

edness of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae at Detroit medical center[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(11): 861-871.

[8] Andrews JM, Howe RA. BSAC standardized disc susceptibility testing method (version 10)[J]. J Antimicrob Chemother, 2011, 66(11): 2726-2757.

[9] Clinical and Laboratory Standards Institute. M 100-S20 Performance standards for antimicrobial susceptibility testing[S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2010.

[10] Teo J, Cai Y, Tang S, et al. Risk factors, molecular epidemiology and outcomes of ertapenem-resistant, carbapenem-susceptible Enterobacteriaceae: a case-control study[J]. PLoS One, 2012, 7(12): 26-32.

[11] Nordmann P, Gniadkowski M, Giske CG, et al. Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae [J]. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(13): 432-438.

[12] Schechner V, Kotlovsky T, Tarabeia J, et al. Predictors of rectal carriage of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae (CRE) among patients with known CRE carriage at their next hospital en-

counter[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2011, 32(13): 497-503.

[13] Canton R, Akova M, Carmeli Y, et al. Rapid evolution and spread of carbapenemases among Enterobacteriaceae in Europe. Clin Microbiol Infect, 2012, 18(12): 413-431.

[14] Panagea T, Galani I, Souli M, et al. Evaluation of CHROMagar KPC for the detection of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in rectal surveillance cultures[J]. Int J Antimicrob Agents, 2011, 37(2): 124-128.

[15] Nordmann P, Girlich D, Poirel L. Detection of carbapenemase producers in Enterobacteriaceae using a novel screening medium[J]. J Clin Microbiol, 2012, 50(8): 2761-2766.

[16] Ku K, Pogue JM, Moshos J, et al. Retrospective evaluation of colistin versus tigecycline for the treatment of Acinetobacter baumannii and/or carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections [J]. Am J Infect Control, 2012, 40(11): 983-987.

(收稿日期: 2014-09-04)

• 综 述 •

胱抑素 C 的临床应用研究进展

程创业 综述, 张道友[△] 审校

(皖南医学院弋矶山医院肾内科, 安徽芜湖 241000)

关键词: 血清胱抑素 C; 肾小球滤过率; 临床应用

DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 05. 044

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2015)05-0677-03

胱抑素 C(Cys C) 又称半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C, 是一种相对分子质量较低的蛋白质, 因其与肾脏疾病关联的特异性与敏感性均较高, 临床逐步用以代替血清肌酐(Scr)、肌酐清除率, 是反映肾小球滤过率的变化更理想的内源性标记物。通过研究发现, Cys C 的应用不仅在肾脏疾病方面, 在糖尿病、肝硬化、肿瘤、心脏、脑等其他疾病领域, 也具有一定的应用价值。本文对 Cys C 的部分临床应用研究进展作以下总结。

1 Cys C 的生物特性及测定

1.1 Cys C 的结构特点 Cys C 相对分子质量约 13.3×10^3 , 由人体内有核细胞持续分泌, 并广泛存在于血液、唾液、脑脊液、精液等细胞外液中, 其分泌及排泄恒定, 不易受性别、年龄、饮食、感染等外来因素的影响^[1]。Cys C 自由经过肾小球滤过膜后, 完全被肾脏近曲小管重吸收及分解代谢, 而肾小管本身不能分泌 Cys C, 肾脏是清除体内 Cys C 的惟一器官^[2], 基于以上特点, Cys C 可认为是反映肾小球滤过功能及肾小管功能的理想标记物。

1.2 Cys C 的测定 Cys C 测定主要应用液相免疫比浊法, 该方法检测灵敏度高, 基本上不受血红蛋白、血脂、胆红素、血糖等成分影响, 特异性良好。通过比较实验^[3]后, 胶体金免疫比浊法优于其他方法, 适宜在临床上推广。

1.3 Cys C 测定的变异性 黄宝兴等^[4]在对深圳地区正常儿童大样本的 Cys C 测定后表明: 1 岁前儿童 Cys C 浓度约为 (1.30 ± 0.34) mg/L, 性别间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 1 岁以后逐渐下降, 接近成人水平, 约为 (0.85 ± 0.135) mg/L, 性别间差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 这应该与肾脏日趋发育成

熟有关, 这点与国外研究结果类似^[5-6]。范淑英等^[7]对新疆维吾尔族和汉族血清 Cys C 检测后发现, 民族差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2 Cys C 的临床应用

