临床研究 文章编号:0253-3626(2011)03-0353-03

血清胱抑素 C 检测在儿童肾功能损害分期中的诊断价值评价

聂文荣
(湖南省祁阳县人民医院儿科,祁阳 426100)

【摘 要】目的:探讨血清胱抑素 C(Cystatin C,Cyst C)检测在儿童肾功能损害分期诊断中的作用。方法:79 例肾脏病患儿和 20 例非肾病对照组患儿均入院 24 h 内行 Cyst C、SCr 检测。根据 Schwartz 公式计算肾小球滤过率(Glomerular filtration rate,GFR),并进行肾功能分期。采用 ROC 曲线及曲线下方的面积评价诊断作用。结果:Cyst C 和 SCr 水平随 CKD 分期的增高,水平依次增高($P<0.05$),而 GFR 则依次下降($P<0.05$),而对照组和 CKD 1 期组未见有统计意义的差异($P>0.05$)。Cyst C、SCr 和 GFR 三者之间两两都存在相关关系。Cyst C 和 SCr 对 CKD 各期的诊断均有价值,并且 Cyst C 要优于 SCr。而 Cyst C 对 CKD 2 期诊断的 AUC 值最大。Cyst C 对 CKD 2 期、CKD 3 期、CKD 4 ~ 5 期相应诊断界值为 1.0、1.5 和 2.6 mg/L。结论:Cyst C 对儿童肾功能损害有很好的分期作用;Cyst C 对儿童肾功能损害分期作用优于 SCr;Cyst C 对儿童肾功能损害的早期分期应用效果更好。

【关键词】肾功能损害;儿童;胱抑素 C;分期
【中国图书分类法分类号】R725.8 【文献标志码】A 【收稿日期】2010-08-09

Serum cystatin C detection for renal damage staging evaluation in children

NIE Wen-rong
(*Department of Pediatrics, the People's Hospital of Qiyang County in Hunan Province*)

【Abstract】*Objective*: To investigate the value of serum cystatin C (Cyst C) detection for renal damage staging in children. *Methods*: 79 children with renal diseases and 20 with non-renal diseases as control group were enrolled in this study. All patients were hospitalized < 24 h, and their Cyst C and SCr levels were detected. According to Schwartz formula, GFR was calculated, and renal function staging was performed. ROC curve and the area under the curve were used for the diagnostic evaluation. *Results*: Cyst C and SCr concentration increased gradually with CKD stage ($P<0.05$), and GFR descended gradually with CKD stage ($P<0.05$), while it had no statistically significant difference between the control group and the CKD 1 group ($P>0.05$). Cyst C, SCr and GFR concentrations were correlated. Cyst C and SCr had good effect on diagnosis of each CKD stage, and Cyst C was better, and AUC was the largest in Cyst C for diagnosis of CKD 2. The diagnostic values of Cyst C diagnosis of CKD 2, CKD 3, CKD 4 ~ 5 were 1.0 mg/L, 1.5mg/L and 2.6 mg/L, respectively. *Conclusion*: Cyst C has very good diagnostic effect on renal damage staging in children; Cyst C for staging renal failure in children is better than SCr, and is especially satisfying in early stage.

【Key words】renal dysfunction; children; cystatin C; stages

胱抑素 C(Cystatin C,Cyst C)用是胱抑素蛋白超家族中的一员,由看家基因编码。该蛋白质在细胞中以稳定速率合成,在肾小球自由滤过。在肾小管细胞降解至少 99%,仅有极少量被肾小管细胞重吸收,因而血清 Cyst C 的浓度主要由肾小球滤过能力决定[1]。越来越多的研究表明,Cyst C 能够很好的反映肾小球滤过率(Glomerular filtration rate,GFR)情况,在肾功能损害早期诊断与分期中具有重要作用。然而大多数研究都集中在成年患者,本研究观察血 Cyst C 的检测在儿童肾功能损害诊断和分期中的作用,评估其诊断价值,为临床应用提供参考。

