doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2024.01.012

❖临床研究❖

血清视黄醇结合蛋白、胱抑素 C 及载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1 联合检测对高血压早期肾损伤的诊断价值

毛辉,黄洁群,欧志强,宁亮忠,钟敏
(贺州市中医医院医学检验科,广西 贺州　542800)

【摘要】**目的:** 探讨视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(Cys-C)及载脂蛋白 B/载脂蛋白 A1(ApoB/ApoA1)检测对高血压早期肾损伤的诊断价值。**方法:** 选取 80 例高血压患者为研究对象,根据早期肾损伤诊断标准将其分为单纯高血压组(n=47)及高血压合并早期肾损伤组(n=33)。比较两组患者一般资料、血脂、RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 水平,采用 Logistic 回归分析高血压患者早期肾损伤的危险因素。采用 ROC 曲线评估 RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 及其联合对高血压患者早期肾损伤的诊断效能。**结果:** 早期肾损伤组患者 RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 水平均高于单纯高血压组,ApoA1 水平低于单纯高血压组,差异均有统计学意义(P<0.05)。多因素 Logistic 回归分析显示,RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 是原发性高血压患者合并早期肾损伤的危险因素(P<0.05)。ROC 分析显示,当 RBP≥3.475 mg/L 时,诊断原发性高血压患者合并早期肾损伤的曲线下面积(*AUC*)为 0.729,灵敏度为 69.7%,特异度为 72.3%;当 Cys-C≥2.525 mg/L 时,*AUC* 为 0.768,灵敏度为 72.7%,特异度为 74.5%;当 ApoB/ApoA1≥0.870 时,*AUC* 为 0.656,灵敏度为 63.6%,特异度为 68.1%;三者联合诊断的 *AUC* 为 0.870,灵敏度为 81.8%,特异度为 80.9%。**结论:** 高血压合并早期肾损伤患者 RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 水平升高,可将其联合用于高血压合并早期肾损伤的辅助诊断。

【关键词】高血压;早期肾损伤;视黄醇结合蛋白;胱抑素 C;载脂蛋白 B;载脂蛋白 A1
【中图分类号】R544.1;R692　　【文献标志码】A

Diagnostic value of serum retinol-binding protein, cystatin C and apolipoprotein B/Apolipoprotein A1 combined detection in early hypertensive renal injury

MAO Hui, HUANG Jie-qun, OU Zhi-qiang, NING Liang-zhong, ZHONG Min
(*Department of Medical Laboratory, Hezhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Hezhou* 542800, *Guangxi*, *China*)

【**Abstract**】**Objective:** To investigate the diagnostic value of retinol-binding protein (RBP), cystatin C (Cys-C) and APolipoprotein B/APolipoprotein A1 (ApoB/ApoA1) in the early renal injury of hypertension. **Methods:** Retrospective analysis of clinical data from 80 patients with hypertension, according to the diagnostic criteria of early renal injury, they were divided into simple hypertension group (n=47) and hypertension combined with early renal injury group (n=33). The general information, blood lipid, RBP, Cys C, ApoB/ApoA1 levels of the two groups were compared. The risk factors of early renal injury in hypertensive patients were analyzed by Logistic regression. ROC curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of RBP, Cys C, ApoB/ApoA1 and their combination for early renal injury in patients with hypertension. **Results:** The levels of RBP, Cys-C and ApoB/ApoA1 in the early renal injury group were higher than those in the simple hypertension group, the level of ApoA1 was lower than that in the simple hypertension group, and the differences between the groups were statistically significant (P<0.05). Multivariate Logistic regression analysis showed that RBP, Cys C, ApoB/ApoA1 were risk factors of early renal injury in patients with essential hypertension (P<0.05). ROC analysis showed that when RBP≥3.475 mg/L, the area under the curve (*AUC*) of diagnosing early renal injury in patients with essential hypertension was 0.729, the sensitivity and specificity were 69.7% and 72.3% respectively. When Cys C≥2.525 mg/L, the *AUC* was 0.768, the sensitivity was 72.7%, and the specificity was 74.5%. When ApoB/ApoA1≥0.870, the *AUC* was 0.656, the sensitivity was 63.6%, and the specificity was 68.1%. The *AUC* of the combined diagnosis was 0.870, the sensitivity was 81.8%, and the specificity was 80.9%. **Conclusion:** The levels of RBP, Cys C and ApoB/ApoA1 in patients with hypertension and early renal injury increased, which can be used in the auxiliary diagnosis of hypertension and early renal injury.

