

Cys C、 β_2 -MG、RBP、MAU 在肿瘤患者化疗后早期肾损伤中的临床意义

喻 靛,张 煜,卢仁泉,郭 林

(复旦大学附属肿瘤医院/复旦大学上海医学院肿瘤学系,上海 200032)

摘 要:[目的] 探讨恶性肿瘤患者化疗后早期肾损伤敏感指标的临床应用。[方法] 分别检测恶性肿瘤患者化疗前及化疗后血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C (cystatin C,Cys C)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、视黄醇结合蛋白(retinol binding protein,RBP)、肌酐(CRE)、尿素氮(BUN)以及尿微量白蛋白(microalbuminuria,MAU)、尿肌酐(Cr)水平。[结果] 血 Cys C 在第 2 次化疗后明显升高($P<0.05$),血 β_2 -MG、RBP、BUN、CRE 及 MAU/Cr 值在患者 2 次化疗后均无显著变化($P>0.05$)。第 2 次化疗后,血 Cys C 单独检测阳性率为 20%,联合血 β_2 -MG 检测阳性率为 40%。按化疗方案分组,含顺铂(DDP)组血 Cys C 在第 2 次化疗后明显升高($P<0.05$),而非 DDP 组 2 次化疗后均无明显变化($P>0.05$)。[结论] 血 Cys C 在诊断化疗后肾脏早期损伤时优于常规肾功能指标,尤其适用于化疗方案含 DDP 患者早期肾损伤的监测。

关键词:化疗;肾损伤;半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; β_2 -微球蛋白;视黄醇结合蛋白;尿微量白蛋白;顺铂

中图分类号:R730.43 文献标识码:A 文章编号:1004-0242(2015)04-0340-04

doi:10.11735/j.issn.1004-0242.2015.04.A018

The Diagnostic Significance of Cystatin C, β_2 -microglobulin, Retinol Binding Protein and Microalbuminuria in Detection of Early Renal Damage in Chemotherapy for Patients with Cancer

YU Liang,ZHANG Yu,LU Ren-quan,et al.

(Fudan University Shanghai Cancer Center;Department of Oncology,Shanghai Medical College,Fudan University,Shanghai 200032,China)

Abstract:[Purpose] To investigate the application of markers of renal function damage in cancer patients after chemotherapy. [Methods] Serum level of Cystatin C (Cys C), β_2 -microglobulin (β_2 -MG), retinol binding protein(RBP),blood Urea (BUN),Creatinine (CRE) and Microalbuminuria(MAU) were detected in patients with cancer at baseline and several days after chemotherapy respectively. [Results] Serum level of Cys C increased significantly after the second cycle of chemotherapy ($P<0.05$). The levels of β_2 -MG,RBP,MAU,BUN and CRE had no significant differences after two cycles of chemotherapy($P>0.05$). After the second cycle of chemotherapy,the positive rate of Cys C was 20%, but it of combined determination of Cys C and β_2 -MG was 40%. Grouped by chemotherapy,the level of Cys C increased significantly after the second cycle of chemotherapy in cancer patients received cisplatin (DDP)-containing protocols ($P<0.05$),but no significant differences for those receiving non-cisplatin-containing ones($P>0.05$). [Conclusions] Detecting the levels of Cys C has a higher valuation in early diagnosing renal function damage. Especially,it is appropriate for cancer patients treated with combined chemotherapy with DDP.

Key words:chemotherapy;renal function damage;cystatin C; β_2 -microglobulin;retinol binding protein;microalbuminuria;cisplatin

目前临床上用于治疗肿瘤的手段有手术、放射

治疗和化学治疗等。化疗可杀死肿瘤细胞而使肿瘤缩小或消失,防止复发及转移。但是,化疗药物不仅对肿瘤细胞有杀伤作用,对人体正常细胞也有一定

收稿日期:2014-03-23;修回日期:2014-06-15

通讯作者:郭林,E-mail:guolin500@hotmail.com

的破坏性。化疗药物使用后,肾脏排泄是其唯一的代谢途径,因此化疗的剂量限制性毒性之一是肾功能损害。所以,临床使用化疗药物后需要监测肾功能,判断药物对肾脏的损伤程度,从而为临床及时评价及调整化疗方案提供依据。

