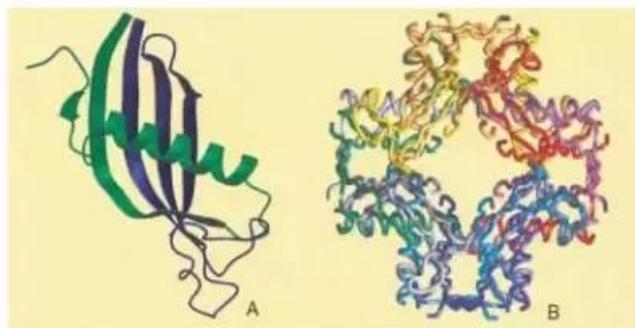




北京大学人民医院
PEKING UNIVERSITY PEOPLE'S HOSPITAL

血清胱抑素C检测



荣嵘





- 一、概述
- 二、生物学特性
- 三、检测方法
- 四、影响因素
- 五、临床应用





一、概述

- 胱抑素C（CystatinC，简称CysC）亦称半胱氨酸蛋白酶抑制剂C，是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族的成员之一，是目前发现的对组织蛋白酶B抑制作用最强的抑制物。
- 1961年Clausen于脑脊液中首次发现。
- 可由机体所有有核细胞产生，产生率恒定，不受炎症影响。
- 循环中的CysC仅经肾小球滤过而被清除，是一种反映肾小球滤过率(GFR)变化的理想的内源性标志物。
- 2002年，FDA网上公布了26个在检验医学有重大突破的全新检测项目，Cystatin C是其项目之一。

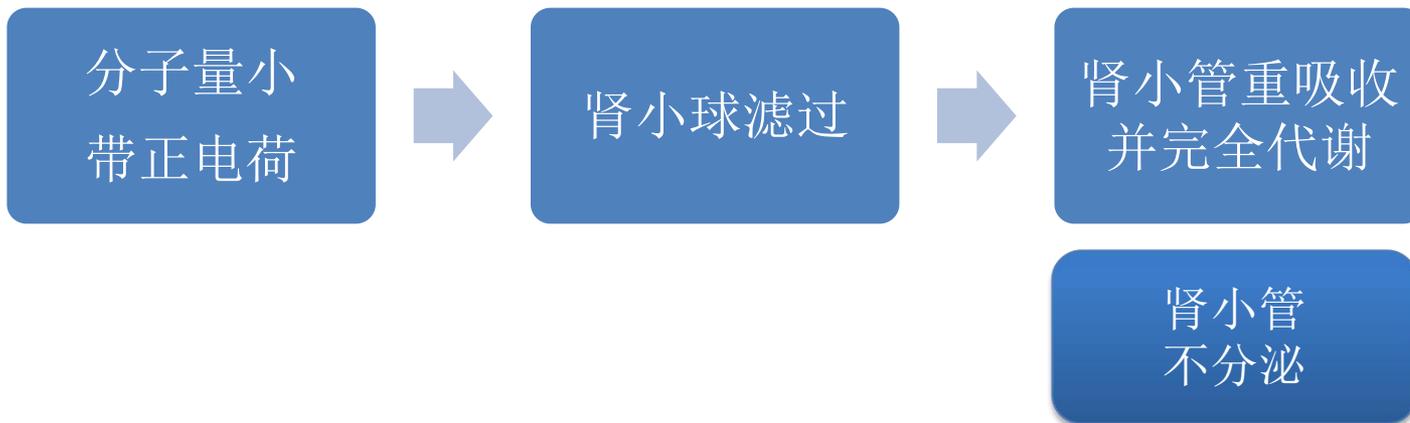




二、生物学特性

- 胱抑素C是一种低分子量、碱性非糖化蛋白质，分子量为13KDa，由120个氨基酸残基组成，是一种分泌性蛋白质。
- 在琼脂糖电泳中呈一条极微量的后 γ 区带，故早年又称后 γ -球蛋白





肾脏成为清除循环中Cys C的唯一场所



- **CysC**对各种半胱氨酸蛋白酶如：木瓜蛋白酶、木瓜凝乳蛋白酶、木瓜蛋白酶 III均有一定的抑制作用，对溶酶体组织蛋白B、S、K、L等有更强的抑制作用，所以**CysC**是一个内源性广谱蛋白酶抑制剂。
- 在生理条件下**CysC**的重要功能是抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性。
- 也有研究表明：**CysC**有抗病毒和原虫感染的功能。



