

- alpha-feto-protein and des-gamma-carboxyprothrombin is superior in detection of hepatocellular carcinoma[J]. Digestion, 2013, 87(2): 121-131.
- [18] Tatsuya F, Hidenori S, Naoki U, et al. Des-gamma-carboxyl prothrombin-promoted vascular endothelial cell proliferation and migration[J]. J Biol Chem, 2007, 282(12): 8741-8748.
- [19] Annette SH, Gouw BC, Kusano H, et al. Markers for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma: Where do we stand[J]. Liver Transplantation, 2011, 17(2): 72-80.
- [20] Shirabe K, Itoh S, Yoshizumi T. The predictors of microvascular invasion in candidates for liver transplantation with hepatocellular carcinoma-with special reference to the serum levels of desamma arboxy prothrombin[J]. J Surg Oncol, 2007, 95(3): 235-240.
- [21] Lok AS, Sterling RK, Everhart JE, et al. Des-gamma-carboxy prothrombin and alpha-fetoprotein as biomarkers for the early detection of hepatocellular carcinoma[J]. Gastroenterology, 2010, 138(2): 493-502.
- [22] Sharma B, Srinivasan R, Chawla YK, et al. Clinical utility of pro-thrombin induced by vitamin K absence in the detection of hepatocellular carcinoma in Indian population[J]. Hepatol Int, 2010, 4(3): 569-576.
- [23] Omata M, Lesmana LA, Tateishi R, et al. Asian Pacific Association for the study of the liver consensus recommendations on hepatocellular carcinoma[J]. Hepatol Int, 2010, 4(2): 439-474.

(收稿日期: 2015-09-25 修回日期: 2015-11-15)

• 综 述 •

胱抑素 C 在自身免疫性疾病中的作用*

白 姣 综述, 刘 纯[△]审校(重庆医科大学附属第一医院内分泌内科 400016)

【关键词】 胱抑素 C; 自身免疫性疾病; 肾功能

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2016. 07. 057 文献标志码: A 文章编号: 1672-9455(2016)07-0993-03

胱抑素 C(CysC)是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中的重要组成部分之一,其生理功能主要是:作为细胞内外蛋白水解调控的参与者,使细胞远离不适当的内源性或者外源性蛋白酶水解。已有多个研究认为 CysC 是评估肾小球滤过率(GFR)最可靠的指标之一^[1]。近几年来国内外研究发现 CysC 与自身免疫性疾病有着密切的联系。它在评估某些自身免疫性疾病的肾功能及某些发病机制中起重要作用。本文主要就 CysC 的生物学特性及其在甲状腺功能紊乱、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、1 型糖尿病、多发性硬化等自身免疫性疾病中的作用做一综述。

1 胱抑素 C 的生物学特性

CysC 是 1961 年由 Clausen 首次在脑脊液中发现的,它是一种以 122 个氨基酸残基多肽链为结构的蛋白,其相对分子质量相对较小,约为 13×10^3 ,可以在所有的有核细胞中表达,并以恒定的速度产生,不受胆红素、恶性肿瘤、炎症因子、溶血、三酰甘油等的影响,并与性别、年龄、肌肉量无关,在各种体液中分布广泛,尤其在精液和脑脊液中浓度最高,而在尿液中浓度最低。血清中 CysC 主要来源于有核细胞,它可以被肾小球自由滤过,在近端小管处被完全重吸收,而不会被肾小管分泌出去,也不能由肾小管重新进入血液,而是全部被肾小管上皮细胞吸收和分解代谢,因此可以作为临床判断肾功能状态最敏感、最精确的指标之一^[2]。

在人体生理条件下,抑制内源性半胱氨酸蛋白酶的活性是 CysC 的一个重要生理作用,如抑制组织蛋白酶、木瓜蛋白酶及胰蛋白酶等。因半胱氨酸蛋白酶对于水解蛋白、呈递抗原和降解细胞外基质蛋白都有决定性作用,所以作为半胱氨酸蛋白酶

抑制剂的主要成员,CysC 在以上各生理过程中发挥了重要的调控作用^[3]。

CysC 是至今发现的抑制组织蛋白酶 B 最强的抑制物,而且也有研究发现 CysC 在炎症的调控、骨吸收、胚胎着床及肿瘤侵蚀如在对多型核细胞趋化和吞噬的抑制中起到了关键作用^[4]。根据目前的研究结果,由于干扰 CysC 测定的物质还没被发现,因此进一步肯定了 CysC 测定结果的可靠性和真实性。

