

论著·临床研究

3 种血清标志物在尿毒症合并心力衰竭诊断中的应用价值*

宋 培

(石家庄市第三医院,河北石家庄 050000)

摘要:目的 探讨血清胱抑素 C(CysC)、白细胞介素-6(IL-6)及 N 末端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)检测在尿毒症合并心力衰竭诊断中的应用价值。方法 选取该院 80 例尿毒症合并心力衰竭患者为 UHF 组,80 例单纯尿毒症患者为尿毒症组,50 例体检健康者为 NC 组。检测 3 组血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平,探讨不同心功能分级患者 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 的差异,分析 3 种血清标志物对尿毒症患者并发心力衰竭的诊断价值。结果 UHF 组患者血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平均显著高于尿毒症组和 NC 组,而尿毒症组 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平又高于 NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。随着心功能(NYHA)分级的加重,患者血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。UHF 组患者血清 CysC、IL-6 与 NT-proBNP 均呈显著正相关性,其中 CysC 与 IL-6 亦呈显著正相关性($P<0.05$)。CysC、IL-6 及 NT-proBNP 单独检测对尿毒症合并心力衰竭的诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.832、0.859、0.904。3 种血清标志物联合检测的敏感度为 97.5%,显著高于单独检测,差异有统计学意义($P<0.05$);而联合检测的特异度为 81.3%,与单独检测差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 联合检测对尿毒症合并心力衰竭的诊断和病情评估具有重要意义。

关键词:尿毒症; 心力衰竭; 胱抑素 C; 白细胞介素-6; N 末端 B 型脑钠肽

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.20.010

中图法分类号:R692.5;R446.1

文章编号:1673-4130(2019)20-2475-04

文献标识码:A

Application value of three serum markers in the diagnosis of uremia complicated with heart failure*

SONG Pei

(Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To explore the value of serum cystatin C (CysC), interleukin-6 (IL-6) and N-terminal B-type brain natriuretic peptide (NT-proBNP) in the diagnosis of uremia complicated with heart failure. **Methods** A total of 80 patients with uremia complicated with heart failure were selected as UHF group, 80 patients with simple uremia as uremia group, and 50 healthy persons as NC group. The serum levels of CysC, IL-6 and NT-proBNP were measured in three groups. The differences of CysC, IL-6 and NT-proBNP among patients with different cardiac function grades were discussed. The diagnostic value of the three groups in uremic patients with heart failure was analyzed. **Results** The serum levels of CysC, IL-6 and NT-proBNP in UHF group were significantly higher than those in uremia group and NC group, while the levels of CysC, IL-6 and NT-proBNP in uremia group were significantly higher than those in NC group ($P<0.05$). The serum levels of CysC, IL-6 and NT-proBNP increased significantly with the aggravation of cardiac function (NYHA) classification ($P<0.05$). Serum CysC, IL-6 and NT-proBNP were positively correlated in UHF group, and CysC and IL-6 were positively correlated ($P<0.05$). The area under ROC curve of CysC, IL-6 and NT-proBNP were 0.832, 0.859 and 0.904 respectively. The sensitivity of combined detection was 97.5%, which was significantly higher than that of single detection ($P<0.05$). While the specificity of combined detection was 81.3%, there was no significant difference between combined detection and single detection ($P>0.05$). **Conclusion** The combined detection of serum CysC, IL-6 and NT-proBNP is of great significance in the diagnosis and evaluation of uremia complicated with heart failure.

Key words: uremia; heart failure; cystatin C; interleukin-6; N-terminal B-type brain natriuretic peptide

尿毒症患者肾滤过功能显著下降,体内有毒代谢产物长期不能得到及时有效清除,多种组织、脏器出

* 基金项目:2018 年河北省医学科学研究重点课题计划(20181054)。

作者简介:宋培,女,主治医师,主要从事肾内科相关疾病方面的研究。

本文引用格式:宋培.3 种血清标志物在尿毒症合并心力衰竭诊断中的应用价值[J].国际检验医学杂志,2019,40(20):2475-2478.

