

肌酐与胱抑素C及两者比值在肾脏疾病中的研究进展

杨广智*, 宋宇航#

济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

收稿日期: 2024年3月17日; 录用日期: 2024年4月11日; 发布日期: 2024年4月16日

摘要

肌酐/胱抑素C比值(CCR)作为一种新兴的生物标志物, 在评估肾功能方面备受关注。本综述旨在系统性地总结CCR与肾功能的关系, 探讨其在临床实践中的应用和意义。首先, 我们介绍了肌酐和胱抑素C作为肾功能指标的基本特点, 并分析了传统肌酐测定方法存在的局限性。随后, 我们深入探讨了胱抑素C作为一种新型生物标志物的优势, 以及CCR作为评估肾功能的新方法。接着, 我们综述了近年来关于肌酐/胱抑素C比值在不同临床情境下的应用, 包括慢性肾病、急性肾损伤和肾移植评估。最后, 我们讨论了CCR在肾功能评估中的潜在影响, 以及未来研究的方向。综合而言, CCR作为一种新兴的生物标志物, 在评估肾功能方面具有潜在的临床应用前景, 但仍需要进一步的研究和验证来确定其在临床实践中的准确性和可靠性。

关键词

肾功能, 肌酐, 胱抑素C

Research Progress of Creatinine, Cystatin C, and Their Ratio in Renal Diseases

Guangzhi Yang*, Yuhang Song#

School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining Shandong

Received: Mar. 17th, 2024; accepted: Apr. 11th, 2024; published: Apr. 16th, 2024

Abstract

The creatinine-cystatin C ratio (CCR) has garnered significant attention as an emerging biomarker

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 杨广智, 宋宇航. 肌酐与胱抑素 C 及两者比值在肾脏疾病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(4): 976-980. DOI: 10.12677/acm.2024.1441114

in the assessment of renal function. This review aims to systematically summarize the relationship between CCR and renal function, and explore its applications and significance in clinical practice. Firstly, we introduce creatinine and cystatin C as fundamental indicators of renal function and analyze the limitations of traditional creatinine measurement methods. Subsequently, we delve into the advantages of cystatin C as a novel biomarker and discuss CCR as a new approach for evaluating renal function. Furthermore, we review the recent applications of CCR in various clinical contexts, including chronic kidney disease, acute kidney injury, and renal transplant evaluation. Finally, we discuss the potential impact of CCR on renal function assessment and outline future research directions. In conclusion, CCR shows promising clinical prospects as an emerging biomarker for assessing renal function, but further research and validation are required to determine its accuracy and reliability in clinical practice.

Keywords

Kidney Function, Creatinine, Cystatin C

Copyright © 2024 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. 引言

当今社会, 肾脏疾病的发病率呈现持续上升的趋势, 成为全球范围内的公共卫生挑战。这种趋势部分源于人口老龄化和慢性疾病的增加, 同时也受到生活方式因素、环境因素以及遗传因素等多种复杂因素的影响。肾脏作为人体的重要器官, 承担着排除代谢废物、调节体液和电解质平衡、维持血压稳定等关键功能[1] [2]。因此, 一旦肾功能出现异常, 将对整个身体系统造成严重影响。肾脏疾病不仅会导致肾功能逐渐下降, 甚至发展为慢性肾脏病, 还可能引发一系列严重的并发症, 如心血管疾病、贫血、骨骼疾病等, 严重影响患者的生活质量。尽管肾脏疾病的危害性显而易见, 但其早期症状常常不明显, 目前中国 70% 的肾脏病患者第一次就诊的时候已经进入晚期, 他们不可避免地会进展为尿毒症, 治疗难度较大, 预后较差[3] [4]。因此, 及早发现和干预肾脏疾病变得尤为重要。精确评估肾功能是预防和治疗肾脏疾病的首要步骤, 也是制定个体化治疗方案的关键。在这种背景下, 寻找更准确、灵敏的肾功能评估指标变得至关重要。传统的肌酐测定方法存在着诸多局限性, 如受肌肉质量影响、不敏感于早期肾功能损伤等。因此, 寻找新型的肾功能评估指标, 成为当前肾脏疾病研究的热点之一。

