

# The Value of Serum Cystatin C in the Diagnosis of Renal Diseases

Dongdong Ge<sup>1,2</sup>, Jinyan Liu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Medical College of Jining Medical University, Ji'ning Shandong

<sup>2</sup>Department of Nephrology, Jining No.1 People's Hospital, Ji'ning Shandong  
Email: 849405133@qq.com, jinyan\_liu@sina.com

Received: Jul. 26<sup>th</sup>, 2020; accepted: Aug. 12<sup>th</sup>, 2020; published: Aug. 19<sup>th</sup>, 2020

## Abstract

Serum cystatin C (CysC) is a kind of extracellular inhibin, which is abundant in body fluid and may inhibit interstitial cysteine protease. The molecular weight is small, the production rate is constant, it can regulate the protein hydrolysis inside and outside the cell, and it can be filtered by the glomerulus and reabsorbed and metabolized in the proximal convoluted tubule. The kidney is the only organ to remove it, and at the same time, it is not affected by sex, age, diet and other factors. The determination of serum cystatin C (CysC) is a simple and practical method to measure the renal function of patients with renal disease. Recent studies have shown that CysC is more accurate or at least equivalent to creatinine in predicting the early stage of renal damage and is closely related to the clinical outcome of dialysis patients. Therefore, cystatin C has certain value in the diagnosis of kidney disease, tumor, diabetes, liver cirrhosis and heart disease. This paper discusses the value of serum cystatin C in the diagnosis of kidney disease.

## Keywords

Serum Cystatin C, Renal Damage, Diagnosis of Kidney Disease

# 血清胱抑素C对肾脏病诊断的价值

葛栋栋<sup>1,2</sup>, 刘金彦<sup>2</sup>

<sup>1</sup>济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

<sup>2</sup>济宁市第一人民医院肾内科, 山东 济宁  
Email: 849405133@qq.com, jinyan\_liu@sina.com

收稿日期: 2020年7月26日; 录用日期: 2020年8月12日; 发布日期: 2020年8月19日

## 摘要

血清胱抑素C (CysC)是一种细胞外抑制素,在体液中丰富的表达,可能对间质半胱氨酸蛋白酶有抑制作用。分子量较小,产生率恒定,可以调控细胞内外的蛋白水解,并且可经肾小球过滤,在近曲小管重吸收和代谢,肾脏是将其清除的唯一器官,同时,它不受性别、年龄、饮食等因素影响。血清胱抑素C (CysC)测定是测定肾脏病患者肾功能的一种简单实用的方法。最近的研究表明,CysC在预测肾损害的早期阶段具有更好的诊断准确性或至少相当于肌酐,并且与透析患者的临床结果密切相关。因此,胱抑素C在肾脏疾病、肿瘤、糖尿病、肝硬化、心脏病的诊断中有一定价值,本文对血清胱抑素C在肾脏病诊断中的价值作一论述。

## 关键词

血清胱抑素C, 肾功能损害, 肾脏病诊断

Copyright © 2020 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 胱抑素 C 简介

胱抑素 C (Cysc)由一个超家族(I-III型)进化相关蛋白组成: I型 Cysc 是胞质蛋白,缺乏二硫化桥; II型胱抑素在细胞内外都有发现,至少有14个成员; III型胱抑素是大的多功能血浆蛋白,含有三种型胱抑素样结构域[1]。胱抑素 C 可以与半胱氨酸蛋白酶分子紧密而可逆的结合。氨基酸序列分析表明,胱抑素 C 具有三个高度保守的结构域: 1) n 端区,包括甘氨酸-11 (CysC 序列)高度保守的结构域; 2) 第一发卡环,包括高度保守的 QVVAG 序列(谷氨酸-55-甘氨酸-59); 3) 第二个发卡环,包括 proline-105 和 tryptophan-106。胱抑素 C 也被证明优于肌酐,它被认为是一个真正的 GFR 指标,并增加了有关急性肾损伤发生的信息。对 CysC 和肌酐的比较研究继续证明其对真实 GFR 变化的准确性和敏感性增加[2]。

## 2. 胱抑素 C 在肾脏病诊断中的价值

### 2.1. 胱抑素 C 与慢性肾小球肾炎

慢性肾小球肾炎(chronic glomerulonephritis)简称慢性肾炎,临床主要表现为蛋白尿、血尿、高血压和水肿,病程较长并缓慢进展,肾功能会受到不同程度的影响。临床对慢性肾炎的诊断及预后评估主要依靠肾小球滤过率和肌酐、肌酐清除率,并且24小时尿量的留取易受多种因素影响,而胱抑素 C 就很好地避免了这些因素的影响。肾功能轻度受损时,胱抑素 C、肌酐清除率、肾小球滤过率已经出现变化,而血清肌酐还没有发生变化。刘宁等[3]研究者发现,慢性肾炎早期,患者与健康人血肌酐和尿素氮的差异无异质性,表明肾脏功能尚可代偿,但此时患者血清胱抑素 C 的水平已经高于正常水平,由此说明,在血肌酐和尿素氮正常的情况下,胱抑素 C 可以较早地反映肾脏的功能改变;同时发现,血清 CysC 浓度与血肌酐浓度相关系数为  $0.8716 > 0$ ,说明二者呈正相关,所以血清胱抑素 C 是评估慢性肾炎肾功能进展的理想检测指标。