目前较新的用于监测肾功能的指标有 Cys C、 β_2 -MG、RBP 及 MAU 等,它们均是反映肾小球滤过功能的理想指标,较常规的肾功能指标浓度增高早,更显著。

本研究通过监测肿瘤患者接受化疗后上述指标变化来判断化疗药物使用后对肾脏的影响情况,为临床提供更好的监测指标,同时为临床化疗方案的及时调整提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

复旦大学附属肿瘤医院 2012 年 1 月至 2013 年 12 月期间收治肿瘤患者 50 例,其中肠癌 20 例,卵巢癌 15 例,胃癌 10 例,乳腺癌 5 例,化疗方案含顺铂(DDP)者 15 例,患者年龄 11~60 岁,排除肾病、高血压、糖尿病及心脏疾病。

1.2 化疗方案

肠癌患者采用 FOLFOX 方案(奥沙利铂+5-Fu/CF)或XELOX 方案(奥沙利铂+希罗达);卵巢癌患者采用 TP 方案(紫杉醇+顺铂);胃癌患者采用 FOLFIRI 方案(CPT-11+CF+5-Fu)或 FOLFIRI+C225 方案;乳腺癌患者采用 CEF 方案(CTX+Epi-ADM+5-Fu)或入组 NX 临床试验组化疗(NVB 40mg, d_{1,8});所有患者化疗疗程均不少于 3 次。

化疗方案含顺铂(DDP)者为试验组(15 例),化疗方案不含顺铂(DDP)者为对照组(35 例)。

1.3 试剂和仪器

RBP 试剂由上海拜力生物科技有限公司提供;MAU 由 QuickRead 检测仪及配套试剂检测;Cys C、 β_2 -MG 及 BUN 试剂均由罗氏

诊断公司提供,CRE 试剂由德赛诊断系统(上海)有限公司提供,使用罗氏Modular 全自动生化分析仪。所有试剂严格按试剂说明书进行。

1.4 方法

分别收集患者化疗前(D0)、第 1 次化疗后第 14d 和第 2 次化疗后第 14d 的静脉血 5ml 及晨尿 10ml,其中血清检测 Cys C、 β_2 -MG、RBP、BUN 和 CRE;尿液检测 MAU 和 Cr。静脉血 2h 内以 3000 r/pm 离心 7min,分离血清 1~2ml,测定前置冰箱-30℃冰冻保存。尿液标本 1h 内以 1500 r/pm 离心 5min,测定前置冰箱 4℃冷藏保存。

1.5 判断标准

按试剂说明书标准:血 Cys C 值为 0.47~1.09mg/L。血 β_2 -MG 值为 0.9~3.1mmol/L。血 RBP 值 25~70mg/L。MAU/Cr 值<2.5mg/mmol 为正常;2.5~25mg/mmol 可疑异常,多为可逆性肾功能损伤;>25mg/mmol 为异常。

1.6 统计学处理

实验数据用中位数 M(四分位间距)表示,采用 SPSS19.0 软件包进行数据处理和统计学分析(中位数检验), $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

血 Cys C 浓度在第 2 次化疗结束后有明显升高($P<0.05$);而血 β_2 -MG 浓度、血 RBP 浓度、MAU/Cr 值、BUN 及 CRE 值在 2 个化疗疗程结束后均无明显变化($P>0.05$)。见 Table 1。

第 2 次化疗后,单独检测血 Cys C 超出正常范围者为 10 例,阳性率为 20%,血 Cys C 与血 β_2 -MG 联合检测超出正常范围者为 20 例,阳性率为 40%,

Table 1 Comparison of Cys C, RBP, β_2 -MG, MAU / Cr, BUN and CRE between pre-chemotherapy and post-chemotherapy

