

FIB, DD 和 FDP 在高血压肾损伤中的变化及临床意义*

何晓璇^{1a}, 王刚^{1a}, 郭炫^{1a}, 王春林², 肖菊香^{1b} (1. 西安交通大学第一附属医院,

a. 检验科; b. 肿瘤内科, 西安 710061; 2. 深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司, 广东深圳 518057)

摘要:目的 研究纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)、纤维蛋白原降解产物(FDP)在高血压肾损伤中的变化及临床意义。方法 选取145例原发性高血压患者作为病例组,按24h尿微量清蛋白(24hU-mALB)分为正常蛋白尿组、微量蛋白尿组及大量蛋白尿组;选取同期查体的健康人44例作为正常对照组。检测各组尿素氮(BUN)、胱抑素C(Cys-C)、尿酸(UA), FIB, DD 和 FDP,通过统计观察其差异及相关性。结果 ①BUN, Cys-C, UA, FIB, DD 和 FDP在四组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。正常蛋白尿组(DD, FDP),微量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB, DD 和 FDP)及大量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB, DD 和 FDP)与正常对照组比较,差异均具有统计学意义($Z = 2.798, 3.077, 2.148, 4.158, 3.243, 3.298, 3.669, 3.663, 6.678, 5.925, 4.432$ 和 $4.507, P < 0.05$);微量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB)及大量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB, DD 和 FDP)与正常蛋白尿组比较,差异均具有统计学意义($Z = 2.510, 4.233, 2.302, 4.090, 6.678, 5.266, 2.736$ 和 $2.709, P < 0.05$);大量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB)与微量蛋白尿组比较,差异具有统计学意义($Z = 2.355, 3.587$ 和 $3.839, P < 0.05$);微量蛋白尿组和大量蛋白尿组与其他各组比较,UA的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。②相关性分析:FIB与24hU-mALB, BUN, Cys-C和UA呈正相关($r = 0.462, 0.252, 0.411$ 和 $0.183, P < 0.05$);DD与24hU-mALB, BUN和Cys-C呈正相关($r = 0.194, 0.286$ 和 $0.346, P < 0.05$);FDP与24hU-mALB, BUN和Cys-C呈正相关($r = 0.197, 0.239$ 和 $0.322, P < 0.05$)。结论 FIB, DD 和 FDP在高血压肾病早期和进展期表现出不同程度的升高,能够为临床及时发现病情进展提供一定的帮助。

关键词:纤维蛋白原; D-二聚体; 纤维蛋白原降解产物; 高血压; 肾损伤

中图分类号: R544.1; R446.112 **文献标志码:** A **文章编号:** 1671-7414(2016)02-073-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.02.022

Changes and Clinical Significance Observation on FIB, DD and FDP in Renal Impairment of Hypertension

HE Xiao-xuan^{1a}, WANG Gang^{1a}, GUO Xuan^{1a}, WANG Chun-lin², XIAO Ju-xiang^{1b}

(1a. Department of Clinical Laboratory; 1b. Department of Oncology, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, 710061, China; 2. Shenzhen

Mindray Biomedical Electronic Limited by Share Ltd, Guangdong Shenzhen 518057, China)

Abstract: **Objective** To study the changes and clinical significance of coagulation-related parameters in renal injury of patients with hypertension. **Methods** 145 patients with essential hypertension were selected as the case group. Divided the case group into normal, micro and massive proteinuria group according to the content of 24 hours urinary micro albumin (24hU-mALB). At the same time, 44 healthy persons were selected as the contrast group. Cystatin C (Cys-C), uric acid (UA), urea nitrogen (BUN), fibri-nogen (FIB), D-Dimer (DD) and fibrinogen degradation products (FDP) were detected in every sample. Finding the difference and correlation by statistical analysis in each group to observe the changes and effects on FIB, DD and FDP in renal impairment of hypertension. **Results** ①BUN, Cys-C, UA, FIB, DD and FDP in the comparison between the four groups, the difference appeared statistical significance ($P < 0.05$). Compared with the contrast group, the statistical difference was found in DD, FDP of the normal proteinuria group, BUN, Cys-C, FIB, DD and FDP of the micro proteinuria group, and BUN, Cys-C, FIB, DD and FDP of the massive proteinuria group ($Z = 2.798, 3.077, 2.148, 4.158, 3.243, 3.298, 3.669, 3.663, 6.678, 5.925, 4.432$ and $4.507, all P < 0.05$). Compared with the normal proteinuria group, the statistical difference was showed in BUN, Cys-C and FIB of the micro proteinuria group, and BUN, Cys-C, FIB, DD, FDP of the massive proteinuria group ($Z = 2.510, 4.233, 2.302, 4.090, 6.678, 5.266, 2.736$ and $2.709, all P < 0.05$). Compared with the micro proteinuria group, BUN, Cys-C and FIB in the massive proteinuria group appeared obviously statistical significance ($Z = 2.355, 3.587$ and $3.839, all P < 0.05$). Each of the micro proteinuria group and massive proteinuria group compared with the other groups, UA showed obviously statistical significance ($P < 0.05$). ②Correlation analysis: FIB was positively related to 24hU-mALB, BUN, Cys-C, UA ($r = 0.462, 0.252, 0.411, 0.183, all P < 0.05$). DD was positively related to 24hU-mALB,