## 2.2. 胱抑素 C 与糖尿病肾病

糖尿病是临床常见病, 糖尿病可累及全身各个脏器, 肾脏也不例外, 糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病严重的并发症之一, 是终末期肾病的主要原因, 是糖尿病的微血管病变。它主要通过引起终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)和增加心血管危险来间接地引起机体发病和死亡。无论是 1 型还是 2 型糖尿病, 35%左右的病人可出现肾脏损害, 在 2 型糖尿病患者中, 5%的患者在确诊糖尿病时已存在糖尿病肾病。糖尿病肾病起病很少被察觉, 进展缓慢, 早期没有太多典型肾脏病症状, 早期肾脏体积会增大, 肾小球滤过功能存在亢进, 患者持续多年存在微量蛋白尿的问题, 但是临床医生很容易疏忽这个问题[4]。所以, 大多数患者只有在出现蛋白尿和水肿等症状时才被发现。临床诊断糖尿病肾病主要通过血肌酐、尿素氮、糖化血红蛋白、尿微量白蛋白来诊断糖尿病肾病患者的病症。仅仅运用肾功能指标诊断糖尿病肾病是不准确的, 所以, 将胱抑素 C 与肾功能指标结合在诊断糖尿病肾病中有重要的价值[5][6]。

## 2.3. 胱抑素 C 与高血压肾损害

高血压病是中老年人的常见病, 当前高血压还无法根治, 只能靠药物维持血压稳定, 尽管高血压属于心血管疾病, 但是长期高血压对肾脏的损害不容忽视。因为肾小球的实质是血管球, 所以长期的高血压会使肾小球内囊的压力增大, 肾小球逐步纤维化、萎缩, 肾动脉因为长期的高压冲击, 逐步硬化, 由此导致肾脏实质供血不足、有功能的肾单位逐渐减少, 肾功能逐渐减退, 最终导致肾衰竭。高血压性肾病的组织学病变有: 小动脉肌内膜增生, 玻璃样动脉硬化, 基底膜起皱, 肾小球结节塌陷, 肾小球硬化和小管间质受累。临床上多用肌酐、尿素氮、 $\beta$ -微球蛋白来检测早期高血压 GFR 的变化, 其中肌酐值在肾小球滤过率下降到 30%时才会升高; 而尿素氮在肾功能降为原来的 65%左右时才会有变化;  $\beta$ -微球蛋白的量容易受到多种因素的影响, 所以这三个指标对诊断高血压肾损害缺乏敏感度和特异度。但是, 胱抑素 C 在肌酐清除率正常的高血压患者中, 已经开始升高, 而其他肾功能指标还没有变化, 因为早期肾功能损害的部分还能由健存的肾单位代偿, 当肾脏持续处于缺血状态, 肾脏的自身调节将无法发挥作用, 所以导致肌酐、尿素氮等指标升高。由此说明, 胱抑素 C 能反映高血压早期肾脏损害[7]-[12]。

## 2.4. 胱抑素 C 与狼疮肾炎(Lupus Nephritis, LN)

系统性红斑狼疮(systematic lupus erythematosus, SLE)是一种病因不明的自身免疫性疾病, 其特征是自身抗体的产生和器官末端的损伤。狼疮肾炎影响高达 70%的 SLE 患者, 是发病率和死亡率最关键的预测因子。系统性红斑狼疮的免疫病理机制是复杂的, 大多数针对免疫细胞或其介质的生物制剂的临床试验都未能显示 SLE 患者的疗效。现代医学认为, 系统性红斑狼疮的主要发病机制是免疫复合物的形成与沉积, 血液循环中的抗双链 DNA 抗体等自身抗体与相应抗原结合形成免疫复合物, 免疫复合物沉积于肾小球; 或者抗双链 DNA 抗体直接与沉积于肾脏的抗原结合; 或者循环中的自身抗体与肾小球内在抗原结合形成原位免疫复合物。沉积的免疫复合物激活补体, 引起炎症细胞浸润及炎症介质的释放, 导致肾脏损伤。武敏[13]等人研究发现, 选取的 41 例 SLE 患者中, 有 28 例可见肾损害, 一定数量的患者肾小球滤过率和血清胱抑素 C 的水平已经变化, 且狼疮活跃程度与胱抑素 C 的水平有一定的相关性。从近几年的研究发现, CysC 的水平与 SLE 对肾脏的损害呈正相关, 对其诊断检测有很高的敏感性, 特别是在 SLE 的早期诊断方面, 胱抑素 C 有一定的临床价值。

