

· 临床研究 ·

## 血清胱抑素 C 对肾移植术后急性排斥反应的预测作用

陈益荣, 王平贤<sup>△</sup>, 黄赤兵, 范明齐, 冯嘉瑜, 肖亚, 张嘉希, 高渝

(第三军医大学新桥医院泌尿外科, 重庆 400037)

**摘要:**目的 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)在预测肾移植术后急性排斥反应(AR)中的作用。方法 回顾性分析 2009 年 1 月至 2010 年 8 月肾移植术后 6 个月内、临床诊断为 AR 的 39 例(42 次)患者病历资料,记录其在临床确诊为 AR 前 24、48、72、96 h 和抗排斥治疗后 24、48、72 h 的血清肌酐(Scr)和 Cys-C 浓度,比较 Scr 和 Cys-C 在各时间点异常升高的病例次数及其“攀升度”。分析同期未发生 AR 肾移植患者( $n=57$ )肾移植 1 周后的 Cys-C 浓度,后者与 50 例健康人比较。结果 临床确诊为 AR 48、72 h 前,Cys-C 异常升高的病例次数分别为 40、38 次,而 Scr 病例次数仅为 9、5 次,二者比较有显著差异( $P<0.01$ ); Cys-C“攀升度”在 AR 发生前急剧上升,抗排斥治疗后快速下降,与相应时间点的 Scr“攀升度”比较有显著差异( $P<0.01$ )。非 AR 肾移植患者血清 Cys-C 浓度与健康对照组比较无显著差异( $P>0.05$ )。结论 血清 Cys-C 可能作为一个比 Scr 更敏感的预测肾移植术后 AR 发生的指标。

**关键词:**肾移植;移植物排斥;胱抑素 C;肌酐

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2011.16.014

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2011)16-1596-02

## Role of serum cystatin C in predicting acute rejection after kidney transplantation

Chen Yirong, Wang Pingxian<sup>△</sup>, Huang Chibing, Fan Mingqi, Feng Jiayu, Xiao Ya, Zhang Jiaxi, Gao Yu

(Department of Urology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400037, China)

**Abstract: Objective** To investigate the role of serum cystatin-C(Cys-C) in predicting acute rejection(AR) after kidney transplantation. **Methods** 39 patients (42 times) who had undergone kidney transplantation with AR within 6 months from January 2010 to August 2010 were retrospectively analyzed. Concentrations of Scr and serum Cys-C of patients at 24, 48, 72 and 96 h before AR diagnosis and 24, 48, 72 h after anti-rejection treatment were recorded, times and climbing degrees of abnormal increasing of Scr and serum Cys-C at different time points were compared. In the same period, Cys-C concentrations of patients without AR detected one week after kidney transplantation were analyzed and compared to those of 50 healthy people. **Results** Abnormal increasing of serum Cys-C were 40 and 38 times at 48 h and 72 h before AR diagnosis, respectively, while that of Scr were only 9 and 5 times at the same time points, respectively, showing significantly differences between the increasing times of Cys-C and Scr at the corresponding time points( $P<0.01$ ). Climbing degrees of serum Cys-C were dramatically increased before AR diagnosis and decreased rapidly after anti-rejection treatment, demonstrating significant differences when compared to those of Scr at the corresponding time points( $P<0.01$ ). There was no significant difference between serum Cys-C concentration in non-AR patients with kidney transplantation and that in healthy people( $P>0.05$ ). **Conclusion** Serum Cys-C may serve as an indicator to predict AR after kidney transplantation which is more sensitive than Scr.

