

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.02.037

慢性肾小球肾炎患者血清 UA、Cys C、TAFI 联合检测的临床意义*

王春花 秦兰芳 胡文博 王宁宁 罗玉霞

(青海省人民医院肾内科 青海 西宁 810007)

摘要 目的:探讨血清尿酸(UA)、胱抑素 C(Cys C)和凝血酶激活纤溶抑制物(TAFI)联合检测在慢性肾小球肾炎(CGN)早期诊断中的应用价值。**方法:**选取 2016 年 10 月-2018 年 10 月青海省人民医院肾内科收治的 CGN 患者 80 例作为研究组,同时间段于我院行体检的健康志愿者 70 例作为对照组,比较两组间 UA、Cys C、TAFI 和肾小球滤过率(GFR)的水平变化,采用 Pearson 相关性分析 CGN 患者 GFR 与 UA、Cys C、TAFI 的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线比较各指标及联合检测对 CGN 的诊断价值。**结果:**与对照组相比,研究组血清 UA、Cys C、TAFI 水平均升高,GFR 降低,差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关性分析显示,CGN 患者 GFR 与 UA、Cys C、TAFI 呈显著负相关($P<0.05$);联合检测血清 UA、Cys C、TAFI 水平,诊断 CGN 的敏感度为 86.3%,特异性为 80.0%,均明显高于 UA、Cys C、TAFI 的单独应用。**结论:**CGN 患者血清 UA、Cys C、TAFI 水平升高,三者联合检测有助于临床早期诊断 CGN。

关键词:慢性肾小球肾炎;尿酸;胱抑素 C;凝血酶激活纤溶抑制物;诊断

中图分类号:R692.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)02-375-04

Clinical Significance of Combined Detection of Serum UA, Cys- C and TAFI in Patients with Chronic Glomerulonephritis*

WANG Chun-hua, QIN Lan-fang, HU Wen-bo, WANG Ning-ning, LUO Yu-xia

(Department of Nephrology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai, 810007, China)

ABSTRACT Objective: To analyze the value of combined detection of serum uric acid (UA), serum cystatin C (Cys C) and serum thrombin activated fibrinolytic inhibitor (TAFI) in the early diagnosis of chronic glomerulonephritis (CGN). **Methods:** 80 patients with CGN who were admitted to Nephrology Department of Qinghai People's Hospital from October 2016 to October 2018 were selected as study group, and 70 cases of healthy patients (control group) who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as the research objects. The UA, Cys C, TAFI and glomerular filtration rate (GFR) levels between the two groups were compared. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between GFR and UA, Cys C, TAFI. The diagnostic value of each index and combined detection for CGN was compared by receiver operating characteristics (ROC) curve. **Results:** Compared with the control group, the levels of UA, Cys C and TAFI in serum of the study group increased, while the levels of GFR decreased, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that GFR was negatively correlated with UA, Cys C and TAFI in CGN patients ($P<0.05$). The sensitivity and specificity of combined detection of serum UA, Cys C and TAFI were 86.3% and 80.0% respectively, which were significantly higher than that of single application of UA, Cys C and TAFI. **Conclusion:** The levels of UA, Cys C and TAFI in serum of patients with CGN are increased. The combined detection of these three factors is helpful for the clinical early diagnosis of CGN.

Key words: Chronic glomerulonephritis; Uric acid; Cystatin C; Thrombin activates fibrinolytic inhibitors; Diagnosis

Chinese Library Classification(CLC): R692.3 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)02-375-04

前言

慢性肾小球肾炎(Chronic glomerulonephritis, CGN)又称慢性肾炎,是由过度疲劳、细菌或病毒感染、异常应激反应、水电解质紊乱、药物毒性等多种致病因素引起的原发性肾小球疾病,主要表现为肾小球滤过率(Glomerular filtration rate, GFR)降低、尿蛋白排泄增加或二者兼有,是一个日益严重的公共卫生问题^[1,2]。全球本病的患病率约为 8.16%,而在发展中国家人

