

尿微量白蛋白联合胱抑素 C、 α_1 微球蛋白、 β_2 微球蛋白 检测在早期肝肾综合征的诊断价值

叶亮¹ 李运泽¹ 蒙毅军² 蔡怀阳¹

[摘要] 目的:探讨尿微量白蛋白(U-mAl)联合胱抑素 C(Cys-C)、 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)检测在早期肝肾综合征(HRS)诊断中的价值。方法:收集 2019 年 2 月—2021 年 3 月就诊于广西医科大学附属柳州市人民医院消化内科及感染性疾病科肝硬化失代偿期患者,分别入组衍生队列和验证队列。采用受试者工作特征曲线分析 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 四者单独及联合在诊断 HRS 的准确性。结果:衍生队列中 HRS 组和非 HRS 组之间年龄、性别、肝硬化原因、血红蛋白、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG、U-mAl 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Logistics 回归分析确定 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 是与研究终点相关的独立预测指标,根据 4 个变量的回归系数建立数学诊断模型,U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 四者联合检测曲线下面积 AUC(0.922)最高,诊断效能最好。结论:U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 四者联合对 HRS 患者诊断具有较高的准确性,可作为 HRS 预测的重要指标之一。

[关键词] 肝肾综合征;尿微量白蛋白;胱抑素 C; α_1 微球蛋白; β_2 微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.12.012

[中图分类号] R575.2 [文献标志码] A

Value of U-mAl combined with Cys-C, α_1 -MG and β_2 -MG in the diagnosis of early hepatorenal syndrome

YE Liang¹ LI Yunze¹ MENG Yijun² CAI Huaiyang¹

(¹Department of Gastroenterology, Affiliated Liuzhou People's Hospital of Guangxi Medical University, Liuzhou, 545000, China; ²Department of Clinical Laboratory, Affiliated Liuzhou People's Hospital of Guangxi Medical University)

Corresponding author: CAI Huaiyang, E-mail: caihuiyang100@163.com

Abstract Objective: To investigate the diagnostic value of Urinary microglobulin combined with cystatin C, α_1 -microglobulin, β_2 -microglobulin in the diagnosis of early hepatorenal syndrome. **Methods:** Patients with decompensated cirrhosis who visited our hospital from February 2019 to March 2021, patients from the department of gastroenterology formed the derivation cohort and patients from the department of infectious diseases were the validation cohort. The analysis of U-mAl, Cys-C, α_1 -MG, β_2 -MG using subject working characteristics (ROC) curves analyzed the accuracy of subjects alone and jointly in the diagnosis of hepatorenal syndrome. **Results:** Age, gender, hemoglobin, Cys-C, α_1 -MG, β_2 -MG, U-mAl differed between non-hepatorenal syndrome and hepatorenal syndrome only in the derivation cohort ($P < 0.05$). We pooled the above variables into Logistics regression and finally four prognostic factors, including U-mAl, Cys-C, α_1 -MG, β_2 -MG, were independently associated with hepatorenal syndrome. According to the logistic regression, the diagnostic model was developed. The U-mAl combined with Cys-C, α_1 -MG, β_2 -MG has the highest area of AUC(0.922) and it has best diagnostic performance. **Conclusion:** The combination of the U-mAl, Cys-C, α_1 -MG, β_2 -MG has a high accuracy in the diagnosis of hepatorenal syndrome. It can be used as one of the important indexes in prediction of hepatorenal syndrome.

