

## 血清胱抑素 C 在肝硬化患者肝功能评价中的意义

杨 雪, 邱春华

(四川省医学科学院 四川省人民医院消化内科, 成都市 610072)

**[摘要]** 目的: 分析血清胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 及其与血清白蛋白 (albumin, Alb) 比值 (Cys C/Alb) 与肝硬化患者肝功能的相关性, 探讨血清 Cys C 在肝硬化患者肝功能评价中的意义。方法: 采用颗粒增强散射免疫比浊法测定 111 例肝硬化患者血清 Cys C 水平, 根据血清 Cys C 水平分为高 Cys C 组与正常 Cys C 组, 按 Child-Pugh 标准进行肝功能评分及分级, 分析 2 组 Cys C 水平、Cys C/Alb 与 Child-Pugh 分值和分级的相关性, 对 Cys C/Alb 与 Child-Pugh 分值行直线回归分析。结果: 49 例血清 Cys C 水平升高, 62 例血清 Cys C 水平正常; 高 Cys C 组 Child A 级 16 例、B 级 13 例和 C 级 20 例, Cys C 值、Cys C/Alb 比值与 Child-Pugh 分值和分级均呈正相关; 正常 Cys C 组 Child A 级 37 例、B 级 23 例和 C 级 2 例, Child-Pugh 分值和分级与 Cys C 值无相关性, 与 Cys C/Alb 呈正相关。2 组 Cys C/Alb 比值与 Child-Pugh 分值均存在直线回归关系。结论: 高血清 Cys C 的肝硬化患者 Cys C 值或 Cys C/Alb 比值可较好评价其肝功能情况, 反应肝硬化程度, Cys C/Alb 比值与肝功能相关性的密切程度优于 Cys C 值, 可作为血清 Cys C 水平正常的肝硬化患者肝功能的有效评价指标。

**[关键词]** 肝硬化; 胱抑素 C; Child-Pugh 评分

中图分类号: R575.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-3474(2011)03-0248-03

## Significance of serum cystatin C in evaluating the liver function in the patients with hepatic cirrhosis

YANG Xue, QIU Chun-hua

Department of Gastroenterology, Sichuan Medical Academy of Science, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China

**[Abstract] Objective** To study the significance of serum cystatin C in evaluating the liver function in hepatic cirrhosis by analyzing the correlation of serum cystatin C and cystatin C/albumin with liver function. **Methods** The serum cystatin C was determined with particle-enhanced immunonephelometric assay in 111 patients with hepatic cirrhosis. The patients were divided into high-level and normal-level groups according to the level of serum cystatin C. The liver function was scored and graded according to Child-Pugh scoring system. The correlation of cystatin C level and cystatin C/albumin with Child-Pugh score and grading was analyzed. Linear regression was used to analyze cystatin C/albumin and the Child-Pugh scores. **Results** The level of serum cystatin C was higher in 49 patients and normal in 62 patients. There were 16, 13 and 20 patients in Child A, Child B and Child C respectively in high-level group. Cystatin C (cystatin C/albumin) was positively correlated with the Child-Pugh scoring (grading) respectively in high-level group. There were 37, 23 and 2 patients in Child A, Child B and Child C respectively in normal-level group. Child-Pugh scoring (grading) was not correlated with cystatin C and positively correlated with cystatin C/albumin respectively in normal-level group. Linear regression was found between cystatin C/albumin and the Child-Pugh scores in two groups. **Conclusion** Cystatin C or cystatin C/albumin can well evaluate the liver function and reflect the degree of cirrhosis in high-level cystatin C patients with hepatic cirrhosis. Cystatin C/albumin is more closely correlated with liver function than cystatin C, and can be taken as a valid index for liver function evaluation in normal-level cystatin C patients with hepatic cirrhosis.

## [Key words] Hepatic cirrhosis; cystatin C; Child-Pugh scoring

血清胱抑素 C(cystatin C, Cys C) 是较血清肌酐、肌酐清除率等可更准确反映肾小球滤过率的指标<sup>[1,2]</sup>, 且与各阶段肝功能衰竭的肾功能改变相关<sup>[3]</sup>。有研究结果<sup>[4]</sup>证实 Cys C 水平是血肌酐水平正常的肝硬化腹腔积液患者的良好预后指标。本研究分析 Cys C 及其与血清白蛋白(albumin, Alb) 比值(Cys C/Alb) 与肝硬化患者肝功能的相关性, 为肝硬化患者肝功能的评价提供更有用的指标。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 2009 年 8 月—2010 年 7 月本院消化内科住院肝硬化患者 111 例, 男 64 例, 女 47 例, 男女比例为 1.36:1; 年龄 29~83(59.86±11.35) 岁; 其中肝炎性肝硬化 39 例, 酒精性肝硬化 33 例, 乙型肝炎合并酒精性肝硬化 6 例, 原发性胆汁性肝硬化 8 例, 隐匿性肝硬化 25 例。入选标准: (1) 有病毒性肝炎、血吸虫病、长期饮酒等; 有肝功能减退; 有门静脉高压征的表现如腹腔积液、胃镜证实的食管静脉曲张等; 经过腹部彩超或 CT 证实为肝硬化者。(2) 病历资料完整者。排除标准: (1) 非肝硬化患者; (2) 肝硬化合并肝癌患者; (3) 肝硬化合并其他恶性肿瘤患者; (4) 有肝脏、肾脏手术史者; (5) 有原发性肾脏疾病或继发于高血压、糖尿病等非肝硬化因素的肾功能不全者; (6) 病历资料不完整者。

