

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.33.008

血清 CysC、 $\beta$ 2-MG 在妊娠期高血压疾病早期肾功能损伤中的意义\*

金友存, 龚芳, 华玉蓉

(江苏省无锡市第三人民医院妇产科 214000)

**[摘要]** **目的** 探讨血清胱抑素(CysC)及血清  $\beta$ 2-微球蛋白( $\beta$ 2-MG)在评估妊娠期高血压疾病(HDCP)患者早期肾功能损伤中的临床价值。**方法** 采用全自动生化分析仪检测 108 例 HDCP 患者(妊娠期高血压组 41 例,轻度子痫前期组 30 例,重度子痫前期组 37 例)及孕周相近的健康单胎妊娠妇女(对照组 40 例)血清中 CysC、 $\beta$ 2-MG、肌酐(Cr)的水平。**结果** 妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者血清 CysC、 $\beta$ 2-MG 水平均显著高于对照组( $P < 0.05$ );妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组 3 组间血清 CysC、 $\beta$ 2-MG 水平比较,差异均有统计学意义(妊娠期高血压组 < 轻度子痫前期组 < 重度子痫前期组,  $P < 0.05$ )。妊娠期高血压组、轻度子痫前期组和对照组之间血清 Cr 水平比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),而重度子痫前期组与对照组之间血清 Cr 水平差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。相关分析结果显示 HDCP 患者血清 CysC 与  $\beta$ 2-MG、Cr 呈正相关。**结论** 联合检测血清 CysC、 $\beta$ 2-MG、Cr 对判断 HDCP 孕妇病情严重程度及诊断早期肾功能损伤具有重要的临床价值。

**[关键词]**  $\beta$ 2-微球蛋白;妊娠期高血压疾病;胱抑素 C;肾功能损伤

**[中图分类号]** R714.24

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2015)33-4630-02

Significance of serum cystatin C, serum  $\beta$ 2-microglobulin in early kidney damage induced by hypertensive disorder complicating pregnancy\*

Jin Youcun, Gong Fang, Hua Yurong

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Third People's Hospital of Wuxi City, Wuxi, Jiangsu 214000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the clinical value of detecting serum cystatin C (CysC) combined with  $\beta$ 2-microglobulin ( $\beta$ 2-MG) in assessing early kidney damage for patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP). **Methods** Totally 108 patients with HDCP were selected, including 41 cases of gestational hypertension, 30 cases of mild preeclampsia, 37 cases of severe preeclampsia, moreover, 40 normal pregnant women were selected as control. The levels of serum CysC, serum  $\beta$ 2-MG and serum creatinine (Cr) were tested with automatic biochemistry analyser. **Results** The levels of serum CysC and  $\beta$ 2-MG in gestational hypertension group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group were significantly higher than the control group ( $P < 0.05$ ). There were significant differences among gestational hypertension group, mild preeclampsia group and severe preeclampsia group of levels of CysC and  $\beta$ 2-MG (gestational hypertension group < mild preeclampsia group < severe preeclampsia group,  $P < 0.05$ ). The level of Cr of severe-preeclampsia group was significantly higher than the control ( $P < 0.05$ ), but it had no significant difference among gestational hypertension group, mild preeclampsia group and control group ( $P > 0.05$ ). In addition, the results of correlation analysis showed there was a positive correlation among CysC,  $\beta$ 2-MG and Cr in the patients with HDCP. **Conclusion** There will be an important clinical value to evaluate the progression of the disease and diagnose early kidney damage through joint detection of serum CysC,  $\beta$ 2-MG and Cr.