Key words hepatorenal syndrome; U-mAl; Cys-C; α_1 -MG; β_2 -MG

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是肝硬化腹水的严重并发症,其特征是内脏血流增加导致有效血容量不足及肾功能迅速恶化的一组临床综合征,国内有研究数据表明,肝硬化患者 10 年

内发生肝腹水的概率高达 50%,不仅影响患者的生存质量,而且给社会造成了巨大的经济和医疗负担^[1-3]。一项回顾性研究表明,基于现有的医疗条件给予相应的治疗,HRS 的死亡率依然很高^[4]。既往的一项前瞻性研究认为年龄、血清胆红素和血容量增加后肾功能无法逆转,这些指标可以独立预测 HRS 的死亡率^[5]。终末期肝病(MELD)评分模型被广泛应用于评估晚期肝病的严重程度^[6]。目

¹ 广西医科大学附属柳州市人民医院消化内科(广西柳州, 545000)

² 广西医科大学附属柳州市人民医院检验科

通信作者:蔡怀阳, E-mail: caihuiyang100@163.com

前对 HRS 诊断的研究比较少,由于 HRS 病情进展较快且预后差,因此开发一种预测工具来早期诊断 HRS 尤为重要,具有重要的临床意义。本文探讨尿微量白蛋白(U-mAl)、胱抑素 C(Cys-C)、 α_1 微球蛋白(α_1 -MG)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)单独及联合应用在 HRS 诊断中的价值,以建立一个新的诊断早期 HRS 的预测模型。

1 资料与方法

1.1 研究人群和数据收集

收集从 2019 年 2 月—2021 年 3 月就诊于广西医科大学附属柳州市人民医院消化内科、感染性疾病科的肝硬化失代偿期患者。所有患者诊断符合中华医学会肝病学分会、中华医学会感染病学分会制定的《慢性乙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[7]、《丙型肝炎防治指南(2019 年版)》^[8]、自身免疫性肝病诊断符合《胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识:2015 年更新》^[9],HRS 诊断符合 2015 年国际腹水俱乐部(ICA-International Club of Ascites)指导意见^[10],标准如下:①肝硬化、急性肝功能衰竭或慢加急性肝功能衰竭;②符合肝硬化急性肾损伤(AKI)的诊断标准;③停用利尿剂且 48 h 内输注人血白蛋白(1 g/kg)扩容,仍无应答;④无休克;⑤近期未使用肾毒性药物;⑥无结构性肾损伤的征象,无蛋白尿、无微量血尿、肾脏影像学检查无明显异常。

AKI 标准:①血清肌酐水平 48 h 内升高 ≥ 0.3 mg/dL(26.5 μ mol/L);②血清肌酐水平在过去 7 d 内较基线(过去 3 个月内的最后一次检测或入院当时检测值)升高 1.5 倍;③ 6 h 内尿量 < 0.5 mL/kg/h。

排除标准:①无腹水;②肝细胞癌;③其他类型的肿瘤;④慢性肾病;⑤年龄 < 18 岁;⑥不符合 HRS 标准;⑦住院时间 < 1 周;⑧数据不完整(图 1)。记录患者的年龄、性别、生化指标,将住院过程患者发生 HRS 作为本研究的终点。研究获得了广西医科大学附属柳州市人民医院伦理委员会的批准。

1.2 方法

1.2.1 仪器与方法 所有符合纳入标准研究者入院次日凌晨采用普通促凝管抽取空腹静脉血 5 mL,自然凝固后,吸取血清检测;收集受检者的晨尿 10 mL,3000 r/min,离心 10 min,取上清液检测。运用罗氏 DDP 全自动生化分析仪、奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪测定 Cys-C、胆碱酯酶、谷丙转氨酶(ALT)、钠、钾、肌酐等,采取用美国 Beckman 公司 Array360 全自动特定蛋白分析仪测定 U-mAl、 α_1 -MG、 β_2 -MG 并记录数值,所用试剂、校准品及质控品均采用公司配套产品。