群面临的患病风险最高^[3]。筛查和干预可以延缓本病的进展,及时的干预治疗能够降低终末期肾病的发生率,但本病起病隐匿,多数患者明确诊断时已有不同程度的肾功能损害,给临床治疗及患者预后带来极大困难^[4],因此,本病的早期诊断显得尤为关键,现今评价肾功能损伤的临床指标虽多(如肌酐、尿素氮等),但在疾病早期诊断的特异性、敏感性不强^[5]。为寻找高效的临床诊断指标,提高诊断效率,本研究分析比较 CGN 患者与健康志愿者之间血清尿酸(Uric acid, UA)、胱抑素 C

* 基金项目:青海省科技应用基础研究计划项目(2015-ZJ748)

作者简介:王春花(1983-),女,硕士,主治医师,研究方向:原发及继发性肾小球疾病, E-mail: miss_wang86@sina.com

(收稿日期:2019-04-21 接受日期:2019-05-17)

(Cystatin C, Cys C) 和凝血酶激活纤溶抑制物 (Thrombin activates fibrinolytic inhibitors, TAFI) 的水平变化, 以探讨 UA、Cys C、TAFI 三者联合检测对于诊断 CGN 的临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究经医学伦理委员会批准, 患者及家属知情同意且签署同意书。选取 2016 年 10 月~2018 年 10 月青海省人民医院肾内科收治的 CGN 患者 80 例, 命名为研究组, 纳入标准: 异常蛋白尿 (血尿、管型)、水肿、乏力和 (或) 高血压病史 1 年以上, 而肾功能检测肌酐、尿素氮检测值尚属正常范围内, 且为早期 CGN; 排除标准: (1) 继发性肾炎及遗传性肾小球肾炎; (2) 合并有心肺等其他功能不全、感染、糖尿病、肿瘤患者。其中男性 46 例, 女性 34 例, 年龄 20~64 岁, 平均 (44.32±9.30) 岁, 病程 1~4 年, 平均 (2.57±1.02) 年。随机选取同时间段于我院行体检的健康志愿者 70 例, 命名为对照组, 其中男性 38 例, 女性 32 例, 年龄 19~60 岁, 平均 (45.27±9.84) 岁, 两组年龄、性别比较无统计学差异 ($P>0.05$), 均衡可比。

1.2 方法

两组研究对象静脉采血前均禁食禁饮超过 10 小时 (采血前 3 天无高嘌呤饮食史及剧烈运动史), 于就诊当日或体检当

日采集静脉血 5 mL 测定血清 UA、Cys C 和 TAFI 水平, 全血 3000 r/min 离心 10 min 后取血清于 -70℃ 冰箱冻存, 所有待检测标本于同一日解冻, 平衡至室温后于同一日检测完毕。血清 UA 指标测定采用日本产日立 7170 型全自动生化分析仪。血清 TAFI 采用双抗体夹心 ELISA 法, 试剂盒购自美国 R&D 公司, 血清 Cys C 采用免疫比浊法, 试剂盒购自北京九强生物技术有限公司, 均按照试剂盒说明书操作。采用肾动态显像 Gate's 法测定 GFR, 显像设备为 PHILIPS forte SPECT 配低能通用平行孔准直器, 能峰 140keV, 窗宽±20%。

1.3 统计学分析

使用 SPSS24.0 软件进行统计学分析。计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 形式表示, 组间比较采用成组 t 检验。计数资料以例数及 % 形式表示, 比较采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。此外, 采用受试者工作特征 (Receiver operating characteristics, ROC) 曲线, 研究各个指标对 CGN 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 UA、Cys C、TAFI 和 GFR 比较

与对照组相比, 研究组血清 UA、Cys C、TAFI 水平均升高, GFR 降低, 差异有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 1。

表 1 两组血清 UA、Cys C、TAFI 和 GFR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum UA, Cys C, TAFI and GFR in two groups ($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	UA ($\mu\text{mol/L}$)	Cys C (mg/L)	TAFI (mg/L)	GFR (mL/min)
Study group	80	456.31±28.46	1.21±0.28	13.91±1.62	83.55±19.4
Control group	70	305.82±25.89	0.60±0.26	6.60±1.94	98.37±23.1
t		33.692	13.760	25.144	4.270
P		0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 CGN 患者 GFR 与 UA、Cys C、TAFI 的相关性比较

