

探讨多项生化指标在儿童肾脏疾病诊断中的临床价值

顾晓琼 黄裕游 谭晓明 李梅爱 杨丽媛 万根平

作者单位: 510623 广东省, 广州市妇女儿童医疗中心检验科(顾晓琼 谭晓明 李梅爱 杨丽媛 万根平)

516600 广东省, 汕尾市人民医院检验科(黄裕游)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)、尿素(urea)、肌酐(creatinine, Cr)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)和尿蛋白电泳的检测在诊断儿童肾病中的应用价值。**方法** 收集广州儿童医院肾病患儿 147 例以及健康体检儿童 50 例, 进行血清 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 测定。留取肾病患儿 24 h 尿检测尿蛋白电泳。根据肌酐清除率结果将肾病患儿分为 A(肾功能正常)、B(肾功能不全代偿期)、C(肾功能不全失代偿期)、D(肾功能衰竭期)四组, 并对检测结果做统计学分析。**结果** CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 检测水平在对照组及不同肾功能组间比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.01), 且随病情加重, 各指标检测水平均呈上升趋势。A 组和 B 组中各指标的检出率差异均有统计学意义(P 均 < 0.01), C 组和 D 组中各指标的检出率差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。肾病综合征组和急性肾小球肾炎组中各指标的检出率差异均有统计学意义(P 均 < 0.01), 肾衰组中各指标的检出率均为 100.0%。CysC 的似然比结果较其他指标好, 且受试者工作特征曲线下面积均高于其他指标。在肾功能损伤患儿中尿蛋白电泳检出率为 72.9%, 与血清 CysC、 β_2 -MG 检出率(81.4%, 78.0%)比较, 差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 与 urea 和 Cr 检出率(54.2%, 50.8%)比较, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。**结论** 血清 CysC 水平较 urea、Cr、 β_2 -MG 更能真实、准确地评价肾功能, 尿蛋白电泳结果也能较好提示肾脏损伤。

【关键词】 肾小球肾炎; 儿童; 胱抑素 C; 尿蛋白电泳

To explore the clinical value of a number of biochemical indicators in children renal disease

GU Xiao-qiong¹, HUANG Yu-you², TAN Xiao-ming¹, et al. ¹Department of Clinical Laboratory, the Medical Center of Women and Children of Guangdong, Guangzhou 510623, China ²Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Shanwei, Guangdong 516600, China

【Abstract】 Objective To study the value of serum cystatin C (CysC), urea, creatinine (Cr), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) and urine protein electrophoresis in the diagnosis of renal disease in children. **Methods** 147 cases of hospitalized children with nephropathy and 50 cases of normal physical examination children were collected from Guangzhou Children's Hospital. The serum CysC, urea, Cr, β_2 -MG were measured. The nephropathy children were divided into A(normal renal function), B(compensatory stage of renal insufficiency), C (decompensatory stage of renal insufficiency) and D (renal failure stage) group according to the creatinine clearance rate. 24 hour urine specimens were used to assay urine protein electrophoresis. The detection results were statistically analyzed. **Results** There were all had statistical significance in the differences of CysC, urea, Cr, β_2 -MG among control group and different renal function groups(P all < 0.01), and all indexes were increasing along with pathogenetic condition aggravation. The differences of abnormal detection rate of all indexes all had statistical significance in A and B group (P all < 0.01), no statistical significance in C and D group (P all > 0.05). The differences of detection rate of all indexes all had statistical significance in nephrotic syndrome group and acute glomerulonephritis group (P all < 0.01). The detection rate of all indexes in renal failure group all were 100.0%. The likelihood ratio and area under curve of receiver operating characteristic results of CysC were better than the other indexes. The detection rate of urine protein electrophoresis in renal function damage cases was 72.9%. There were no statistical significance in the differences of detection rate among CysC, β_2 -MG and urine protein electrophoresis (P all > 0.05). There were statistical significance in the differences of detection rate among urea, Cr and urine protein electrophoresis(P all < 0.05). **Conclusion** The level of CysC are more realistic and accurate to evaluate renal function than urea, Cr and β_2 -MG. Urine protein electrophoresis can preferable reflect renal injury.

