

- doscopic biopsy protocol in patients with Barrett's esophagus[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(5): 1152-1157.
- 4 张 军. Barrett 食管的分类与分型[J]. 中华消化杂志, 2006, 26(2): 117-118.
- 5 Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Epidemiol, 2008, 168(3): 237-249.
- 6 Alcedo J, Ferrández A, Arenas J, et al. Trends in Barrett's esophagus diagnosis in Southern Europe: implications for surveillance[J]. Dis Esophagus, 2009, 22(3): 239-248.
- 7 Guelrud M, Herrera I, Essenfeld H, et al. Intestinal metaplasia of the gastric cardia: A prospective study with enhanced magnification endoscopy[J]. Am J Gastroenterol, 2002, 97(3): 584-589.
- 8 方亦斌, 廖 专, 许国铭. Barrett 食管诊断技术进展[J]. 国外医学消化系疾病分册, 2004, 24(2): 87-89.
- 9 Toyoda H, Rubio C, Befrits R, et al. Detection of intestinal metaplasia in distal esophagus and esophagogastric junction by enhanced-magnification endoscopy[J]. Gastrointest Endosc, 2004, 59(1): 15-21.
- 10 Goda K, Tajiri H, Ikegami M, et al. Usefulness of magnifying endoscopy with narrow band imaging for the detection of specialized intestinal metaplasia in columnar-lined esophagus and Barrett's adenocarcinoma[J]. Gastrointest Endosc, 2007, 65(1): 36-46.
- 11 Kara MA, DaCosta RS, Streutker CJ, et al. Characterization of tissue autofluorescence in Barrett's esophagus by confocal fluorescence microscopy[J]. Dis Esophagus, 2007, 20(2): 141-150.
- 12 Kara MA, Peters FP, Fockens P, et al. Endoscopic video-autofluorescence imaging followed by narrow band imaging for detecting early neoplasia in Barrett's esophagus[J]. Gastrointest Endosc, 2006, 64(2): 176-185.
- 13 刘 红, 李延青, 赵幼安, 等. 共聚焦内镜诊断 Barrett 食管的初步研究[J]. 中华消化杂志, 2007, 27(2): 83-86.
- 14 Isenberg G, Sivak MV Jr. Gastrointestinal optical coherence tomography[J]. Techniques Gastrointest Endosc, 2003, 5(2): 94-101.
- 15 Wang TD, Triadafilopoulos G, Crawford JM, et al. Detection of endogenous biomolecules in Barrett's esophagus by Fourier transform infrared spectroscopy[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(40): 15864-15869.
- 16 Pohl J, May A, Rabenstein T, et al. Computed virtual chromoendoscopy: a new tool for enhancing tissue surface structures[J]. Endoscopy, 2007, 39(1): 80-83.
- [收稿日期 2011-02-25][本文编辑 韦挥德 黄晓红]

新进展综述

血清胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断方面的研究进展

翟红艳, 龙 艳(综述), 苏 珂(审校)

作者单位: 541001 广西, 桂林医学院附属医院内分泌科

作者简介: 翟红艳(1981-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 内分泌及代谢病。E-mail: 68270596@qq.com

通讯作者: 苏 珂(1958-), 男, 教授, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 糖尿病及其慢性并发症的基础与临床。E-mail: su_ked2000@yahoo.com.cn

[摘要] 糖尿病肾病(diabetic nephropathy)是糖尿病的主要慢性并发症之一, 已成为终末期肾功能衰竭的首位原因。肾功能主要由肾小球滤过率(renal glomerular filtration rate, GFR)反映。近年来相关临床试验已证明, 血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C)与 GFR 有良好相关性, 可以将其作为 GFR 的替代指标用于糖尿病肾病的诊断。Cys C 是一种低分子量蛋白质, 相对分子量小, 是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族的成员之一, 可由机体所有有核细胞产生, 产生率恒定。循环中的 Cys C 能够自由通过肾小球滤过膜, 并在近曲小管几乎完全被重吸收, 不再重新回到血液循环中, 同时, 肾小管也不分泌 Cys C, 因此它是一种反映肾小球滤过率变化的理想的内源性标志物。Cys C 测定的方法学也在不断发展, 使血清 Cys C 测定在糖尿病肾病早期诊断的临床应用和推广成为可能。

