

• 论 著 •

胱抑素 C 与狼疮肾炎病理分型的关系*

宋志伟, 冯磊光[△], 张兰萍, 王 丹, 周 敏

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科, 黑龙江 150001)

摘要:目的 探讨系统性红斑狼疮(SLE)患者胱抑素 C 检测的临床意义及其与不同病理类型狼疮肾炎(LN)的关系。方法 颗粒增强透射免疫比浊法测血清胱抑素 C 浓度,对 LN 患者做肾小球评分及肾小管间质评分。结果 III 型、IV 型、V 型 LN 患者的血清、尿胱抑素 C 浓度与健康对照组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。I 型、II 型患者的血清、尿胱抑素 C 浓度与健康对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。血胱抑素 C 与肾小球评分呈正相关($r = 0.741, P < 0.01$),尿胱抑素 C 与肾小管间质评分呈正相关($r = 0.810, P < 0.01$)。结论 胱抑素 C 能反映 SLE 患者肾小球和肾小管间质双重损害及损害程度,是 SLE 患者早期肾损害的敏感指标。胱抑素 C 与 LN 病理分型存在一定的关系,可能是反映不同病理类型 LN 肾损害程度差异的敏感指标。

关键词:狼疮肾炎; 病理学; 胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2011.02.015

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2011)02-0175-02

Correlation Between Cystatin c and Pathological Group in Lupus Nephritis*

Song Zhiwei, Feng Leiguang[△], Zhang Lanping, Wang Dan, Zhou Min

(Department of Clinical Medical Laboratory, The First Affiliated

Hospital of Harbin Medical University Harbin Heilongjiang 150001, China)

Abstract: Objective To explore the clinical significance of cystatin c and investigate the correlation between cystatin c and renal pathological changes in patients with systemic lupus erythematosus(SLE). Methods Serum cystatin c was measured by using an particle-enhanced turbidimetric immunoassay(PETIA). Urine cystatin c was measured by using an emulsion-enhanced turbidimetric immunoassay. There were renal glomerulus scores and renal tubulointerstitial scores for lupus nephritis. Results The differences between serum cystatin c concentration and urinary cystatin c concentration in class III, class IV, class V LN existed statistics significance compared to the control group($P < 0.01$). But there was no statistics significance in class I and class II LN compared to the control group($P > 0.05$). The levels of serum cystatin c was highly correlated with renal glomerulus scores($r = 0.741, P < 0.01$). A strong relationship existed between urinary cystatin c concentration and renal tubulointerstitial scores($r = 0.810, P < 0.01$). Conclusion The cystatin c reflects the severity of renal damage in SLE patients and may be a sensitive marker for early lupus nephritis. The measurement of cystatin c indicates that the difference in severity of renal damage exists among different classes of LN and cystatin c may be sensitive indicators.

Key words: lupus nephritis; pathology; cystatin C

系统性红斑狼疮(SLE)是一种多系统受损害的自身免疫性疾病,狼疮肾炎(lupus nephritis, LN)是其主要合并症,其所致肾功能衰竭为 SLE 患者最常见的死亡原因之一^[1]。对 LN 早期诊断、明确病理类型及病情轻重、合理治疗是改善 SLE 患者预后、降低病死率的关键环节。但目前判断 LN 病理类型仍采用肾穿刺活检术,这给患者造成了极大的痛苦。寻找一个无创、简便的方法来评价 LN 患者肾脏病理变化和肾功能损害迫在眉睫。本研究检测了 SLE 患者血清和尿中胱抑素 C 的浓度,旨在阐明胱抑素 C 测定在 LN 早期诊断、判定 LN 肾脏损害程度方面的临床意义,探讨其与不同病理类型 LN 的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2008~2009 年在本院住院的 SLE 患者 60 例,男 15 例,女 45 例,年龄 18~56 岁,平均(31.2±8.2)岁。所有患者均符合 4 项或以上 1982 年美国风湿病学会(ARA) SLE 诊断标准,均有完整的肾脏病理检查资料,肾活检前未曾使用激素及免疫抑制剂治疗。对照组为本院体检中心的健康体检者 30 例,女 22 例,男 8 例,年龄 20~54 岁,平均(32.4±6.6)岁。

