

胱抑素 C 的临床应用研究进展

徐 菲,包 进,赵昕亚 综述,张瑞生 审校(南京医科大学附属南京第一医院 210000)

【关键词】 胱抑素 C; 肾小球滤过率; 内源性标志物

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2012.12.039 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2012)12-1482-03

胱抑素 C(Cys C)又称半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,是一种低相对分子质量蛋白质,可由机体所有有核细胞产生,产生率恒定,循环中的 Cys C 仅经肾小球滤过而被清除,在肾功能不全、肝硬化、肿瘤等多种疾病中,Cys C 能够替代血清肌酐、肌酐清除率,成为可反映肾小球滤过率变化的理想的内源性标志物。Cys C 广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中,由“看家基因”控制,可以自由通过肾小球滤过膜而不被肾小管分泌,是评估早期肾损害的一种特异性高、准确性好且较为敏感的指标,并随着病情的加重而逐渐增高。在肾功能不全、肝硬化、肿瘤等多种疾病中,Cys C 的检测具有一定的意义。本文对 Cys C 的临床应用研究进展综述如下。

1 Cys C 的生物学特性

Cys C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,由 122 个氨基酸组成,相对分子质量为 13.3×10^3 ,等电点为 9.3。在 Cys C 基因 5'端 1 KB 序列中发现有 2 个“GC”盒(GGGCGG)和增强子核心样序列(GTGAAGG)。由此可见,Cys C 基因 5'端序列与“看家基因”的启动子区具有相同的特性。故可将 Cys C 基因看作是“看家基因”,即此基因可在所有组织恒定持续地转录与表达。Northern 印迹也发现 Cys C 基因在所有的组织中均有表达,包括肾、肝、胰、肠、胃、肺和胎盘,广泛存在于血液、唾液、脑脊液、精液和尿液等体液中^[1]。正常血浆 Cys C 含量约为 1.0 mg/L,其在羊水水中的浓度与血浆中的相近,脑脊液中的浓度达 5.8 mg/L,比正常血浆水平高 5~6 倍,在精液中浓度最高,平均为 51 mg/L,在尿液中的浓度最低。人体内所有的有核细胞均可分泌 Cys C,其分泌及排泄均不受任何外来因素,如性别、年龄、饮食等的影响^[2]。因其相对分子质量小,等电点高,因此可被肾小球滤过膜滤过,在近曲小管被完全重吸收并被完全分解代谢,且肾小管不分泌 Cys C。肾脏是清除循环中 Cys C 的惟一器官,且 Cys C 生成速度和血液浓度稳定,因此 Cys C 是反映早期肾小球滤过率(GFR)变化的理想、可靠的内源性标志物^[3]。

2 Cys C 的生理变异及参考范围

婴儿出生时血清 Cys C 浓度最高,约 2.16 mg/L,是成年人的 2 倍,出生数周后迅速下降,1 岁后逐渐稳定至成人水平,约为 0.70~1.38 mg/L。这可能与肾脏不断发育有关。50 岁以上者偏高,约为 0.60~1.55 mg/L。

健康日本人血清 Cys C 男性高于女性,并与年龄、血脂、吸烟呈正相关,与饮酒呈负相关;亚组分析发现大于 50 岁没有性别差异;对既往文献分析发现亚洲人较高加索人血清 Cys C 具有性别差异^[4]。另外,王淑娟等^[5]调查豫北地区血清 Cys C 的参考范围,发现男女之间结果差异有统计学意义;范淑英等^[6]调查新疆维吾尔族和汉族血清 Cys C 的参考范围,发现小于 1 岁和大于 60 岁维吾尔族和汉族健康人群中,血清 Cys C 无民族和性别差异,而在 1~60 岁健康人群中则性别的差异有统计

学意义,民族差异无统计学意义,且此年龄段的血清 Cys C 水平与其他年龄段差异有统计学意义。因此各实验室应根据不同区域、不同人群、不同民族、不同检测方法以及不同标准品来源测定适当的参考范围^[7]。

