

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.13.015

网络首发 http://kns.cnki.net/KCMS/detail/50.1097.r.20190624.1701.012.html(2019-06-25)

CysC 和 RBP 水平评价血清肌酐参考范围的截断值研究*

蒋慧晖¹, 张帆², 满雪芹³, 燕玲³, 李庆琳³, 李慧³, 陈维贤³, 周华^{3△}

(1. 重庆医科大学附属第二医院血液内科实验室 401336; 2. 重庆医科大学公共卫生学院 400016; 3. 重庆医科大学附属第二医院检验科 400010)

[摘要] **目的** 探讨血清胱抑素 C(CysC)和视黄醇结合蛋白(RBP)水平评价血清肌酐(Scr)参考范围调整的临床价值。**方法** 对重庆医科大学附属第二医院 2017 年 12 月 21 日至 2018 年 4 月 25 日体检中心 20 126 例病例 Scr 测定情况进行回顾性分析,1 874 例同时有 Scr 和 CysC 结果,对 372 例按照 WS/T 404 参考区间(新参考区间)Scr 升高但无 CysC 结果的样本重新测定 CysC 和 RBP。**结果** 新参考区间更加适用于临床 95%置信区间。采用 CysC 升高为评价肾损伤的参考方法,以新参考区间为截断值时,Scr 阳性与 CysC 阳性差异有统计学意义($\chi^2=198.648, P=0.000$);以 132.3 $\mu\text{mol/L}$ (旧参考区间上限)为截断值时,Scr 阳性与 CysC 阳性差异有统计学意义($\chi^2=82.337, P=0.000$)。以新参考区间为截断值的 Scr 与 CysC 的相关性较旧参考区间更好。当 Scr>108 $\mu\text{mol/L}$ 时,RBP 才出现升高,存在正相关。**结论** 新参考区间的截断值更加有助于临床辅助诊断。

[关键词] 参考值;肌酸酐;半胱氨酸蛋白酶抑制剂**[中图分类号]** R446.11+2**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)13-2224-03

Study on CysC and RBP levels for evaluating cut-off values of serum creatinine reference range*

JIANG Huihui¹, ZHANG Fan², MAN Xueqin³, YAN Ling³, LI Qinglin³,
LI Hui³, CHEN Weixian³, ZHOU Hua^{3△}

(1. Department of Hematology Medicine Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401336, China; 2. College of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical value of CysC and RBP levels for evaluating the adjustment of the serum creatinine reference range. **Methods** The serum creatinine detection situation of 20 126 cases in the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University from December 21, 2017 to April 25, 2018 was retrospectively analyzed, in which 1 874 cases simultaneously had serum Scr and CysC detection results, and 372 cases with Scr increasing but without CysC results redetected the CysC and RBP levels according to the new reference range of WS/T 404. **Results** The new reference range was more suitable for clinical 95% confidence range. By adopting the CysC level increasing as the reference method for evaluating the renal injury and new reference interval as the cut-off value, the difference in Scr and CysC positive had statistical significance ($\chi^2=198.648, P=0.000$). When with 132.3 $\mu\text{mol/L}$ (old reference interval) as the cut-off value, the difference in Scr and Cys C positive was statistically significant ($\chi^2=82.337, P=0.000$). With the new reference interval as the cut-off value, the correlation between Scr and CysC was better than the old reference interval. When Scr>108 $\mu\text{mol/L}$, RBP appeared increasing and showed the positive correlation. **Conclusion** The cut-off value of new reference interval is more conducive to clinical auxiliary diagnosis.

