

# 血清胱抑素 C 的临床应用

吕 慧

广西贵港市人民医院 广西贵港 537100

**[摘 要]** 肾小球滤过率 (GFR) 是评价肾功能的一项重要指标, 虽然可以利用外源性物质 (比如菊粉或者其他放射性核素) 来准确测定, 但此种方法有很多局限性, 不适合临床上推广使用。血清肌酐 (Scr) 和肌酐清除率 (Ccr) 一般都被用来作肾功能的指标, 但它们的检测受较多因素影响, 造成结果不能如实的反映 GFR 的真实情况。近年来发现, Cys C 在评估肾小球滤过率方面比 Scr 更准确、敏感和特异, 受到人们越来越多的关注, 使其在临床上得到了广泛的应用。

**[关键词]** 肾小球滤过率; 血清胱抑素 C; 敏感

**[中图分类号]** R446.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1674-9561 (2018) 06-192-03

肾小球滤过率 (GFR) 是检测肾功能的重要指标。目前临床上常用血清肌酐 (Scr) 或肌酐清除率 (Ccr) 来评估肾小球滤过率, 但 Scr 的检测结果受年龄、性别、肌肉及种族的影响, 并且肾小球还可以分泌少量的肌酐, 上述因素导致检测结果高估了 GFR; Ccr 同样存在不便之处, 其要求收集 24h 尿液标本, 往往出现尿液收集不全或者保存不当等因素的影响, 限制了其在临床上的应用。近几年来大量的国内外研究发现, 血清胱抑素 C (Cys C) 是一种比较接近理想的反映肾小球滤过率的內源性标志物, 比 Scr 更具有优越性, 并且与 Ccr 有较好的正相关性。Cys C 除了在评估肾小球滤过率反面表现出其较高的优越性外, 还被人们用于其他疾病的研究, 表明 Cys C 与某些疾病的发生、发展和预后有关。本文就 Cys C 近几年来在临床上的应用作一下综述。

## 1 血清胱抑素 C 的生理特征

胱抑素 C 是一种低分子量, 碱性非糖基化的蛋白, 分子量约为 13.3KD, 由 122 个氨基酸残基组成, 在生理条件下带正电, 等电点为 9.3, 属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一。Cys C 是 1996 年由 Clausen 在脑脊液中首次发现, 人的 Cys C 的基因片段位于 20 号染色体上, 其基因序列在大多数组织中均能稳定表达, 无组织特异性。Northern 印迹也发现 Cys C 基因在所有被观察的组织中均表达, 包括肾、肝、胰、胃、肠、肺及胎盘<sup>[1]</sup>。人体几乎所有的有核细胞均可产生 Cys C, 生成速率恒定, 不受炎症、胆红素、溶血、甘油三酯的影响, 且与性别、年龄、肌肉量无关<sup>[2]</sup>。它主要分布于细胞外液中, 精液中浓度最高, 其次, 脑脊液中浓度相对高于血中浓度, 尿液中浓度最低<sup>[3]</sup>。由于 Cys C 相对分子量低, 带正电, 使其能够自由通过肾小球滤过膜, 并且在近端小管上皮细胞内分解代谢, 不被肾小管重吸收, 所以血液中 Cys C 的浓度主要是由肾小球滤过率决定。基于上述特征, Cys C 作为一种新的肾小球滤过率的标志物, 越来越得到人们的关注。

## 2 血清胱抑素 C 检测方法学的进展

随着 Cys C 在临床上的广泛应用, 检测 Cys C 的方法也越来越简单和快速, 目前已开发出了较为成熟的商品试剂, 能够用于全自动生化分析仪进行检测, 极大的满足了临床的要求。早期检测 Cys C 的方法主要是非均相检测法, 比如单向免疫扩散法 (RID), 放射免疫检测法 (RIA), 荧光免疫检测法 (FIA), 酶联免疫检测法 (ELISA), 这些方法存在很多不足, 如 RID 敏感性差, 测定时间长, 存在很多人为因素, 操作复杂, 检测限差; RIA 虽然敏感度好, 结果准确, 检出限低, 试剂成本低, 但其存在放射性污染, 操作不方便, 检测时间长, 试剂保存时间短, 而且每次操作都要做标准曲线; FIA 灵敏度好, 结果准确、快速, 检出限低, 但成本高, 仪器昂贵;