* 作者简介:何晓璇(1985-),女,本科,检验师,主要从事临床检验诊断工作, E-mail: hexiaoxuan1029@163.com。

通讯作者:肖菊香,女,主任医师,硕士生导师,主要从事肿瘤内科临床与基础研究工作, E-mail: 1983181726@qq.com。

BUN, Cys-C ($r=0.194, 0.286, 0.346$, all $P<0.05$). FDP was positively related to 24hU-mALB, BUN, Cys-C ($r=0.197, 0.239, 0.322$, all $P<0.05$). **Conclusion** FIB, DD and FDP could show different changes both in early and advanced stage of renal injury with hypertension, which can provide some help for the clinical diagnosis of disease.

Keywords: FIB; DD; FDP; hypertension; impairment of renal function

原发性高血压是一种与遗传和环境密切相关的多基因遗传病,它的发生往往能够引起心脑血管等器官的改变。高血压肾病作为高血压并发症的一种,其危害已被人们认识。近年来,高血压造成的慢性肾病患者人数呈逐年增多趋势,有研究显示我国43%的慢性肾病患者死亡均归因于高血压^[1]。随着高血压肾病与患者死亡率之间的关系被越来越多的关注,尿微量清蛋白(U-mALB)、胱抑素C(Cys-C)、尿素氮(BUN)等实验相继表现出其价值。但是一些研究认为BUN、肌酐(Crea)及尿蛋白(UTP)在早期肾损伤中出现滞后现象,且实验影响因素较多^[2]。一旦出现明显的临床症状或肾功能、尿常规异常时,肾脏病变可能已达相当严重的程度,难以治疗或逆转^[3]。因此,如何早期发现和诊断已成为人们极力追求的目标。本文通过对肾功能与凝血相关指标的分析,旨在探讨纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体(DD)、纤维蛋白原降解产物(FDP)在高血压肾损伤中的表现,为临床提供帮助。

1 材料与方法

1.1 实验对象 选取2013年7月~2015年6月在西安交通大学第一附属医院肾内科、心内科、干部病房及中医科等病房因高血压住院的患者145例作为病例组,其中男性93例,女性52例,年龄40~91岁,平均年龄 60 ± 12 岁,收缩压180~188mmHg,舒张压106~111mmHg,病程10~13年。根据24h尿微量清蛋白(24hU-mALB)进行分组,其中正常蛋白尿组($U\text{-mALB}<30\text{ mg}/24\text{ h}$)51例,男性30例,女性21例,年龄41~78岁,平均年龄 59 ± 10 岁;微量蛋白尿组($30\text{ mg}/24\text{ h}<U\text{-mALB}<300\text{ mg}/24\text{ h}$)54例,男性35例,女性19例,年龄41~91岁,平均年龄 61 ± 13 岁;大量蛋白尿组($U\text{-mALB}>300\text{ mg}/24\text{ h}$)40例,男性28例,女性12例,年龄40~89岁,平均年龄 60 ± 13 岁。以上患者均根据2010版《中国高血压防治指南》^[4]确立为原发性高血压,并排除原发性肾脏疾病、严重感染、糖尿病、恶性肿瘤、其他泌尿系统疾病、原发性醛固酮增多症、主动脉狭窄、睡眠呼吸暂停等疾病。选取同期在西安交大一附院查体的健康人44例作为正常对照组,男性27例,女性17例,年龄41~79岁,平均年龄 58 ± 10 岁,收缩压114~120mmHg,舒张压75~80mmHg。各组间性别、年龄无显著性差异。