1.2.2 操作方法 所有符合纳入标准研究者入院次日凌晨采用普通促凝管抽取空腹静脉血 5 mL,

运用罗氏 DDP 全自动生化分析仪、奥林巴斯 AU2700 全自动生化分析仪测定 Cys-C、胆碱酯酶、ALT、钠、钾、肌酐等,收集受检者的新鲜尿液 10 mL,对尿液标本进行离心处理,采取用美国 Beckman 公司 Array360 全自动特定蛋白分析仪测定 U-mAl、 α_1 -MG、 β_2 -MG 并记录数值。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计学软件对数据进行统计分析。使用 S-W 检验样本分布情况,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。危险因素研究选择 Logistic 回归分析。在单因素变量分析中发现变量有统计学意义纳入多元 Logistic 回归模型。使用 MedCalc v19.6.4 统计软件评价各实验指标对 HRS 的早期诊断价值,计算 ROC 曲线下面积(AUROC)、敏感性、特异性、约登指数(YI)、阳性预测值(PPV)、阴性预测值(NPV)、阳性似然比(+LR)、阴性似然比(-LR)。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

总共收集我院消化内科、感染性疾病科收治的 141 例患者。通过排除标准筛选后有 107 例符合肝硬化腹水的病例,对符合标准的肝硬化腹水患者进行巢氏病例队列研究;将就诊于消化内科的患者入组衍生队列(44 例),其中符合 HRS 患者 23 例;就诊于感染性疾病科的患者入组验证队列(37 例),其中符合 HRS 患者 17 例;衍生队列和验证队列之间的一般特征信息差异无统计学意义($P > 0.05$)。在随访结束前有 40 例(49.38%)患者进展成为 HRS。见图 1。性别、ALT、钠离子在衍生队列和验证队列中差异有统计学意义($P < 0.05$)。衍生队列中 HRS 组和非 HRS 组之间年龄、肝硬化原因、血红蛋白、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG、U-mAl 差异有统计学意义($P < 0.05$)。由 HBV 或 HBV 及其他原因(丙肝、丁肝)为引起的肝硬化主要原因(衍生队列为 69.6%,验证队列为 47.1%),见表 1。

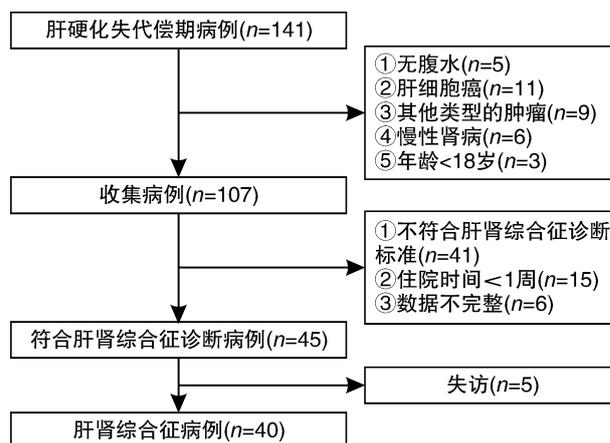


图 1 技术路线图

2.2 Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG、U-mAl 诊断 HRS 的 ROC 分析

衍生队列中 HRS 组和非 HRS 组之间年龄、肝硬化原因、血红蛋白、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG、U-mAl 差异有统计学意义($P < 0.05$),将上述变量纳入多元 Logistics 回归,最后 Cys-C、 α_1 -MG、

β_2 -MG、U-mAl 为预测 HRS 发生的独立危险因素,以临床诊断为参考标准,使用 MedCalc v19.6.4 统计软件对 ROC 曲线进行分析,绘制 Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG、U-mAl 诊断 HRS 的 ROC 曲线并计算 AUROC 及 95%CI。见表 2,图 2。

