

不同分期慢性肾脏病患者血清检测指标 对其治疗和预后临床价值的探讨

余 清, 滕凤猛

(南京中医药大学附属医院/江苏省中医院, 江苏 南京 210029)

[摘要] 探讨不同分期慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)患者血清检测指标对其诊断、治疗以及并发症防治的应用价值。采用化学发光法和免疫比浊法检测血清尿素、肌酐、尿酸、胱抑素 C、视黄醇结合蛋白和人附睾蛋白 4, 分析不同分期 CKD 患者血清指标与 CKD 分期的关系, 采用 SPSS 软件分析各指标与 HE4 的相关性。不同分期 CKD 患者, 血清尿素和肌酐各组之间具有明显差异。尿酸结果发现, CKD 5、CKD 4 和 CKD 3 组与 CKD 1-2 组相比具有差异, 但 CKD 5、CKD 4 和 CKD 3 各组之间比较无差异。不同分期 CKD 患者血清胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白也具有明显差异; 且随着分期越高, 血清各项检测指标越高。不同分期 CKD 患者血清 HE4 表达水平具有明显差异, 且不同分期之间具有统计学意义; 且随着慢性肾病分期越高, 患者血清 HE4 水平也越高。不同分析 CKD 患者血清 HE4 与尿素、肌酐、尿酸、胱抑素 C、视黄醇结合蛋白和 PTH 之间的相关性分析发现, 血清 HE4 与 UREA、CREA、CysC、RBP 和 PTH 均相关, 其相关系数和 95% CI 分别为 0.741 4 (0.66~0.80)、0.826 7 (0.77~0.87)、0.849 0 (0.80~0.89)、0.643 7 (0.54~0.73) 和 0.436 0 (0.28~0.57)。但血清 HE4 与 UA 相关性较差, 其相关系数和 95% CI 为 0.204 3 (0.04~0.35)。HE4 与 CREA 对慢性肾病分期具有相同的效能, 尿素对慢性肾病分析的 ROC 曲线面积为 0.971 2, 胱抑素 C 对慢性肾病分析的 ROC 曲线面积为 0.903 7。HE4 可以作为 CKD 分期辅助诊断指标之一, GFR 联合 HE4 可以更好地知道 CKD 的分期。血清 PTH 可以作为 CKD 患者肾脏疾病-矿物质-骨代谢异常并发症的监测指标。不同分期 CKD 患者血清学指标对疾病的诊断、治疗以及并发症的防治具有重要价值。

[关键词] HE4, 尿素, 肌酐, 慢性肾脏疾病分期, 并发症

[中图分类号] R446.6 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1001-4616(2021)01-0099-05

Discussion on the Clinical Value of Serum Test Indicators for the Treatment and Prognosis of Patients with Chronic Kidney Disease in Different Stages

Yu Qing, Teng Fengmeng

(Department of Laboratory Medicine, Jiangsu Province Hospital of TCM, Affiliated Hospital of Nanjing University of TCM, Nanjing 210029, China)

Abstract: To explore the application value of serum test indicators in patients with chronic kidney disease (CKD) at different stages in their diagnosis, treatment and prevention of complications. Chemiluminescence and immunoturbidimetric methods were used to detect serum urea, creatinine, uric acid, cystatin C, retinol binding protein and human epididymal protein 4. The relationship between serum indicators of CKD patients of different stages and CKD stages was analyzed, SPSS software analyze the correlation between each index and HE4. There were significant differences in serum urea and creatinine among CKD patients of different stages. Uric acid results showed that CKD 5, CKD 4, and CKD 3 groups were different from CKD 1-2 groups, but there was no difference between CKD 5, CKD 4, and CKD 3 groups. The serum cystatin C and retinol-binding protein of CKD patients of different stages also have significant differences, and the higher the stage, the higher the serum detection indicators. Serum HE4 expression levels of CKD patients of different stages are significantly different, and there is statistical significance between different stages, and with the higher the stage of chronic kidney disease, the higher the serum HE4 level of patients. Different analysis of the correlation between serum HE4 and urea, creatinine, uric acid, cystatin C, retinol-binding protein and PTH in CKD patients found that serum HE4 is related to

收稿日期: 2020-10-15.