1.2 试剂及仪器 FIB选用Sysmex公司CA7000血凝仪、上海太阳试剂、Clause凝固法;DD, FDP选用贝克曼ACLTOP血凝仪,日本积水试剂,免疫比浊法;生化项目检测选用日立HITA-CHI全自动生化分析仪, BUN, Cys-C, UA使用Wako试剂,分别采用尿素酶法、免疫比浊法、尿酸酶法, 24hU-mALB采用利德曼试剂、免疫比浊法。以上实验均严格按照标准程序进行检验,结果在科室的监控范围。

1.3 方法 所有患者取入院后第一次空腹(临床治疗前)促凝血和枸橼酸钠抗凝血各2ml,采用Centrifuge 5810 R离心机将标本以4000 r/min,离心10 min,分别检测BUN, Cys-C, 尿酸(UA), FIB, DD和FDP,病例组患者另外留取24h尿,检测24hU-mALB。

1.4 统计学分析 应用SPSS18.0软件进行统计学分析,符合正态分布的计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料采用中位数(四分位间距)表示,组间比较采用秩和检验;相关性分析采用spearman分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间BUN, Cys-C, UA, FIB, DD和FDP检验结果比较 见表1。BUN, Cys-C, FIB, DD, FDP采用秩和检验, UA采用单因素方差分析。BUN, Cys-C, UA, FIB, DD和FDP在四组中的浓度水平呈递增趋势,四组间比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。正常蛋白尿组(DD, FDP), 微量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB, DD, FDP)及大量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB, DD, FDP)与正常对照组比较,差异具有统计学意义($Z=2.798, 3.077, 2.148, 4.158, 3.243, 3.298, 3.669, 3.663, 6.678, 5.925, 4.432, 4.507$;均 $P<0.05$)。微量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB)及大量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB, DD, FDP)与正常蛋白尿组比较,差异具有统计学意义($Z=2.510, 4.233, 2.302, 4.090, 6.678, 5.266, 2.736, 2.709$;均 $P<0.05$)。大量蛋白尿组(BUN, Cys-C, FIB)与微量蛋白尿组比较,差异具有统计学意义($Z=2.355, 3.587, 3.839$;均 $P<0.05$)。微量蛋白尿组和大量蛋白尿组与其他各组比较, UA的差异均有统计学意义($P<0.05$)。

表1 各组间检验结果的比较

项目	正常对照组	正常蛋白尿组	微量蛋白尿组	大量蛋白尿组	F/χ^2	P值
UA($\mu\text{mol/L}$)	293 \pm 76	321 \pm 72	361 \pm 104	403 \pm 98	12.498	<0.05
BUN(mmol/L)	5.57(1.82)	5.33(1.35)	5.82(3.85)	8.0(15.0)	20.909	<0.05
Cys-C(mg/L)	0.86(0.2)	0.84(0.25)	1.04(0.93)	1.8(2.34)	66.785	<0.05
FIB(g/L)	2.68(0.47)	2.75(0.92)	3.13(1.01)	3.86(0.94)	44.950	<0.05
DD(mg/L)	0.25(0.5)	0.5(0.3)	0.54(0.63)	0.75(0.72)	23.429	<0.05
FDP(mg/L)	0.7(0.68)	1.1(0.68)	1.14(1.05)	1.41(1.44)	25.818	<0.05

2.2 FIB, DD, FDP与肾功能指标的相关性分析

见表2。FIB与24hU-mALB, BUN, Cys-C和UA呈正相关; DD, FDP与24hU-mALB, BUN和Cys-C呈正相关。

表2 FIB, DD, FDP与肾功能指标的相关性分析

项目	FIB(g/L)		DD(mg/L)		FDP(mg/L)	
	r	P	r	P	r	P
24hU-mALB(mg/24h)	0.462	0.000	0.194	0.019	0.197	0.018
BUN(mmol/L)	0.252	0.000	0.286	0.000	0.239	0.001
Cys-C(mg/L)	0.411	0.000	0.346	0.000	0.322	0.000
UA($\mu\text{mol/L}$)	0.183	0.012	0.105	0.151	0.089	0.223