现异常,尤其会造成心脏形态改变和功能受损,进而引起心力衰竭等情况的发生^[1]。有研究表明^[2],临床上尿毒症并发心力衰竭发生率高达 233/10 万至 555/10 万人,且随着尿毒症患者病情加重,心力衰竭症状越明显。近年来,随着透析技术的发展,尿毒症患者的生活质量在较大程度上得到改善,但整体病死率却依然居高不下^[3]。心力衰竭是导致尿毒症死亡的重要原因,及时判断尿毒症并发心力衰竭的发生对指导临床治疗、改善预后情况具有重要意义^[4]。心脏超声是目前诊断心力衰竭的敏感方法,但其存在滞后性,仅在心力衰竭症状明显时才可明确诊断^[5]。本研究通过分析血清胱抑素 C(CysC)、白细胞介素-6(IL-6)及 N 末端 B 型脑钠肽(NT-proBNP)与尿毒症患者并发心力衰竭的关系,探索 3 项指标的变化规律,旨在为尿毒症合并心力衰竭的早期诊断和病情评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2018 年 1 月本院血透中心收治的 80 例尿毒症合并心力衰竭患者为 UHF 组,其中男 47 例,女 33 例;年龄 45~64 岁,平均(53.27±5.38)岁;尿毒症病因:慢性肾小球肾炎 41 例,梗阻性肾病 10 例,多囊肾 7 例,慢性肾盂肾炎 5 例,高血压肾病 17 例;根据心功能(NYHA)分级标准:Ⅱ级 39 例,Ⅲ级 26 例,Ⅳ级 15 例。选取同期 80 例单纯尿毒症患者纳入尿毒症组,其中男 44 例,女 36 例;年龄 45~65 岁,平均(52.86±5.41)岁;尿毒症病因:慢性肾小球肾炎 43 例,梗阻性肾病 11 例,多囊肾 7 例,慢性肾盂肾炎 4 例,高血压肾病 15 例。随机收集同期 50 例体检健康者为 NC 组,其中男 27 例,女 23 例;年龄 42~65 岁,平均(52.93±5.39)岁。3 组受试者在性别构成、年龄方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入和排除标准 诊断依据:尿毒症诊断依据《内科学》中相关标准^[6],肾小球滤过率 >10 mL/min,肌酐 <707 μ mol/L;心力衰竭诊断依据中华医学会拟定的相关标准^[7],且经多普勒超声、心电图以及 X 线胸片等检查确诊。纳入标准:(1)符合上述尿毒症及心力衰竭诊断标准;(2)年龄 40~70 岁;(3)病理资料完整,自愿参加研究且依从性良好;(4)规律透析时间超过 6 个月,每周 2~3 次;(5)研究资料由医院医学委员会审核并同意。排除标准:(1)先天性心脏病、肺部疾病及全身感染性疾病患者;(2)原发性心肌病、心肌炎、急性心肌梗死、房颤、恶性心律失常等疾病患者;(3)恶性肿瘤、意识障碍及结缔组织疾病患者;(4)近 1 月内接受免疫功能药物治疗者。

1.3 研究方法 所有受试者隔夜禁食水 12 h 以上,次日抽取空腹静脉晨血 5 mL,3 000 r/min 离心处理并取血清保存待检。采取免疫比浊法检测血清 CysC 水平,检测试剂购于中生北控公司,检测仪器为全自动生化分析仪(AU5821 型,美国贝克曼公司);采用双抗夹心免疫法检测 IL-6,试剂盒购自北京百奥莱博公

司,检测仪器为多功能酶标仪(SynergyHTX,美国 BIOTEK);采用化学发光法检测 NT-proBNP 水平,配套检测试剂购于罗氏公司,检测仪器为电化学发光分析仪(cobas8000,德国罗氏)。

1.4 统计学处理 研究数据应用 SPSS19.0 软件进行分析,计量数据用 $\bar{x}\pm s$ 描述,两组间用 t 检验,多组间用单因素方差分析;计数资料用率(%)表示,采用 χ^2 分析;各因子之间相关性采用 Pearson 分析;绘制 ROC 曲线分析 CysC、IL-6、NT-proBNP 对尿毒症合并心力衰竭的诊断价值;以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平比较 UHF 组患者血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平均显著高于尿毒症组和 NC 组,而尿毒症组 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平又高于 NC 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 3 组血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平比较($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	CysC(mg/L)	IL-6(ng/L)	NT-proBNP(ng/L)
UHF 组	80	2.65±0.51	19.67±5.99	501.72±350.92
尿毒症组	80	2.02±0.37	11.91±4.49	159.47±74.16
NC 组	50	0.86±0.16	7.39±2.58	85.67±36.58
<i>F</i>		312.931	111.340	70.535
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.2 不同 NYHA 分级患者血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平比较 根据心功能分级分组显示,随着 NYHA 分级的加重,患者血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平明显增高,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 不同 NYHA 分级患者血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 比较($\bar{x}\pm s$)				
分级	<i>n</i>	CysC(mg/L)	IL-6(ng/L)	NT-proBNP(ng/L)
Ⅱ级	39	2.37±0.33	16.57±4.09	269.75±89.57
Ⅲ级	26	2.71±0.49	19.44±3.92	494.95±136.78
Ⅳ级	15	3.26±0.37	28.16±5.09	1116.58±281.66
<i>F</i>		27.870	40.849	152.759
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

