

血清胱抑素 C 在重症患者合并急性肾损伤早期诊断中价值

李克鹏¹, 王海波¹, 陆士奇²

(1. 潍坊市人民医院重症医学科, 山东省 261041; 2. 苏州大学附属第一医院急诊科, 江苏省苏州市 215000)

[摘要] 目的: 探讨血清胱抑素 C 在重症患者合并急性肾损伤早期诊断中的价值。方法: 对 46 例危重患者(观察组)及 71 例正常体检者(对照组), 采用酶法测血清肌酐水平, 酶联免疫吸附法测血清胱抑素 C 水平, 采用 ROC 评价血清胱抑素 C 的诊断价值, 应用 Cockcroft Gault 公式估算肾小球滤过率。结果: 观察组 1, 2, 3 期患者分别为 19, 11 和 16 例; 血清胱抑素 C 较对照组明显升高($P < 0.01$); 观察组血清胱抑素 C 与血清肌酐呈明显线性相关($r = 0.877, P < 0.01$), 血清胱抑素 C 倒数与估算肾小球滤过率呈明显线性相关($r = 0.924, P < 0.01$)。ROC 得出血清胱抑素 C 最佳截断值为 1.832 mg/L, 血清肌酐最佳截断值为 123.5 $\mu\text{mol/L}$, 血清胱抑素 C 在急性肾损伤诊断中准确性、阳性预测值、阴性预测值均较血清肌酐高($P < 0.01$)。急性肾损伤 1 期患者血清胱抑素 C 灵敏度(89.5%)明显高于血清肌酐灵敏度(57.9%)($P < 0.05$), 急性肾损伤 2、3 期患者间灵敏度比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论: 重症患者血清胱抑素 C 可作为急性肾损伤肾小球滤过率的内源性标志物, 对急性肾损伤患者早期诊断有重要作用。

[关键词] 急性肾损伤; 血清胱抑素 C; 肾小球滤过率; 早期诊断

中图分类号: R692 文献标志码: A 文章编号: 1674-3474(2011)07-0653-03

Value of serum cystatin C to the early diagnosis of acute kidney injury in critical patients

LI Ke peng¹⁾, WANG Hai bo¹⁾, LU Shi qi²⁾

1) Department of Intensive Care Medicine, Weifang People's Hospital, Weifang 261041, China; 2) Department of Emergence, the First Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou 215000, China

[Abstract] Objective To study the value of cystatin C to the early diagnosis of acute kidney injury in the critical patients. **Methods** A total of 46 critical patients with acute kidney injury (observation group) and 71 healthy controls (control group) were measured the serum creatinine with enzymic method, were detected cystatin C with ELISA and were estimated glomerular filtration rate with Cockcroft Gault equation. The diagnostic value of cystatin C was calculated with ROC. All data were analyzed by using of statistical software of SPSS13.0. **Results** In the observation group, there were 19, 11 and 16 patients in stages 1, 2 and 3 of acute kidney injury. In patients with acute kidney injury, serum cystatin C was significantly higher in the observation group than that in control group ($P < 0.01$). Serum cystatin C was linearly correlated with serum creatinine ($r = 0.877, P < 0.01$), and (cystatin C)⁻¹ was linearly correlated with estimated glomerular filtration rate ($r = 0.924, P < 0.01$). The cutoff of cystatin C was 1.832 mg/L and serum creatinine was 123.5 $\mu\text{mol/L}$. The accuracy as well as the positive and negative predictive values of cystatin C were higher than those of serum creatinine in diagnosing acute kidney injury ($P < 0.01$). The sensitivity of cystatin C (89.5%) was obviously higher than that of serum creatinine (57.9%) in stage 1 patients ($P < 0.05$). There were no significant differences in the sensitivities between stage 2 and stage 3 patients ($P > 0.05$). **Conclusion** Serum cystatin C can be one of the endogenous markers for glomerular filtration rate in the critical patients with acute kidney injury, and it can show acute kidney injury much earlier than serum creatinine.