表 1 2 组患者之间的一般特征比较

一般特征	衍生队列($n=44$)			验证队列($n=37$)			P
	HRS ($n=23$)	非 HRS ($n=21$)	P	HRS ($n=17$)	非 HRS ($n=20$)	P	
年龄/岁	61.79 ± 13.57	49.80 ± 9.79	0.020	62.556 ± 12.15	62.18 ± 11.87	0.972	0.043
男/女	18/7	14/8	0.501	12/5	12/8	0.784	0.826
肝硬化病因			0.048			0.069	0.092
HBV/HBV 合并其他肝炎	16(69.6)	12(52.2)		8(47.1)	12(60.0)		
酒精	3(21.7)	6(28.6)		4(23.5)	4(20.0)		
其他原因	2(8.7)	3(19.2)		5(29.4)	4(20.0)		
RBC/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	3.15 ± 0.85	3.04 ± 0.85	0.401	3.16 ± 1.05	2.99 ± 0.78	0.390	0.951
血红蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	103.13 ± 25.48	95.14 ± 26.89	0.042	102.55 ± 29.63	95.41 ± 25.60	0.231	0.842
血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	66.5 (42.0, 97.5)	69.0 (45.5, 98.0)	0.411	64.0 (36.0, 103.0)	75.0 (46.0, 118.0)	0.252	0.732
白蛋白/($g \cdot L^{-1}$)	29.12 ± 5.48	28.77 ± 5.37	0.661	29.22 ± 5.41	30.99 ± 5.61	0.112	0.270
ALT	60.00 (31.00, 137.00)	32.50 (18.25, 66.00)	0.045	59.00 (26.50, 135.00)	36.00 (16.00, 104.00)	0.030	0.672
胆碱酯酶	1963.00 (1399.00, 2559.00)	2264.00 (1410.50, 3081.50)	0.190	1937.50 (1585.75, 2637.20)	2376.00 (1716.00, 3903.00)	0.151	0.191
肌酐/($mg \cdot dL^{-1}$)	1.60 (0.92, 2.70)	1.84 (1.14, 2.80)	0.201	1.43 (0.85, 2.20)	2.10 (1.10, 2.90)	0.052	0.295
钠/($mmol \cdot L^{-1}$)	133.74 ± 6.79	135.66 ± 6.34	0.050	132.88 ± 5.89	136.02 ± 4.90	0.010	0.492
钾/($mmol \cdot L^{-1}$)	4.35 ± 1.01	4.18 ± 0.74	0.212	4.16 ± 0.80	4.31 ± 0.65	0.350	0.291
Cys-C	2.27 ± 0.76	1.62 ± 0.75	0.001	2.17 ± 0.67	1.84 ± 0.72	0.090	0.432
β_2 -MG	6.01 ± 3.32	3.14 ± 1.23	0.002	5.99 ± 3.25	4.03 ± 2.91	0.056	0.763
α_1 -MG	27.54 ± 15.50	19.98 ± 6.36	0.005	21.33 ± 8.32	18.02 ± 4.67	0.107	0.592
U-mAl	23.08 ± 6.70	13.43 ± 5.80	0.003	20.20 ± 6.88	17.32 ± 3.52	0.075	0.994

表 2 Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG、U-mAl 诊断 HRS 的 ROC 比较

指标	AUROC	95%CI	P
Cys-C	0.787	0.722~0.852	<0.05
α_1 -MG	0.591	0.521~0.659	<0.05
β_2 -MG	0.831	0.773~0.888	<0.05
U-mAl	0.861	0.806~0.905	<0.05

2.3 Logistic 回归建立联合诊断模型

Logistic 回归分析确定 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 是与研究终点相关的独立预测指

标,根据 4 个变量的回归系数建立数学诊断模型,使用 MedCalc v19.6.4 统计软件对 ROC 曲线进行分析,绘制 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 联合应用诊断 HRS 的 ROC 曲线并计算 AUROC 及 95%CI,见表 3,4,图 3。

2.4 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 联合诊断 HRS 的准确性

使用 MedCalc v19.6.4 统计软件计算 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 联合应用在诊断 HRS 的敏感性、特异性、YI、PPV、NPV、+LR、-LR,见表 4。

