发展过程中起着重要作用。希望不久的将来,从针对糖尿病的角度治疗 AD 将会有更大的进展。

参考文献

[1] Gong CX, Liu F, Grundke-Iqbal I, et al. Post-translational modifications of tau protein in Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm, 2005, 112(6): 813-838.

[2] Chu WZ, Qian CY. Expressions of A beta1-40, Abeta1-42, tau202, tau396 and tau404 after intracerebroventricular injection of streptozotocin in rats[J]. J First Mil Med Univ, 2005, 25: 168-170.

[3] Dominici FP, Argentino DP, Munoz MC, et al. Influence of the crosstalk between growth hormone and insulin signalling on the modulation of insulin sensitivity [J]. Growth Horm IGF Res, 2005, 15: 324-336.

[4] Deng SW, Dennis WD, James SM. β -amyloid degradation and Alzheimer's disease[J]. Journal of Biomedicine and Biotechnology, 2006, 2006(3): 58406.

[5] Lotz M, Ebert S, Esselmann H, et al. Amyloid beta peptide 40 enhances the action of Toll like receptor 2 and 4 agonists but antagonizes Toll like receptor 9 induced inflammation in primary mouse microglial cell cultures[J]. Neurochem Stry, 2005, 94(2): 289-298.

[6] Priller C, Bauer T, Mitteregger G, et al. Synapse formation and function is modulated by the amyloid precursor protein[J]. Neuroscience, 2006, 26(27): 7212-7221.

[7] Nelson TJ, Aikon DL. Insulin and cholesterol pathways in neuronal function, memory and neurodegeneration [J]. Biochem Soc Trans, 2005, 33: 1033-1036.

[8] Berberich S, Punnakkal P, Lensen V, et al. Lack of NMDA receptor subtype selectivity for hippocampal long-term potentiation[J]. J Neurosci, 2005, 25: 6907-6910.

[9] Phiel CJ, Wilson CA, Lee VM, et al. GSK-3 α regulates production of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides [J]. Nature, 2003, 423: 435-439.

[10] Messier C, Teutenberg K. The role of insulin, insulin

growth factor and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease[J]. Neural Plast, 2005, 12: 311-328.

[11] Thong FS, Dugani CB, Klip A. Turning signals on and off: GLUT4 traffic in the insulin-signaling highway[J]. Physiology(Bethesda), 2005, 20: 271-284.

[12] Huebschmann AG, Regensteiner JG, Vlassara H, et al. Diabetes and advanced glycoxidation end products[J]. Diabetes Car, 2006, 29(6): 1420-1432.

[13] Donahue JE, Flaherty SL, Johanson CE, et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease [J]. Acta Neuropathol, 2006, 112(4): 405-415.

[14] Origlia N, Righi M, Capsoni S, et al. Receptor for advanced glycation end product-dependent activation of p38 mitogen-activated protein kinase contributes to amyloid-beta-mediated cortical synaptic dysfunction[J]. J Neurosci, 2008, 28(13): 3521.

[15] Miller MC, Tavares R, Johanson CE, et al. Hippocampal RAGE immunoreactivity in early and advanced Alzheimer's disease[J]. Brain Res, 2008, 1230: 273-280.

[16] Inestrosa NC, Gedoy JA. Pmxosome proliferator-activated receptor gamma is expressed in hippocampal neurons and its activation prevents beta-amyloid neurodegeneration; role of wnt signaling [J]. Exp Cell Res, 2005, 304(1): 91.

[17] 张玉霖, 欧阳昌汉, 吴基良, 等. 罗格列酮对散发性老年痴呆模型大鼠认知功能的影响 [J]. 咸宁学院学报(医学版), 2008, 22(2): 96-99.

[18] Lnestmsa NC, Gedoy JA, Quintanilla RA, et al. Pmxosome pmliferator-activated receptor garmrm is expressed in hippocampol neurons and its activation prevents beta-amyloid neurodegeneration; role of Wnt signaling [J]. Exp Cell Res, 2005, 304(1): 91.

