

- human survivin is a direct inhibitor of caspase-3 and -7 [J]. Biochemistry, 2001, 40(4): 1117-1123.
- [8] Khalil H, Bertrand MJ, Vandenebeele P, et al. Caspase-3 and RasGAP: a stress-sensing survival/demise Switch [J]. Trends Cell Biol, 2014, 24(2): 83-89.
- [9] Essmann F, Engels IH, Totzke G, et al. Apoptosis resistance of MCF-7 breast carcinoma cells to ionizing radiation is Independent of p53 and cell cycle control but caused by the lack of caspase-3 and a caffeine-inhibitable event [J].

## • 临床研究 •

# 血清 CysC 水平与甲状腺功能指标的相关性研究

张海彪

(赤峰市第二医院检验科, 内蒙古赤峰 024000)

**摘要:**目的 分析血清胱抑素 C(CysC)与甲状腺功能指标的相关性,为甲状腺功能紊乱患者的肾功能损伤管理提供依据。

**方法** 选取 2015 年 2 月至 2016 年 9 月该院内分泌科收治的甲状腺功能紊乱患者为研究对象,入选甲状腺功能亢进症(甲亢)患者 84 例,入选甲状腺功能减退症(甲减)患者 56 例,选择同期体检中心接待的健康体检者 100 例为对照组。甲亢与甲减患者在治疗前后,检测血清胱抑素 C(CysC)与甲状腺功能指标,体检者仅仅检测 1 次。**结果** 治疗后,甲亢患者促甲状腺激素刺激激素(TSH)高于治疗前,三碘甲状腺原氨酸(T3)、甲状腺素(T4)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)、游离甲状腺素(FT4)、CysC 水平低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );CysC 与 T3、FT3、T4、FT4、TSH 存在相关性( $r$  分别为 0.241、0.567、0.231、0.571、-0.562,  $P < 0.05$ )。治疗后,甲减患者 TSH 低于治疗前,T3、T4、FT3、FT4、CysC 水平高于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。CysC 与 T3、FT3、T4、FT4、TSH 存在( $r$  分别为 0.214、0.526、0.273、0.516、-0.761,  $P < 0.05$ )。健康人群的 CysC 与甲状腺功能不存在相关性( $P > 0.05$ )。**结论** CysC 与甲状腺功能关系密切,可作为甲状腺功能紊乱筛查指标。

**关键词:**甲状腺功能; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; 甲状腺疾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.042

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3465-03

甲状腺疾病是临床常见病,以甲状腺功能亢进症(甲亢)为例,我国甲亢发病率约为 3%,女性发病率高达 4.1%。甲状腺疾病危害较大,与心律失常、猝死、骨质疏松、重症肌无力等疾病关系密切<sup>[1-2]</sup>。胱抑素 C(CysC)是一种评估肾小球滤过率的生物学指标,被广泛用于肾脏疾病的筛查、诊断和疗效评估。甲状腺功能与 CysC 存在相关性,具体机制尚未被完全阐明。本次研究尝试探讨血循环中 CysC 与甲状腺功能指标的相关性,从而评估甲状腺功能紊乱患者肾脏损伤发生风险。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 2 月至 2016 年 9 月该院内分泌科收治的甲状腺功能紊乱患者为研究对象。入选甲亢患者 84 例,其中男 20 例、女 64 例,年龄 18~72 岁、平均(35.6±5.6)岁。其中,诊断为毒性弥漫性甲状腺肿(Grave)病 26 例、结节性毒性甲状腺肿 5 例、环境等因素引起的单纯甲亢 53 例。入选甲状腺功能减退症(甲减)患者 56 例,其中男 11 例、女 45 例,年龄(35.1±4.6)岁。随机选择同期体检中心接待的年龄 18~75 岁健康体检者 100 例,其中男 24 例、女 76 例,年龄(36.3±6.1)岁。3 组研究对象一般资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

**1.2 纳入及排除标准** 纳入标准:(1)进行甲状腺功能检查诊断原发性甲状腺功能紊乱;(2)18~75 岁,以排除高龄器官功能退行性对指标的影响;(3)可有肾脏病,但并未进入临床期;(4)甲状腺功能异常持续大于 6 个月;(5)尚未接受甲状腺功能调节治疗;(6)无需手术治疗,无需切除甲状腺肿瘤与旁腺;(7)知情同意。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)进入肾病临床期;

Cancer Res, 2004, 64(19): 7065-7072.

- [10] 毕宏, 孙宁. Survivin、Caspase-3 表达对鼻咽癌放射敏感性的影响[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(18): 21-22.
- [11] 葛红, 马杰, 李进东, 等. survivin 和 caspase-3 在食管鳞癌术前放疗前后的表达与放射敏感性关系分析[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2008, 15(5): 385-388.

