

· 论著 ·

基于血清胱抑素 C 的肌酐清除率在急性肾损伤中的临床价值

胡军涛 谢显龙 汤展宏 李超乾 周红卫

【摘要】 目的 探讨基于血清胱抑素 C(SCys C)的肌酐清除率(SCys C-CCr)对急性肾损伤(AKI)患者诊断以及预测 AKI 患者是否需要肾脏替代治疗(RRT)的价值。方法 收集 2010 年 8 月至 2011 年 5 月本院重症监护病房(ICU)入住超过 3 d 的患者,以住 ICU 期间是否诊断为 AKI 将患者分为 AKI 组(21 例)和非 AKI 组(30 例),根据每日测定的 SCys C 和血清肌酐(SCr)分别计算肌酐清除率(SCys C-CCr 和 SCr-CCr),并统计尿量及急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分。比较两种方法计算的肌酐清除率在 AKI 中的诊断价值以及与 RRT 的关系。结果 AKI 组入院时、确诊前 2 d、前 1 d 及当日 SCr-CCr 和 SCys C-CCr 均较非 AKI 组显著下降。其中 AKI 组在诊断 AKI 前 2 d, SCys C-CCr($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)较入院时明显降低(70.6 ± 8.4 比 114.8 ± 15.8 , $P < 0.01$), SCr-CCr($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)无明显变化(76.4 ± 19.3 比 78.7 ± 22.1 , $P > 0.05$)。受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析显示, SCys C-CCr 较 SCr-CCr 能更早发现 AKI, AKI 确诊前 2 d 的曲线下面积(AUC)分别为 0.859 和 0.664,敏感性分别为 90.5%和 47.6%,特异性分别为 76.2%和 81.0%。AKI 组中 6 例行 RRT 者较 15 例未行 RRT 者入院时 APACHE II 评分(分)更高(29.6 ± 4.5 比 17.0 ± 5.6 , $P < 0.05$), 24 h 尿量(ml)更少(740 ± 465 比 1780 ± 1230 , $P < 0.05$),而 SCys C-CCr 则无差异(50.4 ± 11.2 比 53.0 ± 8.4 , $P > 0.05$)。在 AKI 确诊当日, SCys C-CCr 并不能很好地预测 AKI 患者是否需要行 RRT(AUC=0.65)。结论 SCys C-CCr 敏感性较高,但特异性不高,对有 AKI 高危因素的患者有助于排除 AKI,而在 AKI 诊断当日 SCys C-CCr 并不能预测患者是否需行 RRT 治疗。

【关键词】 胱抑素 C; 肾损伤,急性; 肌酐; 肌酐清除率; 肾脏替代治疗

Value of creatinine clearance rate estimated based on serum cystatin C in patients with acute kidney injury

HU Jun-tao, XIE Xian-long, TANG Zhan-hong, LI Chao-qian, ZHOU Hong-wei. Department of Critical Care Medicine, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, Guangxi, China