**[Key words]**  $\beta$ 2-microglobulin; hypertensive disorders complicating pregnancy; cystatin C; kidney damage

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorders complicating pregnancy, HDCP)是妊娠期特有的疾病,临床上以高血压、蛋白尿、水肿为特征,并伴有心、肝、肾、脑等重要器官的损害,其中肾脏是最容易受损伤的器官<sup>[1]</sup>,HDCP随着病情的进展,肾功能受损程度也逐渐加重<sup>[2]</sup>,因此及时发现 HDCP 肾功能改变,并在早期采取措施进行干预,对控制病情进展及改善妊娠结局具有重要的意义。近年来,研究表明血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)较肌酐(creatinine, Cr)更能够准确评估肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR),是评估肾功能损伤的敏感标记物<sup>[3]</sup>。血清  $\beta$ 2-MG 能够早期反映肾小球滤过功能改变和肾小管重吸收异常,可作为早期肾功能受损的敏感指标<sup>[4]</sup>。本文通过检测 HDCP 患者血清中 CysC 和  $\beta$ 2-MG 的水平,探讨其在评估 HDCP 病情变化及肾功能受损中的价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2012 年 9 月至 2014 年 11 月本院收治的 HDCP 患者 108 例,根据第 7 版《妇产科学》HDCP 的标准进行诊断,妊娠期高血压 41 例,轻度子痫前期 30 例,重度子痫前期 37 例。年龄 20~39 岁,平均(27.90±4.79)岁;孕周 32<sup>+4</sup>~41<sup>+1</sup>周,平均(38.12±1.20)周。所选病例均为单胎正常妊娠无妊娠合并症和并发症的孕妇。另选择健康孕妇 40 例为对照组,年龄 22~36 岁,平均(27.48±4.00)岁;孕周 33<sup>+4</sup>~41<sup>+4</sup>周,平均(38.56±1.18)周。两组孕妇年龄、孕周等一般资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**1.2 方法** 所测标本均于清晨抽取患者空腹静脉血 5 mL,禁食 12 h,3 000 r/min 离心 10 min,取血清,用全自动生化检测仪检测。所测标本均无溶血。采用免疫比浊度法检测血清

CysC、β2-MG 水平,采用肌氨酸氧化酶法检测血清 Cr 水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计学软件对数据进行统计学分析,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,相关性分析采用 Pearson 相关系数计算,多组间比较采用单因素方差分析,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 4 组孕妇血清 Cys-C、β2-MG 和 Cr 水平的比较** 3 组病例组血清 CysC、β2-MG 的水平显著高于对照组 ( $P < 0.05$ );且统计结果显示在 HDPC 组内血清 CysC、β2-MG 的水平随着病情程度的加重呈逐渐升高趋势。血清 Cr 的水平在妊娠期高血压组、轻度子痫前期组与对照组之间的差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),而重度子痫前期组血清 Cr 水平明显高于对照组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

**表 1 4 组孕妇血清 Cys-C、β2-MG 和 Cr 水平的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )**

组别	n	CysC (mg/L)	β2-MG (mg/L)	Cr (μmol/L)
对照组	40	1.292±0.197	1.590±0.410	47.650±7.912
妊娠期高血压组	41	1.503±0.301	1.900±0.520	48.902±8.664
轻度子痫前期组	30	1.738±0.600	2.180±0.680	49.567±12.106
重度子痫前期组	37	1.955±0.562	3.010±0.820	59.903±12.731
F		16.741	37.304	11.108
P		<0.05	<0.05	<0.05

**2.2 血清 Cys-C 与 β2-MG、Cr 线性相关性分析** 对 HDPC 组 108 患者采用 Pearson 相关分析结果显示血清 CysC 与 β2-MG、Cr 呈正相关,其中血清 Cys C 与 β2-MG 显著正相关 ( $r = 0.538, P < 0.05$ ),而与血清 Cr 低度相关 ( $r = 0.440, P < 0.05$ )。