肌酐是目前最常用的肾功能指标之一, 其测定简单且成本较低, 因此在临床实践中得到了广泛应用。然而影响因素较多, 准确性受到限制[5]。为了弥补肌酐在评估肾功能方面的局限性, 近年来胱抑素 C 作为一种新兴的肾功能指标备受关注。与肌酐相比, 胱抑素 C 受非肾因素的影响较少, 更具有灵敏度和特异性, 尤其在早期肾功能损害的诊断方面表现出色[6]。

本综述将探讨肌酐/胱抑素 C 比值(CCR)作为一种新型的肾功能评估指标的潜在优势, 分析其在临床实践中的应用前景以及对肾脏疾病管理的潜在影响。我们将回顾相关文献, 并对其现有研究成果进行综合分析, 以期在未来的研究和临床实践提供新的思路 and 方向。

2. 肌酐和胱抑素 C 作为肾功能指标的基本特点

肌酐是由肌肉代谢产生的代谢产物, 在体内以稳定的速率产生, 并主要通过肾脏排出体外。因此, 肌酐被广泛应用于评估肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)。其测定方法简单、成本低廉, 且在

临床实践中广泛可用, 因此长期以来一直被视为评估肾功能的金标准之一。然而, 肌酐作为肾功能指标存在一些局限性。首先, 肌酐的产生受多种因素影响, 包括年龄、性别、肌肉质量和饮食习惯等, 这些因素可能导致肌酐浓度的变异性。此外, 肌酐在早期肾功能损伤时可能无法准确反映肾功能的改变, 因为其浓度在肾小球滤过率下降之前可能不会明显增加。因此, 肌酐的测定可能存在一定的滞后性, 无法及时发现肾功能异常, 特别是在高龄或肌肉量较少的患者中更为明显[5] [7]。相比之下, 胱抑素 C 是一种低分子量蛋白质, 由核细胞产生, 几乎在肾小球滤过后被完全重吸收和降解[8]。与肌酐不同, 胱抑素 C 的浓度受到非肾因素的影响较少, 因此更能准确反映肾小球滤过率。此外, 胱抑素 C 在早期肾功能损害时的灵敏度更高, 能够更早地发现肾功能异常[9] [10]。综上所述, 尽管肌酐作为传统的肾功能指标在临床实践中广泛应用, 但其受到非肾因素影响较多且存在滞后性, 无法准确反映早期肾功能损伤。而胱抑素 C 作为一种新型的肾功能指标, 具有更高的准确性和灵敏度, 能够弥补传统肌酐测定方法的局限性, 为早期诊断和有效干预提供了更可靠的工具[11]。因此, 肌酐/胱抑素 C 比值不仅减少了非肾因素的影响, 还提高了对早期肾功能异常的敏感性, 有助于及时发现肾脏疾病的发生和进展。此外, 该比值还可以为临床医生提供更多的肾功能信息, 有助于制定个体化的治疗方案, 提高治疗的效果和患者的生活质量。因此, CCR 在临床实践中具有广泛的应用前景, 对于肾脏疾病的早期诊断和有效管理具有重要意义。

3. 肌酐和胱抑素 C 在测量肾功能评估中的比较

慢性肾脏病是一个进展缓慢且早期不易发现, 但结局往往较差的危害性疾病。但由于早期肾脏疾病无症状且与发病率和死亡率相关, 需要实验室检查才能发现。因此在早期发现有助于急性和慢性肾脏疾病的适当诊断和治疗[12]。目前多项研究仍支持使用肾小球滤过率和白蛋白尿实验室检测来检测和分期成人急性肾损伤、急性肾脏疾病和紊乱以及慢性肾脏病的证据[13]。但针对滤过率的计算, 还存在一定的争议。目前建议基于血清肌酐的估计 GFR, 但如果存在影响血清肌酐的疾病(如肌肉质量或饮食的极端情况)应测量胱抑素 C, 并使用胱抑素 C 和血清肌酐计算和报告估计的肾小球滤过率(GFR) [13] [14]。两种 eGFR 在评估肾功能及疾病预后之间存在共性, 有研究发现在较低的 eGFR (无论是基于单独的肌酐还是基于肌酐和胱抑素 C)都与 10 种不良结局(包括最轻度的慢性肾脏病类别)中每一种结局的风险较高均显著相关[12]。而有研究提出了不同的结论, 在一项针对危重疾病时肾功能评估的研究发现肌酐系统性高估了长期危重病后的肾功能, 胱抑素 C 更好地估计了真实的肾功能, 因为它似乎不受长时间危重疾病导致的肌肉流失的影响。综上认为肌酐是目前常用的肾功能指标之一, 广泛用于评估肾功能状态和监测肾脏疾病的进展; 胱抑素 C 作为一种新型生物标志物, 在评估肾功能方面具有更高的灵敏度和特异性, 逐渐被广泛应用于临床实践中。