[关键词] 糖尿病肾病; 肾小球滤过率; 胱抑素 C

[中图分类号] R 587.1 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)06-0585-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.06.37

Study progress on serum cystatin C in the early diagnosis of diabetic nephropathy ZHAI Hong-yan, LONG Yan, SU Ke. Department of Endocrinology, Affiliated Hospital Guilin Medical College, Guangxi 541001, China

[Abstract] Diabetic nephropathy is a major chronic complication of diabetes and has become the leading cause of end-stage renal failure, primarily reflected by renal glomerular filtration rate (GFR). In recent years, clinical trials have shown that serum cystatin C (Cys C) has good correlation with GFR, and Cys C can be used as a surrogate marker for the diagnosis of diabetic nephropathy. Cys C is a low molecular weight protein, and is a member of relatively small molecular weight cysteine proteinase inhibitor superfamily. Cys C is produced by all nucleated cells of the body, in constant rate. Cys C in circulation can freely pass through the glomerular filtration membrane, and in the proximal tubule is reabsorbed almost completely, not return to the blood circulation, while Cys C is not secreted by renal tubules. So it is an ideal endogenous marker in reflecting the changes of GFR. The constant development of methodology for Cys C determination also makes application and promotion of serum Cys C in determination the early diagnosis possible.

[Key words] Diabetic nephropathy; Renal glomerular filtration rate (GFR); Cystatin C (Cys C)

糖尿病是一种严重危害人类健康的慢性代谢性疾病。其中约 20% ~ 40% 的糖尿病患者最终发展为糖尿病肾病。糖尿病肾病是糖尿病的远期并发症之一,严重危害患者生命^[1],因此已经成为临床研究的热点领域。糖尿病肾损害的主要病理改变为肾小球基底膜受损,而作为全部肾功能单位滤过率的总和,肾小球滤过率 (renal glomerular filtration rate, GFR) 是评价肾功能受损的一项良好的指标。众所周知,菊粉是测定 GFR 的金标准,但标本采集操作过程繁琐,不符合临床的需要;用同位素标记复合物检测,价格昂贵且具有放射性亦未得到广泛应用;其他常见标记物,如球蛋白 (β 2MG)、血尿素氮 (BUN)、尿视黄醇结合蛋白 (RBP)、尿氨基糖苷酶血肌酐 (NAG),虽然与 GFR 有较好的相关性,但也有其局限性。作为评估 GFR 的理想标记物有以下特点:(1)稳定的生成率;(2)稳定的血中浓度,不受其他病理变化的影响;(3)肾小球自由滤过,不被重吸收或分泌。80 年代中期瑞典的 Simonsen 等相应文献通过一系列研究发现胱蛋白酶抑制剂 C 能够通过肾小球滤过膜,并在近曲小管几乎被完全重吸收,重吸收后被完全分解代谢,不再重新回到血液循环中,同时肾小管也不分泌胱抑素 C (Cystatin C, Cys C)。因此血浆 Cys C 被临床作为理想反映 GFR 的灵敏指标而受到重视^[2,3]。

1 半胱氨酸蛋白酶抑制剂的生物学特征

1961 年 Clausen 于脑脊液中发现一种物质,因它与哺乳动物胱蛋白 A 和胱蛋白 B 的结构及活性相似,当时被称为胱蛋白 C^[4],1985 年 Cys C 首次被报道可作为评估 GFR 的指标,称为半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C^[5]。Cys C 是一种非糖基化的碱性蛋白质,由 120 个氨基酸组成,相对分子质量为 $13.36 \times$