Corresponding author: TANG Zhan-hong, Email: tangzhanhong139@sina.com

【Abstract】 Objective To investigate diagnostic value of creatinine clearance rate (CCr) based on serum cystatin C (SCys C) in acute kidney injury (AKI), and whether it could predict the need for renal replacement therapy (RRT). **Methods** The patients enrolled with the length of intensive care unit (ICU) stay over 3 days were collected from August 2010 to May 2011. According to the diagnosis of AKI during the ICU stay, patients were divided into the AKI group ($n=21$) and non-AKI group ($n=30$). After patients were admitted, the level of SCysC and creatinine (SCr) were measured so as to count CCr based on SCys C (SCys C-CCr) or on SCr (SCr-CCr) respectively, meanwhile urine volume and acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score were monitored. The value of CCr counted by SCys C and SCr on predict AKI and the correlations between RRT were compared. **Results** SCr-CCr and SCys C-CCr in AKI group both were significantly lower than non-AKI group all the way through on admission, and 2 days and 1 day before AKI diagnosed and the day AKI diagnosed. The level of SCys C-CCr ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) on 2 days prior to AKI diagnosed was significantly lower than the day admitted (70.6 ± 8.4 vs. 114.8 ± 15.8 , $P < 0.01$), whereas the level of SCr-CCr ($\text{ml}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) were not significantly changed (76.4 ± 19.3 vs. 78.7 ± 22.1 , $P > 0.05$). Receptor operative curve (ROC) analysis indicated that SCys C-CCr could predict AKI earlier than SCr-CCr, as the area under curve (AUC) of SCys C-CCr and SCr-CCr on 2 days prior to AKI diagnosed were 0.859 and 0.664, respectively, and the sensitivity were 90.5% and 47.6%, the specificity were 76.2% and 81.0%. In AKI group 6 patients were treated with RRT, the AKI patients receiving RRT had significantly higher APACHE II score on admission (29.6 ± 4.5 vs. 17.0 ± 5.6 , $P < 0.05$) and less urine volume (ml) within 24 hours (740 ± 465 vs. 1780 ± 1230 , $P < 0.05$) than patients not received RRT, however, SCys C-CCr has no significant difference between the sub-group (50.4 ± 11.2 vs. 53.0 ± 8.4 , $P > 0.05$). SCys C-CCr did not predict the need of RRT on the day to diagnose AKI (AUC=0.65). **Conclusions** The sensitivity of SCys C-CCr were high, but its specificity not. The SCys C-CCr may be helpful for excluding diagnose of AKI in high risk patients. However, it could not predict the need for renal replacement therapy on the day AKI diagnosed.

【Key words】 Cystatin C; Acute kidney injury; Creatinine; Creatinine clearance rate; Renal replacement therapy

急性肾损伤(AKI)在重症监护病房(ICU)中较常见,直接影响患者预后^[1]。陆任华等^[2]分析住院患者临床资料发现,根据出院诊断,AKI 诊断率仅为 7.2%。说明轻度 AKI 极易被漏诊,进而可能进展为中重度 AKI,故早期干预是减少 AKI 病死率的关键。有研究显示,术后发生 AKI 患者较未发生 AKI 患者有较低的肾小球滤过率估算值(eGFR),借助 eGFR 可较真实地反映肾功能状态^[3]。但血清肌酐(SCr)对 eGFR 的影响较大,而 SCr 又受很多因素影响。因此,寻找 AKI 的早期预警指标成为目前研究的热点。由于血清胱抑素 C(SCys C)只受肾小球滤过率(GFR)的影响,被认为是较理想的内源性标志物之一^[4-5],因此,应用 SCys C 早期预测 AKI 对患者的治疗及预后改善有较大帮助。本研究中回顾 ICU 中 AKI 病例,分析比较基于 SCys C 和基于 SCr 的肌酐清除率(CCr,分别为 SCys C-CCr 和 SCr-CCr)的变化特点及其预测行肾脏替代治疗(RRT)的价值。

1 资料与方法

1.1 研究设计及病例来源:回顾性分析 2010 年 8 月至 2011 年 5 月入住广西医科大学第一附属医院 ICU 超过 3 d 且转入时未诊断 AKI 的 51 例重症患者的临床资料。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,治疗方案获得患者和(或)家属知情同意。

1.2 分组及记录方法:以入院时的 SCr 作为标准基础值,按 2007 年急性肾损伤网络(AKIN)公布的 RIFLE 分级诊断标准(危险、损伤、衰竭、肾功能丧失和终末期肾病)^[6]评估患者。以入 ICU 期间是否诊断为 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组。AKI 组患者诊断 AKI 前 2 d、1 d 和当日,以及非 AKI 组患者在 SCr 最高值前 2 d、1 d 和当日均对应记录为前 2 d、前 1 d、当日。统计 AKI 组中行 RRT 患者的每日尿量以及急性生理学与慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分。

1.3 检测指标:每日采集患者静脉血 3 ml,采用颗粒增强透射免疫比浊法(PETIA)检测 SCys C,采用氧化酶法

检测 SCr,并统计每日尿量。分别根据公式计算 SCys C-CCr 和 SCr-CCr。

$$SCys C-CCr=80.35/SCys C-4.32$$

$$SCr-CCr=(140-年龄) \times 体重(女性 \times 0.85)/(SCr \times 0.81)$$

1.4 统计学处理:采用 SPSS 13.0 软件处理数据。非正态分布计量资料以中位数(M)表示,正态分布计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组内比较采用配对 t 检验,组间比较采用单因素方差分析;对各指标预测价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)计算其敏感性、特异性及曲线下面积(AUC),并进行差异性检验。P<0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料:51 例患者中,AKI 组 21 例,其中 6 例(占 28.6%)需行 RRT;非 AKI 组 30 例。两组患者的性别、年龄、体重及入院时 APACHE II 评分差异均无统计学意义(均 P>0.05;表 1),有可比性。

