

胱抑素C和 $\beta 2$ 微球蛋白联合检测 在肝硬化合并不同类型肾损伤中的 诊断效能

薛顺和, 张锦, 陈兰兰, 韩文 (延安大学附属医院 消化内科, 陕西 延安 716000)

摘要: 目的 探讨胱抑素C (cystatin C, Cys-C) 和 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ microglobulin, $\beta 2$ -MG) 在肝硬化合并不同类型肾损伤中的诊断价值及意义。方法 回顾性分析2015年1月至2018年11月于延安大学附属医院住院治疗的1861例肝硬化患者的临床资料, 根据是否合并肾损伤分为单纯肝硬化组 (857例) 和肝硬化合并肾损伤组 (1004例)。根据肾损伤类型将肝硬化合并肾损伤组分为急性肾小管坏死 (acute tubular necrosis, ATN) 组 (23例)、肝肾综合征 (hepatorenal syndrome, HRS) 型急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 组 (44例)、肾前性氮质血症 (prerenal azotemia, PRA) 组 (24例) 和亚临床HRS组 (913例)。比较不同组间Cys-C、血尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、 $\beta 2$ -MG及血肌酐 (serum creatinine, SCr) 等生物化学指标; 比较各组上消化道出血、自发性腹膜炎、电解质紊乱及肝性脑病等并发症发生情况。采用Spearman相关性分析Cys-C、 $\beta 2$ -MG和BUN与SCr的相关性。采用受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线比较Cys-C、 $\beta 2$ -MG、SCr、BUN及Cys-C + $\beta 2$ -MG对肝硬化合并不同类型肾损伤的诊断效能。**结果** ①单纯肝硬化组和肝硬化合并肾损伤组患者性别、病因、吸烟和饮酒间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), Cys-C (中位数: 0.99 mg/L vs 3.01 mg/L)、 $\beta 2$ -MG (中位数: 2.30 mg/L vs 12.00 mg/L)、SCr (中位数: 56.58 μ mol/L vs 66.30 μ mol/L) 及BUN (中位数: 4.90 μ mol/L vs 6.00 μ mol/L) 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。肝硬化合并肾损伤患者Child-Pugh分级以B级为主 (42.83%), 单纯肝硬化组以A级为主 (78.88%; $\chi^2 = 540.901$, $P = 0.001$); 肝硬化合并肾损伤组并发症发生率显著高于单纯肝硬化组 ($\chi^2 = 66.019$, $P < 0.001$)。②ATN组、HRS-AKI组、PRA和亚临床HRS组间Cys-C (中位数: 4.79 mg/L vs 2.52 mg/L vs 1.97 mg/L vs 1.15 mg/L)、 $\beta 2$ -MG (中位数: 11.74 mg/L vs 7.02 mg/L vs 4.42 mg/L vs 2.94 mg/L)、SCr (中位数: 509.18 μ mol/L vs 231.61 μ mol/L vs 186.52 μ mol/L vs 58.34 μ mol/L) 及BUN (中位数: 18.80 μ mol/L vs 13.85 μ mol/L vs 9.45 μ mol/L vs 5.30 μ mol/L) 水平差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。③Spearman相关性分析表明BUN、Cys-C均与SCr具有一定相关性 ($r_s = 0.416$ 、 0.468 , $P < 0.001$), $\beta 2$ -MG与SCr无明显相关性 ($r_s = 0.131$, $P < 0.001$)。④Cys-C + $\beta 2$ -MG联合检测ATN、HRS-AKI、PRA及亚临床HRS的曲线下面积分别为0.994、0.958、0.931、0.989, 除ATN外, 均优于其他指标单独检测 ($P < 0.05$)。⑤Cys-C、 $\beta 2$ -MG、SCr、BUN及Cys-C + $\beta 2$ -MG诊断肝硬化合并ATN (敏感性: 100.0% vs 100.0% vs 100.0% vs 87.0% vs 100.0%; 特异度: 75.6% vs 85.1% vs 70.9% vs 74.4% vs 93.4%)、HRS-AKI (敏感性: 91.0% vs 87.7% vs 93.0% vs 76.4% vs 95.5%; 特异度: 79.7% vs 83.4% vs 69.8% vs 62.5% vs 95.0%)、PRA (敏感性: 81.6% vs 73.4% vs 83.0% vs 71.0% vs 91.7%; 特异度: 77.0% vs 63.9% vs 61.3% vs 57.4% vs 82.4%) 和亚临床HRS (敏感性: 89.0% vs 78.0% vs 81.2% vs 72.4% vs 91.0%; 特异度: 62.6% vs 81.3% vs 71.4% vs 63.7% vs 77.2%) 的敏感性和特异度差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** Cys-C + $\beta 2$ -MG联合检测不仅可用于肝硬化合并肾损伤的早期诊断, 也有助于不同类型肾损伤的鉴别诊断, 诊断效能优于SCr, 值得进一步研究。

