

• 经验交流 •

同型半胱氨酸、胱抑素 C 测定评估慢性肾病的临床应用研究

唐锦莉¹,王道霞¹,刘 敏²

(马鞍山市中心医院:1. 检验科;2. 肾内科,安徽马鞍山 243000)

摘 要:**目的** 研究血清同型半胱氨酸(Hcy)、胱抑素 C (Cys C)在早期肾功能损伤监测中的临床应用价值。**方法** 用免疫比浊法检测不同分组人群血清 Cys C 的浓度,用循环酶法测定 Hcy,同时检测血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN),根据 eGFR 水平将研究病例分成肾功能正常组(A 组)、肾功能轻度下降组(B 组)、肾功能中度下降组(C 组)、肾功能重度下降组(D 组)和肾衰组(E 组)5 组。**结果** 血清 Cys C、Hcy、Scr、BUN 浓度随 eGFR 降低逐渐升高,B 组血清 Cys C 水平与 A 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);C 组血清 Scr、BUN 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。B、C、D、E 组 Hcy 与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$);C、D 组 Hcy 与 A 组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。在 A、B、C、D 组中血清 Cys C 和 Hcy 的异常检测率均高于 Scr 和 BUN。血清 Cys C、Hcy、Scr、BUN 和 eGFR 均呈负相关,B 组 Cys C 与 eGFR 呈负相关($r=-0.79, P<0.01$)。**结论** Cys C 能准确反映肾小球滤过功能,血清 Cys C、Hcy 能敏感提示早期肾功能损伤,二者联合检测有利于早期发现高血压糖尿病等引起的继发性肾损害。

关键词:同型半胱氨酸; 胱抑素 C; 慢性肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.15.051 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2014)15-2084-03

慢性肾脏病(CKD)是我国常见的慢性疾病之一,我国 18 岁以上人群中 CKD 的患病率约为 10.8%^[1]。肾脏有强大的储备和代偿能力,其轻度受损时血清肌酐(Scr)通常不升高^[2]。国内外研究表明,血清胱抑素(Cys C)浓度在肾功能试验时优于 Scr 浓度^[3-7]。国内外虽有学者报道同型半胱氨酸(Hcy)与糖尿病肾病早期诊断的报告,但 Hcy 与 CKD 之间的联系却报道不多^[8-10]。本研究对 CKD 患者分组测定血清 Cys C、Hcy、Scr、尿素氮(BUN)水平,并与对照组比较,观察不同种类肾病患者血清中 Cys C 和 Hcy 水平变化,探讨其对早期诊治 CKD 和继发性肾损害的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 随机选择 2011 年 10 月至 2013 年 9 月马鞍山市中心医院肾内科住院的慢性肾脏病患者共 204 例,男性 118 例,女性 86 例,平均(59.05±16.10)岁。所有病例诊断均符合美国 NKF-K/DOQI 关于慢性肾脏病定义^[11]。随机取自本院健康体检者 50 例作为对照组,男性 31 例,女性 19 例,平均(47.38±12.99)岁。按照 eGFR 水平将患者分为 5 组。肾功能正常组[A 组, $GFR\geq 90\text{ mL/min}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$],肾功能轻度下降组[B 组, $GFR\ 60\sim 89\text{ mL/min}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$],肾功能中度下降组[C 组, $GFR\ 30\sim 59\text{ mL/min}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$],肾功能重度下降组[D 组, $GFR\ 15\sim 29\text{ mL/min}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$],肾衰竭组[E 组, $GFR<15\text{ mL/min}\cdot(1.73\text{ m}^2)^{-1}$]。

eGFR 计算公式参考文献[12]。

1.2 仪器与试剂 检测仪器为日立 7600 全自动生化分析仪; Cys C、Hcy 试剂和标准品由宁波瑞源生物科技有限公司提供; Scr、BUN 测定试剂和标准品均购于广州标佳生物技术有限公司。