(收稿日期: 2010-02-24)

临床中胱抑素 C 的检测与应用

罗 威¹综述, 黄永宁²审校(1. 广西壮族自治区玉林市第二人民医院检验科 537000; 2. 广西壮族自治区玉林市第一人民医院检验科 537000)

【关键词】 胱抑素 C; 肾小球滤过率; 肾疾病

DIO: 10.3969/j.issn.1672-9455.2010.16.067

中图分类号: R446.61

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2010)16-1772-03

胱抑素 C(cystatin C)是一种低相对分子质量的非糖化碱性蛋白质,自 20 世纪 80 年代中期以来,通过大量研究表明,它是一种影响因素少、特异性高、准确性好、更能及时反映肾小球滤过率变化的理想的内源性标志物。它存在于各种体液之中,对其检测有多种方法,在肾功能、肿瘤、肝硬化、类风湿、肾移植及儿科领域具有广泛的临床价值,现作一综述。

血清胱抑素 C 是 Anastasi 等首次在鸡蛋清中分离纯化得到高纯度的半胱氨酸蛋白酶抑制剂(cyserine peroteinase inse

inhibior, CPI),后被命名为胱抑素 C;属于 CPI 超家族,是一种非糖基化的碱性低分子蛋白,相对分子质量为 13 559,由 122 个氨基酸组成,带正电荷,等电点为 9.3,编码基因位于 20 号染色体短臂,长约 615 kb。胱抑素 C 是一种分泌性蛋白,广泛存在于各种体液中,如脑脊液、唾液、尿液、精液等,其中精液和脑脊液中的浓度最高,尿液中最低。Grubb 等^[1]于 1985 年首先报道了血清胱抑素 C 与肾小球滤过率(GFR)密切相关,可以作为 GFR 功能的指标。胱抑素 C 基因是“看家基因”(house

keeping gene), 即此基因在所有组织恒定持续转录及表达^[2]。胱抑素 C 在所有有核细胞都可以表达, 产生速度十分稳定, 不受感染、肿瘤、饮食、体质量及肝功能变化的影响^[3]; 易通过肾小球滤过屏障, 它在体内唯一代谢途径是通过肾脏排泄, 并且在肾小管上皮细胞内完全降解, 不再重新回到血液循环中, 同时肾小管也不分泌胱抑素 C。血中胱抑素 C 的浓度主要由 GFR 决定^[4]。因此, 胱抑素 C 有可能成为较理想的 GFR 检测的指标^[5-7]。

1 胱抑素 C 的检测

1.1 测定方法比较 胱抑素 C 的测定目前有单向免疫扩散法(RID)、放射免疫法(RIA)、时间分辨荧光免疫法(TRFIA)、酶联免疫吸附测定法(ELISA)、乳胶颗粒增强免疫比浊法(PETIA)等。从测定速度方面讲, RID 法、RIA 法、TRFIA 法、ELISA 法均较耗时, PETIA 法则只需几分钟就可完成整个分析过程。从灵敏度而言, RID 法最差, 而 RIA 法、TRFIA 法、ELISA 法均优于 PETIA 法。RIA 法存在放射性污染, TRFIA 法需要较贵的仪器, ELISA 法无法适应临床大批量的标本的需求。PETIA 法可实现自动化, 虽检测灵敏度差些, 但可达到 150 $\mu\text{g/L}$ 远远低于健康人的下限, 可满足临床的要求^[2]。

1.2 干扰因素分析 大量国内外文献报道血清胱抑素 C 受影响因素较小, Gokkusu 等^[8]认为其不受性别, 肌肉量的变化和慢性炎症的影响, 是一种理想的内源性标志物, 余洪立^[9]报道 PETIA 法测定血清胱抑素 C, 当胆红素小于 150 $\mu\text{mol/L}$, 血红蛋白(Hb) < 112 g/L, 三酰甘油(TG) < 815 mmol/L 时, 结果不受干扰。

目前对文献报道血清胱抑素 C 测定有影响的因素较少, Newman^[10]认为甾体类激素治疗可能对血清胱抑素 C 测定有影响, 但未说明有什么影响。向礼贤^[11]报道恶性肿瘤患者(如结肠直肠癌)血清胱抑素 C 可以升高, 类风湿关节炎用非甾体类抗炎药和抗风湿类药物治疗患者血清胱抑素水平升高。