【**Key words**】Hypertension; Early renal injury; Retinol binding protein; Cystatin C; Apolipoprotein B; Apolipoprotein A1

基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目(Z20200129)
作者简介: 毛辉(1981-),男,副主任技师。E-mail:mh8106272023@163.com

高血压指体循环动脉血压持续高于标准值,长期高血压会损伤肾小动脉引起肾小管、肾小球功能障碍,进而损伤肾功能[1]。由高血压导致的肾损伤被称为高血压肾损伤。高血压早期肾损伤指高血压患者存在轻微的肾脏损害[微量白蛋白尿(microalbuminuria,MUA)>20 mg/L][2],该类患者症状轻微,诊断困难,一般在发生明显症状时病情已进入中、晚期,而肾损伤又会引起高血压病情加重,发生恶性循环,严重时导致肾衰竭而危及患者生命[3]。肾损伤早期治疗及预后较好,部分患者可以完全恢复肾功能,然而对于中晚期病患仅能通过治疗缓解病情,无法完全治愈[4]。

虽然 MUA 可用于肾功能损害的早期诊断,但连续收集 24 h 的 MUA 操作相对复杂,且该指标易受其他因素(如运动、感染、血糖水平等)影响。除了 MUA 外,目前已报道有多个指标与肾损伤存在一定关联。视黄醇结合蛋白(retinol binding protein,RBP)是一种低分子转运蛋白,由肝脏合成,其具有较高的稳定性,不易受其他生理状态影响,正常人群中血清 RBP 含量稳定,尿液 RBP 含量极低,在肾损伤发生时,RBP 水平上升[5],但单一指标用于高血压患者肾损伤诊断的诊断效能受限。胱抑素 C(cystatin C,Cys-C)可经由基底膜被肾小管重吸收并分解代谢,因具有不受年龄、性别等因素影响等优势,在高血压患者早期肾功能损伤诊断中逐渐应用,但单独应用效果受限[6]。载脂蛋白 B(apolipoprotein B,Apo-B)、载脂蛋白 A1(apolipoprotein A1,Apo-A1)由肝脏及肠道分泌,两者比值(ApoB/ApoA1)可反映血脂状态,通常用于冠心病的诊断及冠脉病变严重程度评估[7],但 Zhao 等[8]通过研究发现其与肾脏疾病的发生发展密切相关。RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 与肾损伤均具有一定关联,但将三者联合用于原发性高血压患者早期肾损伤诊断的研究尚未见报道。基于此,本研究欲探究 RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 对早期肾损伤的诊断效能,以期为该类患者的早期识别、治疗方案的制定积累数据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 1 月至 2022 年 12 月于贺州市中医医院收治的 80 例高血压患者为研究对象,根据早期肾损伤诊断标准(无肾损伤典型症状,尿常规蛋白阴性,且 MUA > 20 mg/L)[2] 分为单纯高血压组($n=47$)与高血压合并早期肾损伤组($n=33$)。纳入标准:(1)符合原发性高血压诊断标准;(2)患者均接受脂代谢指标及血清 RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 检测;(3)生命体征平稳,血压控制良好(入组前 1 周内非同日 3 次血压值均 < 140/90 mmHg);(4)近 3 个月内未服用过可能影响肾功能的药物;(5)临床资料完整;(6)患者及家属知情同意。排除标准:(1)合并恶性肿瘤;(2)合并全身性感染、凝血功能障碍;(3)合并泌尿系统疾病或肾功能不全;(4)痛风、透析、糖尿病肾病、眼底血管病变患者;(5)严重精神类疾病患者。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

收集高血压患者的一般资料(包括年龄、性别、吸烟、饮酒、糖尿病、高血脂症、收缩压、舒张压)及实验室指标。实验室指标测定方法如下:采集患者清晨空腹(≥8 h)状态下肘静脉血 5 mL(EDTA 抗凝管),于室温下以 3 000 r/min 的转速离心 10 min,分离血清,采用 1.5 mL EP 管分装,标记编号、日期后,置于 -80 °C 冰箱保存待测。脂代谢指标[总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)及 ApoB、ApoA1]采用全自动生化分析仪(型号:日立 008AS)测定;血 RBP 采用免疫比浊法测定,检测试剂盒购自宁波普瑞柏生物技术股份有限公司;Cys-C 采用胶乳增强免疫比浊法测定,检测试剂盒购自美康生物科技股份有限公司。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 23.0 统计学软件进行数据处理与分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以[n(%)]表示,组间比较采用独立样本 χ^2 检验。采用 Logistic 回归分析高血压患者早期肾损伤的危险因素。采用 ROC 曲线评估 RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 及其联合对高血压患者早期肾损伤的诊断效能。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者实验室指标比较