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81503299).

通讯作者: 滕凤猛, 主管技师, 研究方向: 免疫学. E-mail: tfmbmc@126.com

UREA, CREA, CysC, RBP and PTH. The correlation coefficient and 95% CI were 0.741 4(0.66–0.80), 0.826 7(0.77–0.87), 0.849 0(0.80–0.89), 0.643 7(0.54–0.73) and 0.436 0(0.28–0.57), respectively. However, the correlation between serum HE4 and UA is poor, and its correlation coefficient and 95% CI are 0.204 3(0.04–0.35). HE4 and CREA have the same effect on chronic kidney disease staging. The ROC curve area of urea analysis of chronic kidney disease is 0.971 2, and the ROC curve area of cystatin C analysis of chronic kidney disease is 0.903 7. HE4 can be used as one of the auxiliary diagnostic indicators of CKD staging. GFR combined with HE4 can better know the staging of CKD. Serum PTH can be used as a monitoring indicator for the complications of kidney disease-mineral-bone metabolism in CKD patients. Serological indicators of CKD patients in different stages are of great value for the diagnosis, treatment and prevention of complications.

Key words: HE4, urea, creatinine, chronic kidney disease, complications

慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)是指由各种原发性或继发性疾病引起的慢性肾脏结构和功能改变包括肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)正常或不正常的病理损伤、血液或尿液成份异常以及不明原因 GFR 下降超过 3 个月。临床中根据 GFR 可以将 CKD 分为 5 期, 早期发现和早期干预是降低其并发症和改善预后的关键。

肾脏功能包括肾小球的滤过功能、肾小管的重吸收及分泌功能。目前评价肾小球滤过功能的指标主要有血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)和肌酐(serum creatinine, Scr)。由于肾脏具有较强的储备和代偿能力, 在肾小球受损早期或轻度受损时, 血中尿素氮和肌酐仍可维持在正常水平, 只有当肾小球严重受损, GFR 降低 50% 以下时, 血清尿素氮和肌酐浓度才明显升高。血清肌酐是临床判断慢性肾脏患者肾功能的重要指标, 也是评价 GFR 最常用的指标, 而 GFR 是 CKD 临床分期评判的关键指标。由于临床中血清尿素氮和肌酐受外源性或内源性尿素的影响较大^[1-2]。因此, 血清尿素氮和肌酐不能作为评价肾功能的理想指标。血清胱抑素 C(Cystatin C, Cys C)的含量较稳定, 不易受其他因素的影响, 且浓度不受年龄、性别、肌肉量等因素的影响。因此, Cys C 被用来评价慢性肾脏病患者 GFR 的指标, 在早期肾病诊断和评价功能方面应用较广泛^[3-4]。视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)是血液中的转运蛋白, 由肝脏合成, 广泛分布于血液、尿液及其他体液中。其对早期肾小管功能损害以及反映肾近曲小管的损害程度具有重要价值, 可作为肾功能早期损害和监护治疗的指标。甲状旁腺激素(parathyroid hormone, PTH)是甲状旁腺主细胞分泌的碱性单链多肽类激素, 其主要功能是调节体内钙和磷的代谢。人附睾蛋白 4(human epididymis protein 4, HE4)作为一种新型的肿瘤标志物, 在临床中被广泛应用。近年研究^[5-6]发现 HE4 在卵巢癌的诊治中发挥着重要作用, 对卵巢癌早期发现和预后判断具有重要的意义。但是 HE 在 CKD 疾病中的研究较少, 本研究旨在探讨血清 HE4 联合其他检测指标对不同分期慢性肾脏疾病诊断、治疗以及病情评估的应用价值。

1 材料与方法

1.1 病历资料

收集 2018 年 1 月—2018 年 12 月在本院肾科住院的不同分期 CKD 患者各 39 例, 严格按照美国肾病基金会 CKD 的定义和分类标准进行诊断和分类, 且排除肿瘤疾病患者。