1.3 方法 抽取清晨空腹静脉血 3 mL,4 000 r/min 离心 5 min 后分离血清进行测定。所有标本检测在 2h 内完成。Cys C 采用免疫比浊法,Hcy 采用循环酶法,Scr 采用酶法,BUN 采用脲酶法测定。Cys C>1.25 mg/L、Hcy>15 mol/L、Scr>1.60 mg/dL、BUN>7.50 mmol/L 为阳性。

1.4 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 统计软件进行分析,定量数据资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,均数间比较采用非参数检验(K-W ANOVA 检验),率的比较采用 χ^2 检验,相关分析采用 Pearson 相关, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组 BUN、Scr、Cys C、Hcy 测定结果比较 随着肾功能损害程度的加深,eGFR 逐渐降低,而血清中 Cys C、Hcy、Scr、BUN 浓度均升高。B 组血清 Cys C 水平与 A 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),C 组血清 Scr、BUN 水平与 A 组比较差异有统计学意义($P<0.05$);B、C、D、E 组 Hcy 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);C、D 组 Hcy 水平与 A 组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组 BUN、Scr、Cys C、Hcy 测定结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	BUN(mmol/L)	Scr(mg/dL)	Cys C(mg/L)	Hcy(mmol/L)
对照组	50	5.22±1.16	68.68±12.38	0.84±0.18	10.39±4.00
A 组	40	5.08±1.50	70.63±12.72	0.93±0.26	16.21±4.80
B 组	35	5.57±1.28	88.64±12.00	1.22±0.28*#	17.07±4.24*
C 组	40	7.96±2.97*	141.68±26.50*	1.81±0.65*	23.50±5.58*#
D 组	38	10.76±2.99*	247.43±59.52*	3.45±1.67*	25.65±6.28*#
E 组	51	16.52±5.67*	547.25±181.30*	5.83±1.65*	20.55±4.55*

*: $P<0.05$,与对照组比较;#: $P<0.05$,与 A 组比较。

2.2 各组 Cys C、Hcy、Scr、BUN 异常检测率 见表 2。

2.3 相关性分析 血清 Cys C、Scr、BUN、Hcy 和 eGFR 均呈

负相关,但以 Cys C 与 eGFR 的相关系数最大。见表 3。B 组 Cys C 与 eGFR 呈负相关($r=-0.79, P<0.01$),E 组 Hcy 与 eGFR 呈负相关($r=-0.32, P=0.024$)。

表 2 各组 Cys C、Hcy、Scr、BUN 异常检出率(%)

组别	Cys C	Hcy	Scr	BUN
A 组	15.00	30.0	0.00	0.00
B 组	48.57	31.4	14.29	8.57
C 组	82.50	45.0	50.00	15.00
D 组	100.00	44.7	100.00	23.68
E 组	100.00	68.6	100.00	100.00

表 3 各组 Cys C、Scr、BUN、Hcy 与 eGFR 相关性分析

组别	n	Cys C		Scr		BUN		Hcy	
		r	P	r	P	r	P	r	P
B 组	35	-0.79	<0.01	-0.36	>0.05	-0.27	>0.05	-0.28	>0.05
C 组	40	-0.74	<0.01	-0.56	<0.05	-0.51	<0.05	-0.19	>0.05
D 组	38	-0.88	<0.01	-0.67	<0.01	-0.46	<0.05	-0.21	>0.05
E 组	51	-0.92	<0.01	-0.90	<0.01	-0.88	<0.01	-0.32	<0.05

