

• 临床检验研究论著 •

改良 MDRD 公式、血清肌酐、胱抑素 C、 β_2 微球蛋白及甲状旁腺素在慢性肾病早期诊断中的临床应用

李萍, 冷峰, 徐维家

(大连市中心医院检验科, 辽宁大连 116033)

摘要:目的 采用添加了我国种族系数的适合中国人的 MDRD 方程估算的肾小球滤过率(eGFR)对慢性肾病(CKD)的分期,用于比较慢性肾病各期血清肌酐(Scr)、胱抑素 C(Cystatin C)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)及甲状旁腺素(PTH)的灵敏度,研究其在慢性肾病早期诊断中的意义。方法 血清肌酐采用酶法检测;eGFR 主要基于 Scr 及年龄而采用了添加了我国种族系数的适合于中国人的简化的 MDRD 方程计算;血清 Cystatin C 采用免疫比浊法检测; β_2 -MG 和 PTH 采用化学发光法检测。将测定的结果用统计学进行分析讨论。结果 (1)血清 Scr、血清 Cystatin C、PTH 及 β_2 -MG 值均随 CKD 病程的进展而呈增高的趋势。(2)在 eGFR \geq 90 mL/min 与 60~89 mL/min 这两期内,几项指标中 β_2 -MG 的灵敏度的最高分别为 40.1% 和 70%,而这两期指标联合应用后所得的灵敏度分别为 45.5%、80%。结论 血清 Scr、Cystatin C、 β_2 -MG、PTH 的值均随着 CKD 的分期呈现上升的趋势,对肾脏功能损伤的诊断均具有一定的意义,其中血清 β_2 -MG 较血清 Scr、Cystatin C、PTH 更能准确的反映出肾脏受损的程度,尤其是对肾功能损伤的早期诊断更敏感。联合这几项指标后会提高慢性肾病的早期诊断的灵敏度。

关键词:慢性肾脏疾病; 肾小球滤过率; 血清肌酐; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂; β_2 微球蛋白; 甲状旁腺素

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2013.22.032

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2013)22-3013-02

Clinical application of Chinese MDRD, serum creatinine, cystatin C, beta 2 microglobulin and parathyroid hormone in the diagnosis of early chronic kidney disease

Li Ping, Leng Feng, Xu Weijia

(Department of Clinical Laboratory, Dalian Municipal Central Hospital, Dalian, Liaoning 116033, China)

Abstract: Objective To use added our country race coefficient for Chinese MDRD equation estimated glomerular filtration rate (eGFR) for chronic kidney disease (CKD) staging, used to compare each stage chronic kidney disease serum creatinine (Scr), these inhibitory element C (Cystatin C), beta 2 microglobulin (beta 2-MG) and parathyroid hormone (PTH) sensitivity, researching in the early diagnosis of chronic kidney disease significance. **Methods** Serum creatinine using enzymatic detection; EGFR mainly based on the Scr and age and use the added our country race coefficient suitable for Chinese simplified MDRD equation calculation; Serum Cystatin C using immune turbidimetric method detection; Beta 2-MG and PTH using chemiluminescence detection. Will the result with the measurement with statistical analysis discussion. **Results** (1) With the progression of chronic kidney disease (CKD), the serum Scr, Cystatin C, beta 2-MG and PTH show a rising trend. (2) During the two period of eGFR \geq 90 mL/min and 60-89 mL/min, the highest sensitivity of beta 2-MG in several indexes are 40.1% and 70%, however, the sensitivity of Combination of detections of both them are 45.5% and 80%. **Conclusion** The serum Scr and Cystatin C, beta 2-MG, PTH value are with CKD stage showed a rising trend of renal function injury diagnosis are meaningful, including serum beta 2-MG a serum Scr and Cystatin C, PTH can more accurately reflect the extent of the kidney, especially of renal damage in the early diagnosis of more sensitive. Combination of this a few indicators will improve the early diagnosis of chronic kidney disease of sensitivity.