2 临床应用

2.1 胱抑素 C 在肾脏疾病中的应用 肾脏的主要功能是通过肾小球的滤过以及肾小管的重吸收和分泌功能来完成的。其中, 肾小球的滤过功能起着最重要的作用, 能准确、方便地进行测定, 在临床上是非常重要的。肾小球的滤过功能以 GFR 表示, 它不能直接被测定, 必须借助某物质的清除率来反映。

菊粉清除率是测定 GFR 的金标准, 但患者需持续滴注菊粉且测定方法复杂。放射性核素标记物清除率测定准确但价格昂贵难以推广。尿素氮(BUN)是体内含氮物质代谢产生的氨在肝脏经鸟氨酸循环生成的终产物, 不是早期反映 GFR 损害的指标, 当高于正常时, GFR 已下降 50% 以上, 且 BUN 受饮食、水钠潴留、消化道出血、发热、感染、大面积烧伤、创伤、营养不良、高分解状态等众多疾病的影响。因此, BUN 不能单独作为肾功能受损的指标^[12]。血肌酐(Scr)是肌酸的代谢产物, 主要由肾小球滤过排出, 肾小管有少量分泌。数值受年龄、性别、种族、体质量、饮食、某些药物、实验室检测技术等多种因素的影响。由于肾脏有强大的储备能力和代偿能力, Scr 明显上升时, 肾小球的滤过功能已下降到正常的 1/3 ~ 1/2^[13], 所以 Scr 也不能作为肾小球滤过功能的早期诊断指标。美国 K/DOQI 工作组不建议单独使用 Scr 评价 GFR^[14]。内生肌酐清除率(Ccr)是目前临床上最常用的评估 GFR 的指标, 但 Scr 能够从肾小球滤过也可由近端肾小管分泌。Scr 水平正常时, 肾小管的分泌可以忽略不计, 但 Scr 水平明显上升时, 除通过肾小球滤过, 会有相当一部分由肾小管分泌, 从而使内生 Scr 清除率常常过高估算了 GFR。此外, 在测定过程中, 难以准确留

取 24 h 尿液等因素的存在使 Ccr 不能准确反映 GFR^[15]。

儿科患者不宜接受外源性 GFR 标志物, Scr 清除率测定受体表面积、肌肉量等多种因素的影响, 儿童出生数月胱抑素 C 水平与成人相当, 因而以胱抑素 C 来评价 GFR 易被儿科医生及患者接受。Bokencamp 等^[16]认为在儿科肾病患者中应用胱抑素 C 评价 GFR 与 Scr 不同, 不受年龄、性别、身高和身体状态影响。胱抑素 C 随着年龄增长而升高的趋势可能与老年人 GFR 下降有关, 而 Scr 随着年龄的增长其浓度并不升高或仅升高很小幅度, 主要与老年人肌肉量减少有关。因此, 研究认为胱抑素 C 对于评估老年人肾小球滤过功能较 Scr 更有特色^[17]。对 46 例不同肾脏病患者和 250 例健康志愿献血者测定发现, 随着⁹⁹Tc-DTPA 清除率的下降, 胱抑素 C 和 Scr 水平上升, 并且⁹⁹Tc-DTPA 与 1/胱抑素 C 和 1/Scr 存在很好的线性相关。Tomino 等^[18]认为在 IgA 肾病患者中定期检测胱抑素 C 水平, 有助于 IgA 肾病预后的判断。

约 1/3 的糖尿病患者发展为肾衰竭需要肾透析, 必须以可靠的肾脏 GFR 来评价糖尿病患者的肾功能状况。临床通常以检测 Scr 来评估 GFR, 而对轻度的肾功能损伤缺乏足够的灵敏度并存在盲区, 血清胱抑素 C 对轻度的肾功能损伤反应灵敏, 并对检测有较好的相关性, 所以在糖尿病患者中定期检测血清胱抑素 C 可以动态观察病情的发展。

2.2 在化疗中的应用 对于化疗的患者很可能导致肾功能损害, 因为化疗药物对肾小管有一定的损伤, 当肾功能受到损害时, 化疗药物更容易积蓄并导致多方面的不良反应, 因此对进行化疗药物治疗的患者及时关注其肾脏功能的状况, 以适当调整药物剂量。一些研究一致认为, 对化疗患者检测血清胱抑素 C 比检测 Scr 更有意义^[19]。

