

丙型肝炎患者血清HCV载量与肾功能损伤程度的关系

李海东¹, 李连友¹, 孙丽红², 尚明全¹, 柏立欣¹ (1.赤峰市医院 检验科, 内蒙古自治区 赤峰 024000; 2.赤峰学院附属医院 检验科, 内蒙古自治区 赤峰 024005)

摘要: 目的 探讨丙型肝炎患者血清HCV载量与肾功能损伤程度的关系。方法 随机选取2016年6月至2016年12月于赤峰市医院就诊的203例HCV感染者及57例健康对照为研究对象, 分别检测血清HCV RNA载量、BUN、Cr、UA及CysC水平, 分析HCV载量与肾功能损伤的相关性。**结果** HCV感染组患者血清BUN及CysC水平均显著高于健康对照组, 差异有统计学意义(t 值分别为4.022、6.555, P 均 < 0.001), 血清Cr及UA差异无统计学意义(t 值分别为1.535、0.071, P 值分别为0.546、0.837)。HCV感染者的病毒载量与血清CysC呈显著负相关($r = -0.232$, $P = 0.009$)。**结论** CysC可能与控制HCV的复制有关, 联合检测血清BUN、Cr及CysC水平可更好地评估HCV感染者的肾功能损伤。

关键词: 肝炎病毒, 丙型; 尿素氮; 胱抑素C

Correlation between kidney injury and viral load in patients with hepatitis C

LI Hai-dong¹, LI Lian-you¹, SUN Li-hong², SHANG Ming-quan¹, BAI Li-xin¹ (1. Department of Laboratory, Chifeng Hospital, Chifeng 024000, Inner Mongolia Autonomous Region, China; 2. Department of Laboratory, Affiliated Hospital of Chifeng University, Chifeng 024005, Inner Mongolia Autonomous Region, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between kidney injury and viral load in patients with hepatitis C. **Methods** Total of 203 patients with HCV infection and 57 healthy controls in Chifeng Hospital from June 2016 to December 2016 were randomly selected. The levels of serum urea nitrogen, creatinine (Cr), uric acid (UA), cystatin C (CysC) and HCV RNA load were detected. **Results** The levels of serum urea nitrogen and cystatin C in patients with HCV infection were higher than those of healthy controls, the differences were statistically significant ($t = 4.022, 6.555$; $P < 0.001$). There was no significant difference between serum Cr and UA ($t = 1.535, 0.071$; $P = 0.546, 0.837$). There was a significant negative correlation between CysC levels and HCV RNA load in patients with HCV infection ($r = -0.232$, $P = 0.009$). **Conclusions** CysC may be associated with HCV replication, combined detection of BUN, Cr and CysC can better evaluate renal function injury in patients with HCV infection.

Key words: Hepatitis C virus; Blood urea nitrogen; Cystatin C

丙型肝炎(hepatitis C)是由丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV)引起的以肝脏炎性病变为主的可引起多器官功能损伤的传染病, 治疗效果不佳且易复发, 严重危害人类的健康^[1]。HCV不仅可引起肝脏损伤, 也可导致严重的肝外损伤, 近期关于其对肾功能损伤的研究已引起研究人员的关注^[2,3]。目前, 国内关于HCV对肾功能影响的研究甚少, 对于HCV引起的肾损伤的发病机制、临床表现、治疗方案及预后研究仍不完善。

研究显示, HCV感染者肾脏易受到损害^[4],

姚玉华等^[5]发现HCV感染时间越长, 血清胱抑素C(cystatin, CysC)和尿微量白蛋白升高越显著, 其认为检测血清CysC和尿液微量白蛋白应纳入HCV感染所致慢性肾脏疾病的常规监测项目, 张萍^[6]认为血清CysC是预测肝病患者肾功能早期损伤的良好指标。国外研究则显示CysC与HCV感染儿童的病毒载量呈负相关, 推测其可能抑制HCV的复制^[7]。

我国关于HCV感染者肾功能损伤的研究甚少, HCV病毒载量与CysC及其他肾功能指标的关系尚未见报道。用于检测肾功能的指标包括血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐(creatinine, Cr)、尿酸(uric acid, UA)、CysC、 β_2 微球蛋