两组患者血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 及 ApoB 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。早期肾损伤组患者 RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 高于单纯高血压组,ApoA1 水平低于单纯高血压组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

2.3 影响原发性高血压患者合并早期肾损伤的多因素 Logistic 回归分析

建立非条件 Logistic 回归模型,根据是否合并早

期肾损伤赋值,1 = 合并早期肾损伤,0 = 未合并肾损伤。以表 2 中 $P<0.05$ 的因素作为自变量。初选 RBP、Cys-C、ApoA1、ApoB/ApoA1 共 4 个指标作为自变量。多因素 Logistic 回归分析显示,RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 是原发性高血压患者合并早期肾损伤的危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 1　两组患者一般资料比较[$\bar{x}\pm s$,n(%)]

组别	单纯高血压组(n=47)	早期肾损伤组(n=33)	χ^2/t 值	P 值
年龄(岁)	68.92±11.24	68.56±12.31	0.136	0.892
病程(年)	6.53±3.11	6.80±3.25	0.375	0.708
性别			0.009	0.926
男	28(59.57)	20(60.61)		
女	19(40.43)	13(39.39)		
吸烟	22(46.81)	19(57.58)	0.900	0.343
饮酒	24(51.06)	18(54.55)	0.094	0.759
糖尿病	12(25.53)	11(33.33)	0.576	0.448
高血脂症	9(19.15)	7(21.21)	0.052	0.820
收缩压(mmHg)	155.32±20.14	157.18±22.31	0.389	0.698
舒张压(mmHg)	96.20±11.30	97.24±10.85	0.412	0.682

表 2　两组患者实验室指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	单纯高血压组(n=47)	早期肾损伤组(n=33)	t 值	P 值
TC(mmol/L)	6.65±1.40	6.69 ±1.31	0.129	0.898
TG(mmol/L)	5.81±1.17	5.90±1.22	0.333	0.740
LDL-C(mmol/L)	4.03±0.89	4.07±0.80	0.206	0.837
HDL-C(mmol/L)	0.79±0.21	0.81±0.18	0.444	0.658
RBP(mg/L)	3.38±0.32	3.84±0.40	5.733	<0.001
Cys-C(mg/L)	1.85±0.33	2.92±0.34	14.100	<0.001
ApoB(g/L)	0.86±0.15	0.91±0.17	1.248	0.216
ApoA1(g/L)	1.11±0.32	0.93±0.19	2.864	0.005
ApoB/ApoA1	0.85±0.29	1.02±0.32	2.549	0.013

表 3　影响原发性高血压患者合并早期肾损伤的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR 值	95% CI
RBP	3.546	0.861	16.958	<0.001	34.674	6.431~87.484
Cys-C	3.863	0.818	22.315	<0.001	47.590	5.983~136.338
ApoA1	-0.471	1.267	0.138	0.710	0.625	0.502~7.488
ApoB/ApoA1	1.909	0.805	5.628	0.018	6.749	1.394~32.679

2.4　RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 对原发性高血压患者合并早期肾损伤的诊断效能

ROC 分析显示,当 RBP≥3.475 mg/L 时,诊断原发性高血压患者合并早期肾损伤的曲线下面积(AUC)为 0.729,灵敏度为 69.7%,特异度为 72.3%;当 Cys-C≥2.525 mg/L 时,AUC 为 0.768,灵敏度为 72.7%,特异度为 74.5%;当 ApoB/ApoA1≥0.870 时,AUC 为 0.656,灵敏度为 63.6%,特异度为 68.1%;三者联合诊断的 AUC 为 0.870,灵敏度为 81.8%,特异度为 80.9%。见表 4 及图 1。

表 4　RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 对原发性高血压患者合并早期肾损伤的诊断效能

检测指标	AUC 值	P 值	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden 指数	95% CI
RBP	0.729	0.001	3.475 mg/L	69.7	72.3	0.420	0.614~0.844
Cys-C	0.768	<0.001	2.525 mg/L	72.7	74.5	0.472	0.647~0.888
ApoB/ApoA1	0.656	0.018	0.870	63.6	68.1	0.317	0.538~0.775
三者联合	0.870	<0.001	-	81.8	80.9	0.627	0.786~0.955