103,等电点为 9.3,特点为位于羧基端附近有两个二硫键^[6,7]。人的 Cys C 基因片段位于 20 号染色体上短臂,长约 615 kb,其基因序列在大多数组织中能稳定表达。Cys C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的一员。通过基因结构和启动子研究,Cys C 基因 5'侧翼序列与“看家基因”的启动子区具有相同的特性。故可将 Cys C 基因 5'看作是“看家基因”,即此基因可在所有组织恒定持续的转录与表达^[8],人体所有有核细胞均可产生 Cys C,生成速度稳定,不受炎症反应、胆红素、溶血、三酰甘油的影响,且与性别、年龄、肌肉量无关^[9]。它主要分布于细胞外液,精液中浓度最高。其次,脑脊液浓度相对高于血中浓度,唾液、胸水中均含 Cys C,尿液中浓度最低^[10];近年来,国外研究指出 Cys C 在体内的代谢特点为:(1)生成速度和血浓度稳定,不受其他病理变化影响;(2)能自由通过肾小球滤过膜,不被重吸收或分泌。上述特点是评估肾功能的一种敏感度高、特异度高的指标,是测定 GFR 的一种理想指标^[11,12]。有研究证实血清中 Cys C 的浓度与 GFR 有明显的负相关^[13],当肾小球出现轻微损伤时,血中 Cys C 浓度即可出现升高,并随着病情的加重而逐渐增高^[14]。因此,目前公认 Cys C 可作为肾功能损伤的早期评价指标。

2 Cys C 的生理变异

Cys C 的个体间的变异非常小,因此可作为筛选异常人群的指标。研究发现,出生后 1 ~ 3 d: $1.64 \sim 2.59$ mg/L,1 岁时趋于平衡; $0.7 \sim 1.38$ mg/L,17 ~ 60 岁的男性为 $0.62 \sim 0.9$ mg/L,女性为 $0.52 \sim 0.83$ mg/L。随着年龄的增長 GFR 下降。研究发现,60 ~ 79 岁为 $0.93 \sim 2.68$ mg/L,均值 > 80 岁为 $1.07 \sim 3.35$ mg/L。以后趋于平衡,基本不再发生变化。不

同性别和年龄基本上可以使用同一个参考范围^[15],因此 Cys C 的生理变异比较小的优点,可以提高糖尿病早期肾损害的诊断符合率。

3 血清 Cys C 的优越性可以替代

(1)复杂的全血检测;(2)24 h 小便的收集;(3)体表面积和肌酐清除率的计算;(4)患者受放射物质的照射。

4 在糖尿病肾病方面的应用

近年来,国内外已有文献报道 Cys C 比 SCr 和 CCr 具有更高的敏感度和特异度,能够取代 SCr 和 CCr 成为反映 GFR 变化的指标^[16,17]。Xia 等^[18]对 52 例 2 型糖尿病患者进行了研究,以碘标记的 22 乙烷 232 胺 252 酯酸盐(99m Tc2DT2PA)清除率作为 GFR 的评价标准,同时测定了患者 Cys C 和 SCr 水平。结果显示,99m Tc2DTPA 与 Cys C 和 SCr 的相关系数分别为 -0.744 和 -0.658。接受者工作特征曲线(ROC)分析表明,对检测 GFR 损伤,Cys C 优于 SCr。结论与先前的研究一致。由于肾脏有强大的储备能力和代偿能力,当肾小球滤过功能下降到正常的 1/3 时,SCr 和 BUN 仍可在正常范围。因而在临床上,用 SCr 和 BUN 评价 GFR 存在盲区。血清 Cys C 水平是一个简便、精确、灵敏的评估 GFR 指标,能较早期地发现肾脏滤过功能受损,弥补了临床上其他肾小球滤过功能指标的不足,为早期诊断肾小球滤过功能受损提供依据。

5 Cys C 检测方法学的发展

Cys C 相对分子质量较小,其测定方法主要基于免疫反应的原理,1979 年, Loffberg 和 Grubb 首先建立了定量测定 Cys C 的方法,其原理是利用可溶性抗原与相应抗体在凝胶中扩散时接触,在恰当的位置形成肉眼可见的沉淀或沉淀环,根据沉淀的多少或沉淀环的大小来计算其 Cys C 的含量^[19],其灵敏度可靠,但是测定时间较长。Linjun 等^[20]报道,放射免疫测定(RIA)是利用标记抗原与待测抗原竞争有限抗体或特异性结合点的抗原量来测定 Cys C 的含量。该法灵敏度高,检测限低(0.13 mg/L),结果准确,但存在放射性污染,检测时间长,试剂具有半衰期不易保存、操作不方便等缺点。