2 CysC 与自身免疫性疾病

2.1 CysC 在自身免疫性甲状腺疾病中的作用 甲状腺激素几乎作用于机体的所有组织,调节新陈代谢与生长发育,影响器官系统功能等,它是维持机体功能活动的基础性激素。目前在关于 CysC 与甲状腺疾病关系的研究中,血清 CysC 在甲亢患者中明显升高,而在甲减患者中显著降低,因此,在应用 CysC 评价肾功能时需考虑甲状腺功能对其的影响。

Kotajima 等^[5]指出血清 CysC 浓度在甲亢患者中升高,主要机制可能是由于血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 高水平及 T3 和 TGF- $\beta 1$ 对 CysC 产生的刺激作用。又有研究者发现,甲状腺激素对 GFR 的影响通过甲状腺激素对 CysC 的影响而表现,同时该研究观察到甲状腺激素对 CysC 的影响可以通过甲状腺功能异常条件下细胞更新或/和代谢率改变从而改变 CysC 的产生率来解释。而且因为该实验包括了不同起源的甲状腺疾病的患者,所以可以认为是甲状腺激素对 CysC 的直接效应^[6]。

Manetti 等^[7]研究提出,血清 CysC 可作为甲状腺激素外周作用的有效指标:血清 CysC 在临床甲亢患者中较健康人显

* 基金项目:国家临床重点专科建设资助项目(2011);重庆市渝中区科技计划项目(20140127)。

[△] 通讯作者, E-mail: liuchun200157@sina. com。

著增加,而在长期、短期及轻度甲减患者中均显著下降。因此,该研究进一步可以看出对于甲亢及甲减患者正常范围内的 CysC 浓度的观察可以作为限定个人基础甲功状态的标志。有研究表明,甲状腺功能对绝大多数肾功能指标均有重大影响,而对 CysC 影响更甚,因此,在应用 CysC 作为肾功能标志时,应避免甲状腺疾病,进而推荐应用血肌酐作为肾小球滤过率(GFR)的指标^[8]。

2.2 CysC 在系统性红斑狼疮(SLE)中的作用 SLE 一般常累及肌肉骨骼系统及皮肤,也可引起其他系统的炎性改变,包括肾、肺、心和中枢神经系统^[9]。狼疮肾炎(LN)是 SLE 患者最常见且严重的并发症之一,50%~70%的 SLE 患者伴有 LN,表现为高发病率和病死率,有 5%~20%的 LN 患者在 10 年内可进展为终末期肾脏病^[10]。然而,若能对 LN 患者做出早期诊断并及时给予治疗,将显著改变肾脏的病理进程并延长患者的寿命^[11],因此,对 LN 的早期检测和诊断具有重要的临床意义。CysC 是近年来报道的反映 GFR 最敏感的指标之一,可早期反映肾小球滤过膜通透性的变化及早期肾小管的损伤变化,对早期肾损伤有着较为敏感的检出率^[12]。

刘冬叶等^[13]通过对 89 例 SLE 患者不同临床分期的血清及尿液 CysC 的检测情况分析,发现随着 SLE 患者病程发展,血清及尿 CysC 变化趋势与尿微量清蛋白的增加趋势相符,该结果与 SLE 患者肾功能的受损常累及肾小球和肾小管基本一致。该结果说明 CysC 能敏感地反映肾小球和肾小管的功能,可用作 SLE 早期肾功能损伤的评价指标。又有研究结果显示:SLE 患者的血清 CysC、尿素氮、肌酐浓度均显著高于对照组,内生肌酐清除率显著低于对照组。同时发现,这些患者的血清 CysC 浓度与尿素氮、肌酐呈正相关,与内生肌酐清除率呈负相关,而且结果进一步显示,SLE 患者中通过 CysC 浓度测定评价 GFR 的有 52 例下降,GFR 下降率高达 96.3%,其值显著高于尿素氮、肌酐及内生肌酐清除率,因此表明用 CysC 来评价肾功能相对于尿素氮、肌酐、肌酐清除率更敏感。而且 CysC 测定仅需 1 份血清,操作简便、快捷、重复性好^[14]。