表 1 两组重症患者一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别(例)		年龄(岁)	体重(kg)	APACHE II 评分(分)
		男性	女性			
非 AKI 组	30	19	11	52.3 ± 16.5	58.7 ± 9.4	23.6 ± 8.8
AKI 组	21	15	6	57.7 ± 12.3	61.6 ± 12.0	23.5 ± 8.2

注:AKI:急性肾损伤,APACHE II:急性生理学与慢性健康状况评分系统 II

2.2 两组患者 SCr、SCys C、SCr-CCr、SCys C-CCr 及尿量比较(表 2):两组入院时 SCr 和 SCys C 比较差异均无统计学意义(均 P>0.05)。AKI 组在入院时、诊断前 2 d、前 1 d、当日 SCr-CCr 和 SCys C-CCr 均较非 AKI 组明显降低(均 P<0.01)。在 AKI 组中,与入院时比较,诊断前 2 d SCys C-CCr 明显降低

表 2 AKI 患者诊断前及非 AKI 患者 SCr 达最高值前 SCr、SCys C、SCr-CCr、SCys C-CCr、尿量的变化

组别	时间	例数	SCr($\bar{x} \pm s$, μmol/L)	SCys C($\bar{x} \pm s$, mg/L)	SCr-CCr($\bar{x} \pm s$, ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	SCys C-CCr($\bar{x} \pm s$, ml·min ⁻¹ ·1.73 m ⁻²)	24 h 尿量(M, ml)
非 AKI 组	入院时	30	69.4 ± 11.9	0.67 ± 0.11	81.2 ± 20.0	118.6 ± 19.9	2460
	前 2 d	30	67.9 ± 10.0	0.92 ± 0.10	82.3 ± 18.7	83.5 ± 10.5	2340
	前 1 d	30	70.9 ± 8.9	1.08 ± 0.11	78.0 ± 14.6	70.8 ± 8.2	2648
	当日	30	74.9 ± 10.1	1.12 ± 0.08	74.6 ± 15.5	67.5 ± 5.5	2455
AKI 组	入院时	21	70.0 ± 11.4	0.68 ± 0.10	78.7 ± 22.1 ^a	114.8 ± 15.8 ^a	2370
	前 2 d	21	73.9 ± 14.0	1.08 ± 0.13	76.4 ± 19.3 ^a	70.6 ± 8.4 ^{ab}	2450
	前 1 d	21	90.4 ± 12.7	1.27 ± 0.11	61.5 ± 11.9 ^a	59.0 ± 4.9 ^a	1980 ^a
	当日	21	124.0 ± 12.1	1.46 ± 0.13	44.4 ± 7.9 ^a	51.0 ± 5.2 ^a	1430 ^a

注:AKI:急性肾损伤,SCr:血清肌酐,SCys C:血清胱抑素 C,SCr-CCr:基于 SCr 的肌酐清除率(CCr),SCys C-CCr:基于 SCys C 的 CCr;与非 AKI 组同期比较,^aP<0.01;与本组入院时比较,^bP<0.01

($P < 0.01$), 而 $SCr-CCr$ 无差异($P > 0.05$)。AKI 组在诊断前 1 d 和诊断当日 24 h 尿量较非 AKI 组明显减少(均 $P < 0.01$)。

2.3 $SCr-CCr$ 和 $SCys C-CCr$ 对诊断 AKI 价值的 ROC 曲线分析比较(表 3; 图 1 ~ 2): 根据 $SCr-CCr$ 和 $SCys C-CCr$ 计算敏感性、特异性及 AUC, 结果显示 $SCys C-CCr$ 的诊断价值在诊断前 2 d 就较明显。