Key words: chronic kidney disease; glomerular filtration rate; serum creatinine; cysteine proteinase inhibitors; beta 2 microglobulin; parathyroid hormone

各种原因引起的慢性肾脏结构和功能障碍,包括肾小球滤过率(GFR)正常和不正常的病理损伤、血液或尿液成分异常,及影像学检查异常或不明原因的 GFR 下降(GFR $<$ 60 mL/min)超过 3 个月,称为慢性肾脏疾病(CKD)^[1]。由于其发病率高、病死率高、知晓率低等特点,对慢性肾病的早期诊断是预防和治疗该病的关键^[2]。血清肌酐(Scr)测定是目前临床上应用最多的评价肾小球滤过率的指标。 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)分子质量小能自由通过肾小球滤过膜,是肾小球滤过功能的较好检测指标,其对慢性肾病的诊断价值甚至要优于 Scr。近年来,研究表明胱抑素 C(Cystatin C)在肾小球滤过率检测方面也有较好的特异性和敏感性,甚至在血肌酐处于参考范围低限时,Cystatin C 就会有所改变,是最近几年研究发现的较为理想 GFR 的内源性指标。甲状旁腺素(PTH)是调节外周循环

中细胞外的 Ca^{2+} 浓度的主要激素,在慢性肾病患者的肾功能受损时过多的 PTH 会累及更多器官的损伤,故 PTH 对早期诊断慢性肾病有一定的意义。2006 年,中国评估肾小球滤过率课题协作组,在美国肾脏基金会制定的慢性肾脏病临床实践指南(K-DOQI)的建议使用估算法测定 GFR(eGFR),简化的肾病膳食改良实验(MDRD)基础上添加我国种族的系数研究出适合中国人的 MDRD 方程^[3]。现应用 eGFR,对 Cystatin C、 β_2 -MG 及 PTH 这几项指标在 CKD 各期中的灵敏度进行比较,目的在于研究该指标在慢性肾病患者的肾脏功能中的评价及联合这几项指标后检测对早期慢性肾病诊断的意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 此次研究随机选取 2012 年 8~12 月大连市中心医院住院的慢性肾病患者共 200 例,其中男 102 例,女 98

例,其平均年龄为(59.56±15.9 岁,CKD 根据 eGFR 分期及症状见表 1。

表 1 CKD 分期

分期	GFR[mL·(min·1.73 m ²) ⁻¹]
I 期	已有肾损害,GFR 正常;GFR≥90
II 期	有肾损害证据,GFR 轻度异常;GFR 60~89
III 期	GFR 中度异常;GFR30~59
IV 期	GFR 重度异常;GFR 15~29
VI 期	肾衰竭,GFR<15

1.2 标本收集和处理 取患者静脉血 2~4 mL 无抗凝,在 KDC-2046 低速冷冻离心机中,3 500 r/min 离心 5 min 分离血清及时检测。

1.3 检测方法 Scr 和 Cystatin C 的检测用的是 SIEMENS ADVIA 2400 全自动生化分析仪。 β_2 -MG 在 IMMULITE 2000 分析仪上用化学发光法进行检测。PTH 采用化学发光

技术的免疫测定法在 SIEMENS CENTAUR XP 全自动化学发光免疫分析仪检测分析。

1.4 统计学处理 运用 SPSS 12.0 统计软件进行分析,计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 来表示,采用方差分析的方法对不同组间均值进行比较, $P<0.05$ 为差异有统计学意义;采用 χ^2 检验比较灵敏度, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 CKD 患者各期 Scr、Cystatin C、PTH 及 β_2 -MG 值比较 见表 2。Scr、Cystatin C 这两项指标的平均水平在各期间的差异均有统计学的意义($P<0.05$)。 β_2 -MG 在 eGFR≥90 mL/min 与 60~89 mL/min 时的值无统计学意义($P>0.05$)。PTH 的前四期之间的平均水平比较没有统计学意义。从表 2 中看出 Scr、Cystatin C、PTH 及 β_2 -MG 值均随 CKD 病程的进展而呈增高的趋势。