**3 讨 论**

HDPC 由于全身细小动脉发生广泛痉挛,造成血流动力学改变,同时伴有血管内皮细胞的损伤。HDPC 患者肾血管的痉挛,导致肾血流量减少及 GFR 下降,从而发生肾功能受损。临床上血清 Cr 一直作为最广泛使用的肾功能检测项目,但其浓度受诸多因素的影响,且 GFR 轻度降低时 Cr 检测不敏感<sup>[3]</sup>。孕妇血清 Cr 水平较健康人群偏低,肾功能仅轻度受损时 Cr 水平仍在正常参考范围。HDPC 患者只有发生严重肾功能损害时血清 Cr 才会升高<sup>[6]</sup>。钱宇佳等<sup>[7]</sup>研究发现子痫前期组 Cr 异常发生率仅为 0.59%。近年来血清 CysC、β2-MG 正逐渐应用于早期肾功能损伤的诊断<sup>[8-9]</sup>。

血清 CysC 是一种碱性非糖化蛋白质,含有 120 个氨基酸,机体内所有有核细胞均可产生,不存在组织学特异性。血清 CysC 的浓度保持稳定,不受性别、年龄、饮食、炎症、肿瘤等因素的影响。血清 CysC 自由通过肾小球滤过膜后在近曲小管完全被重吸收并很快被分解。肾脏是清除血循环中 CysC 的唯一器官,而且肾小管不分泌 CysC,血清 CysC 在体内的浓度主要由 GFR 决定。研究发现,血清 CysC 其浓度变化与肾功能损伤程度呈正相关<sup>[10-11]</sup>。本研究结果采用单因素方差分析显示妊娠期高血压组、轻度子痫前期组、重度子痫前期组患者血清 CysC 水平与对照组的比较差异均有统计学意义 ( $P <$

0.05),且随着病情进展血清 CysC 水平逐渐升高,进一步证实了可通过检测血清 CysC 水平的变化来了解 HDPC 病情进展情况及早肾功能损伤。这与罗红权等<sup>[12]</sup>研究一致。此外,还有文献报道,血清 CysC 水平增高与重度子痫前期出现胎儿生长受限、胎死宫内、低蛋白血症、胎盘早剥等不良妊娠结局有关<sup>[13]</sup>。HDPC 患者血清 Cr 水平尚在正常范围,血清 CysC 水平就已出现升高,表明血清 CysC 对判断 HDPC 患者早期肾功能损害有重要的临床意义,孕期产检密切随访血清 CysC 的变化,可以及时做出干预措施,防止严重并发症的发生。

β2-MG 是由 100 个氨基酸残基组成的单链多肽,1968 年 Berggard 通过检测肾小球疾病患者的尿液首次发现,相对分子质量为 11 800。其主要由淋巴细胞产生,存在于机体内某些细胞的表面及血液、脑脊液、尿液等体液中,健康人 β2-MG 在体内的浓度相对比较恒定。β2-MG 自由通过肾小球滤过膜后约 99.9% 又会被肾小管上皮重新吸收并降解。当患者肾脏受损,肾小球滤过功能或肾小管的重吸收功能出现障碍,体内血清 β2-MG 水平就会升高。文献报道血清 β2-MG 在评估子痫前期患者病情严重程度方面较 Cr 更具临床意义<sup>[14]</sup>。本研究中,妊娠期高血压组和子痫前期组的 β2-MG 均高于对照组,轻度及重度子痫前期组的 β2-MG 均高于妊娠期高血压组,差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且随着病情的进展 β2-MG 有明显的升高,这与国内研究报道一致<sup>[15]</sup>。血清 Cr 不能反映 HDPC 患者早期肾功能受损,而血清 β2-MG 是反映早期肾功能损害的敏感指标,因此血清 β2-MG 的检测对于发现 HDPC 患者早期肾功能损伤有重要的临床意义。

本试验还对 108 例 HDPC 患者血清 CysC 与 β2-MG、Cr 进行了相关性分析,结果显示血清 CysC 与 β2-MG、Cr 具有相关性,其中血清 CysC 与 β2-MG 呈正相关,这表明血清 CysC 与 β2-MG 对 HDPC 患者早期肾功能损伤的诊断有重要的临床意义,联合检测 HDPC 患者血清中 CysC 与 β2-MG 的水平,能更好、更准确地发现 HDPC 早期肾功能受损。

