

# 孕妇血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 参考范围的研究\*

黄金文, 李如凯, 高 婧, 吴少南 (深圳市宝安区石岩人民医院检验科, 广东深圳 518108)

**摘要:**目的 建立孕妇妊娠早、中、晚期的血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)参考范围。方法 采用免疫浊度法分析测定 200 例对照组女性(20~35 岁), 249 例正常孕妇(20~35 岁)妊娠早、中、晚期血清 Cys C 水平, 并对数据进行统计学分析。结果 对照组、妊娠早期、中期、晚期四组 Cys C 参考范围分别为 0.46~0.95, 0.45~0.85, 0.52~0.90 和 0.75~1.48 mg/L, 各组中位水平分别为 0.56, 0.58, 0.62 和 0.9 mg/L, 早期组、中期组与对照组中位水平, 差异无统计学显著性意义( $q=2.565, 2.246$ , 均  $P>0.05$ ), 对照组、早期、中期与晚期差异具有统计学显著性意义( $q=5.346, 6.070, 5.766$ , 均  $P<0.05$ )。结论 妊娠晚期血清 Cys C 水平升高, 孕妇血清 Cys C 参考范围应按照妊娠时间划分, 有利于提高其临床价值和诊断的正确性。

**关键词:** 孕妇; 血清; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; 参考范围

中图分类号: R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)04-133-03

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.038

## Study on the Reference Interval of Serum Cystatin C of Pregnant Women

HUANG Jin-wen, LI Ru-kai, GAO Jing, WU Shao-nan (Department of Clinical Laboratory, Shiyan People's Hospital of Shenzhen City Baoan District, Guangdong Shenzhen 518108, China)

**Abstract: Objective** To establish the reference intervals of Cystatin C (Cys C) in different pregnant stage of women including the first, the second and the last trimester. **Methods** The serum concentration of Cys C of 200 healthy, no-pregnant women and 249 healthy pregnant women in the three different pregnant stages aged from 20 to 35 was measured by immunological turbidimetry, and the data was analyzed statistically. **Results** The reference intervals of Cys C of women in the contrast, the first, the second and the last trimester respectively was 0.46~0.95, 0.45~0.85, 0.52~0.90 and 0.75~1.48 mg/L, respectively. Each group's median was 0.56, 0.58, 0.62 and 0.9 mg/L, and there was no statistical difference among the first, the second trimester and the contrast ( $q=2.565, 2.246$ , all  $P>0.05$ ), but there was significant difference between the last trimester women and the others ( $q=5.346, 6.070, 5.766$ , all  $P<0.05$ ). **Conclusion** The concentration of serum Cys C in women at late pregnant stage was obviously higher. The reference interval of serum Cys C concentration of pregnant women is necessarily distinguished according to the pregnant stage, so that to improve its clinical value and diagnostic accuracy.

**Keywords:** pregnant women; serum; cystatin C(Cys C); reference interval

妊娠是一个特殊的生理过程。在这个过程中, 体内的许多物质代谢与正常人有所不同, 甚至变化很大, 致使其体内浓度与非妊娠时显著不同, 如血红蛋白、红细胞、清蛋白等因为血浆增多和消耗增加而较非妊娠期低, 而白细胞及某些凝血因子和 D 二聚体则随妊娠时间而增高, 尤其是 ALP, AFP, HCG 等升高更明显<sup>[1,2]</sup>。所以, 为了方便临床医生和患者较好解读检测结果, 有必要区分妊娠与非妊娠期参考区间。本研究探讨常用的肾功能检测项目之一的半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)在妊娠不同时期的水平以及与非妊娠期比较。旨在探讨妊娠各期血清 Cys C 参考范围, 以利于提高其临床应用价值和诊断的正确性。