4. CCR 与慢性肾损伤

慢性肾病是世界范围内的一个重大公共卫生问题, 尤其是在老龄化人群中[15]。目前基于肌酐(eGFR_{creat})或胱抑素 C (eGFR_{cys})计算的肾小球滤过率对于慢性肾脏病患者预后具有一定的预估作用, 一项针对 2076 名慢性肾脏病患者的研究发现 eGFR_{creat} 和 eGFR_{cys} 之间的差异值越大, 其患心血管病的风险较高且慢性肾脏病的进展更快相关因此, 对于 eGFR_{差异}较高的患者, 应重视心血管疾病[16]。而在老龄化伴慢性肾损伤的过程中不可避免的出现肌肉萎缩。而肌肉萎缩不仅会导致身体虚弱、跌倒、骨折和生活质量下降, 还会增加感染甚至过早死亡的风险。因此, 早期发现肌肉萎缩对 CKD 患者至关重要[17] [18] [19]。目前研究发现低骨骼肌质量组和低握力组 CCR 值均显著降低。此外, CCR 与骨骼肌质量($r = 0.306$, $p < 0.001$)和握力($r = 0.341$, $p < 0.001$)相关。因此支持 CCR 是检测慢性肾脏病患者肌肉萎缩的一个有希望的替代标志物的结论。

5. CCR 与肾移植

肌酐与胱抑素 C 均是肾小球滤过率的可靠指标, 而肾小球滤过率是评估肾功能的重要指标[14]。慢性肾脏病患病的预后多数欠佳, 当疾病发展至终末期肾病, 最佳的治疗方法是肾移植。而肾移植受者肌肉减少症的发生率很高, 因此评估肾移植受者的肌肉质量现在是未来临床管理的重要考虑因素[20] [21]。一项纳入 62 名符合标准的移植受者的研究发现男性($r = 0.553$; $p < 0.001$)和女性组($r = 0.675$; $p < 0.001$)的骨骼肌指数与肌酐/胱抑素 C 比值呈显著正相关。也就是 CCR 适用于评估肾移植受者的肌肉质量, 从而进一步评估其预后。功能正常的移植死亡是肾移植后移植丢失的重要原因, 然而人们对肾移植受者在移植功能正常的情况下死亡的预测因素知之甚少。一项根据 CCR 将患者分为三分位数的研究发现最低 CCR 三分位数的患者 5 年生存率显著降低, 并且与功能正常移植物的死亡独立相关[19]。也就是 CCR 与肾移植术后功能移植死亡风险增加显著相关。而且 CCR 是生化标志物, 具有简易、方便、经济的优势, 因此在肾移植患者的预后评估中具有广泛的应用前景, 但我们仍需要更多的研究来支持这个结论。

