

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.07.010

D-二聚体和 Cys-C 联合检测在肾病综合征中的临床意义*

戴海英¹,汪宏良²,李艳^{1△}

(1. 武汉大学人民医院检验科,武汉 430060; 2. 湖北省黄石市中心医院检验科,湖北黄石 435000)

[摘要] **目的** 探讨 D-二聚体、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)和胱抑素 C(Cys-C)联合检测对肾病综合征(NS)患者并发血栓栓塞的临床价值。**方法** 选择 2013 年 4 月至 2016 年 3 月黄石市中心医院临床确诊的 NS 患者 65 例(观察组),其中 NS 无血栓并发症患者 45 例(A 组),NS 并发血栓患者 20 例(B 组),选择该院同期健康体检者 43 例作为对照组(C 组)。采用电化学发光法检测血清 Cys-C 和 24 h 尿蛋白水平;采用散射比浊法检测 PT、FIB 和 D-二聚体水平,观察其在 NS 患者并发血栓栓塞中的变化。**结果** Cys-C、24 h 尿蛋白和 D-二聚体在观察组中明显高于对照组($P < 0.01$);观察组和对照组 PT、FIB 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);观察 B 组中 D-二聚体和 Cys-C 水平明显高于观察 A 组($P < 0.05$),且 D-二聚体水平与 Cys-C 呈正相关。**结论** D-二聚体和 Cys-C 可作为 NS 患者发生血栓栓塞的预测因子。

[关键词] 肾病综合征;D-二聚体;胱抑素 C**[中图分类号]** R446.11**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)07-0896-02

Clinical significance of combined detection of D-dimer and Cys-C in nephrotic syndrome*

Dai Haiying¹, Wang Hongliang², Li Yan^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060,

China; 2. Department of Clinical Laboratory, Huangshi Municipal Central Hospital, Huangshi, Hubei 435000, China)

[Abstract] **Objective** To study the clinical value of combined detection of D-dimer, PT, FIB and Cys-C in the patients with nephrotic syndrome(NS) complicating thromboembolism. **Methods** Sixty-five patients with clinically diagnosed NS(observation group) in the Huangshi Municipal Central Hospital from April 2013 to March 2016 were selected and divided into the non-thromboembolism group(group A, 45 cases) and thromboembolism group(group B, 20 cases). Contemporaneous 43 individuals undergoing physical examination served as the control group(group C). The levels of Cys-C and 24 h urine protein were tested by the electrochemical luminescence method; meanwhile PT, FIB and D-dimer levels were detected by the nephelometry method. Their changes in the patients with NS complicating thromboembolism were observed. **Results** The levels of Cys-C, 24 h urine protein and D-dimer in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.01$). The difference of PT and FIB levels were not statistically significant($P > 0.05$); the D-dimer and Cys-C levels in the observation B group was significantly higher than that in the observation A group($P < 0.05$), moreover the D-dimer level was positively correlated with Cys-C. **Conclusion** D-dimer and Cys-C can be used as the predictive factors of thromboembolism occurrence in NS patients.

[Key words] nephrotic syndrome; D-dimer; cystatin C

肾病综合征(nephrotic syndrome, NS)是最常见的肾脏疾病之一,严重影响了患者的生活质量。人们对 NS 的发病原因、发病机制及治疗的研究,已深入到分子水平。目前普遍认为,NS 患者由于机体凝血、抗凝及纤溶系统失衡,血小板功能亢进,血液黏稠度增加,易发生血栓及栓塞性并发症,其发生率为 8.5%~38.0%^[1]。本文旨在探讨 D-二聚体、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等血栓与止血系统相关指标,联合肾损伤指标胱抑素 C(Cystatin C, Cys-C)、24 h 尿总蛋白等肾功能损害相关指标的检测,观察其对 NS 患者并发血栓栓塞的影响,为 NS 发生血栓的预警和诊断提供临床诊断依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2013 年 4 月至 2016 年 3 月在黄石市中心医院住院,并明确诊断为 NS 的患者 65 例(观察组),根据有无血栓栓塞并发症分为 NS 无血栓并发症组(A 组, $n=45$)和 NS 血栓并发症组(B 组, $n=20$)。A 组:男 29 例,女 16 例;平

均年龄(58.25 ± 13.54)岁。B 组:男 17 例,女 3 例;平均年龄(59.84 ± 15.22)岁。血栓栓塞并发症以血管造影、CT、MRI 等影像学诊断为准^[2]。选择该院同期近两周无急慢性感染、创伤、手术、急性心肌梗死、脑梗死、恶性肿瘤及严重肝肾疾病等的健康体检者 43 例作为对照组(C 组),其中男 27 例,女 16 例;平均年龄(56.75 ± 14.81)岁。对照组与观察组性别、年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 试剂盒仪器 Cys-C 和 24 h 尿蛋白检测采用德国罗氏 c8000 全自动生化分析仪,试剂采用德国罗氏原装配套试剂。D-二聚体、PT 和 FIB 的检测使用日本 SYSMEX 公司 CA7000 全自动凝血仪,试剂 PT、FIB 采用 SYSMEX 原装配套试剂, D-二聚体使用长岛生物试剂。

