

论著·临床研究

应用 ROC 曲线评价 PTH 对慢性肾衰竭的诊断价值*

赵 鹏, 杨银忠, 张建英

(四川省医学科学院/四川省人民医院城东病区检验科, 四川成都 610101)

摘 要:目的 探讨甲状旁腺素(PTH)应用于慢性肾衰竭(CRF)的临床诊断价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2015 年 10 月在四川省人民医院接受治疗的 162 例 CRF 患者作为 CRF 组,同时选取 164 例其他非慢性肾衰竭(NCRF)患者和 167 例健康体检者分别作为 NCRF 组和健康对照组,检测 3 组 PTH 水平,根据结果绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价其对 CRF 的诊断价值。结果 CRF 组 PTH 水平明显高于健康对照组和 NCRF 组,差异有统计学意义($P<0.05$);PTH 对 CRF 的诊断界值为 75.0 nmol/L 时,ROC 曲线下面积、灵敏度、特异度、阳性似然比和 Youden 指数分别为 0.92、80.20%、97.80%、36.45 和 78.00。结论 PTH 对 CRF 有较好的诊断价值,以 75.0 nmol/L 作为 PTH 诊断 CRF 的临床诊断界值,可提高临床诊断效率。

关键词:甲状旁腺素; 慢性肾衰竭; 诊断界值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.06.002

中图法分类号:R446.11

文章编号:1673-4130(2018)06-0645-03

文献标识码:A

Evaluation of diagnostic value of PTH in chronic renal failure by ROC curve*

ZHAO Juan, YANG Yinzhong, ZHANG Jianying

(Department of Clinical Laboratory, Sichuan Provincial Academy of Medical Sciences/East Ward Area of Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu, Sichuan 610101, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical diagnostic value of parathyroid hormone(PTH) in the diagnosis of chronic renal failure(CRF). **Methods** 162 cases of CRF patients who were treated in the Sichuan Provincial People's Hospital from January 2014 to October 2015 were selected as the CRF group, meanwhile 164 non-CRF(NCRF) patients and 167 persons undergoing healthy physical examination were selected as the NCRF group and the healthy control group respectively. The PTH level was detected in 3 groups. According to the detection results the receiver operating characteristic(ROC) curve was drawn, and the diagnostic value of PTH for CRF was evaluate. **Results** The PTH level in the CRF group was significantly higher than that in the NCRF group and healthy control group, the difference was statistically significant($P<0.05$); when the diagnostic cut off value of PTH for CRF was 75.00 nmol/L, the area under the ROC curve, sensitivity, specificity, positive likelihood ratio and Youden index were 0.92, 80.20%, 97.80%, 36.45 and 78.00 respectively. **Conclusion** PTH has a good diagnostic value to CRF. With the cut off value of PTH for diagnosing CRF as 75.0 nmol/L, it can improve the efficiency of clinical diagnosis.

Key words: parathyroid hormone; chronic renal failure; receiver operating characteristic value

甲状旁腺激素(PTH)是由甲状旁腺主细胞合成和分泌的一种单链多肽,是保持钙质体内环境稳定的重要激素。慢性肾衰竭(CRF)患者常由于钙磷代谢紊乱等因素而导致 PTH 水平升高,研究表明其水平在 CRF 患者体内会随着病程的进展持续升高^[1-3]。早期、及时地发现 PTH 水平升高对 CRF 患者的治疗及预后评估有重要临床价值。目前 PTH 已被用作辅助诊断 CRF,临床常以《全国临床检验操作规程(第 3 版)》^[4]提供的参考范围上限值(65.00 nmol/L)作为

临床诊断界值标准,但缺乏相应的科学依据,其诊断效率也不是很理想,且目前还未见大样本数据的相关研究报道。本研究应用受试者工作特征(ROC)曲线分析 493 份样本数据,探讨其适合的临床诊断界值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 1 月至 2015 年 10 月在四川省人民医院接受治疗的 162 例 CRF 患者作为 CRF 组,诊断均结合临床表现、影像学 and 实验室检查结果,诊断标准符合中华医学会 1992 年制订的《临床

* 基金项目:国家高技术研究发展计划(863 计划)资助项目(2014AA022304)。

作者简介:赵鹏,女,主任技师,主要从事医学检验研究。

本文引用格式:赵鹏,杨银忠,张建英.应用 ROC 曲线评价 PTH 对慢性肾衰竭的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(6):645-647.

