

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2016.03.009

论著·临床研究

## 胱抑素 C、纤维蛋白原及 24 h 尿蛋白定量与紫癜性肾炎患儿肾脏病理分级的相关性研究

王芳<sup>1</sup> 张迎辉<sup>2</sup>

(1. 新乡医学院研究生学院, 河南 新乡 453003; 2. 郑州市儿童医院肾脏风湿科, 河南 郑州 450000)

**[摘要]** **目的** 探讨胱抑素 C (CysC)、纤维蛋白原 (Fbg) 浓度和 24 h 尿蛋白定量与紫癜性肾炎 (HSPN) 患儿肾脏病理分级的相关性和应用价值。**方法** 收集 2011 年 1 月至 2015 年 1 月 48 例经肾活检明确诊断为 HSPN 患儿的病历资料, 根据肾脏病理结果分为 II a 级及 II a 级以下 12 例、II b 级 12 例、III a 级 17 例及 III b 级及 III b 级以上 7 例。乳胶增强散射免疫比浊法检测所有患儿血清 CysC, 浊度法检测 Fbg 浓度, 终点法检测 24 h 尿蛋白定量水平; 采用 Pearson 和 Spearman 相关分析对各检测指标之间及各指标与肾脏病理分级之间进行相关分析。**结果** 血清 CysC、Fbg 浓度和 24 h 尿蛋白定量在各肾脏病理分级患儿中比较差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 且各指标水平均随病理分级严重程度增高而上升 ( $P < 0.05$ )。48 例 HSPN 患儿血清 CysC 和 Fbg 与 24 h 尿蛋白定量之间均呈正相关 (分别  $r = 0.51$ 、 $0.63$ ,  $P < 0.05$ ); Fbg 与血清 CysC 之间呈正相关 ( $r = 0.55$ ,  $P < 0.05$ ); CysC、Fbg 及 24 h 尿蛋白定量与肾脏病理分级之间均呈正相关 (分别  $r = 0.66$ 、 $0.64$ 、 $0.68$ , 均  $P < 0.05$ )。**结论** CysC、Fbg 和 24 h 尿蛋白定量均能反映肾脏损伤严重程度, 对于 HSPN 患儿肾脏损伤的严重程度具有较好的判断作用。  
**[中国当代儿科杂志, 2016, 18(3): 233-237]**

**[关键词]** 胱抑素 C; 纤维蛋白原; 尿蛋白定量; 紫癜性肾炎; 儿童

### Relationship of cystatin C, fibrinogen, and 24-hour urinary protein with renal pathological grade in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis

WANG Fang, ZHANG Ying-Hui. Graduate School, Xinxiang Medical University, Xinxiang, Henan 453003, China (Zhang Y-H, Email: zzetyzyh@126.com)

**Abstract: Objective** To study the relationship of cystatin C (CysC), fibrinogen (Fbg), and 24-hour urinary protein with renal pathological grade in children with Henoch-Schönlein purpura nephritis (HSPN), and to explore their values. **Methods** The clinical data of 48 children diagnosed with HSPN by renal biopsy from January 2011 to January 2015 were reviewed. According to renal pathological grading, in the 48 children with HSPN, 12 had stage IIa or lower, 12 stage IIb, 17 stage IIIa, and 7 stage IIIb or higher. The latex-enhanced immunoturbidimetric assay, turbidimetric measurement, and end-point method were used to determine the levels of serum CysC, Fbg, and 24-hour urinary protein, respectively. Pearson and Spearman correlation analyses were used to test the correlations between the indices and between the indices and renal pathological grade. **Results** There were significant differences in the levels of serum CysC, Fbg, and 24-hour urinary protein between patients with different pathological grades ( $P < 0.05$ ). The level of each index increased with increasing pathological grade ( $P < 0.05$ ). In the 48 children with HSPN, the level of 24-hour urine protein was positively correlated with the levels of serum CysC ( $r = 0.51$ ,  $P < 0.05$ ) and Fbg ( $r = 0.63$ ,  $P < 0.05$ ). The level of Fbg was positively correlated with that of serum CysC ( $r = 0.55$ ,  $P < 0.05$ ). The levels of CysC, Fbg, and 24-hour urinary protein were all positively correlated with renal pathological grade ( $r = 0.66$ ,  $0.64$  and  $0.68$ ; respectively,  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The levels of CysC, Fbg, and 24-hour urine protein can reflect the severity of renal injury, providing satisfactory prediction of the severity of renal injury in children with HSPN.

