

原发性肝癌腹水患者肾功能早期损害标志物的评价及意义

钟文洲¹, 郑秀芳¹, 李春芸²(海口市人民医院消化内科¹、检验科², 海南 海口 570208)

【摘要】 目的 探讨原发性肝癌腹水患者肾功能早期损害标志物的评价及意义。方法 选择我院收治的 150 例原发性肝癌患者, 根据是否并发腹水分成肝癌组 53 例, 肝癌腹水组 97 例, 同期健康体检者 38 例作为正常对照组, 检测静脉血和尿标本中的肾功能标志物。结果 肝癌腹水组和肝癌组血清 Cys C、IgG、mAlb、 α_1 -M、 β_2 -MG 及 SCr 水平均明显高于对照组($P < 0.05$); 肝癌腹水组血清 Cys C、IgG、mAlb、 α_1 -M 及 SCr 水平均明显高于肝癌组($P < 0.05$); 肝癌组和肝癌腹水组 Child-Pugh 等级为 B、C 级的血清 Cys C、IgG、mAlb、 α_1 -M 及 β_2 -MG 水平均明显高于 A 级($P < 0.05$); 肝癌腹水组 Child-Pugh 等级为 C 级的血清 Cys C、IgG、mAlb、 α_1 -M、 β_2 -MG、SCr 及 Urea 水平均明显高于 B 级($P < 0.05$)。结论 血清 Cys C、IgG、mAlb、 α_1 -M 及 β_2 -MG 水平随着肝癌患者病情进展和肾功能损害而升高, 比传统的血清 SCr、Urea 更敏感地反映肝癌腹水患者肾功能早期损害。

【关键词】 原发性肝癌; 肾功能; 标志物

【中图分类号】 R735.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2014)05-0682-03

Evaluation and significance of early markers of renal function damage in primary liver cancer patients with ascites. ZHONG Wen-zhou¹, ZHENG Xiu-fang¹, LI Chun-yun². Department of Gastroenterology¹, Department of Clinical Laboratory², People's Hospital of Haikou City, Haikou 570208, Hainan, CHINA

【Abstract】 Objective To investigate the evaluation and significance of early markers of renal function damage in primary liver cancer patients with ascites. **Methods** One hundred and fifty patients with primary liver cancer in our hospital were selected, and divided into liver cancer group ($n=53$) and liver cancer ascites group ($n=97$) according to whether they were complicated with ascites. Thirty-eight healthy individuals over the same period were selected as the control group. Markers of renal function in blood and urine specimens were tested. **Results** The levels of Cys C, IgG, mAlb, α_1 -M, β_2 -MG and SCr in liver cancer group and liver cancer ascites group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$); the levels of Cys C, IgG, mAlb, α_1 -M and SCr in liver cancer ascites group were significantly higher than liver cancer group ($P < 0.05$); Cys C, IgG, mAlb, α_1 -M and β_2 -MG in liver cancer group and liver cancer ascites group of Child-Pugh B, C were significantly higher than Child-Pugh A ($P < 0.05$); Cys C, IgG, mAlb, α_1 -M, β_2 -MG, SCr and Urea in liver cancer ascites group of Child-Pugh C were significantly higher than Child-Pugh B ($P < 0.05$). **Conclusion** Cys C, IgG, mAlb, α_1 -M and β_2 -MG levels increase with the progression of liver cancer and renal dysfunction, which are more sensitive to reflect the renal function damage in primary liver cancer patients with ascites than the traditional serum SCr, Urea.

