

诊治规范》解读[J]. 国际妇产科学杂志, 2011, 38(6): 528-529.

[16] 杨东慧. 急性盆腔炎的临床治疗[J]. 中外健康文摘, 2011, 8(19): 204-205.

[17] Sweet RL. Treatment of acute pelvic inflammatory disease [J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2011, 2011: 561909.

(收稿日期: 2017-02-02 修回日期: 2017-04-06)

• 临床研究 •

胱抑素 C、 β_2 微球蛋白检测在肿瘤化疗患者肾功能评价中的应用价值

周 芳, 袁宇容[△], 胡小佳, 杨春莉, 肇恒瑞, 苏 冰, 林 丽, 陈 晶
(南方医科大学南方医院检验科, 广州 510515)

摘 要:目的 分析胱抑素 C(CysC)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)联合检测在肿瘤化疗患者肾功能评价中的应用价值。方法 选择 89 例肿瘤化疗患者纳入研究组, 同期选择 30 例健康体检者作为对照组, 检测研究组化疗前、后, 以及对对照组血清中的 CysC、 β_2 -MG、肌酐(Scr), 并测定 24 h 尿 Scr 计算肌酐清除率(Ccr)。结果 研究组患者治疗前后的 CysC、 β_2 -MG 和 Ccr 水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义($t_{\text{CysC 化疗前与对照组}} = 2.54, P = 0.043, t_{\text{CysC 化疗后与对照组}} = 4.77, P = 0.021; t_{\beta_2\text{-MG 化疗前与对照组}} = 2.49, P = 0.044, t_{\beta_2\text{-MG 化疗后与对照组}} = 3.13, P = 0.034; t_{\text{Ccr 化疗前与对照组}} = -2.39, P = 0.046, t_{\text{Ccr 化疗后与对照组}} = -3.85, P = 0.028$); 研究组患者化疗后 CysC 和 β_2 -MG 高于化疗前, 而化疗后 Ccr 水平则明显低于化疗前, 差异均有统计学意义($t_{\text{CysC 化疗前与化疗后}} = 2.73, P = 0.041; t_{\beta_2\text{-MG 化疗前与化疗后}} = 2.46, P = 0.045; t_{\text{Ccr 化疗前与化疗后}} = -2.43, P = 0.047$)。联合应用 CysC 和 β_2 -MG 的异常检出率(51.1%)明显高于单独应用 CysC(35.9%)或 β_2 -MG(32.6%)的异常检出率。结论 CysC 和 β_2 -MG 可作为肿瘤化疗患者肾功能损伤监测的可靠指标, 联合检测 CysC 和 β_2 -MG 能更早地发现肾小球滤过功能的受损情况。

关键词: 胱抑素 C; β_2 微球蛋白; 肌酐清除率; 化疗; 肾功能

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.14.031 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2017)14-1954-02

化疗是治疗肿瘤最常见的治疗方法, 但大量的化疗药物, 如铂盐、吉西他滨、氨甲喋呤、环磷酰胺、异磷酰胺等, 易导致患者发生肾功能损伤, 如果该不良反应未及时发现并给予处理, 病情可能会进一步加重, 甚至可以导致患者发生急性肾脏衰竭(ARF)而危及其生命, 所以在化疗过程中需要对肾功能进行监测, 及早发现肾功能损伤并通过调整药物剂量和采取措施等来防止肾功能的进一步伤害。肌酐清除率(Ccr)一直被认为是临床评价肾功能的“金标准”, 但由于检测步骤较为繁琐而使其应用受到限制。近年来, 胱抑素 C(CysC)和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)作为评估肾小球滤过率(GFR)的内源性标志物日渐受到重视^[1-2], 一些研究已经发现血清 CysC 可作为 2 型糖尿病或慢性肾脏病患者早期肾功能损伤的指标, 比血清肌酐(Scr)更为敏感, 并且与 Ccr 有很好的相关性^[3-4]。本研究以 89 例肿瘤化疗患者为研究对象, 通过化疗前、后 CysC、 β_2 -MG、Ccr 等指标检测及相互比较, 探讨 CysC、 β_2 -MG 检测在肿瘤化疗患者肾功能评价中的临床应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 6—12 月本院通过病理活检确诊, 住院接受化疗的肿瘤患者 89 例纳入研究组, 其中男 47 例, 女 42 例; 年龄 39~81 岁, 平均(55.2±9.6)岁; 其中肺癌 34 例, 肝癌 26 例, 肠癌 21 例, 胰腺癌 8 例。另随机选择健康体检者 30 例纳入对照组, 其中男 19 例, 女 11 例; 年龄 36~76 岁, 平均(53.9±8.7)岁。所有研究对象排除糖尿病及原发肾脏病史。2 组研究对象性别比例、年龄等一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法 CysC、Scr 采用 Olympus AU5431 全自动生化分析仪检测, 血清 CysC 检测采用免疫比浊法, 试剂由北京利德曼公司提供; Scr 采用肌氨酸氧化酶法检测, 试剂由四川迈克公司提供; β_2 -MG 使用西门子 BN II 全自动蛋白分析仪及配套