综上所述,HDPC 患者常有肾功能受损,血清 CysC、β2-MG 是较 Cr 更能够反映 HDPC 患者早期肾功能损伤的实验室指标,且有助于了解 HDPC 患者的病情变化。

**参考文献**

- [1] Liu X, Zhou Z, Cao Y, et al. Contributions of blood pressure to proteinuria and renal function in the puerperium [J]. Blood Press, 2009, 18(6): 362-366.
- [2] McDonald SD, Han Z, Walsh MW, et al. Kidney disease after preeclampsia: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2010, 55(6): 1026-1039.
- [3] Sato H, Kuroda T, Tanabe N, et al. Cystatin C is a sensitive marker for detecting a reduced glomerular filtration rate when assessing chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis [J]. Scand J Rheumatol, 2010, 39(1): 33-37.
- [4] 林一民, 林丁, 吴立翔. 血清 β2-微球蛋白对肾功能的预测价值 [J]. 重庆医学, 2009, 38(20): 2557-2561.
- [5] 陈爱珍, 孙秀丽. Cystatin C 和 β2-微球 (下转第 4634 页)

别为 21.4%、2.4%；本研究汉族人群发生 \* 2、\* 3 的杂合型突变率较高，高于维吾尔族和哈萨克族的 \* 2、\* 3 等位基因的分布比率，该突变大多为杂合突变，汉族的慢代谢型明显高于 2 个少数民族，可以说明 3 个民族间的 CYP2C19 基因多态性具有一定的可比性。这与牛春燕等<sup>[13]</sup>的研究结果相一致。维吾尔族与哈萨克族间基因频率分布具有差异性，具体各等位基因或基因型间的差异无统计学意义。本研究初步显示，CYP2C19 的基因多态性存在明显的民族间差异，通过了解该地区人群的基因分布频率，可用于指导临床用药。即指导冠心病患者抗血小板治疗氯吡格雷应用，对于氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性的关系还需进一步研究随访。

目前临床上检测 CYP2C19 基因的多态性的方法有多种并各具优缺点。如荧光定量 PCR 和基因芯片检测成本较高；焦磷酸测序较直接测序法提高了特异性和灵敏度，但检测周期和费用不能满足临床需要；特异性和灵敏度较高的多重 PCR 点突变筛查技术，因其高效、廉价的特点逐渐成为主导的检测手段<sup>[14]</sup>。通过检测基因型来评估判断患者使用相关药物治疗的有效性，即有利于患者的个体化治疗还可以降低药物不良事件的发生风险。随着人们对基因组学的进一步了解，CYP2C19 基因检测手段的改进，P450 酶被全面熟知，患者便可以从基因指导用药方面最大的获益。面对临床复杂的临床用药还应考虑多位点、多因素综合影响，结合特定位点基因突变对用药方案进行预测和调整。

#### 参考文献

- [1] 王娟, 苏明权, 杨柳, 等. 西北地区 530 例临床患者 CYP2C19 遗传多态性分析[J]. 中华临床医师杂志, 2012, 11(1): 6-22.
- [2] 郭志强, 贾正平, 马俊, 等. 对甘肃回族、藏族、汉族人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 药学服务与研究, 2010, 10(5): 350-353.
- [3] 周健, 吕虹, 康熙雄. 药物代谢酶 CYP2D6 和 CYP2C19 的基因多态性与个体化治疗[J]. 中国医学生物技术, 2009, 8(4): 299-302.
- [4] Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular

events[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(1): 363-375.

