

• 小论坛 •

血清胱抑素 C 与糖尿病肾病

韩颖 李素芬 刘艳

【摘要】 血清胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,由机体所有有核细胞以恒定的速率产生,其相对分子质量小,可被肾小球自由滤过,在近端肾小管被代谢。血清胱抑素 C 作为一种内源性标志物,可以较早的反映肾小球滤过率的变化,故其在糖尿病肾病早期诊断中有重要的价值。

【关键词】 胱抑素 C;糖尿病肾病;肾小球滤过率

Relationship between serum cystatin C and diabetic nephropathy Han Ying, Li Sufen, Liu Yan.
Department of Endocrinology, Dagang Oil Field General Hospital, Tianjin 300280, China

【Summary】 Cystatin C, a cysteine proteinase inhibitor, is produced at a constant rate by nucleated cells, and is freely filtered by the renal glomeruli, metabolized by the proximal tubule. As an endogenous serum markers, cystatin C can reflect the early changes of glomerular filtration rate, so it has important value in early diagnosis of diabetic nephropathy.

【Key words】 Cystatin C; Diabetic nephropathy; Glomerular filtration rate

(Int J Endocrinol Metab, 2014, 34: 207-210)

我国 2 型糖尿病的患病率呈逐年上升的趋势,最新流行病学调查显示,2010 年我国 20 岁以上人群的糖尿病患病率高达 9.7%^[1]。糖尿病肾病(DN)作为糖尿病主要的慢性微血管并发症之一,其发病率亦随之逐渐增加。调查显示,在糖尿病人群中 DN 发病率为 20%~40%,无论在发达国家或发展中国家, DN 已成为终末期肾功能衰竭的主要原因^[2]。早期 DN 常因自觉症状不明显而被患者忽视,一旦出现双下肢水肿等明显症状时,可能已经错过了最佳治疗时机。肾小球滤过率(GFR)是早期评价肾功能的重要指标。近年来,国内、外大量研究证实血清胱抑素 C 是反映 GFR 较理想的内源性标志物。现就胱抑素 C 与 DN 的关系进行以下综述。

1 血清胱抑素 C 概述

1.1 血清胱抑素 C 的一般特性 胱抑素 C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,是 1961 年由 Clausenn 在脑脊液中发现的。胱抑素 C 的氨基酸序列是在 1982 年被确定,由 120 个氨基酸残基组成的低分子非糖基化碱性蛋白,是一种低相对分子质量蛋白质,其相对分子质量为 13 340。其编码基因位于人类第 20 号染色体短臂 13 区 2 带,长大约为 41 kb,包含 3 个外显子和 2 个内含子^[3]。

1.2 血清胱抑素 C 的生理浓度 个体间血清胱抑素 C 的变异非常小,因此可作为筛选异常人群的指标。研究发现,出生后 1~3 d:胱抑素 C 水平为 1.64~2.59 mg/L,1 岁时趋于平衡:0.7~1.38 mg/L,17~60 岁的男性为 0.62~0.9 mg/L,女性为 0.52~0.83 mg/L。随着年龄的增长 GFR 下降,血清胱抑素 C 浓度逐渐增加。研究发现,60~79 岁者胱抑素 C 水平为 0.93~2.68 mg/L,均值大于 80 岁者(1.07~3.35) mg/L。80 岁以后趋于平衡,基本不再发生变化^[4]。另有研究显示,其在不同组织液中的浓度为:脐带血(2.08±0.33) mg/L、脑脊液(5.37±0.36) mg/L、唾液(1.22±0.67) mg/L、关节液(1.27±0.41) mg/L、尿液(0.11±0.125) mg/L。肾功能衰竭时,肾小球滤过功能下降,血清胱抑素 C 浓度将增加 10 多倍;若肾小球滤过功能正常,而肾小管的功能受损时,会阻碍胱抑素 C 在肾小管的重吸收并迅速分解,尿中浓度将增加 100 多倍。胱抑素 C 存在于各种体液之中,如血液、脑脊液、唾液、精液、尿液,以脑脊液中含量最高,尿液最低。胱抑素 C 的生理功能为调节半胱氨酸蛋白酶的活性。它的基因突变、体液中含量的变化直接与多种疾病有关^[5]。体液胱抑素 C 的生理浓度一般根据不同人群、不同检测方法而有不同的数值范围。因此,各实验室应根据其使用的方法来设定适合自己的参考范围。