**[Chin J Contemp Pediatr, 2016, 18(3): 233-237]**

**Key words:** Cystatin C; Fibrinogen; 24-Hour urinary protein; Henoch-Schönlein purpura nephritis; Child

[收稿日期] 2015-12-10; [接受日期] 2016-01-21

[作者简介] 王芳, 女, 硕士, 住院医师。

[通信作者] 张迎辉, 男, 主任医师。

儿童过敏性紫癜 (henoch-schonlein purpura, HSP) 是儿童时期最常见的一种以小血管炎为主要病变的系统性血管病, 紫癜性肾炎 (HSPN) 为 HSP 最严重的并发症。

本病主要累及皮肤、消化道、关节和肾脏<sup>[1]</sup>。临床症状如肉眼血尿或镜下血尿及蛋白尿, 或管型尿多发生于紫癜后 2~4 周, 称为 HSPN, 肾脏受损程度是决定预后的关键<sup>[2-3]</sup>, 而决定肾脏受损严重程度的金指标是肾脏穿刺术。

在临床上, 很多患儿及患儿家长不愿或不能接受肾脏穿刺术, 这就为临床上评判肾脏损伤严重程度带来了难度, 胱抑素 C (cystatin, CysC)、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fbg) 和尿蛋白定量是临床上常用的检测指标, 也是近年来新发现的判断肾脏损伤严重程度的指标。如果这三项指标与肾脏病理有明确的相关性, 我们就可以根据这些指标大致判断肾脏病理损伤严重程度, 在临床上为不能和不愿做肾脏穿刺的 HSPN 患儿提供诊治依据。有关研究证实血清 CysC 与肾脏损害的严重程度呈正相关<sup>[4]</sup>。雷晓燕等<sup>[5]</sup>对急性期 HSPN 患儿的研究发现, D-二聚体值 (D-dimer, D-D) 越高, 患儿的病情越重, 预后相对更差, 而 D-D 水平较低的患儿, 临床预后较好, 提示 HSPN 患儿 D-D 水平越高, 其凝血和纤溶性更强, 肾脏损伤更严重。而 D-D 是纤维蛋白单体经活化因子 XIII 交联后, 再经纤溶酶水解所产生的一种特异性降解产物, 因此可以推出 HSPN 患儿纤维蛋白原水平越高, 肾脏损伤越严重。研究资料显示 HSPN 患儿尿蛋白与肾小球病理分级相关, 随着尿蛋白定量的加重, 肾小球病理分级有加重的趋势<sup>[6]</sup>。国外研究报告 HSPN 患儿尿蛋白水平与肾脏组织形态病理损害相关, 尿蛋白越多, 其组织病理改变越重<sup>[7]</sup>。本研究通过检测 HSPN 患儿 CysC、Fbg 和尿蛋白定量, 分析其与肾脏病理之间的关系及三者的相关性, 为临床上不能和不愿做肾脏穿刺的 HSPN 患儿诊治提供依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

收集 2011 年 1 月至 2015 年 1 月在郑州市儿

童医院治疗的 48 例经肾穿术确诊为 HSPN 患儿的病历资料, 所有入选对象均符合中华医学会儿科学分会肾脏病学组制定的 HSPN 诊断标准<sup>[8]</sup>, 排除临床表现为肾病综合征型的 HSPN 患儿, 其中男 23 例, 平均年龄  $8.2 \pm 1.6$  岁, 女 25 例, 平均年龄  $8.5 \pm 1.6$  岁。按照肾小球病理分级分为 II a 级及 II a 级以下、II b 级、III a 级、III b 级及 III b 级以上, 其中病理分级为 II a 级及 II a 级以下患儿 12 例, 男 9 例, 女 3 例, 平均年龄  $8.0 \pm 1.9$  岁; II b 级患儿 12 例, 男 4 例, 女 8 例, 平均年龄  $8.1 \pm 1.5$  岁; III a 级患儿 17 例, 男 9 例, 女 8 例, 平均年龄  $8.5 \pm 1.3$  岁; III b 级及 III b 级以上患儿 7 例, 男 3 例, 女 4 例, 平均年龄  $9.0 \pm 1.4$  岁; 4 组患儿性别、年龄等一般情况比较差异均无统计学意义。