1.2.2 检测方法 抽取清晨空腹静脉血 5 mL, 2 mL 于 3.8% 枸橼酸钠抗凝管,立即分离血浆,4 h 内测定 PT、FIB 和 D-二聚体;3 mL 不抗凝静脉血,分离血清,8 h 内检测 Cys-C;取 24

h 尿液(甲苯防腐)检测 24 h 尿蛋白总量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,主要统计指标进行正态性检验,基本属于正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数比较采用单因素 *t* 检验;多组间比较用方差分析;两变量的相关性采用 Spearman 相关性分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 观察组和 C 组的临床相关资料比较 与 C 组比较,观察组 Cys-C、24 h 尿蛋白和 D-二聚体水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);两组对象 PT 和 FIB 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 观察组和对照组的临床相关资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	观察组(n=65)	C 组(n=43)	P
Cys-C(mg/L)	3.49±2.60	0.77±0.51	<0.01
24 h 尿蛋白(mg/d)	426.50±133.60	69.40±47.30	<0.01
PT(s)	11.40±3.40	12.50±2.20	>0.05
FIB(g/L)	4.74±0.96	4.03±0.89	>0.05
D-二聚体(mmol/L)	0.64±0.36	0.20±0.18	<0.01

2.2 3 组对象相关检测指标比较 与 C 组比较,A、B 组 Cys-C、24 h 尿蛋白和 D-二聚体明显升高,差异有统计学意义($P < 0.01$);PT、FIB 水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 A 组比较,B 组 Cys-C、D-二聚体水平明显升高($P < 0.05$);A、B 组 24 h 尿蛋白、PT 和 FIB 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 2。

表 2 观察 A、B 组与对照组相关检测指标比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组(n=45)	B 组(n=20)	C 组(n=43)
Cys-C(mg/L)	2.77±1.85 ^a	3.85±2.28 ^{ab}	0.77±0.51
24 h 尿蛋白(mg/d)	397.50±151.80 ^a	431.20±125.30 ^a	69.40±47.30
PT(s)	12.52±2.24	11.97±3.06	12.50±2.20
FIB(g/L)	4.59±1.28	4.83±0.85	4.03±0.89
D-二聚体(mmol/L)	0.52±0.21 ^a	0.73±0.24 ^{ab}	0.20±0.18

^a: $P < 0.01$,与 C 组比较;^b: $P < 0.05$,与 A 组比较。

2.3 观察组患者 D-二聚体与各指标的相关性 结果显示,D-二聚体与 Cys-C 呈正相关性($r = 0.194, P = 0.032$),与其他指标相关性均不明显,见表 3。

表 3 观察组患者 D-二聚体与各指标相关性分析(n=65)

项目	r	P
Cys-C	0.194	0.032
24 h 尿蛋白	0.121	0.185
PT	0.031	0.737
FIB	-0.009	0.919

3 讨 论

NS 是由多种病因引起,以肾小球基膜通透性增加,表现为大量蛋白尿($> 3.5 \text{ g/d}$)、低蛋白血症($< 30 \text{ g/L}$)、水肿和高脂血症的一组临床症候群^[3]。现在普遍认为,NS 患者存在高凝倾向,容易导致动静脉形成血栓。有研究显示,NS 在起病 6 个月内血栓高发,其中静脉血栓的年发病率(9.85%)略高于动脉血栓的年发病率(5.52%)^[4]。国内外学者对其机制进行了

探讨,主要集中在大量蛋白尿导致的凝血因子 IX、XI、XII 和凝血酶原、抗凝血酶原等的减少而凝血因子 II、VII、X 增加,清蛋白丢失代偿性引起 FIB 增加等原因使得机体处于高凝状态,PT 缩短;血小板功能异常,VW 因子水平增多,导致血小板转运至血管壁的能力增强;蛋白 C、蛋白 S 和组织因子途径抑制物减少,抗凝功能减弱及纤维蛋白溶酶原、纤维蛋白和组织型先溶酶原激活剂(t-PA)降低所致的纤溶系统异常等原因上^[5-8]。D-二聚体是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后,由纤溶酶水解而产生的降解产物,它主要反映纤维蛋白溶解功能,该指标升高显示机体血管内有活化的血栓形成及纤维溶解活动,它是特异性反映体内高凝和继发纤溶状态。24 h 尿蛋白反应 NS 患者肾脏损害程度。血清 Cys-C 是目前反映肾小球滤过率变化最为理想的内源性标志物,是评估肾功能损害的更好指标^[9]。Cys-C 值越高,肾功能损害越严重^[10]。

