

文章编号:1007-4287(2001)04-0151-03

胱蛋白酶抑制剂 C 与肾脏

刘 航,陈香美

(中国人民解放军总医院 肾内科,北京 100853)

胱蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C, Cyst C)是一包含了 120 个氨基酸残基的非糖基化多肽链,分子量 13,359D,等电点(PI)9.3。Cyst C 属胱蛋白酶抑制剂(Cystatin, Cyst)超家族,这一蛋白质家族中所有的成员均为半胱氨酸蛋白酶抑制剂。表 1 显示了已知的九种人胱蛋白酶抑制剂家族的成员,它们在细胞内蛋白质多肽代谢、激素原的蛋白分解过程、胶原代谢及肿瘤细胞穿透正常组织的过程中发挥着重要作用。其中家族 1 的成员主要作用于细胞内,而家族 2 和 3 则作用于细胞外和血管内^[1,2]。

表 1 人类胱蛋白酶抑制剂超家族

家族 1	家族 2	家族 3
Cyst A	Cyst C	低分子量激肽源
Cyst B	Cyst D	高分子量激肽源
	Cyst S	
	Cyst SU = Cyst SN	
	Cyst SA	

人类的 Cyst C, 曾被称为 γ -示踪球蛋白或后 γ -球蛋白,于 1961 年首先在脑脊液中发现。Cyst C 由大多数有核细胞产生,在精液、脑脊液和乳汁中的摩尔浓度最高,它的基因及启动子属看家基因 (housekeeper gene),故在多数人体组织中稳定表达^[2]。

1 血 Cyst C 在评价肾功能中的应用

肾小球滤过率(GFR)是评价肾功能的重要指标。通常采用各种外源性或内源性的标志物来测定 GFR。外源性方法是通过连续或一次性静脉注射可在血浆和(或)尿中测定其浓度的标志物来测定,这些物质包括菊粉、碘酞酸盐、对氨基尿酸、⁵¹铬-乙二胺四乙酸 (⁵¹Cr-EDTA)、⁹⁹锝-三胺五乙酸(⁹⁹Tc-DTPA)和碘酞六醇等,测定结果被认为是评价 GFR 的金标准,但由于操作繁琐,不能作为常规检查。内源性的标志物包括肌酐、尿素和低分子量的蛋白质如 β_2 -微球蛋白、 α_1 -微球蛋白及视黄醇结合蛋白等。目前常规使用血肌酐和尿素氮水平及内生肌酐清除率(Ccr)作为评估 GFR 的参数,它们的测定方法相对固定,可迅速获取结果,但一些肾性和非肾性的因素可干扰这些结果,如表 2 所示^[3]。

表 2 常用评估 GFR 的指标及影响测定结果的因素

指标	产生	排出	依赖因素	干扰因素
尿素氮	肝脏	GFR	蛋白摄入	阳性: 对氨基酸杨酸, 胆红素, 血红蛋白, 尿酸, 磺胺, 四环素
			近曲小管重吸收	氮质代谢
			消化道	肾血流量
肌酐	肌肉	GFR	肌容量	阳性: 葡萄糖, 果糖, 尿酸, 血红蛋白, 胆红素, 头孢菌素
			小管分泌	肉类摄入
				小管分泌
肌酐清除率			尿标本收集错误	
			尿标本储存不当	

Cyst C 的特点:分子量小,携带正电荷,可自由通透肾小球基底膜;被近曲小管重吸收及完全代谢,无肾小管的分泌;在组织中产生的速率恒定;排出只受肾小球滤过率的影响,而不受其他因素如性别、年龄、饮食、炎症、感染、血脂、肝脏疾病等的干扰^[2]。1985 年后,血浆或血清中 Cyst C 的测定被逐渐用来作为 GFR 的评估参数,但由于检测方法的复杂未被广泛应用。随着几种便捷的酶联免疫方法的完善,血 Cyst C 的测定被重新重视。

大量研究证实 Cyst C 是优于血肌酐(Scr)的内源性标记物。Scr 是临床最常用的测定 GFR 的指标,虽然与 GFR 的相关性较差,在肾功能显著下降后才有升高,严格意义上只是一个衡量 GFR 的粗浅指标,但其测定方法简便经济,被广泛采用。近年研究发现血清 Cyst C 与 GFR 的相关性较 Scr 与 GFR 的相关性更显著。表 3 列举了不同作者在研究中得到的二者相关性的数值。^[4-8]