ELISA 试剂成本低, 不需要贵重仪器, 但不适合急诊测定。这些方法难以实现自动化检测, 不适合临床大量标本的检测, 难以在临床上被广泛使用。后来发展出现的均相检测方法: 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), 具有较好的检测性能, 它们属于胶乳免疫测定的方法, 原理是在胶乳颗粒上包被特异性抗体, 与相应的抗原结合, 颗粒发生凝集, 此种方法操作简单, 检测速度快, 特异性高, 且影响因素少, 很容易进行自动化检测, 适用于临床大量标本的测定, 极大的满足了临床急诊的需要。

Kyhse-Arredersen 等<sup>[4]</sup>在 2004 年报道 PETIA 的检测限可达到 27μg/L, 检测速度快, 整个过程只需要 5min, 批内和批间 CV 分别为 0.9% 和 2.2%, 回收率为 98%, 误差小, 使 Cys C 的常规自动化检测成为可能。Rinne 等<sup>[5]</sup>2007 年报道的 PENIA 检测范围 0.23-7.25mg/L, 回收率为 95%-109%, 批内 CV < 3.1%, 批间 CV < 4.5%。PETIA 和 PENIA 虽然检测灵敏度差些, 但仍可满足临床检测的要求, 且这两种方法不受血红蛋白、胆红素、类风湿因子和甘油三酯的影响, 回收率高, 批内和批间变异小, 可以作为常规临床检测 Cys C 首选的方法。

## 3 血清胱抑素 C 在临床上的应用

### 3.1 在肾病中的应用

#### 3.1.1 在肾小球滤过率方面的应用

测定肾小球滤过率的金指标是通过外源性物质来实现的, 如菊粉和放射性核素物质, 但这种方法存在很多不确定和不方便的因素, 菊粉受年龄、性别和体表的影响, 而放射性核素物质检测的价格昂贵, 需要一定的仪器设备, 且有一定的放射性危害, 某些患者如孕妇、儿童不适用, 限制了它们的临床应用。血肌酐和 24h 肌酐清除率被临床广泛用于肾小球滤过率的标志, 但它们也同样存在很多缺点。近年来研究发现, Cys C 在评价 GFR 上比 Scr 用具有优越性, 并且与 Ccr 呈正相关性。H Preris 等<sup>[6]</sup>认为, 可以用 CysC 来准确地鉴别中度肾功能损伤, 他们收集了 50 例患者, 年龄从 13 岁到 74 岁, 检测对象的 Cys C 和 Scr, 并收集 24h 尿液, 用来检测肌酐清除率, 经过统计学分析发现, 在评估 GFR 方面, Cys C 与 Ccr 具有高度的相关性 ( $r^2=0.63$ ), 而且 CysC 与 Ccr 的相关性比 Scr 与 Ccr 的相关性更高, Cys C VS Ccr 为  $r^2=0.63$ , Scr VS Ccr 为  $r^2=0.38$ 。在特异性和敏感性上, 如果把 GFR 为  $60\text{ml/min} \cdot 1.73\text{m}^2$  作为区分正常肾功能和中度肾功能损伤, 以 Cys C 浓度为  $1.25\text{mg/L}$  作为识别中度肾功能的临界值, 则 Cys C 的诊断性能可以达到 82% 的敏感度和 68% 的特异性, 同时他们还把年龄因素也纳入研究范围内, 结果发现年龄因素并不影响 Cys C 对 GFR 的诊断性能。所以他们认为用 Cys C 来鉴别中度肾功能损伤具有较好的特异性和敏感性。Shelagh

E O' Riordan等<sup>[7]</sup>对53位年龄在69-94岁之间(平均79.6岁)的老年人研究发现,Cys C与GFR的显著相关性在老年人同样存在,在监测轻度GFR下降上Cys C较肌酐更敏感,研究显示:当 $GFR < 60 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 时,97.3%患者的血清Cys C的浓度均超出正常上限,而只有36.8%的患者血清肌酐浓度超出正常范围,二者的差异具有统计学意义。Cys C可能是一个比较接近理想的内源性指标,其特异性、敏感性及准确度均较优于肌酐。

### 3.1.2 在肾小管方面的应用

Marc Conti等<sup>[8]</sup>通过对11位健康成人连续24h每隔2h尿样分析研究显示:Cys C浓度一天中无明显周期性变化( $P > 0.9558$ ),因此得出推论:如果肾小管功能正常,只有少量Cys C出现在尿液中,仅凭一次尿样检测Cys C浓度就可以评定近曲肾小管的功能,而且可以及时反映急性肾小管功能受损。但本人觉得由于标本量太少,此结论还有待进一步研究。对于急性肾小管坏死患者,其尿液的Cys C与 $\alpha_1$ -微球蛋白具有同样的高稳定性,但Cys C较 $\alpha_1$ -微球蛋白具有更高的预后价值,更加有助于评价患者是否需要肾脏替代治疗<sup>[9]</sup>。