- CysC可影响中性粒细胞迁移，对细胞内蛋白质的转换，骨胶原的降解，蛋白质前体的分离有重要作用。
- CysC还可参与肿瘤的侵袭和转换，参与炎症过程，以及一些神经性疾病。
- 所以在疾病中，主要应考虑CysC与其抑制物是否处于平衡状态，一旦失衡将造成一些病理损伤。



- CysC存在于各种体液之中，尤以脑脊液和精浆中含量为高，亦可存在于血液、唾液中，尿液中最低。
- 研究证实血清CysC变化不受年龄、性别、体重、炎症、肿瘤及肝功能等因素的影响，与性别、饮食、体表面积、肌肉量无关，是一种反映GFR变化的理想的内源性标志物。



三、检测方法

- 过去：单向免疫扩散法（SRID）
酶联免疫（ELISA）
乳胶颗粒法

缺点：测定时间长，操作复杂，敏感度高



- 目前:胶乳免疫比浊法
 - ✓ 检测原理: 样品中CysC与试剂中抗人CysC抗体乳胶颗粒发生凝集反应, 形成抗原抗体复合物产生浊度, 浊度高低与样品中CysC含量成正比。
 - ✓ 优点: 易大批量标本, 自动化操作。溶血、乳糜、黄疸对检测结果影响不大。
 - ✓ 缺点: 灵敏度低, 但远低于参考值下限。
 - ✓ 参考区间: 0.00-1.0mg/L





四、影响CysC测定的因素

- 大剂量糖皮质激素可使CysC产生增加，但中小量激素无此作用。
- 甲状腺功能对CysC浓度有一定影响，Wiesli等发现26例甲减患者血清CysC水平下降，治疗后随促甲状腺素（TSH）恢复正常而上升，14例甲亢患者血清CysC水平上升，治疗后随TSH恢复正常而下降。
- 甾体类激素治疗可能对CysC测定有影响。
- 恶性肿瘤患者，如：结直肠癌，CysC可以升高。





Cys C的优越性

- 常用评价肾小球滤过功能的内源性标志物：
血清肌酐(Scr)、尿素(Urea)、内生肌酐清除率(Ccr)等。
- 影响因素：
肾外因素：如年龄、性别、身高、肌肉量、膳食结构、机体疾病状况、药物等
肾内因素：肾小管对肌酐的分泌等影响。
使这些指标不能满足理想内源性标志物的要求。



Cys C的优越性

- 理想内源性标志物应具备：
 - (1) 稳定的生成率；
 - (2) 稳定的血浓度，不受其他病理变化的影响，不与蛋白结合；
 - (3) 肾小球自由滤过；
 - (4) 肾小管不分泌、不重吸收；
 - (5) 无肾外清除。



Cys C的优越性

- Cys C 能在几乎所有的有核细胞中持续、恒定的转录与表达, 无组织特异性, 故产生稳定。
- 分子量小、带正电荷, 能够自由通过肾小球滤过膜, 在近曲小管几乎被完全重吸收, 重吸收后被完全分解代谢, 不再重新回到血液循环。
- 肾脏是清除循环中Cys C 的唯一器官, 并且肾小管也不分泌Cys C, 因而血清Cys C 浓度主要由GFR决定, 与GFR相关性好
- 不受性别、年龄、炎症反应、肿瘤、肌肉活动、饮食摄入等因素的影响。
- 灵敏度, 特异度都优于 SCr, 许多临床观察证实, 当肾功能轻度受损, SCr 变化不明显时, 血清Cys C 已增高。