3 Cys C 的检测

Cys C 的测定方法分为非均相测定法和均相测定法。非均相测定法主要有单向免疫扩散法(SRID)、放射免疫法(RIA)、时间分辨荧光免疫法(TRFIA)、酶联免疫吸附试验(ELISA)。SRID 和 ELISA 灵敏度低、检测耗时,难以常规分析,更无法用于急诊测定;RIA 虽灵敏度高,准确度高,但存在核污染;TRFIA 需要较贵的仪器,检测成本高。均相测定法主要有颗粒增强透射免疫比浊法(PETIA)和颗粒增强散射免疫比浊法(PENIA)。PETIA 和 PENIA 实现了自动化,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。而且这两种方法基本上不受溶血、脂血、黄疸、类风湿因子等因素影响,回收率 90%~109%,批内和批间变异系数(CV)均小于 4.5%,具有简便、快速、准确等特点^[8]。因此,PETIA 和 PENIA 现已作为常规测定 Cys C 的首选方法。但 PENIA 由于试剂成本太高而较少使用,目前临床上广泛使用 PETIA。

4 Cys C 检测的临床应用

4.1 在肾脏疾病中的应用 肾功能检测是诊断肾脏疾病的主要手段,而 GFR 是评价肾功能的重要指标。研究结果显示,GFR ≥ 40 mL/min 时,只有 Cys C 水平升高;而血清肌酐(SCr)浓度只有在 GFR < 40 mL/min 时才发生异常^[9]。李莉等^[10]实验发现肾小球滤过功能轻微损害的患者,血清 Cys C 的浓度比尿素氮(BUN)、SCr 浓度更能反映肾小球滤过功能的损害,是早期诊断肾小球滤过功能受损的敏感指标。且在肾功能不全的中、重度损害组中,Cys C 的浓度与 BUN、SCr 浓度高度相关,说明血清 Cys C 浓度在不同肾脏损害时都能准确判断。血清 Cys C 可反映泌尿系统结石患者肾功能的早期损伤。泌尿系统结石患者血清 Cys C 含量升高,若合并肾积水则血清 Cys C 含量大幅升高,高于未伴肾积水的结石患者^[11]。

4.2 在糖尿病中的应用 糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的微血管并发症之一,也是糖尿病患者的主要死因之一。研究发现,血清 Cys C 浓度的变化与肾脏功能受损程度密切相关,即便在单纯糖尿病患者中也有一定的升高,与健康对照组比较差异有统计学意义。而 BUN、SCr 浓度水平却没有明显升高,与健康对照组比较差异无统计学意义。血清 Cys C 的敏感性高,其阳性检出率在单纯糖尿病组及糖尿病早期肾损害组与 BUN、SCr 的阳性检出率比较差异均有统计学意义,在早期肾损害阶段其阳性检出率高达 50%以上^[12]。因此,在糖尿病患者中定期检测血清 Cys C 可以动态观察病情的发展。另外,血清中和尿中的 Cys C 水平随着糖尿病患者尿中清蛋白水平的

增加而增加。在蛋白尿正常的糖尿病患者中,当 $GFR \leq 60 \text{ mL (min/1.73 m}^2\text{)}$ 时,血清、尿液中 Cys C 水平显著升高^[13]。所以血清 Cys C 和尿微量清蛋白联合检测可提高糖尿病早期肾功能损害检出率,有利于糖尿病继发肾功能损害的早期预防和治疗^[14]。

4.3 在心血管疾病中的应用 Cys C 是心血管事件的一个强有力的独立预测因子^[15]。

4.3.1 Cys C 与动脉粥样硬化 近年来研究表明,基质金属蛋白酶、丝氨酸蛋白酶和溶酶体半胱氨酸蛋白酶均参与了动脉粥样硬化的形成^[16]。人类单核细胞来源的巨噬细胞能分泌多种半胱氨酸蛋白酶如组织蛋白酶 S 和 K 等。研究表明,在人类和载脂蛋白 E 缺失小鼠的动脉粥样硬化病灶处弹性蛋白酶和胶原蛋白酶表达明显增高,而 Cys C 表达降低,且组织蛋白酶 S 缺失可以减轻低密度脂蛋白受体缺失小鼠的动脉粥样硬化损害。