【Key words】 Glomerulonephritis; Child; Cystatin C; Urine protein electrophoresis

儿童肾功能障碍特别是急慢性肾功能衰竭,严重影响儿童的健康。因此,监测儿童肾功能,及早发现肾损害,对儿童肾病进行早期诊断与治疗尤为重要。在肾功能评价试验中,常以血肌酐(creatinine, Cr)、尿素(urea)、血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)、内生肌酐清除率(creatinine clearance rate, CCR)等指标来评估肾小球滤过功能。本文检测了 147 例肾脏病患儿血清 CysC、Cr、urea、 β_2 -MG 浓度及尿蛋白电泳,从多个角度对结果进行对比分析,旨在探讨各指标在儿童肾脏疾病诊断中的临床价值。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2009 年 1 月至 2010 年 10 月广州市儿童医院肾内科诊断为肾脏疾病的住院患儿共 147 例,男 82 例,女 65 例,年龄为 1 岁 2 个月~14 岁,其中急性肾小球肾炎 34 例,紫癜性肾炎 8 例,狼疮性肾炎 6 例,肾病综合征 79 例,肾功能衰竭 20 例。以 CCR 结果进行分组。CCR ≥ 80 ml/min 为 A 组(肾功能正常), 50 ml/min $\leq$ CCR < 80 ml/min 为 B 组(肾功能不全代偿期), 30 ml/min $\leq$ CCR < 50 ml/min 为 C 组(肾功能不全失代偿期),CCR < 30 ml/min 为 D 组(肾功能衰竭期)。对照组 50 例来自门诊健康体检儿童,其中男 30 例,女 20 例。收集各组儿童身高及体重等资料,并采用 Dubois 公式^[1]计算体表面积(body surface area, BSA),公式为:

$BSA (m^2) = \text{身高} (cm) \times 0.725 \times \text{体重} (kg) \times 0.425 \times 0.007184$ 。

1.2 标本收集 受检患儿抽取静脉血 2 ml,以离心半径 10 cm,3000 r/min 离心 5 min 分离血清;检测血清 CysC、Cr、urea、 β_2 -MG 水平,于每次采血前准确收集患儿 24 h 内的尿液,测定尿 Cr 水平。用试管取 3 ml 尿液两份,分离取上清,一份置 4℃冰箱,1 w 内进行电泳,一份用磺柳酸作蛋白定性。蛋白定性结果大于(++)的尿液标本,上机前均用 0.9 g/dL 的 NaCl

做适当的稀释,使其符合上机操作的线性浓度范围(0~2 g/L)。

1.3 试剂与仪器 CysC 采用胶乳颗粒比浊法,试剂由宁波美康生物科技有限公司生产;urea 采用酶两点动力法,试剂由中生北控生物科技股份有限公司生产;Cr 采用肌氨酸氧化酶法,试剂由四川迈克生物科技股份有限公司生产; β_2 -MG 采用化学发光法,试剂为德普诊断原装试剂盒。尿蛋白电泳使用 Sebia 原装试剂盒。

血清 CysC、Cr、urea 测定使用日立 7600 全自动生化分析仪;尿 Cr 测定使用贝克曼库尔特 Dx C800 全自动生化分析仪,血清 β_2 -MG 使用德普 2000 免疫化学发光分析仪。尿蛋白电泳使用 Sebia HY-DRASYS 全自动电泳仪。

1.4 统计学处理 数据分析采用 SPSS 13.0 统计软件。不同肾功能组与对照组之间血清学指标比较采用方差分析;不同类型肾脏疾病血清学指标异常检出率比较采用卡方检验;肾功能损伤组尿蛋白电泳与血清各指标的异常检出率比较采用卡方检验;采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线来评价各项指标的诊断性能。

2 结果

2.1 各组间血清 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 的检测结果比较 从表 1 中可见,A 组的 CysC 和 β_2 -MG 均高于对照组,且差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01);A 组的 urea 和 Cr 与对照组比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);其余各组各指标检测水平与对照组比较,其差异均具有统计学意义(P 均 < 0.01);不同肾功能组之间各指标检测水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。

2.2 不同肾功能组血清 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 异常检出率结果比较 由表 2 可见,A 组和 B 组中各指标检出率比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);C