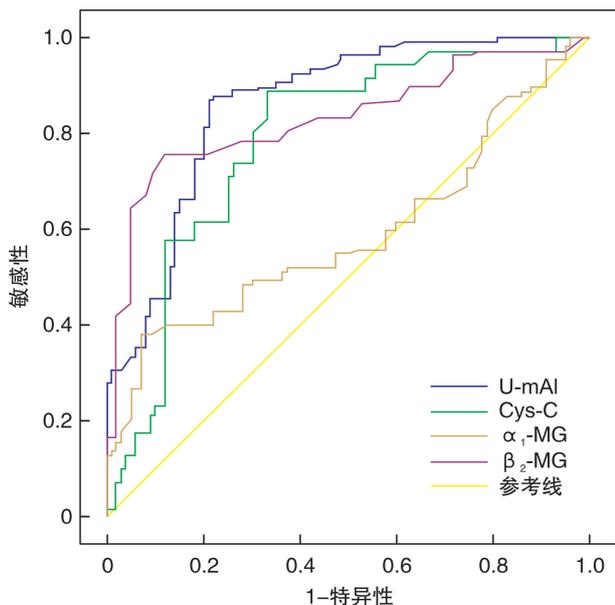


图 2 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 诊断 HRS 的 AUROC

表 3 影响 HRS 的多因素 Logistic 分析结果

指标	β	Wald	P	OR	95%CI
U-mAl	0.22	16.10	0.00	1.25	1.12~1.39
Cys-C	0.99	5.05	0.02	2.68	1.13~6.34
α_1 -MG	0.23	12.45	0.00	1.27	1.11~1.44
β_2 -MG	0.53	5.82	0.01	1.71	1.11~2.63

表 4 U-mAl 联合 Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 在诊断 HRS 的 ROC 比较

指标	AUROC	95%CI	P
U-mAl+Cys-C	0.890	0.839~0.929	<0.05
U-mAl+ β_2 -MG	0.916	0.872~0.950	<0.05
U-mAl+ α_1 -MG	0.876	0.823~0.917	<0.05
U-mAl+Cys-C+ α_1 -MG+ β_2 -MG	0.922	0.877~0.955	<0.05

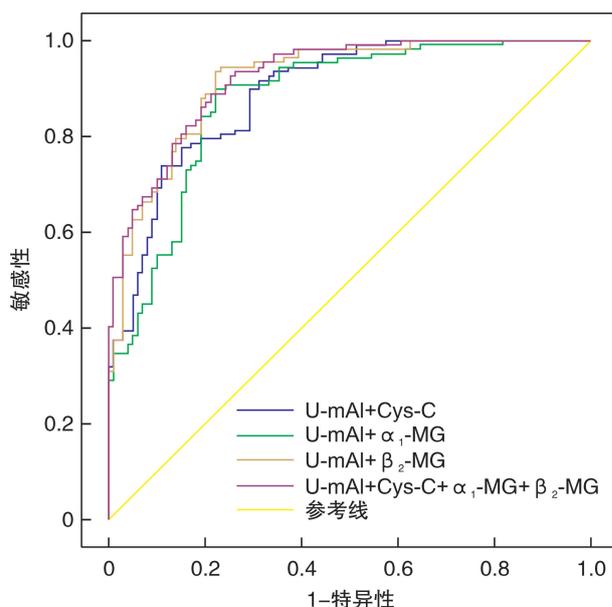


图 3 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG 和 β_2 -MG 联合应用诊断 HRS 的 AUROC

表 4 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 联合应用诊断 HRS 的阈值及精度的比较

指标	敏感性/%	特异性/%	YI	PPV/%	NPV/%	+LR	-LR
U-mAl+Cys-C	73.83	88.89	0.62	87.80	75.90	6.64	0.29
U-mAl+ β_2 -MG	91.46	76.68	0.71	82.0	91.70	4.21	0.08
U-mAl+ α_1 -MG	88.79	77.78	0.73	74.10	90.10	2.64	0.10
U-mAl+Cys-C+ α_1 -MG+ β_2 -MG	93.46	78.79	0.68	81.90	86.70	4.19	0.14

