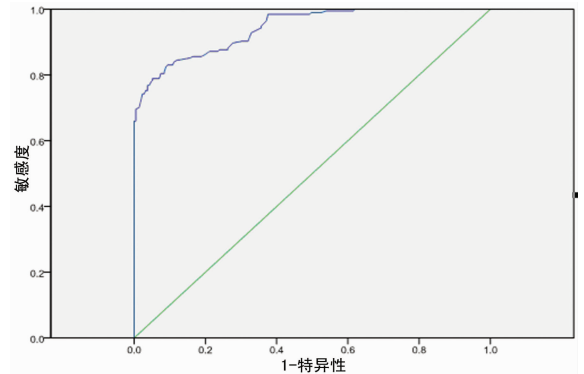


图 2 B 组血清 Hcy ROC 曲线

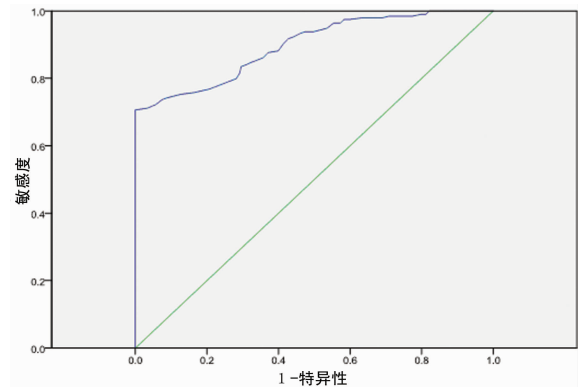


图 3 B 组血清 CysC ROC 曲线

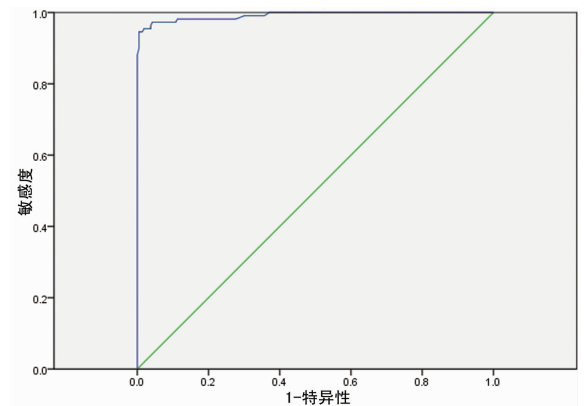


图 4 C 组血清 Cr ROC 曲线

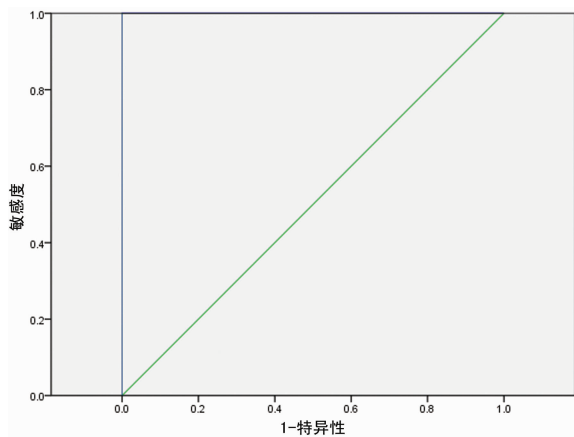


图 5 C 组血清 Hey ROC 曲线

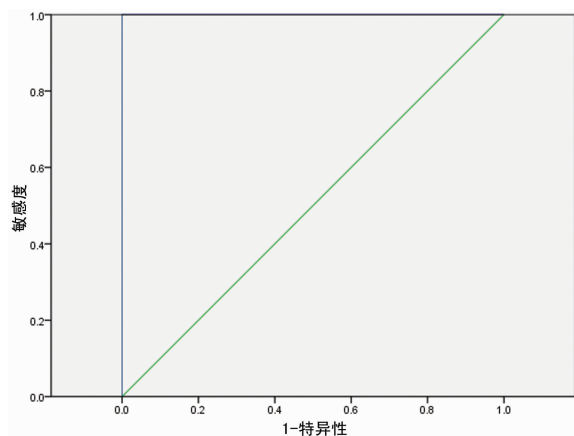


图 6 C 组血清 CysC ROC 曲线

表 2 3 项指标单项检测与联合检测的阳性率结果比较

组别	n	阳性例数(n)	阳性率(%)
B 组			
Cr	194	8	4.12
Hey	194	125	64.43
CysC	194	135	69.59
Cr+Hey	194	127	65.46
Cr+CysC	194	135	69.59
Hey+CysC	194	173	89.18
Cr+Hey+CysC	194	175	90.21
C 组			
Cr	110	105	95.45
Hey	110	105	95.45
CysC	110	108	98.18
Cr+Hey	110	110	100.00
Cr+CysC	110	108	98.18
Hey+CysC	110	110	100.00
Cr+Hey+CysC	110	110	100.00