散射比浊法试剂检测。所有均按试剂盒说明进行操作。于化疗前及化疗后第 3 天采集患者血液和尿液标本进行检测。24 h 内 $Ccr(mL/min) = [尿肌酐浓度(\mu mol/L) \times 尿量(mL/min) \times 1.73 m^2] / [Scr(\mu mol/L) \times 体表面积]$ 。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据处理及统计学处理, 呈正态分布、方差齐性的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验, 其中病例组和对照组比较采用独立样本 t 检验, 病例组化疗前后比较采用配对资料 t 检验; 计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组 CysC、 β_2 -MG 和 Ccr 水平比较 研究组患者治疗前后的 CysC、 β_2 -MG 和 Ccr 水平均明显高于对照组, 差异有统计学意义($t_{\text{CysC 化疗前与对照组}} = 2.54, P = 0.043, t_{\text{CysC 化疗后与对照组}} = 4.77, P = 0.021; t_{\beta_2\text{-MG 化疗前与对照组}} = 2.49, P = 0.044, t_{\beta_2\text{-MG 化疗后与对照组}} = 3.13, P = 0.034; t_{\text{Ccr 化疗前与对照组}} = -2.39, P = 0.046, t_{\text{Ccr 化疗后与对照组}} = -3.85, P = 0.028$); 研究组患者化疗后 CysC 和 β_2 -MG 高于化疗前, 而化疗后 Ccr 水平则明显低于化疗前, 差异均有统计学意义($t_{\text{CysC 化疗前与化疗后}} = 2.73, P = 0.041; t_{\beta_2\text{-MG 化疗前与化疗后}} = 2.46, P = 0.045; t_{\text{Ccr 化疗前与化疗后}} = -2.43, P = 0.047$), 见表 1。

2.2 研究组中 CysC、 β_2 -MG 和 Ccr 的异常检出率比较 化疗前、后 CysC 和 β_2 -MG 的异常检出率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 化疗前、后 CysC 和 β_2 -MG 均高于 Ccr 的异常检出率, 差异均具有统计学意义($\chi^2_{\text{化疗前 CysC 与 Ccr}} = 4.21, P = 0.034, \chi^2_{\text{化疗后 CysC 与 Ccr}} = 7.35, P = 0.015; \chi^2_{\text{化疗前 } \beta_2\text{-MG 与 Ccr}} = 3.781, P = 0.042, \chi^2_{\text{化疗后 } \beta_2\text{-MG 与 Ccr}} = 5.29, P = 0.028$); 异常检出率从高到低依次为: CysC、 β_2 -MG、Ccr。见表 2。

表 1 研究组与对照组 CysC、 β_2 -MG 和 Ccr 水平

[△] 通信作者, E-mail: qiuyuronggz@126.com。

比较(±s)				
组别	n	CysC(mg/L)	β ₂ -MG(mg/L)	Ccr(mL/min)
研究组				
化疗前	89	1.56±0.71*	2.30±0.62*	89.07±20.77*
化疗后	89	1.89±0.83*#	2.65±0.75*#	78.12±24.56*#
对照组	30	1.21±0.68	1.94±0.43	107.73±28.20

注:与对照组比较,**P*<0.05,与化疗前比较,#*P*<0.05。

表 2 研究组患者化疗前后 CysC、β₂-MG 和 Ccr 异常检出率比较[n(%)]

时间	n	CysC	β ₂ -MG	Ccr
化疗前	89	25(28.0)*	23(25.8)*	18(20.2)
化疗后	89	32(35.9)*	29(32.6)*	24(27.0)

注:与同一时期 Ccr 异常检出率比较,**P*<0.05。

2.3 CysC、β₂-MG 联合应用异常检出率 89 例患者联合应用 CysC 和 β₂-MG 的异常检出率(51.1%)明显高于单独应用 CysC(35.9%)或 β₂-MG(32.6%)的异常检出率,差异有统计学意义($\chi^2_{\text{CysC}+\beta_2\text{-MG与CysC}}=10.76, P=0.018$; $\chi^2_{\text{CysC}+\beta_2\text{-MG与}\beta_2\text{-MG}}=12.33, P=0.011$)。

3 讨 论

在肿瘤的治疗中,化疗药物因其抗肿瘤作用强、疗效佳,在临床上被广泛使用,但部分化疗药物如铂类药物需要经肾脏代谢排出,肾脏可发生此类药物蓄积,多次化疗后患者可出现肾功能毒性损伤,严重时可导致肾脏衰竭^[5],严重影响肿瘤化疗患者的预后和生活质量,因此早期监测肿瘤化疗患者肾脏功能损伤,实施有效干预已成为医学界关注的热点之一。目前临床传统评价肾功能主要依赖 Scr、收集 24 h 尿液计算 Ccr 作为评估肾小球滤过功能受损的“金标准”^[6],但在实际应用中 Scr 并不能准确、及时反映化疗患者早期肾脏损伤。这可能与受外源性 Scr、肌肉含量、年龄、营养和饮食状态、肌肉消耗性疾病、药物、细胞外液大量丢失等多方面因素影响相关。且由于检测尿液中 Ccr 步骤较为繁琐等问题使其应用受到限制^[7]。