Pearson 相关性分析显示, CGN 患者 GFR 与 UA、Cys C、TAFI 呈显著负相关 ($r=-0.417, -0.397, -0.371; P=0.000, 0.000, 0.000$)。

2.3 血清 UA、Cys C 和 TAFI 单项及联合检测对 CGN 患者诊断的评估价值

以研究组为阳性样本, 对照组为阴性样本, 再将 UA、Cys C 和 TAFI 等三指标水平划分成 7-9 个组段, 建立 ROC 曲线诊断分析模型。经 ROC 分析知: 该三个指标对 CGN 患者具有一定的诊断价值, ROC-AUC 均在 0.7 以上或附近。在其理论阈值点处, 敏感度和特异度也分别在 0.61-0.78 之间。采用本研究样本

资料, 以三个指标各自的阈值为诊断阈值, 对各样本做阴性或阳性判断。若三个指标均为阳性或阴性时即判该样本为阳性或阴性, 有一个指标不一致时应对其进行复测, 复测未改变时则认可另两指标的诊断结果, 并同步与临床医师会商。如此计算得: 血清 UA、Cys C 和 TAFI 联合检测诊断 CGN 的灵敏度和特异度分别为 0.863 (69/80) 和 0.800 (56/70)。见表 2, 图 1。

3 讨论

慢性肾病给国家和受感染的个人带来了巨大的经济负担^[6], 在我国, 透析治疗的年费用大约是每位病人 96000 元, 尽管政府已建立了医疗保险制度, 但农村地区的病人仍需支付

表 2 血清 UA、Cys C 和 TAFI 单项及联合检测对 CGN 的诊断价值评估

Table 2 Evaluation of diagnostic value of UA, Cys C and TAFI in serum for CGN

Index	AUC	95%CI	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	Jordan index
UA	0.783	0.731~0.852	380 $\mu\text{mol/L}$	0.778	0.657	0.435
Cys C	0.776	0.625~0.745	0.92 mg/L	0.763	0.661	0.424
TAFI	0.698	0.698~0.761	10.5 mg/L	0.696	0.612	0.308
Combined detection	-	-	-	0.863 (69/80)	0.800 (56/70)	0.663

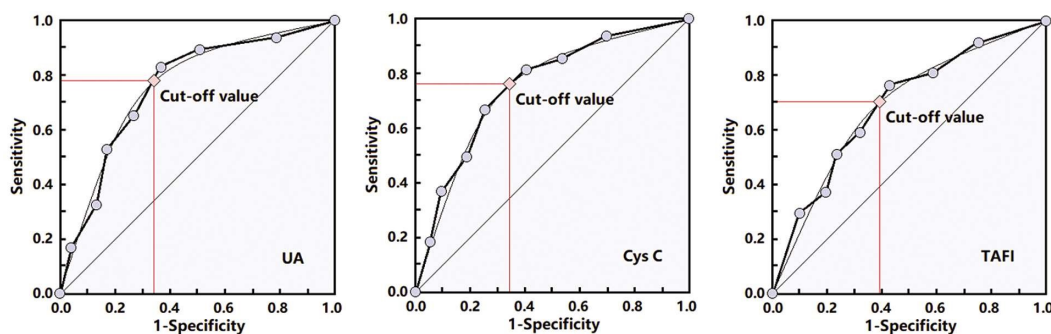


图1 UA、Cys C和TAFI等三指标的ROC曲线

Fig. 1 ROC curves of UA, Cys C and TAFI

35-45%的费用,这对大多数人来说仍是望而却步^[7]。有效的治疗方案可以减缓慢性肾炎的进展,降低心血管疾病的死亡率^[8],而这一切的前提都建立在疾病的早期诊断上。CGN的临床表现为蛋白尿、血尿、高血压、肾功能缓慢下降等,起病隐匿、病情进展缓慢而难治是其主要特征^[9]。CGN慢性持续进展及复发可引起肾小管及间质继发性病变,并逐渐发展成为肾小球肾炎^[10]。目前,肾小球肾炎是我国终末期肾病的主要原因,但病因不明。有研究表明,CGN的发病机制与免疫机制密切相关,当产生炎症时引起CGN^[11]。西药常用免疫抑制剂预防或延缓肾功能的进行性加重,但效果不甚满意^[12-14]。因此,CGN的治疗通常侧重于综合预防和症状治疗,而CGN的早期诊断就显得尤为关键。