3 讨 论

Hcy 是一种含硫氨基酸,为蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中的代谢产物。早期高同型半胱氨酸血症是作为心血管病发生的一个独立危险因素,但目前有越来越多的研究指出其与糖尿病、高血压、妊娠期相关疾病等也相关^[13-15]。健康人体每日产生 15~20 μmol/L Hcy,大部分在细胞内分解代谢,仅有 1.5 μmol/L 或更少被释放到血液中。肾脏和肝脏是进一步代谢和清除 Hcy 主要器官,70% 血浆 Hcy 是通过肾脏清除。肾功的损害,会严重影响那些含硫氨基酸的排出,因为肾小管内皮细胞的胱硫醚-β 合成酶对 Hcy 的转化作用,被认为血液中的非蛋白结合型 Hcy 很重要的代谢途径^[16]。Cys C 是一种相对分子质量为 13.3×10³ 的碱性非糖化的小分子蛋白质,由 120 个氨基酸残基组成,具有半胱氨酸蛋白酶抑制物性质。它可由人体所有有核细胞产生且产生的速度比较稳定,不受饮食、肌肉、运动量、年龄、性别等因素影响。体液循环中的 Cys C 主要经由肾小球滤过而被清除,在肾小管重吸收且不被分泌,是一种反映肾小球滤过功能的比较理想的内源性标志物^[17-19]。检测 Cys C 的方法最初有定性的单向免疫电泳扩散法,特定蛋白分析法,不但检测限低,操作复杂且测定时间也较长,这些方法都未能广泛应用于临床。为适应临床需要,放射免疫、荧光免疫和酶免等较为灵敏的测定法也相继应用。目前最为广泛使用的是免疫比浊法测定血清 Cys C,测定用时短,便于快速检测;测定灵敏度和特异度高,配套试剂盒与标准品,可用于自动化分析^[20]。本研究采用循环酶法检测 Hcy、采用颗粒增强免疫比浊法测定 Cys C,并与传统 Scr、BUN 测定结果进行比较,来探讨血清 Hcy、Cys C 在评价慢性肾病的临床价值。结果显示,在肾脏出现轻度损害时,血清 Cys C 和 Hcy 水平即出现变化,而 Scr、BUN 均不能提示此轻度改变。Hcy、Cys C、Scr、BUN 的异常检出率也提示 Cys C、Hcy 在同组中远高于 Scr 和 BUN 的异常检出率($P<0.01$)。当肾功能中度损害时,eGFR 进一步下降,血清 Cys C、Scr、BUN 浓度均明显升高,此时三者均有诊断价值。尽管血清 Cys C、Scr、BUN 浓度在肾功能损害

患者中均与 eGFR 呈负相关,但在肾功能下降早期,血清 Cys C 与 eGFR 呈负相关($r=-0.79, P<0.01$),而 Hcy 浓度虽也随 eGFR 的下降而升高,但只在 E 组负相关差异有统计学意义,提示在反映肾小球滤过功能方面,血清 Cys C 更为敏感,与文献^[21]报道一致。对一些可能引起继发性肾功能损害的疾病,建议定期检测血清 Cys C、Hcy 浓度。

慢性肾病常起病缓慢隐匿,患者因临床症状就诊时往往已达病程后期,而今随着环境污染、社会压力增大以及人们生活方式的改变,药物滥用、高血压、糖尿病等病的发病率逐年增加,由这些疾病所致的继发性肾损害也随之上升。测定血清 Cys C、Hcy 浓度,有较高的灵敏度和特异性,可为慢性肾病患者的早期诊治和临床监控提供有效手段,建议二级以上医院积极开展此项目检测,不足之处是试剂成本昂贵,会加重病患负担,不利于临床普及应用。但从长远看对延缓终末期肾病的发生和改善病患生存质量有着重要的临床价值和社会意义。

参考文献

[1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(1): 815-822.

[2] 王海燕. 肾脏病学[M]. 3 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:1815.

[3] Wasén E, Suominen P, Isoaho R, et al. Serum Cystatin C as a marker of kidney dysfunction in an elderly population[J]. Clin Chem, 2002, 48(7): 1138-1140.

[4] Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG, et al. Serum cystatin C: a replacement for creatinine as a biochemical marker of GFR[J]. Kidney Int, 1994, 46(1): 20-21.

[5] Jung K, Jung M. Cystatin C: A promising marker of glomerular filtration rate to replace creatinine[J]. Nephron, 1995, 70(2): 370-371.