但有研究表明,血清 CysC 水平受糖皮质激素的影响,而糖皮质激素是 SLE 治疗中的常用药物,所以,在应用糖皮质激素治疗的 SLE 患者,仅依靠检测血清 CysC 水平评定肾功能不够准确。说明 CysC 指标检测对治疗中 SLE 患者肾损伤的检测有一定限制。因此需要多个指标进行综合分析进而评定 SLE 患者肾损伤程度^[15]。

2.3 CysC 在类风湿关节炎(RA)中的应用 近年来,许多文献研究指出,通过对 RA 病例的尸检、活检及病理分析,RA 伴肾功能损害病例在 RA 中比例较高。且有文献报道 RA 患者表现出各种类型肾小球病变,而主要是系膜增生性肾炎。目前认为 RA 肾损害的机制主要有:肾淀粉样变性,治疗用药引起的肾损害,以及 RA 自身免疫性损伤和血管炎^[16]。RA 患者肾损伤是普遍存在的,而且病理表现较重,但临床症状较少,因此 RA 患者早期肾损伤的发现尤为重要。

Jørgensen 等^[17]研究表明,影像学检测到 RA 患者的骨侵蚀及进展与血清 stefinA 和 stefinB 高水平有关,而与高 CysC 呈负相关,该联系可能说明 CysC 可抑制蛋白酶活性使骨基质的降解被终止。因此,半胱氨酸蛋白酶抑制剂可能作为探索 RA 骨关节改变的新的标志物的候选。

黄秀红等^[18]的研究表明:RA 患者组的血清 CysC 水平明显高于健康对照组,而血清尿素氮、血肌酐则无显著性差异。说明血清 CysC 作为反映 GFR 的内源性指标,对于 RA 患者早

期肾损害的诊断,其灵敏度明显高于血清尿素氮、血肌酐。由于 RA 患者的肾损害具有隐匿性及进展性,故血清 CysC 的测定对于 RA 患者早期肾损害的诊断和治疗具有重要价值。Sato 等^[19]的研究进一步验证了血 CysC 是一个用于检测 RA 患者 GFR 降低的准确而有效的指标,同时提出了血清 CysC 为 1.09 mg/L 作为筛选的截止水平,当 CysC 达到 1.365 mg/L 时应强烈怀疑 GFR 下降,需要进一步的研究证实该结论并在所有 RA 患者中验证它们。而有研究发现:在调整了年龄、性别和种族及基于肌酐的 GFR 测量的情况下,CysC 在 RA 患者中与对照组相比显著升高,提示炎症可使 RA 中 CysC 浓度增加;而且发现甲氨蝶呤与 CysC 浓度较低有关,在使用甲氨蝶呤的患者中 CysC 浓度较低,但不能说明甲氨蝶呤能提高肾功能,它可能表示甲氨蝶呤影响 CysC 或者影响炎症通路^[20]。

而非甾体类消炎药(NSAIDs)通常用于 RA 的对症治疗,可导致肾血流量减少,影响肾小球滤过、前列腺素的产生及钠排泄,它们已被认为可引起间质性肾炎。因此,长期 RA 患者代表一个亚临床肾功能不全的风险组,NSAIDs 的镇痛作用与其引起早期肾病程度相一致,这种早期肾损害的早期诊断将为抗风湿治疗提供重要的信息。Mangge 等^[21]通过对 56 例患 RA 5 年以上,并应用 NSAIDs 治疗 50 个月以上的患者进行研究,证实了 CysC 是独立于性别、年龄和体质量的,体现 GFR 的一个更准确的指标,此外用快速自动散射免疫比浊法提供了一个简单的血浆 CysC 测定的方法,具有更好的重复性,比肌酐和/或菊粉清除的繁琐测定更适用于日常应用。

但是 Targońska-Stepniak 等^[22]的研究表明:在 RA 患者中,CysC 可能不仅反映 GFR,同时也是慢性炎症过程的标记。但其研究仍有一些局限,他们没有直接测定 GFR 的措施,所以不能确定 CysC 在何种程度上反映肾功能。而且由于患者 NSAIDs 药物的不规则使用,很难确定其剂量,因此对实验有一定的影响。