[Key words] Acute kidney injury; serum cystatin C; glomerular filtration rate; early diagnosis

危重症患者是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的高发人群,多数可发展到严重肾损伤,合并严重肾损伤的危重症患者病死率较未并发肾损伤者病死率明显增加^[1,2]。早期发现肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降,及时去除引起肾损伤病因,对危重症患者预后有重要意义。在慢性肾脏疾病中,血清胱抑素C作为GFR的标志物,较血清肌酐更敏感、准确,本研究探讨血清胱抑素C对危重症合并AKI患者的早期诊断价值,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008年2—9月苏州大学附属第一医院EICU的危重症合并AKI患者46例(观察组),男36例,女10例;年龄16~83(56±18)岁。AKI病因:严重感染和/或感染性休克22例,失血引起低血容量休克2例,多发伤5例,中毒4例,恶性肿瘤2例,心肺复苏后3例,急性胰腺炎2例,外伤1例,脑血管意外2例,过敏性休克1例,心包积液1例,支气管哮喘1例。入选标准:参照文献[1],以患者死亡或转出监护室或开始肾脏替代治疗为观察终点。AKI分期标准^[1]:1期为血肌酐升高≥26.4 μmol/L或超过基础值的150%~200%,尿量<0.5 mL/(kg·h),持续时间>6 h;2期为血肌酐超过基础值的>200%~300%,尿量<0.5 mL/(kg·h),持续>12 h;3期为血肌酐超过基础值的>300%或≥354 μmol/L,无尿>12 h或少尿(<0.3 mL/(kg·h))持续时间>24 h。排除标准:(1)慢性肾脏病基础上发生的急性肾损伤;(2)患者本科治疗时间<24 h者;(3)甲状腺功能亢进或减低者;(4)全身水肿及严重肥胖患者。选择同期健康体检者71例为对照组,男55例,女16例,年龄20~79(54±17)岁。2组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 患者入院第2天晨8:00前抽取静脉血1.5 mL,测血清肌酐为基线资料。连续观察尿量、肾功能指标,每日留取静脉血3 mL置于真空采血管中,0.5 h内,离心半径15 cm,3 000 r/min离心10 min,留取1 mL血清,置-70℃冰箱保存,集中用于血清胱抑素C、肌酐测定,直至患者出院、转科、行肾脏替代治疗或死亡,每日将剩余血清检测肌酐。

1.2.2 测定方法 采用酶法测定血清肌酐,酶联免疫吸附法测定血清胱抑素C。

1.2.3 GFR估计值(estimated GFR, eGFR) 采用Cockcroft-Gault公式计算, eGFR(男性) = 1.23 × (140 - 年龄(岁)) × 体质量(kg) / 肌酐(μmol/L); eGFR(女性) = 1.04 × (140 - 年龄(岁)) × 体质量

(kg) / 肌酐(μmol/L)。

1.3 统计学处理 应用SPSS 13.0软件进行统计分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较采用t检验;计数资料以百分率表示,采用 χ^2 检验;运用ROC寻找血清胱抑素C最佳截断值,评价血清胱抑素C诊断AKI的准确性、敏感性和特异性; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组肌酐和血清胱抑素C水平比较 观察组肌酐为(301±191) μmol/L,血清胱抑素C值为(2.67±0.90) mg/L,对照组肌酐为(90±30) μmol/L,血清胱抑素C为(1.46±0.21) mg/L,2组比较差异有统计学意义($P<0.01$)。

2.2 观察组AKI各分期肌酐、血清胱抑素C水平 根据ADQI/AKIN标准将观察组患者分为3期,分期越高,肌酐和血清胱抑素C水平越高,见表1。

表1 不同分期患者肌酐和血清胱抑素C水平 ($\bar{x} \pm s$)