作者介绍:聂文荣(1971-),女,主治医师,
研究方向:儿科

1 资料与方法

1.1 临床资料

以 2009 年 1 月至 2010 年 6 月入我院治疗的肾脏病患儿为研究对象,所有患者及家属均签署知情同意书,排除不愿接受相应检查而不能进行研究者。共入选 79 例,男 48 例、女 31 例;年龄 7~16 岁,平均年龄(11.2 ± 2.6)岁。其中肾病综合征 34 例,过敏性紫癜性肾炎 25 例,肾小球肾炎 7 例,Ig A 肾病 4 例,系统性红斑狼疮性肾炎 2 例,其他类型肾损伤 7 例。另择性别、年龄匹配的同期入院的非肾病患儿 20 例为对

照组。

1.2 检测指标及方法

所有入选者于入院 24 h 内行 Cyst C、血清肌酐(SCr)及尿素氮(BUN)检测。根据儿童 Schwartz's 公式计算 GFR。Schwartz 公式:GFR (ml/min·1.73 m^2)=0.55 × L/Scr(L 为身长 cm,Scr 为 mg/dl)。Cyst C 测定采用免疫比浊法测定。测定采用美国 Behring 公司的 BN-100 全自动特定蛋白分析仪,试剂盒为美国 Behring 公司产品。

1.3 肾功能分期

根据 NKF-K/DOIQ 对 CKD 分期指南,将入选对象分为以下几组:CKD 1 期组,GFR≥90 ml/min·1.73 m^2,共 32 例;CKD 2 期组,60 ml/min·1.73 m^2≤GFR<90 ml/min·1.73 m^2,共 21例;CKD 3 期组,30 ml/min·1.73 m^2≤GFR<60 ml/min·1.73 m^2,共 15 例;CKD 4 ~ 5 期组,GFR<30 ml/min·1.73 m^2,共 11 例。

1.4 统计学方法

计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析;计数资料组间比较采用 χ^2 检验。用 Pearson 直线相关对参数间相关性进行分析。诊断价值采用 ROC 曲线(Receiver operating characteristic curve,ROC)及曲线下方的面积(Area under the ROC curve,AUC)进行描述和比较,并计算诊断界值下的特异性、灵敏度和准确度。P<0.05 为差异有统计学意义。统计软件为 SPSS 15.0。

2 结 果

2.1 各组患者的检测指标情况

对照组及其他 4 组患者的性别和年龄上均无有统计意义的差异(P>0.05)。而肾功能指标检测,Cyst C 和 SCr 水平依次增高,而 GFR 则依次下降。而分期中除对照组和 CKD 1 期组间未见有统计意义的差异外(P>0.05),其他相邻各组间均见有统计意义的差异(P<0.05)。详见表 1。

2.2 不同指标间的相关性分析

Cyst C、SCr 和 GFR,三者之间都存在相关关系,其 Cyst C 和 SCr 间的相关系数为:0.81(t=5.771,P=0.015);Cyst C 和GFR 间的相关系数为:-0.88(t=6.447,P=0.001);SCr 和 GFR 间的相关系数为:-0.72(t=5.134, P=0.017)。

2.3 Cyst C 对肾功能分期的诊断

Cyst C 和 SCr 对 CKD 2 期,CKD 3 期,CKD 4 ~ 5 期诊断的 AUC 值如表 2 所示。Cyst C 和 SCr 对 CKD 各期的诊断均有价值,并且 Cyst C 要优于 SCr。而 Cyst C 对 CKD 2 期诊断的 AUC 值最大,提示 Cyst C 对肾功能损伤的分期诊断以早期尤为高。Cyst C 对 CKD 2 期、CKD 3 期、CKD 4 ~ 5 期诊断界值分别为 1.0 mg/L、1.5 mg/L 和 2.6 mg/L。Cyst C 和 SCr 对 CKD 2 期诊断的 ROC 曲线见图 1。