1.2 方法 (1)血清胱抑素 C 的测定:颗粒增强透射免疫比浊法于 OLYMPUS5400 全自动生化分析仪检测,试剂由上海景源医疗器械有限公司提供。(2)尿胱抑素 C 的测定:取新鲜尿液,用乳胶增强免疫比浊法测定尿胱抑素 C 浓度,试剂由上海景源医疗器械有限公司提供。(3)肾脏组织学检查:全部 SLE 患者肾脏活体组织切片均进行光镜、免疫荧光及电镜检查。按国际肾脏病学联合会联合肾脏病理学会(ISN/RPS)病理分型 2003 年 LN 分型标准分为:I 型(微小系膜性 LN),II 型(系膜增生性 LN),III 型(局灶性 LN),IV 型(弥漫性 LN),V 型(膜性 LN),VI 型(晚期的硬化性 LN)^[2]。

1.3 肾脏病理损害评分标准 (1)肾小球评分。①系膜细胞增殖:按无、轻、中、重度增殖分别计 0、1、2、3 分。②基质增宽:正常计 0 分;轻度变化毛细血管祥无明显影响计 1 分;中度变化呈弥漫性增宽,50%以下毛细血管祥狭窄闭锁计 2 分;重度变化呈弥漫性增宽,50%以上毛细血管祥狭窄闭锁计 3 分。③硬化改变:正常计 0 分;局灶节段分布,30%以下肾小球硬化计 1 分;30%~60%肾小球硬化计 2 分;60%以上肾小球硬化计 3 分。④新月体形成:正常计 0 分;25%以下呈局灶节段分布计

* 基金项目:黑龙江省卫生厅科研课题(2007-251),哈尔滨医科大学附属第一医院科研基金(2007101)。△ 通讯作者, E-mail: leiguang-feng@163.com。

1 分;30%~50%呈弥漫性节段分布计 2 分;50%以上呈弥漫灶性分布计 3 分。(2)肾小管间质评分。按 4 个指标:肾小管变性、坏死;肾小管萎缩;间质炎症细胞浸润;间质纤维化。根据病变的范围及严重程度,按无、轻度(<25%)、中度(25%~50%)、重度(>50%)分别计为 0、1、2、3 分。

1.4 统计学处理 采用 SPSS12.0 统计分析软件进行数据分析计算,所有数据均以($\bar{x} \pm s$)表示。不同肾病理评分、胱抑素 C 水平的差异经正态性检验和方差齐性检验。根据方差齐性检验结果,组间比较用独立样本 SNK-*q* 检验,方差不齐者用 Kruskal-Wallis *H* 检验。相关性检验采用 Spearman 等级相关分析。

2 结 果

2.1 LN 组病理分型分布及病理评分 见表 1。

2.2 LN 组各病理类型与对照组胱抑素 C 浓度比较 见表 2。由于 VI 型例数太少,故将 VI 型去除,只在 I~V 型之间进行统计学分析。不同病理类型 LN,其血清胱抑素 C 浓度及尿胱抑素 C 浓度有区别,由高到低依次为 IV 型、III 型(V 型)、II 型。胱抑素 C 浓度随病理评分增高而浓度增加,且 III 型、IV 型、V 型 LN 患者的血清和尿中胱抑素 C 浓度与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。I 型、II 型的血清和尿中胱抑素 C 浓度与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 胱抑素 C 水平与肾病理评分的相关性分析 肾小球病理评分与胱抑素 C 水平的关系:血清胱抑素 C 水平与肾小球病理评分($r = 0.741, P = 0.000$)呈正相关,相关性具有统计学意义;尿胱抑素 C 与肾小球病理评分($r = 0.628, P = 0.003$)呈正相关,相关性具有统计学意义。肾小管病理评分与胱抑素 C 水平的关系:血清胱抑素 C 水平与肾小管病理评分($r = 0.723, P = 0.000$)呈正相关,相关性具有统计学意义。尿胱抑素 C 与肾小管病理评分($r = 0.810, P = 0.000$)呈正相关,相关性具有统计学意义。

表 1 LN 患者病理类型分布及病理评分

| 病理类型 | <i>n</i> | 肾小球评分 | 肾小管评分 |
|-------|----------|---------|---------|
| I 型 | 10 | 1.0±0.8 | 1.0±0.0 |
| II 型 | 15 | 1.0±0.2 | 1.0±0.7 |
| III 型 | 15 | 2.4±0.8 | 1.7±1.3 |
| IV 型 | 12 | 3.0±0.5 | 3.7±0.6 |
| V 型 | 8 | 2.5±0.6 | 1.8±1.1 |