白和内生肌酐清除率等。其中临床常规的检测项目包括BUN、Cr、UA及CysC, 因此本研究选择检测HCV感染者血清BUN、Cr、UA及CysC的水平, 旨在对我国HCV感染者病毒载量与肾损伤的关系进行研究, 探讨HCV感染与肾脏疾病进展的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 随机选取2016年6月至2016年12月于赤峰市医院就诊的203例HCV感染者(HCV抗体阳性且HCV RNA > 250 IU/ml)为研究对象, 排除正在接受治疗或有治疗史者, 排除合并HBV感染、自身免疫性肝炎及肝硬化等肝脏疾病者, 排除合并贫血、糖尿病、肾功能损伤或心功能损伤者。选择57例性别、年龄匹配的未暴露于HCV者为健康对照。

1.2 HCV RNA载量检测 采用达安基因HCV RNA检测试剂盒, 严格按照说明书操作, 使用实时荧光定量PCR仪(ABI 7500)检测HCV RNA载量。

1.3 肾功能检测 使用全自动生化分析仪(Hitachi 7600-110)进行BUN、Cr、UA及CysC的检测。参考范围分别为: BUN 2.5~6.4 mmol/L, Cr 45~100 μ mol/L, UA 166~368 μ mol/L, CysC 0.55~1.05 mg/L。

1.4 统计学处理 采用SPSS 17.0软件进行统计学分析。HCV载量与BUN、Cr、UA及CysC的相关性应用Spearman相关分析。应用Mann-whitney U检验分析两组间的差异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象的一般资料 本研究纳入的203例HCV感染者中男性131例, 女性72例, 年龄19~62岁; 57例对照组中男性39例, 女性18例, 年龄22~58岁。所纳入的研究对象均为汉族。

2.2 HCV感染者血清BUN、Cr、UA及CysC水平 HCV感染组患者血清BUN和CysC水平均显著高于健康对照组, 差异有统计学意义(t 值分别为4.022、6.555, P 均 < 0.001); 两组患者血清Cr及

血清UA水平的差异无统计学意义($t = 1.535$, $P = 0.546$; $t = 0.071$, $P = 0.837$), 见表1、图1。

HCV感染组患者血清BUN及CysC水平均显著高于健康对照组, 差异有统计学意义(t 值分别为4.022、6.555, P 均 < 0.001), 血清Cr及UA差异无统计学意义(t 值分别为1.535、0.071, P 值分别为0.546、0.837)。HCV RNA < 1000 IU/ml组和HCV RNA \geq 1000 IU/ml组患者BUN、Cr、UA及CysC水平差异无统计学意义(t 值分别为1.020、1.360、1.273、1.759, P 值分别为0.435、0.239、0.105、0.205), 见表1、图2。

2.3 HCV感染者病毒载量与血清BUN、Cr、UA及CysC的相关性 HCV感染者的病毒载量与血清CysC水平呈显著负相关($r = -0.232$, $P = 0.009$); 病毒载量与血清BUN、Cr、UA水平无显著相关性($r = -0.080$, $P = 0.373$; $r = -0.004$, $P = 0.961$; $r = -0.015$, $P = 0.864$), 见图3。

3 讨论

HCV可引起病毒性肝炎, 进而引起肝硬化, 甚至引发肝癌, 造成死亡^[8]。HCV不仅能够引起肝细胞损伤, 还可导致肝外组织(如肾脏)损伤^[2,3]。慢性丙型肝炎合并慢性肾脏疾病的诊治较复杂, 目前缺乏诊疗经验^[9]。若HCV感染者能够早期发现肾功能异常, 得到有效的治疗, 就可避免引起急性肾功能衰竭, 挽救生命^[10]。

尿素氮、肌酐、尿酸及CysC均是肾功能损伤的直接指标^[11]。本研究结果显示, HCV感染组患者血清BUN水平显著高于健康对照组, 而刘学梅等^[12]研究显示两组间BUN水平无显著差异, 其原因可能是选择的人群不同。HCV感染组患者血清CysC水平显著高于健康对照组, 这一结论与Takeuchi及Chu等^[13,14]研究结果相近。多数研究认为CysC能更敏感地反映肝病患者的肾功能损伤^[15,16], 其灵敏度显著优于血清尿素氮和肌酐^[17-20], 因此推测联合检测