2 DN 常用检测指标分析

2.1 尿微量白蛋白 尿微量白蛋白作为评估 DN

风险及其分级的指标已得到广泛应用。它是肾小球微血管病变早期损伤的重要标志,是反映肾小球功能受损的敏感指标。然而,根据 Mogensen 分期,一旦检测出尿微量白蛋白(即尿白蛋白排泄率持续在 20 ~ 199 mg/min),标志着患者已进入 DN 分期的第Ⅲ期。目前的实验室筛查方法无法对“正常白蛋白尿”患者进行诊断,而此时患者多已存在 GFR 升高,肾小球肥大,基底膜增厚或系膜基质增生等肾组织形态学改变。由于尿微量白蛋白水平反映的是肾脏血管的损伤,所以其在 DN 诊断方面缺乏特异性。并且测定时需要收集 24 h 尿液,操作繁琐、费时,尿量变异大;且尿微量白蛋白通常会受血压、血糖及运动、尿路感染、酮症状态等因素的影响,其日间波动可达 40%^[6]。

2.2 血清肌酐 血清肌酐作为传统的反映 GFR 的内源性生化指标,在临床上早已广泛应用。用血清肌酐来估算 GFR 有很好的特异性,但其敏感性较差,特别是在肾功能损害的早期阶段,如 GFR 下降小于 50%,血清肌酐无明显变化。而且,血清肌酐水平受很多因素影响,如年龄、性别、肌肉质量、食物中蛋白量、营养状态等,同样肌酐清除率也会受上述因素影响。所以,血清肌酐的诊断价值存在滞后性,只能作为粗略估计肾功能或在肾功能受到严重损害时的一种检测方法,而此刻肾脏损害已不可逆,将错过最佳治疗时期^[7]。

2.3 β_2 微球蛋白(β_2 -MG) β_2 -MG 是一种相对分子质量较小的蛋白质,可以自由通过肾小球,几乎能被近曲小管完全吸收,继而全部在肾脏进行分解代谢。当肾小球滤过功能减退时,血清 β_2 -MG 水平即开始升高,与 GFR 呈负相关,能较早反映肾小球滤过功能的损伤^[8]。由肾小球滤过的 β_2 -MG 约 99.9% 在近端肾小管被重吸收,并在此全部被分解成氨基酸,若肾小管重吸收功能受损,则进入尿液的 β_2 -MG 必然增多,故测定尿液中 β_2 -MG 是诊断肾小管疾病较灵敏且特异的方法。测定血浆及尿液中 β_2 -MG 含量,对肾脏疾病的鉴别诊断、病情估计及预后判断可提供有价值的依据。 β_2 -MG 的局限性是在酸性尿液中稳定性差,易于降解^[9]。

综上所述, DN 较早的临床表现虽然是微量白蛋白尿(20 ~ 200 μ g/min),但其昼夜排泄不同,运动、尿路感染、心功能不全及高血压等都可以干扰其结果。血清肌酐及内生肌酐清除率是临床常用来评价肾功能的指标。研究显示血清肌酐诊断肾功能损害特异性高,但灵敏度不高;内生肌酐清除率虽然可以较准确地反映肾小球功能,但其检测方法繁琐,采

集血标本前需严格素食 3 d,避免剧烈活动或运动,同时需采集 24 h 尿液^[10]。素食期间如果进食肉类,又需重新素食 3 d,给患者生活带来诸多不便,而且素食时间加上尿液留取时间共 4 d,使许多患者不能及时了解肾功能情况,延误治疗^[11]。其他测定 GFR 的方法也存在诸多缺陷:如菊粉清除率过于繁琐;同位素标记物清除率价格昂贵。所以,寻找一个方便、快捷、敏感、准确又经济的反映早期肾损害程度的指标,对指导慢性肾脏疾病的临床治疗,改善预后、提高 DN 患者生活质量至关重要。