### 1 材料与方法

1.1 研究对象 受检对象为 2012 年 8 月~2013 年 2 月在深圳市宝安区石岩人民医院产科进行孕

检和生产的 249 例妇女, 以及石岩街道健康体检妇女 200 例, 年龄均在 20~35 岁之间, 排除心脏病、肾病和肝脏病史。所有标本均要求早晨 8~10 h 空腹采集静脉血 2~3 ml, 采集后 2 h 内检测完毕。孕 12 周内为早孕, 12 周~28 周为中孕, 晚孕为 28 周至生产。

1.2 仪器与试剂 德国奥林巴斯 AU640 全自动生化分析仪; 上海利德曼 Cys C 试剂盒, 标准液为原装配套试剂, 标准液可溯源至国家级标准物质。

1.3 研究方法 样本测定前先对仪器进行定标, 根据美国临床实验室标准化委员会(NCCLS) EP15-A 指导文件, 对检测系统的批内精密度、总精密度、准确性进行验证。

1.4 统计学分析 计算各组所有测定值的均数( $\bar{x}$ )和标准差( $s$ ), 排除  $\bar{x}\pm 3s$  之外的数据, 对  $\bar{x}\pm 3s$  之内数据绘制频数分布图, 了解数据分布特性。确

\* 作者简介: 黄金文(1975—), 男, 硕士, 副主任技师, 主要从事生物化学及分子生物学检验, Tel: 18138851543, E-mail: jinwenh567@sina.com.cn.

定第 2.5 百分位数和第 97.5 百分位数为参考限, 以此确定参考区间。早、中、晚孕各组 Cys C 参考范围与对照组统计学分析采用新复极差法(Duncan 法)  $q'$  检验。

## 2 结果

2.1 精密度试验结果 选择高、低两个水平的样本, 每个水平的样本每天测定 4 次, 连续 5 天。根据结果统计批内标准差( $s$ )和变异系数(CV), 总标准差和总变异系数。结果批内精密度  $CV < 2.0\%$ , 总精密  $CV < 5.0\%$ , 均能满足国家临床实验室标准化要求。

2.2 准确度验证结果 见表 1。选择基质成分与检测样本相近高、低两水平国家级 Cys C 标准物质, 与样本一起平行测定 3 次, 取其均值与标准物给定的值计算偏倚。结果表明, 其偏倚符合国家标准化委员会的要求, 检测系统检测结果是准确可靠的。

2.3 参考范围统计结果 对符合要求的结果进行统计分析, 各组 CysC 测定值呈正态分布, 各组数据的第 2.5 百分位和第 97.5 百分位数, 相应 95% 参考区间。

表 1 参考范围统计结果

组别	$n$	$\bar{x}$ (mg/L)	$s$ (mg/L)	第 2.5 百分位数	第 97.5 百分位数	95% 参考区间	$q'/q$	$P/P^\#$
对照组	200	0.56	0.032	0.46	0.95	0.46~0.95	-/5.346	-/ <0.05
早孕	249	0.58	0.039	0.45	0.85	0.45~0.85	2.565/6.070	>0.05/<0.05
中孕	249	0.62	0.040	0.52	0.90	0.52~0.90	2.246/5.766	>0.05/<0.05
晚孕	249	0.90	0.045	0.75	1.48	0.75~1.48	6.078/-	<0.05/-
产后 6 天	249	0.59	0.051	0.52	0.88	0.50~1.03	1.981/6.055	>0.05/<0.05

注: 相对于对照组, 早孕、中孕组 Cys C 均值差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 而晚孕组 Cys C 均值明显高于对照组, 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。相对于晚孕组, 对照组、早孕、中孕组 Cys C 均值差异有统计学意义,  $^\# P < 0.05$ 。

3 讨论 半胱氨酸蛋白酶抑制物 C(Cystatin C, Cys C) 是一种低分子量的非糖基化的碱性蛋白质。人体血中 Cys C 生成速度恒定, 不受年龄、肌肉量、代谢水平的影响, 又因其能自由通过肾小球滤过膜, 不被肾小管重吸收和分泌, 是目前认为反映肾小球滤过功能较理想的指标, 已广泛用于临床监测肾功能损害情况, 特别是对于发现高血压、糖尿病、肾移植病人等<sup>[3,4]</sup> 出现早期肾功能损害非常有价值。至于 Cys C 受妊娠因素的影响还鲜见报道, 本研究对 249 例正常孕妇, 分别于妊娠的早、中、晚妊娠期监测其血清中 Cys C 水平, 同时检测 200 例正常非孕妇。