本研究结果显示,Cys-C、24 h 尿蛋白和 D-二聚体在观察组中明显高于 C 组($P < 0.01$),而 FIB 有增高趋势,PT 有缩短趋势,但与 C 组比较差异均无统计学意义($P > 0.05$),与国内相关文献报道不一致^[11]。NS 患者大量蛋白尿使得血液中清蛋白流失,低蛋白血症刺激 FIB 代偿性合成增加,高脂血症使得血液黏稠,PT 缩短。本研究中该两项的改变并不明显,可能与血栓形成过程中 FIB 的消耗有关。NS 患者需要长期使用糖皮质激素进行治疗。糖皮质激素有刺激造血,促进脂肪分解等功能,同时还能升高血中的 VII、VIII、XI 因子等,并降低 FIB。此外大量蛋白尿,肾小球滤过功能受损,大分子蛋白 FIB 也部分随尿排出,使得其在血中水平增高并不明显。故传统的凝血功能相关指标 FIB、PT 等不能早期反映血凝状态,敏感性较差。B 组 D-二聚体和 Cys-C 水平比 A 组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);A、B 组 24 h 尿蛋白水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。D-二聚体的升高提示 NS 患者存在活化的血栓形成和纤溶亢进,有血栓栓塞风险,这种风险随着肾功能损害程度的增高而增大。近年来,越来越多研究发现 Cys-C 与心血管疾病之间有一定关系,Cys-C 可损伤内皮细胞进而使一氧化氮产生减少,从而改变凝血因子的功能^[12]。本研究结果显示,NS 患者 D-二聚体水平与 Cys-C 呈正相关,该结果证实了 D-二聚体、Cys-C 与血栓栓塞的发生、发展存在一定关系。Cys-C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族成员之一,能激活中性粒细胞,参与炎症反应过程^[13]。也可调节半胱氨酸蛋白酶的活性,参与调节细胞外基质的产生与降解的动态平衡,通过炎症反应参与血栓形成^[14-15]。

综上所述,NS 患者处于高凝及纤溶亢进状态,有血栓形成的危险,Cys-C 和 D-二聚体检测结果不仅在判断高凝及纤溶亢进状态中起着重要作用,同时对 NS 患者血栓形成风险及肾脏损害程度的判断中有临床价值,可作为 NS 患者血栓栓塞并发症的预测因子。

参考文献

[1] Pincus KJ, Hynicka LM. Prophylaxis of thromboembolic events in patients with nephritic syndrome[J]. Ann Pharmacother, 2013, 47(5): 725-734.
 [2] 左科,李世军,刘志红,等. 肾病综合征合并静脉血栓栓塞病[J]. 医学研究, 2014, 27(7): 737-739.
 [3] 葛均波,徐永健. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 177-178.
 (下转第 900 页)



显著升高。但与气阴两虚血瘀型患者 TNF- α 水平至 DN V 期时才快速升高的变化不一致的是, IL-6 在气阴两虚血瘀型 DN 中升高程度与阴阳两虚血瘀型基本一致, 不可作为鉴别这两种证型的指标, 同时也提示 IL-6 升高可能比 TNF- α 发生更早。IL-8 主要由单核巨噬细胞产生, 具有中性粒细胞趋化、脱粒、释放溶酶、加强炎症防护等作用。有研究表明, IL-8 在 DN 早期开始增高, 并随着 DN 的发展逐渐升高^[12]。本研究结果发现, IL-8 在 DN 各个证型中均明显升高, 在 DN III 期时各型无明显差异, 至 V 期时, 阴阳两虚血瘀型升高最明显, 其次为气阴两虚血瘀型, 其余两型升高不明显, 与 TNF- α 变化规律基本一致, 可作为 DN 不同中医证型的鉴别指标, 用于指导治疗。

综上所述, NF- κ B 通路相关细胞因子与 DN 不同中医证型具有相关性, 在 DN 不同证型的发生、发展起一定作用, 可作为 DN 不同中医证型的鉴别指标。然而, 由于 DN 的中医辨证分型缺乏统一性, 本研究中中医分型参考 DN 患者虚证与实证情况并结合长期的临床工作经验, 将纳入研究的 DN 病例进行分型, 未包括 DN 所有中医证型, 因此, 仍需加大样本量进行研究, 进一步探讨 NF- κ B 在 DN 发生、发展过程中的确切机制。

参考文献

- [1] Macisaac RJ, Premaratne E, Jerums G. Estimating glomerular filtration rate in diabetes using serum cystatin C [J]. Clin Biochem Rev, 2011, 32(2): 61-67.
- [2] Mezzano S, Aros C, Droguett A, et al. NF-kappaB activation and overexpression of regulated genes in human diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(10): 2505-2512.
- [3] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 949-967.
- [4] 中华中医药学会肾病分会. 糖尿病肾病诊断、辨证分型及疗效评定标准(试行方案)[J]. 上海中医药杂志, 2007, 41(7): 7-8.
- [5] 李琳, 李英. 糖尿病肾病进展风险及预后评估的研究进展

[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(2): 169-171.