1.2 样本采集

空腹抽取静脉血 3 mL, 然后 3 500 r/min, 离心 5 min, 分离血清后在 2 h 内上机检测。

1.3 试剂与方法

采用雅培 I4000 全自动化学发光分析仪及原装配套试剂检测血清 HE4, 贝克曼 5800 全自动生化分析仪检测尿素、肌酐、尿酸、胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白; 采用贝克曼 DX800 全自动化学发光分析仪检测甲状旁腺激素。所有检测项目均在质控在控的前提下完成, 所有操作均按照 SOP 文件进行。

1.4 统计分析

采用 SPSS 18.0 软件对数据进行分析, 各组数据以(均数±标准差)表示。各指标组间比较用 q 检验, 组间两两比较用 Newman-Keuls 法两样本 t 检验, 各指标相关性分析用 Spearman 相关性分析, 以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果与讨论

2.1 不同分期 CKD 患者血清指标分析

本研究通过对不同分期 CKD 患者血清尿素、肌酐、胱抑素 C、视黄醇结合蛋白和尿酸的检测结果分析,发现不同 CKD 分期患者血清尿素、肌酐、胱抑素 C 和视黄醇结合蛋白具有显著差异. 随着 CKD 分期越高,其检测结果也越高(见表 1—3);这与既往文献报道相一致. 进一步研究发现血清尿酸 CKD5、CKD4、CKD3 与 CKD1-2 组治疗有差异,但是 CKD5、CKD4 和 CKD3 各组病人之间无差异. 可见血清尿酸在慢性肾病中的价值不大,只有在肾功能受损严重时血清尿酸才开始升高,在轻中度肾功能受损时血清尿酸不增高. CKD 并发症的防治极其重要,早期干预早期治疗对患者的预后具有重要的作用. 慢性肾脏疾病-矿物质-骨代谢异常(CKD-MBD)是 CKD 晚期患者常见的并发症,患者主要的实验室检测指标是血磷和钙的失衡,导致钙磷代谢异常. PTH 促使血浆钙离子浓度升高,其作用的主要靶器官是骨和肾脏;它动员骨钙入血,促进肾小管对钙离子的重吸收和磷酸盐的排泄,使血钙浓度增加和血磷浓度下降. 本研究发现不同分期 CKD 患者 PTH 之间具有差异,但到 CKD3 期以后才出现 PTH 轻微增高,到 CKD4 和 CKD5 期才出现异常增高. 可见在 CKD1-3 期很少出现慢性肾脏疾病-矿物质-骨代谢异常并发症;而在后期由于肾脏损伤严重,肾脏滤过和重吸收能力下降则容易出现慢性肾脏疾病-矿物质-骨代谢异常并发症. 临床中通过检测 PTH 可以早期对该并发症进行检测,能够让临床医生早期发现和及时干预及治疗,防治慢性肾脏疾病-矿物质-骨代谢异常并发症的出现.

表 1 不同 CKD 患者血清尿素、肌酐和尿酸检测结果分析($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Analysis of the results of serum urea, creatinine and uric acid in different CKD patients($\bar{x}\pm s$)

分组	尿素/($\mu\text{mol/L}$)	肌酐/(mmol/L)	尿酸/($\mu\text{mol/L}$)
CKD 1-2	5.90 \pm 1.87	64.23 \pm 20.86	325.33 \pm 134.38
CKD 3	11.01 \pm 2.81 *	130.48 \pm 35.72 *	414.10 \pm 109.07 *
CKD 4	17.04 \pm 4.67 * $\&$	294.28 \pm 144.85 * $\&$	455.35 \pm 103.69 *
CKD 5	21.85 \pm 7.79 * $\#$	564.66 \pm 295.00 * $\#$	432.63 \pm 135.00 *

表 2 不同 CKD 患者血清 HE4 和 CYC 检测结果分析($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Analysis of serum HE4 and cyc test results in different CKD patients($\bar{x}\pm s$)