分期	例数	c(肌酐)/(μmol/L)	ρ(血清胱抑素C)/(mg/L)
1期	19	139±57	1.96±0.42
2期	11	260±42	2.53±0.70
3期	16	523±144	3.63±0.49

2.3 观察组血清胱抑素C与肌酐、eGFR的相关性分析 观察组血清胱抑素C与肌酐成明显线性相关($r=0.877, P<0.01$),见图1。血清胱抑素C倒数与eGFR成明显线性相关($r=0.924, P<0.01$),回归方程 eGFR = -32.150 + 150.003 血清胱抑素C 倒数或血清胱抑素C 倒数 = 0.24 + 0.006 eGFR,见图2。

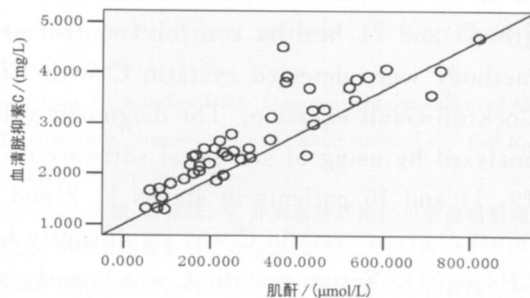


图1 肌酐与血清胱抑素C相关性散点图

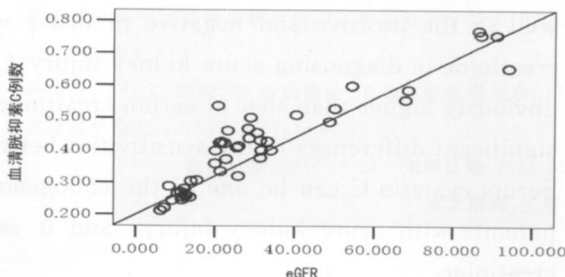


图2 血清胱抑素C倒数与eGFR的相关性散点图

2.4 血清胱抑素C在AKI诊断中价值 以eGFR ≤

60 mL/(min · 1.732) 作为 AKI 诊断标准, 由 ROC 得出血清胱抑素 C 最佳截断值为 1.832 mg/L, 肌酐最佳截断值为 123.5 μmol/L。以最佳截断值评价诊断效能, 二者诊断敏感性、特异性、准确性、阳性似然比、阴性似然比、阳性预测值、阴性预测值比较见表 2。根据求得的正常人群各项检测指标的参考值范围, 取其上限(血清胱抑素 C 1.7 mg/L, 肌酐 133 μmol/L) 比较患者血清中相应检测指标出现异常升高的比例(即诊断的灵敏度), AKI 第 1 期患者血清胱抑素 C 的灵敏度(89.5%) 明显优于肌酐灵敏度(57.9%) ($P < 0.05$), 而 AKI 第 2, 3 期患者二者灵敏度差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2 血清胱抑素、肌酐诊断效能比较

项目	血清胱抑素 C	肌酐
截断值	1.832 mg/L	123.500 μmol/L
准确性/%	88.700 ^a	82.000
敏感性/%	82.600	82.600
特异性/%	83.000	81.600
阳性似然比	11.700	4.510
阴性似然比	0.187	0.212
阳性预测值/%	88.400 ^a	74.500
阴性预测值/%	89.200 ^a	87.800

注: a 与肌酐比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

Bagshaw 等^[2] 研究结果显示, 1996—2005 年澳大利亚和新西兰的 20 个 ICU 内 AKI 的发病率为 5.2%, 病死率约 40%, 重症合并 AKI 患者病死率仅轻微下降, 故早期发现 AKI 并进行早期干预, 是改善患者预后的关键。近年大量用于早期诊断 AKI 的 GFR 标志物被发现^[3], 但仍处于动物研究阶段。血清胱抑素 C 为血清中分离出的一种新型半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一。编码胱抑素 C 基因被证实是一种管家基因, 所有有核细胞均以稳定速度生成低分子量蛋白质(13 000), 由于分子量小, 电荷中性, 可自由通过肾小球滤过膜, 并在近端肾小管重吸收和降解且不被肾小管分泌, 不再回到血液循环中去, 被认为是一种良好的 GFR 标志物。

