

4.3 AQP9 与非酒精性脂肪肝 (NAFLD) 随着生活水平的提高和生活方式的改变, NAFLD 已成为严重威胁人们身心健康的常见疾病, 在我国的发病率不断升高^[12]。水甘油通道蛋白是水通道蛋白家族的一个亚家族, 对水甘油等小分子溶质有选择性跨膜转运作用。AQP9 作为水甘油通道蛋白的一员在血窦面肝细胞膜表达非常丰富, 它是肝脏上惟一的甘油通道。用油酸诱导肝细胞脂肪变性的研究发现, AQP9 mRNA 及蛋白表达较正常肝组织增强, 同时脂肪变细胞增多, 游离脂肪酸、甘油、三酰甘油含量明显增加^[13]。推测是随着 AQP9 表达增加, 通过 AQP9 进入肝细胞内的甘油增加, 在甘油激酶的作用下转化为 3-磷酸甘油增多, 同时促进游离脂肪酸吸收增加, 最终导致三酰甘油合成增加, 故肝细胞脂肪蓄积, 发生脂肪变性。因此, AQP9 介导的脂代谢异常可能是肝细胞脂肪变性的重要机制^[6]。

4.4 AQP9 与肝外胆汁淤积 通过对大鼠行胆道结扎术的研究发现, 术后 AQP9 mRNA 在肝细胞基底外侧膜表达明显减少, 而在细胞内膜表达显著增加。推测是由于 AQP9 是肝细胞基底外侧膜的惟一水通道, 它能促进整个肝细胞基底膜水的正弦运动; 而肝细胞分泌的胆汁需要水渗透推动跨细胞运输, 当胆管阻塞时, 基底膜渗透水通透性下降, 因此大量的胆汁堆积在肝细胞^[14]。

5 展 望

随着分子生物学的迅速发展, AQP9 的分子结构、作用机制以及消化系统的表达越来越明确, 但 AQP9 的研究还有许多有待拓宽的领域, 它不仅能为某些疾病状态提供理论上的解释, 而且可为临床相关疾病的治疗提供新的思路和方法。

参考文献

[1] 杨会峰, 袁维堂. 水通道蛋白 3 与水通道蛋白 9 在结肠黏膜的表达及意义[J]. 医药论坛杂志, 2007, 28(6): 12-14.

[2] Carbrey JM, Gorelick-Feldman DA, Kozono D, et al. Aquaglyceroporin AQP9: solute permeation and metabolic control of expression in liver[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(5): 2945-2950.

[3] Matsuzaki T, Tajika Y, Ablimit A, et al. Aquaporins in the digestive system[J]. Med Electron Microsc, 2004, 37(2): 71-80.

[4] Hard IA, Wallace L, E, et al. Aquaporin expression is down regulated in a murine model of colitis and in pa-

tients with ulcerative colitis, Crohn's disease and infectious colitis[J]. Cell Tissue Res, 2004, 318(2): 313-323.

[5] Mobasheri A, Shakibaei M, Marples D. Immunohistochemical localization of aquaporin 10 in the apical membranes of the human ileum: a potential pathway for luminal water and small solute absorption[J]. Histochem Cell Biol, 2004, 121(6): 463-471.

[6] 赵丰莹, 梅浙川. 水通道蛋白 9 在培养肝细胞脂肪变性模型中的表达及意义[J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(8): 934-937.

[7] 秦佳敏, 梅浙川. 消化系统水通道蛋白[J]. 第三军医大学学报, 2005, 27(15): 1612-1614.

[8] Blum HE, Spangenberg HC. Hepatocellular carcinoma: an update[J]. Arch Iran Med, 2007, 10(3): 361-371.

[9] 曹学峰, 苗雄鹰. 水通道蛋白 9 在人肝癌组织中的表达及意义[D]. 中南大学, 2010: 1-476.

[10] Jablonski EM, Mattocks MA, Sokolov E, et al. Decreased aquaporin expression leads to increased resistance to apoptosis in hepatocellular carcinoma [J]. Cancer Lett, 2007, 250(1): 36-46.

[11] Monzani E, Shtil AA, La Porta CA. The water channels, new druggable targets to combat cancer cell survival, invasiveness and metastasis[J]. Curr Drug Targets, 2007, 8(10): 1132-1137.

[12] Cohen JC, Horton JD, Hobbs HH. Human fatty liver disease: old questions and new insights[J]. Science, 2011, 332(6037): 1519-1523.

[13] 邱烈旺, 顾陆昀, 吕琳, 等. 水甘油通道蛋白在非酒精性脂肪变性肝细胞模型中的表达及意义[J]. 第三军医大学学报, 2012, 34(7): 622-626.

[14] Calamita G, Ferri D, Gena P, et al. Altered expression and distribution of aquaporin-9 in the liver of rat with obstructive extrahepatic cholestasis[J]. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008, 295(4): G682-G690.

