

• 综述 •

胱抑素 C 在多种肾脏疾病中的应用及研究进展

杜婧综述,魏枫[△]审校

(包头医学院第一附属医院内分泌科,内蒙古包头 014010)

关键词:胱抑素 C; 肾小球滤过率; 肌酐; 尿素氮; 肾损害

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2014.21.028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2014)21-2927-02

肾脏是人的重要器官之一,也是人体代谢产物及毒物的主要排泄途径,肾脏病种类繁多,病程较长,进展缓慢,绵延不愈,治疗比较棘手,已成为目前威胁全球公众健康的主要疾病之一,因此需要临床医生更加关注肾脏病的早期预测、诊断及治疗。

胱抑素 C(CysC)作为一种新的评估肾功能的内源性标记物,近年来已受到广泛的关注及研究。目前在临床上广泛应用于多种疾病的早期预测及疗效评价,比如动脉粥样硬化、动脉瘤、肝硬化、肿瘤、脑血管疾病等。本文就 CysC 的基本生物学特性及其在多种肾脏病中的应用及研究进展进行综述。

1 CysC 的生物学特性

CysC 是一种胱蛋白酶抑制剂,1983 年由 Anastasi 等第一次从蛋清中分离纯化得到的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,后被命名为 CysC,它由 122 个氨基酸组成,相对分子质量小(13.3×10^3),等电点高(9.3),人类几乎所有的有核细胞均可以产生 CysC,生成速度恒定,且与年龄、性别、饮食、肌肉量、炎症、肿瘤等多种因素无关^[1-2]。血中 CysC 几乎均由肾小球滤过,经降解后完全由肾小管重吸收回血,而且肾小管不分泌 CysC,肾脏是清除血中 CysC 的唯一器官,因此 CysC 的血浓度主要由肾小球滤过率(GFR)决定,是理想的评估 GFR 的内源性标记物^[3-5]。血中 CysC 的半衰期为 1.5 h,仅为肌酐(Cr)半衰期的 1/3,故相比 Cr 能够更快地达到体内的平衡状态,可以更早^[6]、更准确^[7]、更灵敏^[8]的反应肾损害时 GFR 的变化。

2 CysC 在各种肾脏病中的应用及进展

2.1 CysC 在糖尿病肾病中的应用 糖尿病肾病作为伴随糖尿病出现的一种严重的慢性血管并发症,有近 1/3 的患者可发展至终末期肾衰,严重威胁着糖尿病患者的生存质量,且终末期肾脏替代治疗需要高额的医疗费用,因此糖尿病肾病的早期诊治具有举足轻重的作用。目前临床上主要通过测定尿微量清蛋白(mALB)来评估糖尿病早期肾损害,但其影响因素较多,比如一过性高血糖、运动、女性月经期等均会影响其实际含量^[9]。毛卫未等^[10]研究认为在 GFR 轻微降低的时,CysC 即开始升高,比 Cr 更敏感,且阳性检出率高于 Cr 及尿素氮(BUN),认为 CysC 可以替代肌酐清除率(Ccr)来判定肾小球滤过功能。谢朝欢等^[11]研究提示糖尿病肾损害时 BUN 及 Cr 逐渐升高,但在糖尿病病程大于 10 年时才有统计学意义,同样也印证了血 CysC 和血 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)可以作为早期肾损害的指标。而且大量研究表明联合检测各指标可以进一步提高检出阳性率。

2.2 CysC 在高血压肾损害中的应用 高血压通过引起肾小动脉硬化而导致高血压慢性肾损害,早期缺乏明显症状,患者

容易拖延病情,且近年因高血压肾损害而导致的终末期肾病患者在逐年上升,mALB 是目前高血压肾损害的常用指标之一,但尿液影响因素较多,结果欠稳定^[12],迫切需要更敏感的指标来发现高血压肾损害的一些早期的异常改变。王凌玲等^[13]选取 69 例高血压患者,按照肾动态显像分为肾功能正常组和早期肾损害组,结果发现高血压组患者血 CysC、尿微量清蛋白/肌酐(尿 A/C)均明显高于对照组,二者均可作为高血压早期肾损害的指标,且二者联合检测可以提高检出阳性率。罗丽贞等^[14]的研究结果支持以上的结果,且认为,CysC、尿 A/C 联合可检测进一步提高诊断的灵敏度。苏增峰等^[15]认为 CysC 在高血压患者中评估肾功能不全的程度及疗效方面具有重要的价值。

2.3 CysC 在肾小球肾炎中的应用 急性肾小球肾炎是由多种原因引起免疫反应而触发的一组弥漫性肾小球疾病,虽为一种自限性疾病,但发病率逐年上升,且少数病例可能随疾病发展会出现循环充血、高血压脑病、肾脏急性肾衰等严重表现。据报道,我国每年有近 15% 的急性肾小球肾炎患者因治疗不彻底转为慢性肾小球肾炎,导致病情迁延,病程较长;甚至有部分患者最终进展为终末期肾病,所以早期诊断至关重要。刘宁等^[16]选取慢性肾小球肾炎患者测定血其 CysC 水平,并与 BUN、Cr 及估算的 GFR 比较,发现 CysC 水平在血 BUN、Cr 尚处于正常范围内时已经升高,可以较早地提示肾功能的改变,认为 CysC 是慢性肾炎患者肾功能评估的理想生化指标。涂静华等^[17]选取 87 例慢性肾小球肾炎患者测定其 24 h mALB 及血 CysC 均明显升高,与对照组比较具有统计学差异,认为二者均可作为评估高血压早期肾损伤的指标。

