

• 论 著 •

ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 联合检测在肾功能不全患者中的应用价值*

朱 琼, 凌 芸[△]

(南京医科大学第一附属医院检验学部, 江苏南京 210029)

摘要:目的 评估胃泌素释放肽前体(ProGRP)、细胞角蛋白 19 片段(CYFRA21-1)、视黄醇结合蛋白(RBP)、尿素氮(Urea)、肌酐(Cr)与肾功能的关系,探讨以上指标联合应用在肾功能不全患者中的临床意义。方法 收集 2017 年 1 月至 2019 年 12 月南京医科大学第一附属医院肾科门诊、住院患者共 107 例,分别检测 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 水平,并计算得到肾小球滤过率估计值(eGFR),并分析上述检测项目单独检测和联合检测的阳性率。依据 eGFR 值将患者分为 5 期。采用 SPSS22.0 软件进行统计分析,分析 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 与 Cr、eGFR 的相关关系,并对不同期的 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 水平进行比较。结果 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 分别与 eGFR 呈负相关($r = -0.726, -0.557, -0.813, -0.745, P < 0.05$),与 Cr 呈正相关($r = 0.821, 0.452, 0.807, 0.773, P < 0.05$)。各期 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 随肾功能水平下降而逐渐升高。各期 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。肾功能不全患者中联合检测阳性率高于分别单独检测 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 本研究探讨了 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 与肾功能的关系,发现这 5 个指标对于诊断肾功能不全患者具有重要意义,同时随着肾脏疾病的进展,这 5 个指标水平明显升高,联合检测阳性率高于单项检测阳性率,预示着这五个指标联合检测可能可以作为监测肾功能的指标。

关键词:胃泌素释放肽前体; 细胞角蛋白 19 片段; 视黄醇结合蛋白; 尿素氮; 肾功能; 肌酐

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.24.015

中图法分类号:R692

文章编号:1673-4130(2020)24-3003-04

文献标识码:A

Application value of combined detection of ProGRP, CYFRA21-1, RBP, Urea and Cr in patients with renal insufficiency*

ZHU Qiong, LING Yun[△]

(Department of Laboratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China)

Abstract: Objective To evaluate the relationship between gastrin-releasing peptide precursor (ProGRP), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21-1), retinol binding protein (RBP), Urea nitrogen (Urea), creatinine (Cr) and renal function, and to explore the application value of combined detection in patients with renal insufficiency. **Methods** The levels of ProGRP, CYFRA21-1, RBP, Urea and Cr were measured in 107 outpatients and inpatients in Department of Nephrology from the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University from January 2017 to December 2019. The estimated value of glomerular filtration rate (eGFR) were calculated. The positive rate of detection project of the single and combined detection were analyzed. According to the eGFR, the patients were divided into five stages. SPSS22.0 software was used for statistical analysis, and the levels of ProGRP, CYFRA21-1, RBP and Urea in different periods were compared. **Results** ProGRP, CYFRA21-1, RBP and Urea were negatively correlated with eGFR ($r = -0.726, -0.557, -0.813, -0.745, P < 0.05$), and were positively correlated with Cr ($r = 0.821, 0.452, 0.807, 0.773, P < 0.05$). The levels of ProGRP, CYFRA21-1, RBP, Urea and Cr were gradually increased with the decrease of renal function. There were significant differences in levels of ProGRP, CYFRA21-1, RBP, Urea, Cr in different stages ($P < 0.05$). The positive rate of the combined detection in patients with renal insufficiency were higher than that of the single detection of ProGRP, CY-

* 基金项目:江苏省实验诊断学重点实验室基金项目(ZDXKB2016005);江苏高校优势学科建设工程资助项目(JX10231802)。

作者简介:朱琼,女,技师,主要从事临床检验研究。 [△] 通信作者, E-mail: kanful218@sina.com。

本文引用格式:朱琼,凌芸. ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 联合检测在肾功能不全患者中的应用价值[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(24):3003-3006.

FRA21-1,RBP,Urea and Cr,and the differences were statistically significant ($P<0.05$).**Conclusion** This study is to explore the ProGRP,CYFRA21-1,RBP,Urea,Cr and the relationship between renal function and found that five indexes are of great significance for the diagnosis of patients with renal insufficiency,and significantly increase with the progress of kidney disease. The positive rate of combined detection in patients with renal insufficiency is higher than that of the single detection,indicating that the combined detection of five indexes may be used as a monitoring index of renal function.