**Key words:** kidney transplantation; graft rejection; cystatin C; creatinin

随着新型免疫抑制剂的不断出现和组织配型技术的发展,肾移植排斥反应发生率显著降低,移植肾存活率大大提高,肾移植已成为治疗终末期肾病的有效手段<sup>[1]</sup>。尽管如此,急性排斥反应(acute rejection, AR)仍然是引起移植肾早期肾功能丧失和远期慢性移植肾肾病的主要原因。AR 能否有效逆转在很大程度上取决于其早诊断与早治疗。在临床诊断 AR 中,血清肌酐(serum creatinin, Scr)是一个重要的指标,若能找到一个比 Scr 更敏感的指标,则无疑对防治 AR、改善肾移植效果有重要意义。血清胱抑素 C(cystatin-C, Cys-C)是一种低分子蛋白质(相对分子质量 13 000),可自由通过肾小球基底膜,在近曲小管几乎完全被吸收和降解,其产量不受其他因素的影响<sup>[2]</sup>。近年来血清 Cys-C 常作为评价肾功能早期损害的一个灵敏标志物<sup>[3-5]</sup>。本研究分析血清 Cys-C 在肾移植术后、AR 发生前以及抗排斥治疗后的变化规律,并将其与 Scr 比较,探讨其在预测 AR 中的作用,为临床早期诊断肾移植术后 AR 寻找新的检测指标。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 以本院 2009 年 1 月至 2010 年 8 月肾移植术

后 6 个月以内、临床诊断为 AR 的 39 例(42 次)患者(39 例患者发生了 42 次 AR)作为 AR 组,其中男 25 例(27 次),女 14 例(15 次);年龄 18~59 岁,平均(39±10.5)岁。以同时术后 6 个月内未发生 AR 肾移植患者为非 AR 组( $n=57$ ),男 36 例,女 21 例;年龄 19~60 岁,平均(36±11.6)岁。同时将肾功能正常的健康人作为健康对照组( $n=50$ ),男 26 例,女 24 例;年龄 19~60 岁,平均(38±12.4)岁。

**1.2 肾移植术后免疫抑制剂的使用方案** 肾移植术后的最初 3~5 d,使用甲基泼尼松龙针剂 500 mg,静脉注射,1 次/d;能进食后即开始口服霉酚酸酯(mycophenolate mofetil, MMF) 1.0~2.0 g/d;当 Scr≤250 μmol/L 时,给予环孢菌素 A(cyclosporin A, CsA) 8 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>或普乐可复(FK506) 0.15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,均分为 2 次口服,以后根据血药浓度逐渐减量;泼尼松起始量为 30 mg/d,每周递减 5 mg/d,维持量为 5~10 mg/d。

**1.3 AR 的标准诊断** 同时符合以下情形的肾移植患者临床诊断为 AR:(1)移植肾功能突然减退,表现为 Scr 异常升高(Scr>104 μmol/L 或 24 h 内升高幅度超过 20%,呈进行性上

升),伴有对利尿剂不敏感的尿量减少;(2)彩超检查示移植肾肿大,弓形动脉、叶间动脉血流阻力指数(resistive index,RI) $>0.75$ ;(3)排除环孢素 A 的急性肾中毒;(4)排除导致移植肾功能突然减退的外科并发症(肾血管狭窄或出血、输尿管膀胱吻合口狭窄及移植肾破裂等);(5)发热( $>37.5^{\circ}\text{C}$ )、全身不适以及移植肾区隐痛等。

**1.4 血清 Cys-C 和 Scr 浓度的检测与判断** 采用带分离胶的干燥管采血,于 2 h 内分离血清。Cys-C 检测采用颗粒增强免疫比浊法,Scr 则采用 LX-20 全自动生化分析仪(美国 Beckman Coulter 公司)进行检测。Scr $>104\ \mu\text{mol/L}$  或 24 h 内升高幅度超过 20% 判断为 Scr 异常升高;Cys-C $>1.16\ \text{mg/L}$  或 24 h 内升高幅度超过 20% 判断为 Cys-C 异常升高。

**1.5 血清 Cys-C 和 Scr 浓度采集与分析** 分别记录临床确诊为 AR 前 24、48、72、96 h 和抗排斥治疗后 24、48、72 h 的 Scr 和 Cys-C 值,比较二者在各时间点病例数有无差异;将临床诊断为 AR 前 96 h 的血清 Cys-C 和 Scr 浓度定为各自的“基准量”,分别记录在临床诊断 AR 前 24、48、72 h 与抗排斥治疗后 24、48 及 72 h 的 Cys-C 和 Scr 浓度“攀升度”。攀升度=(Cys-C 或 Scr 浓度-相应“基准量”)/相应“基准量”。比较各时间点 Cys-C 和 Scr 浓度“攀升度”有无差异。记录非 AR 组肾移植 1 周至 6 个月的血清 Cys-C 浓度。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行统计处理,计量数据以  $\bar{x}\pm s$  表示,各时间点病例数的比较采用  $\chi^2$  检验;各“攀升度”的比较采用  $t$  检验。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