诊疗指南-肾病学分册》^[5],同时选取 164 例其他非慢性肾衰竭(NCRF)患者和 167 例健康体检者分别作为 NCRF 组和健康对照组。3 组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 3 组性别、年龄比较			
组别	<i>n</i>	男/女(<i>n</i> / <i>n</i>)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)
健康对照组	167	87/80	52.69±16.17
NCRF 组	164	86/78	52.76±15.82
CRF 组	162	87/75	53.60±16.80
χ^2/F		0.94	0.74

1.2 仪器与试剂 DXI800 全自动微粒子化学发光免疫分析仪购自美国 Beckman Coulter 公司,PTH 试剂及校准品购自美国 Beckman Coulter 公司,Hitachi 7080 全自动生化分析仪购自日本日立公司。

1.3 方法 采用不含抗凝剂的采血管于清晨空腹采集静脉血 4.0 mL,60 min 内分离出血清(4 000 r/min 离心 5 min),放置于-80℃低温冰箱保存。待标本收集齐后,将血清梯度解冻(-80℃→-20℃→室温),离心取上清液。采用全自动微粒子化学发光免疫分析仪测定 PTH 水平,尿素(Urea)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、胱抑素 C(Cys-C)、钙、磷、总蛋白(TP)及清

蛋白(ALB)采用全自动生化分析仪进行测定,操作均按实验室标准操作规程进行,并有严格的质量控制措施。

1.4 判断标准 ROC 曲线下面积(AUC)等于 0.5 为完全无价值的诊断,0.5<AUC≤0.7 表示诊断准确性较低,0.7<AUC≤0.9 为诊断准确性中等,0.9<AUC≤1.0 表示诊断准确性较高。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行统计学处理;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用方差(*F*)分析,组间多重比较采用 *q* 检验;计数资料以百分率或频数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以不同的检测值为不同诊断分界点,以每个分界点对应的灵敏度为纵坐标,1-特异度为横坐标作 ROC 曲线图,计算不同临界点时 AUC、灵敏度、特异度、阳性似然比(LR+)、Youden 指数和临床诊断界值;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组指标检测水平比较 CRF 组 PTH、Urea、Cr、UA、Cys-C 和磷水平明显高于健康对照组和 NCRF 组,而钙水平低于健康对照组和 NCRF,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 3 组指标检测水平($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	PTH(nmol/L)	Urea(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	Cys-C(mg/L)	钙(mmol/L)	磷(mmol/L)
健康对照组	167	33.83±18.68	4.95±1.40	60.45±16.53	306.79±83.80	0.88±0.16	2.27±0.10	1.09±0.22
NCRF 组	164	32.46±19.31	5.35±1.74	60.01±18.04	329.07±116.69	0.95±0.24	2.28±0.13	1.07±0.19
CRF 组	162	331.44±349.53	20.32±9.03	749.12±350.27	425.02±140.92	5.35±1.62	2.14±0.34	1.67±0.60
<i>F</i>		83.65	310.97	444.59	39.68	841.91	15.65	96.19
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.01

表 3 不同 PTH 分界点时对 CRF 的诊断效率

PTH (nmol/L)	灵敏度 (%)	特异度 (%)	LR+	Youden 指数
10.25	99.80	4.30	1.04	4.10
20.30	95.70	23.80	1.25	19.50
30.05	93.80	50.60	1.89	44.40
40.20	90.10	76.20	3.78	66.30
50.5	87.00	87.00	6.69	74.00
60.10	83.30	92.20	10.67	75.50
70.05	80.20	96.10	20.56	76.30
75.00	80.20	97.80	36.45	78.00
78.75	78.40	97.80	35.64	76.20
81.60	77.80	97.80	35.36	75.60

2.2 ROC 曲线分析结果 PTH 对 CRF 的诊断界值为 75.0 nmol/L 时,AUC、灵敏度、特异度、LR+和

Youden 指数分别为 0.92、80.20%、97.80%、36.45 和 78.00,见表 3、图 1。

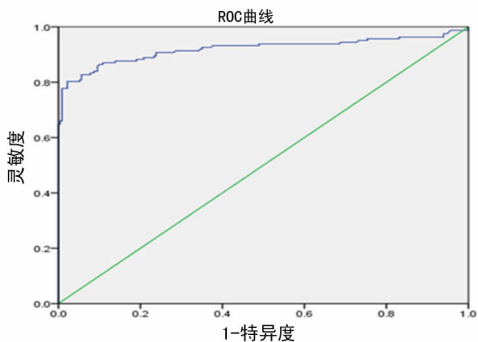


图 1 PTH 诊断 CRF 的 ROC 曲线

3 讨 论

目前,CRF 的诊断主要依靠 Cr、内生肌酐清除率(Ccr)及影像学等检测^[6]。Cr 诊断灵敏度不高;虽然 Ccr 能准确反映肾小球滤过功能和粗略估计有效肾单

位的数量,但在实际工作中的计算、操作相对繁琐,并且在收集标本过程中容易受到外源性因素(尿液收集时间不准、尿量、标本保存方法等)影响;临床上也常常通过影像学(如肾血管造影、B 超检查等)进行诊断,但也只有在肾功能严重损伤的时候才能够被检测出。PTH 能够快速、准确地诊断 CRF,并越来越受到人们的重视。