Key words:gastrin-releasing peptide precursor; cytokeratin 19 fragment; retinol binding protein; urea nitrogen; renal function; creatinine

慢性肾脏疾病(CKD)是由各种原因导致的慢性肾脏结构及功能异常,具有发病率高、伴发的心血管疾病患病率高、病死率高、知晓率低、防治率低、治疗费用高等特点,严重危害人类健康^[1-2]。本研究采用释放胃泌素肽前体(ProGRP)、细胞角蛋白 1P 片段(CYFRA21-1)、视黄醇结合蛋白(RBP)、尿素氮(Urea)、肌酐(Cr)联合检测,评估各期 CKD 患者 5 个指标的差异,探讨 5 个指标对于肾功能不全患者临床诊断的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 12 月本院肾科门诊、住院患者共 107 例,其中男 35 例,女 72 例,年龄 21~91 岁。纳入标准:临床已诊断为 CKD,并还未接受过相关治疗措施。排除标准:既往有明确诊断为肺部肿瘤病史患者,有呼吸、心脏疾病及严重感染等可能影响检测数据者。本研究获得医院临床伦理委员会的审核批准,患者已签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 ProGRP、CYFRA21-1 采用罗氏 E602 电化学发光免疫分析仪及其配套试剂盒检测;Cr、Urea、RBP 采用贝克曼库尔特全自动生化分析仪 AU5800 及配套试剂检测。

1.3 方法 使用带分离胶的真空干燥管采集患者静脉血 3~5 mL,3 000 r/min 离心 5 min,分离血清,检测 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 水平。根据 Cr 水平、年龄、性别等相关因素,利用 CKD 流行病学合作(CKD-EPI)方程式计算得到肾小球滤过率估计值(eGFR)^[3]。根据 eGFR 值,将患者分为 5 组:第 1 期 36 例[eGFR≥90 mL/(min·1.73 m²)];第 2 期 18 例[eGFR≥60~<90 mL/(min·1.73 m²)];第 3

期 19 例[eGFR≥30~<60 mL/(min·1.73 m²)];第 4 期 10 例[eGFR≥15~<30 mL/(min·1.73 m²)];第 5 期 22 例[eGFR<15 mL/(min·1.73 m²)]。联合检测阳性标准:行联合检测时,血清 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 的任一项检测结果超出正常参考区间,即为阳性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理及统计分析。呈非正态分布的计量资料以 $M(P_{25} \sim P_{75})$ 表示。ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 与 Cr、eGFR 的相关性分析使用 Spearman 检验。由于 CKD 中慢性肾衰竭的诊断标准为 eGFR<60 mL/(min·1.73 m²)超过 3 个月,所以,本研究主要针对 CKD 的 3、4、5 期进行分析,使用 Mann-Whitney U 检验进行两两分析。计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各期 CKD 患者 Cr、eGFR、ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 水平 随着 CKD 患者分期增加,Cr、ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 水平有不同程度地升高,1 期和 2 期各指标升高不明显,3、4、5 期呈递增趋势。eGFR 随分期增加呈下降趋势。见表 1。

2.2 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 与肾功能指标 Cr、eGFR 的相关性分析 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 与 Cr 呈正相关($r=0.821、0.452、0.807、0.773,P<0.05$);ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 与 eGFR 呈负相关($r=-0.726、-0.557、-0.813、-0.745,P<0.05$)。

表 1 各期 CKD 患者 Cr、eGFR、ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 水平 [$M(P_{25} \sim P_{75})$]

组别	n	Cr(μ mol/L)	eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	ProGRP(pg/mL)
1 期	36	55.7(49.4~60.6)	107.4(101.5~112.2)	37.4(32.0~46.3)
2 期	18	68.0(62.1~77.7)	82.1(75.6~85.7)	43.4(38.0~56.8)
3 期	19	125.1(98.5~143.2)	46.2(34.8~55.8)	73.7(61.4~89.4)
4 期	10	248.7(181.4~276.2)	25.2(20.1~28.9)	118.2(75.4~129.3)
5 期	22	811.5(576.4~1127.1)	5.6(4.3~7.7)	213.8(151.5~318.1)

续表 1 各期 CKD 患者 Cr、eGFR、ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 水平 $[M(P_{25} \sim P_{75})]$

组别	<i>n</i>	CYFRA21-1(ng/mL)	RBP(mg/L)	Urea(mmol/L)
1 期	36	1.3(1.0~1.7)	34.3(28.2~45.8)	4.7(4.1~5.2)
2 期	18	1.8(1.2~1.7)	32.6(24.0~39.6)	5.0(4.3~6.2)
3 期	19	3.5(2.6~4.4)	56.0(48.1~64.1)	7.3(6.4~9.2)
4 期	10	3.4(2.3~4.7)	77.7(46.1~101.1)	12.0(10.1~21.9)
5 期	22	4.5(3.3~6.4)	107.5(93.6~118.2)	24.6(18.7~34.1)

