

论著·临床研究

# 胱抑素 C 水平在预测轻度肾功能不全患者因血清肌酐水平升高而停用福辛普利中的价值<sup>▲</sup>

曲楠 何金龙 高鹏 白法文

(广西中医药大学附属瑞康医院心内科 1 区, 南宁市 530021, 电子邮箱: 12093555@qq.com)

**【摘要】 目的** 探讨轻度肾功能不全患者胱抑素 C 基线水平与福辛普利致血清肌酐升高的关系。**方法** 纳入 72 例轻度肾功能不全患者, 均检测治疗前胱抑素 C 水平。服用福辛普利治疗 1 周后, 根据血清肌酐升高情况决定是否停用。比较停用者与非停用者的胱抑素 C 水平。分析因血清肌酐水平升高而停用福辛普利与胱抑素 C 水平的相关性。采用受试者工作特征(ROC)曲线分析胱抑素 C 基线水平预测因血清肌酐水平升高而停用福辛普利的效能。**结果** 共 22 例患者因血清肌酐升高 >30% 或血清肌酐 >265  $\mu\text{mol/L}$  停用福辛普利, 停用率为 30.55% (22/72), 非停用者胱抑素 C 水平低于停用者 ( $P < 0.05$ )。因血清肌酐升高而停用福辛普利与胱抑素 C 基线水平呈正相关 ( $P < 0.05$ )。ROC 曲线分析显示, 胱抑素 C 水平预测因血清肌酐水平升高而停用福辛普利的曲线下面积为 0.899 ( $P < 0.001$ ), 最大的约登指数为 0.669 (对应的胱抑素 C 水平为 2.310 mg/L, 其敏感度为 0.909, 特异度为 0.760)。**结论** 轻度肾功能不全患者胱抑素 C 基线水平较高时, 使用福辛普利更易出现肾功能进一步损害而停药。胱抑素 C 是预测因血清肌酐升高而停用福辛普利的较好指标。

**【关键词】** 肾功能不全; 轻度; 胱抑素 C; 福辛普利; 血清肌酐; 停药

**【中图分类号】** R 692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2019)17-2174-03

**DOI:** 10.11675/j.issn.0253-4304.2019.17.08

## Value of cystatin C level in predicting foscipril discontinuation due to elevation of serum creatinine level in patients with mild renal insufficiency

QU Nan, HE Jin-long, GAO Peng, BAI Fa-wen

(Ward 1, Department of Cardiology, Ruikang Hospital Affiliated to Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning 530021, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between baseline cystatin C level and foscipril-induced serum creatinine elevation in patients with mild renal insufficiency. **Methods** Seventy-two patients with mild renal insufficiency receiving detection of cystatin C level before treatment were enrolled. Termination of foscipril therapy was conducted depending on the condition of patients' serum creatinine elevation after 1-week administration. The levels of cystatin C of patients with foscipril discontinuation and those without foscipril discontinuation were compared. The correlation of foscipril discontinuation due to elevation of serum creatinine level with baseline cystatin C level was analyzed. Receiver operating characteristic(ROC) curve was used to analyze the predictive efficiency of baseline cystatin C level for foscipril discontinuation due to elevation of serum creatinine level. **Results** Foscipril discontinuation was observed in 22 patients due to serum creatinine increment >30% or serum creatinine >265  $\mu\text{mol/L}$ , the discontinuation rate was 30.55% (22/72), and the level of cystatin C in patients without foscipril discontinuation was lower than that in patients with foscipril discontinuation ( $P < 0.05$ ). Foscipril discontinuation due to serum creatinine elevation positively correlated with baseline cystatin C level ( $P < 0.05$ ). ROC curve analysis revealed that the area under the curve of cystatin C level for predicting foscipril discontinuation due to elevation of serum creatinine level was 0.899 ( $P < 0.001$ ), the maximum Youden index was 0.669, with a corresponding cystatin C level of 2.310 mg/L, a sensitivity of 0.909 and a specificity of 0.760. **Conclusion** Foscipril use is more likely to result in medication cessation due to further damage to renal function in mild renal insufficiency patients with an increased level of baseline cystatin C. Cystatin C is a favorable predictor for foscipril discontinuation due to elevated serum creatinine.