2.3 各项指标单项和联合检测高血压肾病的灵敏度、阳性率比较

B 组 CysC、Hey 的阳性率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 且明显高于 Cr, 差异有统计学意义 ($P = 0.00$); 而血清 CysC 和 Hey 两项联合检测的阳性率, 其灵敏度明显高于单项检出率 ($P = 0.00$); 血清 Cr+Hey、Cr+CysC 的检出率, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与血清 CysC、Hey 单项检出率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与血清 Cr 检出率比较, 差异有统计学意义 ($P = 0.00$); 血清 Hey+CysC 联合检出率与血清 Cr+Hey+CysC 联合检出率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而与血清 Cr+Hey、Cr+CysC、CysC、Hey、Cr 的

检出率相比, 差异有统计学意义 ($P = 0.00$)。C 组 CysC、Hey、Cr 的检出率, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 血清 Cr+Hey+CysC、Cr+Hey、Cr+CysC、Hey+CysC 联合检出率两两之间进行比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 与单项血清 CysC 检出率相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 血清 Cr+CysC 与单项血清 CysC、Hey、Cr 检出率相比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 血清 Cr+Hey+CysC、Hey+CysC、Cr+Hey 与单项血清 Hey、Cr 检出率相比, 差异有统计学意义 ($P = 0.024$)。见表 2。

3 讨论

本研究检测 393 例不同肾脏损伤的高血压患者, CysC、Hey 和 Cr 在血清中的含量并进行统计学分析, 结果显示 A 组的 CysC 和 Cr 血清含量与健康对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 而 B、C 组的 CysC 和 Cr 与健康对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 这表明在高血压患者中, 血清 CysC 和 Cr 含量的变化与肾脏受损时 GFR 减低相关联^[10-11]。各组血清 Hey 检测结果表明, A 组患者血清 Hey 高于健康对照组, 这与相关报道相似, 并且血清 Hey 含量随着高血压肾病的加重而增加。这可能是由于肾脏是血清 Hey 代谢与排泄的主要器官, 当 Hey 升高可增加 NADPH 氧化酶活性, 促进内皮型一氧化氮(NO)合酶的解偶联作用, 并抑制细胞内抗氧化酶(如谷胱甘肽过氧化物酶和超氧化物歧化酶)的作用。累积的活性氧簇(ROS)反应与 NO 生成过氧亚硝酸盐自由基, 从而降低 NO 生物利用度和活动, 并导致血管内皮功能障碍, ROS 的上调导致炎症介质的激活, 进一步加重肾脏损伤; 而肾脏损伤加重时, Hey 代谢障碍, 血清 Hey 含量不断累积, 形成高 Hey 血症^[12]。

本研究运用 ROC 曲线评价血清 CysC、Hey 和 Cr 对高血压肾病诊断的准确性, 图 1 显示, 3 个指标对早期高血压肾病(B 组)的诊断都有很高的准确性, 具有较高的灵敏度和特异度。B 组患者血清 CysC、Cr 的 AUC 分别为 0.897、0.983, 但 Mohammad 等^[13]报道的血清 CysC、Cr 的 AUC 则分别为 0.607、0.711。导致研究结果不一致的原因: (1) 人种差异: 本研究对象为黄种人, 而其受试对象则为白种人。(2) 地域差异。(3) 样本例数差异: 本组对 393 例高血压肾病患者进行了分析, 而其则为 80 例。(4) 病因差异: 本研究选取的均为高血压患者引起的慢性肾功能不全, Mohammad 则是研究血清 Cr 正常的危重患者的肾功能。(5) 测定方法差异: 免疫比浊法和 ELISA 法测定 CysC, 可能存在灵敏度和特异性的差异。

Suzuki 等^[14]抽取 325 例 2 型糖尿病患者和健康体检者的血液进行相关检测, 并根据清蛋白肌酐比值和 KDIGO 对 2 型糖尿病患者的肾脏功能进行了分级, 与 1 级糖尿病肾病患者相比, 2 级患者的 CysC 增高显著而 Cr 和 β_2 微球蛋白升高不明显。其研究结果表明, 在 2 级和 3 级糖尿病肾病患者中, CysC 与 Cr 和血清 β_2 微球蛋白比较, 具有较高的灵敏度和特异性, 尤其是 2 级糖尿病肾病和 2 期慢性肾衰竭。João 等^[15]对 297 例原发性高血压患者的 CysC、肾脏功能和心血管危险因素进行了研究, 发现有 22.00% GFR 正常的高血压患者 CysC 都处于高水平状态, 且 CysC 与高血压患者的收缩压和 24 h 尿微量清蛋白(MA)的具有相关性, 明显高于 Cr, 其研究结果表明 CysC 可作为一种筛选标志物用于检测肾脏功能轻微受损的高血压患者, 也可用于检测和防止肾功能正常的高血压患者的心血管事件风险。本组 3 个指标显示, B 组 CysC 和 Hey 的阳性率分别为 69.59%、64.43%, 明显高于 Cr(4.12%), 且 CysC+Hey 的联合检出率也明显高于 CysC+Cr、Hey+Cr 与 CysC+Hey+Cr 3 项联合检出率, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。故 CysC 和 Hey 的联合检测对于高血压肾病的早期诊断具有一