## 2.5. 胱抑素 C 与 IgA 肾病

IgA 肾病是指 IgA 沉积在肾小球系膜区的肾小球疾病, 是目前世界上最常见的原发性肾小球疾病,

它的发病地域差异较大, 是终末期肾病(end-stage renal disease, ESRD)的重要原因。IgA 肾病的临床表现包括了原发性肾小球肾炎的临床表现, 多数典型病例表现为无症状的肉眼血尿, 伴或不伴有蛋白尿。IgA 肾病的病理学表现分为五个级别, 级别越高, 肾脏损害越重。赵秀芬[14]等人的研究发现, 病理学分级为 I、II 级时, 此时肾脏受损比较轻微, 但是胱抑素 C 的水平已经升高, 而血肌酐、尿素氮、肾小球滤过率并没有变化, 血清胱抑素 C 的阳性检出率高于血肌酐、尿素氮, 说明胱抑素 C 能更好的反映 IgA 肾病的肾脏早期损害; 随着肾脏损害进一步加重, 胱抑素 C、血肌酐、尿素氮均升高, 肾小球滤过率下降, 说明此时胱抑素 C、肌酐、尿素氮对诊断 IgA 肾病均有价值。周华[15]等人的研究发现, 选取 128 名 IgA 肾病患者, 测得胱抑素 C 的水平高于对照组, 所以, 胱抑素 C 可以较早地反映肾脏病理损害程度, 与肾脏穿刺活检相比, 创伤小, 获取结果所需时间短, 临床上可通过测定胱抑素 C 的水平评价肾脏受损的程度[16]。

## 2.6. 胱抑素 C 与急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)

急性肾损伤是各种原因引起的肾脏功能快速减退, 表现为肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)的下降, 氮质产物如肌酐、尿素氮的潴留, 水、电解质、酸碱平衡紊乱, 包括肾前性 AKI、肾性 AKI、肾后性 AKI, 常见的类型以肾前及肾内为主, 占 AKI 病例的 60%~70%。病因主要取决于肾脏的结构: 肾小管、肾小球、肾间质和肾内血管四个结构。急性肾损伤的死亡率高达 65%, 并且急性肾损伤合并的肾脏以外的器官衰竭数目越多, 病死率越高。急性肾损伤可导致危及生命的并发症, 因为体液和废物在体内堆积, 如果不及时治疗, 急性肾损伤会导致死亡。以前诊断急性肾损伤是测定肌酐和尿素氮, 但是它们不能真正反映肾脏功能, 且血和尿的标志物对诊断急性肾损伤缺乏特异性和敏感性, 对于早期急性肾损伤早期缺乏诊断价值。CysC 通过肾小球滤过排泄到尿中, 它被巨噬细胞受体促进的内吞作用完全重新吸收, 并在近端肾小管被分解代谢, 并且由于没有肾小管分泌物, 所以尿中通常没有发现大量的 CysC, 尽管尿中 CysC 含量很高。蛋白尿可增加排泄率, 因此, CysC 浓度是肾小球滤过率(GFR)的标志, 而尿 CysC (uCysC)可以反映肾小管损伤。因为 CysC 的体积是肌酐分布的三分之一, 所以肾功能的任何丧失都会通过 CysC 的快速升高反映出来, 比肌酐升高要快。一些研究已经证明, CysC 可能比 AKI 中肌酐提前 1~2 天[17][18][19][20]。

## 3. 总结

在临床研究中, 胱抑素 C 作为肾功能的生物标志物比肌酐具有优势。首先, 与肌酐相比, GFR 估算的准确性更高。这种准确度的提高在几个人群中尤其突出, 包括糖尿病患者、新生儿、儿童、肌肉质量变化的患者和老年患者。监管机构建议在一些针对人群的研究中除了肌酐外, 还要使用胱抑素 C。CysC 的特异性有所提高, 而肌肉质量、疾病和炎症等生物因素似乎并不影响表达。与肌酐相比, CKD 早期血清中 CysC 升高, 可从治疗或疾病状态检测到肾功能轻度下降。最后, 在大量的人群研究中, 胱抑素 C 已经被证明是一个更好的预测 GFR 下降的临床结果的指标[2]。尽管使用胱抑素 C 仍面临挑战, 但国际机构和工作组仍在继续验证胱抑素 C 作为生物标志物的有效性, 以及相关的用于诊断和药物开发的 GFR 估算公式。