[15] Zhu AX. Development of sorafenib and other molecularly targeted agents in hepatocellular carcinoma[J]. Cancer, 2008, 112(2): 250-259.

(收稿日期: 2012-10-01 修回日期: 2012-10-28)

胱抑素 C 的检测及临床应用

何 平¹ 综述, 徐元宏 审校 (1. 安徽省六安市舒城县人民医院检验科 231300; 2. 安徽医科大学第一附属医院检验科, 合肥 230022)

【关键词】 胱抑素 C; 肾小球滤过率; 肌酐; 尿素氮
DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2013. 08. 048 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2013)08-1002-03

血清胱抑素 C(CysC)作为检测肾功能的一种新的内源性标志物, 近年来受到临床上的广泛重视, 它与目前临床上常用的反映肾小球滤过率(GFR)的指标, 与菊糖清除率、内生肌酐

清除率(Ccr)、血清肌酐(Scr)和尿素氮(BUN)等相比更为敏感、可靠、方便^[1-5]。本文就 CysC 的生物学特性、检测以及近年来的临床应用进展作一综述。

1 CysC 的生物学特性

CysC 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 。人类所有的有核细胞均产生 CysC,且产生的速度十分稳定,不受年龄、性别、饮食、肌肉量、运动等影响。CysC 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 CysC,血中 CysC 的浓度主要取决于 GFR,因此 CysC 是反映早期 GFR 变化理想、可靠的内源性标志物^[6-7]。

2 CysC 检测方法及其质量控制

由于血清 CysC 含量很低,因此其测定方法需要较高的灵敏度和特异性。1993 年 Pergande 等报道了夹心酶免疫测定法,虽然灵敏度大大提高,但耗时长,难以用于常规分析,也不能用于急诊,制约了 CysC 检测的临床应用。Kaabanda 等于 1994 年建立了颗粒计数免疫法,该法具有简便快速,变异系数和误差少,易于自动化等优点,但灵敏度低而限制了其应用。同年 Kyhse Andersen 等报道了颗粒增强透射免疫比浊法(PETIA),该法将 CysC 的检测时间缩短至几分钟,同时提高了灵敏度,使 CysC 检测的临床常规应用成为可能。1997 年 Finney 等报道了另一种快速、自动检测 CysC 的方法颗粒增强散射免疫比浊法(PENIA),其测定结果与 PETIA 法具有良好的相关性。因此 PETIA 和 PENIA 可作为常规检测方法使用^[8]。

CysC 的测定及其应用在注意方法标准化的同时,由于试剂的质量不一,开瓶后稳定性难以掌握,不同厂家,不同批号之间测定结果存在差异。所以,必须做好室内质控作为质量保证。质控品可购买配套产品,但原装进口质控品价格贵,也可自制质控品用于室内质控,其方法简便可降低成本、提高效益^[9]。

3 CysC 的参考范围

韩平治等^[10]用 PETIA 法对 115 例健康受检者进行血清 CysC 检测,结果 1~19 岁组为 (1.016 ± 0.130) mg/L,20~50 岁组为 (1.023 ± 0.114) mg/L,50 岁以上组为 (1.209 ± 0.279) mg/L,各年龄组无性别差异,50 岁以下组无明显年龄差异 $(0.790 \sim 1.250)$ mg/L,而 50 岁以上组则明显增高 $(0.660 \sim 1.760)$ mg/L。而余洪立等^[11]也用 PETIA 法对 2 037 例健康成人进行了血清 CysC 测定,结果 18~29 岁组为 (0.62 ± 0.13) mg/L,30~49 岁组为 (0.65 ± 0.13) mg/L,50 岁及以上组为 (0.74 ± 0.16) mg/L,结果也显示随着年龄增长血清 CysC 水平呈上升趋势;调查还显示男、女组浓度差异有统计学意义 $(P < 0.01)$ 。两者报道存在差异,因此血清 CysC 水平与性别及年龄之间的关系还需要进一步进行大样本的调查与分析。

4 CysC 检测的临床应用

4.1 在肾脏疾病诊断中的应用 作为肾小球滤过率变化理想的内源性标志物,多家报道认为 CysC 较 Scr、BUN 更能反映肾小球滤过率。张翀等^[12]对 CysC、Scr 诊断肾小球滤过功能下降的敏感度进行比较,肾功能正常、肾功能代偿期、肾功能失代偿期 CysC 的异常率分别为 31.1%、74.4%及 92.6%,均高于 Scr 的异常率 8.9%、30.8%及 74.1%,肾衰竭期 CysC 和 Scr 的异常率均为 100.0%。林漫燕等^[13]研究也说明了 CysC 可在肾小球滤过率轻微降低时升高,较 Scr、BUN 更敏感,在诊断肾小管疾病中有重要作用。刘人伟^[14]介绍,尿 CysC 排泄与