**【Key words】** Renal insufficiency, Mild, Cystatin C, Foscipril, Serum creatinine, Drug discontinuation

近年来,大量的循证医学证据表明血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)在心血管疾病治疗中具有重要的价值,我国的相关指南均推荐 ACEI 用于冠心病、心力衰竭、高血

压的治疗<sup>[1-3]</sup>,但是应注意患者肾功能的情况。虽然轻度肾功能不全(血清肌酐为 133 ~ 265  $\mu\text{mol/L}$ )不是使用 ACEI 的禁忌证<sup>[4-5]</sup>,但患者使用 ACEI 可导致肾功能恶化,有可能抵消 ACEI 所带来的益处。研

▲基金项目:广西医药卫生科研课题(Z20170735)

作者简介:曲楠(1982~),男,硕士,主治医师,研究方向:心血管内科。

究表明,对于轻度肾功能不全的患者,使用 ACEI 有可能导致血清肌酐进一步升高或高钾血症,甚至需要接受血液净化治疗,这可能与 ACEI 影响肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, GFR) 有关<sup>[6-7]</sup>。半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C 简称胱抑素 C,产生率相对恒定,不受年龄、体重、肌肉等因素影响,且肾脏是其清除的唯一器官,是反映 GFR 的良好指标。本研究探讨胱抑素 C 水平在预测轻度肾功能不全患者因血清肌酐水平升高而停用福辛普利中的价值,现报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择 2017 年 3 月至 2018 年 3 月在我院心内科住院的 75 例轻度肾功能不全患者作为研究对象。纳入标准:入院时血清肌酐在 133 ~ 265  $\mu\text{mol/L}$  之间;均为初次服用 ACEI 类药物。排除标准:入院前一直服用 ACEI 的患者;急性心肌梗死、拟行冠脉造影及支架植入术、急性心力衰竭、纽约心脏协会 (New York Heart Association, NYHA) 心功能分级为 IV 级的慢性心力衰竭、结核、肿瘤、风湿免疫性疾病等患者。研究过程中 3 例患者因剧烈干咳而停用福辛普利,最终纳入 72 例研究对象,其中男性 40 例、女性 32 例。患者年龄 ( $58.4 \pm 8.1$ ) 岁,合并心力衰竭 17 例,高血压 33 例,冠心病 34 例。本研究通过本院医学伦理学委员会批准,所有研究对象均自愿签署临床研究知情同意书。

**1.2 方法** 所有患者均为入院当天或第 2 天抽取空腹静脉血 4 ~ 5 mL,送至我院检验科进行血清肌酐及胱抑素 C 水平检测。所有患者入院后均口服福辛普利 (中美上海施贵宝制药有限公司生产,国药准字: H19980197;规格: 10 mg  $\times$  14 片) 治疗, 10 mg/次,

1 次/d。服用 1 周后复查患者的血清肌酐水平,血清肌酐不升高,或升高水平  $\leq$  入院时水平的 30% 且血清肌酐  $\leq 265 \mu\text{mol/L}$ ,不须停用福辛普利;血清肌酐升高水平  $>$  入院时的 30% 或血清肌酐  $> 265 \mu\text{mol/L}$ , 伴或不伴高钾血症,须停用福辛普利。

**1.3 统计学分析** 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。计量资料用 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,比较采用  $t$  检验;计数资料采用例数或百分数表示,比较采用  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Spearman 秩检验;采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析胱抑素 C 用于预测因血清肌酐水平升高而停用福辛普利的效能。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 患者胱抑素 C 水平与是否停用福辛普利的关联性** 50 例患者使用福辛普利后血清肌酐水平未见明显升高,22 例因血清肌酐进一步明显升高而停用福辛普利,停用率为 30.55% (22/72)。非停用组与停用组的年龄、性别以及合并冠心病、高血压、心力衰竭者比例等一般资料比较,差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ),非停用组胱抑素 C 水平低于停用组 ( $P < 0.05$ ),见表 1。Spearman 相关分析结果显示,因血清肌酐水平升高而停用福辛普利与胱抑素 C 水平呈正相关 ( $r_s = 0.636, P < 0.001$ )。