表 3 血肌酐及 Cyst C 与 GFR 的相关性

作者	GFR 金标准	相关系数(r)	
		Cyst C	Scr
Grubb 等	⁵¹ Cr-EDTA	0.77	0.75
Newman 等	⁵¹ Cr-EDTA	0.81	0.50
Bokenkamp 等	菊粉	0.88	0.72
Nilsson-Ehle 等	碘酞六醇	0.87	0.71
Simonsen 等	⁵¹ Cr-EDTA	0.73	0.70
Randers 等	⁹⁹ Tc-DTPA	0.87	0.81
Risch 等	碘酞酸盐	0.83	0.67
Seco 等	菊粉	0.35	0.25
Helin 等	⁵¹ Cr-EDTA	0.83	0.67

尽管相关系数(r)是一个非常不敏感的指标,但上述不同样本中 Cyst C 与 GFR 的相关性均明显高于 Scr 与 GFR 的相关性。有些作者使用敏感的 ROC 曲线分析也得出相同结果^[8]。同时血 Cyst C 判定肾功能减退的敏感性优于血肌酐。在 206 例不同类型肾脏病患者中采用⁵¹Cr-EDTA 测定作为 GFR 金标准,证实 GFR 下降时,血 Cyst C 的升高发生早于 Scr 的升高;Tian 等也发现在轻度 GFR 减低的患者血 Cyst C 的改变较血肌酐的改变出现迅速。最新 Elisabeth 等研究 51 例不同肾脏病导致的轻度肾功能损伤及 10 例有高血压和少量蛋白尿但无肾功能不全证据的患者,用 I-ICI 作为金标准测定 GFR,发现血 Cyst C 的水平在肾功能下降至 GFR 88ml/min/1.73 m² 时即明显升高,而血肌酐水平在 GFR 下降至 75ml/min/1.73 m² 时才开始升高;10 例患者虽然尚无肾损害的依,但其 Cyst C 的水平升高与对照亦有显著性差异^[6]。因此血 Cyst C 是较血肌酐更敏感的诊断指标,尤其是在血肌酐的盲区。

2 Cyst C 在血液透析中的应用

除了血 Cyst C 作为衡量 GFR 的指标,提示血液透析患者肾功能的改变,Cyst C 还可作为评估透析充分性及透析膜功能的指标。因 Cyst C 的分子量接近小分子蛋白 β_2 -微球蛋白的分子量,而在血液透析中 β_2 -微球蛋白的清除是非常重要的,可以防止透析相关的淀粉样变。计算透析前后 Cyst C 的清除率可有效反映 β_2 -微球蛋白的清除率,同时可评估不同种类透析膜清除小分子量蛋白质的功能。

3 Cyst C 与糖尿病肾病

肾脏病变在糖尿病(DM)患者中的发病率和死亡率均很高,约 20%~40% 的糖尿病患者最终发展为糖尿病肾病(DN),因此 DN 是全球范围内最常见的慢性肾功能不全的原因之一。通过 GFR 及微量白蛋白尿的评估可早期发现 DM 患者的肾脏改变。微量白蛋白尿目前在临床应用广泛,但昼夜排泄量不同,运动、尿路感染、高血压、心功能不全及急性发热均能影响其结果。更重要的是微量白蛋白尿是反映 DN 发生的较晚期的标志,因此寻找 DN 的早期标志物或 DN 发生发展的筛查指标是目前临床重要课题。研究发现 2 型糖尿病患者血中 Cyst C 对 DN 的诊断有 40% 的敏感性和 100% 的特异性,提示血 Cyst C 是 DN 发生的一个有价值的检测指标^[7]。虽然进一步的研究正在进行,但已有一个很好的开端。

4 Cyst C 在儿童中的应用

在儿童中血肌酐的浓度是随着年龄的增长逐步上升的,直到成年才达到稳定,因此运用 Scr 评定儿童肾功能有一定困难。近年来有学者在测定 258 位没有肾脏疾病的正常儿童血 Cyst C 时发现:出生后 1~3 天内