[Key words] reference values; creatinine; cysteine proteinase inhibitors

肾脏是机体分泌尿液、排泄废物和毒物的重要器官,经常憋尿、饮水过少、暴饮暴食、滥用镇痛西药等不良生活习惯可导致肾功能损害,而糖尿病、高血压、

高龄、心功能不全、血流动力学不稳定、贫血、肝病及严重感染均是肾损伤的主要危险因素^[1]。肾功能主要包括肾小球的滤过功能和肾小管的重吸收功能。

一般认为血清肌酐(Scr)是人体肌肉代谢的产物,主要由肌酸通过不可逆的非酶脱水反应缓缓地形成,再释放到血液中随尿排泄,因此 Scr 与体内肌肉总量关系密切,不易受饮食影响。Scr 是小分子物质,可通过肾小球滤过,在肾小管中很少吸收,每日体内产生的 Scr 几乎全部随尿液排出,一般不受尿量影响。Scr 通过肾小球滤过进入尿液排出体外,是评价肾脏滤过功能的一个指标,但是实践证明 Scr 评价肾功能易受机体肌肉代谢等因素的影响^[2]。

血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)是一种碱性非糖化蛋白质^[3],相对分子质量为 13×10^3 ,且为血清半胱氨酸蛋白抑制剂。各种组织的有核细胞都可以合成 CysC,且在组织中表达很稳定^[4]。肾脏是清除血液循环中 CysC 的唯一器官,所以 CysC 的浓度主要由肾小球滤过率决定^[5-6]。CysC 在肾小球滤过膜通透性改变的早期即可发生变化^[7-8],是监测肾小球滤过率理想的标志^[9]。除了传统的 Scr、肾小球滤过率等外,CysC 不易受年龄、饮食、炎症等因素影响,是一种敏感且有效反映肾功能的新一代标记物^[10-12]。

视黄醇结合蛋白(RBP)是血液中维生素的转运蛋白,由肝脏合成,广泛分布于血液、脑脊液、尿液及其他体液中。RBP 主要是用于肾功能评价和蛋白质热能营养不良检测。其减低主要见于维生素 A 缺乏症、蛋白热能营养不良、吸收不良综合征、肝病、阻塞性黄疸、甲状腺功能亢进、感染症、外伤等,增加主要见于肾功能不全、过营养脂肪肝等。

本研究参照 WS/T 404 参考区间(新参考区间)中 Scr 参考区间调整,由于调整幅度较大,需要对 Scr 升高尤其是介于超过新参考区间上限和低于 $132.3 \mu\text{mol/L}$ (旧参考区间上限)的部分进行分析。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2017 年 12 月 21 日至 2018 年 4 月 25 日重庆医科大学附属第二医院体检中心 20 126 例病例 Scr 数据,其中男 9 807 例,女 10 319 例;0~59 岁男 8 005 例、女 8 134 例,60 岁以上男 1 802 例、女 2 185 例。同时检测 Scr 和 CysC 的 1 874 例标本中,男 1 388 例,女 486 例;0~59 岁男 1 294 例、女 396 例,60 岁以上男 94 例、女 90 例。对 372 例 Scr 阳性且无 CysC 结果的标本重新检测 CysC 和 RBP,男 232 例,女 140 例。

1.2 方法 4 mL 空腹静脉血置于促凝剂真空管内,室温放置至少 15 min 凝固后采用离心机分离血清,应用 RL7600 全自动生化分析仪测定。Scr 为肌氨酸氧化酶法,CysC 为胶乳免疫比浊法,试剂盒购自四川迈克生物科技有限公司。RBP 检测试剂盒购自宁波美康生物科技有限公司。

RL7600 全自动生化分析仪、优利特公司 Urit1280 尿液沉渣分析仪和 Urit1600 尿液干化学分析仪室内质控在控、年度校准与性能验证通过、生化

室及临床检验室参加室间质评仪器比对合格。本研究选用的生化分析仪采取小保养(1 次/周),每 2 个月需请专业工程师进行 1 次仪器大保养,以确保检测结果的可信度。

原用 Scr $40 \sim 132.3 \mu\text{mol/L}$ (男/女),调整为男 20~59 岁时 $57 \sim 97 \mu\text{mol/L}$ 、男 60~79 岁时 $57 \sim 111 \mu\text{mol/L}$ 、女 20~59 岁时 $41 \sim 73 \mu\text{mol/L}$ 、女 60~79 岁时 $41 \sim 81 \mu\text{mol/L}$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计数资料以频数和率(%)表示,采用配对 χ^2 检验(McNemar 检验)分析 Scr 与 CysC 的相关性,线性回归分析 Scr 与 RBP 的相关性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同参考区间 Scr 阳性情况 以新参考区间为准时,Scr 超过参考范围上限的共计 466 例(2.32%),其中男 302 例(3.08%),女 164 例(1.59%)。以旧参考区间上限为截断值时,阳性 48 例(0.24%),其中男 39 例(0.40%),女 9 例(0.09%)。新参考区间 2.32% 的阳性率比旧参考区间 0.24% 的阳性率更加适用于临床 95% 置信区间和临床诊断。