2.2 灵敏度比较 不同分期内 Scr、Cystatin C、PTH 及 β_2 -MG 的灵敏度及联合这几项指标后所得的灵敏度,见表 3。

表 2 CKD 各期 Scr、Cystatin C、PTH 及 β_2 -MG 值水平间比较($\bar{x}\pm s$,范围)

eGFR(mL/min)	n	Scr(μ mol/L)	Cystatin C (mg/L)	β_2 -MG(mg/L)	PTH(pg/mL)
≥90	44	66.36±13.27(39.00~99.00)	1.05±0.36(0.44~2.10)	2 233±932.5(1 232~3 841)	27.5±8.32(-26.1~19.5)
60~89	20	104.2±11.9(89.0~130.0)	1.66±0.31(1.29~2.41)	2 914.6±618(2 155~3 993)	56.0±31.7(34.5~92.4)
30~59	20	263.7±17.6(120.0~184.0)	2.95±1.61(1.79~7.15)	5 486.4±278.1(3 003.0~10 245.0)	108.3±64.0(46.0~211.0)
15~29	36	328.3±81.8(177.0~486.0)	4.66±1.61(2.85~9.12)	13 410±670.4(7 639~20 000)	121.7±101.8(46.8~444.0)
<15	80	676.3±264.2(375.0~1 552.0)	5.49±1.34(3.40~9.30)	17 894.1±901(11 385~28 000)	302.3±274.8(18.3~936.0)

表 3 CKD 各期内 Scr、Cystatin C、PTH 及 β_2 -MG 灵敏度比较(%)

eGFR (mL/min)	n	Scr	Cystatin C	β_2 -MG	PTH	Scr/Cys C/ β_2 -MG/PTH
≥90	44	0	11.3	40.1	0	45.5
60~89	20	10	45	70	20	80
30~59	20	85	100	100	55	100
15~29	36	100	100	100	61.1	100
<15	80	100	100	100	95	100

2.3 同一 eGFR 分期的各项灵敏度比较 见表 4。

表 4 同一 eGFR 分期的各项灵敏度比较

项目	Scr (10%)	Cystatin C (45%)	β_2 -MG (70%)	PTH (20%)
Scr	—	$P<0.05$	$P<0.01$	$P>0.05$
Cystatin C	$P<0.05$	—	$P>0.05$	$P>0.05$
β_2 -MG	$P<0.01$	$P>0.05$	—	$P<0.01$
PTH	$P>0.05$	$P>0.05$	$P<0.01$	—

—:无数据。

3 讨 论

近年来,慢性肾病的患病率逐年增加。据统计,约有 10%~30% 的患者首次到医院就诊时就已经被诊断为 CKD^[4],可见慢性肾病早期的筛查诊断尤为重要。本实验中,以血清肌酐和年龄用适合中国人的 MDRD 方程估算的 eGFR 对 200 例慢性肾病的患者进行分期,可见肾衰患者居多,而早期诊断出慢性肾病而治疗者相对较少。如何早期筛查出慢性肾病是当前的关键问题。临床上大多用 eGFR 来判断肾功。

eGFR 是指肾脏在单位时间内清除血浆中某种物质的能力。而反映 GFR 测定的内源性物质中最为常见的就是 Scr。Scr 水平又会受到检测者的年龄或其体重等因素的影响且其灵敏度不高。Cyslatin C、 β_2 -MG 是最近几年研究发现的较为理想指标^[5]。Cystatin C 的肾小球滤过率不受常用药物的影响, β_2 -MG 更是诊断近曲小管病变的灵敏方法。经统计学分析,Scr 与 Cystatin C、 β_2 -MG 异常率的比值均有统计学意义($P<0.05$)。由此可见,Scr 不如 Cystatin C、 β_2 -MG 在肾病的更早期出现异常,灵敏度不如 Cystatin C 和 β_2 -MG。本实验中的 eGFR 的值是根据 Scr 值来计算的,从结果可以看出,当 eGFR>60 mL/min 时,Scr 水平基本正常,而 Cystatin C 和 β_2 -MG 平已有显著的增高,故这部分 eGFR 值会偏低。对于这部分的慢性肾病患者,尤其是那些肌肉萎缩的老年慢性肾病的患者,其 GFR 应该增加 Cystatin C 和 β_2 -MG 测定而不能只根据 Scr 计算得来的 eGFR 来估算。