表 2 LN 患者不同病理类型和对照组胱抑素 C 浓度比较

| 组别 | <i>n</i> | 血胱抑素 C(mg/L) | 尿胱抑素 C(mg/L) |
|----------|----------|--------------|--------------|
| 健康对照组 | 30 | 0.95±0.21 | 0.12±0.11 |
| I 型 LN | 105 | 0.81±0.12 | 0.16±0.10 |
| II 型 LN | 15 | 0.97±0.19 | 0.18±0.11 |
| III 型 LN | 15 | 1.11±0.26*# | 1.14±1.10* |
| IV 型 LN | 12 | 1.47±0.27* | 2.21±1.40* |
| V 型 LN | 8 | 1.20±0.32*# | 1.32±1.14* |

注:与健康对照组比较,* $P < 0.01$;与 I 型、II 型比较,* $P < 0.01$,# $P < 0.05$ 。

3 讨 论

LN 主要由自身抗体复合物沉积在肾小球和肾小管间质所致,属免疫复合物型肾小球肾炎。抗原抗体复合物沉积或抗体结合于肾小球滤过膜导致了肾小球病变,并常可累及或伴随肾小管间质的损害。而肾小管间质病变通过管球反馈机制能进一步加重肾小球的损伤,从而引起肾小球及肾小管的双重损

害。如能早期发现这些肾损害,通过大剂量激素治疗,可逆转病情,反之,如 SLE 患者已出现肾小球硬化等系列症状时,则逆转困难,甚至无法逆转。故了解 LN 患者的病理类型,对病情的治疗和预后的判断具有非常重要的意义。一些外源性指标,如菊粉、inlaCgol、⁵¹Cr-EDTA 等,被认为是反映肾小球滤过率的金指标,但测定较难,操作繁琐,易受性别、年龄和体表面积等诸多因素的影响,尤其不能满足对危急患者的即时检测,使其应用受到限制。近年来,相继有国内外学者发现 1 个新指标—胱抑素 C。它由有核细胞以恒定的速率产生,相对分子质量小,能自由通过肾小球滤过膜,并在近曲小管几乎完全被重吸收,不再重新回到血液循环中,而且肾小管也不分泌胱抑素 C^[3-4]。研究表明,胱抑素 C 是内源性物质,其浓度不受炎症反应、肌肉量、发热、年龄或性别等因素的影响^[5]。大量研究显示,血清胱抑素 C 作为肾清除率的指标优于血清肌酐^[6]。胱抑素 C 的肾清除率与核素⁵¹Cr-EDTA 或^{99m}Tc-DTPA 清除率基本相同。因此,胱抑素 C 是理想的肾小球滤过率的内源性指标^[7],已被用于各种亚临床及临床肾病的诊断^[8],但将其应用于 LN 的研究国内少有报道。

本研究从肾小球病理评分和肾小管间质病理评分入手。结果可以看出 I 型、II 型肾病理评分低,说明肾组织受损较轻,这时胱抑素 C 水平变化不大,与健康对照组比较差异无统计学意义。随着肾损害程度的加深,III 型(局灶性 LN)胱抑素 C 水平开始增高,与 I 型、II 型比较差异有统计学意义。而以 IV 型(弥漫性 LN)血清、尿中胱抑素 C 水平最高。这表明胱抑素 C 水平可反映肾脏病理变化的严重程度。这与肾小球增生、硬化程度和肾间质病变程度有关。与游运辉等^[9]研究结果肾功能不全发生率在 IV 型最高一致。而 V 型(膜性 LN)伴有球形或节段性的颗粒状的上皮下免疫复合物的沉积,肾功能损害较 IV 型(弥漫性 LN)轻。从表 2 中可以看出尿胱抑素 C 与血清胱抑素 C 具有相同特点,尤其与肾小管间质病变程度有较高的相关性。上述结果提示血清、尿胱抑素 C 浓度在不同肾病状态下的变化情况是不一致的。考虑可能的原因为肾小球系膜细胞、基质增生、基底膜变性和近端肾小管变性、坏死萎缩及肾间质炎症细胞浸润、纤维化等导致血清胱抑素 C 滤过障碍、尿胱抑素 C 重吸收受阻,而使二者均呈增高趋势。