研究结果显示, 早孕、中孕 Cys C 水平均在 0.50~1.00 mg/L 之间, 三组之间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 这与试剂商提供的参考区间基本一致。但晚孕期 Cys C 水平 95% 参考区间为 0.75~1.48 mg/L, 均值达 0.90 mg/L, 明显高于其他三组, 其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。而分娩后 6 天, Cys C 水平又恢复到非妊娠期水平, 与对照组比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。对照组、早孕、中孕及产后 6 天与晚孕比较, 明显低于晚孕组, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

如果按照正常人参考范围来分析, 那么大多数妊娠晚期孕妇 Cys C 水平超过参考上限, 这会给临床医生提供一个这些孕妇肾功能受损或不全的信号, 也可能致使许多患者和其家属的紧张。那么这

些孕妇是否是真的肾功能有问题呢? 肾功能损害程度如何呢?

血清中 Cys C 的浓度既受肾小球滤过膜结构完整性影响, 又受有效肾血流量影响, 还受尿道内压力的影响。到妊娠晚期, 胎儿体积较大, 子宫膨胀, 由于子宫和膀胱的毗邻关系, 使得尿道压力增大而使有效滤过压减小, 从而使尿量相对减少, 而使通过肾小球滤过的 Cys C 减少, 使得血清中的 Cys C 浓度增高。另外, 有报道<sup>[5,6]</sup> 表明, 新生儿血清 Cys C 浓度达到 1.09~2.59 mg/L, 明显高于成人的 0.50~1.00 mg/L, 所以可以推测胎儿体内的 Cys C 水平可能会更高, 这也会使得孕妇血浆中 Cys C 水平明显升高。这些因素引起的升高可以被认为是生理性的升高, 只是暂时的, 对孕妇的生命可能不构成威胁。本研究结果显示, 产后一个星期, 产妇体内 Cys C 水平和对照组无明显差异, 这说明, 当妊娠期结束孕妇 Cys C 水平会自然恢复到妊娠前期水平。那么, 是不是所有的孕妇高水平 Cys C 都可被视为正常生理现象而不做处理呢? 显然不是的, 许多孕妇在妊娠前可能会有慢性病如糖尿病、肾炎等, 妊娠过程可能加重或诱发肾功能不全, 所以很有必要区分生理和病理引起的 Cys C 水平升高。本研究通过对 249 例孕妇血清 Cys C 的检测得出妊娠不同时期的 95% 参考范围以供同行参考。

目前可以通过测定内源和外源性物质血清和

尿中水平以评估肾脏滤过功能,因为外源性物质操作复杂,常做的肾功能评价试验有血清 Cr, BUN, UA, Cys C 及 Ccr 等。因为各物质排出体外的过程及肾小管重吸收和分泌存在差异以及膳食的影响,所以各个评价试验应用价值不尽相同。BUN 和 UA 受肾小管分泌及膳食影响较大, Cr 受年龄、性别、人种及肌肉量影响,而 Ccr 则需准确留取 24 h 尿液给实际操作带来不便。目前认为肾功能早期损害评价较敏感指标主要为 Ccr 和 Cys C,  $\alpha_1$ -微球蛋白和尿微量清蛋白(mAlb)等<sup>[7,8]</sup>。目前许多国内外学者<sup>[9,10]</sup>针对慢性肾病还提出几种关于肾功能评估的校准公式以期更准确地评估肾脏的功能。可见要能敏感且准确地反映肾脏滤过功能并不是一件容易的事。至于孕妇这个特殊的群体,要能准确反映其肾脏滤过功能,恐怕通过某个单一指标难以实现,所以有必要探索其联合检测模式或经验校正公式,这是今后要研究的问题。