【Key words】 Primary liver cancer; Renal function; Markers

原发性肝癌是常见恶性肿瘤之一, 具有恶性程度高、治疗困难、发展迅速、病死率高的特点, 目前发病率位列所有肿瘤的第五位, 死亡率为第三位^[1-3]。肝癌患者并发腹水多显示病情凶险, 控制困难, 患者的生存质量受到严重影响, 预后差。随着腹水的逐渐增多, 患者的腹胀明显且痛苦增加, 肾功能也会受到损害^[4]。早期发现原发性肝癌患者肾功能损伤是早期治疗、改善预后的重要措施。本研究为了对肾功能早期损害标志物进行分析, 选择我院 2009 年 7 月至 2013 年 4 月间收治的 150 例原发性肝癌腹水患者作为研究对象, 现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择我院收治的 150 例原发性

肝癌患者作为研究对象, 患者符合中国抗癌协会肝癌专业委员会制定的临床诊断和分期标准^[5], 经影像学检查明确发现肝内实质性占位病变, 排除继发性肝癌。根据是否并发腹水分成两组, 肝癌组 53 例, 男性 39 例, 女性 14 例, 年龄 30~69 岁, 患者肝功能按照 Child-Pugh 标准分级: A 级 16 例, B 级 23 例, C 级 14 例。肝癌腹水组 97 例, 男性 63 例, 女性 34 例, 年龄 31~68 岁, Child-Pugh 分级: A 级 28 例, B 级 36 例, C 级 33 例。选择我院体检中心同期健康体检者 38 例作为正常对照组, 男性 20 例, 女性 18 例, 年龄 27~68 岁, 经体检、CT、B 超等检查确定均无肝肾功能异常。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 抽取患者清晨空腹静脉血,

分别检测凝血功能、肝肾功能以及血清胱抑素 C (Cys C)。采集首次晨尿作为尿标本,离心后取上清液待测。

1.2.2 标志物检测 采用日立 7600-020 全自动生化分析仪检测血清 Cys C、尿素(Urea)、肌酐(SCr), Cys C 应用乳胶增强免疫透射比浊法测定,试剂购自北京利德曼生化股份有限公司,Urea 和 SCr 均采用酶法测定,试剂购自上海申能德赛诊断技术有限公司。采用西门子 BN-Pro 特定蛋白仪测定尿 IgG、尿 α_1 微球蛋白(α_1 -M)、尿微量白蛋白(mAlb)和 β_2 微球蛋白(β_2 -MG),应用免疫散射比浊法,使用配套试剂。

1.3 标志物参考范围 血清 Cys C 参考范围:男 0.63~1.25 mg/L,女 0.54~1.15 mg/L; SCr 参考范围:20~130 μ mol/L; Urea 参考范围:2.0~8.3 mmol/L; 尿 mAlb 参考范围:0~25 mg/L; β_2 -MG 参考范围:0~0.3 mg/L; IgG 参考范围:0.6~1.6 mg/L; α_1 -M 参考范围:0~12 mg/L。高于上限者诊断为肾损害,低于或等于上限者诊断为正常。

1.4 统计学方法 全部数据均应用 SPSS16.0 统计分析软件进行处理,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者血清 Cys C、IgG、mAlb、 α_1 -M 水平比较 肝癌腹水组和肝癌组患者血清 Cys C、IgG、mAlb 及 α_1 -M 水平均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);肝癌腹水组血清 Cys C、IgG、mAlb 及 α_1 -M 水平均明显高于肝癌组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 三组患者血清 cys C、IgG、mAlb 及 α_1 -M 水平比较($\bar{x}\pm s$, mg/L)

组别	例数	Cys C	IgG	mAlb	α_1 -M
肝癌组	53	1.23 \pm 0.26 ^a	1.17 \pm 0.27 ^a	19.52 \pm 7.31 ^a	1.40 \pm 0.63 ^a
肝癌腹水组	97	1.41 \pm 0.43 ^{ab}	1.57 \pm 0.30 ^{ab}	27.35 \pm 11.22 ^{ab}	1.66 \pm 0.56 ^{ab}
对照组	38	0.83 \pm 0.15	0.47 \pm 0.20	11.13 \pm 2.51	1.15 \pm 0.61

