

• 论 著 •

血清 RBP 和 CysC 检测在肾综合征出血热所致肾损伤中的临床应用

高海锋,葛珺琰,王 静
(宝鸡市中心医院检验科,宝鸡陕西 721008)

摘要:目的 探讨血清视黄醇结合蛋白(RBP)和胱抑素 C(CysC)检测在肾综合征出血热(HFRS)所致肾损伤中的临床应用。方法 分别检测 124 例初次确诊为 HFRS 的患者(患者组)和 100 例健康体检者(对照组)血清 RBP、CysC、尿素(Urea)和肌酐(Cr)的水平,使用 SPSS19.0 软件对结果进行分析。结果 RBP、CysC、Urea 和 Cr 的水平在 HFRS 患者的发热期明显升高,在少尿期达到高峰,随后逐渐降低,患者组各期与对照组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。HFRS 患者 RBP 与 Urea 和 Cr 均呈正相关(r 分别为 0.826 和 0.892, $P<0.05$);CysC 与 Urea 和 Cr 也均呈正相关(r 分别为 0.841 和 0.924, $P<0.05$)。发热期 RBP、CysC、Urea、Cr 阳性率分别为 85.48%、95.16%、69.35%、83.06%,而在恢复期阳性率分别为 67.74%、74.19%、46.77%和 58.06%。结论 RBP 和 CysC 是检测 HFRS 的良好指标,二者与 Urea、Cr 之间具有良好的相关性,值得在临床上推广。

关键词:肾综合征出血热; 视黄醇结合蛋白; 胱抑素 C
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.04.006 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-4130(2015)04-0444-03

Clinical application of serum retinal binding protein and cystain C detection in hemorrhagic fever with renal syndrome

Gao Haifeng, Ge Junli, Wang Jing
(Department of Clinical Laboratory, Baoji Central Hospital, Baoji, Shaanxi 721008, China)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical application of serum retinal binding protein and cystain C determination in hemorrhagic fever with renal syndrome(HFRS). **Methods** The serum concentrations of RBP, CysC, Urea and Cr were detected for 124 patients with HFRS(patients group) and 100 healthy people who underwent physical examination during the same period(control group), the date were analysed by SPSS19.0 software. **Results** The concentrations of RBP, CysC, Urea and Cr increased significantly in febrile stage of HFRS, arrived at peak in oliguria stage, and then declined gradually, there were statistically significant differences between each stage and negative control stage($P<0.05$). RBP and CysC had a good positive correlation with Urea and Cr, the correlation coefficient between RBP and Urea or Cr were 0.826 and 0.892, respectively($P<0.05$) while with CysC were 0.841 and 0.924, respectively($P<0.05$). The positive rates of RBP, CysC, Urea, Cr in febrile stage were 85.48%, 95.16%, 69.35%, 83.06% respectively, while in convalescent stage were 67.74%, 74.19%, 46.77% and 58.06% respectively. **Conclusion** RBP and CysC are good indicators for diagnosing HFRS, which also have good correlation with Urea and Cr, which are recommended in clinical application.

Key words: hemorrhagic fever with renal syndrome; retinal binding protein; cystain C

肾综合征出血热(HFRS)又称流行性出血热,是一组由汉坦病毒引起的自然疫源性疾病。具有起病急、进展快、流行范围广、病死率高等特点。传统反映肾功的检测项目如尿素(Urea)、肌酐(Cr)等受肾内外因素的影响都具有一定的局限性^[1],而且二者的灵敏度常受到年龄、肌肉容积和饮食等因素的影响而降低^[2]。胱抑素 C(CysC)作为肾损伤更敏感的指标已被很多学者证实,其水平与肾小球滤过率(GFR)密切相关。而视黄醇结合蛋白(RBP)作为肾功能检测的良好指标也广泛应用于临床。本研究通过对 HFRS 患者血清 RBP、CysC 水平及两者与 Urea、Cr 的相关性研究,探讨了 RBP 和 CysC 联合检测对 HFRS 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2012 年 8 月至 2013 年 11 月被确诊为 HFRS 的患者 124 例,其中男 83 例、女 41 例,年龄 32~60 岁,平均 46.5 岁,诊断均符合卫生部 1997 年颁布的全国流行性出血热防治方案的诊断标准^[3],确诊病例均经出血热抗体检测。所有患者均于发热期收治入院,排除既往肝病、肾病、高血压、血液病、心肌梗死等疾病史及入院前用药者。同时,选取