由于肾脏强大的代偿功能,在肾功能轻度损害(表现为GFR轻度降低)时,临床常用的血检指标如肌酐尿素氮等不敏感,常处于正常范围内^[15],这使CGN的早期诊断变得困难,因此选择合适的指标用于早期诊断尤为重要。本研究中,研究组血清UA、Cys C、TAFI水平均升高,GFR降低,且CGN患者GFR与UA、Cys C、TAFI呈显著负相关。Cys C是由人体细胞产生并分泌到血流中的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,具有13kD的低分子量,蛋白质由肾小球自由过滤,然后由近端小管代谢^[16]。与肌酐相比,Cys C可能对高龄患者的诊断具有特殊优势,因为其血液中的水平似乎不受年龄、性别、种族或肌肉质量的影响^[17]。血清Cys C的主要清除途径为肾小球的渗透滤过功能,当肾小球滤过率出现异常时,血清Cys C的清除效率即受到限制,因此,Cys C已被提议作为肾小球功能的早期和敏感标志物^[18-20]。升高的血清UA水平被认为是导致痛风性关节炎、痛风石形成和尿酸肾结石。虽然血清UA升高长期与肾脏疾病有关,但它们通常不被认为在肾功能障碍中具有因果作用。尿酸激活促分裂原活化蛋白激酶和核转录因子,从而增加环氧合酶-2的产生,通过转运蛋白如尿酸转运蛋白引起血管内皮炎症,血管平滑肌增生和肾内血管病变^[21-23]。王庆文^[24]的研究表明慢性肾病患者及时接受降UA治疗可以显著改善肾功能损害,降低死亡率。TAFI是在肝脏中合成和等离子体作为酶原在循环和被凝血酶/凝血调节蛋白复合物激活大多并转化为活性酶^[25,26],TAFI具有调节凝血纤维蛋白溶解平衡及炎症反应的作用,并通过内皮细胞的表面活化凝血酶/凝血调节蛋白,TAFI现在被认为是凝血酶/血检调节蛋白复合物的另一种生理学底物。通过激活单核细胞,平滑肌细胞和内皮细胞上的蛋白酶激活受体,凝血酶可以作为抗炎分子,在凝血和炎症之间提供直接联系^[27,28],这种调节凝血和炎症过程的双重功能使TAFI

成为CGN病理生理学中一种值得关注的蛋白质。在CGN中,TAFI通过抑制肾毛细血管内凝血纤维蛋白溶解从而加重其肾小球内的高凝状态,使得毛细血管内皮细胞完整性被破坏,导致组织因子释放协助破坏电荷屏障,从而加重尿蛋白滤出。并且,在以往的临床研究中,TAFI已被证明是诊断炎症的重要生物标志物^[29,30]。本研究经ROC分析知:血清UA、Cys C、TAFI水平均有一定的早期CGN临床诊断价值,其AUC、敏感度均在0.7以上或附近,特异度均在0.61以上。而三者联合检测,更使其诊断效能得以明显提升,本研究中敏感度提高为0.863,特异度提高为0.800,说明TAFI、UA、Cys C联合检测诊断早期CGN具有较好的临床诊断价值。

综上所述,CGN患者血清UA、Cys C、TAFI水平均异常升高,联合检测血清UA、Cys C、TAFI水平对于CGN临床诊断效能较高,可能对CGN患者早期筛查有一定的辅助价值。

参考文献(References)