分组	HE4/(pmol/L)	Cyc/(mg/L)
CKD1-2	64.79 \pm 37.99	0.81 \pm 0.23
CKD3	203.15 \pm 92.70 *	1.58 \pm 0.47 *
CKD4	551.1 \pm 234.32 * $\&$	2.47 \pm 0.63 * $\&$
CKD5	842.24 \pm 322.9 * $\#$	3.60 \pm 1.36 * $\#$

注: * 表示与 CKD1-2 组相比,差异具有统计学意义, $p<0.05$. $\&$ 表示与 CKD3 组相比,差异具有统计学意义, $p<0.05$. $\#$ 表示与 CKD4 组相比,差异具有统计学意义, $p<0.05$.

表 3 不同 CKD 患者血清 PTH 和 RBP 检测结果分析($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Analysis of the detection results of serum PTH and RBP in different CKD patients($\bar{x}\pm s$)

分组	PTH/(pmol/L)	RBP/(mg/L)
CKD1-2	38.89 \pm 16.33	44.99 \pm 12.18
CKD3	76.53 \pm 23.95 *	62.75 \pm 13.38 *
CKD4	132.55 \pm 97.18 * $\&$	77.36 \pm 20.23 * $\&$
CKD5	294.82 \pm 101.08 * $\#$	91.23 \pm 26.46 * $\#$

注: * 表示与 CKD1-2 组相比,差异具有统计学意义, $p<0.05$. $\&$ 表示与 CKD3 组相比,差异具有统计学意义, $p<0.05$. $\#$ 表示与 CKD4 组相比,差异具有统计学意义, $p<0.05$.

2.2 血清各项检测指标与血清 HE4 水平相关性分析发现

文献报道^[7-8] HE4 在肾脏远曲小管组织表达,并且发现 HE4 与肾脏纤维化和肾功能损伤具有密切关系. Yuan 等^[9]文献报道,肾功能不全患者血清 HE4 水平升高与肾功能下降相关. 本研究发现不同分期 CKD 患者血清 HE4 的表达水平不同,各组之间均有差异;且分期越高 HE4 的值越高. 不同分期 CKD 患者血清 HE4 与尿素、肌酐、尿酸、胱抑素 C、视黄醇结合蛋白和 PTH 之间的相关性分析发现 CKD 患者血清 HE4 与血清 UREA、CREA、CysC、RBP 和 PTH 均相关. 其相关系数和 95%CI 分别为 0.741 4(0.66~0.80)、0.826 7(0.77~0.87)、0.849 0(0.80~0.89)、0.643 7(0.54~0.73)和 0.436 0(0.28~0.57). 但是血清 HE4 与 UA 相关性较差,其相关系数和 95%CI 为 0.2043(0.04~0.35),见图 1.

2.3 血清 HE4、胱抑素 C、尿素和肌酐对慢性肾脏疾病分期的诊断效能分析

如图 2 发现,HE4 与 CREA 对慢性肾病分期具有相同的效能,以 HE4 对慢性肾病进行分期与 eGFR 进行分期具有相同的效果. 尿素对慢性肾病分析的 ROC 曲线面积为 0.971 2,胱抑素 C 对慢性肾病分析的 ROC 曲线面积为 0.903 7. 可见血清 HE4 可以作为 CKD 分期的辅助诊断指标之一,且血清 HE4 具有不受

外源性或内源性因素影响的特点,更适合于临床应用.