2.4 CysC 与 1 型糖尿病 1 型糖尿病属于器官特异性的自身免疫性疾病,它以选择性胰岛 β 细胞的损害为主要特征,青少年是主要的发病人群^[23]。糖尿病肾病是糖尿病患者的一个重要并发症,它正在成为终末期肾脏疾病的最常见病因,年少的糖尿病患者的生存期长短取决于肾病的发展,因为他们早期发展为糖尿病肾病通常在青春期之前。因此,预防糖尿病肾病或通过早期检测延缓疾病进展很重要^[24]。

薛萍等^[25]将 93 例确诊的 1 型糖尿病肾损伤患者作为研究组,选择同期健康体检者 93 例为对照组,纳入对象均检测血清 CysC 水平,同时检测肾损伤相关指标尿素和肌酐水平,对结果进行综合分析。最终结果表明:CysC、尿素及肌酐均是诊断 1 型糖尿病肾损伤的良好指标,在该病发生后其在患者血清中的浓度均有显著变化,但对各项指标的阳性率比较可见,CysC 则更胜一筹,因此,在诊断 1 型糖尿病患者早期肾损伤的作用上,CysC 具有更好的临床价值,更适合作为早期诊断的灵敏指标,同时该研究还可以看出随着患者病情加重,CysC 的活性有显著升高,也有一定特异性。有国外的研究通过横截面及纵向研究分别阐述以下结论:在横截面研究中,在以肌酐作为 GFR 估计的基础上加上 CysC,可一定程度上改善 GFR 的灵敏度;但纵向研究中可见在估计 GFR 时加入 CysC 不能大幅度改善 GFR 估计值。可能需要其他肾功能的生物学标志物来更好地估计 GFR,从而确定 1 型糖尿病患者渐进的慢性肾脏病高风险,而新的标志物出现之前,仍需要定期监测蛋白尿、血肌酐及 CysC^[26]。

2.5 CysC 与多发性硬化 多发性硬化是中枢系统免疫性炎症脱髓鞘疾病,其复发率和病残率较高,给家庭和社会带来沉重的经济压力,已受到各国政府和医药机构的高度重视。因此早期诊断和及时正规治疗对改善患者预后至关重要^[27]。Gajofatto 等^[28]研究表明,与多发性硬化型初始脱髓鞘事件相比在特发性急性横贯性脊髓炎中脑脊液 CysC 水平显著升高。因此脑脊液 CysC 水平在区分初始脱髓鞘事件提示多发性硬化和特发性急性横贯性脊髓炎中有一定潜在的诊断价值。

综上所述,CysC 参与了自身免疫性疾病的许多病理与生理过程,它的作用机制涉及抗炎、抑制酶与激素前体的活性等。CysC 浓度与自身免疫性疾病的并发症及预后密切相关,这与 CysC 是评价肾功能的敏感指标有关,而肾功能情况密切关系到患者后期生活质量及生命长短。但作为肾功能的标志,CysC 仍有其缺点,同时还缺少更多的研究证实,因此还需要进一步研究以寻找最佳的生物学标志,为临床诊断及治疗提供更好的参考依据。

参考文献

- [1] den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, et al. Is cystatin C a marker of glomerular filtration rate in thyroid dysfunction[J]. Clin Chem, 2003, 49(9): 1558-1559.
- [2] Goede DL, Wiesli P, Brändle M, et al. Effects of thyroxine replacement on serum creatinine and cystatin C in patients with primary and centrally hypothyroidism[J]. Swiss Med Wkly, 2009, 139(23/24): 339-344.
- [3] Jayagopal V, Keevil BG, Atkin SL, et al. Paradoxical changes in cystatin C and serum creatinine in patients with hypo- and hyperthyroidism[J]. Clin Chem, 2003, 49(4): 680-681.
- [4] Ozden TA, Tekerek H, Bas F, et al. Effect of hypo- and euthyroid status on serum cystatin C levels[J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2010, 2(4): 155-158.
- [5] Kotajima N, Yanagawa Y, Aoki T, et al. Influence of thyroid hormones and transforming growth factor- β 1 on cystatin C concentrations[J]. J Int Med Res, 2010, 38(4): 1365-1373.
- [6] Fricker M, Wiesli P, Brändle M, et al. Impact of thyroid dysfunction on serum cystatin C[J]. Kidney Int, 2003, 63(5): 1944-1947.
- [7] Manetti L, Pardini E, Genovesi M, et al. Thyroid function differently affects serum cystatin C and creatinine concentrations[J]. J Endocrinol Invest, 2005, 28(4): 346-349.
- [8] Kimmel M, Braun N, Alscher MD. Influence of thyroid function on different kidney function tests[J]. Kidney Blood Press Res, 2012, 35(1): 9-17.
- [9] 周洪江, 刘南田, 朱海萍. 系统性红斑狼疮[J]. 国外医学: 护理学分册, 2005, 24(1): 23-24.
- [10] 武敏, 黄传兵, 贾建云, 等. 胱抑素 C 在系统性红斑狼疮肾损害中的研究概况[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(1): 17-20.
- [11] 余学清, 陈楠. 狼疮肾炎治疗现状及应注意的几个问题[J]. 中华肾脏病杂志, 2002, 18(1): 7-8.
- [12] 俸家富, 罗军, 李少林. 胱抑素 C-肾小球滤过率肌酐替代标志物[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2005,