表1 HCV感染者血清BUN、Cr、UA及CysC水平($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	Cr (μ mol/L)	UA (μ mol/L)	CysC (mg/L)
HCV感染组 ($n = 203$)	6.03 \pm 2.92	77.61 \pm 65.82	286.30 \pm 105.20	1.07 \pm 0.53
HCV RNA \geq 1000 IU/ml ($n = 164$)	6.13 \pm 3.12	80.58 \pm 72.04	291.44 \pm 104.43	1.11 \pm 0.57
HCV RNA < 1000 IU/ml ($n = 39$)	5.60 \pm 1.81	64.71 \pm 21.24	267.31 \pm 107.23	0.94 \pm 0.30
t 值	1.020	1.360	1.273	1.759
P 值	0.435	0.239	0.105	0.205
健康对照组 ($n = 57$)	4.43 \pm 1.19	64.09 \pm 16.95	285.19 \pm 95.84	0.61 \pm 0.05
t 值	4.022	1.535	0.071	6.555
P 值	< 0.001	0.546	0.837	< 0.001

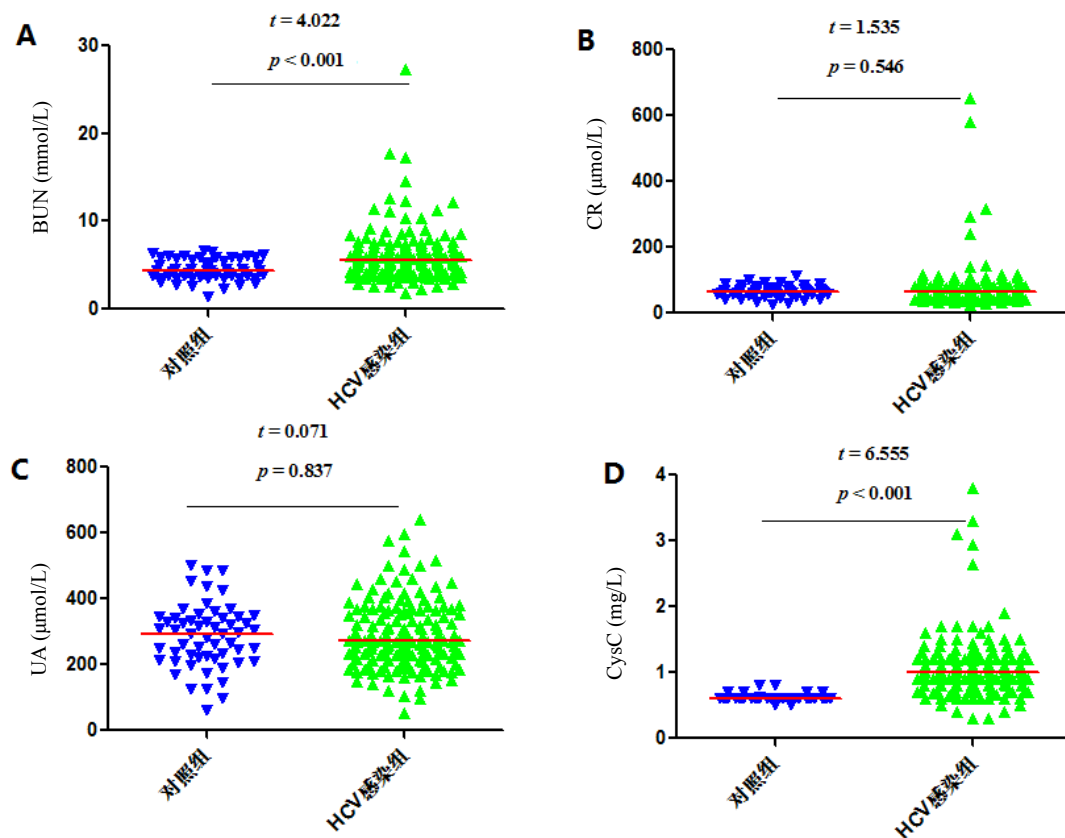


图1 HCV感染者血清BUN、Cr、UA及CysC水平

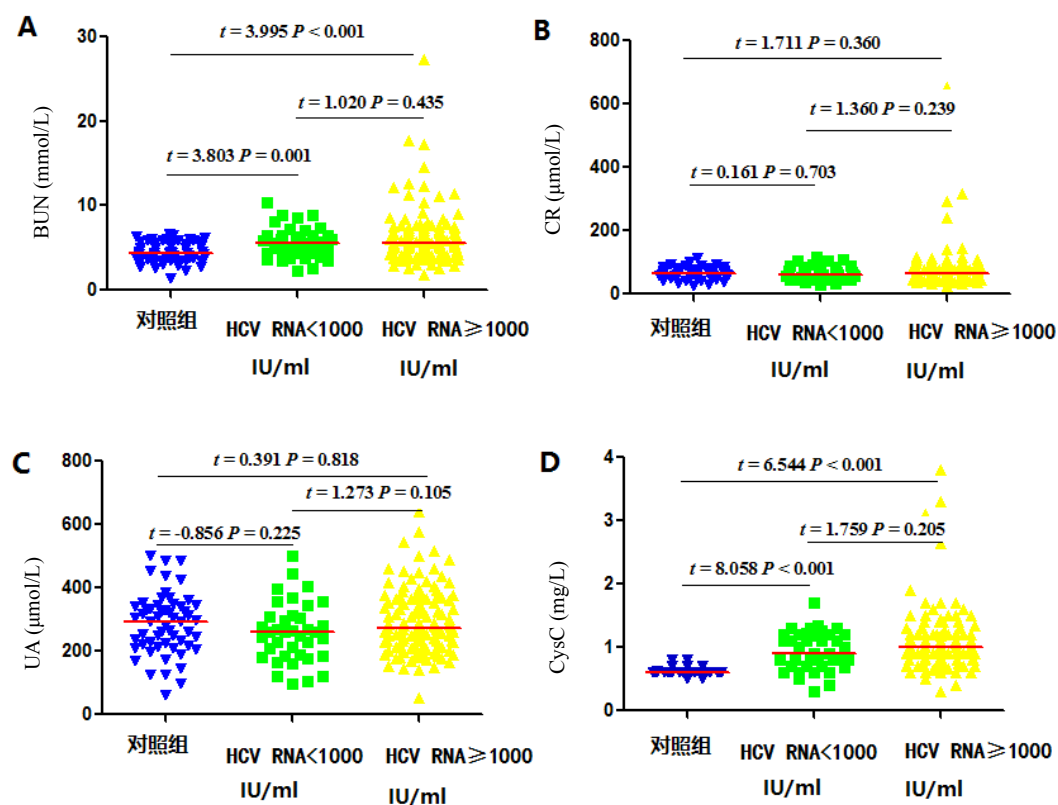


图2 HCV RNA ≥ 1000 拷贝/ml 和 HCV RNA < 1000 拷贝/ml 者血清BUN、Cr、UA及CysC水平

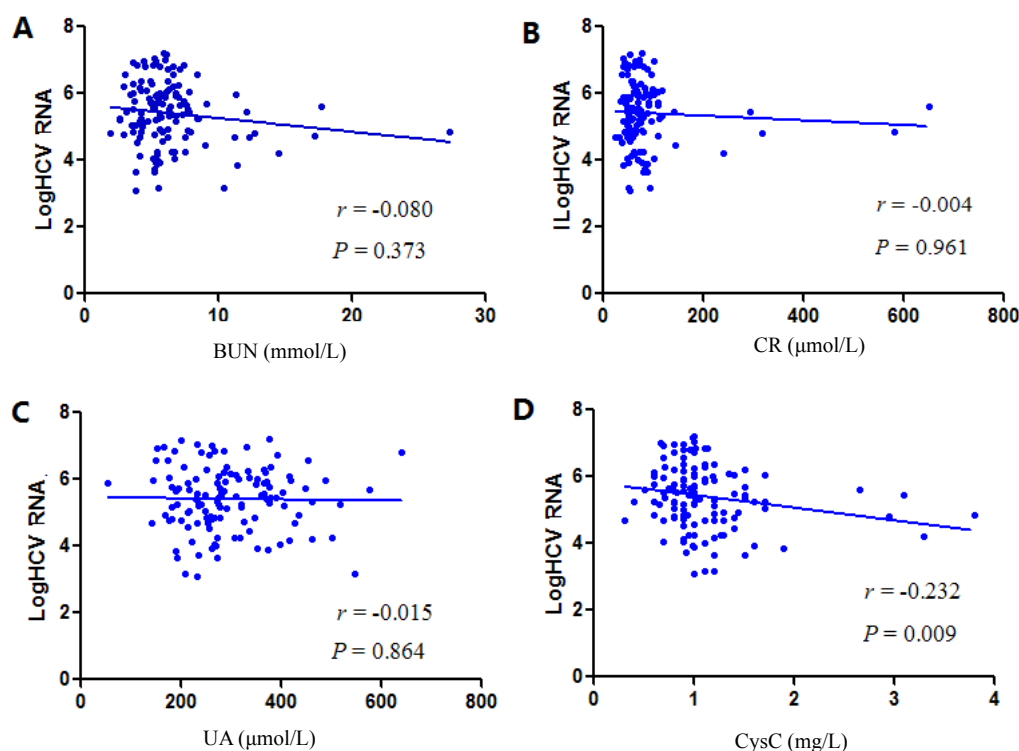


图3 HCV感染者病毒载量与血清BUN、Cr、UA及CysC水平的关系

BUN、Cr及CysC可更好地评估HCV感染者的肾功能损伤情况。

CysC被广泛应用于肾脏疾病的研究中,作为一个灵敏的肾功能指标,其在肝病中的研究已引起关注且存在争议。有研究认为CysC水平与慢性肝病病程的发展有关,检测肝病患者血清CysC水平有助于辅助诊断肝脏损伤程度及评估预后^[12,21,22]。