### 3.1.3 在成人肾移植中的应用

对肾移植患者肾功能的评估是准确掌握移植肾功能状态、制订合理的个体化免疫抑制方案的基础,具有十分重要的临床意义。Riseh等<sup>[10]</sup>将血清Cys C、Scr、Crcl、 $\beta_2$ -MG与采用 $^{125}\text{I}$ -I<sub>0</sub>测得的GFR进行相关性和ROC曲线分析显示:血清Cys C与GFR的相关性最好,血清Cys C诊断的准确性明显高于Scr,与Crcl和 $\beta_2$ -MG无差异。在稳定期肾移植患者中,血清Cys C的诊断价值类似于Crcl,明显优于Scr。同时也发现血清Cys C的个体内测量的变化较Scr大,这可能是因为轻微GFR损害时,血清Cys C能更好地反映GFR的迅速变化的缘故,从而提示Cys C能更敏感地反映GFR的变化。LeBricon等<sup>[11]</sup>观察了肾移植术后3个月的患者,将血清Cys C、Scr、Crcl与由 $^{51}\text{Cr}$ -EDTA测得的GFR值比较发现:血清Cys C与GFR的 $r=0.879$ ,低估GFR14%,无假阴性;Scr与GFR的 $r=0.784$ ,高估GFR30%-40%,7例假阴性;24小时Crcl与GFR的 $r=0.874$ ,高估GFR40%,6例假阴性;故他们认为:在肾移植术后早期的患者,血清Cys C能较Scr、Crcl更敏感、更准确地发现肾功能不全。

### 3.2 在高血压中的应用

原发性高血压患者病程中肾小管、肾小球受到不同程度的损害,尿微量蛋白的检测可作为早期诊断的敏感指标,能够反映肾功能的早期损伤情况<sup>[13]</sup>。王文武等<sup>[13]</sup>收集645例血清肌酐和尿素氮正常的患者,按尿微量蛋白(UMP)是否正常分为肾功能正常组(412例)和肾功能早期损伤组(233例);按患者血压状况将肾功能正常组又分为非高血压组(208例)和高血压组(204例),肾功能早期损伤组也分为非高血压组(109例)和高血压组(124例)。进行Cys C和UMP测定,并结合其他血压进行分析,结果发现肾功能正常组中,高血压患者Cys C与非高血压组无显著性差异( $P > 0.05$ ),肾功能早期损伤组中,高血压Cys C水平为 $(1.06 \pm 0.23) \text{ mg/L}$ ,比非高血压组高 $(1.02 \pm 0.22) \text{ mg/L}$ , $P < 0.05$ ,认为Cys C与UMP联合分析可以更有效的判断高血压是否对肾功能产生早期损害。

### 3.3 在2型糖尿病中的应用

近年来,越来越多的文献报道Cys C是一种新的可靠的反映GFR的指标,其在诊断DN早期肾功能受损方面亦具有较

高的灵敏度和准确性。Xia等<sup>[14]</sup>对51例2型糖尿病患者比较了血Cys C、血肌酐、肌酐清除率与 $(^{99}\text{m})\text{Tc}$ -DTPA清除率的相关性,研究发现它们与 $(^{99}\text{m})\text{Tc}$ -DTPA清除率的相关系数分别为:血Cys C为-0.744,血肌酐为-0.658,肌酐清除率为0.625( $P < 0.001$ )。因而血Cys C比血肌酐及肌酐清除率更能有效反映DN时GFR的下降。Hoek等<sup>[15]</sup>对30例2型糖尿病病人进行了研究,并对其中的23例在2年后进行了随访,比较了血Cys C与血肌酐及由Cockcroft与Gault(C&G)公式计算的GFR诊断肾功能受损的准确性,结果发现1/Cys C与GFR的相关系数为0.873,而C&G与GFR的相关系数为0.876,二者相当。ROC曲线下面积,Cys C为0.931,C&G为0.938,二者诊断准确性相似,而血肌酐为0.848,显著低于前二者。由该研究分析得出一计算GFR的公式:

$GFR = -4.32 + 80.35 \times 1/Cys C$ ,该公式诊断的准确性则显著高于C&G公式,且糖尿病患者血Cys C每天的生理变化很小(3.1%,SD 2.51%);此外对随访的患者的研究证实血Cys C与GFR改变的相关性最好( $r=0.66$ )。Shimizu等<sup>[16]</sup>将174例2型糖尿病患者按尿白蛋白量分组后,发现在大量白蛋白尿而无肾衰竭组血Cys C的平均水平显著高于正常组和微量白蛋白尿组,而血肌酐的平均水平未见有明显变化。ROC曲线下面积显示血Cys C为0.76,而血肌酐为0.66,Cys C的诊断敏感性和特异性均高于血肌酐。