- [1] Baylarov R, Baylarova R, Berdeli A, et al. NPHS2 gene sequencing results in children of the Azerbaijani population with different types of nephrotic syndrome caused by chronic glomerulonephritis [J]. Bratisl Lek Listy, 2019, 120(2): 102-105
- [2] Chebotareva NV, Bobkova IN, Lysenko LV. The role of podocytes dysfunction in chronic glomerulonephritis progression [J]. Ter Arkh, 2018, 90(6): 92-97
- [3] Kataoka H, Mochizuki T, Akihisa T, et al. Successful entecavir plus prednisolone treatment for hepatitis B virus-associated membranoproliferative glomerulonephritis: A case report [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(2): e14014
- [4] 张永刚,李瑜琳,杨国利,等.活血化癥方联合氯沙坦钾片治疗慢性肾小球肾炎临床观察[J].安徽中医药大学学报,2017,36(3): 21-24
- [5] Raimann JG, Calice-Silva V, Thijssen S, et al. Saliva Urea Nitrogen Continuously Reflects Blood Urea Nitrogen after Acute Kidney Injury Diagnosis and Management: Longitudinal Observational Data from a Collaborative, International, Prospective, Multicenter Study [J]. Blood Purif, 2016, 42(1): 64-72
- [6] Starzyńska-Kubicka A, Perkowska-Ptasińska A, Górnicka B. Membranous glomerulonephritis - a common, unspecific pattern of glomerular injury [J]. Pol J Pathol, 2018, 69(3): 209-218
- [7] 雒媛,曹红娣,卞雪芹,等.维持性血液透析患者住院病因及其费用的分析[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(7): 596-598
- [8] Song MF, Yi ZW, Zhu XJ, et al. Statistical Prediction in Pathological Types of Chronic Kidney Disease [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131