3 血清胱抑素 C 在 DN 诊断中的应用

研究发现,胱抑素 C 参与机体多种病理生理过程,包括肿瘤的生长及转移、炎症反应、心脑血管疾病的发生、发展等。近年来,胱抑素 C 作为一种检测肾功能的新的内源性标志物,在临床上受到广泛关注,能特异性反映 GFR^[7]。理想的评价 GFR 的指标应具备以下条件:(1)内源性物质,生成量应稳定,并为终末代谢产物;外源性物质,应无毒并在体内不被代谢^[12]。(2)相对分子质量小,不与血浆蛋白结合。(3)以肾清除为唯一或主要排泄途径。(4)能自由滤过肾小球而不被肾小管重吸收和(或)分泌,且该物质还能经可靠、方便的方法准确测定^[13]。胱抑素 C 是一种糖基化碱性蛋白质,相对分子质量较低,几乎能在所有有核细胞上进行表达,并且无组织特异性,产生速率稳定,受炎症反应、肿瘤、患者年龄、性别,以及胆红素、甘油三酯等影响较小^[14]。血清胱抑素 C 可经肾小球自由滤过,不被肾小管上皮细胞吸收与分泌,因为肾脏是胱抑素 C 唯一的清除器官,所以胱抑素 C 可以反映 GFR 的变化,是一个非常灵敏的评价指标。基于此,近年国内、外学者对胱抑素 C 进行了大量研究。

何俊英等^[15]对 149 例肾病患者和 68 例健康对照者进行胱抑素 C、 β_2 -MG、血清肌酐浓度、内生肌酐清除率和尿素氮的测定,发现在内生肌酐清除率还处于正常范围时,血液中胱抑素 C 的浓度就已经开始升高,且两组比较差异有统计学意义。Yoo 等^[16]对 1 058 例 2 型糖尿病患者进行为期 3 年的随访,根据尿白蛋白排泄率分为 3 组,包括正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组。结果显示,随着白蛋白尿水平变化,与血清肌酐(23.8%)相比,胱抑素 C(139.4%,百分数表示与基线相比 3 年后血肌酐、胱抑素 C 指标增加的百分比)与尿白蛋白有更好的相关性($P=0.0407$);在微量白蛋白尿组,作为评估 GFR 方法,受试者工作特征曲线分析显示

胱抑素 C 的敏感性及准确性明显高于血清肌酐和肌酐清除率^[17]。Jeon 等^[18]根据尿白蛋白排泄率将受试者分为 3 组:即正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组及大量蛋白尿组,结果显示,随着尿白蛋白水平升高,GFR 明显下降[分别为:(84.6 ± 23.3)、(76.0 ± 27.8)、(44.9 ± 26.6) ml/min, $P < 0.001$],血清胱抑素 C 水平明显升高 [分别为 (0.09 ± 0.13)、(1.10 ± 6.27)、(5.26 ± 12.8) mg/L, $P < 0.001$],血清胱抑素 C 与尿微量白蛋白水平呈正相关($r = 0.555$, $P < 0.001$)。DN 患者有时并不总是存在尿微量白蛋白异常,20%~30%伴有肾功能不全的糖尿病患者表现为正常的尿微量白蛋白,这时同时检测另一种更敏感的生物标志物(如胱抑素 C)将极为必要^[19]。

在反映早期肾损伤方面,胱抑素 C 是较血清肌酐更理想的一个生化指标,因为胱抑素 C 不受肌肉质量、代谢物(如胆红素、酮体、降糖药物)的影响^[20]。研究显示,与肌酐相比,胱抑素 C 和 GFR 之间有更好的相关性。它与目前临床上常用的反映肾小球滤过功能的指标(如血清肌酐、尿素氮、 β_2 -MG 等)相比,具有稳定、可靠、方便等优点,对于早期发现肾功能损害方面,血清胱抑素 C 是否比微量白蛋白尿更有优势,还需要更加深入、长期的研究^[21]。若胱抑素 C 与尿微量白蛋白和 β_2 -MG 联合检测,对 DN 的早期诊断及其肾功能损害程度的判断具有更可靠的价值^[22]。