**2.2 ROC 曲线分析** 胱抑素 C 用于预测因血清肌酐水平升高而停用福辛普利的 ROC 曲线下面积为 0.899 ( $P < 0.001, 95\% \text{ CI}: 0.828 \sim 0.969$ ),如图 1;最大的约登指数为 0.669,其对应的胱抑素 C 水平为 2.31 mg/L,敏感性为 0.909,特异性为 0.760。

表 1 非停用组与停用组患者一般资料及胱抑素 C 水平比较

组别	<i>n</i>	年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	男性/女性 ( <i>n</i> )	冠心病 [ <i>n</i> (%)]	心力衰竭 [ <i>n</i> (%)]	高血压 [ <i>n</i> (%)]	胱抑素 C ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)
非停用组	50	58.6 $\pm$ 8.1	30/20	21 (42.0)	14 (28.0)	24 (48.0)	2.06 $\pm$ 0.44
停用组	22	57.9 $\pm$ 8.3	10/12	13 (59.0)	8 (36.3)	9 (40.9)	2.84 $\pm$ 0.50
$t(\chi^2)$ 值		0.358	1.309	1.171	1.457	0.090	6.645
<i>P</i> 值		0.722	0.308	0.279	0.227	0.765	<0.001

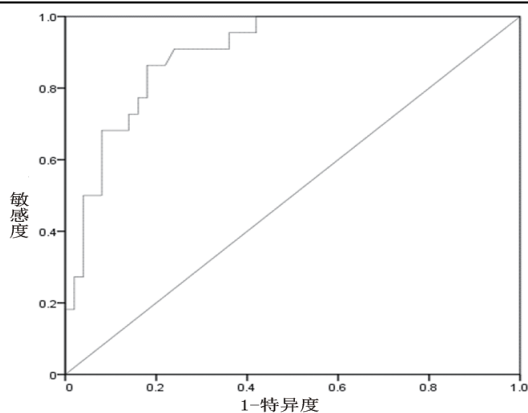


图 1 胱抑素 C 预测血清肌酐升高而停用福辛普利的 ROC 曲线

## 3 讨论

研究表明,血清肌酐水平虽然在个体内相对恒定,但容易受到年龄、性别、饮食、肌肉含量等因素影响,用于判断患者肾功能缺乏特异性。由于高血压、糖尿病、肾炎等引起肾小球病变时,因肾脏具有强大的储备功能和代偿能力,虽滤过面积减少、GFR 降低,若残余的肾单位能够排出机体所产生的肌酐等代谢产物,血液中血清肌酐水平仍然可以保持在正常水平,只有当 GFR 下降超 50% 时,才导致尿素氮、血清肌酐的上升,因此采用血清肌酐水平判断肾功能缺乏

敏感性。

胱抑素 C 是一种低分子质量蛋白质,在有核细胞中几乎均有表达。机体产生胱抑素 C 较为恒定,不受性别、年龄、肌肉量、溶血、炎症、黄疸等因素影响,而肾脏是清除胱抑素 C 的唯一器官,所以人体血清胱抑素 C 水平主要由 GFR 决定<sup>[8-10]</sup>。测定菊粉清除率是测定 GFR 的金标准,但过程复杂且有一定风险,目前临床使用较少;使用 Cockcroft-Gault 公式、肾脏病饮食改良公式等方法进行估算 GFR,均需要测定血清肌酐水平进行换算,且有各自的限制条件<sup>[11-13]</sup>。而血清胱抑素 C 水平检测方便,或可成为反映 GFR 变化的理想指标<sup>[14]</sup>。