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与肝癌组比较,^b $P<0.05$ 。

2.2 三组患者 β_2 -MG、SCr 及 Urea 水平比较 肝癌腹水组和肝癌组 β_2 -MG、SCr 水平均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);肝癌腹水组 Urea 水平均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);肝癌腹水组血清 SCr 水平均明显高于肝癌组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 2 三组患者 β_2 -MG、SCr 及 Urea 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	β_2 -MG (mg/L)	SCr (μ mol/L)	Urea (mmol/L)
肝癌组	53	0.25 \pm 0.08 ^a	79.1 \pm 16.2 ^a	5.88 \pm 0.95
肝癌腹水组	97	0.31 \pm 0.08 ^a	86.7 \pm 29.3 ^{ab}	6.23 \pm 1.91 ^a
对照组	38	0.13 \pm 0.04	69.4 \pm 13.9	5.31 \pm 1.12

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与肝癌组比较,^b $P<0.05$ 。

2.3 肝癌组、肝癌腹水组不同 Child-Pugh 等级血清 Cys C、IgG、mAlb 及 α_1 -M 水平比较 肝癌组 Child-Pugh 等级为 B、C 级的血清 Cys C、IgG、mAlb 及 α_1 -M 水平均明显高于 A 级,差异具有统计学意义($P<0.05$);肝癌组 Child-Pugh 等级为 C 级的 IgG 水平均明显高于 B 级,差异具有统计学意义($P<0.05$)。肝癌腹水组 Child-Pugh 等级为 B、C 级的血清 Cys C、IgG、mAlb 及 α_1 -M 水平均明显高于 A 级,差异具有统计学意义($P<0.05$);肝癌腹水组 Child-Pugh 等级为 C 级的血清 Cys C、IgG、mAlb 及 α_1 -M 水平均明显高于 B 级,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 3 肝癌组、肝癌腹水组不同 Child-Pugh 等级血清 cys C、IgG、mAlb 及 α_1 -M 水平比较($\bar{x}\pm s$, mg/L)

组别	例数	Cys C	IgG	mAlb	α_1 -M
肝癌组					
A 级	16	1.04 \pm 0.20	0.96 \pm 0.19	15.3 \pm 5.2	1.13 \pm 0.51
B 级	23	1.21 \pm 0.17 ^a	1.28 \pm 0.25 ^a	21.4 \pm 7.1 ^a	1.41 \pm 0.58 ^a
C 级	14	1.35 \pm 0.09 ^a	1.52 \pm 0.22 ^{ab}	22.1 \pm 7.3 ^a	1.59 \pm 0.62 ^a
肝癌腹水组					
A 级	28	1.08 \pm 0.10	1.01 \pm 0.22	13.2 \pm 3.5	1.18 \pm 0.61
B 级	36	1.31 \pm 0.15 ^a	1.49 \pm 0.26 ^a	21.3 \pm 10.3 ^a	1.46 \pm 0.63 ^a
C 级	33	1.65 \pm 0.53 ^{ab}	1.71 \pm 0.19 ^{ab}	40.2 \pm 25.6 ^{ab}	1.82 \pm 0.58 ^{ab}

注:与同组 A 级比较,^a $P<0.05$;与同组 B 级比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 肝癌组、肝癌腹水组不同 Child-Pugh 等级血清 β_2 -MG、SCr 及 Urea 水平比较 肝癌组和肝癌腹水组 Child-Pugh 等级为 C 级的血清 SCr、Urea 水平均明显高于 A、B 级,差异具有统计学意义($P<0.05$);肝癌组和肝癌腹水组 Child-Pugh 等级为 B、C 级的 β_2 -MG 水平明显高于 A 级,肝癌腹水组 Child-Pugh 等级为 C 级的 β_2 -MG 水平明显高于 B 级,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 肝癌组、肝癌腹水组不同 Child-Pugh 等级血清 β_2 -MG、SCr 及 Urea 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	β_2 -MG (mg/L)	SCr (μ mol/L)	Urea (mmol/L)
肝癌组				
A 级	16	0.18 \pm 0.12	72.5 \pm 10.3	5.36 \pm 0.88
B 级	23	0.28 \pm 0.11 ^a	73.6 \pm 11.8	5.93 \pm 0.84
C 级	14	0.37 \pm 0.08 ^a	91.7 \pm 16.2 ^{ab}	6.41 \pm 0.85 ^{ab}
肝癌腹水组				
A 级	28	0.17 \pm 0.06	76.2 \pm 10.3	5.51 \pm 0.71
B 级	36	0.29 \pm 0.13 ^a	77.6 \pm 12.6	5.88 \pm 1.03
C 级	33	0.41 \pm 0.15 ^{ab}	99.3 \pm 39.2 ^{ab}	7.11 \pm 2.52 ^{ab}