血 Cyst C 的浓度非常高,可达 1.64~2.59mg/L,在生后 4 个月内迅速下降,1 岁左右其浓度逐渐稳定,大约是 0.7~1.38mg/L^[1]。在 69 例 1~16 岁的儿童,以⁵¹Cr-EDTA 作为 评定 GFR 的金标准,Cyst C 与 GFR 的相关性($r=0.83$)明显好于血肌酐与 GFR 的相关性($r=0.67$)。Harmoinen 等报告的 58 例早产儿、50 例足月儿及 299 例生后 8 天至 16 岁的儿童测定 Cyst C,未发现性别差异;早产儿 Cyst C 波动于 1.34~2.57mg/L,足月儿为 1.36~2.23 mg/L;1 岁以内 0.75~1.87 mg/L,1~3 岁 0.68~1.6 mg/L;作者发现 3 岁以上儿童 Cyst C 趋于稳定为 0.51~1.31 mg/L^[9]。提示同成人相比血 Cyst C 作为 GFR 的衡量标准同样适用于儿童且有其独到之处。

5 Cyst C 与老年人

有关老年肾功能的报道甚少,但都提示 60 岁以上的老年人 GFR 减退,因老年人肌肉萎缩,肌组织减少,内源性肌酐产生减少,因此老年人的 Scr 不能反映其 GFR 的变化。研究发现 50 岁以上老年人血循环中 Cyst C 的水平逐渐上升^[10~12]。Fliser 等选取 12 例血压正常的青年男性(平均年龄 25±2 岁)和 41 例血压正常及增高的老年男性(平均年龄 67±6 岁),菊粉清除率显示后者 GFR 明显低于前者,二者的血肌酐水平无差异,而血 Cyst C 水平老年组明显高于青年组,提示至少在肌酐水平为正常范围的老年病例中血 Cyst C 是一个相当好的反映肾功能下降的指标^[6]。

6 尿中 Cyst C 的应用

由于肾小球滤出的 Cyst C 几乎均被近曲小管吸收并代谢,正常情况下尿中 Cyst C 含量极微,仅为 0.03~0.3mg/L^[2,11]。而尿中 Cyst C 增多在 1961 年首先发现于慢性肾功能衰竭的患者。近年来研究发现肾功能轻度下降时尿中 Cyst C 就已升高,如同检测 β_2 -微球蛋白和 α_1 -微球蛋白一样可以反映近曲小管功能的损伤。但有报道显示虽然血中 Cyst C 非常稳定,尿中的 Cyst C 却常被蛋白分解酶所降解^[2,13]。蛋白分解酶可能源于各种肾脏疾病中肾组织的损伤泄露或存在于膀胱、尿道及尿标本收集过程中的微生物,因此虽然肾小管损伤时尿中 Cyst C 有明显升高,但其不稳定性影响检测,于尿标本中添加蛋白酶抑制剂并不能解决根本问题,Cyst C 有可能在尿道中就已降解,因此尿中 Cyst C 的测定的意义有待进一步验证。

7 Cyst C 与肿瘤

因 Cyst C 主要存在于细胞外液,如血液、脑脊液和精液等,不受炎症和恶性病变的干扰,可用来评价肿瘤患者的肾功能^[14]。对于使用顺铂化疗的骨髓瘤、胃肠道肿瘤的患者,测定化疗前后的血 Cyst C,证实它可较肌酐更好预测化疗药物引发的肾功能减退,而顺铂类

药物的肾毒性是剂量依赖且有累积效应,早期发现有利于更改化疗疗程及药物剂量,改善预后^[15]。但有研究发现,在黑色素瘤和结肠直肠癌的患者,肾功能正常的情况下,其恶性度的进展与血清 Cyst C 的上升相关。而上述患者中血清 Cyst C 与肌酐的相关性甚微,提示在恶性肿瘤时非肾性因素对 Cyst C 的影响^[16]。在恶性肿瘤中,与转移的肿瘤细胞亚型相关的半胱氨酸蛋白酶和其抑制剂之间的不平衡,被认为促进了肿瘤细胞的侵袭和转移。已经证实血清半胱氨酸蛋白酶增高(即组织蛋白酶 B 和 H 升高)是预测结肠直肠癌和黑色素瘤死亡率的重要指标,而这一增高亦导致了血清 Cyst C 的增加。因此对于肿瘤患者,血清 Cyst C 和肾小球滤过率的关系还需进一步评价。