2.1 在肾脏疾病中的应用 临床上, 慢性肾脏疾病的诊断及评估预后主要依赖于肾小球滤过功能受损程度, 长期以来, 基于 Scr、肌酐清除率而粗略估计的 GFR 被广泛应用于临床, 而 24 h 尿量留取易产生误差及 Scr 易受性别、年龄、饮食、活动等影响, Cys C 很好规避了上述问题。Cys C 水平主要由 GFR 决定, 机体产生恒定, 干扰因素少, 当 GFR 下降 20%, Cys C 就会升高。对于早期的肾功能损害, 可作为反映肾小球滤过率变化的更理想的内源性标记物。Assal 等^[8]指出 Cys C 作为早期肾功能损伤的敏感度达 70.8%, 而特异度达 83.3%, 且随着肾功能损伤进展, 这些特征更加明显。

刘运等^[9]在对华西医院 ICU 病房 1 036 例患者的 Cys C 与急性肾损伤 (AKI) 的相关性研究发现, Cys C 对 AKI 的预测、分期均优于 Scr, 但对于严重患者及预测患者院内死亡方面尚未显示出明显优势。肾移植是医治终末期肾脏病的首选, 近年来, 伴随许多新的免疫抑制剂的研发应用, 肾移植术后急性排斥反应的发病率已大幅度下降。然而, 慢性排斥反应的速率并没有减少^[10]。通过对肾移植受者在小于 1 个月, 1 个月至 1 年, >1 年 3 个阶段的对比研究后发现, Cys C 对肾小球滤过率下降诊断的准确性明显优于 Scr 和 24 h 尿肌酐清除率, 尤其在 $GFR < 60$ mL/min/1.73 m² 时^[11]。

2.2 在糖尿病中的应用 2008 糖尿病流行病学调查显示, 中

国的糖尿病患病率在成人中已达 9.7%^[12]。糖尿病肾病 1、2 期相对隐匿,一般到肾脏科就诊的患者至少已经进入微量清蛋白尿阶段。微量蛋白尿已经被证实明显增加了患者进入终末期肾脏疾病和心血管疾病的风险。有鉴于此,如何早期发现糖尿病并进行干预就显得十分重要。Sukho 等^[13]对 1 455 名血糖正常者进行 6 年的随访,并进行血脂、血糖、体质量等多变量回归分析后发现,血清 Cys C 水平是预测血糖升高的最强预警信号,可以发现糖尿病前期患者并及时进行干预。相对于蛋白尿正常患者,微量蛋白尿患者就出现 Cys C 水平的升高,测定 Cys C 对诊断 GFR 的轻微降低以及肾小管早期损害非常有用,Cys C 可以敏锐诊断微量蛋白尿期的糖尿病肾病^[14],Maryam 等^[15]动物实验及对 ICU 患者研究后发现尿蛋白排泄增加导致了尿中 Cys C 水平的升高,这是否预示在 DN 大量蛋白尿患者中单纯测血 Cys C 水平会对 GFR 的评估造成误差,尚需要进一步验证。

2.3 在心血管疾病中的应用

2.3.1 Cys C 与冠状动脉粥样硬化 有研究表明,血清 Cys C 浓度与提示冠状动脉粥样硬化病变程度的 Gensini 积分呈明显负相关,血清 Cys C 浓度低于正常水平,冠状动脉病变多较重,血管腔严重狭窄甚至闭塞,且累及多支血管,Gensini 积分明显增高;血清 Cys C 浓度正常患者,血管狭窄程度较轻,冠状动脉多为单支病变,Gensini 积分较低^[16]。

2.3.2 Cys C 与腹主动脉瘤 组织蛋白酶是一种强效的蛋白水解酶,可以改变血管壁细胞外基质的分布,它的高表达可破坏血管壁的正常结构,并使后者不能及时有效地得到修复,从而导致血管瘤的发生发展。Cys C 作为蛋白酶抑制剂,可明显抑制组织蛋白酶的表达。向红洲等^[17]对 23 例腹主动脉瘤患者的腹主动脉血管标本行免疫组化等研究后分析指出,患者组血清中及主动脉壁上 Cys C 的表达水平下降,而组织蛋白酶 L 活性和表达均明显升高。如何处理 Cys C 及组织蛋白酶之间的不平衡,成为预防腹主动脉瘤的发生和防治的关键。