2.3 在心血管疾病中的应用 胱抑素参与了心血管系统诸多的病理、生理过程, 它的作用机制涉及抗炎、抑制酶原与激素前体的活性等, 而且由于它产生的恒定性, 有可能在某些心血管疾病中成为诊断与检测的分子指标^[20]。

2.4 在肾移植中的应用 肾脏 GFR 可作为衡量急、慢性排斥对免疫抑制药物的肾毒性观察指标之一, 用一敏感、可靠和简便的指标来检测 GFR 的变化对移植肾患者是极为有效的诊断工具, 而胱抑素 C 无疑是比 Scr 更为敏感的 GFR 的检测指标。

2.5 在诊断肾源性胸腔积液方面的应用 引起胸腔积液的原因很多, 如肾源性、肝源性、心源性、炎性反应、肿瘤及内分泌代谢等。从多种病因中鉴别出肾源性胸腔积液往往比较困难。Domej 等^[21]用同一种方法同时测定血清和胸腔积液中血清胱抑素 C 的浓度, 发现在漏出性胸腔积液中, 血清胱抑素和胸腔积液血清胱抑素均明显升高, 且两者比值接近 1.0, 为肾源性胸腔积液($r=0.954$), 而非其他原因所致的胸腔积液。肾功能不全患者合并胸腔积液若为渗出液, 两者均明显升高, 尿毒症性胸膜炎可能性大。两者比值很高或很低, 可以排除肾源性胸腔积液的诊断。

2.6 在肿瘤方面的应用 大量研究证明, 肿瘤细胞的生长、侵袭和向远处转移时, 肿瘤组织中胱氨酸蛋白酶含量增高, 而胱氨酸蛋白酶抑制剂则无变化或仅轻度增高。不同的肿瘤其血清胱抑素 C 浓度变化不同。肿瘤细胞及其周围正常细胞血清胱抑素 C、组织蛋白酶 B 的含量及基因表达的变化, 是目前血清胱抑素 C 研究的又一热点。

4 展望

综上所述, 通过对体液和组织中血清胱抑素 C 的测定, 它已在临床肾脏损害、心脏疾病、心血管疾病等多个领域得以应

用,显示了其很好的应用前景。对于血清胱抑素 C 来说,有无肾脏以外的排泄途径,与肿瘤的相互关系,其基因表达的含量与相关疾病的关系等,还需要大量的研究加以说明。

参考文献

[1] Grubb A, Simonsen O, Steif G, et al. Serum concentration of cystatin C, fator D and β 2-miroglobulin as a measure of glomerular filtration rate[J]. Acta Med Scand, 1985, 218: 499.

[2] Randers E, Erlandsen EJ. Serum Cystatin C as an endogenous markert of the renal function-a review[J]. Clin Chem Lab Med, 1999, 37(4): 389-395.

[3] Aksum SA, Ozmen D, Ozmen B, et al. Beta2-microglobulin and Cystatin C in type2 diabetes: assessment of aia-betic nephropathy[J]. Expelin Endocrinol Diabetes, 2004, 112(4): 195-200.

[4] Mojiminjiy OA, Abdella N. Evaluation of Cystatin C and beta2-microglobulin as markets of renal function in patients with type2 diabetes mellitus[J]. J Diabets Compli-cation, 2003, 17(3): 160-168.

[5] Jovanovic D, Krstivojevic P, Obradovoc I, et al. Serum Cystatin C and beta2-micoroglobulin as markers of glomerular filtration rate[J]. Rem Fail, 2003, 25(1): 123-133.

[6] Filer G, Prien F, Vollmer I, et al. Dingnostic Sensitivity of Serum Cystatin C for impaired glomerular filtration rate. Pediatr impaired glomerular filtration rate [J]. Pediatr Nephrol, 1999, 13(60): 501-505.

[7] Price CP, Finney H. Developments in the assessments of glomerular fileration tate[J]. Clin Chin Acta, 2000, 297(1-2): 55-56.