### 1.2 标本采集及测定方法

行肾穿术前, 所有患儿于清晨空腹抽取静脉血 5 mL, 离心 20 min 后分离血清, 采用乳胶增强散射免疫比浊法检测血清 CysC (试剂盒购于四川省迈克科技有限责任公司), 分离血浆后采用浊度法 (纤维蛋白原含量测定试剂盒, 上海太阳生物技术有限公司) 测定 Fbg。采用洁净容器留取 24 h 尿液, 并记录尿量, 混匀后取 5 mL 送检, 采用终点法 (脑脊液与尿蛋白测定试剂盒, 浙江夸克生物科技有限公司) 检测尿蛋白定量。

### 1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 统计软件对数据进行统计学分析, 计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 组间两两比较采用 SNK-*q* 检验。对于双变量正态分布资料采用 Pearson 相关系数分析; 对于双变量等级资料, 采用 Spearman 相关分析。P<0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三项指标在各肾脏病理分级中的比较

血清 CysC、Fbg 水平及 24 h 尿蛋白定量在各肾脏病理分级患儿中比较差异均有统计学意义 (P<0.05), 且各指标水平均随病理分级严重程度增高而上升 (P<0.05)。见表 1。

表1 肾脏各病理分级 HSPN 患儿中三项指标水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	胱抑素 C(mg/L)	纤维蛋白原 (g/L)	24 h 尿蛋白定量 (mg/kg)
II a 级及 II a 级以下	12	0.709 ± 0.044	3.096 ± 0.328	26.5 ± 10.2
II b 级	12	0.804 ± 0.024 <sup>a</sup>	3.468 ± 0.205 <sup>a</sup>	35.8 ± 6.1 <sup>a</sup>
III a 级	17	0.839 ± 0.113 <sup>a,b</sup>	3.814 ± 0.513 <sup>a,b</sup>	42.9 ± 8.2 <sup>a,b</sup>
III b 级及 III b 级以上	7	0.980 ± 0.010 <sup>a,b,c</sup>	4.290 ± 0.010 <sup>a,b,c</sup>	45.4 ± 2.3 <sup>a,b,c</sup>
F 值		9.718	9.299	8.040
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

注: a 示与 II a 级及 II a 级以下比较,  $P < 0.05$ ; b 示与 II b 级比较,  $P < 0.05$ ; c 示与 III a 级比较,  $P < 0.05$ 。

## 2.2 三项指标与肾脏病理分级之间的相关性

48 例 HSPN 患儿血清 CysC 与 24 h 尿蛋白定量之间呈正相关 ( $r=0.51$ ,  $P < 0.05$ ) ; Fbg 与 24 h 尿蛋白定量之间呈正相关 ( $r=0.63$ ,  $P < 0.05$ ) ,

血清 CysC 与 Fbg 之间呈正相关 ( $r=0.55$ ,  $P < 0.05$ ) 。 CysC、Fbg 及 24 h 尿蛋白定量与肾脏病理分级之间均呈正相关(分别  $r=0.66$ 、 $0.64$ 、 $0.68$ , 均  $P < 0.05$ ) 。如下图 1~6。