3 讨论

HRS 依据进展速度分为 1 型 HRS(1-HRS)和 2 型 HRS(2-HRS),1-HRS 的临床主要表现为短时间内迅速恶化的急性肾功能衰竭,预后极差,平均生存期约为 1 个月,2-HRS 多表现为难治性腹水,可在较长的一段时间内保持稳定状态,常在各种诱因如感染、上消化道出血、过多过快放腹水等情况下转变为 1-HRS 而死亡,平均生存期约 6.7 个月^[10]。目前肝移植和(或)联合肾移植是唯一能彻底治愈 HRS 的方法,但移植远期效果不佳,无法作为临床上常规的治疗手段^[11]。因此 HRS 的早期诊断尤为重要,本研究开发了 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 诊断早期 HRS 的联合预测模型,它相较于传统的单一指标具有更好的准确性。

U-mAl 是一种中相对分子质量的蛋白质,正

常情况下白蛋白无法通过肾小球滤过膜,由于代谢异常、炎症、免疫等因素导致滤过膜上负电荷减少、静电排斥力降低,或机械屏障受损,引起白蛋白从肾小球滤过膜漏出,从而出现微量白蛋白尿^[12]。已有研究表明,尿微量白蛋白是糖尿病肾病、心血管疾病和严重眼部病变的早期标志物^[13]。当肾小球受损时,其机械屏障及电荷屏障被破坏,进而可引起 U-mAl 排泄量异常增加,可作为诊断早期肾损伤的敏感指标^[14-15]。血清 Cys-C 是来自蛋白酶抑制剂的胱抑素超家族的成员,调节炎症反应、细胞外基质降解和吞噬功能^[16]。血清 Cys-C 的浓度主要由肾小球滤过决定,由于 Cys-C 的产生相对稳定且不受性别、年龄、活动量、饮食、炎症、肿瘤等因素的影响,被当作肾功能受损的早期敏感性指标之一^[17]。不仅如此,血清 Cys-C 水平在肝硬化并发

不同类型肾损伤有所不同,可以作为鉴别诊断的指标^[18-19]。 α_1 -MG 主要由淋巴细胞和肝脏产生,并由近曲肾小管几乎完全(99.9%)重吸收和降解,不再返回血液循环,同时尿中含量极微^[20]。已有的文献证实当肾小球滤过功能损害后血 α_1 -MG 含量升高,认为是判断肾小管功能障碍的敏感指标^[21-22]。 β_2 -MG 是主要由淋巴细胞和有核细胞分泌,经肾小球滤过后被肾近曲小管重吸收,最后被肾小管内皮细胞降解为氨基酸,血清中 β_2 -MG 水平可反映肾小球滤过功能^[23],而且在预测肝硬化患者发生肾功能损伤的风险方面具有重要价值^[24]。

本研究对 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 四个指标进行 ROC 曲线分析,比较各指标对 HRS 的诊断效能,U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 诊断 HRS 的 AUROC 分别为 0.861、0.787、0.591、0.831。表明 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 对 HRS 均具有一定的诊断价值,U-mAl 诊断 HRS 的曲线下面积达 0.861。由此,U-mAl 对 HRS 预测价值优于 Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG。但是 U-mAl 单独应用存在诊断效能相对不足的情况,为提高对 HRS 诊断的准确性,将 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 纳入 Logistic 回归模型,建立联合检测的诊断模型并计算出不同联合指标的 AUROC,通过对比分析可以发现联合预测指标模型较单项指标的诊断价值更优。其中,以 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 联合诊断模型的 AUROC 最高(0.922),诊断效能最好,具有较高敏感性(93.46%)、特异性(78.79%)。不仅如此,联合诊断模型的 NPV、-LR 达到 86.70%及 0.14,不但具有较好的诊断价值,同时具有较好的排除诊断作用。所以,联合预测模型可提高诊断早期 HRS 的准确率。

综上所述,本研究证明了 U-mAl、Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 是预测 HRS 的独立危险因素,而 U-mAl 联合 Cys-C、 α_1 -MG、 β_2 -MG 联合诊断模型对 HRS 的预测价值比单一指标好,可早期发现 HRS 并采取措,为降低病死率提供了理论依据。然而本研究具有一定的局限性,由于纳入样本量较少,为非随机对照试验,仍需要大样本、多中心、跨地区的随机对照试验来证实这一结果的可靠性。

