

血清胱抑素 C 检测在肾脏疾病中的应用价值

肖家强 综述, 杨 斌 审校(湖北省谷城县人民医院检验科 441700)

【关键词】 胱抑素 C; 肾小球滤过率; 肾脏疾病

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2011.23.038 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2011)23-2889-02

血清胱抑素 C(CysC)是 20 世纪 80 年代中期由瑞典学者 Anastasi 等在鸡蛋清中分离纯化得到的高纯度半胱氨酸蛋白酶抑制剂,后被命名为 CysC,广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中,人体所有有核细胞均可持续产生 CysC,产生速率恒定,并分泌至细胞外液中,如血液、脑脊液、精液^[1]。CysC 是含有 120 个氨基酸残基的低分子量非糖基碱性蛋白,仅经肾小球滤过,虽然能被肾小管上皮重新吸收,但随即被代谢分解,不再进入血液循环。因此,其血中浓度由肾小球滤过率(GFR)决定,不依赖任何外来因素,如性别、年龄、饮食等影响^[2]。这些表明血液循环中的 CysC 是检测 GFR 比较理想的指标之一,其特异性高、准确性好,是一种较肌酐清除率更为敏感的反映 GFR 的新指标。

1 Cys C 作为 GFR 内源性标志物的优点

CysC 作为 GFR 内源性标志物的基础和优势是其浓度稳定,在极少数情况下也会受到一些因素的干扰。如大剂量糖皮质激素可使 CysC 产生增加^[3-4];甲状腺功能对 CysC 浓度有一定影响;免疫抑制剂诱导的代谢改变,肾小管间质损伤引起还未代谢的 CysC 回漏至血液循环,以及 CysC 抗体结合蛋白增多影响滤过等^[5],但这些影响的因素,都还需要进一步研究和证实。

CysC 是一种小相对分子质量血清蛋白质,带正电荷,可自由通过肾小球基底膜,也可被肾小管上皮细胞重新吸收后分解代谢,因此 CysC 未重新回到血液循环中。其次是编码 CysC 的基因属管家基因,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,故其产生稳定^[6]。由于影响因素少,肾脏又是其惟一的排泄器官,近年来,国内外的临床研究证实 CysC 已成为诊断 GFR 的一种新的内源性标志物。

2 CysC 的检测方法

CysC 的测定主要采用抗原抗体反应为理论基础的免疫学检测方法,包括单向免疫扩散法、放射免疫测定法、荧光免疫测定法、酶联免疫吸附法、颗粒增强透射免疫比浊法和颗粒增强散射免疫比浊法,前 4 种测定方法由于测定时间较长,不能实现自动化仪器检测,在临床上很难广泛应用。而后两种方法能够快速稳定的在自动生化分析仪上测定,使 CysC 的测定可以更方便应用于临床^[7-8]。

3 CysC 检测在肾脏疾病中的应用

3.1 CysC 与肾移植 肾移植患者分为稳定期与不稳定期,这两期都需要随诊,并不断监测肾功能,及时准确地反映肾功能的真实情况。若只依赖内生肌酐清除率(Ccr)作为监测指标,不能完全反映肾移植患者肾功能的变化,而血清 CysC 作为 GFR 早期异常标志物,在判断肾移植远期生存率和早期排斥时起到了很重要的作用。在稳定期肾移植患者中,当移植肾发生急性排斥时,血清 CysC 的增高比血清肌酐(Scr)更快、更敏感。研究者对 42 例术后处于肾功能稳定状态的肾移植患者用 CysC、Scr、Ccr、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)水平等测得的 GFR,进行相关性和 ROC 曲线比较,发现血清 CysC 与 GFR 的相关性最

好,血清 CysC 诊断的准确性明显高于 Scr,与 Ccr 和 β_2 -MG 差异无统计学意义^[9]。研究发现,在非稳定期肾移植患者中,血清 CysC 浓度在肾移植术后第 1 周内明显下降,比 Scr 下降速度更快。在发生急性肾功能衰竭的 3 例患者中,血清 CysC 的升高比 Scr 升高更早、更明显^[10]。

对于肾移植术后早期患者的研究较少,Poege 等^[11]认为肾移植术前、后的 CysC 和 Scr 与 Ccr 均有高度的相关性,二者间差异无统计学意义。CysC 不仅可以作为测定移植肾功能的内源性物质,而且还可以较 Scr 更及时、敏感地发现早期的肾功能损害,更早判断肾功能恢复延迟。有研究发现,在肾功能延迟恢复的患者中,当肾功能开始恢复时,CysC 降低的出现时间要早于 Scr 降低的出现时间,可望作为临床监测移植肾功能的常规指标^[12-13]。