4.3.2 Cys C 与动脉瘤 主动脉瘤病灶处的组织蛋白酶(B 和 L)活性和表达均明显升高而 Cys C 表达明显降低,且血清 Cys C 水平也明显低于健康人群^[17]。腹主动脉瘤平滑肌细胞中组织蛋白酶 B 表达增强,Cys C 表达下降,组织蛋白酶及其抑制剂 Cys C 间的不平衡可能引起动脉瘤壁细胞外基质广泛降解,从而导致腹主动脉瘤的发生和破裂^[18]。

4.3.3 Cys C 与其他心血管疾病 血清 Cys C 虽不是急性期反应物,但检测发现健康成年人 and 冠状动脉粥样硬化心脏病(简称冠心病)患者的血清 Cys C 与 C 反应蛋白(CRP)呈正相关性。周敬等^[19]发现冠心病患者的 Cys C 水平明显升高,且随着 Cys C 的升高,冠状动脉病变程度加重,提示 Cys C 参与冠心病的发病过程,是冠心病及病变程度的重要预测因子。

4.4 在肾移植中的应用 术后随访肾移植受者,快速准确评估其移植肾功能,早期发现和诊断排斥反应及药物中毒,有助于提高移植肾存活率。而肾移植术后动态监测 Cys C 对于及时判断移植肾存活及肾微小损伤时肾功能的改变优于 SCr 等指标^[20]。

4.5 在肝硬化中的应用 肝硬化患者往往治疗不及时而导致肝腹水,进一步影响肾小球的滤过功能,最终导致肝肾综合征(HRS),出现功能性肾衰竭,这往往是导致肝硬化患者死亡的重要原因。Cys C 可以看成是 HRS 的先兆因子,检测 Cys C 可以降低肝硬化、肝腹水患者的病死率。

4.6 在肿瘤方面的应用 检测 Cys C 可观察肿瘤患者病情的变化。孙继兴等^[21]证实 Cys C 与肿瘤向外浸润和转移有关。孙继兴等检测发现恶性肿瘤患者的血清、胸腔积液、腹腔积液、囊积液、尿液中 Cys C 高表达,特别是囊积液 Cys C 水平最高非常明显,是对照组血清的数倍甚至数十倍。

4.7 在高血压中的应用 Kestenbaum 等^[22]用血清 Cys C 或尿清蛋白分泌率研究早期肾功能障碍是否是新发高血压的一个风险因素。研究结果显示,Cys C 浓度较高的人患病的临床风险较高,在平均随访 3.1 年后 19.7% 的人患上了高血压。在对最重要的临床因素进行多变量调整后,发现高血压与 Cys C 浓度有关。血清 Cys C 在被传统常规实验室检测指标评估为肾功能正常的高血压患者中显著升高,其水平随着患者肾损害程度加重而升高,从而有助于及早发现高血压早期肾损害,具有重要的临床诊断价值^[23]。

4.8 在有机磷农药中毒中的应用 有机磷农药中毒引起肾小管损伤,而肾小管急性坏死是引起急性肾功能衰竭的主要原因。因此,有机磷农药中毒患者肾小管损伤的早期诊断和治疗

是很有必要的^[24]。血清 Cys C 升高仅反映肾小球滤过功能的损伤,对肾小管损伤缺乏有价值的提示。在正常情况下,尿液中 Cys C 排量极微,含量为 $0.033 \sim 0.290 \text{ mg/L}$,Cys C 全部由肾小球滤过,然后由近曲小管重吸收并 99% 被肾小管细胞分解代谢。当近曲小管受损时,对 Cys C 的重吸收能力下降,尿液中含量明显升高。所以血清、尿液 Cys C 的检测可早期发现有机磷农药中毒患者肾小球和肾小管的损害^[25]。

4.9 在休克患者中的应用 休克时,肾脏血液灌注不足可导致肾缺血缺氧性功能受损。李强等^[26]研究发现休克小于 1 h 患者均能早期恢复肾功能,为功能性肾损伤;休克超过 2 h, Cys C、SCr 阳性率为 100%,急性肾功能损伤 2~3 期,7 d 测量仍有全部患者 Cys C 及半数以上患者 SCr 升高。休克时间越长,Cys C、Scr 升高越明显,休克纠正后肾功能恢复所需时间越长^[27-28]。