在糖尿病肾病等慢性肾脏病诊断方面, 作为一种可准确反映 GFR 的指标, 血清胱抑素 C 诊断效能优于肌酐, 且对疾病预后具有指导意义^[4,5]。有学者^[6,7] 研究结果表明血清胱抑素 C 血中浓度除受 GFR 影响外, 几乎不受年龄、性别、体质量、肌肉、炎症、胆红素、溶血、三酰甘油等因素影响, 更适合内环境紊乱的重症 AKI 患者。但 Ferrannini 等^[8] 认为血清胱抑素 C 的诊断效能并不优于肌酐。

本研究结果显示, 观察组血清胱抑素 C 与肌酐水

平明显高于对照组, 血清胱抑素 C 与肌酐呈明显线性相关, 血清胱抑素 C 倒数与 eGFR 呈明显线性相关。提示血清胱抑素 C 是一种可应用于 AKI 患者评估 GFR 的指标。ROC 分析显示血清胱抑素 C 诊断 AKI 较肌酐的准确性、阳性预测值、阴性预测值高, 提示血清胱抑素 C 对重症患者 GFR 的评估总体优于血肌酐。本研究结果显示, AKI 第 1 期患者血清胱抑素 C 的灵敏度(89.5%) 明显优于肌酐灵敏度(57.9%), 而 AKI 第 2, 3 期患者差异无统计学意义; 提示血清胱抑素 C 在 GFR 轻度下降时, 其浓度在血中升高的时间较肌酐早, 上升速度可能较肌酐大。因此, AKI 患者血清胱抑素 C 比肌酐可更及时、早期反映 GFR 的下降。Rovakkers 等^[9] 研究认为无论作为诊断 AKI 的标志物, 还是对肾脏替代治疗的预测, 血清胱抑素 C 及尿胱抑素均无重要价值。研究结果^[9,10] 证实甲状腺素水平、水肿、肥胖对血清胱抑素 C 浓度有影响, 本研究排除了以上患者, 并选择操作较稳定的酶联免疫法测定血清胱抑素 C, 尽量避免测量偏倚。

4 参考文献

- [1] Molitoris B A, Levin A, Warnock D G, *et al.* Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative[J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3(8): 439-442.
- [2] Bagshaw S M, George C, Bellomo R. Changes in the incidence and outcome for early acute injury in a cohort of Australian intensive care units[J]. *Crit Care*, 2007, 11(3): 3-11.
- [3] Cruz D N, Goh C Y, Haase Fielitz A, *et al.* Early biomarkers of renal injury[J]. *Conquest Heart Fail*, 2010, 16(7): S25-31.
- [4] 宫浩, 刘晓静, 韩松淋, 等. 血清胱抑素 C 在糖尿病早期诊断中的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(12): 93F-932.
- [5] Peralta C A, Katz R, Sarnak M J. Cystatin C identifies chronic kidney disease patients at higher risk for complications[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(1): 147-155.
- [6] Finney H, Newman D J, Thakkar H, *et al.* Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children[J]. *Arch Dis Child*, 2000, 82(1): 71-75.
- [7] 陶琳, 刘冰, 邵凤民. 慢性肾脏病患者血清胱抑素 C 测定临床观察及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24(9): 862-864.
- [8] Ferrannini M, Vischini G, Di Daniele N, *et al.* Cystatin C: a promising misunderstood biomarker for the diagnosis of acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(12): 1008-1016.
- [9] Rovakkers A A, Korevaar J C, Van Suijlen J. Serum and urine cystatin are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(3): 493-501.
- [10] Wasen E, Isoaho R, Mattila K, *et al.* Serum cystatin C in the aged: relationships with health status[J]. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42(1): 36-43.

收稿日期: 2010-12-15 修回日期: 2011-04-15

(本文编辑: 王君秋)