甲状旁腺会分泌 PTH 是调节外周循环中细胞外的 Ca²⁺ 浓度的主要激素,在慢性肾病患者的肾功能受损时,肾实质减少,会引起钙磷代谢的紊乱,进而引起 PTH 的升高,而过多的 PTH 又会累及更多器官的损伤。故 PTH 对早期诊断慢性肾功有一定的意义。根据本实验可以看出,Scr、Cystatin C、PTH 及 β_2 -MG 随 CKD 的分期的走向均呈现上升的趋势,由此可以得出肾功能的改变对这几项指标值的变化是有一定的影响的。而 PTH 在早期肾功能损伤时,变化不如其他几项指标明显。

当 eGFR 在 30~59 mL/min, Scr、Cystatin C、 β_2 -MG 及 PTH 的灵敏度均有明显的增高,各项指标灵敏度均大于 50%,其中 Cystatin C 和 β_2 -MG 灵敏度已达到了 100%。有研究表明 eGFR<60 mL/min 时 CKD 恶化的(下转第 3016 页)

0.73)mmol/L、(3.43±1.01)mmol/L、(1.18±0.36)mmol/L、(3.41±0.67)mmol/L、(6.91±1.13)mmol/L、(12.36±2.60)mg/L。对照组 TC、TG、HDL-C、LDL-C、FBG、ApoC3 含量分别为:(4.99±0.91)mmol/L、(1.32±0.64)mmol/L、(1.67±0.52)mmol/L、(2.61±0.79)mmol/L、(5.59±0.98)mmol/L、(7.83±0.79)mg/L。老年 MS 组血清 ApoC3、TC、TG、LDL-C 和 FBG 均高于对照组,而 HDL-C 含量低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 血清 ApoC3 水平与其他各指标的相关性分析 血清 ApoC3 水平与 TC、TG、HDL-C 均呈正相关(r 分别为 0.983、0.998、0.723, P 分别为 0.017、0.003、0.048);血清 ApoC3 水平与 LDL-C 呈负相关($r=-0.589, P=0.043$);血清 ApoC3 水平和 FBG 无明显相关性($r=0.152, P=0.373$)。

3 讨 论

以往的大量研究表明,MS 表现为肥胖、血糖异常、高血压以及血脂紊乱多个方面,其中血糖异常表现在胰岛素抵抗,血脂紊乱表现在体内组织器官的脂肪异常堆积,而脂肪异常堆积又加重了胰岛素抵抗^[6-7]。国内外的研究证实,除了饮食结构影响脂肪异常堆积外,体内组织器官脂肪含量受遗传背景的影响,异常脂质堆积造成组织器官的功能受损、结构改变^[8]。

ApoC3 基因位于第 11 号染色体,长约 3.1 kb,与 ApoA1/A4 形成一个基因家族。很多研究发现,ApoC3 可以和 HDL、LDL 以及 VLDL 结合,也可以调节肝酯酶和脂蛋白酶的活性,从而影响体内脂质的代谢。而在对 ApoC3 基因多态性分析研究中也发现 ApoC3 基因 T-455C 多态性位点与高脂血症相关,ApoC3 基因多态性 C482-T、C3238-G 和 3'-端非编码区 Sst I 位点均与体内 TG 的关系密切^[9-12]。虽然目前 ApoC3 与脂质代谢异常及心脑血管、肥胖等疾病的关系已有研究,但 ApoC3 在老年 MS 中的研究较少。

本研究检测到老年 MS 患者血清 ApoC3、TC、TG、LDL-C、FBG 均升高,而 HDL-C 含量降低。利用双变量分析方法分析,发现血清 ApoC3 水平与血清 TC、TG 和 HDL-C 呈正相关(r 分别为 0.983、0.998、0.723, $P<0.05$),与 LDL-C 呈负相关($r=-0.589, P<0.05$),而与 FBG 无明显相关性($r=0.152, P>0.05$)。说明 ApoC3 主要参与体内脂质代谢,而对糖代谢的影响不明显。