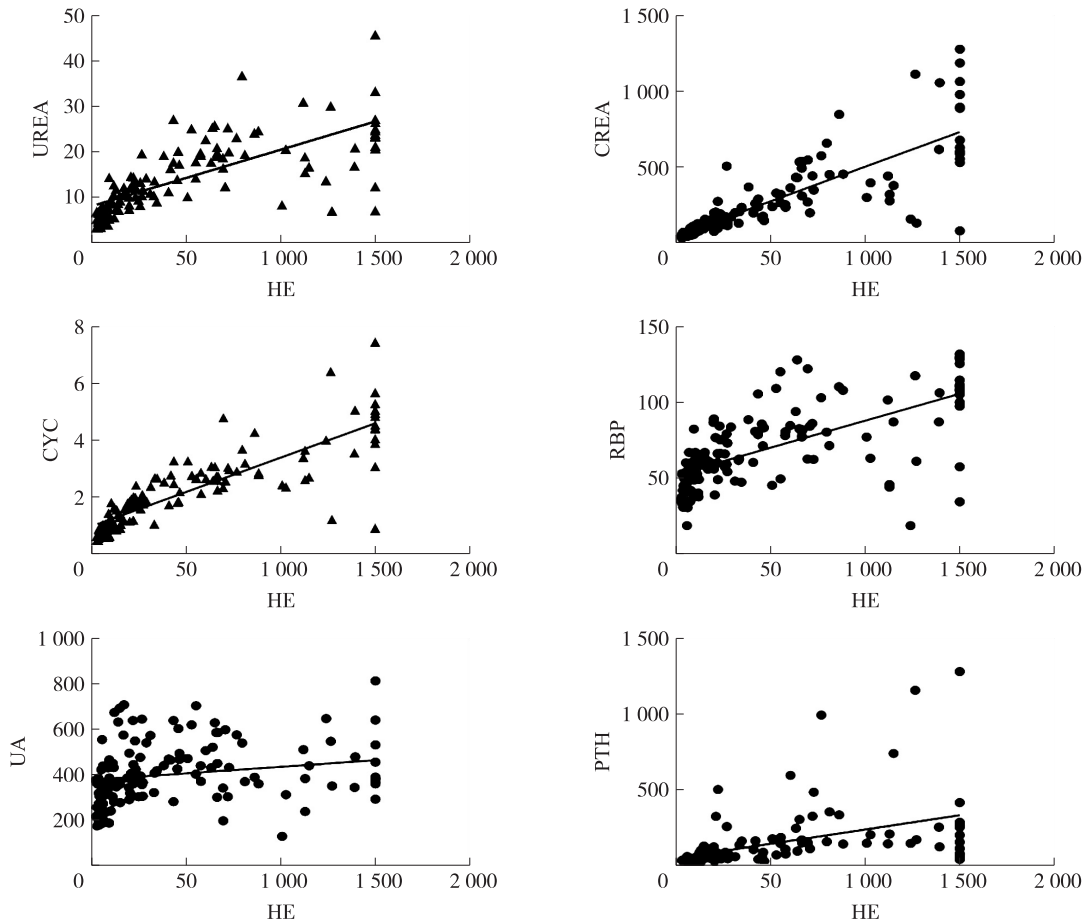


图 1 血清 HE4 水平与相关指标相关性分析

Fig. 1 Correlation analysis of serum HE4 level and related indicators

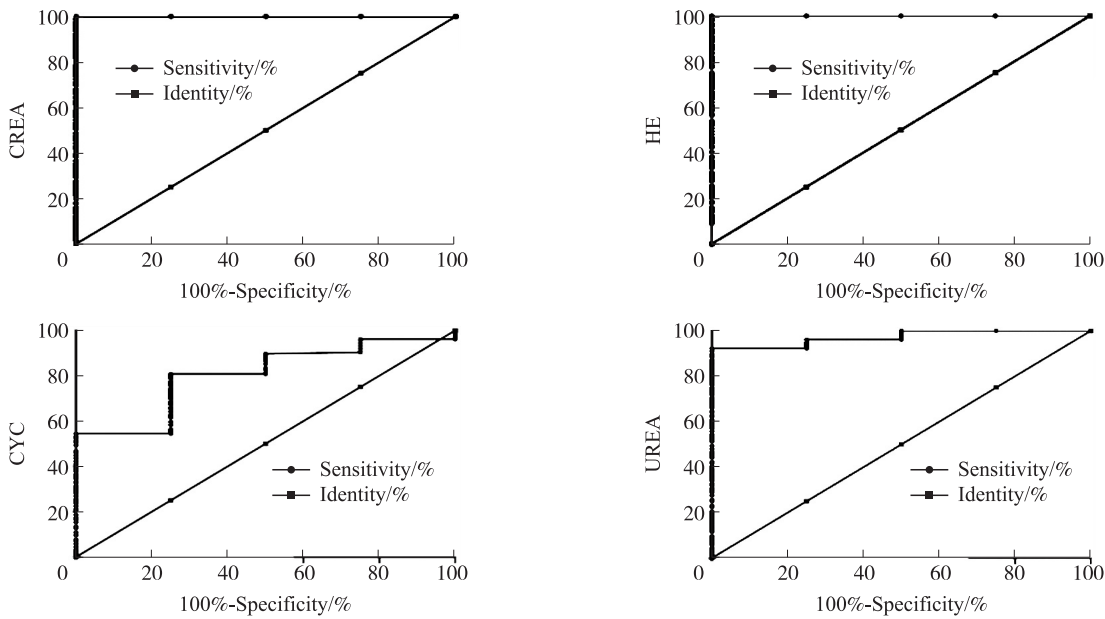


图 2 血清指标对 CKD 不同分期的 ROC 曲线

Fig. 2 The ROC curve of serum indicators for different stages of CKD

3 结论

CKD 患者的早期诊断和早期治疗对病人的预后具有重要意义,而 CKD 患者的评估以及分期在治疗

过程中具有极其重要的价值. 目前临床中主要依据 GFR 对 CKD 患者进行分期,然后根据 CKD 不同的分期采用不同的治疗方式. 肾脏功能主要包括肾小球和肾小管的功能,目前临床中用于评估肾小球滤过率指标主要有尿素氮、肌酐、胱抑素 C 和尿酸,用于肾小管损伤早期评估的指标主要有视黄醇结合蛋白. 总之,血清 HE4 可以作为一个新的 CKD 分期标准,血清 HE4 与 GFR 联合使用可以较好地排除 GFR 受到内源性和外源性影响因子的干扰,能够更好地指导临床. 进一步研究发现 CKD 患者血清 PTH 的检测有助于预防并发症的发生. 不同分期 CKD 分期患者血清指标的联合检测对 CKD 的早期诊断、早期治疗以及预后具有重要意义.

[参考文献]

- [1] DELANAYE P. Detection of decreased glomerular filtration rate in intensive care units;serum cystatin C versus serum creatinine[J]. BMC nephrology,2014,15(1):9.
- [2] TREIBER M,BALON B P,GORENJAK M. A new serum cystatin C formula for estimating glomerular filtration rate in newborns[J]. Pediatric nephrology,2015,30(8):1297-1305.