2.3.3 Cys C 与心功能不全 Moran 等^[18]一项针对无基础心力衰竭病史的患者进行了 8 年的随访,先后有 373 名受试者发生心力衰竭。在对年龄、性别、种族、药物治疗等多重变量进行多元回归分析后,发现心力衰竭的发生与 Cys C 浓度呈线性正相关。Lassus 等^[19]发现血清 Cys C 水平大于 1.30 mg/L 的患者在 12 个月内发生急性心力衰竭或者死亡的相关性较强,远远超过传统预测冠心病患者发生心力衰竭的生化指标,使 Cys C 在对心力衰竭的预测方面具有积极意义。

2.3.4 在高血压中的应用 目前临床高血压肾病在终末期肾病里面占比日渐升高,早期发现并给予合理饮食、药物指导对预防高血压肾损害就变得较为重要。Kestenbaum 等^[20]一项对健康成人的研究报道,在平均 3.1 年的随访后有 19.7% 的人患上了高血压。在对吸烟、血脂、年龄等因素进行多变量分析后,发现高血压与 Cys C 水平有关。另外一项关于多种族的动脉粥样硬化研究显示,校正高血压危险因素后,Cys C 水平与高血压发病率明显正相关,Cys C 浓度每增加 15 nmol/L,高血压发病率递增 15%^[21]。通过测定血清 Cys C 浓度,可对原发性高血压患者进行早期干预,从而避免高血压对心、脑、肾、眼底等重要靶器官的损害。

2.4 在脑部疾病中的应用 Cys C 作为一种蛋白酶抑制剂,参与了脑血管疾病诸多的生理、病理过程,蒋祝昌等^[22]对 102 例急性脑梗死患者进行血清 Cys C 检测后发现脑梗死患者 Cys C 浓度明显升高,升高程度与脑梗死面积及病情严重程度

呈明显正相关,对评估预后也显示出了积极意义。 β 淀粉样蛋白(A β)的沉积与阿尔茨海默病发病的中心环节,而 A β 的生成与 Cys C 密切相关^[23],具体机制仍待进一步研究。

2.5 在肝脏疾病中的应用 目前慢性乙型及丙型肝炎是我国肝硬化的最重要原因,肝硬化可并发肾脏损伤,而后者往往是肝硬化患者死亡的重要原因。有研究表明,Cys C 是慢加急肝功能障碍(ACLF)患者出现 AKI 唯一的独立预测因子(OR=1.8),通过实验进一步得出 Cys C 浓度 1.21 mg/L 是预测 AKI 的诊断界值^[24]。Cys C 在 ACLF 患者合并肾脏损伤早期即升高,而 Scr 多在中晚期才出现异常,提示 Cys C 在对上述疾病的早期诊断及治疗、防止肾功能进一步损害、降低病死率意义十分重大。

2.6 在肿瘤方面的应用 近年来大量研究提出 Cys C 与恶性肿瘤的发生具有密切的相关性,徐珂^[25]研究显示,原发性肝癌组、肺癌组、胃癌组中血 Cys C 水平均值明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。临床联合 Cys C 等指标检测及结合影像学及病理分析,有望对恶性肿瘤的早期发现及治疗提供诊断依据。

2.7 其他 有机磷农药中毒引起肾小管损伤坏死及肾小球损伤,由于肾小球滤过功能障碍及肾小管重吸收和分解代谢功能障碍,导致血、尿 Cys C 水平升高,入院时血清 Cys C 表达水平与急性有机磷农药中毒程度呈明显正相关,血清 Cys C 阳性率及其诊断 AKI 的灵敏度及特异度总体发生率为 86.7%,对评估预后也有积极意义^[26]。

甲状腺功能亢进患者处于高代谢状态,致使机体产生的 Cys C 绝对值量增加。在排除肾脏疾病情况下,Cys C 升高反映机体代谢水平升高^[27]。甲状腺功能低下患者 Cys C 相应有所下降,但病情程度与 Cys C 水平相关程度尚不明确。这同样说明,血清 Cys C 可能对合并甲状腺功能亢进或减退患者的肾功能不能做出正确评估。