本研究结果提示 ApoC3 主要参与脂质代谢,与老年 MS

患者体内脂质代谢异常具有相关性,但其影响脂质代谢的具体机制需要更进一步的研究。

参考文献

- [1] 祝之明. 代谢综合征的临床特征与发病机制[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(1): 17-20.
- [2] Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Metabolic syndrome: focus on dyslipidemia[J]. Obesity, 2006, 14(Suppl 2): S41-49.
- [3] Zheng C, Khoo C, Furtado J, et al. Apolipoprotein C-III and the metabolic basis for hypertriglyceridemia and the dense low-density lipoprotein phenotype[J]. Circulation, 2010, 121(15): 1722-1734.
- [4] Sacks FM, Zheng C, Cohn JS. Complexities of plasma apolipoprotein C-III metabolism[J]. J Lipid Res, 2011, 52(6): 1067-1070.
- [5] 王瑾瑜. 载脂蛋白 C Ⅲ 与高甘油三酯血症[J]. 生理科学进展, 2010, 41(1): 37-39.
- [6] Jensen MD. Is visceral fat involved in the pathogenesis of the metabolic syndrome? Human model[J]. Obesity, 2006, 14(Suppl 2): 20S-24S.
- [7] Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, et al. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer[J]. Proc Nutr Soc, 2012, 71(1): 181-189.
- [8] Edwards KL, Hutter CM, Wan JY, et al. Genome-wide linkage scan for the metabolic syndrome: The GENNID study[J]. Obesity, 2008, 16(7): 1596-1601.
- [9] Ruixing Y, Yiyang L, Meng L, et al. Interactions of the apolipoprotein C-III 3238C>G polymorphism and alcohol consumption on serum triglyceride levels[J]. Lipids Health Dis, 2010, 9: 86.
- [10] Kozlitina J, Boerwinkle E, Cohen JC, et al. Dissociation between APOC3 variants, hepatic triglyceride content and insulin resistance[J]. Hepatology, 2011, 53(2): 467-474.
- [11] Song YY, Gong RR, Zhang Z, et al. A high-carbohydrate diet enhances the adverse effect of the S2 allele of APOC3 SstI polymorphism on the TG/HDL-C ratio only in young Chinese females[J]. Braz J Med Biol Res, 2011, 44(6): 524-530.
- [12] 钱净, 胡大春. 高脂血症患者 APOB/CⅢ/E 基因多态性交互作用的研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2010, 9(1): 13-15.

(收稿日期: 2013-07-08)

(上接第 3014 页)

危险性会逐渐增加^[6]。因此, eGFR<60 mL/min 是关键值, K/DOQJ 指南建议, CKD3 期的诊断对于控制疾病进展具有重要的意义^[7]。当 eGFR≤15 mL/min Scr、Cystatin C、β₂-MG 及 PTH 都有非常显著的升高, 可以看出肌酐、胱抑素 C、β₂ 微球蛋白、甲状旁腺素对慢性肾病的诊断均有意义。

由于慢性肾病的早期在临床上没有明显的症状, 很难做到早期的诊断, 一般到医院确诊时就已经是肾病的中晚期了, CKD 的早期诊断、监测和防治已成为人们关注的公共卫生事业。根据本实验可以得出, 采用多项指标的联合应用, 在慢性肾病的早期, 其灵敏度比单独测定的灵敏度有显著的提高, eGFR 在 60~89 mL/min 时, 联合应用的灵敏度就达到了 80%, 这大大提高对慢性肾病的早期筛查, 对慢性肾病的早期诊断有重要意义。

参考文献

- [1] 陆再英, 钟南山, 谢毅, 等. 内科学[M]. 7 版. 北京: 人民卫生出版

社, 2010: 549.

- [2] 高军, 张婧, 张静, 等. 尿肾功早期损害检测指标在慢性肾病诊断、监测中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(2): 108-110.
- [3] 全国 eGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏疾病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2008, 22(10): 589-595.
- [4] 李清华. 测定肾小球滤过率的灵敏指标——半胱氨酸酶抑制剂 C [J]. 检验医学, 2004, 19(1): 77-79.
- [5] 沈清, 甘华. 一种新的反映肾小球滤过功能的指标: Cystatin C [J]. 国外医学: 泌尿系统分期, 2002, 22(1): 6-9.
- [6] 林青, 沉诗作, 许少峰. 尿微量蛋白联合尿酶诊断肾脏早期损伤 [J]. 中华检验医学杂志, 1999, 22(1): 30.
- [7] 王学晶, 徐国宾, 李海霞, 等. 血清肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 及估算的肾小球滤过率在评价慢性肾病患者肾小球滤过功能中的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(4): 415-418.

(收稿日期: 2013-07-18)