3.2 CysC 与肾小管疾病 对 52 例肾小管疾病患者、47 例肾小球疾病患者与健康对照组尿中的 CysC 比较研究发现,有肾小管疾病者,其尿液中的 CysC 浓度明显升高,与健康对照组及肾小球疾病组比较差异均有统计学意义^[6]。

3.3 CysC 与肝肾综合征 肝肾综合征又称为功能性肾衰竭,是肝硬化的严重并发症。在晚期肝硬化患者中,肝肾综合征发病率达到了 44%~84%。因此,对肝肾综合征患者肾损伤进行早期诊断,及时发现肾小管上皮细胞变性甚至坏死,并及时给予治疗,有助于延缓疾病的发展,提高患者的生活质量。王清平等^[14]对 63 例晚期肝硬化患者分别测定血清 CysC、Scr,并由 MDRD(Modification of Diet in Renal Disease)公式估计肌酐清除率,结果发现 CysC 与 GFR 的相关性最好,Scr、MDRD 与 GFR 无明显相关。ROC 曲线表明,在 CysC、Scr、MDRD 中,CysC 的诊断效率最高。

3.4 CysC 与糖尿病肾病 糖尿病肾病是糖尿病的并发症,临床多采用尿微量清蛋白(mAlb)作为糖尿病早期肾功能损害的检测指标,但其受众多因素的影响。CysC 与 Scr 相比,不受性别和肌肉组织的影响。当其病理上只有肾小球基底膜的轻微改变时,CysC 在血中浓度已经发生了变化^[15],是较为理想的 GFR 监测指标。很多报道认为这些患者在尚未发生肾小球损伤前已有肾小管损伤,肾小管间质损伤对肾实质病变过程及预后起决定性作用。刘洪正和刘刚^[16]将 87 例糖尿病患者分为两组,A 组 mAlb 排泄率小于 30 mg/g,B 组 mAlb 排泄率 30~300 mg/g,与健康人进行了对照研究,结果表明,A 组尿液中 mAlb、CysC、 α_1 -微球蛋白浓度(α_1 -MG)高于健康对照组,其中 CysC 升高更为明显;B 组 3 项指标升高更明显,3 项指标都能反映肾脏早期损坏,但敏感性不同,以 CysC 最好。在诊断糖尿病而无证据有肾病患者中,定期检测 CysC 浓度变化以观察其与糖尿病微血管病变的关系,这对于糖尿病肾脏患者肾小球滤过功能损害的早期诊断具有重要意义。

4 小 结

由于肾脏是 CysC 惟一的排泄器官,CysC 能自由通过肾小球滤过膜,在近端肾小管完全吸收并分解,既不会从肾小管

分泌,也不会从肾小管重新进入血液,并且又不受年龄、性别、炎症、肌肉量的影响,因此被认为是检测 GFR 的一种理想指标。近几年研究充分说明了 CysC 参与了人体系统诸多的病理、生理过程,它的作用机制涉及抗炎、抑制酶原与激素前体的活性等,随着目前 CysC 的检测技术不断提高,有可能在某些疾病中成为诊断与检测的分子指标。目前,不仅已搞清楚它的结构,简化其复杂的检测程序,而且也把研究的重点转向其在临床多领域方面的应用。随着分子生物学技术的发展,CysC 的检测技术也不断提高,尤其是快速、自动的检测方法的出现,为临床的研究和应用提供了技术上的可能性。CysC 不但在肾脏疾病中显示出它的特异性,而且人们发现它与心血管疾病、中枢神经系统疾病、肿瘤等各种疾病的发生、发展都有关。相信随着对 CysC 的研究不断深入,CysC 将会显示出越来越重要的临床价值。当然,CysC 与疾病的关系还需要更深入的研究,以进一步明确其作用的确切机制。在今后的实践中,应注意检测方法的标准化问题,观察血清 CysC 浓度在不同肾脏疾病状态下的变化规律,应在更多的人群内测定血清 CysC 浓度,以分析是否存在年龄及性别相关的差异;从而最终确定 CysC 的敏感性 & 特异性^[17]。