参考文献

- [1] Sheng XY, Lin FY, Wu J, et al. Development and validation of a prognostic model for patients with hepatorenal syndrome: A retrospective cohort study [J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(20): 2615-2629.
- [2] 刘礼剑, 李建锋, 陈广文, 等. “肠-肝轴”与肝硬化相关性研究进展 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2021, 29(3): 222-226.
- [3] 何海凤, 谢明容. 血清及腹水中 CRP、PCT、MCP-1、TNF- α 、IL-6 水平对肝硬化并发自发性细菌性腹膜炎中的诊断及预后分析 [J]. *中国中西医结合消化杂志*, 2019, 27(6): 470-473.
- [4] Bashir MH, Iqbal S, Miller R, et al. Management and outcomes of hepatorenal syndrome at an urban academic medical center: a retrospective study [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(12): 1545-1549.
- [5] Okamura Y, Hata K, Inamoto O, et al. Influence of hepatorenal syndrome on outcome of living donor liver transplantation: A single-center experience in 357 patients [J]. *Hepatol Res*, 2017, 47(5): 425-434.
- [6] Wu J, Guo N, Zhang X, et al. HEV-LFS: A novel scoring model for patients with hepatitis E virus-related liver failure [J]. *J Viral Hepat*, 2019, 26(11): 1334-1343.
- [7] 王贵强, 王福生, 庄辉, 等. 慢性乙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2648-2669.
- [8] 丙型肝炎防治指南 (2019 年版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(12): 2670-2686.
- [9] 胆汁淤积性肝病诊断治疗专家共识: 2015 年更新 [J]. *中国肝脏病杂志(电子版)*, 2015, 7(2): 1-11.
- [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] Akdag T, Uca AU. Cystatin C as a potential biomarker to evaluate migraine [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2020, 78(6): 337-341.
- [12] Muddu M, Mutebi E, Ssinabulya I, et al. Utility of albumin to creatinine ratio in screening for microalbuminuria among newly diagnosed diabetic patients in Uganda: a cross sectional study [J]. *Afr Health Sci*, 2019, 19(1): 1607-1616.
- [13] 劳诚毅, 朱茂灵, 王宗杰, 等. 腰硬联合阻滞分娩镇痛对子痫前期孕妇分娩及胱抑素 C、尿微量白蛋白的影响 [J]. *广西医学*, 2019, 41(7): 808-811, 826.
- [14] Bragg F, Holmes MV, Iona A, et al. Association Between Diabetes and Cause-Specific Mortality in Rural and Urban Areas of China [J]. *JAMA*, 2017, 317(3): 280-289.
- [15] Saran R, Steffick D, Bragg-Gresham J. The China Kidney Disease Network (CK-NET): "Big Data-Big Dreams" [J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 69(6): 713-716.
- [16] Chen H, Li H. Clinical Implication of Cystatin C and β_2 -Microglobulin in Early Detection of Diabetic Nephropathy [J]. *Clin Lab*, 2017, 63(2): 241-247.
- [17] Ostrakhovitch EA, Tabibzadeh S. Homocysteine in Chronic Kidney Disease [J]. *Adv Clin Chem*, 2015, 72: 77-106.
- [18] 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性肾损伤的诊断价值 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(1): 101-105.