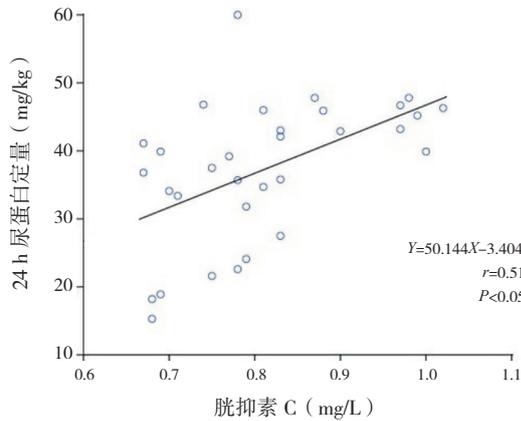


图1 胱抑素 C 与 24 h 尿蛋白定量之间的相关分析图

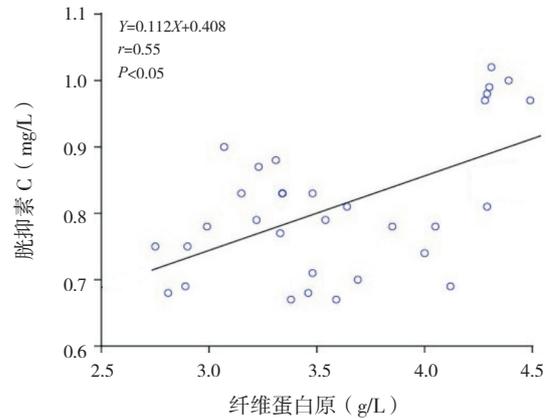


图3 纤维蛋白原浓度与胱抑素 C 之间的相关分析图

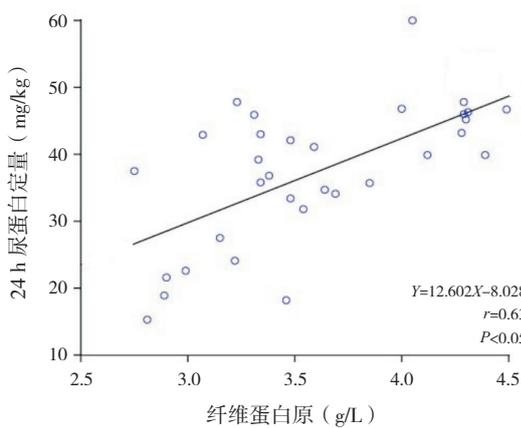


图2 纤维蛋白原浓度与 24 h 尿蛋白定量之间的相关分析图

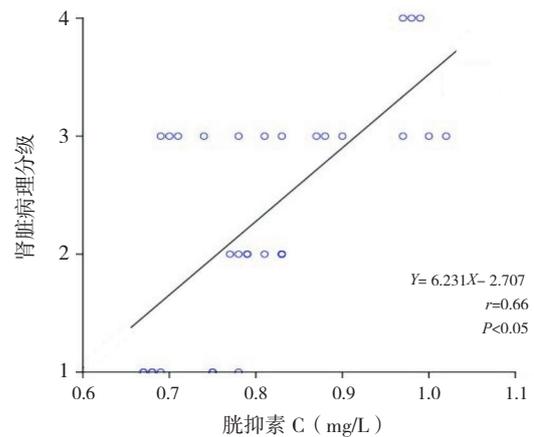


图4 胱抑素 C 与肾脏病理分级之间的相关分析图

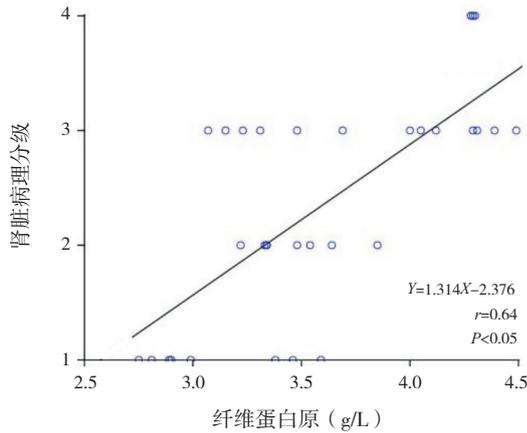


图 5 纤维蛋白原浓度与肾脏病理分级之间的相关分析图

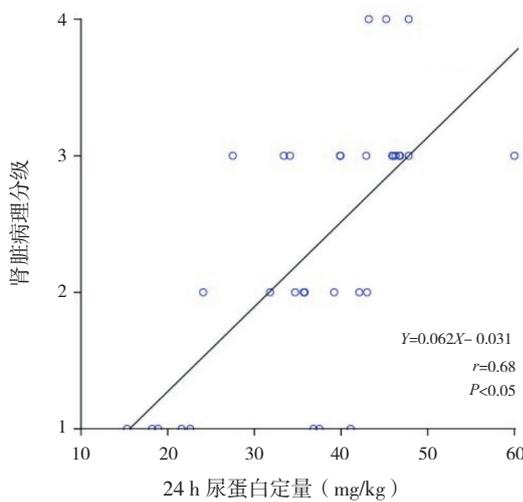


图 6 24 h 尿蛋白定量与肾脏病理分级之间的相关分析图

### 3 讨论

HSPN 是 HSP 最为严重的并发症，以肾小球系膜细胞增殖及不同程度的内皮细胞和上皮细胞增殖为肾损害部位，病理上以坏死性小血管炎为基本病变，同时伴有 IgA 免疫球蛋白复合物沉着于肾小球系膜区及内皮下<sup>[9]</sup>，可见肾小球系膜细胞和基质弥漫增生，局灶节段加重，伴不同程度的新月体形成和肾小球毛细血管祥纤维素样坏死，严重危害儿童健康。

HSPN 肾脏病理类型与临床关系密切，对指导治疗、判断预后皆有重要意义。但在临床上很多患儿家长很难接受肾脏穿刺活检术，我们只能根据临床表现及实验室结果指导治疗。CysC 是一种

低分子量非糖基化碱性蛋白质，是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂，能在几乎所有的有核细胞内以恒定的速度持续地转录与表达，无组织学特异性，故在体内以恒定速度产生<sup>[10]</sup>。血清 CysC 浓度由肾小球滤过功能决定，不受性别、年龄、饮食等外来因素的影响，是一种反映肾小球滤过率的理想标志<sup>[11-14]</sup>。