关键词: 肝硬化; 急性肾损伤; 胱抑素C; $\beta 2$ 微球蛋白

Diagnostic efficacy of combined detection of cystatin C and $\beta 2$ microglobulin on liver cirrhosis complicated with different types of kidney injury

Xue Shunhe, Zhang Jin, Chen Lanlan, Han Wen (Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, Shaanxi Province, China)

Abstract: Objective To investigate the efficacy and clinical significance of cystatin C (Cys-C) and $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2$ -MG) on the diagnosis of liver cirrhosis complicated with different types of kidney injury.

Methods The clinical data of 1861 cases with liver cirrhosis in Affiliated Hospital of Yan'an University from January 2015 to November 2018 were retrospectively analyzed. According to whether with kidney injury or not, the patients were divided into simple liver cirrhosis group (857 cases) and liver cirrhosis complicated with kidney injury group (1004 cases). According to the types of kidney injury, patients in liver cirrhosis complicated with kidney injury group were furtherly divided into acute tubular necrosis (ATN) group (23 cases), hepatorenal syndrome acute kidney injury (HRS-AKI) group (44 cases), prerenal azotemia (PRA) group (24 cases) and subclinical HRS group (913 cases). Cys-C, blood urea nitrogen (BUN), $\beta 2$ -MG, serum creatinine (SCr) and the incidence of complications (upper gastrointestinal bleeding, spontaneous peritonitis, electrolyte disturbances and hepatic encephalopathy) were compared. Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation of Cys-C, $\beta 2$ -MG, BUN and SCr. Receiver operator characteristic (ROC) curve was used to compare the diagnostic efficacy of combined detection of Cys-C, $\beta 2$ -MG, SCr, BUN and Cys-C + $\beta 2$ -MG on liver cirrhosis complicated with different types of kidney injury. **Results** ①There were no significant differences in gender, etiology, smoking and drinking between patients in simple liver cirrhosis group and liver cirrhosis complicated with kidney injury group ($P > 0.05$), the differences of Cys-C (median: 0.99 mg/L vs 3.01 mg/L), $\beta 2$ -MG (median: 2.30 mg/L vs 12.00 mg/L), SCr (median: 56.58 μ mol/L vs 66.30 μ mol/L) and BUN (median: 4.90 μ mol/L vs 6.00 μ mol/L) were statistically significant ($P < 0.05$). Grade B was the main Child-Pugh grade of patients in liver cirrhosis complicated with kidney injury group (42.83%), and Grade A was the main Child-Pugh grade of patients in simple liver cirrhosis group (78.88%; $\chi^2 = 540.901$, $P = 0.001$). The incidence of complications in liver cirrhosis complicated with kidney injury group was significantly higher than that in simple liver cirrhosis group ($\chi^2 = 66.019$, $P < 0.001$). ②The differences of Cys-C (median: 4.79 mg/L vs 2.52 mg/L vs 1.97 mg/L vs 1.15 mg/L), $\beta 2$ -MG (median: 11.74 mg/L vs 7.02 mg/L vs 4.42 mg/L vs 2.94 mg/L), SCr (median: 11.74 mg/L vs 7.02 mg/L vs 4.42 mg/L vs 2.94 mg/L) and BUN (median: 18.80 μ mol/L vs 13.85 μ mol/L vs 9.45 μ mol/L vs 5.30 μ mol/L) of patients in ATN group, HRS-AKI group, PRA and subclinical HRS group were statistically significant ($P < 0.001$). ③Spearman correlation analysis showed that Cys-C and Urea had some correlation with SCr ($r_s = 0.416$, 0.468 ; $P < 0.001$), there was no significant correlation between $\beta 2$ -MG and SCr ($r_s = 0.131$, $P < 0.01$). ④The area under curve of Cys-C + $\beta 2$ -MG on the diagnosis of ATN, HRS-AKI, PRA and subclinical HRS were 0.994, 0.958, 0.931 and 0.989, respectively, which were better than other indicators alone except for ATN ($P < 0.05$). ⑤The differences in sensitivity and specificity of Cys-C, $\beta 2$ -MG, SCr, BUN and Cys-C + $\beta 2$ -MG on the diagnosis of liver cirrhosis complicated with ATN (sensitivity: 100.0% vs 100.0% vs 100.0% vs 87.0% vs 100.0%; specificity: 75.6% vs 85.1% vs 70.9% vs 74.4% vs 93.4%), HRS-AKI (sensitivity: 91.0% vs 87.7% vs 93.0% vs 76.4% vs 95.5%; specificity: 79.7% vs 83.4% vs 69.8% vs 62.5% vs 95.0%), PRA (sensitivity: 81.6% vs 73.4% vs 83.0% vs 71.0% vs 91.7%; specificity: 77.0% vs 63.9% vs 61.3% vs 57.4% vs 82.4%) and subclinical HRS (sensitivity: 89.0% vs 78.0% vs 81.2% vs 72.4% vs 91.0%; specificity: 62.6% vs 81.3% vs 71.4% vs 63.7% vs 77.2%) were statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The combined detection of Cys-C and $\beta 2$ -MG can be used not only for the early diagnosis of liver cirrhosis complicated with kidney injury, but also for the differential diagnosis of different types of kidney injury, and the diagnostic efficacy is better than SCr, which deserves further study.