- 26(3): 168-172.
- [13] 刘冬叶. 胱抑素 C 在狼疮肾炎诊断中的应用[J]. 大家健康: 学术版, 2013, 7(6): 48-49.
- [14] 章英宏. 血清胱抑素 C 在系统性红斑狼疮肾功能评价中的价值[J]. 浙江临床医学, 2008, 10(5): 659.
- [15] 甄萍, 姚新洁, 张长庚, 等. 血中 Cys C、DD、CD146 检测对 SLE 肾损伤监测的意义[J]. 河北医药, 2012, 34(15): 2369-2370.
- [16] 庄永泽, 陈建, 王丽萍. 类风湿性关节炎肾损害的组织病理改变[J]. 福建总医院学报, 2005, 12(2): 127-129.
- [17] Jørgensen I, Kos J, Krašovec M, et al. Serum cysteine proteases and their inhibitors in rheumatoid arthritis: relation to disease activity and radiographic progression[J]. Clin Rheumatol, 2011, 30(5): 633-638.
- [18] 黄秀红, 陈聪, 陈康荣. 血清胱抑素 C 水平对类风湿性关节炎患者早期肾损害的临床价值[J]. 河北医学, 2011, 17(3): 294-296.
- [19] Sato H, Kuroda T, Tanabe N, et al. Cystatin C is a sensitive marker for detecting a reduced glomerular filtration rate when assessing chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis and secondary amyloidosis[J]. Scand J Rheumatol, 2010, 39(1): 33-37.
- [20] Lertnawapan R, Bian A, Rho YH, et al. Cystatin C, renal function, and atherosclerosis in rheumatoid arthritis[J]. J Rheumatol, 2011, 38(11): 2297-2300.
- [21] Mangge H, Liebmann P, Tanil H, et al. Cystatin C, an early indicator for incipient renal disease in rheumatoid arthritis[J]. Clin Chim Acta, 2000, 300(1/2): 195-202.
- [22] Targońska-Stepniak B, Majdan M. Cystatin C concentration is correlated with disease activity in rheumatoid arthritis patients[J]. Scand J Rheumatol, 2011, 40(5): 341-346.
- [23] Kawasaki E. Type 1 diabetes and autoimmunity[J]. Clin Pediatr Endocrinol, 2014, 23(4): 99-105.
- [24] Chae HW, Shin JI, Kwon AR, et al. Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients[J]. J Korean Med Sci, 2012, 27(7): 784-787.
- [25] 薛萍, 何福聪, 曹阳. 探讨血清胱抑素 C 对诊断 1 型糖尿病早期肾损伤的临床价值[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(9): 1342-1343.
- [26] de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al. Diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study research group. Longitudinal changes in estimated and measured GFR in type 1 diabetes[J]. J Am Soc Nephrol, 2014, 25(4): 810-818.
- [27] 侯世芳, 刘银红, 许贤豪. 多发性硬化诊断与治疗进展[J]. 中国现代神经疾病杂志, 2014, 14(10): 849-853.
- [28] Gajofatto A, Bongianni M, Zanusso G, et al. Clinical and biomarker assessment of demyelinating events suggesting multiple sclerosis[J]. Acta Neurol Scand, 2013, 128(5): 336-344.