90 年代有关研究人员把检测方法选定在胶乳免疫测定上,胶乳免疫测定是一种均相测定方法,容易在自动化仪器上操作。Hossain 等^[21]报道,颗粒增强透射免疫比浊法(PETIA)的原理是利用兔抗人 Cys C 抗体包被羧基化修饰的肌酸颗粒,当颗粒与抗原结合时发生凝集反应而进行测定。这一方法的

建立,使 Cys C 的测定时间缩短至 5 min,且可在自动生化分析仪上进行,使 Cys C 有可能成为常规检测项目,可以在临床推广和应用。

总之,糖尿病肾损害是糖尿病严重的慢性微血管并发症,也是糖尿病患者的主要死因之一。肾损害在糖尿病早期就已开始,但此阶段病情较隐匿,通常无明显临床症状,而临床实验室常规肾功能检测因灵敏度低难以检出,因此糖尿病早期肾脏损害的发生和发展极易被忽视。基于临床专家对血清 Cys C 的研究,Cys C 不仅完全符合评估肌酐清除率的标记物特点,而且克服了目前常用标记物的各种缺点,并具有更高的敏感度,有理由认为使用 Cys C 检测可为糖尿病肾损害的早期诊断提供准确可靠的临床检验指标。对临床早期观察、预防、诊断和治疗糖尿病肾功能损害具有很重要的临床意义。

参考文献

- 1 Ziyadeh FN, Sharma K. Overview: combating diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(5): 1355 - 1357.
- 2 章毅,王永志.根据血清胱抑素 C 浓度推测肾小球滤过率的临床应用[J].中国血液净化, 2004, 3(12): 655 - 656, 678.
- 3 苏彩芳,高岩.血清胱抑素 C 测定临床意义探讨[J].中国病案, 2006, 7(6): 47 - 48.
- 4 巢卫明.血清胱抑素 C 对监测 2 型糖尿病早期肾功能损害的价值[J].现代医药卫生, 2006, 22(11): 1648 - 1649.
- 5 沈清,甘华.一种新的反映肾小球滤过功能的指标: cystatin C [J].国外医学(泌尿系统分册), 2002, 22(1): 6 - 9.
- 6 方一卿,鲁盈,王永钧,等.血清胱抑素 C: 一种简便的肾小球滤过率指标[J].中国中西医结合肾病杂志, 2004, 5(4): 214 - 215.
- 7 侯振江.胱抑素 C 及其在肾脏疾病中的应用价值[J].中国微循环, 2008, 12(2): 126 - 128.
- 8 余洪立.血清胱抑素 C 测定的方法学研究进展[J].广西医学, 2004, 26(3): 366 - 368.
- 9 罗长青,王玉梅,邓安国,等.测定血清 Cystatin C 浓度判断肾小球滤过率的临床意义[J].临床内科杂志, 2003, 20(3): 154 - 155.
- 10 任爱英,王凡.血清胱抑素 C 的临床应用及研究[J].检验医学与临床, 2008, 5(1): 32 - 34.
- 11 张雅君,王汉民,陈威,等.在肾脏疾病中检测血清 Cystatin C 的意义[J].中国现代医学杂志, 2003, 13(10): 47 - 49.
- 12 孙相国,刘成军.血清 Cystatin C 对早期肾小球滤过功能受损的诊断价值[J].河北医药, 2003, 25(2): 87 - 88.
- 13 Grubb A. Diagnostic value of analysis of cystatin C and protein HC in biological fluids[J]. Clin Nephrol, 1992, 38 Suppl 1: s20 - s27.
- 14 李培敏,陶庆枢.血清胱抑素 C 与超敏 C 反应蛋白联检诊断早期糖尿病肾损伤的价值[J].现代医院, 2007, 7(4): 19.
- 15 张丁丁,袁有才.糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 水平的研究[J].广西医学, 2005, 27(5): 638 - 639.
- 16 刘广勤,陈尧,张欣松.糖尿病肾病血清胱抑素 C 和尿微量白蛋白的检测分析[J].中国误诊学杂志, 2008, 8(8): 1805 -