- (22): 2741-2742
- [9] 杨涛, 张韬, 陈华茜, 等. 肾康注射液联合贝那普利对慢性肾小球肾炎患者外周血 IFN- γ , IL-4 及 IL-17 水平的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(13): 2542-2545
- [10] Matthai SM, Valson AT, Duhli N, et al. Fibrillary glomerulonephritis in a human immunodeficiency virus-positive, hepatitis C-negative Indian patient: Expanding the profile of renal involvement in human immunodeficiency virus infection[J]. Indian J Pathol Microbiol, 2018, 61(4): 610-613
- [11] Giannico GA, Arnold S, Langone A, et al. Non-immunoglobulin A mesangial immune complex glomerulonephritis in kidney transplants [J]. Hum Pathol, 2015, 46(10): 1521-1528
- [12] 陈娜. 肾复康胶囊联合免疫抑制剂治疗慢性肾小球肾炎 40 例[J]. 中国药业, 2012, 21(10): 79-80
- [13] Reske A, Reske A, Metze M. Complications of immunosuppressive agents therapy in transplant patients[J]. Minerva Anestesiol, 2015, 81(11): 1244-1261
- [14] 李松华, 万漠彬, 刘建涌, 等. 免疫抑制剂诱发肾移植患者暴发肝功能衰竭一例报告[J]. 第二军医大学学报, 2002, 23(10): 1159-1160
- [15] 刘宁, 成金钟, 陈亚巍, 等. 测定慢性肾小球肾炎患者血清胱抑素 C 水平的变化及意义[J]. 中华保健医学杂志, 2012, 14(2): 150-152
- [16] Zhang D, Gao L, Ye H, et al. Impact of thyroid function on cystatin C in detecting acute kidney injury: a prospective, observational study[J]. BMC Nephrol, 2019, 20(1): 41
- [17] Wei L, Ye X, Pei X, et al. Reference intervals for serum cystatin C and factors influencing cystatin C levels other than renal function in the elderly[J]. PLoS One, 2014, 9(1): e86066
- [18] Benli E, Ayyildiz SN, Cirrik S, et al. Early term effect of ureterorenoscopy (URS) on the Kidney: research measuring NGAL, KIM-1, FABP and CYS C levels in urine[J]. Int Braz J Urol, 2017, 43(5): 887-895
- [19] Lei L, Li LP, Zeng Z, et al. Value of urinary KIM-1 and NGAL combined with serum Cys C for predicting acute kidney injury secondary to decompensated cirrhosis[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 7962
- [20] Guo S, Xue Y, He Q, et al. Preoperative serum cystatin-C as a potential biomarker for prognosis of renal cell carcinoma [J]. PLoS One, 2017, 12(6): e0178823
- [21] Fathallah-Shaykh SA, Cramer MT. Uric acid and the kidney [J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(6): 999-1008
- [22] Sequeira-Alvarado KA, Hernández-Pacheco JA, Espino y Sosa S. First trimester uric acid and adverse pregnancy outcomes in patients with chronic glomerulonephritis? during pregnancy[J]. Ginecol Obstet Mex, 2015, 83(8): 461-466
- [23] Moriyama T, Itabashi M, Takei T, et al. High uric acid level is a risk factor for progression of IgA nephropathy with chronic kidney disease stage G3a[J]. J Nephrol, 2015, 28(4): 451-456
- [24] 王庆文. 慢性肾脏病患者降尿酸药的合理应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(1): 48-49
- [25] Bruno NE, Yano Y, Takei Y, et al. Immune complex-mediated glomerulonephritis is ameliorated by thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor deficiency[J]. Thromb Haemost, 2008, 100(1): 90-100
- [26] Leenaerts D, Loyau S, Mertens JC, et al. Carboxypeptidase U (CPU, carboxypeptidase B2, activated thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor) inhibition stimulates the fibrinolytic rate in different in vitro models[J]. J Thromb Haemost, 2018, 16(10): 2057-2069
- [27] 张连云. 慢性肾小球肾炎患者血清凝血酶激活的纤溶抑制物和肿瘤坏死因子的水平变化及临床意义[J]. 中国现代医学杂志, 2010, 20(15): 2359-2361
- [28] Ito Y, Noguchi K, Morishima Y, et al. Tissue-type plasminogen activator transgenic rats for evaluating inhibitors of the activated form of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2018, 29(3): 314-321
- [29] Atkinson JM, Pullen N, Johnson TS. An inhibitor of thrombin activated fibrinolysis inhibitor (TAFI) can reduce extracellular matrix accumulation in an in vitro model of glucose induced ECM expansion [J]. Matrix Biol, 2013, 32(5): 277-287
- [30] 戴海英, 薛晓婕, 汪宏良, 等. 血浆凝血酶激活的纤溶抑制物与肾病综合征的关系研究[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1725-1729
-
- (上接第 360 页)
- [25] Xiao Y, Liu J, Huang XE, et al. Clinical study on fluvoxamine combined with oxycodone prolonged-release tablets in treating patients with moderate to severe cancer pain [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(23): 10445-10449
- [26] Hassanzadeh J, Amjadi M. Sensitive and selective determination of fluvoxamine maleate using a sensitive chemiluminescence system based on the alkaline permanganate-Rhodamine B-gold nanoparticles reaction[J]. Luminescence, 2015, 30(4): 439-443
- [27] Lang X, Trihn TH, Wu HE, et al. Association between TNF-alpha polymorphism and the age of first suicide attempt in chronic patients with schizophrenia[J]. Aging (Albany NY), 2020 Jan 18; 12
- [28] Abolhasani J, Hassanzadeh J. Potassium permanganate-acridine yellow chemiluminescence system for the determination of fluvoxamine, isoniazid and ceftriaxone [J]. Luminescence, 2014, 29(8): 1053-1058
- [29] Chen CH, Shyue SK, Hsu CP, et al. Atypical Antipsychotic Drug Olanzapine Deregulates Hepatic Lipid Metabolism and Aortic Inflammation and Aggravates Atherosclerosis [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(4): 1216-1229
- [30] Ren T, You Y, Luo Y, et al. Hypocholesterolemic Effects of Capsaicinoids and Lactobacillus plantarum Swun5815 Combined by Inhibiting Cholesterol Synthesis and Increasing Bile Acid and Sterols Excretion on Ovariectomized Rats [J]. J Food Sci, 2018, 83(8): 2247-2256
- [31] Cheng K, Metry M, Felton J, et al. Diminished gallbladder filling, increased fecal bile acids, and promotion of colon epithelial cell proliferation and neoplasia in fibroblast growth factor 15-deficient mice[J]. Oncotarget, 2018, 9(39): 25572-25585