在胱抑素 C 与肾病理评分相关性分析中可以看出,血清、尿胱抑素 C 水平均能很好地反映 LN 病理变化,血清胱抑素 C 水平侧重反映肾小球损伤程度,尿胱抑素 C 水平侧重反映肾小管间质损伤程度。这与 Vaidya 等^[10]、Conti 等^[11]认为尿胱抑素 C 是反映肾小管损伤的敏感指标相一致。故临床上可对暂不愿做肾穿刺活检术或有禁忌证的患者做血清、尿胱抑素 C 测定,便可大致了解 LN 病变的严重程度,为 LN 患者治疗和判断预后提供有价值的参考指标。

本研究表明,LN 患者肾病理类型不同,胱抑素 C 浓度存在差异。胱抑素 C 能反映 SLE 患者肾小球和肾小管间质双重损害及损害程度,是 LN 患者早期肾损害的敏感指标。

参考文献

[1] Mok CC. Prognostic factors in lupus nephritis[J]. *Lupus*, 2005, 14 (1):39-44.
 [2] 金鸥阳,孙凌云. 狼疮肾炎病理学分型进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2007, 11(3):185-188.
 [3] 杨义明. 胱抑素 C 临床应用进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30 (9):874-875.
 (下转第 178 页)

表 1 HURI、NHURI 组及 HC 组血清心肌酶检测结果 (U/L)

| 组别 | n | AST | LDH | CK | CK-MB | α-HBD |
|--------|-----|---------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------------|----------------------------|
| RURI 组 | 98 | 54.5 ± 11.4* ^Δ | 288.5 ± 24.6* ^Δ | 260.3 ± 18.4* ^Δ | 45.8 ± 8.4* ^Δ | 220.5 ± 14.5* ^Δ |
| CURI 组 | 226 | 30.4 ± 10.2 [#] | 210.5 ± 20.4 [#] | 165.4 ± 15.7 [#] | 25.2 ± 7.3 [#] | 156.8 ± 10.2 [#] |
| HC 组 | 50 | 28.3 ± 8.4 | 195.5 ± 18.8 | 155.5 ± 16.2 | 20.4 ± 6.8 | 148.7 ± 10.7 |

注:与 CURI 组比较,* P<0.05;与 HC 组比较,# P>0.05,Δ P<0.05。

表 2 HURI 组与 NHURI 组检测结果 (U/L)

| 组别 | n | AST | LDH | CK | CK-MB | α-HBD |
|-------|-----|---------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
| HURI | 172 | 172.5 ± 11.4* | 388.5 ± 34.7* | 320.3 ± 17.3* | 55.7 ± 10.1* | 287.4 ± 17.6* |
| NHURI | 152 | 28.4 ± 8.2 | 240.5 ± 18.3 | 185.1 ± 11.4 | 20.4 ± 8.5 | 166.8 ± 9.5 |

注:与 NHURI 组比较,* P<0.05。

3 讨 论

随着检测方法不断更新,检测数据越来越准确,对亚临床心肌炎的认识也越来越明确。亚临床心肌炎起病隐匿,易被临床医生忽视,以至迁延不愈。究其病因,多数学者认为是早期病毒感染引起上呼吸道炎性反应,进而引起心肌细胞损伤,导致心肌炎。儿童 URI 病原体多为甲型或乙型流感病毒、呼吸道合胞病毒、腺型病毒及副流感病毒等,由病毒产生的各种毒素及相关炎性因子、氧自由基等代谢产物都可导致心肌细胞受损。研究发现,我国罹患心肌炎儿童呈增加的趋势^[3]。

诊断心肌炎的重要方法是判断有无心肌细胞损伤,而心肌酶改变是判断有无心肌损伤的重要依据之一^[4-10]。由于酶在体内分布广泛,不同酶对不同组织具有一定特异性。因此,心肌特异性较低的酶一过性增高,并不一定提示心肌损伤或心肌炎。CK-MB 几乎仅存在于心肌细胞中,心肌以外的组织含量甚微,是一种反映心肌损伤的特异性酶,α-HBD 也主要存在于心肌细胞内,当心肌细胞受损时,两者均被异常释放入血液中。CK-MB 及 α-HBD 对心肌细胞损伤具有特异性的诊断意义,其诊断心肌炎的临床价值已被广泛认可。