近年来,CysC、β₂-MG 被认为是反映 GFR 变化准确而敏感的指标,越来越受到重视^[8]。CysC 是 1984 年从血清中分离出的一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂。由于 CysC 基因属于“看家基因”,因此体内几乎所有的有核细胞均可以合成并分泌 CysC,从而使得其产生速率较 Scr 更为稳定^[9]。此外,CysC 的相对分子质量仅为 13 000,它可以自由通过肾小球滤过膜,尽管近曲小管可以几乎全部重吸收原尿中的 CysC,但是近曲小管上皮细胞可以将其降解成为小分子肽或氨基酸,并不再向血液中释放完整的 CysC 分子。基于上述原因,CysC 成为目前临床上反映肾小球滤过功能的理想内源性物质之一。β₂-MG 是一种低分子蛋白质,主要由淋巴细胞产生,通过肾脏代谢;其合成速度稳定,可经肾小球自由滤过,99.9%被肾近曲小管上皮细胞重吸收降解,血清和尿中 β₂-MG 含量甚微。研究证实 β₂-MG 水平和 GFR 之间存在显著的相关性,可作为评估 GFR 的敏感指标^[10]。

本研究显示,与健康人群相比,患者化疗后 CysC 升高,提示肿瘤浸润对患者肾功能的影响及化疗药物对患者肾功能的

毒性作用。肿瘤化疗患者化疗后 CysC 和 β₂-MG 均较化疗前升高,Ccr 则相反,差异均有统计学意义(*P*<0.05),说明这 3 项指标均可以提示早期肾功能的损伤。但在异常检出率方面,CysC 和 β₂-MG 均高于 Ccr 检出率,三者均能作为早期肾功能损伤的指标,但血清 CysC 和 β₂-MG 能比 Ccr 更早发现化疗患者肾功能的损伤,灵敏度更高,此结论和与顾玉花^[11]的研究结果一致。

另外在研究中还发现,联合应用 CysC 和 β₂-MG 的灵敏度(51.1%)高于分别应用 CysC(35.9%)和 β₂-MG(32.6%)的灵敏度,差异有统计学意义(*P*<0.05)。所以笔者认为,通过联合检测 CysC 和 β₂-MG 能更早地发现肾功能的受损,从而及时调整联合化疗药物的剂量,使化疗过程中的不良反应降至最低,改善化疗效果,提高患者的生存质量。

参考文献

[1] 蔡讯,薛鹏,宋卫峰,等.血清 CysC 测定在恶性肿瘤化疗患者肾功能评价中的地位[J].肿瘤,2010,30(12):1033-1037.

[2] 李波,李峰.血清胱抑素 C、β₂ 微球蛋白及传统标志物检测在肾功能不同损伤期的临床研究[J].中国卫生检验杂志,2014,24(9):1287-1288.

[3] Burger H,Loos WJ,Eechoute K,et al. Drug transporters of platinum based anticancer agents and their clinical significance[J].Drug Resist Updat,2011,14(1):22-34.

[4] Pabla N,Murphy RF,Liu K,et al. The copper transporter Ctrl contributes to Cisplatin uptake by renal tubular cells during cisplatin nephrotoxicity[J].Am J Physiol Renal Physiol,2009,296(3):F505-F511.

[5] Yoshida T,Niho S,Toda M,et al. Protective effect of magnesium preloading on cisplatin induced nephrotoxicity:a retrospective study[J].Jpn J Clin Oncol,2014,44(4):346-354.

[6] 孙奕琛,赵建国,胡赤丁,等.血清胱抑素 C 在顺铂化疗患者中的变化及其临床意义[J].中国肿瘤临床与康复,2013,20(8):847-848.

[7] 倪力军,江浩龙,孔敏,等. Cystatin-C 对早期慢性肾脏病诊断的临床意义[J].中国当代医药,2010,17(36):41-42.

[8] 王冰,郭兴来,高勇,等.血清胱抑素 C、尿 β₂ 微球蛋白和尿微量清蛋白联合检测在恶性肿瘤患者早期肾功能损伤中的应用[J].安徽医学,2013,34(12):1840-1842.

[9] 熊琼琼,杨雨文,黄丁能.3 761 例血清胱抑素 C 检测对诊断肾损伤临床意义的探讨[J].实验与检验医学,2013,31(3):275-276.

[10] 李坤.血、尿微球蛋白在评价 2 型糖尿病患者肾脏早期损伤的应用价值[J].国际检验医学杂志,2007,28(9):854-855.

[11] 顾玉花. CysC、β₂-MG 联合检测对胃癌患者化疗后肾脏早期损伤的诊断价值[J].山东医学高等专科学校学报,2014,36(1):49-51.