	D0	D14(1 st)		D14(2 nd)	
	[Medium(Q1;Q3)]	Medium(Q1;Q3)	P^*	Medium(Q1;Q3)	P^*
Cys C	0.80 (0.72;0.91)	0.94 (0.79;1.15)	1	0.95 (0.80;1.07)	0.026
β_2 -MG	1.65 (1.40;2.08)	1.70 (1.40;2.24)	0.655	1.79 (1.33;3.34)	0.655
RBP	45.00 (37.50;50.00)	48.00 (31.00;52.00)	0.285	40.00 (32.00;50.75)	0.593
MAU/Cr	1.46 (0.86;1.98)	1.63 (1.24;2.53)	0.593	1.74 (1.27;4.05)	0.285
BUN	4.20 (3.40;5.30)	4.15 (3.70;4.98)	0.689	4.39 (3.70;5.35)	0.548
CRE	62.00(53.25;74.00)	58.00 (51.25;69.00)	0.317	60.00 (51.25;69.75)	0.548

*: Compared with the D0

见 Table 2。

2 个化疗疗程结束后, 化疗方案含 DDP 组血 Cys C 浓度在第 2 次化疗后有明显升高($P<0.05$), 非 DDP 组血 Cys C 浓度与化疗前比较均无显著差异($P>0.05$), 见 Figure 1。

Table 2 Comparison of positive rate between single Cys C and combined of Cys C and β_2 -MG

Index	N	Positive cases	Positive rate(%)
Cys C	50	10	20
Cys C+ β_2 -MG	50	20	40

3 讨 论

胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C) 是一种低分子量的碱性非糖基化蛋白质, 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族的成员。肾脏是 Cys C 的主要分解代谢器官。由于 Cys C 的正电荷, 使其能自由地通过肾小球滤过, 几乎完全被肾小管重吸收, 并且在肾近曲小管代谢分解。各组织细胞持续产生的 Cys C 由肾小球滤过决定, 而不受性别、年龄、饮食和炎症等的影响。所以, Cys C 是肾小球滤过潜在的、理想的生物标志物。

吴娟等^[1]对 78 例恶性肿瘤患者化疗前后以及 52 例正常对照血清进行血清 Cys C、肌酐(CRE)测定, 结果表明, 肿瘤患者化疗后血清 Cys C 水平均明显高于对照组和化疗前($P<0.05$)。

肖憬等^[2]也对 32 例肺癌化疗患者进行血清 Cys

C 和 RBP 浓度两个周期化疗监测, 发现与化疗前和对照组相比浓度明显升高, 但第 2 周期与第 1 周期同期相比 Cys C 更敏感。

本研究通过检测 50 例癌症患者 2 个疗程化疗前后血 Cys C 浓度, 同时检测血 β_2 -MG、RBP、CRE、BUN 及 MAU/Cr 值。结果显示, 血 Cys C 浓度在第 2 次化疗结束后即有明显变化($P<0.05$), 这与 Borut 等^[3]研究一致。其他指标及常规肾功能指标在 2 次化疗结束后均无显著性变化($P>0.05$), 可见在肾脏急性病变较轻时, 血 Cys C 比常规肾功能指标更敏感^[4], 方法学指标评价 Cys C 各项指标(灵敏度、特异性、正确诊断指数、符合率、阴阳性预测值)均优于 CRE^[5], 甚至优于 β_2 -MG、RBP、MAU/Cr 值。

2 个化疗疗程后, 50 例患者中, 血 Cys C 浓度超出正常范围者 22 例, 血 β_2 -MG 浓度超出正常范围者 13 例, 其余指标均小于 10 例, 但 MAU/Cr 值可疑异常者有 13 例。可见血 β_2 -MG 及 MAU 两次化疗后与化疗前相比无明显升高, 但都有一定例数出现异常或可疑异常。肿瘤发生、发展是一个复杂过程, 本研究标本量有限, 监测化疗疗程不多, 各指标在同一肿瘤不同时期以及多次化疗后是否有区别, 还需进一步探讨。