参考文献

- [1] Janowski R, Kozak M, Jankowska E, et al. Human cystatin C, an amyloidogenic protein, dimerizes through three-dimensional domain swapping[J]. Nat Struct Biol, 2001, 8(4): 316-320.
- [2] 张祯, 王晓朋. 血清胱抑素 C 与尿微量清蛋白检测对早期糖尿病肾损害的意义[J]. 中国医学检验杂志, 2008, 9(1): 36-37.
- [3] Risch L, Herklotz R, Blumberg A, et al. Effects of glucocorticoid immunosuppression on serum cystatin C concentrations in renal transplant patients[J]. Clin Chem, 2001, 47(11): 2055-2059.
- [4] Bökenkamp A, van Wijk JA, Lentze MJ, et al. Effect of corticosteroid therapy on serum cystatin C and beta2-microglobulin concentrations[J]. Clin Chem, 2002, 48(7): 1123-1126.
- [5] Le Bricon T, Thervet E, Froissart M, et al. Plasma cystatin C is superior to 24 h creatinine clearance and plasma creatinine for estimation of glomerular filtration rate 3 months after kidney transplantation[J]. Clin Chem, 2000, 46(8 Pt 1): 1206-1207.
- [6] 任爱英, 王凡. 血清胱抑素 C 的临床应用及研究[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(1): 32-34.
- [7] 王生余, 曾彩虹, 刘志红. 血清胱抑素 C——评价肾功能的新指标[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2006, 15(4): 366-369.
- [8] 王玉娟, 王立维, 高广智. 血清胱抑素 C 在 2 型糖尿病早期肾损伤中的临床意义[J]. 中国现代医生, 2008, 46(17): 110.
- [9] 谢丽莉. 血清胱抑素 C 检测与肾移植[J]. 中国医学检验杂志, 2007, 12(8): 439.
- [10] 栗宏伟. 血清胱抑素 C 在肾移植患者肾功能监测中的作用[J]. 国外医学: 移植与血液净化分册, 2004, 2(1): 31.
- [11] Poege U, Stoschus B, Stoffel-Wagner B, et al. Cystatin C as an endogenous marker of glomerular filtration rate in renal transplant patients[J]. Kidney Blood Pressure Res, 2008, 26(1): 55-60.
- [12] Thervet E, Le Bricon T, Hugot V, et al. Early diagnosis of renal function recovery by cystatin C in renal allograft recipients[J]. Transplant Proc, 2000, 32(8): 2779.
- [13] 孙世荣, 邹晓辉, 董强. 肾功能衰竭患者血清胱抑素 C 含量测定的临床意义[J]. 吉林医学, 2009, 30(7): 610.
- [14] 王清平, 顾建文, 黄健伟. 血清胱抑素 C 检测对肝肾综合征的诊断价值[J]. 中国实验诊断学, 2007, 12(11): 1645.
- [15] 林立平, 匡霞. 早期糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 变化及意义[J]. 山东医药, 2009, 49(7): 79.
- [16] 刘洪正, 刘刚. 尿胱抑素 C 在糖尿病肾小管损伤早期诊断的价值[J]. 中国医学检验杂志, 2008, 6(9): 144.
- [17] 段晓星, 张国光, 梦雅平. 血清胱抑素 C——评价肾功能的新指标[J]. 内蒙古医学杂志, 2009, 41(1): 73-76.

(收稿日期: 2011-07-06)

孕妇胎膜早破及其实验室诊断的进展

金慕华, 余娟 综述, 谢建渝[△], 王淑琴 审校(重庆现代女子医院检验科 400060)

【关键词】 胎膜早破; 实验室诊断; 早产

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2011. 23. 039 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2011)23-2890-03

我国将早产定义为: 自末次月经第 1 天开始计算, 妊娠在 28 周至小于 37 周终止者^[1]。胎膜早破(premature ruptuer of membrane, PROM)是指孕妇临产前胎膜破裂, 是产科一种常见并发症, 处理不当可危及母婴生命, 引起宫内感染、早产、胎儿宫内窘迫、窒息死亡, 是母婴患病和死亡的主要原因之一, 其发生率为 10%^[2]。用快速、准确、简单、有效的方法来诊断 PROM, 对预防孕妇 PROM 引起的早产、改善结局均有极其重要的意义。因诊断的方法不同, 诊断率也有较大的差异, 故采取能快速、准确的诊断是正确处理 PROM 的前提。目前临床诊断方法有: 阴道窥器检查和指检法; 影像超声诊断包括 B 超

诊断和宫颈的超声诊断。实验室的诊断方法有理化检查(包括酸碱度 pH 值检测、羊齿状结晶、涂片染色)和免疫学方法的检测(包括胰岛素样生长因子结合蛋白-1、胎儿纤维结合蛋白、催乳素、C-反应蛋白、基质金属蛋白酶、唾液雌三醇等方法)。现就孕妇 PROM 临床及其实验室诊断的进展作一介绍。

1 PROM 的临床诊断

1.1 阴道窥器检查 阴道窥器检查分西蒙阴道窥器和克斯叩阴道窥器检查两种方法。该方法因是肉眼观测, 只有在有大量羊水流出的时候, 能直观的反映, 但不能反映出微量的 PROM。

1.2 指检法 Volumenien 等^[3]研究发现, 宫颈长度小于或等