2.3 CysC、IL-6 与 NT-proBNP 的相关性分析 UHF 组患者血清 CysC、IL-6 与 NT-proBNP 均呈显著正相关性,其中 CysC 与 IL-6 亦呈显著正相关性($P<0.05$)。见表 3、图 1~3。

表 3 心力衰竭患者 CysC、IL-6 与 NT-proBNP 的相关性[$r(P)$]			
项目	CysC	IL-6	NT-proBNP
CysC	—	0.566(0.000)	0.588(0.000)
IL-6	0.566(0.000)	—	0.628(0.000)
NT-proBNP	0.588(0.000)	0.628(0.000)	—

注:—表示无数据

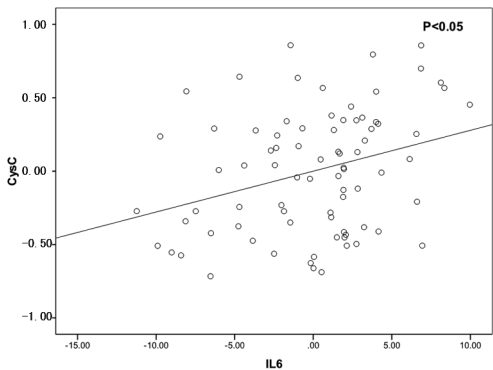


图 1 心力衰竭患者 CysC 与 IL-6 的相关性分析

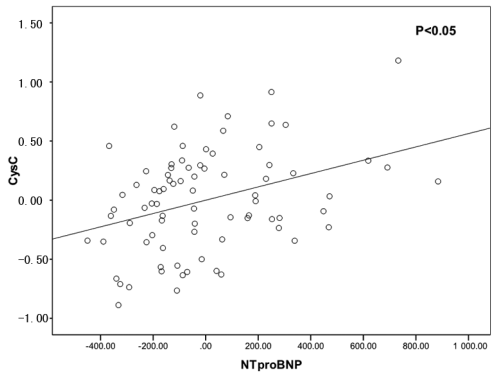


图 2 心力衰竭患者 CysC 与 NT-proBNP 的相关性分析

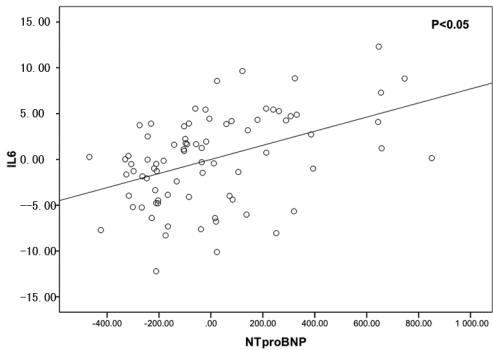


图 3 心力衰竭患者 IL-6 与 NT-proBNP 的相关性

2.4 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 对尿毒症合并心力衰竭的诊断价值 以 UHF 组为阳性组,尿毒症组为阴性组,绘制 ROC 曲线分析各指标对尿毒症合并心力衰竭的诊断价值。CysC、IL-6 及 NT-proBNP 诊断的 ROC 曲线下面积分别为 0.832、0.859、0.904,根据 Youden 指数得出 3 项最佳诊断阈值分别为 CysC < 2.40 mg/L、IL-6 < 18.03 ng/L 及 NT-proBNP < 241.39 ng/L,其中 NT-proBNP 的诊断灵敏度显著高于 CysC 和 IL-6 ($P < 0.05$),而 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 的诊断特异度差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 4,图 1。

2.5 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 联合检测价值 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 联合检测的灵敏度为 97.5%,显著高于单独检测 ($\chi^2 = 33.624, P = 0.000$; $\chi^2 = 32.213, P = 0.000$; $\chi^2 = 9.967, P = 0.002$);联合检测的特异度为 81.3%,与单独检测比较差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.907, P = 0.446$; $\chi^2 = 3.267, P =$

0.107; $\chi^2 = 2.510, P = 0.165$)。

表 4 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 对尿毒症合并心力衰竭的诊断价值

指标	最佳 阈值	灵敏度 (%)	特异度 (%)	Youden 指数	AUC	95%CI
CysC(mg/L)	2.40	65.0	86.3	0.513	0.832	0.771~0.892
IL-6(ng/L)	18.03	66.3	90.0	0.563	0.859	0.803~0.915
NT-proBNP(ng/L)	241.39	83.8	88.7	0.725	0.904	0.855~0.952