Key words: Liver cirrhosis; Acute kidney injury; Cystatin C; $\beta 2$ microglobulin

肾功能损伤是肝硬化的常见并发症,是影响疾病转归和预后的重要因素之一。与非肝硬化患者相比,肝硬化患者更易发生急性肾损伤(acute

kidney injury, AKI),患病率为20%~50%,是肝硬化患者短期死亡的重要预测指标^[1,2]。急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)、I型肝

肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)和肾前性氮质血症(prerenal azotemia, PRA)是肝硬化患者AKI最常见的类型,且三者间无明确关联。其中,I型HRS又称HRS型AKI(HRS-AKI)。因治疗方法及预后差异较大,早期诊断及正确区分肾损伤类型对患者的治疗及预后评估意义重大。部分肝硬化患者在诊断为HRS前已存在肾小球滤过率下降,但常规肾功能检测无法识别,称为亚临床HRS,其病变轻微且缺乏典型临床症状,易被忽视。目前国内外关于亚临床HRS是否为肝硬化AKI的早期病变尚无明确定论。过去国内外对肝硬化AKI的诊断主要依赖于肌酐(serum creatinine, SCr),目前多项研究表明,以SCr为主的AKI诊断标准已不能准确反映肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的变化^[3-5]。越来越多的学者提出寻找新的肾损伤标志物来取代SCr。胱抑素C(cystatin C, Cys-C)是目前研究较多的肾损伤指标之一,因其不受肌肉质量、性别、种族或饮食的影响,且肝硬化患者Cys-C的管状分泌不会增加,因此被认为是监测肝硬化肾损伤的良好指标^[6-8]。 β_2 微球蛋白(β_2 microglobulin, β_2 -MG)是一种小分子蛋白质,可从肾小球自由滤过,在肾小管近端被重吸收,血清 β_2 -MG增加提示肾小球滤过减少,尿 β_2 -MG增加,提示肾小管重吸收功能减退^[9]。研究表明,血清 β_2 -MG水平升高早于SCr,是肝移植、骨髓移植术后AKI、造影剂肾病及儿童AKI的预测因子,是糖尿病肾病和慢性肾病终末期的独立危险因素^[10]。血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)是GFR的评价指标,但易受饮食、肝功能及机体其他疾病等影响。本文对1861例肝硬化患者的临床资料进行回顾性分析,探讨Cys-C + β_2 -MG在肝硬化合并肾损伤早期诊断及鉴别诊断中的价值和临床意义。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2015年1月至2018年11月于延安大学附属医院住院治疗的1861例肝硬化患者的临床资料,根据是否合并肾损伤分为单纯肝硬化组(857例)和肝硬化合并肾损伤组(1004例)。根据肾损伤类型将肝硬化合并肾损伤组分为ATN组(23例)、HRS-AKI组(44例)、PRA组(24例)和亚临床HRS组(913例)。不同类型肝硬化的诊断标准分别符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015修正版)》^[11]、酒精性肝硬化防治指南(2018修正版)^[12]和丙型肝炎防治指南(2015修正版)^[13],非酒精性肝硬化防治指南(2018修正版)^[14]、自身免

疫性肝病诊断符合2013(胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识)^[15],HRS的诊断符合《肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南》^[16]。肝硬化肾损伤诊断标准符合2015年国际腹水俱乐部制定的相关标准^[10]。排除标准:①合并原发肾损伤、继发性肾损伤(心衰、糖尿病、高血压等)及其他器质性肾脏疾病者;②合并慢性呼吸衰竭、甲状腺功能亢进、结核及风湿免疫性疾病等全身慢性或代谢性疾病者;③妊娠及哺乳期妇女、儿童、合并原发性或继发性肿瘤者。