定的临床意义。

参考文献

- [1] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 13-19.
- [2] Persson P, Hansell P, Palm F, Tubular reabsorption and diabetes-induced glomerular hyperfiltration [J]. *Acta Physiologica*, 2012, 200(1): 3-10.
- [3] Carmen A, Peralta MD, Anne L, et al. Association of chronic kidney disease detected by creatinine and cystatin C with death and cardiovascular events among elderly mexican-americans; the sacramento area latino study on aging(SALSA)[J]. *J Am Geriatr Soc*, 2013, 61(1): 90-95.
- [4] Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(29): 17-28.
- [5] Carmen A, Peralta MD, Mas DR, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality[J]. *JAMA*, 2011, 305(15): 1545-1552.
- [6] Astor BC, Levey AS, Stevens LA, et al. Method of glomerular filtration rate estimation affects prediction of mortality risk[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(16): 2214-2222.
- [7] Waheed S, Matsushita K, Sang Y, et al. Combined association of albuminuria and cystatin C-based estimated GFR with mortality, coronary heart disease, and heart failure outcomes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(28): 207-216.
- [8] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. *Kidney Int Suppl*, 2013, 3(6): 1-150.
- [9] Liu X, Qiu XL, Shi CG, et al. Modified glomerular filtration rate-estimating equations developed in asiatic population for chinese patients with type 2 diabetes[J]. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology*, 2014, 2014(3): 1-9.
- [10] Nrupen A, Bhavsar PD, Lawrence J, et al. Comparison of measured GFR, serum creatinine, cystatin C, and beta-trace protein to predict ESRD in african americans with hypertensive CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(6): 886-893.
- [11] Zhinoos K, Alireza C, Abdollahi B, et al. Relationship between serum cystatin C and creatinine or dialysis adequacy in patients on chronic maintenance hemodialysis[J]. *Nephrourol Mon*, 2013, 5(2): 733-735.
- [12] Pandelis F, Athanasios R. Vitamin status as a determinant of serum homocysteine concentration in type 2 diabetic retinopathy[J]. *J Diabetes Research*, 2014, 14(3): 258-263.
- [13] Mohammad MS, Soha N, Smith IB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in critically ill patients with normal serum creatinine[J]. *Nephro Urol Mon*, 2014, 6(2): e15224.
- [14] Suzuki Y, Matsushita K, Assar S, et al. Serum cystatin C as a marker for early detection of chronic kidney disease and grade 2 nephropathy in Japanese patients with type 2 diabetes[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(10): 1833-1839.
- [15] João VS, Ana KF, White A, et al. Cystatin C, kidney function, and cardiovascular risk factors in primary hypertension[J]. *Rev Aaaoc Med Bras*, 2013, 59(1): 21-27.

(收稿日期: 2014-10-20 修回日期: 2014-12-10)

(上接第 1192 页)

- patient[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2010, 45(7-8): 1005-1006.
- [8] 李琳, 李佩玲. 宫颈癌患者血小板计数、纤维蛋白原、D-二聚体检测的临床意义[J]. *中国医师进修杂志*, 2013, 36(15): 12-14.
- [9] 黄媛, 陈建魁, 于农, 等. 肺癌患者血小板计数与血浆纤维蛋白原水平变化与肿瘤转移的关系[J]. *国际检验医学杂志*, 2013, 34(19): 2532-2533.
- [10] Crasta JA, Premlatha TS, Krishnan SM, et al. Significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer[J]. *Indian J Pathol Microbiol*, 2010, 53(1): 54-56.
- [11] Patruno R, Arpalan N, Gadaleta CD, et al. VEGY concentration from plasma activated platelets rich correlated with microvascular density and grading in canine mast cell tumor spontaneous model[J]. *J Cell Mol Med*, 2008, 13(3): 555-561.
- [12] Buery D, Wenz F, Groden C, et al. Tumor-platelet interaction in solid tumors[J]. *Cancer*, 2012, 130(12): 2747-2760.
- [13] Lee M, Kim SW, Nam EJ, et al. The impact of pretreatment thrombocytosis and persistent thrombocytosis after adjuvant chemotherapy in patients with advanced epithelial ovarian cancer[J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 122(2): 238-241.
- [14] Palumbo JS, Potter JM, Kaplan LS, et al. Spontaneous hemogenous and lymphatic metastasis, but not primary tumor growth or angiogenesis, is diminished in fibrinogen-deficient mice[J]. *Cancer Res*, 2002, 62(23): 6966-6972.
- [15] Lee SE, Lee JH, Ryu KW, et al. Preoperative plasma fibrinogen level is a useful predictor of adjacent organ involvement in patients with advanced gastric cancer[J]. *J Gastric cancer*, 2012, 12(2): 81-87.
- [16] Pichler M, Hutterer GC, Stojakovic T, et al. High plasma fibrinogen level represents an independent negative prognostic factor regarding cancer-specific, metastasis-free, as well as overall survival in a European cohort of non-metastatic renal cell carcinoma patients[J]. *Br J Cancer*, 2013, 109(5): 1123-1129.

(收稿日期: 2014-10-02 修回日期: 2014-12-15)