3 讨论 在高血压患者中,原发性高血压或特发性高血压大约占90%~95%。据估计在美国约有5 000万人患有高血压,全世界有10亿人血压升高^[5],高血压已成为人类长期共同面对的医疗难题。原发性高血压通过引起良性肾小动脉硬化而导致高血压慢性肾损害。高血压肾损害的发生机制比较复杂,目前研究发现主要是由于血管活性物质失调(如一氧化氮、前列环素减少)、肾血流动力学异常、炎性因素以及遗传因素等导致肾损害的发生^[6]。血压持续升高5~10年即可出现轻到中度肾小动脉硬化,造成入球小动脉玻璃样变性和肌型小动脉硬化,导致管壁厚、管腔狭窄,继而造成病变区的肾小球缺血发生纤维化和玻璃样变性、相应的肾小管因缺血萎缩、消失,出现间质纤维组织增生和淋巴细胞浸润^[7]。高血压早期肾损伤是指良性肾小动脉硬化出现水肿、蛋白尿等临床症状以前这一段时间。临床上因肾小管浓缩功能受损而出现夜尿增多,除此之外,无其他明显症状。

FIB是一种由肝脏和巨核细胞产生的具有凝血功能的蛋白质,作为凝血因子I直接参与机体的凝血反应。同时,它也是一种急性时相反应蛋白,在组织损伤和炎症反应时会升高;而且,在糖基化终产物的作用下,FIB能够与血小板上的Fg受体结合,并通过氧化应激促进血小板(PLT)聚集,从而导致PLT黏聚性增加,有利于肾小球内微血栓的形成。除此之外,FIB还是血浆中最大的链状蛋

白,它的升高能够增加血浆和全血的黏度,促进红细胞聚集^[8,9]。纤溶过程是一系列蛋白酶催化的连锁反应,是人体重要的生理功能,它与血液凝固存在既矛盾又统一的动态平衡,其主要作用是将沉积在血管内外的纤维蛋白溶解从而保持血管畅通,防止血栓形成或使已形成的血栓溶解。DD, FDP是区分原发性和继发性纤溶亢进常用的指标。根据高血压肾损伤的相关机制推断,对于高血压病患者而言,FIB, DD和FDP增高有可能会反映肾功能损伤的进展。本实验以24hU-mALB为分组标准,根据实验可见,正常蛋白尿组与正常对照组比较,FIB尚未表现出差异时,DD, FDP已出现显著的统计学差异,可能是由于高血压病人出现肾脏损伤前,大都存在心脑血管等基础病变,从而造成DD, FDP出现较早期反应;在微量蛋白尿组,FIB虽然仍在正常参考范围内,但与正常对照组和同样存在心脑血管疾病的正常蛋白尿组相比,表现出显著的统计学差异,而DD, FDP却与正常蛋白尿组的表现相同。提示肾脏早期损伤出现肾功指标变化时,FIB也开始发生变化。在大量蛋白尿组,FIB这种变化更加明显;同时,DD, FDP与其他组比较也表现显著性变化。

肾小球滤过率(GFR)是判定肾功能变化的金标准,但操作比较复杂,需要花费较多的时间和费用,并具有潜在的肾脏毒性,因而在临床应用中有一定的局限性^[10]。目前,常用的肾功能检查为BUN, Crea和UA等,但这些项目因为肾脏有很强的代偿能力而有较大的滞后性,而使用较灵敏的检测方法(如U-mALB)能够发现一些异常^[11]。近来研究表明,Cys-C作为一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂的小分子蛋白,无组织学特异性,易经肾小球滤过,产生速率恒定,不受年龄、性别、炎症反应及体重指数的影响,与U-mALB联合检测可以提高高血压肾损害的检出率^[12,13]。本研究选用24hU-mALB, BUN, UA和Cys-C作为参考来观察FIB, DD, FDP在高血压肾损伤中的变化。实验表明,BUN, UA, Cys-C在24hU-mALB升高时出现不同程度的变化,这些变化均有显著的统计学差异,与多数

人研究的结果一致。通过 FIB, DD, FDP 与常用肾功能指标的相关性分析可见, FIB, DD, FDP 与常用肾功指标表现出同步变化的趋势, 表明 FIB, DD, FDP 能在一定程度上反映高血压肾病的进展。

综上所述, FIB, DD, FDP 在高血压肾病早期和进展期表现出不同程度的变化, 可以与高血压常用肾损伤指标联合应用, 为临床及时发现病情进展提供一定的帮助。