本院同期健康体检且合格者 100 例作为对照组,其中男 60 例、女 40 例,年龄 30~60 岁,平均年龄 44.6 岁,均为无任何基础疾病的健康人。HFRS 患者与健康体检者在年龄及性别方面比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 仪器与试剂 采用德国罗氏 Cobas 8000 全自动生化模块分析仪检测上述人群 RBP、CysC、Urea 和 Cr 的水平;RBP 检测试剂盒由宁波美康生物科技股份有限公司提供;CysC 检测试剂盒由北京九强生物技术股份有限公司提供;Urea 和 Cr 试剂盒由德国罗氏诊断有限公司提供;使用配套校准品。

1.3 方法 采集患者各期(发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期和恢复期)及健康体检者的晨起空腹静脉血 5 mL,及时离心并分离血清待测。RBP、CysC、Urea 和 Cr 分别采用胶乳增强免疫比浊法、免疫透射比浊法、比色法、苦味酸法进行检测。正常参考区间:RBP 为 25~70 mg/L;CysC 为 0.059~1.030 mg/L^[4]。

1.4 统计学处理 所有数据均采用 SPSS19.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,以 Pearson 相关性分析评价各指标之间的相关性;计数资料以率表示,组

作者简介:高海锋,男,主管检验师,主要从事临床生物化学与检验的研究。

间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HFRS 患者各期与对照组各项检测指标的比较 与对照组相比患者组 RBP、CysC、Urea 和 Cr 的水平在发热期更高，

随病情进展，其水平在少尿期达到高峰，随后逐渐降低。对照组与患者组各期间进行各项指标的比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)，见表 1。

表 1 HFRS 患者与对照组各项检测指标的比较

组别	<i>n</i>	RBP(mg/L)	CysC(mg/L)	Urea(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
患者组	124	—	—	—	—
发热期	124	128.22±36.83*	2.44±0.82*	8.25±2.10*	162.34±35.26*
低血压休克期	124	216.61±43.28*	4.80±1.43*	17.82±3.68*	265.30±58.38*
少尿期	124	284.18±73.46*	6.21±1.86*	18.44±3.62*	486.84±65.42*
多尿期	124	163.55±34.63*	3.11±1.02*	11.32±2.24*	176.51±26.36*
恢复期	124	102.27±28.11*	2.04±0.85*	6.23±1.44*	113.62±28.14*
对照组	100	36.42±11.28	0.76±0.18	3.12±1.18	67.47±15.12

*： $P<0.05$ ，与对照组比较；—：无数据。

2.2 HFRS 患者 RBP、CysC 与 Urea、Cr 的相关性分析 HFRS 患者 RBP 与 Urea 呈正相关($r=0.826, P<0.05$)，RBP 与 Cr 呈正相关($r=0.892, P<0.05$)；CysC 与 Urea 呈正相关($r=0.841, P<0.05$)，RBP 与 Cr 呈正相关($r=0.924, P<0.05$)。

2.3 HFRS 患者不同时期各项检测的阳性率及阳性例数 发热期 CysC 阳性率与 Urea 和 Cr 的阳性率比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)；RBP 阳性率与 Urea 阳性率比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，而与 Cr 阳性率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。恢复期 4 项指标间两两比较，差异均有统计学意义($P<0.05$)。低血压休克期、少尿期和多尿期各项指标的阳性率间比较，差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 124 例 HFRS 患者不同时期各项检测的情况 [$n(\%)$]

时期	RBP 阳性	CysC 阳性	Urea 阳性	Cr 阳性
发热期	106(85.48)	118(95.16)	86(69.35)	103(83.06)
低血压休克期	124(100.00)	124(100.00)	124(100.00)	124(100.00)
少尿期	124(100.00)	124(100.00)	124(100.00)	124(100.00)
多尿期	124(100.00)	124(100.00)	124(100.00)	124(100.00)
恢复期	84(67.74)	92(74.19)	58(46.77)	72(58.06)

2.4 RBP 和 CysC 单独及联合检测的阳性率 RBP 和 CysC 二者联合检测 HFRS 发热期患者的阳性率为 98.39%，检测恢复期患者的阳性率为 87.10%，均高于单项检测的阳性率，差异有统计学意义($P<0.05$)，见表 3。

表 3 RBP 和 CysC 单独及联合检测的阳性率 (%)

检测项目	发热期	低血压休克期	少尿期	多尿期	恢复期
RBP	85.48	100.00	100.00	100.00	67.74
CysC	95.16	100.00	100.00	100.00	74.19
RBP+CysC	98.39	100.00	100.00	100.00	87.10