国外有研究报道,HCV感染儿童的CysC与HCV RNA载量呈负相关^[7]。本研究结果显示,在HCV感染的成人中CysC与HCV RNA载量也呈负相关,这与Behairy等^[7]研究结果相近。CysC抑制HCV复制的机制可能是通过抑制HCV中NS2/3蛋白酶的活性^[23]从而抑制HCV的复制;另一种可能是CysC通过免疫调节作用抑制细胞内病原体的复制^[24]。感染HCV后,CysC水平高者可能抑制病毒的复制,使病毒载量呈现低水平;相反,CysC水平低者不能很好地抑制病毒复制,使病毒载量呈现高水平,这将为HCV的治疗提供新的思路。

本研究表明HCV感染者BUN及CysC水平均显著升高,提示联合检测BUN、Cr及CysC水平能更好地评估HCV感染者的肾功能损伤。同时结果也显示CysC与HCV RNA载量呈负相关,推测HCV感染者可能出现CysC的反应性升高而不是肾功能损伤,

因此判断HCV感染者是否存在肾功能损伤不能仅依据CysC,需要联合其他检测指标。CysC可能通过抑制HCV中NS2/3蛋白酶的活性或通过免疫调节抑制HCV的复制,这将为丙型肝炎的治疗提供新的希望。