### 3.4 在肝硬化中的应用

肝硬化患者轻度肾功能损伤的诊断是极为重要的。尽管血清肌酐很容易对明显的肾功能损伤作出早期诊断,但利用传统的实验室指标对肾功能轻度损伤却很容易漏诊。黄荣宁等<sup>[17]</sup>用颗粒增强透射免疫比浊法测定45例健康体检者和60例肝硬化患者的血清Cys C,同时标本采样检测血尿素氮(BUN),血肌酐(Scr)内生肌酐清除率(Ccr),肝功能分级按child-pugh改良分级法分为A、B、C、D四级。结果发现A、B、C组Cys C较正常组高,四组Cys C检测值有显著性差异( $P < 0.05$ ),Cys C浓度与Ccr呈负相关,并有显著性意义,认为Cys C测定是一项灵敏反映肝硬化患者肾功能状况的良好指标。Gerbes等<sup>[18]</sup>对97名肝硬化患者肾脏功能进行了血Cys C、肌酐和尿素3指标的实验评价。他们选择了肌酐清除率不低于40ml/min的肝硬化患者97例,并将其分为2组,肌酐清除率40-69ml/min为一组42例, $CrCl \geq 70 \text{ ml/min}$ 为第二组55例,结果( $\bar{x} \pm s$ )是Cys C $(1.31 \pm 0.51) \text{ mg/L}$  VS  $(1.04 \pm 0.34) \text{ mg/L}$ ;肌酐 $(1.03 \pm 0.52) \text{ mg/dl}$  VS  $(0.86 \pm 0.22) \text{ mg/dl}$ ,第二组明显高于第一组。而尿素无统计学差异。如果Cys C、肌酐和尿素分别以1.0mg/L、0.9mg/dl、28mg/dl为判断线(cut-off),则诊断的敏感度分别为69%、45%和44%。因此,他们认为用Cys C来鉴别的肝硬化病人肾功能正常或轻度受损是较好的指标,尤其是妇女(敏感度为77.8%)和Child-Pugh分类C级病人。

血清胱抑素C在作为一种新近发展起来的肾小球率过滤标志物,在近几年的大量国内外研究中证明,其在评价肾小球率过滤方面具有血清肌酐无法比拟的优越性,在临床上也引起了人们越来越多的关注,有人预测,随着血清胱抑素C广泛应用,将会取代血肌酐作为评估肾小球率过滤的首要指标,但要取代已使用40余年之久的血肌酐,还有待进一步研究。血清胱抑素C不仅可以用来评估肾小球率过滤,从上述综述可以看出,血清胱抑素C还可以用于其它一些疾病的诊断及预后评价,为临床提供了很大的帮助,不同类型的疾病引起

血清胱抑素 C 水平的变化, 还得更加深入地研究。

#### 【参考文献】

[1] 李海霞. 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 [J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(11):970-974.

[2] Qamar A, Hayat A, Ahmad TM, Khan A, MNU H, Tahir S. Serum Cystatin C as an Early Diagnostic Biomarker of Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetic Patients. J Coll Physicians Surg Pak. 2018; 28(4): 288-291.

[3] Yang S, Song L, Zhao L, Dong P, Lai L, Wang H. Predictive value of cystatin C in people with suspected or established coronary artery disease: A meta-analysis. Atherosclerosis. 2017; 263: 60-67.

[4] Kyhse-Årdrsen J, Schmidt C, Norclin G, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle enhanced turbidimetric method, is better maker than serum creatinine for glomerular filtration rate [J]. Clin Chem, 2004, 40(10):1921.

[5] Finney H, Newman DJ, Gruer W, et al. Initial evaluation of cystatin C measurement by particle enhanced immunonephelometry on the behring nephelometer systems [J]. Clin Chem, 2007, 43(6):1016.

[6] H Peiris, LG Chandrasena and RD Lanerolle. Serum cystatin C as a marker to identify patients with moderately impaired renal function [J]. Indian Journal of Clinical iochemistry, 2008, 23(2):163-166.

[7] Shelagh E O' Riordan, Michelle C Webb, Helen J Stowe, David E Simpson, et al. Cystatin C improves the detection of mild renal dysfunction in older patients [J]. Annals of Clinical Biochemistry, 2003, 40(23):648-655.