注:与同组 A 级比较,^a $P<0.05$;与同组 B 级比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

原发性肝癌并发腹水的主要原因是腹膜或腹膜腔内有肿瘤转移种植,癌组织浸润,肝淋巴液代偿性生成增多,从而引起糜烂出血。肝癌还会引起蛋白合成障碍,造成低蛋白血症加重腹水的形成。门静脉癌

栓形成和门静脉高压也会造成大量腹水的形成^[6]。肝癌腹水患者容易出现肝肾综合征,如果不及时采取措施会导致病情迅速恶化。在早期及时准确检测肾功能损伤情况,有助于延缓肾功能损伤进程。由于肾脏强大的代偿能力和储备能力,作为肾功能检测指标的 SCr、Urea 在多数肾脏损伤初期可维持在正常水平。

Cys C 作为肾小管重吸收功能的指标,能够用于诊断不同年龄、不同病因、不同程度的肾损伤。Cys C 可自由通过肾小球滤过,几乎全部在近曲小管中被降解和吸收,不会重新回到血液中,而且肾小管也不会分泌^[7]。合成不会受到急性反应和肌肉量等因素的影响,其产生即便是在炎症状态下也不会发生改变。Dajak 等^[8]报道 Cys C 拥有比 SCr 和内生肌酐清除率(Ccr)更高的特异性和敏感性,是反映肾功能损害的非常好的指标。本研究肝癌腹水组和肝癌组的血清 Cys C、SCr 水平均明显高于正常对照组,肝癌腹水组的血清 Cys C、SCr 水平均明显高于肝癌组,此时 Cys C 与 SCr 的敏感性相近,而在肝癌腹水组不同 Child-Pugh 等级时,血清 Cys C 水平变化明显,说明 Cys C 的敏感性更高。 β_2 -MG 主要由淋巴细胞产生,肝脏合成,其在人体内的生成和释放速度是非常恒定的,肾小球滤过膜可自由通过。mAlb 是中分子量蛋白质,属于早期肾小球损伤标志物,尿中水平明显增加提示肾小球滤过膜屏障受损。高勇等^[9]报道肝硬化、原发性肝癌组 mAlb、Cys C、 β_2 -MG 水平均高于慢性肝病组合正常对照组,肝硬化、原发性肝癌组 Child-Pugh 等级为 B、C 级的 mAlb、Cys C 水平明显高于 A 级,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。本研究肝癌腹水组 mAlb 水平最高,与肝癌组和正常对照组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),肝癌组 Child-Pugh 等级为 B、C 级的 mAlb 水平与 A 级比较差异具有统计学意义,肝癌腹水组 Child-Pugh 各级水平差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

尿 α_1 -M 是肾小管标志性蛋白,可作为肾功能早期损害的敏感性指标,可以反映肾小管的损伤程度,其含量在尿中升高可作为肾近曲小管受损的提示。肾小球基底膜滤过屏障缺陷或损害可造成尿 IgG 和尿 α_1 -M 升高,尿 IgG 和尿 α_1 -M 可提示滤过膜电荷选择性损伤,从而反映肾小球的损伤程度^[10]。刘红等^[11]研究发现各种肾病病例组患者尿液中 α_1 -M、 β_2 -MG、Cys C 的测定含量明显高于正常对照组,两组之间的差异程度由高到低分别为 Cys C、 α_1 -M、 β_2 -MG。王维俊等^[12]报道尿 IgG、 α_1 -M 和 mAlb 水平随着高血压疾病患者妊娠进展逐渐升高,敏感、确切的反映了患者的肾功能早期损害。本研究 IgG、 α_1 -M 水平在肝癌组、肝癌腹水组和正常对照组三组之间两两比较,其