血液中 CysC 由肾小球滤过后经肾小管重吸收回血液，并且肾小管不分泌 CysC，肾脏是清除血液中 CysC 的唯一器官<sup>[15-17]</sup>，如果肾脏损伤越重，清除 CysC 的能力下降，血清 CysC 水平就会升高。本研究表明 CysC 水平在各肾脏病理分级 HSPN 患儿中比较差异有统计学意义，且随着 CysC 的增高，肾脏病理分级越重。本研究结果与相关理论一致<sup>[18]</sup>。Fbg 是由肝细胞分泌的一种糖基化蛋白，其在凝血机制中占有重要地位，在 HSP 广泛的血管炎、血管壁纤维素样坏死及血小板堵塞血栓形成等病理改变方面，Fbg 增高及分子功能增强是一种独立危险因素<sup>[19]</sup>。Fbg 浓度升高与肾小球进行性硬化、肾间质纤维化和系膜增生有关，是病情加重、复发及病情迁延的重要因素<sup>[20-21]</sup>，具体与肾脏病理方面的研究甚少。本研究表明 Fbg 水平在各肾脏病理分级 HSPN 患儿中比较差异有统计学意义，即随着 Fbg 浓度的增高，肾脏损伤也会越严重。蛋白尿可能通过促进肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞分泌炎症因子，激活单核巨噬细胞浸润，并表达分泌炎症因子等，促进肾小球肾小管病理进展，进而可影响肾脏疾病的发生发展。蛋白尿不仅是肾脏损伤的标志，更是一种促进肾脏病理进展的因素<sup>[22]</sup>。有研究认为尿蛋白程度越重，肾小球增殖性损害及节段损害的比例越高<sup>[23]</sup>，即肾小球损害越严重，患者的蛋白尿程度在某种意义上与病理损害平行。本研究的相关性研究结果表明，血清 CysC、纤维蛋白原与 24 h 尿蛋白定量间两两均呈正相关。

总之，血清 CysC 水平、纤维蛋白原浓度及 24 h 尿蛋白定量随着肾脏损伤严重程度的增加而增加，在一定程度上可以反映肾脏损伤严重程度，协助临床诊治。但本研究病例数较少，还需要多中心、大样本的继续研究。