Cys C 和 β_2 -MG 均可反映肾小球滤过率异常, β_2 -MG 也可反映肾小管重吸收功能损伤。若联合检测 β_2 -MG 和 Cys C 作为恶性肿瘤化疗的监测指标, 可以更早更快为临床化疗提供肾损伤的依据, 使肾损伤在早期得到控制和预防^[6]。本研究显示, 联合检

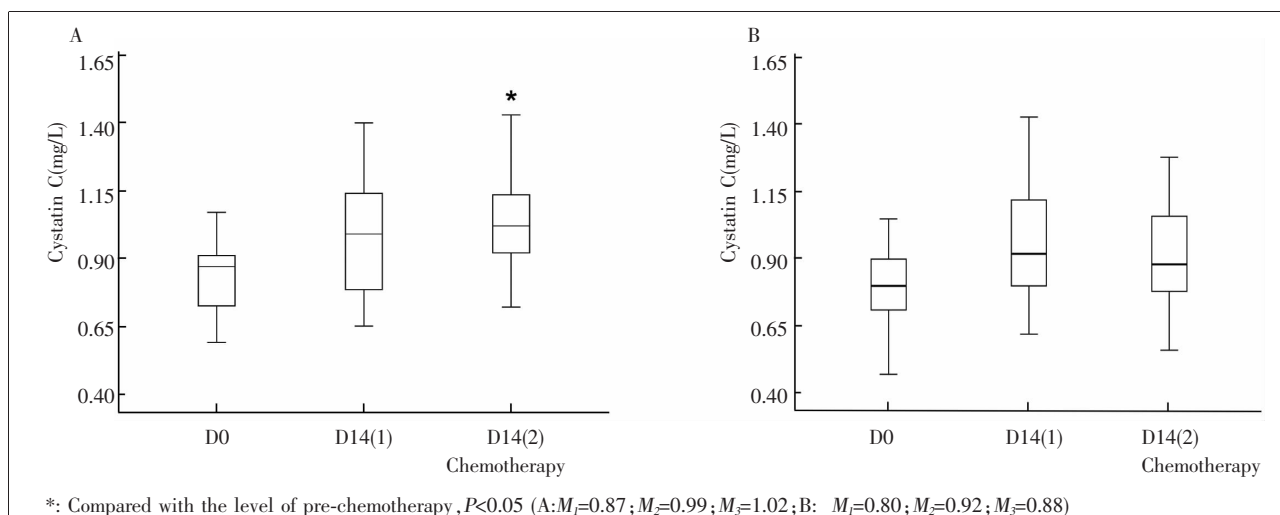


Figure 1 Comparison of Cys C between DDP and non-DDP protocols

测血 Cys C 与血 β_2 -MG 比单独检测血 Cys C 阳性率明显提高。

顺铂(DDP)是具有代表性的肾毒性化疗药物,重复用药可加剧肾毒性,易引起肾血管收缩和损害肾近曲小管等^[7]。目前,从恶性肿瘤的治疗趋势看,仍多以铂类为主的联合化疗,探讨脏器功能的早期变化,进而调整剂量和疗程有助于免疫功能和脏器功能的恢复,并提高患者的生存质量^[8]。

我们根据化疗方案将患者分为含 DDP 组和非 DDP 组,结果显示含 DDP 组血 Cys C 浓度在第 2 次化疗结束后有明显升高($P<0.05$),可见 Cys C 对顺铂引起的早期肾损害有一定提示作用。这与国内蔡讯等^[9]及蒋敏等^[10]已报道的一致。

目前,临床上常用的肾功能指标有 BUN 和 CRE,但敏感性不够,很容易引起化疗过度造成肾严重受损。监测 Cys C 可以与内生肌酐清除率(Ccr)一样监测化疗后患者早期肾功能损害的情况^[11]。Ccr 需留 24h 尿液,不易正确留取标本,且血尿同时检测,检测过程繁琐影响结果的可靠性,而 Cys C 只需抽血检测避免了以上缺点,方法简便,结果准确,能有助于指导临床调整药量,改变方案,尤其适用于含顺铂化疗方案患者。

参考文献:

- [1] Wu J,Zhou KW,Lei DS. Significance of cystatin to early estimation of kidney function damage for cancer patients during chemotherapy [J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine,2012,11(211):832-833.[吴娟,周凯伟,雷旦生. 胱抑素 C 对恶性肿瘤患者化疗过程中评价早期肾功能损伤的临床意义 [J]. 临床和实验医学杂志,2012,11(211):832-833.]
- [2] Xiao J,Zhan X,Sang SG. Measurement of serum cystatin C and retinol-binding protein as renal function evaluation indicators in lung cancer patients during the induction phase of chemotherapy [J]. Medical Innovation of China,2013,10(211):1-3.[肖憬,詹翔,桑圣刚. 肺癌化疗患者早期肾损伤时血清 CysC、RBP 浓度的变化[J]. 中国医学创新,2013,10(211):1-3.]
- [3] Stabuc B,Vrhovec L,Stabuc-Silih M,et al. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin c;use in cancer patients before and during chemotherapy[J]. Clin Chem,2000,46(22):193-197.
- [4] Edmund JL,Helen JS,David ES,et al. Diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of kidney disease in patients with multiple myeloma;calculated glomerular filtration rate formulas are equally useful [J]. Clin Chem,2004,50(210):1848-1850.
- [5] Chen ZJ,Chen XX. Study on diagnostic significance of serum cystatin C in detection of early renal impairment in chemotherapy of patients with cancer[J].Journal of Clinical and Experimental Medicine,2013,12(211):843-844.[陈肇杰,陈晓香. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 检测对肿瘤化疗患者早期肾损伤的诊断意义[J].临床和实验医学杂志,2013,12(211):843-844.]
- [6] Chen HT,Zhang HY,Shu XC,et al.Detection of serum cystatin C,microalbuminuria and urine β_2 -microglobulin in the cancer chemotherapy[J]. China Clin Prac Med,2009,3(28):63-65.[陈红涛,张红雨,舒晓春,等. 胱抑素 C 与尿微量蛋白及尿 β_2 -MG 联合检测在恶性肿瘤化疗中的应用价值[J].中国临床实用医学,2009,3(28):63-65.]
- [7] Gonzalez-vitale JC,Hayes DM,Cvitkovic E,et al. The renal pathology in clinical trials of cis-platinum (2 II)2 diamminedichloride[J]. Cancer,1997,39(24):1362-1371.
- [8] Xia ZJ,Zhang SL,Li QS,et al. The clinical significance of microalbuminuria/creatinine for early diagnosis of kidney lesion in patients with ovary carcinoma in union chemotherapy[J].J Chin Med Univ,2001,6 (230):42-43.[夏志军,张淑兰,李秋爽,等. 尿微量白蛋白/肌酐在卵巢癌患者联合化疗中对肾脏损害的早期预警价值[J].中国医科大学学报,2001,6(230):42-43.]
- [9] Cai X,Xue P,Song WF,et al.Measurement of serum cystatin C,creatinine clearance and urea microalbuminuria as renal function evaluation for patients with malignant tumors during chemotherapy containing platinum [J].China Oncology,2010,20(210):764-768.[蔡讯,薛鹏,宋卫峰,等. 血清胱抑素 C、内生肌酐清除率及尿微量白蛋白在恶性肿瘤含顺铂化疗患者肾功能评价中的地位[J].中国癌症杂志,2010,20(210):764-768.]
- [10] Jiang M,Zhuo M,Lu C,et al.Detection of serum cystatin C in the renal impairment in patients receiving chemotherapy with platinum containing regimens[J].World Health Digest,2013,(232):48-49.[蒋敏,卓玛,陆超,等. 胱抑素-C 在含铂方案化疗患者肾功能评价中的地位[J].中外健康文摘,2013,(232):48-49.]
- [11] Cai X,Xue P,Song WF,et al.The measurement of serum cystatin C for renal function of patients with malignant tumors[J].Tumor,2010,30(212):1033-1037.[蔡讯,薛鹏,宋卫峰,等. 血清胱抑素 C 测定在恶性肿瘤化疗患者肾功能评价中的地位[J].肿瘤,2010,30(212):1033-1037.]