3 讨 论

HFRS 是由流行性出血热病毒即汉坦病毒引起的自然疫源性疾病^[5]。该病以发热、低血压、出血及肾脏损伤为特征。

肾功能损伤是该病最重要的也是危害性最高的临床症状，主要表现为肾小管重吸收受损以及 GFR 的降低，是我国除病毒性肝炎之外最为严重的病毒性传染病。鼠害日益加剧且逐步向城市侵袭，城市中患 HFRS 的人数逐渐增多^[6]。由于 HFRS 患者早期临床表现多样，常缺乏比较典型的临床症状，起病初期常易被误诊为败血症、伤寒、胃肠道疾病和肺部感染等^[7]，故在诊疗过程中亦出现误诊和漏诊，若诊治不及时，可迅速进展为急性肾功能衰竭，病死率可高达 5%~10%^[2]。因此，尽早的诊断是治疗 HFRS 的关键所在。

RBP 相对分子质量为 21×10^3 ，半衰期为 3~12 h，广泛分布于人体血液、脑脊液、尿液及其他体液中。血液中游离的 RBP 可自由经肾小球滤过，并且绝大部分被近端肾小管上皮细胞重吸收。在正常情况下，血 RBP 水平常维持在一个稳定的范围内(25~70 mg/L)，当肾功能轻微受损时，RBP 会明显增高。因此，测定血清 RBP 水平既可用于肾功能早期损伤的评估^[8]，又可作为肾小管早期损伤的重要指标^[9]。本研究中，RBP 水平在 HFRS 发热期、低血压休克期、少尿期、多尿期及恢复期各期之间的差异有统计学意义($P<0.05$)，患者组各期与对照组相比较，差异有统计学意义($P<0.05$)，这与玄林华等^[10]的研究结果类似。RBP 水平在发热期明显升高，随病情进展，在少尿期达到高峰，随后逐渐降低。RBP 与 Urea 和 Cr 具有良好的相关性，相关系数分别为 0.826 和 0.892，而且 RBP 与 Urea 和 Cr 相比具有更高的阳性率。因此，RBP 不仅可用于 HFRS 的早期诊断，亦可用于 HFRS 治疗中的监测和预后评估，是比 Urea 和 Cr 更为理想的诊断指标。

CysC 又称半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C，其相对分子质量为 13×10^3 ，是一种分泌性蛋白，广泛存在于所有体液中，以脑脊液和精液中水平最高，尿液中水平最低，且不受年龄、体质量、炎症、药物的影响，在生理条件下带正电荷，能自由从肾小球滤过，完全被肾小管上皮细胞重吸收并降解，不会重新回到血液中。同时，肾小管上皮细胞也不分泌 CysC 至管腔，因此其血清水平主要取决于 GFR，当肾脏出现轻微损伤时 CysC 就会升高，所以 CysC 是反映 GFR 的理想内源性标志物^[11]。本研究中，CysC 的水平在患者组各期之间及各期与对照组之间比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。在 HFRS 起(下转第 448 页)

CRP、WBC 等指标能为临床了解 SIRS 的发展程度提供依据,免疫球蛋白能客观地反映机体免疫状态,联合检测上述指标能提高手足口病诊断的阳性率,更准确地判断病情,为临床手足口病的准确救治提供更好的依据。

参考文献

[1] Liu S, Lee P, Lee C, et al. Different cytokine levels in enterovirus meningitis and encephalitis[J]. Infect Dis Clin Pract, 2005, 13(5): 241-246.

[2] 杨琦, 孙伟莉. 降钙素原的临床应用进展[J]. 蚌埠医学院学报, 2013, 38(5): 640-643.

[3] 李庆彦, 李庆方, 王思奎. 手足口病患者发生全身炎症反应综合征和多器官功能障碍综合征的临床研究[J]. 东南大学学报: 医学版, 2011, 30(4): 617-619.

[4] Whang KT, Vath SD, Becker KL, et al. Procalcitonin and proinflammatory cytokine interactions in sepsis[J]. Shock, 2000, 14(1): 73-78.

[5] Karzai W, Oberhoffer M, Meier-Hellmann A, et al. Procalcitonin—a new indicator of the systemic response to severe infections[J]. Infection, 1998, 25(6): 329-334.

[6] Meisner M, Müller V, Khakpour Z, et al. Induction of procalcitonin and proinflammatory cytokines in an anhepatic baboon endotoxin shock model[J]. Shock, 2003, 19(2): 187-190.

[7] Sponholz C, Sakr Y, Reinhart K, et al. Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature[J]. Crit Care, 2006, 10(5):

145.

[8] 李梅, 江莲, 刁玉巧, 等. 小儿全身炎症反应综合征降钙素原水平的测定及其临床意义[J]. 临床荟萃, 2009, 24(7): 599-601.