表 3 AKI 患者诊断前及非 AKI 患者 SCr 达最高值前 $SCr-CCr$ 和 $SCys C-CCr$ 对诊断 AKI 的价值

指标	时间	敏感性(%)	特异性(%)	AUC	P 值
$SCr-CCr$	前 2 d	47.6	81.0	0.664	0.000
	前 1 d	90.5	71.4	0.829	0.000
$SCys C-CCr$	前 2 d	90.5	76.2	0.859	0.000
	前 1 d	95.2	65.7	0.890	0.000

注: AKI: 急性肾损伤, SCr : 血清肌酐, $SCys C$: 血清胱抑素 C, $SCr-CCr$: 基于 SCr 的肌酐清除率(CCr), $SCys C-CCr$: 基于 $SCys C$ 的 CCr , AUC: 受试者工作特征曲线下面积

2.4 $SCys C-CCr$ 判断行 RRT 的价值(表 4; 图 3): 在 AKI 组中, 与未行 RRT 的患者相比, 行 RRT 的患者入院时 APACHE II 评分更高, 尿量更少(均 $P < 0.05$), 而 $SCys C-CCr$ 无差异($P = 0.101$)。ROC 曲线分析结果显示, 确诊 AKI 当日 $SCys C-CCr$ 预测是否行 RRT 的准确性较差(AUC = 0.65), 敏感性为 54%, 特异性为 65%。

3 讨论

AKI 是 ICU 中常见的并发症, 虽然目前在治疗上有很大的进展, 但患者病死率仍很高^[7]。对于 AKI 患者关键在于早期发现、早期治疗, 但当前 AKI 的分级标准仍以 SCr 来评估 GFR。然而, SCr 受很多因

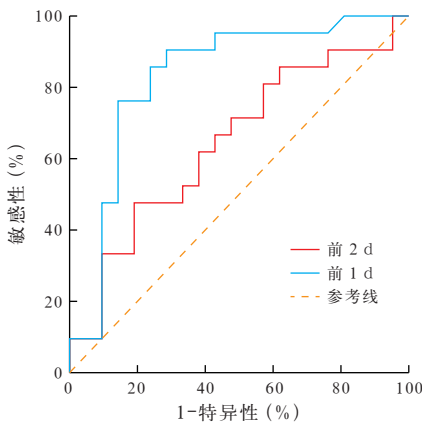
表 4 RRT 对 AKI 患者各指标的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	APACHE II 评分(分)	24 h 尿量 (ml)	$SCys C-CCr$ ($ml \cdot min^{-1} \cdot 1.73 m^{-2}$)
行 RRT 组	6	29.6 ± 4.5^a	740 ± 465^a	50.4 ± 11.2
未行 RRT 组	15	17.0 ± 5.6	1780 ± 1230	53.0 ± 8.4

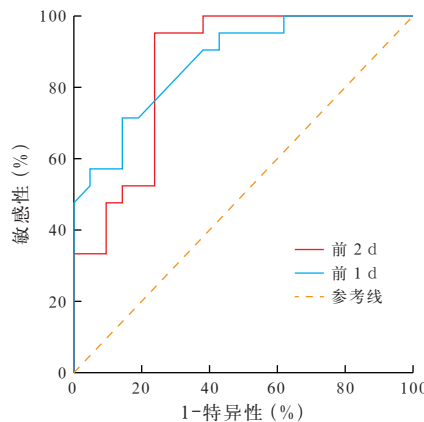
注: RRT: 肾脏替代治疗, AKI: 急性肾损伤, APACHE II: 急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, $SCys C-CCr$: 基于血清胱抑素 C 的肌酐清除率; 与未行 RRT 组比较, $^aP < 0.05$

素影响, 其明显升高时往往已是肾损伤较严重的阶段^[8]。所以用 SCr 来评估 GFR 不利于患者的早期诊疗, 寻找早期可靠的反映肾损伤的标志物一直是研究的重点。 $SCys C$ 是一种无糖基的蛋白, 相对分子质量为 13 000, 产生于机体有核细胞, 能被肾小球自由滤过, 在肾小管分解代谢, 很少受外界因素影响, 相对稳定。因此, $SCys C$ 被认为是一种可替代 SCr 的指标, 可指导 AKI 的早期诊治。