作者简介:刘航,女,32岁,主治医师,硕士研究生。目前从事肾内科临床及科研工作。

参考文献:

- [1] Fanos V, Mussap M, Picbani M, et al. Cystatin C in pediatric: Present situation and prospect[J]. *Minerva Pediatr*, 1999, 51(5):167.
- [2] Randers E, Erlandsen EJ. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function—a review[J]. *Clin Chem Lab Med*, 1999, 37(4): 389.
- [3] Keevil BG, Kilpatrick ES, Nichols SP, et al. Biological variation of cystatin C: implications for the assessment of glomerular filtration rate [J]. *Clin Chem*, 1998, 44(7):1535.
- [4] Bökenkamp A, Domanertzi M, Zinck R, et al. Reference values for cystatin C serum concentration in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 1998, 12(2): 125.
- [5] Tian S, Kusano E, Ohara T, et al. Cystatin C measurement and its practical use in patients with various renal diseases[J]. *Clin Nephrol*, 1997, 48(2): 104.

- [6] Fliser D, Ritz E. Serum cystatin C concentration as a marker of renal dysfunction in the elderly[J]. *Am J Kidney Dis*, 2001, 37(1):79.
- [7] Mojimintyi OA, Abdella N, George S. Evaluation of serum cystatin C and chromogranin A as markers of nephropathy in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2000, 60(6):483.
- [8] Chantrel F, Agin A, Offner M et al. Comparison of cystatin C versus creatinine for detection of mild renal failure[J]. *Clin Nephrol*, 2000, 54(5): 374.
- [9] Harmoinen A, Ylinen E, Ala-Houhala M, et al. Reference intervals for cystatin C in pre- and full-term infants and children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2000, 15(1-2): 105.
- [10] Randers E, Erlandsen EJ, Pedersen OL, et al. Serum cystatin C as an endogenous parameter of the renal function in patients with normal to moderately impaired kidney function[J]. *Clin Nephrol*, 2000, 54(3): 203.
- [11] Price CP, Finney H. Developments in the assessment of glomerular filtration rate[J]. *Clin Chim Acta*, 2000 297(1-2): 55.
- [12] Seco ML, Kus A, Sierra M, et al. Determinant of serum cystatin C in patients with essential hypertension[J]. *Nephron*, 1999, 81:446.
- [13] Bökenkamp A, Domanertzi M, Zinck R, et al. Cystatin C—a new marker of glomerular filtration rate in children independent of age and height[J]. *Pediatrics*, 1998, 101:875.
- [14] Newman DJ, Thakkar H, Edward RG, et al. Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine[J]. *Kidney Int*, 1995, 47:312.
- [15] Kos J, Werle B, Lah T, et al. Cysteine proteinases and their inhibitors in extracellular fluids: markers for diagnosis and prognosis in cancer[J]. *Int Biol Markers*, 2000, 15(1): 84.
- [16] Borut S, Levin V, Mirra S, et al. Improved prediction of decreased creatinine clearance by serum cystatin C: use in cancer patients before and during chemotherapy[J]. *Clin Chem*, 2000, 46(2): 193.

(收稿日期:2001-04-13)

《中国实验诊断学》杂志征订启事

《中国实验诊断学》杂志是由教育部主管吉林大学中日联谊医院和上海第二医科大学瑞金医院联合主办的学术性双月刊。CN:22-1257/R, ISSN:1007-4287,国内邮发代号:12-172。本杂志以临床医师、检验医师和从事临床实验诊断学的医疗、教学、科研工作的医师以及临床检验、临床实验研究工作者为主要读者、作者对象。设有论著及论著摘要、专题述评、讲座和综述、新方法和新技术、学术新发现、国内外学术动态、实验诊断性疑难病例讨论、误诊分析和病例报告等栏目。本刊为国际大16开本,每期64页,每双月25日出版。本杂志为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊及《中国期刊网》、《中国学术期刊(光盘版)》全文收录期刊。

2002年本刊每期售价8元,全年48元(含邮资)。2002年可通过邮局订阅,各位订户可到当地邮政局(所)办理订阅手续,也可直接通过邮局汇款至本编辑部订阅,编辑部将按期邮寄刊物。

地址:吉林省长春市仙台大街2号吉林大学中日联谊医院内《中国实验诊断学》杂志社

邮编:130031

电话/传真:0431-4647852