50 例健康对照组血清 Cys-C 浓度为  $(0.74\pm 0.33)\text{mg/L}$ ; 57 例非 AR 组血清 Cys-C 浓度为  $(0.77\pm 0.39)\text{mg/L}$ ; 二者比较无显著差异( $P>0.05$ )。

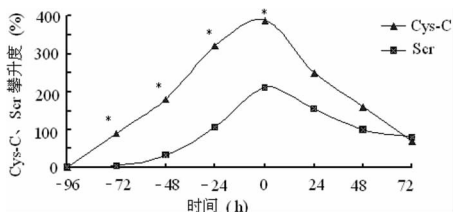
临床确诊为 AR 的患者,在 AR 诊断前 24、48、72、96 h Scr 和 Cys-C 异常升高的病例次数比较见表 1。AR 诊断前 48、72 h Cys-C 异常升高的病例次数显著高于相应时间点 Scr 异常升高的病例次数( $P<0.01$ )。

AR 诊断前 24、48、72、96 h 和抗排斥治疗后 24、48、72 h 的 Cys-C 和 Scr 浓度“攀升度”动态变化见图 1。Cys-C 浓度“攀升度”在 AR 诊断前急剧上升,抗排斥治疗后快速下降; Cys-C 浓度“攀升度”在 AR 诊断时及诊断前 24、48、72 h 与相应时间点 Scr 的“攀升度”比较有显著差异( $P<0.01$ )。

表 1 AR 组患者在 AR 诊断前不同时间点血清 Cys-C、Scr 异常升高的病例次数比较 ( $n=42$ )

检查项目	24 h	48 h	72 h	96 h
Scr	38	9	5	2
血清 Cys-C	42*	40**	38**	8

\*:  $P>0.05$ , \*\*:  $P<0.01$ ,与 Scr 异常升高的病例次数比较。



\*:  $P<0.01$ ,与 Scr 浓度“攀升度”比较;0: AR 诊断时间。

图 1 AR 诊断及抗排斥治疗后血清 Cys-C 和 Scr 浓度“攀升度”的动态变化

**3 讨 论**

肾移植已成为终末期肾病患者的最有效治疗手段,但移植肾 AR 是该治疗成功与否的关键,随着配型技术和免疫抑制剂不断发展<sup>[6]</sup>,AR 发生率虽有明显降低,但是肾移植术后 1 个月内 AR 的发生率仍为 30%~50%,AR 是移植肾早期功能丧失的最重要原因,同时也影响移植肾的长期存活。移植肾功能在术后能否及时恢复,又直接影响到肾移植的远期效果,如能够早期诊断和治疗 AR,成功逆转率可达 95%以上<sup>[7-9]</sup>。

移植肾穿刺活检行病理检查是确诊 AR 的根本方法,但穿刺活检对移植肾具有一定的损害,甚至发生并发症,患者普遍不易接受,加之监测 AR 尚需要反复多次活检,对移植肾实施频繁的穿刺活检极不现实。因此,目前临床上对 AR 的诊断主要依赖患者的临床表现及无创检查。Cys-C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族中的一员,又名半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C,由有核细胞以恒定的速率生成,不受年龄、性别、肌肉量及饮食等因素的影响,是一种非糖基化的碱性蛋白质,由 122 个氨基酸组成,相对分子质量低,等电点高,能自由通过肾小球滤过膜并在近曲小管上皮细胞重吸收和降解,不重新回到血液,同时肾小管也不分泌 Cys-C<sup>[10]</sup>。近年来在判断肾功能是否受损的研究中,发现 Cys-C 是反映肾小球滤过率(glomerular filtration rate,GFR)的一项敏感指标,其诊断性能优于 Scr<sup>[11-14]</sup>。由于 Cys-C 的生成速率及其血浓度稳定,不受其他病理变化影响,肾脏是其惟一的滤过和代谢器官,因此,它可作为反映肾小球滤过率的理想内源性指标<sup>[15-16]</sup>。