[9] Monneret G, Pachot A, Laroche B, et al. Procalcitonin and calcitonin gene-related peptide decrease LPS-induced tnfr production by human circulating blood cells, 12[O], 2000: 762-764.

[10] 梁明. 降钙素原定量检测在临床中的意义[J]. 内蒙古中医药, 2012, 31(2): 131-132.

[11] 丛玉隆, 尹一兵, 陈瑜. 检验医学高级教程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2013: 720-721.

[12] 孙德宏, 赵桂娟, 徐书珍, 等. 手足口病初期炎症机制变化及临床意义[J]. 中国医药指南, 2013, 1(1): 6-8.

[13] 雷鸿斌, 王炯嫻, 易光明, 等. 手足口病患者治疗前后超敏 C 反应蛋白和肌酸激酶同工酶的变化及临床意义[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(1): 34.

[14] 姚海林, 刘绍珍, 胡绍红, 等. 超敏 C-反应蛋白和白细胞计数联合检测对手足口病患者诊治的意义[J]. 中国社区医师: 医学专业, 2010, 12(18): 158.

[15] 韦海春. 手足口病患者血清心肌酶与免疫球蛋白水平变化及结果分析[J]. 中国医学创新, 2008, 5(35): 103-104.

[16] 王亚秋, 蒋玉红, 宋金莲, 等. EV71 相关手足口病并发肺水肿血清 IgM 水平的变化[J]. 青岛大学医学院学报, 2011, 47(4): 362-364.

(收稿日期: 2014-11-25)

(上接第 445 页)

病初期, CysC 浓度就开始升高, 少尿期达到高峰, 随后降低。CysC 与 Urea 和 Cr 均具有良好的相关性, 相关系数分别为 0. 892 和 0. 924, 较唐彩云^[12]所报道的 0. 766 和 0. 801 高, 其原因可能与本研究所收集的标本量远高于唐彩云所研究的标本量有关, 而且 CysC 与 Urea 和 Cr 相比亦具有更高的阳性率。本研究还发现, 对于恢复期的绝大部分患者, Urea 和 Cr 已趋于正常, 而 CysC 多数仍异常, 提示这类患者的肾功能还未恢复, 需持续治疗, 这与 Tidman 等^[13]学者的研究结果相似。由此可知, CysC 可作为 HFRS 所致急性肾损伤的早期诊断及病情监测的指标。

血清 RBP 和 CysC 联合检测 HFRS 可提高检测的灵敏度和特异度, 从而弥补单项检测漏诊的不足, 对于早期诊断及鉴别诊断 HFRS 所致急性肾损伤具有重要价值, 值得在临床上推广。

参考文献

[1] 高海锋, 乔芬, 王静. 血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 和高半胱氨酸联合检测在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(16): 2089-2090.

[2] 李明子, 张旭, 朱白, 等. 血清 Cys C 测定在肾综合征出血热所致 ARF 中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2009, 13(8): 1085-1086.

[3] 卫生部疾病控制司《流行性出血热防治手册. 流行性出血热防治手册[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 161-165.

[4] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京:

东南大学出版社, 2006: 470-471.

[5] Ma Y, Li Q, Wang J, et al. Cystatin C, a novel urinary biomarker for sensitive detection of acute kidney injury during haemorrhagic fever with renal syndrome[J]. Biomarkers, 2010, 15(5): 410-417.

[6] 宋干. 新中国流行性出血热防治研究的主要成就[J]. 中华流行病学杂志, 2000, 21(5): 378-382.

[7] 吴达福, 吴文有, 沈必莲. 庆元县肾综合征出血热流行病学调查分析[J]. 疾病监测, 2004, 19(6): 223-225.

[8] 傅强, 王志宏, 姚迪. 胱抑素 C 对于糖尿病早期肾损伤的检测意义[J]. 吉林医学, 2009, 30(3): 230-231.

[9] 刘义明, 黄日安, 莫伟. 糖尿病肾病患者尿微量白蛋白、免疫球蛋白 G、转铁蛋白和视黄醇结合蛋白的检测及意义[J]. 广东医学院学报, 2009, 27(1): 35-36.

[10] 玄林华, 韩学吉. 血、尿视黄醇结合蛋白检测在流行性出血热中的临床意义[J]. 现代预防医学, 2013, 40(3): 536-537.

[11] 周新, 府伟灵. 临床生物化学与检验[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 213.

[12] 唐彩云. C-反应蛋白和胱抑素 C 在肾病综合征出血热患者急性肾损伤监测中的应用价值[J]. 临床医学, 2013, 33(4): 50-52.

[13] Tidman M, Sjöström P, Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(1): 154-160.

(收稿日期: 2014-11-08)