尽管血清胱抑素 C 在有核细胞以恒定速率产生,但血清胱抑素 C 水平也会受到一些因素影响。研究显示,甲状腺功能异常可影响胱抑素 C 浓度。甲状腺功能减退症患者接受治疗至游离甲状腺素(FT_4)达正常水平后,血清胱抑素 C 水平升高;甲状腺功能亢进症患者接受治疗至 FT_4 达正常水平后,血清胱抑素 C 水平降低。故在应用胱抑素 C 评价患者肾功能时,应同时考虑患者甲状腺功能状态^[23-25]。对于肾功能不全患者,大剂量激素可以使胱抑素 C 产生明显增加,其增加程度超过肾小球滤过功能所引起胱抑素 C 水平的变化,所以大剂量激素可影响血清胱抑素 C 浓度。其他影响因素还包括:免疫抑制剂诱导的代谢改变,肾小管间质损伤引起未代谢的胱抑素 C 回漏至血循环,以及胱抑素 C 抗体结合蛋白增多影响滤过等,还需要以后进一步验证^[26]。另有研究显示,胱抑素 C 可能受体重指数、肾炎、肾肿瘤、高血压等因素影响^[27]。另外,血清胱抑素 C 水平在特定人群中(如儿童、老年人及机体状态不稳定者)变化的研究尚有限,故在评估肾功能时应考虑上述因素。

总之,DN 作为糖尿病常见的慢性微血管并发

症之一,其发病率呈逐年升高趋势。早期诊断、控制 DN 的进展对于糖尿病患者病情的稳定和生活质量的提高具有积极的意义。研究发现对糖尿病患者给予有效的治疗措施,70%的患者只停留在 DN 的 1~2 期(即正常白蛋白尿期),甚至数十年也不发展为临床 DN^[28]。国内、外大量研究已证实,胱抑素 C 是反映 GFR 较理想的内源性标志物,在 DN 早期诊断中有非常重要的价值^[29]。

参 考 文 献

- [1] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(12):1090-1010.
- [2] 赵龙, 关广聚. 糖尿病肾病发病机制研究进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(7):554-558.
- [3] 何煜. 胱抑素 C 与 2 型糖尿病慢性并发症关系的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19(11):2032-2035.
- [4] 黄秀丽, 张惠莉, 高继东. 血清胱抑素 C 在早期糖尿病肾病诊断中的价值[J]. *中国医学前沿杂志(电子版)*, 2010, 2(3):76-79.
- [5] 向礼贤. 血清胱抑素 C 检测与疾病[J]. *四川医学*, 2004, 25(11):1258-1259.
- [6] Aksun SA, Ozmen D, Ozmen B, et al. β_2 -microglobulin and cystatin C in type 2 diabetes: assessment of diabetic nephropathy[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2004, 112(4):195-200.
- [7] Wei L, Ye X, Pei X, et al. Reference intervals for serum cystatin C and factors influencing cystatin C levels other than renal function in the elderly[J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86066.
- [8] 傅美华, 陈军, 陈秋. 胱抑素 C 与糖尿病肾病的相关研究进展[J]. *中国全科医学*, 2013, 16(2):229-231.
- [9] 柯浩珍. β_2 -微球蛋白检测的临床意义[J]. *青海医药杂志*, 2013, 43(1):78-79.
- [10] 涂良水, 詹爱霞. 糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 及同型半胱氨酸的变化及相关性研究[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(8):1262-1263.
- [11] 朱建锋, 瞿亚红, 陈佳英. 尿微量白蛋白和血清胱抑素 C 检测对糖尿病肾病早期诊断的意义[J]. *中国基层医药*, 2010, 17(4):491-492.
- [12] 俸家富, 张林. 基于血清胱抑素 C 水平评估肾小球滤过率的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(4):354-356.
- [13] 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.
- [14] Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, et al. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons[J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(20):2049-2060.
- [15] 何俊英, 赵升, 应漂漂, 等. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 评价肾病早期肾损害的研究[J]. *检验医学*, 2009, 24(6):476-477.
- [16] Yoo JS, Lee YM, Lee EH, et al. Serum cystatin C reflects the progress of albuminuria[J]. *Diabetes Metab J*, 2011, 35(6):602-609.
- [17] 田静, 刘娟, 田刚. 血清胱抑素 C 与糖尿病肾病的相关性研究[J]. *陕西医学杂志*, 2013, 12:1643-1645.
- [18] Jeon YK, Kim MR, Huh JE, et al. Cystatin C as an early