6. CCR 与急性肾损伤

目前有研究表明, CCR 对于急性肾损伤的预后具有预测作用。一项纳入接受持续肾脏替代治疗的急性肾损伤患者的研究发现, 随着 CCR 比值的增加, 死亡风险在各个四分位数上依次下降, 较高的 CCR 降低了 30 天和 90 天死亡率的风险, 认为较高 CCR 与更好的生存率相关[22]。有关急性肾损伤的研究较少, 可能有以下原因: (1) 急性肾损伤是一个动态的疾病过程, 肌酐和胱抑素 C 的浓度可能会受到多种因素的影响, 变化幅度较大。因此, 在 AKI 的早期诊断和监测中, 需要进行连续性的评估, 而且由于这些指标的变化可能并不是立即反映在测量结果中, 这增加了研究的复杂性; (2) 由于急性肾损伤患者的临床状态可能迅速变化, 因此对患者进行长期的追踪和数据收集可能存在困难。(3) 急性肾损伤的发病机制和影响因素复杂多样, 包括肾小球灌注不足、肾小管损伤、炎症反应等。因此, 单一指标可能无法全面反映疾病的发生和发展过程, 而需要结合多种生物标志物进行综合评估[23] [24]。

在本综述中, 我们全面地讨论了肌酐、胱抑素 C 以及它们的比值在肾脏疾病中的研究进展。通过对当前文献的审查, 我们发现肌酐和胱抑素 C 作为肾功能的生物标志物在肾脏疾病的诊断和监测中发挥着重要作用。肌酐是目前最常用的肾功能指标之一, 但其受到多种因素的影响, 如年龄、性别、肌肉量等, 可能会导致其对肾功能的评估存在局限性。而胱抑素 C 作为一种新型的肾功能指标, 其与肾小球滤过率密切相关, 对肾功能的评估更为准确和灵敏。此外, 肌酐与胱抑素 C 的比值 CCR 作为一种综合指标, 也被证明在一定程度上可以更好地评估肾功能和预测肾脏疾病的发展。然而, 尽管肌酐、胱抑素 C 及其比值在肾脏疾病中显示出了巨大的潜力, 但仍然存在一些挑战和需要解决的问题。例如, 尚需进一步的研究来验证 CCR 作为肾功能评估指标的准确性和临床应用价值, 以及确定其在不同肾脏疾病类型中的表现。此外, 我们也需要更深入地探索肌酐和胱抑素 C 的动态变化及其与肾脏疾病进展之间的关系, 以期能为临床诊断和治疗提供更精准的指导。总的来说, 通过对肌酐、胱抑素 C 及其比值在肾脏疾病中的研究进展进行综合分析, 我们可以更好地理解这些生物标志物在肾脏健康和疾病过程中的作用, 并为未来的研究和临床实践提供重要的指导。

参考文献

- [1] Ammirati, A.L. (2020) Chronic Kidney Disease. *Revista da Associação Médica Brasileira*, **66**, S3-S9. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.s1.3>
- [2] Eckardt, K.U., Coresh, J., Devuyst, O., et al. (2013) Evolving Importance of Kidney Disease: From Subspecialty to Global Health Burden. *The Lancet*, **382**, 158-169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60439-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60439-0)
- [3] Kovesdy, C.P., Furth, S.L. and Zoccali, C. (2017) Obesity and Kidney Disease: Hidden Consequences of the Epidemic.

- Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, **50**, e6075. <https://doi.org/10.1177/2054358117698669>
- [4] Ng, J.K. and Li, P.K. (2018) Chronic Kidney Disease Epidemic: How Do We Deal with It? *Nephrology (Carlton)*, **23**, 116-120. <https://doi.org/10.1111/nep.13464>
- [5] Ferguson, T.W., Komenda, P. and Tangri, N. (2015) Cystatin C as a Biomarker for Estimating Glomerular Filtration Rate. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, **24**, 295-300. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000115>
- [6] Abrahamson, M., Olafsson, I., Palsdottir, A., et al. (1990) Structure and Expression of the Human Cystatin C Gene. *Biochemical Journal*, **268**, 287-294. <https://doi.org/10.1042/bj2680287>
- [7] Tlemsani, C., Durand, J.P., Raynard, B., et al. (2022) Relationship between the Creatinine/Cystatin C Ratio and Muscle Mass Measured by CT-Scan in Cancer Patients. *Clinical Nutrition ESPEN*, **51**, 412-418. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2022.07.010>
- [8] Priyadarshini, G. and Rajappa, M. (2022) Predictive Markers in Chronic Kidney Disease. *Clinica Chimica Acta*, **535**, 180-186. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2022.08.018>
- [9] Fujita, K., Ohkubo, H., Nakano, A., et al. (2022) Serum Creatinine/Cystatin C Ratio Is a Surrogate Marker for Sarcopenia in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *BMC Pulmonary Medicine*, **22**, Article No. 203. <https://doi.org/10.1186/s12890-022-02000-3>
- [10] Jiang, R., Huang, Y., Zeng, M., et al. (2023) A Marked Elevation in Serum Creatinine/Cystatin C Ratio May Indicate Pseudo-Acute Kidney Injury Due to Urinary Ascites: A Case Report and Literature Review. *BMC Nephrology*, **24**, Article No. 243. <https://doi.org/10.1186/s12882-023-03289-w>
- [11] Khang, A.R., Jin, L.M., Yi, D., et al. (2023) The Ratio of Estimated Glomerular Filtration Rate Based on Cystatin C and Creatinine Reflecting Cardiovascular Risk in Diabetic Patients. *Diabetes & Metabolism Journal*, **47**, 415-425. <https://doi.org/10.4093/dmj.2022.0177>
- [12] Grams, M.E., Coresh, J., Matsushita, K., et al. (2023) Estimated Glomerular Filtration Rate, Albuminuria, and Adverse Outcomes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis. *JAMA*, **330**, 1266-1277. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.17002>
- [13] Levey, A.S., Becker, C. and Inker, L.A. (2015) Glomerular Filtration Rate and Albuminuria for Detection and Staging of Acute and Chronic Kidney Disease in Adults: A Systematic Review. *JAMA*, **313**, 837-846. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.0602>
- [14] Haines, R.W., Fowler, A.J., Liang, K., et al. (2023) Comparison of Cystatin C and Creatinine in the Assessment of Measured Kidney Function during Critical Illness. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **18**, 997-1005. <https://doi.org/10.2215/CJN.0000000000000203>
- [15] Wang, J., Zhang, L.X., Tang, C.W., et al. (2018) Disease Burden and Challenges of Chronic Kidney Disease in North and East Asia. *Kidney International*, **94**, 22-25. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.022>
- [16] Kim, H., Park, T.J., Lee, J., et al. (2021) The Difference between Cystatin C- and Creatinine-Based EGFR Is Associated with Adverse Cardiovascular Outcome in Patients with Chronic Kidney Disease. *Atherosclerosis*, **335**, 53-61. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2021.08.036>
- [17] Wang, X.H. and Mitch, W.E. (2014) Mechanisms of Muscle Wasting in Chronic Kidney Disease. *Nature Reviews Nephrology*, **10**, 504-516. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.112>
- [18] Pereira, R.A., Cordeiro, C.A., Avesani, C.M., et al. (2015) Sarcopenia in Chronic Kidney Disease on Conservative Therapy: Prevalence and Association with Mortality. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **30**, 1718-1725. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfv133>
- [19] Carrero, J.J., Johansen, K.L., Lindholm, B., et al. (2016) Screening for Muscle Wasting and Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney International*, **90**, 53-66. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.02.025>
- [20] Yanishi, M., Kimura, Y., Tsukaguchi, H., et al. (2017) Factors Associated with the Development of Sarcopenia in Kidney Transplant Recipients. *Transplantation Proceedings*, **49**, 288-292. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.12.015>
- [21] Yanishi, M., Tsukaguchi, H., Kimura, Y., et al. (2017) Evaluation of Physical Activity in Sarcopenic Conditions of Kidney Transplantation Recipients. *International Urology and Nephrology*, **49**, 1779-1784. <https://doi.org/10.1007/s11255-017-1661-4>
- [22] Choi, M.C., Kim, D.G., Yim, S.H., et al. (2024) Creatinine-Cystatin C Ratio and Death with a Functioning Graft in Kidney Transplant Recipients. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 1966. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-52649-5>
- [23] Kellum, J.A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., et al. (2021) Acute Kidney Injury. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
- [24] Koza, Y. (2016) Acute Kidney Injury: Current Concepts and New Insights. *Journal of Injury and Violence Research*, **8**, 58-62.