患者在应用糖皮质激素治疗后^[28],Cys C 水平较治疗前及对照组(不用激素)比较,均明显增高,说明其血清 Cys C 水平的升高,并非肾脏损伤而可能使用糖皮质激素所致,确切原因尚有待研究。

3 结 语

总之,在临床应用现状中,Cys C 已不再局限在评价慢性肾脏疾病的 GFR,随着研究的进展,Cys C 在糖尿病、肿瘤、肝硬化、心脑血管疾病等领域也有了广泛的临床应用,对这些疾病的前期诊断方面起到了一定的积极意义,但尿蛋白排泄增加导致尿中 Cys C 的改变以及甲状腺功能、糖皮质激素对 Cys C 的影响,均对以前普遍认为 Cys C 不易受外界因素的干扰提出了质疑,对此类患者的肾功能评估尚需要进一步研究。

参考文献

- [1] 邢延芳,张艳,李慧. 胱抑素 C 与其他内源性标志物在肾功能损害中的相关性分析[J]. 检验医学与临床,2010,7(18):1985-1986.
- [2] Rule AD, Berqstralh EJ, Slezak JM, et al. Glomerular filtration rate estimated by cystatin C among different clinical presentations [J]. *Kidney Int*,2006,69(2):399-405.
- [3] 王定保,秦娜. 两种液相免疫比浊法测定胱抑素 C 的试剂性能平行比对[J]. 中国卫生检验杂志,2013,23(14):2888-2890.
- [4] 黄宝兴,马东礼,肖丽霞. 深圳地区儿童血清胱抑素 C 水平调查[J]. 国际检验医学杂志,2012,33(24):3012-3013.
- [5] Groesbeck D, Kottgen A, Parekh R, et al. Age, gender, and race effects on cystatin C levels in US adolescents[J]. *Clin J Am soc*

- Nephrol, 2008, 3(6): 1777-1785.
- [6] Finney H, Newman DJ, Thakkar H, et al. Reference ranges for plasma cystatin C and creatinine measurements in premature infants, neonates, and older children[J]. Arch Dis Child, 2000, 82(1): 71-75.
- [7] 范淑英, 马红萍, 马慧霞, 等. 新疆地区维吾尔族和汉族血清胱抑素 C 参考值范围的调查[J]. 国际检验医学杂志, 2010, 31(8): 812-813.
- [8] Assal HS, Tawfeek S, Rasheed EA, et al. Serum Cystatin C and Tubular Urinary Enzymes as Biomarkers of Renal Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus[J]. Clinical Med Insights, 2013, 6(5): 7-13.
- [9] 刘运, 李正, 吴蓉, 等. 血清胱抑素 C 应用于急性肾损伤分级的研究[J]. 临床肾脏病杂志, 2014, 14(1): 23-27.
- [10] White CA, Knoll GA, Poggio ED. Measuring vs estimating glomerular filtration rate in kidney transplantation[J]. Transplant Rev, 2010, 24(12): 18-27.
- [11] Young JJ, Hyang RL, Oh JK. Comparison of serum cystatin C and creatinine as a marker for early detection of decreasing glomerular filtration rate in renal transplants[J]. J Kor Sur Socia, 2012, 83(2): 69-74.
- [12] Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China[J]. N Engl J Med, 2010, 362(12): 1090-1101.
- [13] Sukho GK, Wang B, Libby P, et al. Cystatin C deficiency increases elastic lamina degradation and aortodilatation in apolipoprotein in E-nullmice[J]. Circ Res, 2005, 96(11): 368-375.
- [14] Kimura T, Ikeda H, Fujikawa J, et al. Usefulness of serum cystatin C in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2009, 83(32): 58-61.
- [15] Maryam N, Jonathan VH, John WP, et al. Albuminuria increases cystatin C excretion; implications for urinary biomarkers[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(3): 96-103.
- [16] 陈湘桂, 仇昌智, 刘醒存. 冠心病患者不同胱抑素 C 和同型半胱氨酸水平与冠状动脉病变的相关性[J]. 临床心血管杂志, 2009, 25(11): 609-611.
- [17] 向洪洲, 任为, 邹中辉, 等. 组织蛋白酶 L 及其抑制剂 Cystatin C 在人腹主动脉瘤中的表达[J]. 广东医学, 2010, 31(17): 2232-2234.
- [18] Moran A, Katz R, Smith N, et al. Cystatin C concentration as a predictor of systolic and diastolic heart failure[J]. J Card Fail, 2008, 14(1): 19-26.
- [19] Lassus J, Harjola VP, Sund R, et al. Prognostic value of cystatin C in acute heart failure in relation to other markers of renal function and NT-proBNP[J]. Eur Heart J, 2007, 28(15): 1841-1847.
- [20] Kestenbaum B, Rudser KD, de Boer IH, et al. Differences in kidney function and incident hypertension; the multi-ethnic study of atherosclerosis[J]. Ann Intern Med, 2008, 148(23): 501-508.
- [21] Ichihara K, Saito K, Itoh Y. Sources of variation and reference intervals for serum cystatin C in a healthy Japanese adult population[J]. Clin Chem Lab Med, 2007, 45(9): 1232-1236.
- [22] 蒋祝昌, 陈仕检, 邓珊, 等. 急性脑梗死患者血清胱抑素 C 水平的变化及其意义[J]. 临床神经病学杂志, 2014, 27(2): 147.
- [23] 王玉明, 李冬梅, 余发春, 等. 散发性阿尔茨海默病与半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 和载脂蛋白 E 的基因多态性[J]. 中国老年医学杂志, 2008, 27(10): 759-760.
- [24] Wan ZH, Wang JJ, You SL, et al. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure[J]. World J Gastroenterol, 2013, 19(48): 9432-9438.
- [25] 徐珂. 胱抑素 C、同型半胱氨酸、癌胚抗原联合检测在恶性肿瘤诊断中的临床价值[J]. 中国实用医刊, 2013, 40(23): 123-124.
- [26] 刘春晓, 谭鹤长, 宋雪霞, 等. Cys-C 在急性有机磷农药中毒急性肾损伤诊断中的应用[J]. 广西医科大学学报, 2013, 30(6): 931-933.
- [27] 彭建明, 陈艳玲, 官燕飞, 等. 甲状腺功能失调对血清胱抑素 C 及肌酐的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(1): 42-43.
- [28] 姚新洁, 甄萍, 杜红利, 等. 糖皮质激素对血清胱抑素 C 表达的影响[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(5): 105-106.