- [3] 史武奇,张芝亚,李冰,等. 血肌酐与胱抑素 C 在慢性肾脏病诊断及评估肾功能损伤程度中的应用[J]. 解放军医药杂志,2017,29(5):89-92.
- [4] 程悠悠,黄庆,叶宏伟. NGAL 和 Cys C 对脓毒症相关急性肾损伤的早期诊断学意义[J]. 华南国防医学杂志,2016(8):496-499.
- [5] ANA C L M,MARIA I D R,LIDIA R M,et al. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. International journal of gynecological cancer;official journal of the International Gynecological Cancer Society,2014,24(7):1222-1231.
- [6] CHEN Y,CHEN Q,LIU Q,et al. Human epididymis protein 4 expression positively correlated with miR-21 and served as a prognostic indicator in ovarian cancer[J]. Tumor biology,2016,37(6):8359-8365.
- [7] 李丽,刘芳. HE4 与肾纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014(7):656-658.
- [8] NAGY B,KRASZNAI Z T,BALLA H,et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease.[J]. Annals of clinical biochemistry,2012,49(4):377-380.
- [9] YUAN T F,LI Y. Human epididymis protein 4 as a potential biomarker of chronic kidney disease in female patients with normal ovarian function[J]. Laboratory medicine,2017,48(3):238-243.

[责任编辑:黄 敏]