- biomarker of nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Korean Med Sci, 2011, 26(2):258-263.
- [19] 徐静,贾爱华,张春虹,等. 血清胱抑素 C 与糖尿病肾病的关系[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(8):613-615.
- [20] Willems D, Wolff F, Mekahli F, et al. Cystatin C for early detection of renal impairment in diabetes [J]. Clin Biochem, 2009, 42 (1-2):108-110.
- [21] Pavkov ME, Knowler WC, Hanson RL, et al. Comparison of serum cystatin C, serum creatinine, measured GFR, and estimated GFR to assess the risk of kidney failure in American Indians with diabetic nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(1):33-41.
- [22] Rigalleau V, Beauvieux MC, Le Moigne F, et al. Cystatin C improves the diagnosis and stratification of chronic kidney disease, and the estimation of glomerular filtration rate in diabetes [J]. Diabetes Metab, 2008, 34 (5):482-489.
- [23] 彭建明,陈艳玲,官燕飞,等. 甲状腺功能失调对血清胱抑素 C 及肌酐水平的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1):42-43.
- [24] 曾玉琴,朱建勇,胡伟林,等. 甲状腺功能对血清胱抑素 C 水平的影响[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2012, 26(2):147-148.
- [25] Schmid C, Ghirlanda-Keller C, Zwimpfer C, et al. Triiodothyronine stimulates cystatin C production in bone cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2012, 419(2):425-430.
- [26] Mendiluce A, Bustamante J, Martin D, et al. Cystatin C as a marker of renal function in kidney transplant patients [J]. Transplant Proc, 2005, 37(9):3844-3847.
- [27] Krolewski AS, Warram JH, Forsblom C, et al. Serum concentration of cystatin C and risk of end-stage renal disease in diabetes [J]. Diabetes Care, 2012, 35(11):2311-2316.
- [28] 蔡文慧. 血清胱抑素 C 浓度在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2011, 10(4):255-256.
- [29] 吴伟琼,向薇,夏晓英. NT-ProBNP、血清胱抑素 C 与糖尿病肾病关系的研究[J]. 中国医药导刊, 2011, 13(7):1109-1110.
- (收稿日期:2013-10-31)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

《国际内分泌代谢杂志》对运用统计学方法的有关要求

1. 统计学符号:按 GB/T 3558.1-2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体。

2. 研究设计:应告知研究设计的名称和主要方法。如调查设计(分为前瞻性、回顾性还是横断面调查研究),实验设计(应告知具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等),临床试验设计(应告知属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等);主要做法应围绕 4 个基本原则(重复、随机、对照、均衡)概要说明,尤其要告知如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_R)$ 表达呈偏态分布的定量资料;用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;用统计图时,所用统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;用相对数时,分母不宜小于 20,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析;对具有重复实验数据检验回归分析资料、不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系做出全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:应写明所用统计学方法的具体名称(如:成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等),统计量的具体值(如 $t=3.45$, $\chi^2=4.68$, $F=6.79$ 等);在用不等式表示 P 值的情况下,一般情况下选用 $P>0.05$ 、 $P<0.05$ 和 $P<0.01$ 三种表达方式,无须再细分为 $P<0.001$ 或 $P<0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间。

本刊编辑部