#### 参考文献:

- [1] 刘爱兵,李玲,李红梅,等.北京地区健康人血浆胱抑素 C 水平及参考范围[J].现代检验医学杂志,2009,24(2):116-118.  
Liu AB, Li L, Li HM, et al. Plasma Cystatin C level and its reference interval in healthy volunteers in Beijing[J]. Journal of Modern Laboratory, 2009, 24(2): 116-118.
- [2] 周新,府伟灵.生物化学与生物化学检验[M].4版.北京:人民卫生出版社,1989:387-403.  
Zhou X, Fu WL. Biochemistry and Biochemistry Laboratory Medicine [M]. 4th Ed. Beijing: People's Health Publish Press, 1989: 387-403.
- [3] 赵建军,朱武.血清胱抑素 C、同型半胱氨酸及尿微量清蛋白/肌酐比值在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].现代检验医学杂志,2014,29(2):117-120.  
Zhao JJ, Zhu W. Application of serum Cystatin C, Homocysteine, the ratio between microalbuminuria and creatinine in the early diagnosis of the diabetic nephrosis[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(2): 117-120.
- [4] 李海霞,张春丽,徐国宾,等.健康人群血清半胱氨酸蛋白酶抑制 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过功能的比较研究[J].中华检验医学杂志,2006,29(11):970-974.  
Li HX, Zhang CL, Xu GB, et al. Reference values of serum Cystatin C and creatinine in healthy volunteers, and comparison of their evaluation of glomerular filtration function in chronic renal patients[J]. Chin J Lab Med, 2006, 29(11): 970-974.
- [5] 王艳,宋文琪,任娜,等.北京地区儿童肾功能生化项目参考区间调查[J].现代检验医学杂志,2013,28(6):26-28,31.  
Wang Y, Song WQ, Ren N, et al. Investigation of reference intervals of kidney clinical biochemistry tests for healthy children in Beijing[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(6): 26-28, 31.
- [6] 张兴锋,徐文波,代艳娟,等.玉溪市儿童血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 参考区间的建立[J].检验医学,2014,29(10):1049-1052.  
Zhang XF, Xu WB, Dai YJ, et al. The establishment of reference interval of serum Cystatin C of children in Yuxi City[J]. Lab Med, 2014, 29(10): 1049-1052.
- [7] Heiduk M, Páge I, Kliem C, et al. Pediatric reference intervals determined in ambulatory and hospitalized children and juveniles[J]. Clin Chim Acta, 2009, 406(1/2):156-161.
- [8] 张志明,张蓬杰.血肌酐、胱抑素 C、简化 MDRD 和 Le Bricon 公式在评估肾移植术后肾功能中的作用[J].现代检验医学杂志,2014,29(5):97-99,103.  
Zhang ZM, Zhang PJ. Role of serum creatinine, Cystatin C, Abbreviated MDRD and Le Bricon formula in the evaluation of renal function after renal transplantation[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(5): 97-99, 103.
- [9] 武冬娜,张文杰,唐招平,等.血清 Cys C 和 24 h 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 Cystatin C and 24h urine microalbumin in early gestational diabetes kidney disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2015, 30(2): 139-141.
- [10] Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2006, 145(4):247-254.  
Yu QP, Yang HW, Ye XW, et al. Clinical significance of early combined detection of platelet membrane glycoprotein and platelet parameters in patients with sepsis[J]. Journal Internal Intensive Medicine, 2015, 21(5):363-364,368.

收稿日期:2015-04-05 修回日期:2016-05-11

(上接 132 页)

Wang J. Efficacy and safety of Escitalopram in the treatment of depression: a double-blind randomized active-drug controlled trial[J]. Guide of China Medicine, 2016, 14(2):16-17.

- [5] 喻秋平,杨蕙文,叶兴文,等.早期联合检测血小板膜糖蛋白及血小板参数对脓毒症患者的临床意义[J].

收稿日期:2016-03-31 修回日期:2016-07-01