- 1806.
- 17 熊亮,李丽,文秀英.血清胱抑素C在老年糖尿病肾病中的早期诊断研究[J].四川医学,2008,29(1):3-4.
- 18 Xia LH, Bing XG, An XT. Serum cystatin C assay for the detection of early renal impairment in diabetic patients[J]. J Clin Lab Anal, 2004,18(1):31-35.
- 19 Sato H, Kazama JJ, Kuroda T, et al. Serum cystatin C measured by a sol particle homogeneous immunoassay can accurately detect early impairment of renal function[J]. Clin Exp Nephrol, 2008,12(4):270-276.
- 20 Linjun C, Borwec J, Shengyuan X, et al. Assays of urine levels of HNL/ N GAL in patients undergoing cardiac surgery and the impact of antibody configuration on their clinical performances[J]. Clinica Chimica Acta, 2009, 403(1-2):121-125.
- 21 Hossain MA, Emara M, El Moselhi H, et al. Comparing measures of cystatin C in human sera by three methods[J]. Am J Nephrol, 2008,29(5):381-391.
- [收稿日期 2010-12-07][本文编辑 宋卓孙 刘京虹]

新进展综述

肺炎病原体细菌学检查方法的研究进展

陆爱玲(综述), 秦志强(审校)

基金项目: 广西壮族自治区科技厅攻关项目(编号:桂科攻0816004-9); 广西壮族自治区卫生厅卫生适宜技术项目(编号:S200817)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院呼吸内科

作者简介: 陆爱玲(1970-), 女, 大学本科, 主管护师, 研究方向: 呼吸与危重症和呼吸系统感染性疾病护理。E-mail: 630594162@qq.com

通讯作者: 秦志强(1962-), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 呼吸与危重症医学诊断和治疗, 感染性疾病和肺栓塞。E-mail: qinzhiquang148@sohu.com

[摘要] 肺炎是临床上常见的呼吸系统感染性疾病, 而细菌是肺炎的最常见病原体。明确引起肺炎的细菌病原体对正确指导抗菌药物治疗具有重要意义。肺炎病原体细菌学检查方法包括细菌培养、细菌抗原检测和聚合酶链反应检测细菌基因。细菌培养标本包括痰液、经无菌导管或纤维支气管镜采集的下呼吸道分泌物、支气管肺泡灌洗液、血液、胸水以及经皮穿刺到达肺炎部位注入生理盐水后回抽获取的液体。痰液、血液以及胸水细菌培养简单方便, 临床应用广泛, 但阳性率较低; 经无菌导管或纤维支气管镜采集下呼吸道分泌物、支气管肺泡灌洗液培养阳性率得到提高但属于有创检查; 经皮穿刺注入生理盐水后回抽获取的液体细菌培养阳性率和特异性高。血清或尿细菌抗原检测、痰液或尿液细菌基因检测的细菌种类有限, 但敏感性和特异性高, 有望在临床上得到更广泛应用。

[关键词] 肺炎; 病原体; 诊断

[中图分类号] R 563.1 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2011)06-0588-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2011.06.38

Diagnostic techniques of bacteria in patients with pneumonia LU Ai-ling, QIN Zhi-qiang. Department of Respiratory Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] Pneumonia is the common infectious disease of respiratory system and bacteria are the major pathogens. Determining the bacteria of pneumonia is significant for antimicrobial therapy. The diagnosis of bacterial pathogens in patients with pneumonia includes culture of bacteria, examination of bacterial antigen and detecting bacterial gene by polymerase chain reaction (PCR). The samples for bacterial culture consist of sputum, tracheal-bronchial aspiration collected through catheter or fiberoptic bronchoscope, bronchial alveolar lavage fluid, blood, pleural effusion and aspiration by transthoracic needle. The bacterial culture of sputum, blood and pleural effusion characterizes both simple techniques and low positive rates. Bacterial culture of aspirations gotten through catheter, bronchoscope or transthoracic needle is sensitive and specific but invasive. Although the spectrum of detecting bacterial anti-