(收稿日期:2017-06-27 修回日期:2017-09-19)

(3)感染急性期;(4)合并其他可能导致严重肾脏功能损伤的疾病、因素;(5)近期计划手术治疗;(6)有甲状腺毒症心脏病,急诊入院;(7)近期使用免疫抑制剂;(8)妊娠导致的甲状腺功能紊乱。

**1.3 方法** 患者在治疗前、治疗 1 个疗程后,晨起抽取肘部静脉血 5 mL,采用罗氏全自动化学发光仪及其配套试剂检测甲状腺功能指标,采用罗氏自动生化仪 DPP800 及其配套试剂检测检测血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、尿酸(UA)、血脂、CysC。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS20.0 软件进行统计分析,计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用配对  $t$  检验,相关性分析采用 Spearman 相关性分析,以  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 甲亢患者甲状腺功能与 CysC 水平变化** 治疗后,甲亢患者 TSH 高于治疗前,T3、T4、FT3、FT4、CysC 水平低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后,甲亢患者 FT3、FT4 高于对照组,TSH、CysC 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

**2.2 甲亢患者 CysC 与甲状腺功能相关性分析** CysC 与 T3、FT3、T4、FT4、TSH 存在相关性( $r$  分别为 0.241、0.567、0.231、0.571、-0.562,  $P < 0.05$ )。

**2.3 甲减患者甲状腺功能与 CysC 水平变化** 治疗后,甲减患者 TSH 低于治疗前,T3、T4、FT3、FT4、CysC 水平高于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。甲减患者治疗后 T3、T4、CysC 低于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 2。

表1 甲亢患者治疗前后甲状腺功能与CysC水平( $\bar{x} \pm s$ )

时间	n	T3(nmol/L)	FT3(pmol/L)	T4(nmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)	CysC(mg/L)
甲亢组治疗前	84	12.74±0.16	17.25±3.71	174.3±3.12	53.16±5.46	0.01±0.04	11.39±0.13
甲亢组治疗后	84	2.15±0.14*	7.82±0.46*	84.53±4.31*	24.36±4.25*	0.05±0.02*	0.78±0.11*
对照组	100	2.21±0.21	5.35±0.43△	84.46±11.37	17.89±2.03△	2.20±1.02△	1.46±0.11△

注:与治疗前相比, \*  $P < 0.05$ ; 与治疗后相比, △  $P < 0.05$ 。

表2 甲减患者治疗前后甲状腺功能与CysC水平( $\bar{x} \pm s$ )

时间	n	T3(nmol/L)	FT3(pmol/L)	T4(nmol/L)	FT4(pmol/L)	TSH(mU/L)	CysC(mg/L)
甲减组治疗前	56	0.72±0.04	3.05±0.72	44.3±3.12	10.45±5.51	17.66±14.13	0.59±0.13
甲减组治疗后	56	1.76±0.56*	5.81±0.46*	72.53±6.51*	17.89±2.03*	2.20±1.02*	0.84±0.16*
健康人	100	2.21±0.21△	5.35±0.43	84.46±11.37△	17.89±2.03	2.20±1.02	1.46±0.11△

注:与治疗前相比, \*  $P < 0.05$ ; 与治疗后相比, △  $P < 0.05$ 。

**2.4** CysC与T3、FT3、T4、FT4、TSH存在( $r$ 分别为0.214、0.526、0.273、0.516、-0.761,  $P < 0.05$ )。对照组CysC与甲状腺功能不相关( $P > 0.05$ )。

### 3 讨 论

甲状腺功能障碍患者的CysC水平与甲状腺功能存在相关性,随着甲状腺功能的亢进而上升,随着甲功的减低而减低。但值得注意,在健康人群中,甲状腺功能与CysC水平不存在相关性,提示甲状腺功能与CysC水平这种相关性,仅病理状态下存在<sup>[3-5]</sup>。考虑甲状腺功能的亢进,在超出生理需求状态下的水平上升,可能会刺激细胞分泌CysC水平上升,在正常阈值内变化,不会产生这种作用<sup>[7-10]</sup>。

需注意的是,CysC水平除与细胞分泌有关外,还与肾脏功能有关,有报道称,甲状腺功能紊乱者更容易出现肾功能受损<sup>[10]</sup>。而肾功能受损,会导致CysC重吸收下降,血清中的CysC水平上升。甲状腺功能紊乱还可能导致肾功能受损,影响CysC水平<sup>[11-12]</sup>。甲减患者会伴随CysC水平下降,提示甲状腺功能对CysC水平的调节作用,要明显较甲状腺功能紊乱引起的肾功能受损对CysC水平的影响更为明显。当然,不排除纳入对象的病程相对较短有关<sup>[13]</sup>。对于甲减患者而言,甲状腺功能减退与CysC水平相关性明显下降。提示甲状腺减低引起的肾功能损伤确实可能对抗甲减本身引起的CysC下降。对于较长病程的甲状腺疾病患者,长时间甲状腺功能紊乱,会导致肾功能持续受损,从而导致CysC与甲状腺功能相关性下降。可能机制为:(1)引起血管损伤,包括肾小球在内的肾脏血管动脉硬化;(2)导致血管硬化,收缩舒张功能受损,血压上升、波动性增强,导致血管损伤,肾小球痉挛风险增加;(3)甲状腺功能相关性下降原因,主要可能与药物所致甲状腺功能变化与CysC时间上的错位,药物所致甲状腺功能变化干扰了病理状态下甲状腺功能与CysC关联机制,药物代谢增加肾脏功能负荷,影响CysC代谢<sup>[14-15]</sup>。