### [参 考 文 献]

[1] 李玉飞, 鹿玲. 过敏性紫癜患儿血浆髓过氧化物酶、丙二醛、

- 超氧化物歧化酶及总抗氧化能力水平变化[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(4): 357-360.
- [2] 赵建辉, 何红权. 过敏性紫癜肾炎诊治进展[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(4): 363-365.
- [3] 丁佳锋, 蒋莉. 过敏性紫癜肾炎患儿 t-PA 和 PAI-1 检测的临床意义[J]. 中国医师杂志, 2013, 15(5): 653-655.
- [4] 廖翠玲, 金红君. 胱抑素 C 在过敏性紫癜早期肾损伤中应用价值探讨[J]. 重庆医学, 2014, 43(17): 2211-2213.
- [5] 雷晓燕, 张宏, 赛依帕, 等. 实验室系列检查指标在早期诊断过敏性紫癜肾损害的敏感度选择[J]. 实用儿科临床杂志, 2003, 18(1): 32-33.
- [6] 段玉燕, 赵凯妹, 李青梅, 等. 儿童紫癜性肾炎尿蛋白定量与肾脏病理相关性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2014, 8(1): 91-95.
- [7] Nickavar A, Mehrazma M, Lahouti A. Clinicopathologic correlations in Henoch-Schonlein nephritis[J]. Iran J Kidney Dis, 2012, 6(6): 437-440.
- [8] 中华医学会儿科学分会免疫学组. 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童过敏性紫癜循证诊治建议[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(7): 502-507.
- [9] Ozden TA, Tekerek H, Baş F, et al. Effect of hypo- and euthyroid status on serum cystatin C levels[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2010, 2(4): 155-158.
- [10] 朱慧琪, 杜佳. 四种生化指标检测早期诊断糖尿病肾病的价值[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(8): 82-83.
- [11] 刘华杰, 沈云琳, 孙蕾, 等. 补体应答基因 -32 在儿童急性肾损伤中的早期预测价值[J]. 中华儿科杂志, 2014, 52(7): 494-499.
- [12] Vlaicu SI, Cudrici C, Ito T, et al. Role of response gene to complement 32 in diseases[J]. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 2008, 56(2): 115-122.
- [13] Vlaicu SI, Tegla CA, Cudrici CD, et al. Epigenetic modifications induced by RGC-32 in colon cancer[J]. Exp Mol Pathol, 2010, 88(1): 67-76.
- [14] Tegla CA, Cudrici CD, Azimzadeh P, et al. Dual role of Response gene to complement-32 in multiple sclerosis[J]. Exp Mol Pathol, 2013, 94(1): 17-28.
- [15] 唐红梅, 姜振伟, 廖国林. 胱抑素 C 的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 216-218.
- [16] 李培敏. 血清胱抑素 C 在肾脏疾病早期诊断的临床价值[J]. 国际检验医学杂志, 2009, 30(2): 157-158.
- [17] 姚海林, 刘绍珍, 欧阳庆. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (Cystatin C, Cys-C) 测定在糖尿病肾功损伤中的应用[J]. 实验与检验医学, 2010, 28(3): 308-309.
- [18] 曹芳, 邓芳, 董扬, 等. 血清胱抑素 C 水平在儿童过敏性紫癜肾损害评价中的意义[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(10): 1517-1520.
- [19] 刘捷, 陈松盛, 陈银霞, 等. 紫癜性肾炎凝血筛选指标变化及纤维蛋白原分子功能观察[J]. 临床血液学杂志, 2002, 15(3): 130.
- [20] 周丽君, 卢国元. 血浆纤维蛋白原水平在肾小球疾病中的临床意义[J]. 中国血液流变学杂志, 2013, 23(4): 640-642, 644.
- [21] Garay RP, Hannaert P, Chiavaroli C. Calcium dobesilate in the treatment of diabetic retinopathy[J]. Treat Endocrinol, 2005, 4(4): 221-232.
- [22] 俞蕾, 刘磊, 赵桂臣. 儿童紫癜性肾炎 55 例临床与病理分析[J]. 临床儿科杂志, 2010, 28(7): 670-674.
- [23] 刘冬妍, 文熠冰, 李航, 等. 蛋白尿在成人紫癜性肾炎中的临床意义[J]. 中国医学科学院学报, 2005, 27(2): 237-240.

(本文编辑: 万静)