4.10 在脑部疾病中的应用 脑脊液 Cys C 是反映血脑屏障的一项指标,血清和脑脊液中 Cys C 含量变化对各种脑部疾病患者的诊断、治疗和病情监测起指导作用。林伟华等^[29]研究脑部疾病患者发现脑出血、脑膜炎、脑梗死、脑肿瘤患者血清中 Cys C 水平明显升高,脑脊液中 Cys C 水平明显下降,提示在脑出血、脑膜炎、脑梗死、脑肿瘤患者中 Cys C 参与了各种炎性介质反应和肿瘤的侵袭。且与脑膜炎、脑梗死、脑肿瘤患者比较,脑出血患者血清中 Cys C 水平升高,脑脊液中 Cys C 水平下降,提示血清和脑脊液 Cys C 水平与脑出血病情有关^[30-31]。脑出血病情越严重,血清和脑脊液 Cys C 水平改变越明显。在脑肿瘤组织中,肿瘤细胞内半胱氨酸蛋白酶活性增高,并能渗出血管基底,侵入组织,而 Cys C 可以抑制半胱氨酸蛋白酶对组织的破坏,阻止癌细胞的脱落与转移,因此脑脊液中 Cys C 的浓度对脑转移瘤具有较高的诊断价值。Cys C 基因突变可导致遗传性淀粉样血管病,可发生脑动脉血管破裂,这是目前发现的直接与 Cys C 相关的临床疾病^[32]。

4.11 其他 Cys C 能反映系统性红斑狼疮(SLE)患者肾小球和肾小管间质双重损害及损害程度,是 SLE 患者早期肾功能损害的敏感指标^[33]。狼疮肾炎(LN)是 SLE 患者最常见的死亡原因之一。Cys C 与 LN 病理分型存在一定的关系,可能是反映不同病理类型 LN 肾损害程度差异的敏感指标^[34]。有研究显示,老年人剩余牙齿的数量与血清 Cys C 水平之间存在明显的联系,提示肾脏功能减低与牙齿数量减少有关^[35]。由于新生儿 Cys C 水平不受产妇影响,所以应用 Cys C 可以评估新生儿的肾小球滤过功能^[36-37]。

综上所述,由于 Cys C 特定的生物学特性和功能,使其不仅成为评价 GFR 的理想标志物,也对肿瘤、肝硬化、心血管疾病等多种疾病的辅助诊断有很重要的参考价值。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 邢延芳, 张艳, 李慧. 胱抑素 C 与其他内源性标志物在肾功能损害中的相关性分析[J]. 检验医学与临床, 2010, 7(18): 1985-1986.
- [3] 唐红梅, 姜振伟, 廖国林. 胱抑素 C 的临床应用[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 216-218.
- [4] Inhihara K, Saito K, Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population[J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(9):