甲状腺功能紊乱常常会导致CysC水平水平变化,在使用CysC水平判断肾功能受损情况时,需要排除甲状腺功能紊乱干扰,同理在分析甲状腺功能紊乱对CysC水平影响时,需要排除肾脏病变干扰。对于甲状腺紊乱患者而言,排除其他因素干扰后,可采用CysC水平变化综合评价疗效。对于健康者而言,CysC水平并不能反映甲状腺功能的实际水平。

综上所述,CysC与甲状腺功能关系密切,可作为甲状腺紊乱、疗效分析指标,但需要排除其他因素干扰。

### 参考文献

- [1] Lavin N,姬伙和,张世俊,等.内分泌学及代谢疾病诊治手册[M].4版.北京:人民军医出版社,2012:469.
- [2] 邹冬冬,管晓丽,洪梅,等.妊娠合并甲状腺功能减退与不良妊娠结局的研究[J].中国妇幼保健,2014,29(23):3724-3726.
- [3] 田利民,杨斌,高翠霞,等.亚临床甲状腺功能减退症患者TSH与动脉粥样硬化相关因子关系的研究[J].中华内分泌代谢杂志,2015,31(2):133-135.
- [4] Ittermann T, Khattak RM, Nauck M, et al. Shift of the TSH reference range with improved iodine supply in Northeast Germany[J]. Eur J Endocrinol, 2015, 172(3): 261-267.
- [5] 丁波,张倩,吴锦丹,等.胱抑素C及同型半胱氨酸的血清含量与糖尿病肾病患者肾小球滤过率的相关性研究[J].实用医学杂志,2012,28(8):1268-1270.
- [6] 陈新,陈晓虹.高同型半胱氨酸血症与颈动脉粥样硬化的相关性研究[J].中国实用神经疾病杂志,2013,16(12):31-33.
- [7] 张云芬,房辉,马青松,等.甲状腺功能减退大鼠肾脏形态及体视学研究[J].河北医科大学学报,2013,34(4):381-383.
- [8] 袁俊菲,林杰,孔维菊,等.原发性甲状腺功能减退与血清小而密低密度脂蛋白胆固醇水平的相关分析[J].国际检验医学杂志,2014,35(17):2282-2284.
- [9] 李京丽,秦丹丹,李昭英.原发性甲状腺功能减退症与血脂代谢的相关性研究[J].中华临床医师杂志:电子版,2013,7(21):9480-9484.
- [10] Khatiwada S, Rajendra KC, Gautam S, et al. Thyroid dysfunction and dyslipidemia in chronic kidney disease patients[J]. BMC Endocr Disord, 2015, 29(15): 65.
- [11] 曾玉琴,朱建勇,王娜娜,等.甲状腺功能减退症患者肾功能变化的临床研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2014,15(2):152-153.
- [12] 贾方,王晓娟,田晶,等.2型糖尿病患者中亚临床甲状腺功能减退症与慢性肾脏病的相关性分析[J].山西医科大学学报,2014,45(11):1028-1031.
- [13] 陆雷群,马晓英,陈玲,等.胱抑素C和同型半胱氨酸与糖

- 尿病肾病的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(4): 256-257.
- [14] 高健, 李淑萍. 血清同型半胱氨酸和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平变化与脑卒中的相关性分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(16): 37-39.

- [15] 隋华, 耿秀琴, 周艳红, 等. 左旋甲状腺素对甲状腺功能减退症患者肾小球率过滤的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(6): 916-918.