中国 ACEI 相关专家共识<sup>[4-5]</sup>提出,ACEI 治疗时患者血清肌酐  $< 265 \mu\text{mol/L}$ ,且无临床症状,不需要特殊处理,但应加强监测;但患者血清肌酐增加 30% ~ 50% 建议停用 ACEI,若血清肌酐  $> 265 \mu\text{mol/L}$ ,则禁用 ACEI 药物;此外还建议若肾功能不全的患者使用 ACEI 则需使用双通道代谢药物如福辛普利,但应注意减量使用。血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 浓度较低时,肾脏入球小动脉收缩弱于出球小动脉,此时虽然肾血流减少,但肾小球毛细血管血压升高,故对 GFR 影响不大;但 Ang II 浓度较高时,肾脏入球小动脉强烈收缩,使肾小球毛细血管压降低,导致 GFR 减少,而使用 ACEI 降低 Ang II 水平,使出球小动脉舒张,而对入球小动脉舒张作用弱于对出球小动脉舒张作用,从而降低了肾动脉毛细血管压力,使肾滤过率降低,这可能是 ACEI 使慢性肾功能不全患者肾功能恶化的主要原因。本研究结果显示,非停用组胱抑素 C 水平低于停用组 ( $P < 0.05$ ),因血清肌酐水平升高而停用福辛普利与胱抑素 C 水平呈正相关 ( $P < 0.05$ ),即胱抑素 C 水平较高的患者使用 ACEI,更易出现肾功能进一步损害而停用药物。本研究 ROC 曲线分析显示,治疗前胱抑素 C 水平;可较好地预测因血清肌酐水平升高而停用福辛普利,当胱抑素 C 水平在  $2.310 \text{ mg/L}$  时,其对应的敏感性及特异性最佳,提示治疗前当胱抑素 C 水平高于  $2.310 \text{ mg/L}$  时,因血清肌酐水平升高而停用福辛普利的可能性较大。

因此,对于轻度肾功能不全的患者,胱抑素 C 水平较高时使用 ACEI,更易出现肾功能进一步损害而停用药物;胱抑素 C 是预测因血清肌酐升高而停用福辛普利的较好指标,若患者胱抑素 C 水平高于  $2.310 \text{ mg/L}$  时,应慎用 ACEI 治疗,尽可能避免 ACEI 使患者血清肌酐水平增高而带来相关的并发症,减少患者心理及经济负担。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 [J]. 中华心血管病杂志, 2015, 43 (5): 380 - 393.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010 [J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2011, 3 (5): 42 - 93.
- [3] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014 [J]. 中国实用乡村医生杂志, 2014, 42 (24): 3 - 10.
- [4] 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会. 血管紧张素转换酶抑制剂在心血管病中应用中国专家共识 [J]. 中华心血管病杂志, 2007, 35 (2): 97 - 106.
- [5] 陈纪言,傅国胜,傅向华,等. 血管紧张素转换酶抑制剂在冠心病患者中应用中国专家共识 [J]. 中国循环杂志, 2016, 31 (5): 420 - 425.
- [6] ter Maaten JM, Damman K, Hillege HL, et al. Creatinine excretion rate, a marker of muscle mass, is related to clinical outcome in patients with chronic systolic heart failure [J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103 (12): 976 - 983.
- [7] Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients [J]. J Thorac Dis, 2016, 8 (5): E305 - E311.
- [8] Ferguson TW, Komenda P, Tangri N. Cystatin C as a biomarker for estimating glomerular filtration rate [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2015, 24 (3): 295 - 300.
- [9] Čabarkapa V. Cystatin C - more than the marker of the glomerular filtration rate [J]. Med Pregl, 2015, 68 (5/6): 173 - 179.
- [10] Onopiuk A, Tokarzewicz A, Gorodkiewicz E. Cystatin C: a kidney function biomarker [J]. Adv Clin Chem, 2015, 68: 57 - 69.
- [11] Michels WM, Grootendorst DC, Verduijn M, et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and new CKD-EPI formulas in relation to GFR, age, and body size [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5 (6): 1 003 - 1 009.
- [12] 颜 婵,侯莉芳,张 群,等. 不同体质量老年脑梗患者血清胱抑素 C 与肾小球滤过率的相关性研究 [J]. 慢性病学杂志, 2018, 19 (7): 861 - 864.
- [13] 谈晶晶. 血清胱抑素 C 在评价慢性肾脏病患者肾小球滤过率中的价值分析 [J]. 系统医学, 2018, 3 (20): 51 - 53.
- [14] 郭慧娟,姜 健,张 伟. 慢性肾脏病病人血清胱抑素 C 水平与肾小球滤过率的相关性分析 [J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42 (6): 811 - 813.

(收稿日期:2019-04-16 修回日期:2019-07-12)