表 1 各组间血清 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 检测结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CysC(mg/L)	urea(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	β_2 -MG(mg/L)
对照组	50	0.62 $\pm$ 0.58	3.90 $\pm$ 1.15	30.73 $\pm$ 6.45	1.56 $\pm$ 0.32
A 组	88	0.83 $\pm$ 0.16*	4.23 $\pm$ 1.61	30.48 $\pm$ 9.78	2.05 $\pm$ 0.83*
B 组	27	1.14 $\pm$ 0.34 [△]	5.61 $\pm$ 2.35 [△]	43.89 $\pm$ 19.49 [△]	2.87 $\pm$ 1.47 [△]
C 组	12	1.64 $\pm$ 0.61 ^{△●●}	13.03 $\pm$ 6.63 ^{△●}	85.67 $\pm$ 51.06 ^{△●●}	5.65 $\pm$ 2.55 ^{△●}
D 组	20	4.06 $\pm$ 2.27 ^{△●○}	32.3 $\pm$ 17.45 ^{△●○}	643.7 $\pm$ 442.56 ^{△●○}	11.06 $\pm$ 5.52 ^{△●○}
F 值		86.315	108.298	94.089	84.590
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注:△与对照组比较, $P < 0.01$;●与对照组比较, $P < 0.05$;△与 A 组比较, $P < 0.01$;●与 B 组比较, $P < 0.01$;●●与 B 组比较, $P < 0.05$;○与 C 组比较, $P < 0.01$;○○与 C 组比较, $P < 0.05$

表 2 不同肾功能组血清各指标的异常检出率比较[n(%)]

组别	例数	CysC	urea	Cr	β_2 -MG	χ^2 值	P 值
A 组	88	12(13.6)	1(1.1)	0(0.0)	36(40.9)	79.732	< 0.01
B 组	27	17(63.0)	4(14.8)	3(11.1)	16(59.3)	27.000	< 0.01
C 组	12	11(91.7)	8(66.7)	7(58.3)	10(83.3)	4.444	> 0.05
D 组	20	20(100.0)	20(100.0)	20(100.0)	20(100.0)	-	-

表 3 不同肾脏疾病组血清各指标的异常检出率比较[n(%)]

组别	例数	CysC	urea	Cr	β_2 -MG	χ^2 值	P 值
肾病综合征组	79	23(29.1)	3(3.8)	1(1.3)	35(44.3)	64.452	< 0.01
急性肾小球肾炎组	34	14(41.2)	9(26.5)	6(17.6)	23(67.6)	20.674	< 0.01
肾衰组	20	20(100.0)	20(100.0)	20(100.0)	20(100.0)	-	-

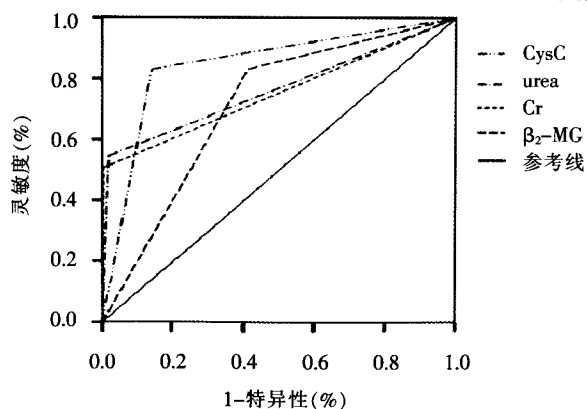
组各指标检出率差异无统计学意义 ($P > 0.05$); D 组各指标检出率均为 100.0%。

2.3 各肾脏疾病组血清 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 检出率结果比较 从表 3 可见, 肾病综合征组和急性肾小球肾炎组的各指标检出率, 经卡方检验差异均有统计学意义 (P 均 < 0.01)。而肾衰组中, 四项指标检出率均为 100%。因紫癜性肾炎与狼疮性肾炎组的病例少, 故未进行统计分析。

2.4 四项指标临床诊断性能评价 从表 4 和图 1 可见, CysC 的阳性似然比最高, 阴性似然比最低。曲线下面积 (area under curve, AUC) 最大的血清指标为 CysC (0.846), 而 AUC 最小的为 β_2 -MG (0.708)。