参考文献:

- [1] 刘明波, 李镒冲, 刘世炜, 等. 2010 年中国人群高血压疾病负担[J]. 中华流行病学杂志, 2014, 35 (6): 680-683.
- Liu MB, Li YC, Liu SW, et al. Burden on blood-pressure-related diseases among the Chinese population, in 2010[J]. Chinese Journal of Epidemiology, 2014, 35 (6): 680-683.
- [2] 武冬娜, 张文杰, 唐招平, 等. 血清 Cys-C 和 24 小时尿微量清蛋白定量联合检测对妊娠期糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30 (2): 139-141.
- Wu DN, Zhang WJ, Tang ZP, et al. Diagnostic value of combined measuring of serum Cys-C and 24h urine microalbumin in early gestational diabetes kidney disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 139-141.
- [3] 彭俊华, 张全华, 赵勇, 等. 血清 β_2 -MG, Cys-C 及 U-mALB 在高血压肾损伤中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(4): 147-149.
- Peng JH, Zhang QH, Zhao Y, et al. Clinical application of β_2 -MG, Cys-C and U-mALB in diagnosis of hypertensive renal injury[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(4): 147-149.
- [4] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 5.
- Writing Group of 2010 Chinese guidelines for the Hypertension Prevention and Control Guidelines Revision Committee of China. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2011: 5.
- [5] Jacobs CN, Opolinsky D. 肾病与高血压[M]. //徐岩, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2010: 230.
- Jacobs CN, Opolinsky D. Nephrology and hypertension[M]. //Xu Y, Translated. Beijing: People's Medical Publishing House, 2010: 230.
- [6] 高秀林. 高血压肾损害发病机制的研究进展[J]. 北京医学, 2007, 29(9): 559-561.
- Gao XL. The Progress of research on the pathogenesis of hypertensive renal injury[J]. Beijing Medical Journal, 2007, 29(9): 559-561.
- [7] 茶春丽, 代留玲, 李俊. 脂联素与高血压肾病关系的研究进展[J]. 医学新知杂志, 2015, 25(4): 277-278.
- Cha CL, Dai LL, Li J. Research progress on the relationship between adiponectin and hypertensive nephropathy[J]. Journal of New Medicine, 2015, 25(4): 277-278.
- [8] 李爽, 张弘. D-二聚体、纤维蛋白原联合检测在 2 型糖尿病早期肾损伤中的诊断价值[J]. 江西医药, 2010, 45(5): 484-485.
- Li S, Zhang H. Diagnostic value of combined detection on D-dimer and fibrinogen in type 2 diabetic patients with early renal injury[J]. Jiangxi Medical Journal, 2010, 45(5): 484-485.
- [9] 章小东, 郑穗瑾, 黄志宏, 等. 妊娠糖尿病早期肾损伤患者血浆 D-二聚体与纤维蛋白原检测的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(15): 2028-2029.
- Zhang XD, Zheng SJ, Huang ZH, et al. Diagnostic value of plasma D-dimer and fibrinogen in patients with early renal injury induced by gestational diabetes mellitus[J]. International Journal of Laboratory Medicine, 2013, 34(15): 2028-2029.
- [10] 孙婷婷, 杜悦. 儿童肾功能评估方法的比较[J]. 国际儿科学杂志, 2012, 39(2): 118-121.
- Sun TT, Du Y. Evaluation of kidney function in children[J]. International Journal of Pediatrics, 2012, 39 (2): 118-121.
- [11] Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, et al. Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality[J]. JAMA, 2011, 305(15): 1545-1552.
- [12] 冯文忠, 安云, 张仁虎. CTGF, 胱抑素 C 和尿 β_2 -MG 联合检测在糖尿病肾病早期病变中的诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(2): 96-98.
- Feng WZ, An Y, Zhang RH. Diagnostic value of combined detection of serum CTGF, Cys-C and urine β_2 -MG detection in early diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28 (2): 96-98.
- [13] 黄成. 探讨联合检测血清 Cys-C 和 RBP 对慢性肾脏病早期肾功能诊断的意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(10): 1676-1679.
- Huang C. Discuss the significance of combined testing of serum Cys-C and RBP on early renal function of chronic kidney disease diagnosis[J]. Chinese Journal of Laboratory Diagnosis, 2015, 19 (10): 1676-1679.

收稿日期: 2015-12-02

修回日期: 2016-01-21