1.2 观察指标 通过查询病例,收集患者以下资料:

①性别、年龄、肝硬化病因、吸烟、饮酒及Child-Pugh评分等一般资料;②Cys-C、 β_2 -MG、SCr及BUN等生物化学指标;③上消化道出血、自发性腹膜炎、电解质紊乱及肝性脑病等并发症发生情况。

1.3 统计学处理 采用SPSS19软件进行统计分析。年龄、Cys-C、BUN、 β_2 -MG及SCr等计量资料不符合正态分布,以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验。性别、肝硬化病因及并发症发生率等计数资料以例数和百分数表示,多组间比较采用完全随机设计 χ^2 检验,组间两两比较采用卡方分割法。Cys-C、 β_2 -MG及BUN与SCr的相关性采用Spearman相关性分析。分别绘制Cys-C、 β_2 -MG、SCr、BUN及Cys-C + β_2 -MG诊断肝硬化合并不同类型肾损伤的受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线,采用Z检验方法比较曲线下面积,采用 χ^2 检验比较各指标的敏感性和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 单纯肝硬化组和肝硬化合并肾损伤组患者性别、肝硬化病因、吸烟及饮酒间差异无统计学意义(P 均 > 0.05),Cys-C、 β_2 -MG、BUN及SCr间差异有统计学意义(P 均 < 0.05),肝硬化合并肾损伤组患者年龄显著高于单纯肝硬化组($Z = 4.653, P < 0.001$)。肝硬化合并肾损伤组以Child-Pugh B级为主(42.829%),单纯肝硬化组以Child-Pugh A级为主(78.880%)。肝硬化合并肾损伤组患者并发症发生率显著高于单纯肝硬化组($\chi^2 = 66.019, P < 0.001$),见表1。

2.2 肝硬化合并不同类型肾损伤患者生物化学指标比较 亚临床HRS组、I型HRS组、ATN组、PRA组及亚临床HRS患者均存不同程度肾损伤,4组间血清Cys-C、 β_2 -MG、SCr及BUN水平差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表2。

2.3 肝硬化合并肾损伤患者BUN、Cys-C、 β_2 -MG与SCr的相关性 Spearman相关性分析表明BUN、

Cys-C均与SCr具有一定相关性 ($r_s = 0.416$ 、 0.468 , $P < 0.001$), $\beta 2$ -MG与SCr无明显相关性 ($r_s = 0.131$, $P < 0.001$)。见表3。

2.4 各指标检测肝硬化合并肾损伤的ROC曲线 Cys-C + $\beta 2$ -MG联合检测ATN、HRS-AKI、PRA及亚临床HRS的曲线下面积分别为0.994、0.958、0.931、0.989, 除ATN外, 均优于其他指标单独检测 ($P < 0.05$)。见表4、图1。

2.5 各指标检测肝硬化合并肾损伤的敏感度及特异度 根据ROC曲线最佳截点分别计算Cys-C、 $\beta 2$ -MG、SCr、BUN及Cys-C + $\beta 2$ -MG诊断肝硬化合并不同类型肾损伤的敏感性和特异度, 结果表明Cys-C、

$\beta 2$ -MG、SCr、BUN及Cys-C + $\beta 2$ -MG诊断肝硬化合并不同类型肾损伤的敏感性和特异度差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。Cys-C + $\beta 2$ -MG诊断PRA和HRS-AKI敏感性和特异度均高于各指标单独检测 ($P < 0.05$)。Cys-C + $\beta 2$ -MG诊断ATN的敏感性显著高于BUN ($P < 0.05$), 与Cys-C、 $\beta 2$ -MG和SCr差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 特异度均显著高于各指标单独检测 ($P < 0.05$)。Cys-C + $\beta 2$ -MG诊断亚临床HRS的敏感性均显著高于 $\beta 2$ -MG、SCr和BUN ($P < 0.05$), 与Cys-C差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 特异度均高于各指标单独检测 ($P < 0.05$)。见表5。