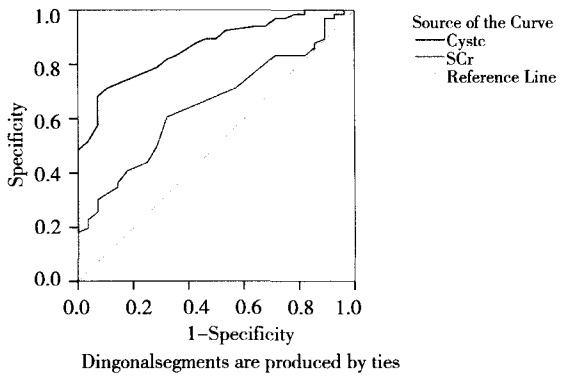


图 1 Cyst C 和 SCr 对 CKD 2 期诊断的 ROC 曲线

表 1 各组患者的一般资料及检测指标情况

分组	性别(男/女)	年龄(岁)	Cyst C(mg/L)	SCr(μmol/L)	GFR(ml/min@1.73m^2)
对照组(n=22)	14/8	11.3 ± 3.1	0.6 ± 0.2	55.2 ± 20.3	121.3 ± 28.2
CKD 1 期组(n=32)	19/13	11.8 ± 2.8	0.7 ± 0.2	57.3 ± 22.1	115.4 ± 27.1
CKD 2 期组(n=21)	12/9	10.9 ± 2.5	1.2 ± 0.3*	81.6 ± 30.2*	85.1 ± 26.9*
CKD 3 期组(n=15)	10/5	11.2 ± 2.4	2.1 ± 0.3*	151.6 ± 35.2*	51.6 ± 22.4*
CKD 4 期组(n=11)	7/4	11.0 ± 2.2	4.5 ± 0.4*	513.6 ± 54.3*	24.3 ± 11.8*

注:* 为和相邻上一组比较,P<0.05

表 2 Cyst C 对肾功能分期诊断的 AUC 值及和 SCr 的比较

分组	CKD 2 期	CKD 3 期	CKD 4 ~ 5 期
Cyst C	0.91	0.87	0.82
SCr	0.81	0.82	0.80

表 3 不同分期 Cyst C 诊断的特异度和灵敏度

分组	临界值(mg/L)	特异度	灵敏度	准确性
CKD 1 期	<0.9	0.86	0. 92	0.88
CKD 2 期	0.9~1.4	0.85	0.87	0.86
CKD 3 期	1.4~2.4	0.84	0.86	0.85
CKD 4 期	>2.4	0.81	0.78	0.80

2.4 诊断的特异性和灵敏度

Cyst C 不同分期诊断的特异度和灵敏度如表 3 所示。

3 讨 论

已知的影响 Cyst C 合成的因素包括人口统计学因素、大剂量的糖皮质激素、甲状腺功能异常、超敏 C 反应蛋白水平、白蛋白水平和白细胞计数等[4]。与肌酐相比，胱抑素 C 受人口统计学因素的影响程度较小[1]。上述基本特性决定了 Cyst C 是极为理想的 GFR 标记物。本研究探讨血清 Cyst C 检测在儿童肾功能损害分期诊断中的作用。

本研究结果表明 Cyst C 和 SCr 水平随 CKD 分期的增高，水平依次增高，差异有统计学意义；而 GFR 则依次下降，差异也有统计学意义。并且 Cyst C、SCr 和 GFR 三者之间两两都存在相关关系。Dharyindharka 等[5]通过 meta 分析证实在成人，血 CysC 与 GFR 相关良好，无论轻、中或重度肾功能降低，其对应的 CysC 值都显示良好的相关性。这一结果和本研究相似，提示 Cyst C 可以成为 GFR 理想的标记物。进一步采用 ROC 曲线进行分期效果分析，显示 Cyst C 和 SCr 对 CKD各期的诊断均有价值，同时 Cyst C 要优于 SCr。而 Cyst C 对 CKD 2 期诊断的 AUC 值最大，提示 Cyst C 对肾功能损伤的分期诊断以早期尤为高。Cyst C 对 CKD 2 期、CKD 3 期、CKD 4～5 期诊断界值分别为 1.0 mg/L、1.5 mg/L 和 2.6 mg/L。国内王宏儒等[6]研究表明 Cyst C 对 CKD 2 期、CKD 3 期、CKD 4～5 期诊断界值分别为 0.88 mg/L、1.35 mg/L 和 2.38 mg/L，稍低于本研究。考虑主要和本研究研究对象为儿童有关。另外，各实验室检查方法对指标的取值也可能有影响。