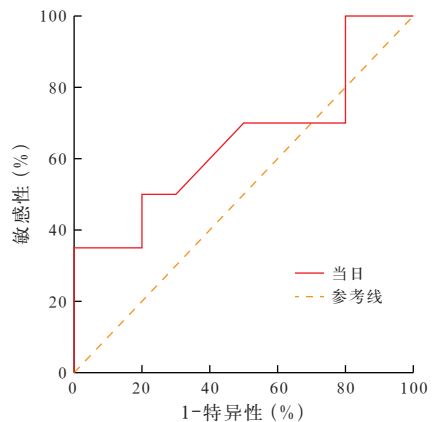
本研究中, AKI 组和非 AKI 组患者入院时 SCr 和 $SCys C$ 无明显差异, 但 $SCr-CCr$ 和 $SCys C-CCr$ 均已初步显示出差异, 说明 CCr 变化更早, 能更早期反映肾脏损伤, 这也是临床上通常将 $SCr-CCr$ 作为诊断 AKI 关键指标的原因。进一步纵向研究结果显示, 随着住 ICU 时间的延长, 两组患者肾脏损害程度增加, 而 $SCr-CCr$ 和 $SCys C-CCr$ 逐渐下降; 且在 AKI 组 $SCr-CCr$ 和 $SCys C-CCr$ 下降更明显、幅度更大, 而尿量在 AKI 确诊前 1 d 才显示出有统计学意义的差异, 较 $SCys C-CCr$ 和 $SCr-CCr$ 均晚, 说明 $SCys C-CCr$ 和 $SCr-CCr$ 均可作为预警 AKI 的指标, 但 $SCys C-CCr$ 下降幅度大, 更能引起临床重视。值得一提的是, 与入院时比较, AKI 组在确诊前 2 d



注: AKI: 急性肾损伤, SCr : 血清肌酐, $SCr-CCr$: 基于 SCr 的肌酐清除率, ROC 曲线: 受试者工作特征曲线
图 1 AKI 患者诊断前和非 AKI 患者 SCr 达最高值前 $SCr-CCr$ 预测 AKI 的 ROC 曲线



注: AKI: 急性肾损伤, SCr : 血清肌酐, $SCys C-CCr$: 基于血清胱抑素 C 的肌酐清除率, ROC 曲线: 受试者工作特征曲线
图 2 AKI 患者诊断前和非 AKI 患者 SCr 达最高值前 $SCys C-CCr$ 预测 AKI 的 ROC 曲线



注: AKI: 急性肾损伤, $SCys C-CCr$: 基于血清胱抑素 C 的肌酐清除率, RRT: 肾脏替代治疗, ROC 曲线: 受试者工作特征曲线
图 3 确诊 AKI 当日 $SCys C-CCr$ 预测行 RRT 的 ROC 曲线

SCys C-CCr 下降已有显著差异,而此时 SCr-CCr 无差异。说明 SCys C-CCr 在 AKI 确诊前 2 d 就可以预警 AKI,比 SCr-CCr 能更早发现 AKI,这与 Bouman 等^[9]的研究结果一致。

进一步对 Sys C-CCr 和 SCr-CCr 的 ROC 曲线分析显示,SCys C-CCr 的预测价值在确诊前 2 d 就比较明显,敏感性较高(为 90.5%),特异性较低(为 76.2%),AUC 为 0.859。而对于 SCr-CCr 的预测价值,在确诊前 2 d,敏感性较低(为 47.6%),特异性较高(为 81.0%),AUC 为 0.664。说明在 ICU 中有发展为 AKI 趋势的患者,SCys C-CCr 比 SCr-CCr 能更及时、更早反映 GFR 的下降,而且预测准确度较好,AUC 达到 0.859。但是 SCys C-CCr 预测 AKI 特异性并不高,说明重症患者病情具有复杂性,不能单凭 SCys C-CCr 来判断 AKI 的可能性,尚需结合其他临床指标综合评估,以免造成误诊。因此,我们认为,在 ICU 中 SCys C-CCr 能早期预警重症患者 AKI 的发生,其敏感性高,这至少可以引起临床医师的高度重视,对排除 AKI 起到一定的帮助,但还需结合其他指标进一步判断其准确性。