- [6] Xie X, Peng J, Chang XT, et al. Activation of RhoA/ROCK regulates NF-kappa B signaling pathway in experimental diabetic nephropathy[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 369(1/2): 86-97.
- [7] Wang T, Chen SS, Chen R, et al. Reduced beta 2 glycoprotein I improve diabetic nephropathy via inhibiting TGF-beta 1-p38 MAPK pathway[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(5): 6852-6865.
- [8] 廖新学, 孙胜楠, 郭瑞鲜, 等. JAK-STAT 通路调制 NF- κ B 介导 H₂O₂ 预处理的细胞保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(7): 1422-1427.
- [9] Brasier AR. The NF-kappa B regulatory network[J]. Cardiovasc Toxicol, 2006, 6(2): 111-130.
- [10] Dabhi B, Mistry KN. Oxidative stress and its association with TNF- α -308 G/C and IL-1 α -889 C/T gene polymorphisms in patients with diabetes and diabetic nephropathy [J]. Gene, 2015, 562(2): 197-202.
- [11] 叶赏和, 潘兴成, 胡国华, 等. 益气化痰汤对早期糖尿病肾病细胞因子水平干预的研究[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(6): 1236-1238.
- [12] Perlman AS, Chevalier JM, Wilkinson P, et al. Serum inflammatory and immune mediators are elevated in early stage diabetic nephropathy[J]. Ann Clin Lab Sci, 2015, 45(3): 256-263.
- [13] Stefanidis I, Kreuer K, Dardiotis E, et al. Association between the interleukin-1 beta gene (IL-1 β) C511T polymorphism and the risk of diabetic nephropathy in type 2 diabetes candidate gene association study[J]. DNA Cell Biol, 2014, 33(7): 463-468.

(收稿日期: 2016-07-19 修回日期: 2016-11-17)

(上接第 897 页)

- [4] Mahmoodi BK, Kate MK, Wanders F, et al. High absolute risks and predictors of venous and arterial thromboembolic events in patients with nephritic syndrome results from a large retrospective cohort study[J]. Circulation, 2008, 117(2): 224-230.
- [5] 白杨, 沈凯. 肾病综合征时血栓形成的病理生理机制及临床诊治[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(16): 2308-2310.
- [6] Kerlin B, Haworth K, Smoyer WE. Venous thromboembolism in pediatric nephrotic syndrome[J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(26): 989-997.
- [7] Chaudesaygues E, Grasse M, Marchand L, et al. Nephrotic syndrome revealed by pulmonary embolism about four cases[J]. Ann Cardiol Angeiol, 2014, 63(5): 385-388.
- [8] Lee JK, Baek MS, Mok YM, et al. successfully treated femoral artery thrombosis in a patient with minimal change nephrotic syndrome[J]. Chonnam Med J, 2013, 49(1): 50-53.
- [9] 任保艳. 胱抑素 C 用于评估肾功能损害的临床价值[J].

临床合理用药, 2016, 9(6A): 143-144.

- [10] 王玉莲. 血清胱抑素 C 在慢性肾脏病中的临床意义[J]. 中国社区医师, 2016, 32(18): 144-146.
- [11] 徐晓红. 肾病综合征患者检测凝血指标的临床意义[J]. 中国卫生检验杂志, 2016, 26(12): 1739-1740.
- [12] 王森, 张毅刚. 血清胱抑素 C 在心血管疾病中的研究进展[J]. 安徽医药, 2016, 20(6): 1030-1033.
- [13] 朱红, 马丽娜, 杨伟, 等. 血清 NGAL 和 Cys-C 对老年冠心病患者早期肾损害的诊断价值[J]. 心血管康复医学杂志, 2014, 23(2): 170-175.
- [14] 齐宏, 黄珊, 马祥生, 等. 同型半胱氨酸、高敏 C 反应蛋白及胱抑素 C 和脂蛋白相关磷脂酶 A2 与冠心病的相关性[J]. 广东医学, 2014, 35(14): 2253-2256.
- [15] 李妍, 李芳, 肖婷, 等. 冠心病患者血清胱抑素 C 与髓过氧化物酶、Fractalkine 水平的变化及相关性[J]. 广东医学, 2016, 37(9): 1311-1314.

(收稿日期: 2016-07-27 修回日期: 2016-11-25)