表 4 四项指标临床诊断性能评价

指标	阳性似然比	阴性似然比	AUC ^{ROC}
CysC	5.929	0.198	0.846
urea	3.400	0.622	0.765
Cr	5.450	0.773	0.754
β_2 -MG	2.024	0.288	0.708

图 1 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 的 ROC 曲线

2.5 尿蛋白电泳与血清 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 检出率结果比较 59 例肾功能损伤患儿进行尿蛋白电泳, 检出 43 例为阳性, 检出率为 72.9%。从表 5 可

见, 尿蛋白电泳在肾功能损伤组中的检出率与血清 CysC 和 β_2 -MG 检出率差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05), 但比 urea 和 Cr 检出率高, 且差异均具有统计学意义 (P 均 < 0.05)。

表 5 59 例肾功能损伤患儿尿蛋白电泳检出率与血清各指标检出率的结果比较[n(%)]

指标	例数	检出率	χ^2 值	P 值
电泳	59	43(72.9)	-	-
CysC	59	48(81.4)	1.201	> 0.05
urea	59	32(54.2)	4.427	< 0.05
Cr	59	30(50.8)	6.071	< 0.05
β_2 -MG	59	46(78.0)	0.411	> 0.05

3 讨论

肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 的测定是反映肾功能最直接、最敏感的指标。检测 GFR 的金标准为菊粉清除实验, 由于菊粉为外源性物质, 测定的方法繁杂, 无法广泛的在临床上开展^[2]。同位素标记物清除率也能准确的反映 GFR, 但其费用昂贵, 且放射性物质对人体有害, 临床上也难以开展。目前临床上常用的测定 GFR 的方法为 CCr。但 CCr 的测定需要留取 24 h 尿液, 而在儿童群体中较难准确的留取。所以, 寻找一个方便、敏感又经济的早期诊断肾功能的指标对儿童肾脏疾病的诊断及治疗至关重要。CysC 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的一员, 其相对分子质量约 13×10^3 。编码 CysC 的基因属于管家基因, 机体几乎所有的有核细胞均能产生, 且其产生率较恒定^[3]。据研究^[4]报道, CysC 不受肌肉、年龄、性别、饮食和炎症等因素影响, 其血清浓度主要由 GFR 决定。所以 CysC 有可能成为反映 GFR 的理想的内源性标记物。国内外研究^[5-7]也证实了这一观点。正常人体内 β_2 -MG 含量较为恒定, 在通过肾脏循环时经肾小球滤过并由肾小管重吸收和

降解,有研究^[8,9]证实 β_2 -MG 测定是判断肾功能较为灵敏、准确的指标。Cr 主要从肾小球滤过,仅少量由近端小管排泄,不被肾小管重吸收,易受个体肌肉量、蛋白质摄入量、高水平胆红素等因素的影响,儿童 Cr 水平还与年龄有关。urea 为体内蛋白质的终末代谢产物,可自由地通过肾小球滤过膜滤入原尿,约 50% 可被肾小管重吸收。检测血清 Cr、urea 浓度一定程度上可反映肾小球滤过功能。

从表 1 可见,肾脏疾病患儿 $\text{CCr} \geq 80 \text{ ml/min}$,即肾功能正常时,其血清 CysC 与 β_2 -MG 水平就高于正常对照组(P 均 < 0.01);而 urea 和 Cr 水平与正常对照组比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05)。在 $\text{CCr} < 80 \text{ ml/min}$,即肾功能受损时,CysC、urea、Cr 与 β_2 -MG 水平均高于对照组(P 均 < 0.01);而不同肾功能组之间各指标检测水平也存在不同程度的差异。可见,在评价肾小球滤过功能时,CysC 与 β_2 -MG 是非常敏感的指标,即使在肾功能轻度损伤时,urea 和 Cr 还没有变化,CysC 与 β_2 -MG 即可明显升高。在不同肾功能组各指标检出率中,除 A 组的 β_2 -MG 高于 CysC 外,其余各组 CysC 的检出率都高于其他指标。在不同肾脏疾病各指标检出率中, β_2 -MG 的检出率都高于其余各指标,且在急性肾小球肾炎组的检出率高于肾病综合征组。这说明 CysC 与 β_2 -MG 在评价肾功能方面有较高的灵敏度,而 β_2 -MG 在疾病诊断上有较高灵敏度。但 β_2 -MG 容易受炎症、肿瘤等因素的影响,因此在特异性方面低于 CysC。似然比是反映诊断试验真实性的指标,也可同时反映诊断试验本身特性的稳定性^[6]。本文研究发现血清 CysC 阳性似然比最高而阴性似然比最低,表明血清 CysC 较其他指标更能准确地反映 GFR 的变化,是一个更为准确可靠的指标。