Cyst C 对儿童肾功能损害有很好的分期作用。同时我们也应该注意到，新生儿血清 Cyst C 浓度较高，约是成人的 2 倍，1 岁以上的儿童即达到成人水平[7]。因此，Cyst C 对儿童肾功能损害的诊断不适用于 1 岁以下的婴儿。

当然，本研究中儿童 GFR 计算公式采用 Schwartz 公式，而 Schwartz 公式是针对欧美人设计，对于我国儿童 GFR 的估计可能存在一定的偏差。因此有待联合使用 Cyst C、CCr 和身高等指标建立适用于我国儿童的 GFR 计算公式。从而更好对肾功能损伤进行分期。

总之，本研究表明：Cyst C 对儿童肾功能损害有很好的分期作用；并且 Cyst C 对儿童肾功能损害分期作用要优于SCr；同时，Cyst C 对儿童肾功能损害的早期分期应用效果更好。

参 考 文 献

[1] 弓孟春，胡蓉蓉，李雪梅，等.胱抑素 C 的临床应用进展[J].中华内科杂志，2009，48(10)：880-885.

[2] Stevens L A，Coresh J，Schmid C H，et al.Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine：A pooled analysis of 3，418 individuals with CKD[J].American Journal of Kidney Diseases，2008，51(3)：395-406.

[3] Tidman M，Sjostrom P，Jones I. A comparison of GFR estimating formulae based upon s-cystatin C and s-creatinine and a combination of the two [J]. Nephrology Dialysis Transplantation，2008，23(1)：154-160.

[4] Stevens L A，Schimid C H，Greene T.Factor other than glomemlar filtration rate affect serum cystatin C levels[J].Kidney Int，2009，75：652-660.

[5] Dharyindharka V R，Kwon G，Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney functi on：a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis，2002，40(2)：221-227.

[6] 王宏儒，杜国伟，鲍晓荣.血清胱抑素 C 在评价慢性肾脏病患者肾小球滤过率中的价值[J].中国中西医结合肾病杂志，2010，11(5)：421-427.

[7] Massey D.Commentary：Clinical diagnostic use of cystatin C[J]. J Clin Lab Anal，2004，18(1)：31-35.

（责任编辑：冉明会）

（上接第 334 页）

因此本方法能用于酒石酸长春瑞滨脂质体对细胞作用的研究，该测定方法简单、灵敏、快速，适合细胞内外酒石酸长春瑞滨浓度的测定。

参 考 文 献

[1] 许爱英.一种新型的治疗非小细胞肺癌的抗肿瘤药长春瑞滨[J].国外医学(药物分析)，1997，24(2)：82-84.

[2] 潘启超.长春碱类的新进展－失碳长春碱[J].癌症，1996，15(3)：228-231.

[3] Puozzo C，Ung H L，Wolfgang G Z. A high performance liquid chromatography method for vinorelbine and 4-O-deacetyl vinorelbine：A decade of routine analysis in human blood[J].J Pharmaceutical and Biomedical Analysis，2007，44(1)：144-149.

[4] 杨雯姝，邱利焱，金 一. RP-HPLC 法测定脂质体中重酒石酸长春瑞滨的含量[J].药物分析杂志，2006，26(5)：646.

[5] Damena C W，Tibbena M M，Van Mannen M L，et al.A sensitive assay for the quantitative analysis of vinorelbine in mouse and human EDTA plasma by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray tandem mass spectrometry[J].Journal of Chromatography，2008，868(1-2)：102-109.

[6] 张 蹭. 注射用重酒石酸长春瑞滨的 HPLC 测定[J].中国医药工业杂志，2006，37(8)：561-562.

[7] Zorza G，Van Heugenb J C，De Graeve J.et al.Development of a sensitive liquid chromatography method coupled with a tandem mass spectrometric detection for the clinical analysis of vinflunine and 4-O-deacetyl vinflunine in blood，urine and faeces[J].Journal of Chromatography，2007，853(1-2)：294-302.

（责任编辑：冉明会）