表1 单纯肝硬化组和肝硬化合并肾损伤组患者一般资料

项目	单纯肝硬化组	肝硬化合并肾损伤组	统计量值	P值
年龄[M (p_{25} , p_{75}), 岁]	51 (44, 59)	58 (51, 67)	$Z = 4.653$	< 0.001
性别(男/女, 例)	614/243	693/311	$\chi^2 = 1.520$	0.218
Child-Pugh分级[例(%)]				
A级	676 (78.88)	258 (25.70)	$\chi^2 = 540.901$	< 0.001
B级	143 (16.69)	430 (42.83)		
C级	38 (4.43)	316 (31.47)		
肝硬化病因[例(%)]				
乙型肝炎	582 (67.91)	722 (71.91)	$\chi^2 = 7.804$	0.099
丙型肝炎	78 (9.10)	92 (9.16)		
酒精性	19 (2.22)	22 (2.19)		
自身免疫性	57 (6.65)	68 (6.77)		
其他	121 (14.12)	100 (9.96)		
吸烟(有/无, 例)	126/731	130/874	$\chi^2 = 1.199$	0.273
饮酒(有/无, 例)	105/752	105/899	$\chi^2 = 1.486$	0.223
并发症[例(%)]				
消化道出血	91 (10.62)	296 (29.48)	$\chi^2 = 66.019$	< 0.001
自发性腹膜炎	3 (0.35)	174 (17.33)		
肝性脑病	36 (4.20)	114 (11.36)		
电解质紊乱	40 (4.67)	380 (37.85)		
Cys-C [M (p_{25} , p_{75}), mg/L]	0.99 (0.81, 1.17)	3.01 (2.38, 3.98)	$Z = 13.586$	< 0.001
$\beta 2$ -MG [M (p_{25} , p_{75}), mg/L]	2.30 (1.80, 2.80)	12.00 (8.00, 17.00)	$Z = 2.946$	0.003
SCr [M (p_{25} , p_{75}), $\mu\text{mol/L}$]	56.58 (46.85, 66.30)	66.30 (53.04, 93.70)	$Z = 2245.5$	< 0.001
BUN [M (p_{25} , p_{75}), mmol/L]	4.90 (3.85, 5.95)	6.00 (5.00, 7.40)	$Z = 18.476$	< 0.001

表2 肝硬化合并不同类型肾损伤患者血清实验室指标 [M (p_{25} , p_{75})]

组别	例数(例)	Cys-C (mg/L)	$\beta 2$ -MG (mg/L)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
ATN	23	4.79 (3.42, 6.17)	11.74 (7.38, 16.10)	509.18 (245.76, 772.62)	18.80 (13.25, 24.35)
HRS-AKI	44	2.52 (1.88, 3.17) ^a	7.02 (3.40, 10.11) ^a	231.61 (194.48, 268.74) ^a	13.85 (9.55, 18.15) ^a
PRA	24	1.97 (1.65, 2.29) ^{ab}	4.42 (3.00, 5.83) ^{ab}	186.52 (147.19, 225.86) ^{ab}	9.45 (8.37, 10.54) ^{ab}
亚临床HRS	913	1.15 (0.86, 1.45) ^{abc}	2.94 (2.23, 3.65) ^{abc}	58.34 (49.06, 67.63) ^{abc}	5.30 (3.90, 6.70) ^{abc}
H值		185.23	166.381	2633.493	176.893
P值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: ^a 与 ATN 组比较, $P < 0.05$; ^b 与 HRS-AKI 组比较, $P < 0.05$; ^c 与 PRA 组比较, $P < 0.05$