2.4 CysC 在狼疮肾病中的应用 系统性红斑狼疮(SLE)是一种累积多脏器、多系统的自身免疫性疾病,患者几乎均有不同程度的肾损害^[18]。目前传统的指标 mALB、BUN、Cr 等容易对早期肾损害漏诊。李平等^[19]选取 45 例 SLE 患者同时测定血 CysC、mALB、BUN、Cr、尿乙酰氨基葡萄糖苷酶比较发现,在其他指标均正常时,血 CysC 已经升高,且尿蛋白阴性组与阳性组比较,CysC 与上述指标均具有良好的正相关,得出结论血 CysC 可以作为 SLE 患者肾功能早期损害的实验室指标。龙聪等^[20]研究认为血 CysC 在评估 SLE 患者肾功能方面比 BUN、Cr、 β_2 -MG 更敏感。刘新平等^[21]选取 110 例 SLE 患者,按照尿蛋白定量分组,结果提示单纯 SLE 患者与中、重度蛋白尿组 SLE 患者血 BUN、Cr 水平具有显著差异,并提示与疾病的进程具有良好的相关性,受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)显示 CysC 的诊断效能优于 BUN、Cr、 β_2 -MG。

2.5 CysC 在紫癜肾病中的应用 紫癜肾病是由于多种原因

作者简介:杜婧,女,主治医师,主要从事糖尿病相关方面研究。 [△] 通讯作者,E-mail:dujing2005yjs@sina.com。

导致的慢性肾实质大部分损害,使得多种代谢废物及降解的激素不能很好地排泄而在体内蓄积引起对肾脏的毒性作用,其损害的严重程度主要取决于肾脏的纤维化程度,一般初期病情较轻,患者容易贻误病情,因此早期诊治同样重要。洪泽等^[22]研究提示过敏性紫癜儿童患者,CysC 水平在 Cr 没有显著变化的时候已经开始升高,伴有肾损害的患者升高更明显,可以广泛在儿童患者中应用,与肾穿刺活检相比,能够更好的被家长所接受,也能减少患儿的痛苦。邹晗等^[23]研究发现,肾脏受累的过敏性紫癜患者其 CysC 水平均有升高,随着尿蛋白量增加,肾脏受损的程度加剧,血 CysC 水平也随之增加,且与肾脏受损的严重程度成正比,随着疾病治疗好转,CysC 水平也逐渐恢复正常,且较尿蛋白的消失滞后,认为 CysC 可以作为评估紫癜肾病早期肾损害的一个良好指标,同时可以作为指导临床治疗是否有效的一个敏感指标,且较依靠单纯的尿蛋白转阴来评估疗效更为全面、有效。

2.6 CysC 在 IgA 肾病中的应用 IgA 肾病是我国最常见的一种原发性肾小球疾病,逐渐进展为肾小球硬化及肾小管纤维化,约有 1/4 的患者在一定的时期内会发展为终末期肾病。向莉等^[24]研究 128 例 IgA 肾病患者,测得其血 CysC 水平明显高于对照组,且与肾小球硬化及肾小管纤维化积分呈显著正相关,认为血 CysC 水平可以作为反映 IgA 肾病患者肾小球硬化及小管纤维化程度的指标,可以定期监测血 CysC 水平,及早发现肾损害。

2.7 CysC 在 ICU 急性肾损伤中的应用 急性肾损伤(AKI)是常见的急危重症,死亡率较高,且近 1/5 的患者最终需要透析维持生命,但目前仍没有有效的指标能够早期诊断 AKI^[25]。邹德勇等^[26]同时测定血 Cr、β₂-MG、血 CysC,提示 CysC 的敏感性和特异性较好,同时行 ROC 曲线分析,并行 AUR 和 ROC 的比较,发现 CysC 的 AUC 值最高(0.930),进一步证明了 CysC 在评估 AKI 患者早期肾损害中的价值优于血 Cr 及 β₂-MG,可以为临床及时治疗提供更好的时机。

3 小 结

各种肾脏疾病最严重的结局是导致终末期肾病,需要肾脏替代治疗,所以早期诊治可以减少疾病给患者带来的痛苦,同时也可以减轻治疗疾病所需要的医疗费用,所以一个能评估早期肾损害的指标无疑是肾病患者及社会的福音。而 CysC 凭借其独特的生物学特点,在评估早期肾损害中有着相当的优势,大量研究也已证实 CysC 可以作为评价早期肾损害的一个稳定的、敏感的指标,而且明显优于传统的 Cr、BUN 等指标,而且在多种肾病中可以联合检测 mALB、尿 A/C、血 β₂-MG、CRP 等,可以进一步提高阳性检出率。当前也有研究认为 CysC 还可以应用于妊娠高血压肾损害、类风湿关节炎肾损害、急性肾衰等肾脏疾病的早期诊断。

参考文献

[1] Takuwa S, Ito Y, Ushijima k, et al. Serum cystatin-C values in children by age and their fluctuation during detr[*J*]. *Pediatr Int*, 2002, 44(1): 28-31.