[6] 李海霞, 张春丽, 徐国斌, 等. 健康人群血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过功能的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(11): 970.

[7] 刘军, 杨好治. 胱抑素 C 的临床意义与测定应用[J]. 医学检验与临床, 2008(2): 78-79.

[8] 朱武, 谢万华, 刘玉泉, 等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸和糖化血红蛋白联合检测在糖尿病早期肾脏损害的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 11(1): 1386-1387.

[9] 贾立川, 许利民. 同型半胱氨酸及胱抑素 C 联合检测对糖尿病肾病早期诊断的价值[J]. 山东医药, 2013, 25(1): 56-57.

[10] Jardine MJ, Kang A, Zoungas S, et al. The effect of folic acid based homocysteine lowering on cardiovascular events in people with kidney disease: systematic review and meta-analysis[J]. BMJ, 2012, 344(1): e3533.

[11] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines For chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.

[12] Stevens LA, Claybon MA, Schmid CH, et al. Evaluation of the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation for estimating the glomerular filtration rate in multiple ethnicities [J]. Kidney Int, 2011, 79(1): 555-562.

[13] 王清涛, 秦晓光. 同型半胱氨酸的检测和临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(3): 193-195.

[14] Kendrick J, Chonchol MB. Nontraditional risk factors for cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. Nature clinical practice[J]. Nephrology, 2008, 4(12): 672-681.

[15] Clarke R, Lewington S, Landray M. Homocysteine, renal func-

tion, and risk of cardiovascular disease[J]. Kidney Int Suppl, 2003, 84(1): 131-133.

[16] Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma or serum: methode and clinical applications [J]. Clin Chem, 1993, 39(1): 1764-1779.

[17] Helin I, Axenram M, Grubb A. Serum cystatin C as a determinant of glomerular filtration rate in children[J]. Clin Nephrol, 1998, 49(4): 221-225.

[18] Paskalev E, Lambreva L, Simeonov P, et al. Serum cystatin C in renal transplant patients[J]. Clin Chim Acta, 2001, 310(1): 53-56.

[19] Lee BW, Ihm SH, Choi MG, et al. The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007, 78(3): 428-434.

[20] Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate[J]. Clin Chem, 1994, 40(10): 1921-1926.

[21] 全晖. 血清胱抑素 C 在肾功能损伤中的诊断价值[J]. 四川医学, 2009, 30(8): 1320-1321.

(收稿日期: 2014-03-18)

• 经验交流 •

ICU 病房与普通病房环境中鲍曼不动杆菌的比较

荣 芳¹, 许 悦^{1△}, 郭 洁², 毛月琴¹

(中国中医科学院望京医院: 1. 医院感染管理科; 2. 检验科, 北京 100102)

摘要:目的 对中国中医科学院望京医院, 2013 年 1~10 月期间, 重症监护病房(ICU)与普通病房环境采样分离的鲍曼不动杆菌(ABA)进行检出率和耐药趋势对比分析, 为临床有效控制与治疗该菌感染提供依据。方法 对医院环境进行采样, 对采样标本进行培养, 采用美国 PHOENIX100 全自动细菌鉴定系统进行鉴定, 纸片扩散法(K-B)进行药敏试验, WHONET5.6 软件系统进行分析, 对 ICU 病房与普通病房环境监测到的鲍曼不动杆菌率及耐药率进行比较。结果 环境采样 2 764 份标本, 分离出鲍曼不动杆菌共 92 株, 其中 ICU 30 株, 心血管 7 株, 内分泌 11 株, 肿瘤 10 株, 神经内科 18 株, 呼吸 8 株, 普外 8 株。ICU 病房环境 ABA 检出率、对各类抗菌药物耐药率明显高于普通病房。检出率最高的采样部位为呼吸机湿化器。结论 ICU 病房环境定植的鲍曼不动杆菌存在的广泛程度比普通病房严重, 因此要加强 ICU 病房环境重点部位的清洁频次与消毒力度, 减少细菌定植。同时还应建立各级耐药监测, 严格执行临床抗菌药物管理制度, 避免超级耐药鲍曼不动杆菌的出现。