2.3 CKD 各期 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 和 Cr 水平差异性分析 ProGRP、Urea、Cr 3 个指标水平在 3 期与 4 期、4 期与 5 期、3 期与 5 期患者之间差异有统计学意义($P<0.05$),CYFRA21-1、RBP 水平在 4 期与 5 期、3 期与 5 期患者之间差异有统计学意义($P<0.05$),3 期与 4 期患者之间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 Mann-Whitney *U* 检验分析结果

分期	ProGRP	CYFRA21-1	RBP	Urea	Cr
3 期与 4 期					
<i>Z</i>	-2.111	-0.528	-1.148	-3.442	-3.992
<i>P</i>	0.035	0.598	0.251	0.001	0.001
4 期与 5 期					
<i>Z</i>	-2.927	-2.114	-2.481	-2.602	-4.473
<i>P</i>	0.003	0.034	0.013	0.009	0.001
3 期与 5 期					
<i>Z</i>	-4.967	-2.092	-5.334	-3.711	-5.464
<i>P</i>	0.001	0.036	0.001	0.001	0.001

2.4 单项检测阳性率与联合检测阳性率比较 血清 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 联合检测阳性率高于单项检测阳性率,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 单项检测阳性率与联合检测阳性率比较($n=107$)

检测方法	阳性(<i>n</i>)	阳性率(%)
ProGRP	39	36.45
CYFRA21-1	42	39.25
RBP	28	26.17
Urea	42	39.25
Cr	39	36.45
联合检测	55	51.41

3 讨 论

胃泌素释放肽(GRP)是羧基末端肽类物质,能够促进胃泌素分泌,小细胞肺癌(SCLC)肿瘤细胞可合成和释放 GRP^[4]。ProGRP 是 GRP 前体,在血浆中水平稳定,而 GRP 可被肽链端解酶快速降解,半衰期短(约为 2 min),故一般用 ProGRP 作为 SCLC 的肿

瘤标志物,进行早期诊断、疗效判断和复发监测^[5-6]。CYFRA21-1 是一种细胞角蛋白片段,是可溶性的酸性多肽物质,为目前临床上检测非小细胞肺癌的首选肿瘤标志物^[7]。

RBP 是人体肝细胞合成的一种相对分子量较小的蛋白,是血液中视黄醇的运转蛋白,主要分布于血清、尿液、体液及脑脊液中^[8-9]。当患者的肾功能受损时,部分 RBP 可进入尿液^[10],同时,RBP 蓄积,血液中的 RBP 水平也会升高,所以,RBP 可用来作为 CKD 早期肾损伤的指标之一^[11]。

血清 Urea 是人体蛋白质代谢的主要终末产物,经肾小球滤过排出体外,均可在各段肾小管被重吸收。血清中 Cr 来源包括内源性和外源性两部分,当其不被肾小管重吸收时,几乎全部经肾小球滤过进入原尿。因此,血清 Urea、Cr 水平是公认的判断肾功能的指标。

ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 水平在 CKD 患者中明显升高,且肾损伤越严重,各指标水平越高。同时,ProGRP、Urea、Cr 这 3 个指标在 3 期与 4 期、4 期与 5 期、3 期与 5 期患者之间差异有统计学意义($P<0.05$),CYFRA21-1、RBP 在 4 期与 5 期、3 期与 5 期患者之间差异有统计学意义($P<0.05$),提示这 5 个指标升高的程度与肾损伤的严重程度相关。但是,RBP、CYFRA21-1 水平在 3 期和 4 期中差异无统计学意义($P>0.05$),可能的原因是各期样本量有差异,对统计结果造成一定的误差;另外,因为 CKD 分期是依据 CKD-EPI 方程式,利用 Cr 水平算出 eGFR 而得来,Cr 水平受临床治疗的影响较大,可能会对分期结果造成影响,从而导致部分指标在不同分期中水平差异不明显。

笔者还发现,ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 分别与 eGFR 呈负相关,与 Cr 呈正相关,说明 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 指标与肾功能密切相关。由于 CKD 患者体内有毒物质的蓄积和肾缺血,从而出现一系列症状或代谢紊乱的临床综合征,特别是肾衰竭时,体内会出现多种物质的代谢异常^[12],这些都会影响这 5 个指标水平的改变。

此外,笔者还发现血清 ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea、Cr 联合检测的阳性率高于单项指标检测

阳性率($P<0.05$)。这表明,采用联合检测来监测肾功能不全,可提高检测的灵敏度。但是,ProGRP、CYFRA21-1 水平在肺癌患者体内也会升高。GOTO 等^[13]报道,肾功能不全患者组血清 ProGRP 水平虽高于肾功能正常患者组和健康对照组,但明显低于 SCLC 组。有研究结果显示,肾功能不全患者组血清 ProGRP 水平一般不高于 300 pg/mL,而 60% 的 SCLC 患者血清 ProGRP 水平高于此水平^[14-15]。所以,在判断肾损伤时一定要排除肿瘤疾病引起的假阳性。也提示临床医生,在诊断肺癌时,要考虑肾功能不全造成的影响。

4 结 论

综上所述,ProGRP、CYFRA21-1、RBP、Urea 与 Cr 均可以用来判断肾功能不全,且联合检测阳性率高于单项检测。

参考文献

[1] ENE-IORDACHE B,PERICO N,BIKBOV B,et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC):a crosssectional study[J]. Lancet Glob Health,2016,4(5):e307-e319.