胱抑素C和血清肌酐反映GFR的比较

GFR

- 89-71ml/min
- 70-61ml/min
- 60-51ml/min

SCr

- 全部正常
- 50%正常
- 24%正常

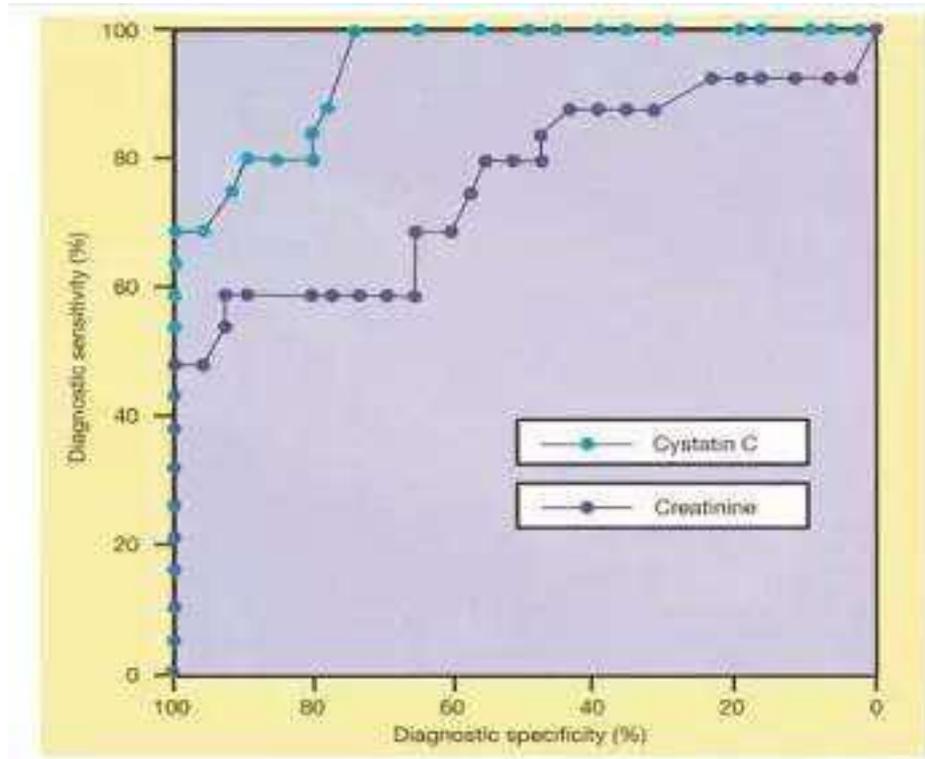
Cys C

- 45%-70%正常
- 90%以上异常
- 100%异常





Cys C与SCr诊断准确性的ROC曲线



五、临床应用

1. 肾脏疾病中的应用

- 在急性肾功能衰竭 (ARF) 中, 传统的诊断方法主要是根据SCr水平, 但SCr水平受多种因素的影响, 不能精确反映GFR, 特别是在轻中度肾功能损伤时。有研究显示在诊断ARF方面CysC可能比SCr更具价值。





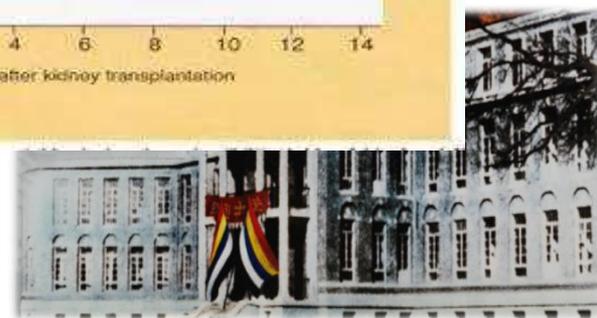
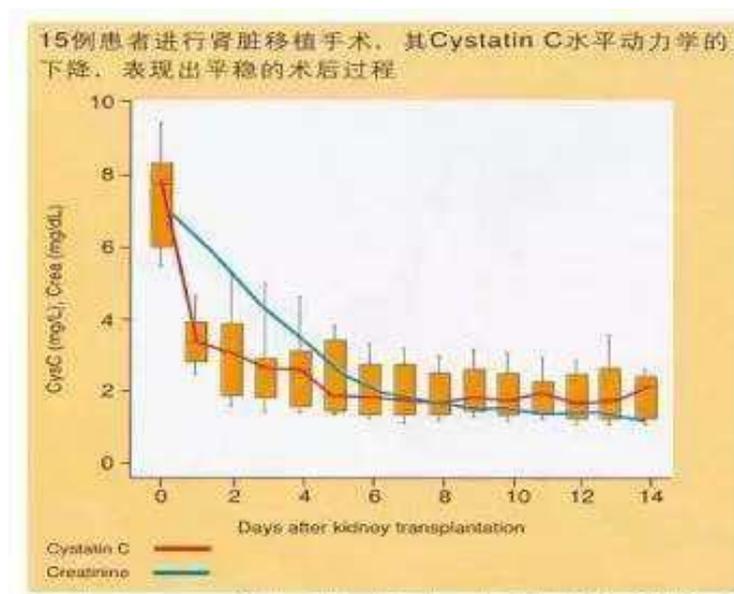
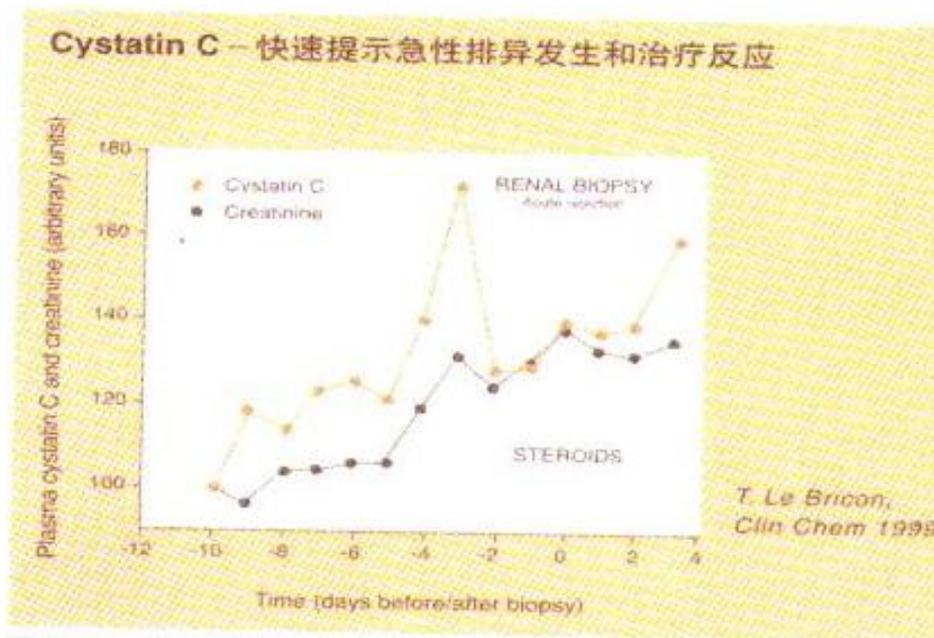
- 在肾小管疾病, Cys C 从肾小球自由滤过后, 被肾小管重吸收, 重吸收的Cys C 几乎全部在肾小管分解代谢, 仅有极少量从尿中排泄。因此若肾小管发生病变, 其分解Cys C 能力减弱, 尿中排出的Cys C 势必会增加, 在诊断肾小管功能损害方面可能有重要意义。