2.2 不同参考区间 Scr 阳性与 CysC 阳性比较 CysC $> 1.09 \mu\text{mol/L}$ 共计 87 例,本试验中以 CysC 升高为评价肾损伤的参考方法,按新参考区间,Scr 升高 22 例(25.29%),未升高 65 例(74.71%),正确率 25.29%,漏诊率 74.71%。以 CysC 升高为评价肾损伤的参考方法,按旧参考区间,Scr 升高 4 例(4.60%),未升高 83 例(93.4%),正确率 4.60%,漏诊率 93.4%。CysC $\leq 1.09 \mu\text{mol/L}$ 共计 1 787 例,以 CysC 升高为评价肾损伤的参考方法,按新参考区间,Scr 升高 24 例(1.34%),未升高 1 763 例(98.66%),正确率 98.66%,误诊率 1.34%。以 CysC 升高为评价肾损伤的参考方法,按旧参考区间,Scr 升高 0 例,正确率 100%,误诊率 0。

统计学结果显示,以新参考区间上限为截断值时,Scr 阳性与 CysC 阳性差异有统计学意义($\chi^2 = 198.648, P = 0.000$),见表 1。以旧参考区间上限为截断值时,Scr 阳性与 CysC 阳性差异有统计学意义($\chi^2 = 82.337, P = 0.000$),见表 2。

表 1 以新参考区间为截断值时 Scr 与 CysC 阳性比较(n)

CysC	Scr		合计
	+	-	
+	22	65	87
-	24	1 763	1 787
合计	46	1 828	1 874

2.3 Scr 升高与 CysC、RBP 的相关性 按新参考区间,Scr 升高且 CysC 升高 191 例(51.34%),男 118 例,女 73 例。以 CysC 升高为评价肾损伤的参考方

法,正确率(Scr 和 CysC 同时升高)51.34%,误诊率(Scr 升高且 CysC 不升高)48.66%。按旧参考区间,Scr 升高且 CysC 升高 35 例,以 CysC 升高为评价肾损伤的参考方法,正确率(Scr 和 CysC 同时升高)18.3%,漏诊率(Scr 升高 CysC 不升高)81.7%。按新参考区间,RBP 均值 48.94 mg/L,参考区间 25~70 mg/L,其中超出参考区间 10 例。Scr>108 $\mu\text{mol/L}$ 时,RBP 才出现升高,存在正相关,见图 1。

表 2 以旧参考区间为截断值时 Scr 与 CysC 阳性比较(n)