参考文献

- [1] 王化猛, 杨林. 难治性丙型肝炎研究新进展[J]. 医学与哲学, 2014, 35(20): 53-56.
- [2] Li WC, Lee YY, Chen IC, et al. Age and gender differences in the relationship between hepatitis C infection and all stages of chronic kidney disease[J]. J Viral Hepat, 2014, 21(10): 706-715.
- [3] Youssef DM, Abdo H, Alakhras A, et al. Hepatitis C in children with chronic kidney disease: A single-center, Egypt[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2017, 28(1): 102-106.
- [4] 易富, 蔡敏琪, 何厚罗, 等. HCV感染者的肾脏损害[J]. 西南国防医药, 2011, 21(5): 514-515.
- [5] 姚玉华, 史伟峰, 姜庆波, 等. 丙型肝炎病毒感染者的早期肾损伤监测[J]. 徐州医学院学报, 2012, 32(9): 626-628.
- [6] 张萍. 血清胱抑素C在肝病患者肾功能早期损伤中的诊断价值[J]. 中国保健营养, 2014, (5): 2973.
- [7] Behairy BE, Saber MA, Elhenawy IA, et al. Serum cystatin C correlates negatively with viral load in treatment-naïve children with chronic hepatitis C[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2012, 54(3): 364-368.
- [8] Tran TT, Marlin P. Chronic hepatitis C[J]. Curr Treat Options Gastroenterol, 2001, 4(6): 503-510.
- [9] 韩鸷赢. 丙肝相关肾病的诊疗方案研究[J]. 中国处方药, 2016, 14(4): 13-

- 14.
- [10] 吴逸如, 刘莎, 刘文虎, 等. 慢性肾脏病合并慢性丙型肝炎的诊治研究进展[J]. 中国全科医学, 2016, 19(15): 1833-1836.
- [11] 李萍. 胱抑素C、肌酐、尿素氮在肾病中的诊断价值[J]. 中国社区医师, 2016, 32(13): 134-136.
- [12] 刘学梅, 段正军, 田鹏飞, 等. 血清胱抑素C在慢性肝病患者中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(3): 348-350.
- [13] Takeuchi M, Fukuda Y, Nakano I, et al. Elevation of serum cystatin C concentrations in patients with chronic liver disease[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2001, 13(8): 951-955.
- [14] Chu SC, Wang CP, Chang YH, et al. Increased cystatin C serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities[J]. Clin Chim Acta, 2004, 341(1-2): 133-138.
- [15] 何佳, 宁会彬, 曾艳丽, 等. 血清中 β_2 微球蛋白、视黄醇结合蛋白、胱抑素C在替诺福韦或恩替卡韦单药治疗慢性乙型肝炎早期肾功能变化中的意义[J]. 中华肝脏病杂志, 2016, 24(9): 643-646.
- [16] 赵芳, 牛勇生, 张东晟, 等. 肝硬化并发肾功能损害患者血清胱抑素C与肾功能指标相关性分析[J]. 中国基层医药, 2014, 21(11): 1678-1680.
- [17] 李莉娟, 杨华文, 宋少华, 等. 血清胱抑素C在肾功能损害中的临床应用价值[J]. 黑龙江医学, 2016, 40(4): 328-329.
- [18] 魏星. 肝病患者血清胱抑素C测定的临床意义[J]. 河北中医, 2013, 35(7): 1114-1115.
- [19] 黄寿坤. 胱抑素C与尿素、肌酐检测的临床应用比较[J]. 中外医学研究, 2016, 14(1): 62-64.
- [20] 谷茂林. HBV相关慢性肝炎、肝硬化和肝衰竭患者血清B₂-微球蛋白和胱抑素C联合检测的临床意义[J]. 临床肝胆病杂志, 2013, 29(41): 280-285.
- [21] 刘伟, 李鲁梅, 卢忠燕, 等. 感染HBV或HCV肝病患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂的改变分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(9): 2030-2032.
- [22] 黎华, 薛晶晶, 朱玲锦, 等. 肝炎后肝硬化患者血清 MMP-2、Cys-C水平检测及临床意义[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, (14): 2044-2046.
- [23] Mukherjee S, Ukil A, Das PK. Immunomodulatory peptide from cystatin, a natural cysteine protease inhibitor, against leishmaniasis as a model macrophage disease[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2007, 51(5): 1700-1707.
- [24] Vray B, Hartmann S, Hoebeke J. Immunomodulatory properties of cystatins[J]. Cell Mol Life Sci, 2002, 59(9): 1503-1512.

收稿日期: 2017-02-27

李海东, 李连友, 孙丽红, 等. 丙型肝炎患者血清HCV载量与肾功能损伤程度的关系[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2018, 10(1): 35-39.