水平差异均有统计学意义。在肝癌组、肝癌腹水组不同 Child-Pugh 等级, α_1 -M 水平变化差异也有统计学意义。 β_2 -MG 的重吸收在肾近曲小管轻微受损时下降,肾小球滤过率降低,从而使血清 β_2 -MG 增高。邱梅婷^[13]报道肿瘤化疗前后 β_2 -MG、Cys C 水平差异有统计学意义,在恶性肿瘤患者中的阳性率分别为 41.33% 和 48.93%,认为 β_2 -MG、Cys C 水平是评价肿瘤患者化疗早期肾损害的可靠、敏感指标。本研究肝癌腹水组和肝癌组的 β_2 -MG 水平均明显高于对照组,在肝癌组和肝癌腹水组 Child-Pugh 等级为 B、C 级的水平明显高于 A 级,敏感性低于 Cys C。

综上所述,血清 Cys C、IgG、mAlb、 α_1 -M 及 β_2 -MG 水平随着肝癌患者病情进展和肾功能损害而升高,比传统的血清 SCr、Urea 更敏感地反映肝癌腹水患者肾功能早期损害,对于肾功能衰竭的防治中具有重要意义。

参考文献

- [1] Denery JR, Nunes AAK, Hixon MS, et al. Metabolomics-Based Discovery of Diagnostic Biomarkers for Onchocerciasis [J]. PLoS Negl Trop Dis, 2010, 4 (10): 834.
- [2] 王秀丽, 陈红梅. 应用血清胱抑素 C 检测乙型肝炎肝硬化肾功能损害[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2010, 24(4): 298-300.
- [3] Matsuoka H, Ando K, Ueshima K, et al. Design and rationale of the study of assessment for kidney function by urinary microalbumin in randomized (SAKURA) trial [J]. Clin Exp Hypertens, 2011, 33 (7): 455-462.
- [4] Shima Y, Nishimaki S, Nakajima M, et al. Urinary beta-2-microglobulin as an alternative marker for fetal inflammatory response and development of bronchopulmonary dysplasia in premature infants [J]. J Perinatol, 2011, 31(5): 330-334.
- [5] 中国抗癌协会肝癌专业委员会. 原发性肝癌的临床诊断与分期标准[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 324.
- [6] 盛军, 杨新玲, 陈启. 尿微量蛋白检测在重症患者早期肾功能损害中的意义[J]. 淮海医药, 2012, 30 (3): 247-248.
- [7] 王坤, 房萌, 赵琳, 等. 肝硬化及 PLC 患者血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 水平的改变及其意义[J]. 检验医学, 2012, 27(2): 118-121.
- [8] Dajak M, Ignjatovic S, Stojimirovic B, et al. Evaluation of renal damage by urinary beta-trace protein in patients with chronic kidney disease [J]. Clin Lab, 2011, 57(1-2): 29-36.
- [9] 高勇, 张峰, 李团团, 等. 血清 Cys C 尿 mAlb 和尿 β_2 -MG 联合检测在肝硬化及原发性肝癌早期肾功能损伤中的应用价值[J]. 安徽医学, 2013, 34(4): 484-487.
- [10] 陈红涛, 张红雨, 王亨莉, 等. 血清胱抑素 C、尿微量白蛋白和尿 β_2 -MG 联合检测在肝硬化早期肾损害中的应用价值[J]. 公共卫生与预防医学, 2010, 21(2): 95-96.
- [11] 刘红, 热孜万, 岳华, 等. 尿液 Cystatin C 检测对评价肾小管功能的诊断价值及临床意义[J]. 海南医学, 2011, 22(7): 114-117.
- [12] 王维俊, 陆薇, 刘亚琼, 等. 血尿多项指标测定在妊娠期高血压疾病早期肾功能损害中的应用价值[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27 (19): 3034-3035.
- [13] 邱梅婷. 血清胱抑素 C、 β_2 -微球蛋白、视黄醇结合蛋白对恶性肿瘤患者化疗早期肾损害的意义[J]. 海南医学, 2011, 22(16): 101-102.

(收稿日期: 2013-08-21)