关键词:鲍曼不动杆菌; 耐药率; 环境

DOI:10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2014. 15. 052 **文献标识码:**B **文章编号:**1673-4130(2014)15-2086-03

鲍曼不动杆菌(ABA)具有天然耐药与获得耐药的机制, 其环境生存力极强, 是主要的医院感染条件致病菌^[1]。重症监护病房(ICU)患者多为机体免疫力低下、病情复杂的重症患者, 有一大部分患者都接触过侵入性操作, 致使 ABA 感染发生率明显高于普通病房, 同时抗菌药物的使用频率、种类及使用的剂量较高, 是导致该菌产生耐药的重要原因^[2], 本研究对中国中医科学院望京医院, 2013 年 1~10 月, 重症监护病房与普通病房环境进行采样, 在对分离的 ABA 进行标本分布和耐药趋势比较分析, 为有效控制院内感染与临床治疗该菌感染提供依据。

1 材料与方法

1.1 采样管及培养基 无菌盐水采样管为本院自制经高压灭菌后备用。细菌培养使用血琼脂培养基; 药敏试验使用培养皿为 M-H 琼脂培养基, 所有培养皿均购买天津津章公司生产的成品培养皿。

1.2 细菌鉴定和药敏试验 细菌鉴定按照《全国临床检验操作规程》(第 2 版)要求进行, 采用美国 BD 公司 PHOENIX100 全自动细菌鉴定系统进行鉴定。药敏试验采用 M-H 培养基, 纸片扩散法(K-B)进行药敏测试, 药敏纸片均使用 Oxoid 公司药敏纸片, 按照 CLSI 2012 标准进行判读。

1.3 标本采集 从 2013 年 1~10 月按每月 1 次的频率, 对重症监护病房与普通病房(心内科, 内分泌科, 肿瘤科, 神经内科, 呼吸科, 普外科)环境采样。部位包括护士工作站台面、治疗车

把手、呼吸机湿化器、病房门把手和患者床栏。采用无菌盐水棉拭子对环境进行采样, 采样标准按照消毒技术规范(2012 版)要求。被采面积大于或等于 100 cm², 取 100 cm²。用 5 cm×5 cm 灭菌规格板放在被检物体表面, 在规格板内横竖往返各涂抹 5 次, 并随之转动棉拭子, 连续采样 4 个规格板面积, 剪去手接触部分, 将棉拭子放入装有 10 mL 无菌盐水管中送检。被采表面小于 100 cm², 取全部表面。如门把手等小型物体则采用棉拭子直接涂抹物体表面采样。

1.4 细菌接种培养 每次采集标本后立即送检。充分震荡采样管后取 1.0 mL 均匀涂抹于血琼脂培养皿上, 将培养皿置于 35 ℃ 孵育箱中培养 48 h 后观察结果。对疑似 ABA 的菌落进行细菌鉴定。对鉴定结果为 ABA 的菌株进行药敏试验。

1.5 质控菌株 标准菌株为金黄色葡萄球菌 ATCC 25923、大肠埃希菌 ATCC 25922、铜绿假单胞菌 ATCC27853。

1.6 统计学处理 对数据采用 WHONET5.6 软件系统进行分析。

2 结 果

2.1 标本分布 9 个月共采集 2 764 份标本。对采集样本按常规细菌分离培养的方法进行细菌分离, 共分离出 ABA 共 92 株, 其中重症监护病房(ICU)检出 30 株, 普通病房共 62 株。ICU 病房环境所检出的 ABA 数量和比例明显高于普通病房。各病房 ABA 检出数量、检出率及所占百分比, 1 份标本中检出 ABA 菌落数大于或等于 1 时即记 1 份 ABA 阳性株数。见表 1。

△ 通讯作者, E-mail: xuyue30@sohu. com.