- [5] Yang ZF, Cui HW, Hasi T, et al. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes 2C9 and 2C19 in a healthy Mongolian population in China[J]. *Genet Mol Res*, 2010, 9(3): 1844-1851.
- [6] Fifi JT, Brockington C, Narang J, et al. Clopidogrel resistance is associated with thromboembolic complications in patients undergoing neurovascular stenting [J]. *Am J Neuroradiol*, 2013, 34(4): 716-720.
- [7] 夏长胜, 刘畅, 赵晓涛. 等位基因特异荧光 PCR 法检测 CYP2C19 基因型[J]. 基础医学与临床, 2013, 3(33): 330-334.
- [8] 周健, 吕虹, 康熙雄. 中国汉族人群不同性别、年龄、体重指数之间细胞色素氧化酶 CYP2C19 基因多态性的检测[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2007, 12(2): 208-213.
- [9] 徐晓薇, 杜凤和, 陈步星. 氯吡格雷抗血小板作用与 CYP2C19 基因多态性关系的探讨[J]. 中国病案, 2011, 12(12): 36-38.
- [10] 杨毅宁, 王新磊, 马依彤. CYP2C19 基因多态性与维吾尔族冠心病相关性[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2010, 24(7): 632-635.
- [11] 苟文, 常静. 氯吡格雷抵抗与 CYP2C19 基因多态性的相关性研究进展[J]. 心血管病学进展, 2013, 34(3): 443-446.
- [12] 冯端浩, 刘震, 赵冠人. 依据 CYP2C19 基因型调整首次 PCI 术后患者氯吡格雷给药剂量初步研究[J]. 解放军药理学学报, 2012, 28(6): 487-490.
- [13] 牛春燕, 关丽, 罗金燕. 维吾尔族健康人群 CYP2C19 基因多态性分析[J]. 新疆医科大学学报, 2011, 28(3): 247-249.
- [14] 高云, 王侦, 朱振宇. 多重 PCR 点突变筛查技术在 CYP2C19 基因分型中的应用[J]. 中华医学杂志, 2011, 91(32): 2293-2296.

(收稿日期: 2015-07-10 修回日期: 2015-08-27)

(上接第 4631 页)

- [5] 蛋白检测在肾脏病中的应用[J]. 医学综述, 2009, 15(17): 2583-2586.
- [6] 李毅, 祁成, 袁鹏. 血清胱抑素 C 在妊娠期高血压疾病早期肾损伤中的意义[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(15): 2256-2258.
- [7] 钱宇佳, 贾瑞喆, 刘晓梅. 子痫前期患者肾功能损害及其与血流动力学变化的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(9): 751-754.
- [8] 李波, 李峰. 血清胱抑素 C、 $\beta_2$ -微球蛋白及传统标志物检测在肾功能不同损害期的临床研究[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(9): 1287-1289.
- [9] 赵峰波, 郭加旺, 刘勇志, 等. 血清  $\beta_2$ -微球蛋白、胱抑素 C 在评价早期肾功能损伤中的敏感性[J]. 实用临床医药杂志, 2013, 17(21): 157-158.
- [10] 张旦欢, 毛佩菊, 黄燕萍. 胱抑素 C 与肾功能损害程度相关性研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6

(8): 2192-2194.

- [11] 卢卫国, 何静. 血清胱抑素 C 对早期肾功能损伤诊断价值分析[J]. 检验医学与临床, 2013, 10(12): 1564-1565.
- [12] 罗红权, 陈新敏. 妊娠高血压综合征患者血清胱抑素 C 检测的临床应用[J]. 实用医学杂志, 2010, 26(10): 1825-1826.
- [13] 黄启涛, 高云飞, 王艳. 血清胱抑素 C 水平与早发型子痫前期发生和不良妊娠结局关系探讨[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(4): 266-269.
- [14] 单虹. 子痫前期患者血清  $\beta_2$ -微球蛋白的变化及其临床意义[J]. 海南医学, 2013, 24(7): 1004-1005.
- [15] 宋清玲. 血清  $\beta_2$ -微球蛋白在妊娠高血压综合征早期肾功能诊断中的意义[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(5): 609-610.

(收稿日期: 2015-06-19 修回日期: 2015-09-22)