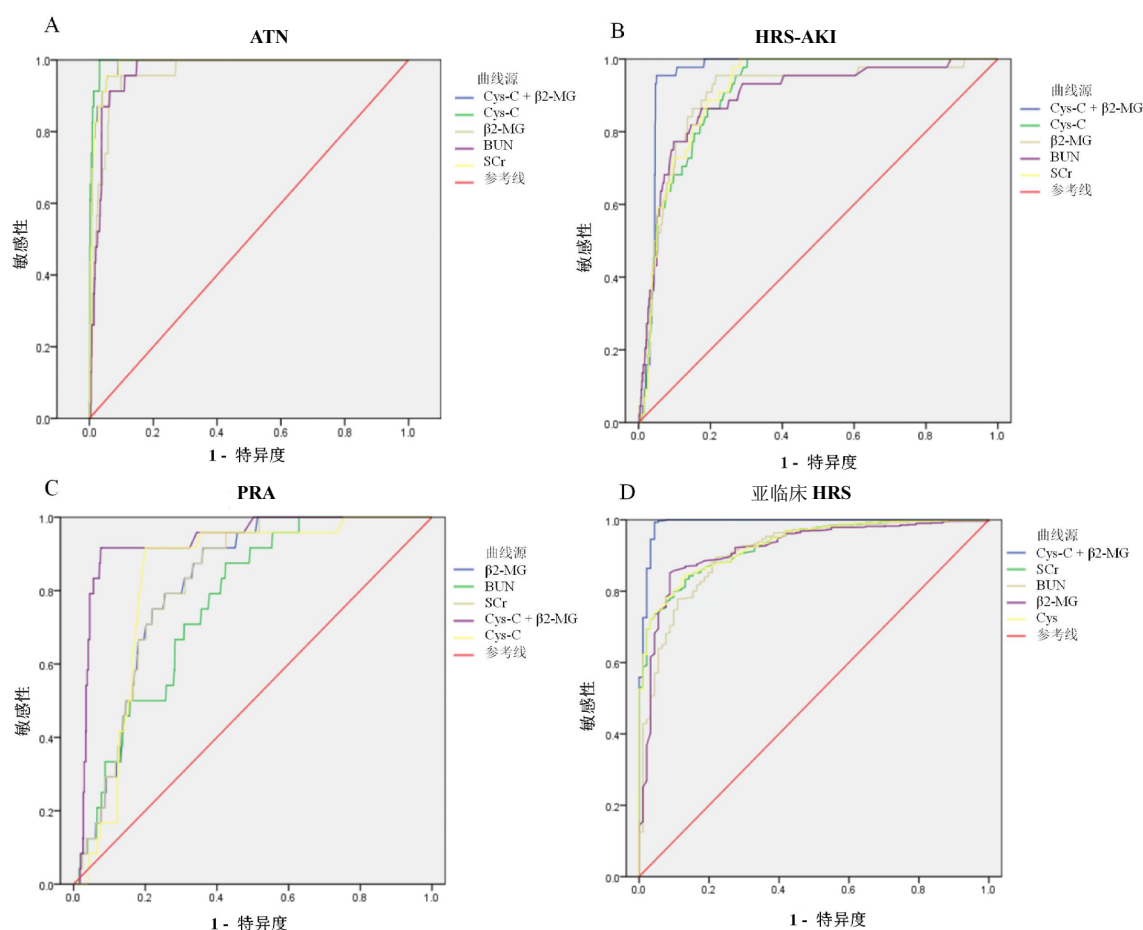
表3 肝硬化合并肾损伤患者 BUN、Cys-C、 β 2-MG 与 SCr 相关性分析

指标	r_s 值	P 值
Cys-C	0.416	< 0.001
β 2-MG	0.131	< 0.001
BUN	0.468	< 0.001

表4 Cys-C、 β 2-MG、SCr、BUN 及 Cys-C + β 2-MG 诊断肝硬化合并不同类型肾损伤的 ROC 曲线下面积

指标	ATN	HRS-AKI	PRA	亚临床HRS
Cys-C	0.986 ^b	0.907 ^a	0.829 ^a	0.930 ^a
β 2-MG	0.967 ^b	0.902 ^a	0.817 ^a	0.920 ^a
SCr	0.986 ^b	0.913 ^a	0.818 ^a	0.929 ^a
BUN	0.961 ^b	0.890 ^a	0.764 ^a	0.904 ^a
Cys-C + β 2-MG	0.994	0.958	0.931	0.989
Z_1 值	0.493	2.126	2.217	2.017
P_1 值	0.622	0.033	0.032	0.044
Z_2 值	0.934	2.350	2.238	2.220
P_2 值	0.350	0.019	0.021	0.027
Z_3 值	0.496	1.975	2.226	2.008
P_3 值	0.622	0.048	0.023	0.041
Z_4 值	1.150	2.457	2.360	2.332
P_4 值	0.250	0.014	0.019	0.020

注: Z_1 、 P_1 为 Cys-C 与 Cys-C + β 2-MG 相比, Z_2 、 P_2 为 β 2-MG 与 Cys-C + β 2-MG 相比, Z_3 、 P_3 为 SCr 与 Cys-C + β 2-MG 相比, Z_4 、 P_4 为 BUN 与 Cys-C + β 2-MG 相比; ^a 与 Cys-C + β 2-MG 相比, $P < 0.05$, ^b 与 Cys-C + β 2-MG 相比, $P > 0.05$

图1 Cys-C、 β 2-MG、SCr、BUN 及 Cys-C + β 2-MG 诊断肝硬化合并不同类型肾损伤的 ROC 曲线

注: A 为各指标诊断亚临床 HRS 的 ROC 曲线, B 为各指标诊断 ATN 的 ROC 曲线, C 为各指标诊断 HRS-AKI 的 ROC 曲线, D 为各指标诊断 PRA 的 ROC 曲线

表5 Cys-C、 β 2-MG、SCr、BUN及Cys-C + β 2-MG诊断肝硬化合并不同类型肾损伤的敏感性和特异度(%)