未发生 AR 的肾移植患者通常在其肾移植 1 周后肾功能显示正常,分析这部分患者的 Cys-C 浓度发现,其血清 Cys-C 浓度与健康者相同,即低于正常参考值(1.16 mg/L)。这一结果也是本研究的立题依据。

本研究结果显示,在 AR 发生时血清 Cys-C 逐渐升高,抗排斥治疗后则快速下降,即 Cys-C 与肾移植术后 AR 的发生及其转归有密切关联。Scr 通常在临床诊断 AR 前 24 h 才开始异常升高,但在大多数病例中,血清 Cys-C 在临床诊断 AR 前 48 h、72 h 已异常升高,说明在 AR 发生早期 Scr 还未升高时,Cys-C 已有明显升高;此外,在临床诊断 AR 时及诊断前 24 h,Cys-C 升高的幅度(“攀升度”)也明显高于 Scr。从以上两点看出,在预测 AR 的敏感性上,血清 Cys-C 明显优于 Scr。

血清 Cys-C 的检测是一种简便易行、经济可靠的非侵入性检验。对接受肾移植治疗的患者术后初期应每天常规检测血清 Cys-C,对血清 Cys-C 异常升高的患者,应警惕其可能发生 AR。尽管如此,血清 Cys-C 作为一个比 Scr 更敏感的预测 AR 的参考指标,其准确性还需进一步探讨。

**参考文献:**

- [1] Meier M, Nitschke M, Weidtmann B, et al. Slowing the progression of chronic allograft nephropathy by conversion from cyclosporine to tacrolimus: a randomized controlled trial[J]. Transplantation, 2006, 81(7): 1035-1040.
- [2] Hari P, Bagga A, Mahajan P, et al. Effect of malnutrition on serum creatinine and cystatin C levels [J]. Pediatr Nephrol, 2007, 22(10): 1757-1761.
- [3] Baxmann AC, Ahmed MS, Marques NC, et al. Influence of muscle mass and physical activity on serum and urinary creatinine and serum cystatin C[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3(2): 348-354.
- [4] 李玉艳,杨振坤,李强. 胱抑素 C 在临床(下转第 1600 页)

- bladder cancer[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2007, 45(8):423-430.
- [8] Lin SC, Liu CJ, Yeh WI, et al. Functional polymorphism in NFkB1 promoter is related to the risks of oral squamous cell carcinoma occurring on older male areca (betel) chewers[J]. *Cancer Lett*, 2006, 243(1):47-54.
- [9] Zhou B, Rao L, Li Y, et al. A functional insertion/deletion polymorphism in the promoter region of NFkB1 gene increases susceptibility for nasopharyngeal carcinoma[J]. *Cancer Lett*, 2009, 275(1):72-76.
- [10] Lewander A, Butchi AK, Gao J, et al. Polymorphism in the promoter region of the NFkB1 gene increases the risk of sporadic colorectal cancer in Swedish but not in Chinese populations[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2007, 42(11):1332-1338.
- [11] Berenson JR, Ma HM, Vescio R. The role of nuclear factor-kappaB in the biology and treatment of multiple myeloma[J]. *Semin Oncol*, 2001, 28(6):626-633.
- [12] 徐洁, 李朝军, 李增鹏, 等. 核因子- $\kappa$ B 在中耳胆脂瘤中的表达[J]. *重庆医学*, 2007, 36(3):198-201.
- [13] Mittal RD, Srivastava DS, A M, et al. Genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes (CYP2E1, GSTP1) and susceptibility to bladder cancer in North India[J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2005, 6(1):6-9.
- [14] Srivastava DS, Mishra DK, Mandhani A, et al. Association of genetic polymorphism of glutathione S-transferase M1, T1, P1 and susceptibility to bladder cancer[J]. *Eur Urol*, 2005, 48(2):339-344.
- [15] Chen F, Castranova V, Shi X, et al. New insights into the role of nuclear factor-kappaB, a ubiquitous transcription factor in the initiation of diseases[J]. *Clin Chem*, 1999, 45(1):7-17.
- [16] Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(15):1066-1071.
- [17] Sunwoo JB, Chen Z, Dong G, et al. Novel proteasome inhibitor PS-341 inhibits activation of nuclear factor-kappa B, cell survival, tumor growth, and angiogenesis in squamous cell carcinoma[J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(5):1419-1428.
- [18] Loercher A, Lee TL, Ricker JL, et al. Nuclear factor-kappaB is an important modulator of the altered gene expression profile and malignant phenotype in squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(18):6511-6523.
- [19] Yang J, Pan WH, Clawson GA, et al. Systemic targeting inhibitor of kappaB kinase inhibits melanoma tumor growth[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(7):3127-3134.
- [20] Baeuerle PA, Henkel T. Function and activation of NF-kappa B in the immune system[J]. *Annu Rev Immunol*, 1994, 12:141-179.
- [21] Sumitomo M, Tachibana M, Ozu C, et al. Induction of apoptosis of cytokine-producing bladder cancer cells by adenovirus-mediated IkappaBalpha overexpression[J]. *Hum Gene Ther*, 1999, 10(1):37-47.