- CysC应用于**肾移植术后**移植物存活状态及**GFR恢复**程度的观察。目前临床上常用的**SCr**指标，往往不能准确反映肾移植患者肾功能的恶化情况。有研究显示CysC在术后下降幅度明显大于其他指标，并能很快趋于稳定。



- 在移植物发生排异时CysC上升也快于SCr
- 肾移植后检测CysC较其他指标能更准确和快速地反映肾移植的存活情况。





- 在**糖尿病并发肾病(DN)**早期，通常无明显临床症状，而常规肾功能检测因灵敏度低难以检出，因此糖尿病早期肾脏损害的发生和发展极易被忽视。研究显示DN患者各期，在多种影响因素存在的情况下，**Cys C**与**GFR**的相关性优于**SCr**。当出现蛋白尿、血清白蛋白下降时，**Cys C**仍可较好地反映肾功能。



- 在血液透析中 因CysC的相对分子量接近小分子蛋白B2-MG 的相对分子量，计算透析前后CysC的清除率可有效反映B2-MG 的清除率，可以作为评估透析充分性及透析膜功能的指标。



2. 在化疗中的应用

对化疗病人来说，化疗药物很可能会导致肾功能的损害，当肾功能受损时，化疗药物更容易积蓄并导致多方面的毒副作用，因此化疗药物治疗的病人应及时关注其肾脏功能的状况，适当调整药物剂量。



3. 在肝硬化方面的应用：

研究认为在肝硬化患者中，同SCr相比血清CysC 在评价肝硬化合并轻度肾功能损害方面有显著的优越性。其原因是肝硬化患者消瘦、肌肉少、活动少、体内肌酸转化为肌酐的量少，因此SCr正常，从而易高估GFR。



4. 在高血压疾病中的应用：

高血压是我国最常见的心血管疾病，而肾脏是高血压损害的主要靶器官之一。研究显示只有当高血压达到3级或极高危时，才有血清Urea、Scr的显著变化；而血清Cys C水平则随着血压水平以及危险分层的增加，呈逐级、逐层增高，说明随着原发性高血压病程的进展，肾小球及肾小管功能呈渐进性损害。



5. 儿科应用:

肌酐清除率测定受体表面积、肌肉量等多种因素的影响,血肌酐值与肌肉量成正比,对于机体肌肉含量较少的儿童来说,肌酐很难准确的监测**GFR**轻微的变化。儿童出生数月**CysC**水平与成人相当,血浆浓度相当稳定。因而以**CysC**来评价**GFR**是儿童更为理想的**GFR**标志物。



总结

- 研究发现Cys C已在各种疾病中显示了它的优越性，被越来越多的学者重视。它不但在肾脏疾病中显示出它的特异性，而且与心血管疾病、内分泌疾病、肝脏疾病、中枢神经系统疾病、恶性肿瘤、妊娠相关性疾病等各种疾病的发生、发展都有关。