(收稿日期: 2017-05-14 修回日期: 2017-07-27)

## • 临床研究 •

## 生物标志物联合检测早期在心脏手术后急性肾损伤诊断中的应用

陈灿锋, 王建新, 杨小星, 彭 燕, 林 欢, 梁有卓<sup>△</sup>

(深圳市宝安区中心医院检验科, 广东深圳 518133)

**摘要:** 目的 研究生物标志物联合检测早期诊断心脏手术后急性肾损伤的方法及效果。方法 选择 2014 年 2 月至 2016 年 2 月该院收治的外科心脏手术患者 122 例为研究对象, 其中心脏手术后急性肾损伤患者 61 例, 作为观察组。其余 61 例患者作为对照组。使用生物标志物联合检测法, 分别检测两组患者的尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(NAG)、中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(NGAL)、肾损伤分子 1(Kim-1)、胱抑素 C(CysC) 血肌酐等指标, 对比 2 组之间存在的差异。结果 观察组患者在术后 1 d、2 d、3 d 时, 尿 NAG、尿 NGAL、尿 Kim-1、尿 CysC 及血肌酐等指标较术前相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。对照组患者上述指标较术前相比, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 生物标志物联合检测可应用心脏手术后急性肾损伤的早期诊断, 能够取得十分准确的诊断结果。

**关键词:** 生物标志物; 联合检测; 早期诊断; 心脏手术后急性肾损伤

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.043

文献标识码:A

文章编号: 1673-4130(2017)24-3467-02

外科心脏手术后, 有一定几率并发急性肾损伤, 一旦该并发症发生, 将会对患者的术后恢复及预后情况造成不良影响, 甚至会导致患者死亡。近年来, 人们对于心脏手术后急性肾损伤的发病机制进行了较为深入的研究, 但是其临床诊断及治疗效果仍然不够理想。为了实现心脏手术后急性肾损伤的早期诊断, 可以采用生物标志物联合检测的方法, 通过检测患者相关指标的变化情况, 实现疾病的早期诊断和治疗。本文通过研究生物标志物联合检测在心脏手术后急性肾损伤早期诊断中的作用, 为心脏手术后急性肾损伤的早期诊断提供了依据。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2014 年 2 月至 2016 年 2 月本院收治的外科心脏手术患者 122 例, 其中男性患者 69 例, 女性患者 53 例。其中, 血肌酐比基础值上升 50% 以上的患者, 同时综合各种相关指标的检测结果, 判定为心脏手术后急性肾损伤患者 61 例, 作为观察组, 年龄在 21~76 岁, 平均年龄为(41.8±4.6)岁; 血肌酐比基础值上升不足 50% 或未明显上升的, 判定为心脏手术后非急性肾损伤, 共 61 例患者, 作为对照组, 年龄在 23~79 岁, 平均年龄为(43.5±5.1)岁。所选患者中, 不包括合并糖尿病、高血压或其他严重疾病的患者, 不包括使用过肾毒性药物的患者, 不包括术前及术后提示有尿路感染的患者、不包括有慢性肾脏病史的患者, 不包括体外循环及心脏骤停的患者。两组患者在手术类型、年龄、性别等一般资料方面, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究经本院医学伦理委员会批准, 所有参与者均签署知情同意书。

**1.2 方法** 在术前、术后 1 d、术后 2 d、术后 3 d 等时间点, 分别收集患者的晨起中段尿样本 10 mL, 1500 r/min 离心时间为 5 min(离心半径 10 cm)<sup>[1]</sup>。静置后, 取上层清液在冰箱中保存, 温度控制在-25℃, 对所有处理后的尿液样本进行统一检测。使用 9602-DNM 酶标分析仪(北京普朗有限公司)、S22PC 可见分光光度仪(上海棱光技术有限公司)、尿 N-乙酰-β-D-葡萄糖苷酶(NAG)试剂盒(上海德波生物有限公司)、中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白(NGAL)试剂盒(上海科兴生物科技有限公司)、肾损伤分子 1(Kim-1)试剂盒(上海科兴生物科技有限公司)、胱抑素 C(CysC)试剂盒(上海德波生物有限公司)等仪器设备进行检测。尿 NAG 指标采用对硝基苯酚比色法; 尿 NGAL、尿 Kim-1、尿 CysC 指标采用酶联免疫法; 血肌酐指标采用自动生化仪测定<sup>[2]</sup>。

**1.3 观察指标** 检测两组患者的尿 NAG、尿 NGAL、尿 Kim-1、尿 CysC 及血肌酐。每项指标在相同时点对照组和观察组之间未做统计学处理。

**1.4 统计学处理** 使用 SPSS18.0 软件统计处理, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 2 结 果

**2.1 观察组患者术前术后各项指标结果** 观察组患者在术后 1 d、2 d、3 d, 尿 NAG、NGAL、Kim-1、CysC 及血肌酐等指标上与术前相比, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 见表 1。

表 1 观察组患者术前术后各项指标变化对比( $\bar{x} \pm s$ )

指标	术前	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d	t	P
尿 NAG(μmol/L)	10.74±8.51	30.15±10.31*	34.58±12.38*	37.21±15.12*	11.365	<0.05
尿 NGAL(μg/L)	5.69±2.35	10.35±4.96*	12.71±5.13*	9.44±3.27*	10.385	<0.05

△ 通信作者, E-mail: 417574686@qq.com。