[2] Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment[*J*]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 36(1): 29-34.

[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] 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.

[5] 姚海林,刘绍珍,欧阳庆. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cysc)测定在糖尿病肾功能损伤中的应用[*J*]. *实验与检验医学*, 2010, 28(3): 308-309.

[6] Prats M, Font R, Bardaj A, et al. Cystatin C and cardiac hypertrophy in primary hypertension[*J*]. *Blood Press*, 2010, 19(1): 20-25.

[7] Lee BW, Ihm Sh, Choi MG, et al. The comparison of cystatin C and creatinine as an accurate serum marker in the prediction of type 2 diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007, 78(3): 428-434.

[8] 何煜,黄龙,廖婷婷,等. 胱抑素 C 在糖尿病性肾病中评估肾小球滤过率的价值的研究[*J*]. *中国误诊学杂志*, 2011, 11(35): 8586-8587.

[9] 丛玉隆,尹一兵,陈瑜,等. 检验医学高级教程[M]. 北京:人民卫生出版社, 2011: 505.

[10] 毛卫未,韩峰,何巍巍. 糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 的变化及意义[*J*]. *实用医学杂志*, 2008, 24(24): 4217-4218.

[11] 谢朝欢,赖树佳. 胱抑素 C 和 β₂-微球蛋白对 2 型糖尿病肾病的早期诊断价值[*J*]. *检验医学与临床*, 2013, 10(2): 193-194.

[12] Lai CL, Ratzin V, Yuen MF, et al. Viral hepatitis B[*J*]. *Lancet*, 2003, 362(9401): 2089-2094.

[13] 王凌玲,雷梦觉,吴小何,等. 高血压早期肾损害检出血清胱抑素 C、尿微量白蛋白/肌酐比值及内皮素-1 的诊断价值[*J*]. *实用临床医学*, 2013, 14(2): 21-24.

[14] 罗丽贞,张艳君,刘春林. 胱抑素 C 与随机尿微量清蛋白/尿肌酐比值对原发性高血压病早期肾损害的诊断价值[*J*]. *国际检验医学杂志*, 2011, 32(13): 1515-1517.

[15] 苏增峰,张颖,张杰,等. 血清胱抑素 C 对老年高血压病肾功能损害诊治的临床意义[*J*]. *中国临床实践*, 2012, 15(8): 911-912.

[16] 刘宁,成金钟,陈亚巍. 测定慢性肾小球肾炎患者血清胱抑素 C 水平的变化及意义[*J*]. *中华保健医学杂志*, 2012, 14(2): 150-151.

[17] 涂静华,厉茜. 尿微量白蛋白和血清胱抑素 C 检测对慢性肾小球肾炎的诊断价值[*J*]. *中国社区医师:医学专业*, 2013, 14(31): 243.

[18] 陆福明,翁敏佳. 红斑狼疮肾损害诊治进展[*J*]. *临床儿科杂志*, 2007, 25(9): 721-725.

[19] 李平,刘兆玮,张长庚,等. 血清胱抑素 C 测定对系统性红斑狼疮肾损害早期诊断的价值[*J*]. *检验医学与临床*, 2012, 9(10): 1165-1166.

[20] 龙聪,熊军,郭辉,等. 血清胱抑素 C 对系统性红斑狼疮患者早期肾损伤的评估作用[*J*]. *实用医学杂志*, 2011, 27(21): 3966-3967.

[21] 刘新平,谭功军,蔡小慧. 胱抑素 C 在系统性红斑狼疮肾损害中的应用[*J*]. *实验研究与卫生检验检测*, 2012, 19(2): 274-276.

[22] 洪泽,孙兴珍. 血清胱抑素 C 和尿转铁蛋白在过敏性紫癜患儿早期肾损伤的诊断[*J*]. *南京医科大学学报:自然科学版*, 2011, 31(1): 76-77.

[23] 邹晗,王虹. 胱抑素 C 水平在随诊年轻过敏性紫癜患者肾脏损害变化中的价值分析[*J*]. *新疆医学*, 2012, 42(5): 1-2.

[24] 向莉,周华,李旻,等. 胱抑素 C 评估 IgA 肾病患者肾纤维化程度及早期肾损害的价值[*J*]. *江苏医药*, 2012, 38(16): 1899-1901.

[25] Kellum JA, Hoste EA. Acute kidney injury: epidemiology and assessment[*J*]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2008, 241(68): 6-11.

[26] 邹德勇,耿红艳,王秀梅,等. 血清胱抑素 C 检测在 ICU 急性肾损伤中的意义[*J*]. *现代生物医学进展*, 2012, 12(7): 1300-1302.

(收稿日期:2014-03-08)