(收稿日期: 2014-10-16)

Wnt 信号通路对多发性骨髓瘤干细胞作用的研究进展

张霞 综述, 胡大春 审校

(昆明医科大学附属甘美医院检验科, 云南昆明 650011)

关键词: 多发性骨髓瘤; CD138 阴性细胞; Wnt 信号通路; 肿瘤干细胞**DOI:** 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 05. 045**文献标识码:** A**文章编号:** 1673-4130(2015)05-0679-03

多发性骨髓瘤是血液系统恶性肿瘤, 其特点是在骨髓中克隆性浆细胞聚集, 导致 MM 患者出现多个系统的损伤。目前多种新药(如沙利度胺、雷诺度胺、硼替佐米)和造血干细胞移植应用已经延长了患者的生存期, 但这种疾病仍然很难治愈, 并伴有高风险的复发。治疗的失败和复发被认为和 MM 中的一小群 MM 干细胞群(MMSC)有关, 这些细胞群显示有肿瘤起始、自我更新和化疗耐药的潜能, 而现在的治疗可能只清除了 MM 细胞, 对 MM 干细胞作用不大或作用不明显。Wnt 蛋白为脂质修饰的分泌型蛋白, 由 Wnt 基因编码, 高水平表达有助于白血病和淋巴瘤的发病。研究表明, 所有骨髓瘤细胞系及

MMSC 均可检测到 Wnt 配体及活化 β -catenin 的过度表达, 而在生发中心 B 细胞、记忆 B 细胞及正常浆细胞中却几乎不表达。Wnt 信号通路的激活可能是 MM 发生、发展、耐药、转移的重要参与机制。本文就 MMSC 和 Wnt 信号通路的相关特性综述如下, 以期为研究针对 MMSC 中异常激活 Wnt 信号为靶点的药物或治疗提供新思路。

1 多发性骨髓瘤干细胞

肿瘤干细胞假说最先于 1983 年提出, 他认为在所有的肿瘤中都可能存在着—小部分细胞具有类似干细胞的特殊功能, 即只有很小一部分细胞具有引起肿瘤发生、维持肿瘤生长、保