PTH 由甲状旁腺主细胞的粗面内质网合成并分泌到细胞外,从高尔基复合体裂解成含有 84 个氨基酸的单链多肽。PTH 最开始合成时含有 115 个氨基酸的前甲状旁腺激素原,通过相关酶转化后变为 90 个,其相对分子质量为 9 500,生物活性决定于 N 端的第 1~27 个氨基酸残基。生理状态下,PTH 合成与分泌受细胞外液 Ca^{2+} 浓度的负反馈调节,它通过肾、骨及肠黏膜等器官的协调作用来调节钙水平,促进远端小管对钙的重吸收,促进小肠对钙和磷的吸收,抑制近端小管对磷的重吸收,加快磷的排出,是保持钙内环境稳定的重要激素。患者发生 CRF 后,肾功能严重恶化,临床出现代谢产物积聚、电解质代谢紊乱,并导致体内血钙水平下降和血磷水平升高,进而影响甲状旁腺的功能,继发甲状旁腺功能亢进。文献[7-9]表明:(1)PTH 水平在 CRF 早期会出现高磷血症,近端小管的钙三醇合成能力降低,肾小管细胞内的高磷状态对患者肾脏 $1-\alpha$ 羟化酶的抑制作用较强,导致血浆钙三醇的水平降低,对甲状旁腺激素合成及分泌的直接作用均减弱,进而导致 PTH 水平升高,并随着病程的进展持续升高;(2)甲状旁腺内 $1,25-(\text{OH})_2\text{D}_3$ 受体密度下降,PTH 分泌增多,分解下降;(3)低钙血症、钙敏感受体活性受到抑制,也可以引起 PTH 降解下降;(4)降解产物的再利用等因素都可能导致 PTH 增加。本研究结果显示,CRF 组 PTH 水平明显高于健康对照组和 NCRF 组($P<0.01$)。这与多篇文献报道相似^[3,10-12],表明 PTH 有助于 CRF 的诊断。

ROC 曲线是 20 世纪 50 年代最初应用于雷达信号接收能力的评价,现已广泛应用于医学诊断试验性能的评价,能对检测项目的临床准确性进行评价,能确定检测项目的临床诊断界值。以往临床诊断仅根据《全国临床检验操作规程(第 3 版)》提供的 65.00 nmol/L 作为临床诊断界值,诊断存在一定的假阳性率。本研究结果显示,PTH 对 CRF 的诊断界值为 75.00 nmol/L 时,AUC、灵敏度、特异度、LR+ 和 Youden 指数分别为 0.92、80.20%、97.80%、36.45 和 78.00,这表明 PTH 是诊断 CRF 准确性较高的指标。

综上所述,PTH 诊断 CRF 具有较高的准确性,能提高临床诊断效率,为临床提供了科学依据。值得注意的是,本研究采用的全自动仪器及配套试剂购自美国 Beckman Coulter 公司,如果使用的是不同检测原理或相同检测原理但不同厂家的设备和试剂,可能会有不同的临床诊断界值。因此本研究得到的诊断界值不一定适合于所有实验室。

参考文献

- [1] LIU Y, HE Q. ALKALINE P, iPTH and bone turnover markers in Chinese advanced chronic kidney disease patients[J]. Clin Lab, 2015, 61(7): 839-843.
- [2] NATOLI J L, BOER R, NATHANSON B H, et al. Is there an association between elevated or low serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and mortality in patients with end stage renal disease? A meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2013, 14(1): 88.
- [3] 杨银忠, 赵鹏, 罗俊, 等. 联合检测 PTH、 β_2 -MG 及 hs-CRP 在鉴别诊断急、慢性肾功能衰竭中的价值[J]. 天津医药, 2015, 43(10): 1197-1200.
- [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: 1031-1034.
- [5] 中华医学会. 肾脏病学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 204-213.
- [6] 王海燕. 肾脏病学[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 1409.
- [7] TZANNO-MARTINS C, FUTATA E, JORGETTI V, et al. Immune response in hemodialysis patients: is there any difference when low and high iPTH levels are compared? [J]. Clin Nephrol, 2000, 54(1): 22-29.
- [8] YANG D, YANG D. Role of intracellular Ca^{2+} and $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger in the pathogenesis of contrast-induced acute kidney injury[J]. Biomed Res Int, 2013, 2013(2013): 678456.
- [9] AMREIN K, SCHILCHER G, FAHRLEITNER-PAMMER A. Hypercalcaemia in asymptomatic sarcoidosis unmasked by a vitamin D loading dose[J]. Eur Respir J, 2011, 37(2): 470-471.
- [10] 成小苗, 周巧玲. 慢性肾功能衰竭患者血清 C-PTH 变化与并发症的关系探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2001, 11(2): 42-43.
- [11] 邵蓉蓉, 林哲. 慢性肾衰患者 PTH 水平及相关因素的研究[J]. 中国现代医学杂志, 2000, 10(6): 26-27.
- [12] 刘息平, 庞莹, 赵艳, 等. PTH 在 CRF 诊治中的应用[J]. 放射免疫学杂志, 2010, 23(6): 672-675.

(收稿日期: 2017-06-09 修回日期: 2017-09-09)