(收稿日期:2010-11-18 修回日期:2011-02-13)

(上接第 1597 页)

- 中的应用进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2006, 27(9):812-813.
- [5] 刘雪梅, 于华凤, 张洪霞. 儿童肾功能损害不同时期血清胱抑素 C 的变化及意义[J]. *山东医药*, 2008, 48(28):76-77.
- [6] 黄赤兵, 张银甫, 冯嘉瑜, 等. 用地尔硫卓提高他克莫司在肾移植中的应用效能[J]. *重庆医学*, 2008, 27(14):1522-1524.
- [7] Polyak MM, Arrington BO, Stubenbord WT, et al. The influence of pulsatile preservation on renal transplantation in the 1990s[J]. *Transplantation*, 2000, 69(2):249-258.
- [8] Costabile RA, Mammen T, Hwang K. An overview and expert opinion on the use of alprostadil in the treatment of sexual dysfunction[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2008, 9(8):1421-1429.
- [9] 李风, 肖亚, 王平贤. 环孢菌素 A 代以他克莫司延缓移植肾慢性失功临床研究[J]. *重庆医学*, 2009, 38(17):2139-2141.
- [10] Nemes B, Zádori G, Gelley F, et al. Can a cutoff value for cystatin C in the operative setting be determined to predict kidney function after liver transplantation[J]. *Transplant Proc*, 2010, 42(6):2323-2326.
- [11] Lebkowska U, Malyszko J, Lebkowska A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C could predict renal outcome in patients undergoing kidney allograft transplantation: a prospective study[J]. *Transplant Proc*, 2009, 41(1):154-157.
- [12] 罗敏琪, 尹小菁, 宋志兴, 等. 联合检测血清胱抑素 C 与微量清蛋白/肌酐比值对早期肾损害的诊断价值[J]. *广东医学*, 2010, 31(3):358-360.
- [13] 于志勇, 董明华, 宋丽艳. 血清胱抑素 C 对 ICU 危重患者急性肾损伤的诊断价值[J]. *山东医药*, 2010, 50(29):32-33.
- [14] Hojs R, Bevc S, Ekart R, et al. Serum cystatin C as an endogenous marker of renal function in patients with chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2008, 30(2):181-186.
- [15] Christensson A, Ekberg J, Grubb A, et al. Serum cystatin C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation[J]. *Nephron Physiol*, 2003, 94(2):19-27.
- [16] 李梅. 血清胱抑素 C 测定的临床应用进展[J]. *检验医学与临床*, 2009, 6(22):1966-1968.

(收稿日期:2010-11-12 修回日期:2011-04-10)