尿 Scr 排泄有很好的相关性,对尿 Scr 平行测定计算尿 CysC 与尿 Scr 比值(UCCR), $UCCR = CysC(\text{ng/mL}) / Scr(\text{mg/dL})$,当 UCCR 增大,CysC 排泄增多,提示肾小管功能受损,CysC 重吸收减少,是反映肾小管障碍的早期敏感指标。

4.2 在肾移植中的应用 GFR 是监测急、慢性排斥反应和免疫抑制肾毒性指标之一,以升高速度较慢的 Scr 反映 GFR 不能及时准确了解移植肾的功能。有研究显示,血清 CysC 不但能够快速反映地移植肾受损情况,而且可以及时反映肾功能的恢复情况,特别是移植肾功能延迟的患者^[15]。研究者认为 CysC 在肾移植术后比 Scr、Ccr 都敏感。而沈雄文等^[16]报道,肾移植患者血清 CysC 浓度明显高于健康对照组,但不能评估肾小球滤过功能。只有在尿蛋白阳性情况下,用于监控肾脏损伤的进程,血清 CysC 比 Scr 更有价值。

4.3 在糖尿病肾病中的应用 张呈球等^[17]报道,以尿液微量白蛋白 $(>20 \text{ ng/mL})$ 作为诊断早期糖尿病肾病(DN)的金标准,血清 CysC $(>0.96 \text{ mg/L})$ 诊断早期 DN 的敏感性为 89.69%,而 Scr $(>134 \mu\text{mol/L})$ 为 33.51%,BUN $(>6.0 \text{ mmol/L})$ 为 34.61%。血清 CysC 诊断早期 DN 的敏感性高于 Scr 和 BUN,差异有统计学意义 $(P < 0.01)$ 。王伟^[18]将尿微量清蛋白与血清 CysC、 $\beta\text{-MG}$ 联合检测糖尿病早期 DN,极大地提高了早期 DN 诊断的灵敏度与特异性。郝建军^[19]的研究显示,血清 CysC、尿微量清蛋白两者在糖尿病中的异常检出率均高于血清 Scr 和 BUN,是 DN 的早期标志物,对肾损伤的早期诊断和治疗及疗效观察有重要价值。Muntner 等^[20]建议,在常规糖尿病治疗过程中定期检测 CysC 和血清同型半胱氨酸,可及时发现早期 DN,对 DN 的预防、延缓或减慢病程具有重要意义。

4.4 在心血管及脑部疾病中的应用 Koenig 等^[21]认为 CysC 不仅仅是反映 GFR 的标志物,而且在冠心病和心血管病的风险预测方面与其他指标互补,尤其在继发性心血管病中,CysC 水平明显增加往往提示预后不良。Ledoux 等^[22]认为血清 CysC 是心脏术后死亡的独立风险因子。鄢斌^[23]的研究提示,颅脑损伤患者血清 CysC 明显升高,较 Scr 和 BUN 有更高的异常检出率,CysC 可作为重型颅脑损伤合并继发肾功能损伤早期诊断的首选指标。王家骥等^[24]报道脑脊液 CysC 可以作为脑实质受累检出的生化指标。脑脊液 CysC 低于 4.5 mg/L,其对脑实质受累的检出有较好的临床一致性。胡志雄等^[25]研究表明,CysC 参与了脑梗死的发生、发展过程。

4.5 在高血压肾损害中的应用 欧阳旭等^[26]报道,血清 CysC 对原发性高血压患者早期肾损伤有较好的诊断价值,尤其适合早期筛查。俞夏美等^[27]的研究显示,在反映妊娠高血压综合征患者的肾损害及肾功能恢复方面,血清 CysC 较 BUN、Scr、UA 更敏感,是反映妊娠征病情及愈后的良好指标。定期检测高血压患者血清 CysC 水平对早期肾功能损伤的预防、诊断和治疗具有重要意义。

4.6 在肝硬化中的应用 研究认为,在肝硬化患者中,检测 Scr 和 Ccr 不能正确反映 GFR 变化,而血清 CysC 检测可以评价 GFR。俸家富等^[28]研究显示,血清 Scr 和 BUN 难以对肝硬化患者肾功能损伤进行诊断,Ccr 虽能作出早期指示,却过高估计试验结果,而 CysC 能较准确地作出早期检测,提示 CysC

可作为潜在的肝硬化患者肾功早期损害的指标。

4.7 在其他方面的应用 CysC 测定可作为药物性肾脏损伤的筛选指标。类风湿关节炎患者约有半数以上血清 CysC 明显增高。血清 CysC 可用来反映围生期妇女 GFR 变化,对先兆子痫的诊断有较高的价值。