预测 AKI 患者行 RRT 的时机是重症患者治疗的关键部分,其时机把握往往较难。本研究中,AKI 组共有 6 例患者(占 28.6%)行 RRT,说明确诊 AKI 病例当日根据 SCys C-CCr 不能很好地预测是否需要行 RRT,其预测准确度较差,AUC 为 0.65,这与 Royakkers 等^[10]的研究结果相符。其原因为:ICU 重症患者病情复杂,行床边 RRT 的标准不一致。本研究中 6 例患者主要是在出现尿量减少、电解质紊乱或用于清除炎症介质时才开始行 RRT,因此行 RRT 患者病因不同导致了反映肾损伤指标 SCys C-CCr 无法准确预测。

综上所述,SCys C-CCr 很少受到外界影响,是

一个较好反映 GFR 的指标。在 ICU 中 SCys C-CCr 能早期预测重症患者 AKI 的发生,其敏感性高,这至少可以引起临床医师的高度重视,对排除 AKI 有一定的帮助,但还需结合临床其他指标进一步判断其准确性。对于 SCys C-CCr 预测患者是否行 RRT,需要临床医师结合患者病情进行综合评估。

参考文献

- [1] 韩瑞,李宝亮,牛春雨,等.细胞膜泵活性在急性肾衰竭致多器官损伤中的机制.中国危重病急救医学,2010,22:733-735.
- [2] 陆任华,方燕,高嘉元,等.住院患者急性肾损伤发病情况及危险因素分析.中国危重病急救医学,2011,23:413-417.
- [3] 李深,俞国旭.老年患者髋部手术后发生急性肾损伤的相关因素分析.中国中西医结合急救杂志,2010,17:105-107.
- [4] Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children. Arch Dis Child, 2000, 82: 71-75.
- [5] 刘培,段美丽.急性肾损伤生物标志物的研究进展.中国危重病急救医学,2010,22:765-768.
- [6] Molitoris BA, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes of acute kidney injury: report of an initiative. Nat Clin Pract Nephrol, 2007, 3: 439-442.
- [7] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T.kidney) investigators. Intensive Care Med, 2007, 33: 1563-1570.
- [8] 许佳瑞,腾杰,邹建洲,等.目标导向肾脏替代疗法治疗心脏术后急性肾损伤.中国危重病急救医学,2011,23:749-754.
- [9] Bouman CSC, Royakkers AA, Korevaar JC, et al. The utility of urinary cystatin C (URCYC) as early predictive biomarker for acute kidney injury (AKI) in critically ill patients admitted to the ICU. Intensive Care Med, 2009, 35: S221.
- [10] Royakkers AA, Korevaar JC, van Suijlen JD, et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. Intensive Care Med, 2011, 37: 493-501.

(收稿日期:2012-03-28)

(本文编辑:李银平)

·科研新闻速递·

血清钠异常与非劳力性中暑预后的研究

以往研究认为中暑常伴随脱水,但中暑患者血清钠的改变及其临床意义却少有研究。为此法国研究学者进行了相关研究。研究对象为 2003 年 8 月法国巴黎高温环境下,体温高于 38.5 °C 的 1263 例急诊患者[年龄(82 ± 15)岁,体温(40.1 ± 1.2) °C]。研究结果显示,有 409 例(32%)患者存在低钠血症(<135 mmol/L),有 220 例(17%)患者存在高钠血症(>145 mmol/L)。与血钠正常的患者相比,高钠血症的患者 1 年生存率明显降低(血钠正常患者生存率为 57%,高钠血症患者生存率为 45%, $P=0.004$),而低钠血症患者 1 年生存率为 58%($P=0.86$)。运用比例风险模型分析发现,高钠血症是中暑患者的一个独立预后因素[风险比为 1.35,95%可信区间为(1.09,1.36)]。Logistic 回归分析发现,有 2 个因素(中暑的严重程度得分与血中尿素氮/肌酐比值<100)与低钠血症相关;相反,有 5 个因素(生活习惯、老年痴呆症、血清肌酐>120 μmol/L、血中尿素氮/肌酐比值>100,没有服用长效利尿药)与高钠血症相关。因此,研究人员认为血清钠异常在非劳力性中暑患者中很常见,而且高钠血症是死亡的独立因素,因此快速测量血清钠浓度可用于指导中暑患者的复苏治疗。

林志龙,编译自《Am J Emerg Med》,2012-06-30(电子版);胡森,审校