- 1232-1236.
- [5] 王淑娟,张敏,韩玉芳,等. 豫北地区血清胱抑素 C、尿素的参考范围调查[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(10): 2519-2520.
- [6] 范淑英,马红萍,马慧霞,等. 新疆地区维吾尔族和汉族血清胱抑素 C 参考值范围的调查[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(8): 812-813.
- [7] Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, et al. Age, gender and race effects on cystatin C levels in US adolescents[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(6): 1777-1785.
- [8] 班副植,黄承乐. 血清胱抑素 C 测定的方法学研究进展[J]. 检验医学与临床, 2009, 6(15): 1299-1300.
- [9] 申斯曼,胡素颖. 血清胱抑素 C 在肾脏疾病患者中的临床研究[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(6): 729-730.
- [10] 李莉,刘凌云,赵元明,等. 测定血清胱抑素 C 在肾脏疾病中的诊断价值[J]. 中华全科医学, 2011, 9(3): 457-458.
- [11] 彭明,顾向明,杜国有,等. 泌尿系结石患者血清胱抑素 C 的含量变化分析[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(2): 172-173.
- [12] 任小英,李晓芳,徐春林,等. 血清胱抑素 C 与尿素氮和肌酐在糖尿病肾病中的比较分析[J]. 中国医药指南, 2011, 9(13): 13-15.
- [13] Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(2): 258-263.
- [14] 何凌志. 血清胱抑素 C 联合尿微量清蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2011, 8(9): 1057-1058.
- [15] Taglier N, Koenig W, Kaski JC. Cystatin C and cardiovascular risk[J]. Ann Bid Clin, 2010, 68(5): 517-529.
- [16] Bengtsson E, Nilsson J, Jovinge S. Cystatin C and cathepsins in cardiovascular disease[J]. Front Biosci, 2008, 13: 5780-5786.
- [17] 黄绍湘,范文静,屈顺林. 胱抑素 C 在心血管疾病中的作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2011, 19(2): 165-168.
- [18] 向洪洲,任为. 组织蛋白酶 B 及其抑制剂 Cystatin C 在人腹主动脉瘤平滑肌细胞中的表达[J]. 中国动脉硬化杂志, 2010, 18(6): 430-432.
- [19] 周敬,宗娇娥,刘兆军. 血清胱抑素 C 对冠状动脉病变的临床预测价值[J]. 中国实用医药, 2011, 6(4): 140-141.
- [20] 叶俊生,付绍杰,邓文锋,等. 肾移植术后随访中检测受者血清胱抑素 C 的临床价值[J]. 中华器官移植杂志, 2010, 31(11): 648-650.
- [21] 孙继兴,赵刚,杨雅静,等. 恶性肿瘤患者血清、胸水、腹水、囊积液、尿液中胱抑素 C 和可溶性尿激酶受体水平的测定[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(2): 498.
- [22] Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, et al. Differences in kidney function and incident hypertension: the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Ann Intern Med, 2008, 148: 501-508.
- [23] 张红,郭华国,姚振国. 血清胱抑素 C 与尿白蛋白排泄率联合检测对原发性高血压患者早期肾损害的诊断价值[J]. 微循环学杂志, 2011, 21(1): 39-41.
- [24] 杨成,兰天飙. 普罗布考对实验型大鼠胱抑素 C、肾功能和肾脏病理学的影响[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 9(5): 2585-2586.
- [25] 郭欣,于永光,王丹,等. 急性有机磷农药中毒患者血尿胱抑素 C 的变化及意义[J]. 中国急救医学, 2010, 30(2): 159-161.
- [26] 李强,王维平,房洁渝,等. 胱抑素 C 及肌酐监测休克患者急性肾损伤的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(10): 1074-1077.
- [27] Gami AS, Garovic VD. Contrast nephropathy after coronary angiography[J]. Mayo Clin Proc, 2004, 79: 211-219.
- [28] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C[J]. Kidney Int, 2004, 66(15): 1115-1122.
- [29] 林伟华,陈华英,洪流,等. 血清和脑脊液胱抑素 C 检测在 4 种脑部疾病患者中的临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(11): 1295-1296.
- [30] 王凤清,徐美华,刘奇才,等. 血清胱抑素 C 在动态监测移植肾功能中的价值[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2008, 2(3): 652-657.
- [31] 万小健,于光,李金宝,等. 胱抑素 C 在脓毒症相关的急性肾损伤中的诊断价值[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2010, 4(3): 568-572.
- [32] Hyytia H, Ristiniemi N, Airas L, et al. Development of an immunoassay for the detection of cystatin C dimers[J]. Immunol Methods, 2010, 355(12): 14-20.
- [33] Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate[J]. Clin Chem, 2002, 48(5): 699-707.
- [34] 宋志伟,冯磊光,张兰萍,等. 胱抑素 C 与狼疮肾炎病理分型的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2011, 32(2): 175-176, 178.
- [35] Yoshihara A, Nakamura K, Miyazaki H. The association between renal function and tooth loss in Japanese community-dwelling postmenopausal woman[J]. Gerodontology, 2012, 29(2): 363-367.
- [36] Novo AC, Sadeck Ldos S, Okay TS, et al. Longitudinal study of cystatin C in healthy term newborns[J]. Clinics, 2011, 66(2): 217-220.
- [37] Hoek FJ, Kemperman FA, Krediet RT. A comparison between cystatin C, plasma creatinine and the Cockcroft and Gault formula for the estimation of glomerular filtration rate[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18: 2024-2031.