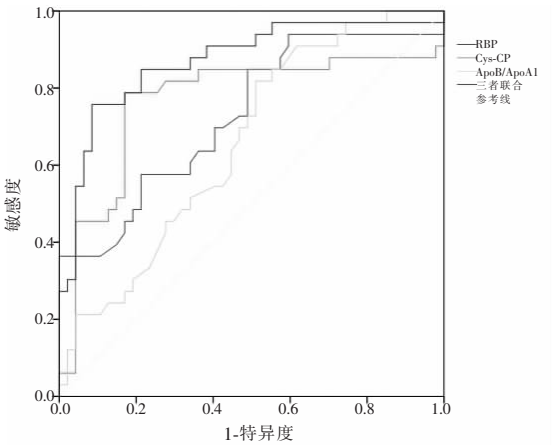


图 1　RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 诊断原发性高血压患者合并早期肾损伤的 ROC 曲线图

3　讨论

目前,高血压及其并发症严重威胁我国人民的身体健康[9]。肾脏作为调节血压的主要器官之一,同时也是高血压并发症的主要靶器官之一。肾损伤早期,肾脏未发生结构性改变时,及时治疗效果显著,而目前临床主要以血肌酐作为肾功能损伤的主要标志物,但研究[10-11]发现,在肾损伤初期,血肌酐变化不明显,因此其对早期肾损伤诊断价值有限。王乐等[12]研究发现,RBP 在肾小管受损早期即可观察到明显提高,并认为其可作为早期肾损伤标志物。Rezk 等[13]发现,RBP 可用于预测系统性免疫球蛋白轻链淀粉样变的肾脏风险分层。Cys-C 作为评估肾功能损伤的常见指标,具有不受性别、年龄、饮食、炎症、溶血以及胆红素等因素影响的优势[14]。陈素萍[15]、陈倩等[16]均证实了 Cys-C 与妊娠期高血压患者早期肾损伤密切相关,但其与原发性高血压患者肾损伤的相关研究较少。ApoB/ApoA1 值与动脉粥样硬化的发生发展密切相关[17-18],近年研究[19]发现,二者分别与冠心病合并糖尿病患者肾损伤相关。

本研究中,早期肾损伤组患者 RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 高于单纯高血压组,多因素 Logistic 回归显示,RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1 是原发性高血压患者合并早期肾损伤的危险因素($P<0.05$),且经 ROC 分析显示,三者联合诊断的 AUC 最高。分析其原因包括:(1)RBP 则为肝脏合成的新的脂肪因子,

在维生素A的代谢、存储与转运过程中扮演重要角色,正常情况下大部分RBP会被近曲小管吸收与降解,在尿液中含量较低,但在发生肾小管功能受损后,肾小球滤过率下降,可表现为血清RBP表达水平升高。Shen等[20]指出,RBP水平升高是IgA肾病患者疾病进展的独立危险因素。(2)Cys C由有核细胞以稳定的速率产生,并由肾脏自由过滤,被近端小管几乎完全重吸收与分解代谢,被认为是一种内源性低分子量肾小球滤过率标志物,现已被证明与肾功能损伤密切相关[21]。Omaygenç等[22]发现,高水平的Cys C与高血压患者血压控制不佳以及肾功能不全密切相关。(3)ApoB/ApoA1与动脉硬化疾病密切相关,而研究[23]发现,肾小球系膜增殖和硬化的过程与动脉壁的硬化过程相似;另有研究[24]指出,ApoB/ApoA1可用于预测肾脏细小动脉发生硬化所导致的损伤程度。Kwon等[25]发现,高水平的ApoB/ApoA1值与终末期肾病风险增加相关。

综上,高血压合并早期肾损伤患者RBP、Cys-C、ApoB/ApoA1水平升高,联合检测可用于高血压合并早期肾损伤的辅助诊断。

参考文献

[1] 黄文霞,李海涛,黄玉冰,等.25(OH)D水平对高血压合并冠心病患者心肌重构及左心室舒张功能的影响[J].中南医学科学杂志,2022,50(4):521-524.

[2] 孙宁玲,郭晓蕙,林善锬,等.高血压与糖尿病患者微量白蛋白尿的筛查干预中国专家共识[J].中华高血压杂志,2012,20(5):423-428.

[3] 杨凯悦,侯慧卿,底佳倩,等.老年高血压肾损害早期识别及治疗的研究进展[J].河北医药,2022,44(7):1088-1092.

[4] Ware K,Yildiz V,Xiao M,*et al*.Hypertension and the kidney:reduced kidney mass is bad for both normotensive and hypertensive rats[J].American Journal of Hypertension,2021,34(11):1196-1202.