## 参考文献

- [1] Zi, M. and Xu, Y. (2018) Involvement of Cystatin C in Immunity and Apoptosis. *Immunology Letters*, **196**, 80-90. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.01.006>
- [2] Kar, S., Paglialunga, S. and Islam, R. (2018) Cystatin C Is a More Reliable Biomarker for Determining eGFR to Support Drug Development Studies. *Journal of Clinical Pharmacology*, **58**, 1239-1247. <https://doi.org/10.1002/jcph.1132>

- [3] 刘宁, 成金钟, 陈亚巍. 测定慢性肾小球肾炎患者血清胱抑素 C 水平的变化及意义[J]. 中华保健医学杂志, 2012, 14(2): 150-152.
- [4] 赵帆, 张枚, 何詠, 等. 糖尿病肾病患者血清胱抑素 C 和尿微量白蛋白检测水平分析[J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(10): 1711-1714.
- [5] Satirapoj, B. (2018) Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. *Journal of Diabetes Research*, **2018**, Article ID: 2852398. <https://doi.org/10.1155/2018/2852398>
- [6] Elsayed, M.S., El Badawy, A., Ahmed, A., *et al.* (2019) Serum Cystatin C as an Indicator for Early Detection of Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes & Metabolic Syndrome*, **13**, 374-381. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2018.08.017>
- [7] 杨建宝, 李金巍. 高血压肾病患者的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C、肌酐、尿素氮水平及其临床意义研究[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(4): 408-410.
- [8] 蒋琰, 刘如石, 李原, 等. 血清胱抑素 C、同型半胱氨酸联合检测对诊断高血压早期肾病的意义[J]. 重庆医学, 2015, 44(9): 1193-1196.
- [9] Bhavsar, N.A., Appel, L.J., Kusek, J.W., *et al.* (2011) Comparison of Measured GFR, Serum Creatinine, Cystatin C, and Beta-Trace Protein to Predict ESRD in African Americans with Hypertensive CKD. *American Journal of Kidney Diseases*, **58**, 886-893. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.07.018>
- [10] Naito, Y., Sawada, H., Oboshi, M., *et al.* (2013) Increased Renal Iron Accumulation in Hypertensive Nephropathy of Salt-Loaded Hypertensive Rats. *PLoS ONE*, **8**, e75906. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0075906>
- [11] Tylicki, L. and Rutkowski, B. (2003) Hypertensive Nephropathy: Pathogenesis, Diagnosis and Treatment. *Polski merkuriusz lekarski: Organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, **14**, 168-173.
- [12] Wali, U., Hussain, M.M., Wali, N., *et al.* (2019) Comparison of Serum Levels of Cystatin-C and Traditional Renal Biomarkers for the Early Detection of Pre-Hypertensive Nephropathy. *Journal of Pakistan Medical Association*, **69**, 313-319.
- [13] 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.
- [14] 赵秀芬, 黄智敏, 钱军, 等. 血清胱抑素 C 与 IgA 肾病 Lee 氏病理分级的相关性[J]. 江苏医药, 2016, 42(23): 2553-2555.
- [15] 向莉, 周华, 李旻, 等. 胱抑素 C 评估 IgA 肾病患者肾纤维化程度及早期肾损害的价值[J]. 江苏医药, 2012, 38(16): 1899-1901.
- [16] Peixoto, L., Aguiar, P., de Braganca, R., *et al.* (2015) Cystatin C: A Promising Marker of Renal Function in Patients with Systemic Lupus Erythematosus? *Acta Médica Portuguesa*, **28**, 333-341. <https://doi.org/10.20344/amp.5770>
- [17] Kokkoris, S., Pipili, C., Grapsa, E., *et al.* (2013) Novel Biomarkers of Acute Kidney Injury in the General Adult ICU: A Review. *Renal Failure*, **35**, 579-591. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2013.773835>
- [18] Fouad, M. and Boraie, M. (2013) Cystatin C as an Early Marker of Acute Kidney Injury and Predictor of Mortality in the Intensive Care Unit after Acute Myocardial Infarction. *Arab Journal of Nephrology and Transplantation*, **6**, 21-26.
- [19] Leem, A.Y., Park, M.S., Park, B.H., *et al.* (2017) Value of Serum Cystatin C Measurement in the Diagnosis of Sepsis-Induced Kidney Injury and Prediction of Renal Function Recovery. *Yonsei Medical Journal*, **58**, 604-612. <https://doi.org/10.3349/ymj.2017.58.3.604>
- [20] Beker, B.M., Corleto, M.G., Fieiras, C., *et al.* (2018) Novel Acute Kidney Injury Biomarkers: Their Characteristics, Utility and Concerns. *International Urology and Nephrology*, **50**, 705-713. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1781-x>