粪便脱落细胞 IKZF1 甲基化联合血清 CEA、CA50 检测对结肠癌的诊断价值分析*

王巧瑜¹ 温凌¹ 潘洁¹ 宋慧东¹

[摘要] 目的:通过检测粪便脱落细胞 Ikaros 家族锌指蛋白 1(IKZF1)甲基化、血清 CEA 和 CA50 在结肠癌患者中的表达情况,探讨三者对结肠癌的诊断价值。方法:选取 2014 年 4 月—2019 年 6 月已确诊的结肠癌 110 例患者作为观察组,60 例健康体检者作为对照组。采用 PCR 方法检测粪便脱落细胞 IKZF1 甲基化状况;全自动酶标仪检测 CEA、CA50 表达,采用四格表对 IKZF1 甲基化联合血清 CEA、CA50 对结肠癌的诊断价值进行评估。结果:与对照组比较,观察组的粪便脱落细胞 IKZF1 甲基化、血清 CEA、CA50 和三者联合检测的阳性率均显著增加($P < 0.05$)。结肠癌患者粪便脱落细胞 IKZF1 甲基化、血清 CEA、CA50 及三者联合检测阳性率与年龄、性别无相关性($P > 0.05$),而与 Dukes 分期、分化程度和淋巴结转移有相关性($P < 0.05$)。粪便脱落细胞 IKZF1 甲基化、血清 CEA、CA50 三者联合对结肠癌进行检测时,其灵敏度为 72.73%、特异度为 90.00%、准确度为 78.82%、约登指数为 62.73%。结论:粪便脱落细胞 IKZF1 甲基化联合血清 CEA、CA50 对结肠癌的诊断价值较高,有望应用临床诊断中。

[关键词] 结肠癌;Ikaros 家族锌指蛋白 1;糖类抗原 50;癌胚抗原;诊断

DOI:10.3969/j.issn.1671-038X.2021.12.013

[中图分类号] R735.3 **[文献标志码]** A

Diagnostic value of IKZF1 methylation in fecal exfoliated cells combined with serum CEA and CA50 detection in cancer of colon

WANG Qiaoyu WEN Ling PAN Jie SONG Huidong

(Department of Gastroenterology, Guangzhou Twelfth People's Hospital, Guangzhou, 510220, China)

Corresponding author: WANG Qiaoyu, E-mail: wvrzrq@163.com

Abstract Objective: To explore the expression of IKZF1(Ikaros family zinc finger 1) methylation in stool exfoliated cells, serum CEA and CA50 in patients with cancer of colon, and to explore their diagnostic value for cancer of colon. **Methods:** A total of 110 patients with cancer of colon diagnosed and treated in our hospital from April 2014 to June 2019 were selected as the observation group and 60 healthy people as the control group. The methylation status of IKZF1 in fecal exfoliated cells was detected by PCR; the expression of CEA and CA50 was detected by automatic enzyme labeling instrument, and the diagnostic value of IKZF1 methylation combined with serum CEA and CA50 in cancer of colon was evaluated by four grid table. **Results:** Compared with those in the control group, the positive rates of IKZF1 methylation in fecal exfoliated cells, serum CEA, CA50 and combined detection were significantly higher($P < 0.05$). The positive rates of IKZF1 methylation in stool exfoliated cells,

*基金项目:广东省广州市卫生健康科技一般引导项目和两新项目(No:20201A010039)

¹广州市第十二人民医院消化内科(广州,510220)

通信作者:王巧瑜, E-mail: wvrzrq@163.com

- [19] 葛斌,刘艳,徐革,等.肝硬化患者继发性肾损伤的实验室评价[J].临床检验杂志,2017,35(9):657-661.
- [20] Stefanović V, Djukanović L, Cukuranović R, et al. Beta2-microglobulin and alpha1-microglobulin as markers of Balkan endemic nephropathy, a worldwide disease[J]. Ren Fail, 2011, 33(2): 176-183.
- [21] Jiang X, Zhang Q, Wang HB, et al. Associations of urinary, glomerular, and tubular markers with the development of diabetic kidney disease in type 2 diabetes patients[J]. J Clin Lab Anal, 2018, 32(1): e22191.

- [22] 吉雅菲. 糖尿病肾病患者血清 Cys-C、 β_2 -MG 和 α_1 -MG 检测的临床意义[J]. 实验与检验医学, 2020, 38(4): 700-702.
- [23] Cao J, Hou R, Lu J, et al. The predictive value of β_2 -MG and TGF- β for elderly hypertensive nephropathy [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(4): 3065-3070.
- [24] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2020, 12(3): 65-71.

(收稿日期:2021-08-22)