[5] 黄乔木,何艳.尿视黄醇结合蛋白、尿肝型脂肪酸结合蛋白、血成纤维细胞生长因子-21、血转化生长因子-β联合诊断早期糖尿病肾病的价值[J].临床肾脏病杂志,2022,22(4):283-290.

[6] 周坚强,杨志,颜智骢.血肌酐、胱抑素C与老年高血压肾损伤程度及肾功能恢复的相关性[J].心血管病防治知识,2022,12(3):14-17.

[7] Wang X,Wang Z,Li B,*et al*.Prognosis evaluation of universal acute coronary syndrome:the interplay between SYNTAX score and ApoB/ApoA1[J].BMC Cardiovascular Disorders,2020,20(1):293.

[8] Zhao WB,Alberto PSM.Serum apolipoprotein B/apolipoprotein A1 ratio is associated with the progression of diabetic kidney disease to renal replacement therapy[J].International Urology and Nephrology,2020,52(10):1923-1928.

[9] 马思齐,许骏尧,郑亚威,等.基于AMPK/mTOR信号通路探讨潜阳育阴颗粒对高血压肾损伤的影响[J].中华中医药杂志,2022,37(6):3559-3563.

[10] 陈杰.血清视黄醇结合蛋白 血清胱抑素C β2微球蛋白及尿微量白蛋白联合检测在妊娠期高血压疾病肾损伤中的诊断价值[J].中国妇幼保健,2021,36(7):1491-1494.

[11] 郭装光,胡仿英.Cys C、UAER、β2-MG及Hcy联合检测在老年高血压患者早期肾损伤中的应用价值[J].现代实用医学,2020,32(10):1283-1285.

[12] 王乐,韩继斌,高小娟,等.视黄醇结合蛋白与β2微球蛋白联合检测对早期急性肾损伤的诊断价值[J].山东医药,2022,62(7):64-67.

[13] Rezk T,Salota R,Gan JJ,*et al*.Urinary retinol binding protein predicts renal outcome in systemic immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis[J].British Journal of Haematology,2021,194(6):1016-1023.

[14] 刘瑀晗,李川,张艳宁.妊娠期高血压患者胱抑素C、NT-proBNP、ET-1水平对急性肾损伤预测价值的分析[J].重庆医学,2020,49(2):252-255,259.

[15] 陈素萍.血清胱抑素C和尿液肾损伤分子-1检测对妊娠期高血压疾病患者早期肾损伤的诊断价值[J].中国妇幼保健,2021,36(3):555-557.

[16] 陈倩,周瑞娴,郭海香,等.胱抑素C、尿白蛋白-肌酐比值与妊娠期高血压疾病肾损伤的相关性研究[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(7):89-92.

[17] 张劲草,耿坡.检测血脂及血清ApoB/ApoA1比值对冠状动脉粥样硬化临床诊断意义[J].标记免疫分析与临床,2021,28(2):322-325.

[18] Zeng W,Xiong G,Hua L,*et al*.APOA1 mRNA and protein in kidney renal clear cell carcinoma correlate with the disease outcome[J].Scientific Reports,2022,12:12406.

[19] 冯月英,戴蓉芳,施惠华,等.ApoB对冠心病合并2型糖尿病老年患者肾损伤的诊断价值[J].中国医学前沿杂志(电子版),2018,10(12):56-59.

[20] Shen X,Cheng J,Yu G,*et al*.Urine β2-microglobulin and retinol-binding protein and renal disease progression in IgA nephropathy[J].Frontiers in Medicine,2021,8:792782.

[21] Benoit SW,Ciccia EA,Devarajan P.Cystatin C as a biomarker of chronic kidney disease:latest developments[J].Expert Review of Molecular Diagnostics,2020,20(10):1019-1026.

[22] Omaygenç MO,Özcan ÖU,Çakal B,*et al*.Cystatin C and uncontrolled hypertension[J].Anatolian Journal of Cardiology,2020,24(5):309-315.

[23] 孙凤起,武韧,常贵全,等.肾小球系膜细胞增殖在糖尿病肾病肾小球硬化中作用的研究进展[J].基础医学与临床,2021,41(10):1510-1513.

[24] 袁立英,赵瑾,罗德红,等.肾脏疾病中载脂蛋白A1、载脂蛋白B测定及其临床意义[J].中国社区医师,2017,33(27):124-125.

[25] Kwon S,Kim DK,Oh KH,*et al*.Apolipoprotein B is a risk factor for end-stage renal disease[J].Clinical Kidney Journal,2020,14(2):617-623.

(**收稿日期**:2023-09-13 **修回日期**:2023-11-03)