综上所述,CysC 具有特殊的生物学特性和功能,使其成为反映 GFR 目前最为理想的标志物。随着测定方法的日趋完善,CysC 的临床应用也更加广泛,尤其是对基于肾脏病理改变的多种疾病的早期诊断和病情观察具有很大的临床应用价值。

参考文献

- [1] Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(2): 221-226.
- [2] 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.
- [3] 罗威. 胱抑素 C 在肾功能不同损害期的比较研究[J]. *检验医学与临床*, 2010, 7(19): 2083-2084.
- [4] 吕礼应,张敏,刘万利,等. 血清胱抑素 C 与血清尿素肌酐的相关性分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2011, 26(2): 147-148.
- [5] 李岚岚,涂干卿. 胱抑素 C 在早期糖尿病肾病中的诊断价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(4): 453-454.
- [6] 李培敏. 血清胱抑素 C 在肾脏病早期诊断的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2009, 30(2): 157-158.
- [7] 姚海林,刘绍珍,欧阳庆. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CysC)测定在糖尿病肾功损伤中的应用[J]. *实验与检验医学*, 2010, 28(3): 308-309.
- [8] 侯振江. 胱抑素 C 及其检测方法研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2007, 28(11): 1013-1015.
- [9] 周勇,陈文举,赖卫强,等. 自制血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 质控品在室内质控中的应用及质量评价[J]. *检验医学*, 2010, 25(1): 53-55.
- [10] 韩平治,丁进芳,张翀,等. 兰州市健康人血清胱抑素 C 浓度参考范围的调查[J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27(2): 176, 178.
- [11] 余洪立,蒋忠胜. 成人血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 参考值范围的建立[J]. *临床检验杂志*, 2010, 28(5): 391.
- [12] 张翀,韩平治,丁进芳. 颗粒增强免疫透射比浊法检测血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 的临床应用[J]. *检验医学*, 2009, 24(12): 938-939.
- [13] 林漫燕,陈亿长. 血清胱抑素 C 测定的临床意义探讨[J]. *国际检验医学杂志*. 2008, 29(4): 376-377.
- [14] 刘文伟. 检验与临床[M]. 北京: 化学工业出版社, 2009: 174.
- [15] 顾春瑜,郑磊. 血清胱抑素 C 在评价肾移植患者肾功能中的应用[J]. *国外医学: 临床生物化学与检验学分册*, 2004, 25(6): 559-561.
- [16] 沈雄文,孙关忠,胡云华. 血清胱抑素 C 对肾功能损伤的评估[J]. *国际检验医学杂志*, 2008, 29(1): 13-15.
- [17] 张呈球,施武辉,夏小明. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 检测在糖尿病中的临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2011, 29(1): 68.
- [18] 王伟. 尿 mAlb 及 CysC、 β_2 -MG 联合检测在糖尿病早期肾损伤诊断中的临床应用[J]. *检验医学*, 2010, 25(12): 933.
- [19] 郝建军. 血清胱抑素 C、尿微量白蛋白在糖尿病早期肾损害诊断中的应用价值评估[J]. *实验与检验医学*, 2011, 29(2): 171-172.
- [20] Muntner P, Vupputuri S, Coresh J, et al. Metabolic abnormalities are present in adults with elevated serum Cystatin C[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(1): 81-88.
- [21] Koenig W, Twardella D, Brenner H, et al. Plasma concentrations of cystatin C in patients with coronary heart disease and risk for secondary C: cardiovascular events: more than simply a marker of glomerular filtration rate [J]. *Clin Chem*, 2005, 51(2): 321-327.
- [22] Ledoux D, Monchi M, Chapelle JP, et al. Cystatin C blood level as a risk factor for death after heart surgery [J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(15): 1848-1853.
- [23] 鄢斌. 血清胱抑素 C 对重型脑颅损伤继发肾功能改变的应用价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(7): 656-657.
- [24] 王家骊,舒仁明,王廷杰,等. 脑脊液 Cystatin C 在判断脑实质损伤中的价值探讨[J]. *现代检验医学杂志*, 2010, 25(3): 87-89.
- [25] 胡志雄,刘湘林,晏新民. 脑梗死患者同型半胱氨酸和胱抑素 C 水平变化的研究[J]. *实用心脑血管杂志*, 2009, 17(8): 670-673.
- [26] 欧阳旭,陈汉红,云大壮,等. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 对高血压患者早期肾损伤诊断性能评价[J]. *检验医学*, 2011, 26(5): 317-320.
- [27] 俞夏美,陈金红,田根富. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 测定在妊娠高血压综合征中的意义[J]. *检验医学*, 2008, 23(1): 90-92.
- [28] 俸家富,涂植光,冯凯祥,等. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 对肝硬化患者肾功能早期损害的实验评价[J]. *检验医学*, 2006, 21(3): 234-237.

(收稿日期: 2012-09-24 修回日期: 2012-12-23)