[8] Gokkusu CA, Ozden TA, Gu LH, et al. Relartionship between plasma cystatin C and creatinine in chronic renal diseases and TX2 transplan patients[J]. Clin Biochem, 2004, 37(2): 942-971.

[9] 余洪立. 血清胱抑素 C 测定的方法研究进展[J]. 广西医学, 2004, 26(3): 366-367.

[10] Newman DJ. Cystatin C[J]. Ann Clin Biochem, 2002, 39 (Pt2): 89-104.

[11] 向礼贤. 血清胱抑素 C 检测与疾病[J]. 四川医学, 2004,

25(11):1258-1259.

[12] Levey AS, Bosch JP, Lew is JB, et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine;a new prediction equation. Modification of diet in renal disease study group[J]. Am Intern Med, 1999, 130(6): 461-470.

[13] 王学晶, 徐国宾, 李海霞, 等. 血清肌酐和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 及估算的肾小球对滤过率在评价慢性肾病患者肾小球滤过功能中的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(4): 415-418.

[14] National Kidney foundation. K/DOQI Clinical Practive Guidelines for chronic kidney disease: ecaluation classifi-cation, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 suppl 1): 26.

[15] 王海燕, 王梅, 王力, 等. 慢性肾脏病及透析的临床实践指南[M]. 北京: 人民出版社, 2003: 37-38.

[16] Bokencamp A, Domanetzki M, Zinck R, et al. Cystatin C, beta2-microglobulin, and creagiine compared for detecting impaired kiduey function[J]. Clin Nephrol, 2000, 54(37): 203-209.

[17] 李海霞, 张春丽, 徐国宾, 等. 健康人群血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 与肌酐分布及其评价慢性肾脏病患者肾小球滤过功能的比较研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(11): 970-973.

[18] Tomino Y, Suzuki S, Gohda T, et al. Serum systatin C may predict the prognostic stages of patients with IgA nephropathy prior to renal biopsy[J]. Clin Lab Anal, 2001, 15(1): 25-29.

[19] 张淑兰, 王铭超, 李表果, 等. 胱抑素 C 的临床应用及进展[J]. 国外医学: 临床生物化学与检验学分册, 2002, 23(5): 271-272.

[20] 陈治奎, 葛长江, 胡申江. 胱抑素 C 与心血管病的关系[J]. 生理科学进展, 2003, 34(3): 269-271.

[21] Domej W, Tilz GP, Foldes-Papp Z, et al. Cystatin C of Pleural effusion as a novel diagnostic aid in pleural disease of different aetiologies[J]. Clin Sci(Lond), 2002, 102(3): 373-380.

(收稿日期: 2010-03-08)

(上接第 1738 页)

有研究显示,如果打开起搏调控功能,心房起搏比率有明显增高的趋势。

起搏器实际上是由两部分组成的,它们通过一个几乎无创伤的手术被植入人体内。这两个部分包括脉冲发生器和起搏器导线,脉冲发生器也就是所说的起搏器。通常起搏器是植入到一侧锁骨下的上半胸皮下。起搏器电极从静脉进入心脏,将起搏器和心脏联系起来,将起搏器发放的电脉冲传到心脏,并从心脏收集信息反馈给起搏器。大量的研究已证实,心房起搏能够有效的防治 AF,现代生理性起搏技术不仅可以降低死亡率而且可以提高患者的生活质量,减少致残率。应用起搏器时要注意经常自测脉搏。如果测到脉搏是整齐的,但又低于医生告知的起搏器频率,说明起搏器可能有故障,需要及时去医院

检查;且不能做核磁共振等检查;最好远离微波炉、电磁炉;使用手机要尽量避开起搏器。

参考文献

[1] 陈晓曙, 张建华, 张怀勤. 人工心脏起搏对血浆 NT-proB-NP 影响的临床研究[J]. 浙江实用医学, 2010, 14(1): 1-2.

[2] 肖玉莲, 王芳平, 田和林, 等. 心室再同步心脏转复除颤器植入术围术期护理[J]. 护理研究, 2010, 24(2): 180-181.

[3] 雷印胜, 郭兰敏, 邹承伟, 等. 心脏生物起搏器的研究现状及展望[J]. 医学与哲学, 2005, 25(2): 98-99.

(收稿日期: 2010-03-22)