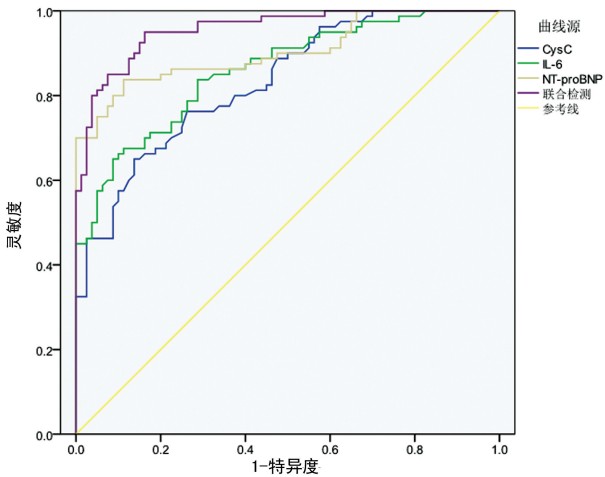


图 1 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 诊断的 ROC 曲线

3 讨 论

肾脏是人体主要排泄器官和内分泌器官,其健康状况会影响其他组织和系统功能。尿毒症患者由于肾功能不全,容易出现电解质紊乱、高血压、小分子毒素滞留等,加重心脏负荷,最终发展为心力衰竭;其次,长期透析治疗导致体内氨基酸和维生素等营养物质流失,心肌营养不良,进一步促进心力衰竭的进展^[8-10]。尿毒症患者并发心力衰竭初期的临床症状不典型,容易出现漏诊,错过最佳治疗时机,增加尿毒症患者心血管疾病死亡风险^[11]。因此,及时准确判断尿毒症合并心血管疾病的发生显得尤为重要。

CysC 是一种碱性胱氨酸蛋白抑制剂,参与机体炎症反应和蛋白质代谢过程^[12]。CysC 可自由透过肾小球滤过膜,不受性别、蛋白量等因素影响,是临床上重要的肾功能检测指标。最新研究表明^[13-14],CysC 与心血管疾病的发生也密切相关,一方面 CysC 可刺激中性粒细胞参与炎症反应,进而在动脉硬化病理过程中发挥作用;另外,CysC 升高会导致蛋白水解酶表达失衡,促进血管壁重塑,诱发各种心血管事件。因此,CysC 也可作为评价心力衰竭的重要指标。IL-6 来源于被活化的巨噬细胞,在急性炎症反应过程中起到至关重要的作用^[15]。IL-6 是心血管事件的良好预测因子,能够增强血小板黏附作用,启动动脉粥样硬化过程,加重心肌细胞损伤,加快细胞凋亡,引起心室重构,最终导致心力衰竭^[16]。脑钠肽(BNP)是一种参与调解心血管系统功能的多肽类激素,NT-proBNP 为 BNP 前体裂解生成的无活性物质,其稳定性好,半

衰期长,被广泛应用于心功能损伤的诊断、预后判断以及治疗监控方面^[17]。NT-proBNP 主要由心肌细胞合成释放,当心室压力负荷过高,心肌细胞中 BNP 表达增加,经酶解作用后生成 BNP 前体,BNP 前体进入血液被裂解为 NT-proBNP 和 BNP,因此血清 NT-proBNP 是反映心脏功能的敏感标志物^[18-19]。本研究结果显示,UHF 组患者血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平均显著高于尿毒症组和 NC 组,而尿毒症组 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平又高于 NC 组;证实 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 对尿毒症及其并发的心力衰竭具有重要指示作用,其原因可能是由于尿毒症患者肾滤过功能降低,肾脏对 CysC 及 NT-proBNP 的清除能力降低,从而导致血 CysC 及 NT-proBNP 水平显著升高,尿毒症患者机体处于微炎症状态则是导致血清 IL-6 升高的直接原因。