本文研究结果显示,血清 CysC 的 AUC^{ROC} 最高为 0.846,而 β_2 -MG 的 AUC^{ROC} 值最低为 0.708。所以,四种指标在反映 GFR 诊断性能方面以血清 CysC 为最好。本文研究把尿蛋白电泳阳性检出率与血清 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 阳性检出率进行比较,发现尿蛋白电泳与 CysC 和 β_2 -MG 的检出率差异无统计学意义。说明尿蛋白电泳与 CysC 和 β_2 -MG 对肾功能损伤的诊断均有临床价值,但临床不能仅靠尿蛋白电泳结果对肾功能损伤程度进行判断,肾功能损伤程度的判断还需要靠血清学指标来协助诊断。据文献^[10,11]报道,通过尿蛋白电泳判读肾损伤部

位与肾活检结果基本一致。本文研究中尿蛋白电泳结果以肾小球性为主,推测主要由所选病例以急性肾小球肾炎为主所致。

总之,在评价儿童肾功能的指标中,CysC 以独特的理化性质和生物学特性成为一个敏感、准确的指标。通过检测血清 CysC 可较好的评价儿童的肾功能,这对于儿童肾脏疾病的诊断与治疗具有重要临床价值。通过检测血清 CysC、urea、Cr、 β_2 -MG 水平,联合尿蛋白电泳可对儿童肾功能损伤的程度及部位进行评估,为儿童肾脏疾病的诊断及治疗方案的确

4 参考文献

- 1 Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. *Ann Intern Med*, 1999, 130: 461-470.
- 2 周新, 府伟灵, 主编. 临床生物化学与检验. 第四版. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 212-213.
- 3 Dickinson DP. Salivary (SD2type) cystatins: over one billion years in the marking—but to what purpose? *Crit Rev Oral Biol Med*, 2002, 13: 485-508.
- 4 Martini S, Prévot A, Mosig D, et al. Glomerular filtration rate: measure creatinine and height rather than cystatin C. *Acta Paediatr*, 2003, 92: 1052-1057.
- 5 李朝霞, 帅小明, 罗敏琪, 等. 血清胱抑素 C 对诊断早期肾功能损害的临床价值. *实用医学杂志*, 2008, 24: 2803-2804.
- 6 方一卿, 马骏, 沈汉超, 等. 血清胱抑素 C 评价慢性肾脏病患者早期肾损害的临床研究. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8: 145-148.
- 7 Mendiluce A, Bustamante J, Martin D, et al. Cystatin C as a marker of renal function in kidney transplant patients. *Transplant Proc*, 2005, 37: 3844-3847.
- 8 Lin WT, Tsai CC, Chen CY, et al. Proteomic analysis of peritoneal dialysate fluid in patients with dialysis-related peritonitis. *Ren Fail*, 2008, 30: 772-777.
- 9 Schaub S, Mayr M, Honger G, et al. Detection of subclinical tubular injury after renal transplantation: comparison of urine protein analysis with allograft histopathology. *Transplantation*, 2007, 84: 104-112.
- 10 李庆, 谢圣高, 何永贵. 尿蛋白电泳在肾脏疾病鉴别诊断中的意义. *湖北中医学院学报*, 2009, 11: 4-16.
- 11 沈霞, 张敏华, 汪萍, 等. 非浓缩尿蛋白电泳的临床应用. *中华检验医学杂志*, 2001, 24: 266-268.

(收稿日期: 2011-07-15)

(本文编辑: 李霖)