[2] ZHANG L,WANG F,WANG L,et al. Prevalence of chronic kidney disease in China:a cross-sectional survey [J]. Lancet,2012,379(9818):815822.

[3] LEVEY A S,STEVENS L A. Estimating GFR using the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) creatinine equation;more accurate GFR estimates,lower CKD prevalence estimates,and better risk predictions[J]. Am J Kidney Dis,2010,55(4):622-627.

[4] KORSE C M,HOLDENRIEDE S,ZHI X Y,et al. Multi-center valutation of a new progastrin-releasing peptide (ProGRP) immunoassay across Europe and China[J]. Clin Chim Acta,2015,438(7):388-395.

[5] SHIBAYAMA T,UEOKA H,NISHII K,et al. Complementary roles of pro-gastrinreleasing peptide (ProGRP) and neuron specific enolase (NSE) in diagnosis and prognosis of small-cell lung cancer(SCLC)[J]. Lung Cancer, 2001,32(1):61-69.

[6] NIHO S,NISHIWAKI Y,GOTO K,et al. Significance of serum pro-gastrin-releasing peptide as a predictor of relapse of small cell lung cancer; comparative evaluation with neuron-specific enolase and carcinoembryonic antigen [J]. Lung Cancer,2000,27(3):159-167.

[7] YU Z,ZHANG G,YANG M,et al. Systematic review of CYFRA211-1 as a prognostic indicator and its predictive correlation with clinicopathological features in non-small cell lung Cancer;a meta-analysis[J]. Oncotarget,2017,8 (3):4043-4050.

[8] 刘慧琳. 血清视黄醇结合蛋白、转铁蛋白以及尿微量清蛋白在肠外营养支持中的意义[J]. 国际检验医学杂志, 2017,38(16):2249-2251.

[9] 杨晓曼. 血清 RBP 和 CysC 联合检测在肾脏疾病诊断中的价值研究[J]. 现代医用影像学,2017,26(1):197-199.

[10] 赖鑫. 血清胱抑素 C 联合尿 RBP 检验在糖尿病患者早期肾损伤中的价值[J]. 中国当代医药,2017,24(18):109-110.

[11] 秦雪,吴钦良,王兵,等. TRF、RBP 在慢性肾功能不全患者诊疗中的临床价值[J]. 临床血液学杂志(输血与检验),2019,32(1):55-57.

[12] National Kidney Foudration. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease;evaluation,classification,and stratification[J]. Am J Kidney Dis,2002,39 (2):266-271.

[13] GOTO K,KODAMA T,HOJO F,et al. Clinicopathologic characteristics of patients with nonsmall cell lung carcinoma with elevated serum progastrin-releasing peptide levels[J]. Cancer,1998,82(6):1056-1061.

[14] KAMATA K,UCHIDA M,JAKEUCHI Y,et al. Increased serum concentration of pro-gastrin-releasing peptide in patients with renal dysfunction[J]. Nephrol Dial Transplant,1996,11(7):12671270.

[15] NAKAHAMA H,TANAKA Y,FUJITA Y, et al. CY-FRA211 and ProGRP, tumor markers of lung cancer,are elevated in chronic renal failure patients[J]. Respirology, 1998,3(3):207210.

(收稿日期:2020-03-02 修回日期:2020-08-03)

(上接第 3002 页)

foundation/american heart association task force on practice guidelines[J]. Circulation,2013,128(16):1810-1852.

[25] ANCA D F,ANTON F P,GOIDESCU C M,et al. Serum soluble ST2 and diastolic dysfunction in hypertensive patients[J]. Dis Markers,2017,2017:1-8.

[26] DIKE B O,LIONEL H O,SANDRINE L,et al. Relationship between left ventricular geometry and soluble ST2 in

a cohort of hypertensive patients[J]. J Clin Hypertens, 2013,15(12):899-904.

[27] TOMANIAK M,SYGITOWICZ G,BŁASZCZYK O,et al. miR-1,miR-21,and galectin-3 in hypertensive patients with symptomatic heart failure and left ventricular hypertrophy[J]. Kardiol Pol,2018,76(6):1009-1011.

(收稿日期:2020-03-13 修回日期:2020-08-10)