本研究结果显示,HURI 患儿血清心肌酶高于 NHURI 患儿,RURI 患儿高于 CURI 患儿,提示 HRUI 与 RURI 患儿心肌细胞均受到不同程度损伤。其可能的原因在于 HURI 患儿处于高代谢状态,心率加快,导致心肌细胞耗氧量增加,由此产生的各种炎性因子、氧自由基也相应增加;RURI 患儿可能由于免疫细胞功能障碍,受感染后通过自身免疫反应或者病毒直接损害心肌细胞造成心肌细胞受损程度加重^[11]。结合相关临床资料,笔者发现绝大部分病例均无明显临床症状;但胸部 X 片及心电图检查显示,49 例 HURI 患儿在有病毒感染的前提下,虽然没有临床心脏受损的直接证据,但却出现了不同程度的心电图异常及 CK-MB、α-HBD 等活力升高,且无其他

相关病因,故诊断为亚临床心肌炎或疑似心肌炎,发病率约为 14.8%(48/324)。而 CURI 及 NHURI 患儿中,无诊断为心肌炎或亚临床心肌炎的病例。因此,URI 并发高热及 RURI 患儿常规检测心肌酶,对及时诊断亚临床心肌炎有重要意义。

参考文献

- [1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2002:1167-168.
- [2] 叶应妩,王毓三,申子瑜,等. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:东南大学出版社,2006:412-447.
- [3] 李家宜. 注意在儿童时期预防成人脑血管病[J]. 中华儿科杂志, 1994,32(3):137-138.
- [4] 张乾忠,吴铁吉,马沛然,等. 小儿心血管疾病的诊断与鉴别诊断 [J]. 中国实用儿科杂志,2000,15(5):262-275.
- [5] 彭健,周远茜,江秀清,等. 心肌肌钙蛋白 I 及心肌酶谱检测用于小儿肺炎的意义——附 62 例报告[J]. 新医学,2008,39(2):100.
- [6] 张桂华. 152 例肺炎患儿血清心肌酶谱检测观察[J]. 首都医药, 2010,16(10):26-27.
- [7] 李满平,罗永姣. 小儿肺炎心肌酶谱变化及临床意义[J]. 医学理论与实践,2002,15(2):144-145.
- [8] 林铁华,洪益云,李丽华,等. 小儿肺炎心肌酶谱变化的临床分析 [J]. 临床医学,2010,30(3):89-90.
- [9] 吴立群,余静. 小儿重症肺炎血清心肌酶谱的检测及其临床意义 [J]. 中国实用医刊,2009,36(24):49-50.
- [10] 张亚男,黄景霞. 90 例热性惊厥患儿血清心肌酶谱检测的临床意义 [J]. 贵阳医学院学报,2009,35(1):77-78.
- [11] 唐勇,孟中影. 心肌酶谱测定在上呼吸道感染患者中的临床应用 [J]. 中国医刊,2009,44(7):37.

(收稿日期:2010-07-01)

(上接第 176 页)

- [4] Tarif N, Alwakeel JS, Mitwalli AH, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in patients with acute renal failure[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2008, 19(6):918-923.
- [5] Devarajan P, Williams LM. Proteomics for biomarker discovery in acute kidney injury[J]. Semin Nephrol, 2007, 27(6):637-651.
- [6] Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3 418 individuals with CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3):395-406.
- [7] Wakeel JS, Hammad D, Memon NA, et al. Serum cystatin C: a surrogate marker for the characteristics of peritoneal membrane in dialysis patients[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2009, 20(2):227-231.

- [8] 姚锦绣,梁红峰,苏勇. 血清胱抑素 C 的测定在肾脏疾病中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 3(9):912-915.
- [9] 游运辉,左晓霞,尹红玲. 71 例狼疮性肾炎的病理与临床分析[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(5):626-630.
- [10] Vaidya VS, Waikar SS, Ferguson MA, et al. Biomarkers for sensitive and specific detection of acute kidney injury in humans[J]. Clin Transl Sci, 2008, 1(3):200-208.
- [11] Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a specific marker of tubular dysfunction[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(3):288-291.

(收稿日期:2010-06-21)