指标	ATN		HRS-AKI		PRA		亚临床HRS	
	敏感性	特异度	敏感性	特异度	敏感性	特异度	敏感性	特异度
Cys-C	100.0 ^b	75.6 ^a	91.0 ^a	79.7 ^a	81.6 ^a	77.0 ^a	89.0 ^b	62.6 ^a
β 2-MG	100.0 ^b	85.1 ^a	87.7 ^a	83.4 ^a	73.4 ^a	63.9 ^a	78.0 ^a	81.3 ^a
SCr	100.0 ^b	70.9 ^a	93.0 ^a	69.8 ^a	83.0 ^a	61.3 ^a	81.2 ^a	71.4 ^a
BUN	87.0 ^a	74.4 ^a	76.4 ^a	62.5 ^a	71.0 ^a	57.4 ^a	72.4 ^a	63.7 ^a
Cys-C + β 2-MG	100.0	93.4	95.5	95.0	91.7	82.4	91.0	77.2
χ^2 值	53.388	20.273	22.156	36.680	16.179	21.339	12.299	12.133
P值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.003	< 0.001	0.015	0.016

注: ^a 与 Cys-C + β 2-MG 相比, $P < 0.05$; ^b 与 Cys-C + β 2-MG 相比, $P > 0.05$

3 讨论

本研究中肝硬化合并肾损伤患者的年龄、并发症发生率及Child-Pugh分级均显著高于单纯肝硬化患者,提示年龄大、肝功能差的肝硬化患者合并肾损伤及其他并发症的风险较高。HRS-AKI与PRA为功能性肾损伤^[3],ATN主要由低血压事件后的肾小管缺血性损伤引起,临床表现非常相似,常规生物标志物通常无法正确区分,二者预后相当^[1,17,18]。HRS-AKI与ATN、PRA的治疗方法不同,PRA对扩容治疗反应较好,ATN常需要肾脏替代治疗,HRS-AKI对扩容治疗无反应,即使使用特利加压素、人白蛋白和透析治疗,HRS-AKI患者的预后也较差(肾功能恢复率< 50%)^[19],唯一有效的方法是肝移植,但受限于供体不足及部分地区医疗水平的限制,HRS-AKI患者病死率仍然较高。此外,与无HRS的移植受者相比,合并HRS患者术后存活率较低,并发症风险显著增加^[20]。本次研究表明,亚临床HRS组、PRA、HRS-AKI、ATN组间血清Cys-C和 β 2-MG水平进行性增高,提示Cys-C和 β 2-MG可较灵敏地反映GFR的变化,有利于预测肝硬化患者发生肾功能损伤的风险,与El-Sayed等^[21]研究一致。肝硬化合并不同类型肾损伤患者的血清Cys-C和 β 2-MG水平差异有统计学意义,提示Cys-C和 β 2-MG水平有助于肝硬化合并肾损伤的鉴别诊断,与雷蕾等^[22,23]研究结果一致。

本研究表明,BUN和Cys-C与SCr具有一定相关性,而 β 2-MG与SCr无明显相关性,在一定程度上提示SCr无法准确反映肝硬化患者的肾损伤程度。分别绘制Cys-C、 β 2-MG、SCr、BUN和Cys-C + β 2-MG诊断肝硬化合并不同类型肾损伤的ROC曲线,结果提示Cys-C + β 2-MG联合检测可提高肝硬化合并不同类型肾功能损伤的诊断效能。Gharaibeh等^[24]研究证实,在AKI初期,Cys-C水平升高早于SCr,在AKI

恢复期,水平降低亦早于SCr,提示Cys-C不仅可作为肝硬化AKI的早期监测指标,也可作为AKI治疗有效的早期监测指标,有利于缩短住院时间、提高资源利用率和降低成本。也有研究认为肝硬化患者肝纤维化过程中,细胞外基质的合成和降解间的不平衡可导致血清Cys-C水平增加,因此基于正常人群的Cys-C水平已不适用于肝硬化患者^[25]。相关研究由于缺乏记录的基线值,Cys-C对于肝硬化和AKI患者的研究仍具有挑战性。

目前国内外众多学者提出使用新型尿液生物标志物,如尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、白细胞介素18、肾损伤分子-1和肝脏型脂肪酸结合蛋白等用于肝硬化AKI的诊断及鉴别诊断^[26,27],尽管研究结果较理想,但因成本很高,相关指标尚未引入标准实验室检测,因此新的生物标志物是否会进入常规检查仍有争议。此外肝硬化合并肾损伤患者常伴随少尿、无尿和过度利尿等问题,尿液标本不能及时有效收集送检,可能会在一定程度上影响对病情的准确判断及治疗。