[8] Marc Conti, Mokhtar Zater, Karim Lallali, Antoine Durrbach, et al. Absence of Circadian Variations in Urine Cystatin C Allows Its Use on Urinary samples [J]. Clin Pcal Chemistry, Jan

2005, 51(1):272.

[9] Edmund J Lamb, Stefan Herget-Rosenthal, Andreas Kribben. Stability of cystatin C in urine/Authors reply [J]. Annals of Clinical Biochemistry, Sep 2004, 41(5):421.

[10] Risch L, Blumberg A, Huber AR. Immunosuppressive glucocorticoid therapy affects serum Cystatin C level in renal transplant patients [J]. Renal Failure, 2001, 23(4):439-448.

[11] Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation [J]. Clin Chem, 2000, 46(8):1206-1207.

[12] Segura J, Ruilope LM, Rodicio JL. Microalbuminuria [J]. Clin Exp Hypertens, 2004, 26(8):701-707.

[13] 王文武, 杨杰, 张真路. 血清胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在高血压患者肾功能早期损伤诊断中的应用价值 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2007, 9(11):730-732.

[14] Xia LH, Bing XG, An XT. Serum cystatin C assay for the detection of early renal

impairment in diabetic patients [J]. Clin Lab Anal, 2004, 18(1):31-35.

[15] 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(40):2024-2031.

[16] Shimizu A, Horikoshi S, Rinno H, et al. Serum cystatin C may predict the early prognostic stages of patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. Clin Lab Anal, 2003, 17(5):164-167.

[17] 黄荣宁, 谭晓明, 易晓敏, 等. 肝硬化患者血清胱抑素水平检测结果分析 [J]. 医学信息, 2006, 19(11):2006-2007.

[18] Gerbes AL, Gulbergv, Bilzer M, et al. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver [J]. Gut, 2002, 50(1):106-110.

(上接第 191 页)

[10] 马小娜, 刘丹彤, 闫军堂, 等. 琥珀散对气滞血瘀子宫内异位症大鼠 IL-2、IL-10 的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, (03):628-629.

[11] 周莉, 葛军, 梁莹, 等. 中药对子宫内异位症患者 TNF- $\alpha$  及妊娠结局的影响 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, (04):77-78+127.

[12] 李冰冰. 温肾化痰法治疗 EMs 的作用机制研究及王国华教授临床经验总结 [D]. 北京中医药大学, 2016.

[13] 潘丽, 郑辉. 小柴胡汤对大鼠子宫内异位症 COX-2 表达的影响 [J]. 中药新药与临床药理, 2006, 17(2):105-107.

[14] 付金荣, 李祥云, 董肇杨. 血管加压素与子宫内异位症疼痛的关系及中药对其的影响 [J]. 上海中医药杂志, 2000, (10): 10-11.

[15] 李卫红, 谭文举, 李莉. 漏痛饮对大鼠子宫内异位症 IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$  和 ICAM-1 的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(24):4029-4032.

[16] 许明桃. 中药对盆腔子宫内异位症盆腔状况的影响及作用机制研究 [D]. 广州中医药大学, 2008.

[17] 俞而慨, 程明军, 王宜生, 等. 软坚散结中药对子宫内异位症模型小鼠内膜黏附因子的影响 [J]. 中医杂志, 2009, 50(1):69-72.

[18] 朱小琳, 韩亚光, 杨丽丽, 等. 内异止痛汤对 SD 大鼠子宫内异位症模型在位及异位内膜 NF $\kappa$ Bp65、VEGF 干预机制的研究 [J]. 中医学报, 2016, (02):228-231+237.

[19] 田晓迎, 董薇. 子宫内异位症不孕轻型表现患者腹腔镜联合活化解瘀中药对 VEGF 和 IGF-1 的影响研究 [J]. 中国妇幼保健, 2014, (19):3112-3114.

[20] 叶淑丽, 张烨, 韩霞. 益气化痰中药对子宫内异位症内膜间质细胞 VEGF 表达的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, (10):2245-2246.

[21] 卢燕. 异位宁治疗子宫内异位症的实验研究 [D]. 黑龙江中医药大学, 2006.

[22] 沈晓婷. 温肾消癥汤治疗肾虚血瘀型卵巢子宫内异位囊肿的疗效观察及作用机理初探 [D]. 南京中医药大学, 2015.

[23] 许丽莽, 韩冰, 李同奎. 活化解瘀、软坚散结法(妇痛宁)对子宫内异位症神经内分泌影响的实验研究 [J]. 天津中医, 2002, 19(1):61-62.