采用 ROC 曲线分析 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 对尿毒症并发心力衰竭的诊断价值,结果显示,NT-proBNP 诊断的 AUC 最大,且 NT-proBNP 诊断尿毒症并发心力衰竭的灵敏度显著高于 CysC 和 IL-6,而 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 的诊断特异度方面差异无统计学意义($P>0.05$)。进一步分析联合诊断的应用价值发现,联合诊断的灵敏度为 97.5%,显著高于 3 项指标单独检测;且联合诊断的特异度则无显著降低。另外,相关性分析显示,UHF 组患者血 CysC、IL-6 与 NT-proBNP 之间均呈显著正相关性,说明 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 在尿毒症合并心力衰竭的病理机制方面存在一定联系,对 3 者进行联合检测有助于减少尿毒症合并心力衰竭诊断过程中漏诊情况的发生。研究不同心功能状况患者各指标情况发现,随着 NYHA 分级的加重,患者血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平明显增高,说明 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 检测对评估尿毒症患者心力衰竭病情方面也有一定参考价值。

4 结 论

CysC、IL-6 及 NT-proBNP 在尿毒症合并心力衰竭的发病机制方面存在一定联系,临床上可通过检测血清 CysC、IL-6 及 NT-proBNP 水平诊断心力衰竭的发生和推断疾病的严重程度。

参考文献

[1] 赵雁,王红巧,李建英,等.血清 Gal-3 联合 NT-proBNP 预测慢性肾脏病合并心力衰竭的价值[J]. 山东医药, 2018,58(41):69-72.

[2] 黄维国,陈愉快,余伟清.连续性肾脏替代治疗对尿毒症伴心衰患者的治疗效果分析[J]. 四川医学,2018,39(4): 431-434.

[3] LU J, ZHU M, LIU S, et al. The relationship between survival rate and intradialytic blood pressure changes in maintenance hemodialysis patients[J]. Ren Fail, 2017, 39

(1):417-422.

[4] TAMURA T, UNAGAMI K, OKAZAKI M, et al. Serum Magnesium and mortality in maintenance hemodialysis patients[J]. Blood Purif, 2017, 43(1/3):31-36.

[5] 董艳丽.慢性心力衰竭患者血清学指标的表达及与 NYHA 分级的相关性分析[J]. 重庆医学, 2018, 47(33): 4307-4309.

[6] 陈灏珠,钟南山,陆再英.内科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:524-532.

[7] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.慢性心力衰竭诊断治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2007,35(12):1076-1095.

[8] 文锐,代思源,覃娇,等.维持性血液透析患者不同射血分数心力衰竭的危险因素分析[J]. 中国血液净化, 2018, 17(9):598-603.

[9] 陈昕,刘琦,刘进.芪苈强心胶囊对尿毒症合并心力衰竭患者血清脂联素及心功能的影响[J]. 实用医学杂志, 2016,32(5):809-811.

[10] 宋昊岚,杨婷婷,李贵星. N 末端脑利钠肽前体(NT-proBNP)在评估慢性肾脏疾病患者心功能中的价值[J]. 四川大学学报:医学版, 2017,48(4):561-565.

[11] 何剑,秦凯伟.血清 sST2 蛋白与维持性血液透析患者心血管疾病及总体预后的相关性分析[J]. 解放军医药杂志, 2018,30(9):48-52.

[12] 陈继英,唐东兴.脂联素,肌酐,血清胱抑素 C 水平与维持血液透析患者心血管事件的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017,37(5):1219-1221.

[13] 刘冰,张卫海,傅强,等. CysC、NT-proBNP、cTnT 在急性心力衰竭患者中的水平及其联合检测的诊断价值[J]. 心血管康复医学杂志, 2018,27(3):282-286.

[14] HUERTA A, LÓPEZ B, RAVASSA S, et al. Association of cystatin C with heart failure with preserved ejection fraction in elderly hypertensive patients: potential role of altered collagen metabolism[J]. J Hypertens, 2016, 34(1):130-138.

[15] 王晶莹,刘洋.血清胱抑素 C、白细胞介素-6 及超敏 C 反应蛋白与慢性心力衰竭的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018,39(12):1530-1536.

[16] 汪芳,刘敏.急性心肌梗死患者胱抑素 C、白介素-6 水平变化及对远期预后的判定意义[J]. 临床急诊杂志, 2016, 17(1):44-47.

[17] 田艳珍,崔继婷,赵金芳,等.血浆氨基末端脑钠肽,超敏 C 反应蛋白水平及超声心动图指标相关性及对慢性心力衰竭的诊断价值[J]. 解放军医药杂志, 2018,30(10):43-46.

[18] 屈晓威. NT proBNP 在伴肾功能不全老年病人急性心力衰竭诊断中的应用价值[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016,14(18):2158-2160.

[19] 马腾远,赵阳.尿微量清蛋白和 BNP 水平在糖尿病肾病合并心力衰竭中的变化及对近期预后的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018,39(6):668-671.