综上,血清Cys-C和 β 2-MG的检测方法简便,检验效能优于SCr,可作为肝硬化合并不同类型肾损伤的预测因子,二者联合检测有助于其早期诊断和鉴别诊断,值得进一步研究。

参考文献

- [1] BUCSICS T, KRONES E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome[J]. Gastroenterol Rep (Oxf),2017,5(2):127-137.
- [2] 尹伟,李成忠,邹多武.肝硬化急性肾损伤新标准(ICA2015)下治疗应答和预后的回顾性分析及影响因素研究[J].肝脏,2018,23(3):201-205.
- [3] DEEP A, SAXENA R, JOSE B. Acute kidney injury in children with chronic liver disease[J]. Pediatr Nephrol,2019,34(1):45-59.
- [4] 刘沁雨,李海.肝肾综合征临床诊断标准的变迁及新的肾损伤指标在肝硬化患者中的应用[J].临床肝胆病杂志,2018,34(6):1308-1312.

- [5] 纪留娟, 钱志平, 王介非. 肝硬化急性肾损伤早期诊断的研究进展[J]. 肝脏, 2016, 21(12): 1081-1084.
- [6] 欧进军, 韩焕钦, 郑伟强. 肝硬化并发急性肾损伤早期诊断生物标志物研究进展[J]. 肝脏, 2018, 23(3): 260-262.
- [7] WONG F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application[J]. Clin Mol Hepatol, 2016, 22(4): 415-422.
- [8] 许长红, 江坤仁. 血、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与胱抑素C对肝硬化并发急性肾损伤的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(11): 2136-2140.
- [9] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 1-18.
- [10] ANGELI P, GINÈS P, WONG F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites[J]. J Hepatol, 2015, 62(4): 968-974.
- [11] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 酒精性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 939-946.
- [12] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 丙型肝炎防治指南(2015年版)[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2015, 7(3): 19-35.
- [13] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组 中国医师协会脂肪性肝病专家委员会. 非酒精性脂肪性肝病防治指南(2018年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(5): 947-957.
- [14] 谢雯, 成军. 《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识2013》解读[J]. 中华肝脏病杂志, 2014, 22(1): 20-23.
- [15] 中华医学会肝病学会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(4): 6-21.
- [16] 纪桂贤, 张利利, 高福来, 等. 肾血流动力学变化联合血清 β 2-MG识别亚临床肝肾综合征的意义[J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(6): 718-720.
- [17] 朱娅鸽, 王静, 刘锦锋, 等. 胱抑素 C 对病毒性肝炎患者早期肾损伤的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2453-2455.
- [18] ALLEGRETTI A S, ORTIZ G, WENGER J, et al. Prognosis of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis: a prospective cohort study[J]. Int J Nephrol, 2015, 7(22): 108-139.
- [19] MODI R M, PATEL N, METWALLY S N, et al. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome[J]. World J Hepatol, 2016, 8(24): 999-1011.
- [20] GUPTA K, RANI P, ROHATGI A, et al. Noradrenaline for reverting hepatorenal syndrome: a prospective, observational, single-center study[J]. Clin Exp Gastroenterol, 2018, 11: 317-324.
- [21] EL-SAYED B, EL-ARABY H, ADAWY N, et al. Elevated cystatin C: is it a reflection for kidney or liver impairment in hepatic children?[J]. Clin Exp Hepatol, 2017, 3(3): 159-163.
- [22] 雷蕾, 李良平, 张虎. 血清胱抑素C联合尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对肝硬化腹水继发急性肾损伤的诊断价值[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(1): 101-105.
- [23] 葛斌, 刘艳, 徐革, 等. 肝硬化患者继发急性肾损伤的实验室评价[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(9): 657-661.
- [24] GHARAIBEH K A, HAMADAH A M, EL-ZOGHBY Z M, et al. Cystatin C predicts renal recovery earlier than creatinine among patients with acute kidney injury[J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(2): 337-342.
- [25] STULIC M, CULAFIC D, OBRENOVIC R, et al. The clinical importance of cystatin C and hepatic artery resistive index in liver cirrhosis[J]. Medicina (Kaunas), 2018, 54(3): 37.
- [26] PARIKH C R, MANSOUR S G. Perspective on clinical application of biomarkers in AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(6): 1677-1685.
- [27] 徐曼曼, 陈煜. 肝硬化合并急性肾损伤的尿液相关预测因素分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2018, 34(10): 2124-2129.

收稿日期: 2019-01-10

薛顺和, 张锦, 陈兰兰, 等. 胱抑素C和 β 2微球蛋白联合检测在肝硬化合并不同类型肾损伤中的诊断效能[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(3): 65-71.