CysC	Scr		合计
	+	-	
+	4	83	87
-	0	1 787	1 787
合计	4	1 870	1 874

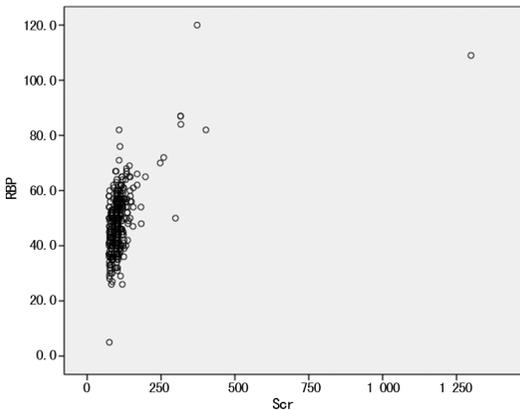


图 1 Scr 与 RBP 的相关分析

3 讨论

本研究显示,以新参考区间上限为截断值时 Scr 超过参考范围上限阳性率 2.32%,以旧参考区间上限为截断值时阳性率 0.24%,新参考区间更加适用于临床 95% 置信区间。以 CysC 升高为评价肾损伤的参考方法时,新参考区间 Scr 漏诊率较旧区间大幅降低,误诊率只增加 1.34%,正确率有明显升高。新参考区间更有助于肾脏相关疾病的早期发现、早期预防和早期治疗,具有较大的临床价值。虽然新旧参考区间的 Scr 阳性与 CysC 阳性差异均有统计学意义($P < 0.05$),但新参考区间二者的相关性更好,说明新参考区间能够更灵敏、更准确、更直观、更可靠地反映肾小球滤过功能损害。本研究显示,Scr 与 RBP 存在明显正相关,当 Scr>108 $\mu\text{mol/L}$ 时,RBP 才出现升高,可能与 RBP 测定虽可作为肾小球滤过功能障碍的敏感早期指标,但是其受肝脏合成功能的影响有关。

在审核报告过程中,发现使用新参考区间后,Scr 升高而胱抑素正常的标本有约 10% 出现尿镜检红细胞增多或者尿干化学潜血试验阳性,联合尿常规和肾功检测能进一步降低新参考区间的误诊率。对单纯 Scr 升高同时 CysC 正常且尿隐血及尿常规镜检红细

胞均阴性的标本进行分析,发现其尿 pH 值处于 5.0~6.5(酸性环境),提示患者饮食可能以肉食为主,会造成肾脏较高的代谢负担,需要调整饮食习惯,多添加蔬菜和水果。

因此,笔者推荐 Scr 联合 CysC、RBP 及尿常规检测,进一步降低 Scr 新参考区间的误诊率,建议多结合利于疾病早期诊断的项目,以降低患者疾病的漏检率,有利于患者早期发现疾病,及时治疗。对于 Scr 按新参考区间升高但低于旧参考区间上限 132.3 $\mu\text{mol/L}$,尤其是 CysC 也正常的患者需要进一步随访,及时发现病情变化。

参考文献

- [1] 宋磊,刘佳.急性肾损伤相关危险因素及预后分析[J].海南医学院学报,2012,18(11):1021-1023.
- [2] WEIR M R. Improving the estimating equation for GFR-A clinical perspective[J]. N Engl J Med,2012,367(1):75-76.
- [3] KOSTRUBIEC M, ŁABYK A, PEDOWSKA-WŁOSZEK J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C and eGFR indicate acute kidney injury and predict prognosis of patients with acute pulmonary embolism [J]. Heart,2012,98(16):1221-1228.
- [4] MURTY M S, SHARMA U K, PANDEY V B, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury [J]. Indian J Nephrol,2013,23(3):180-183.
- [5] 郝雅娟,赵志兰,邱斌建.不同年龄性别健康体检者血清 CysC 水平的比较[J].中国基层医药,2016,23(9):1405-1408.
- [6] 江翠,逯心敏,胡孝彬.宜宾地区健康儿童血清胱抑素 C 参考区间的建立[J].检验医学与临床,2016,13(8):1016-1017,1019.
- [7] 吴丹,关硕,李论.血清胱抑素 C 检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J].中国当代医药,2016,23(2):39-41,46.
- [8] 项国谦,陶晓薇,冯迪英,等.血清胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J].中国中西医结合肾病杂志,2011,12(10):901-902.
- [9] 陈巧红,范世珍,陈珊珊.血清胱抑素 C 和尿微量清蛋白对糖尿病肾病的诊断意义研究[J].国际检验医学杂志,2016,37(21):3078-3079.
- [10] 冯国绪,程佳,谭琴,等.肾功能正常人群血清胱抑素 C 水平随年龄增加的变化规律分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(9):1141-1144.
- [11] 陆冰,刘洲,王俊贤,等.不同分级脑白质疏松症患者血清胱抑素 C 水平的临床意义[J].浙江医学,2018,40(10):1091-1093,1098.
- [12] MAKIN S D, COOK F A, DENNIS M S, et al. Cerebral small vessel disease and renal function: systematic review and Meta-Analysis [J]. Cere Dis,2015,39(1):39-52.