## 1.2 方法

1.2.1 血清 Cys C 水平检测 采用颗粒增强散射免疫比浊法测定血清 Cys C 水平(正常 Cys C < 1.15 mg/L)。

1.2.2 肝功能评价 根据 Child-Pugh 评分标准<sup>[5]</sup> 进行肝功能评价, 见表 1。

表 1 Child-Pugh 评分标准

项 目	分 数		
	1	2	3
肝性脑病(期)	无	I~II	III~IV
腹腔积液	无	易消退	难消退
$\alpha$ (胆红素)/( $\mu$ mol/L)	<34	34~51	>51
白蛋白/(g/L)	$\geq$ 35	28~35	$\leq$ 28
凝血酶原时间/s	$\leq$ 14	15~17	$\geq$ 18

注: 根据 5 项的总分判断分级, A 级 5~8 分, B 级 9~11 分, C 级 12~15 分。

1.2.3 分组与相关分析 根据 Cys C 水平分为高 Cys C 组和正常 Cys C 组, 分析 2 组肝硬化患者 Cys C 值和 Cys C/Alb 比值与 Child-Pugh 分值及分级间的相关关系, 分析 2 组 Cys C/Alb 比值与 Child-Pugh 分值间的直线回归关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行统计分析, 血清 Cys C 值和 Cys C/Alb 比值与 Child-Pugh 分值及等级间的相关性均采用相关分析, Cys C/Alb 比值与 Child-Pugh 分值间的回归关系采用直线回归分析,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

2.1 Child-Pugh 评分结果 49 例血清 Cys C 水平升高(高 Cys C 组), 62 例血清 Cys C 水平正常(正常 Cys C 组); 依据 Child-Pugh 评分标准, 高 Cys C 组 Child A 级 16 例、B 级 13 例和 C 级 20 例, 正常 Cys C 组 Child A 级 37 例、B 级 23 例和 C 级 2 例。

2.2 肝功能与血清 Cys C 值、Cys C/Alb 比值相关性 2 组肝硬化患者不同肝功能分级血清 Cys C 值、Cys C/Alb 比值及其与 Child-Pugh 分级、分值间的相关性见表 2。

表 2 2 组 Cys C、Cys C/Alb 与 Child-Pugh 间相关性

项 目	Child A 级	Child B 级	Child C 级	$R_g$	$R_s$	$P$
高 Cys C 组						
$\rho$ (Cys C)/(mg/L)	1.35±0.14	1.45±0.22	1.66±0.26	0.494	0.577	<0.05
(Cys C/Alb)/( $\times 10^{-5}$ )	4.30±0.61	5.46±0.43	6.78±0.86	0.858	0.921	<0.05
正常 Cys C 组						
$\rho$ (Cys C)/(mg/L)	0.98±0.13	0.93±0.14	1.12±0.02	-0.010	0.061	>0.05
(Cys C/Alb)/( $\times 10^{-5}$ )	3.11±0.47	3.39±0.70	4.17±0.17	0.411	0.510	<0.05

注:  $R_g$  为与 child 分级间的相关系数,  $R_s$  为与 child 分值间的相关系数。

2.3 Cys C/Alb 比值与 Child 分值间的直线回归关系 2 组 Cys C/Alb 比值与 Child 分值间均存在直线回归关系, 且 Cys C/Alb 比值在高 Cys C 水平组中与 Child 分值间的直线关系更密切。见表 3。

表 3 2 组 Cys C/Alb 比值与 Child 分值间的直线回归关系

项 目	直线回归方程	$a$	$b$	$R^2$	$F$	$P$
高 Cys C 组	$y = 1.781x - 0.034$	1.781	-0.034	0.848	261.753	<0.05
正常 Cys C 组	$y = 1.429x + 3.785$	1.429	3.785	0.260	21.037	<0.05

注:  $y =$  Child 分值,  $x =$  Cys C/Alb 比值( $\times 10^{-5}$ ),  $a$  为回归系数,  $b$  为偏回归系数,  $R^2$  为复相关系数平方。

### 3 讨论

半胱氨酸蛋白酶抑制剂 Cys C 广泛存在于各种组织的有核细胞和体液中, 是一种低分子量、碱性非糖化蛋白质, 属胱蛋白超家族, 其生理作用是抑制和调节组织蛋白酶如半胱氨酸蛋白酶活性, 循环中 Cys C 仅经肾小球滤过而被清除, 不依赖任何外来因素, 如性别、年龄、饮食影响, 被作为一种反映肾小球滤过率变化的理想同源性标志物, 且肾小球滤过率下降时 Cys C 较之血清肌酐升高更早, 也是更为灵敏的指标<sup>[5-6]</sup>。

肝硬化患者的肾功能情况对疾病预后具有重要预示作用, 但肝硬化时血清肌酐受营养不良、肌肉含量下降等因素影响, 不能准确反映肾小球滤过率<sup>[7]</sup>, 目前 Cys C 已被公认是代表肝硬化患者肾小球滤过率的良好指标<sup>[8]</sup>, 因血清 Cys C 含量较稳定, 不易受其他因素如年龄、性别、肌肉量等影响, 且也不受多数药物及炎症影响, 反映肾小球滤过率的准确性明显优于血清肌酐<sup>[9-10]</sup>。研究结果<sup>[11]</sup>还发现 Cys C 可早期反映肝硬化患者肾功能的变化。此外已证实血清 Cys C 增高见于慢性丙型肝炎、肝硬化, 反映了炎症过程及巨噬细胞受刺激的高分泌状态。血清 Cys C 随慢性肝病的进程而升高, 是反映肝纤维化的潜在指标<sup>[12]</sup>。类似的研究结果<sup>[13]</sup>进一步表明慢性肝病时组织蛋白酶水平增加, 血清组织蛋白酶抑制剂 Cys C 水平在慢性肝病相应增加明显, 成为监测肝功能和肝纤维化的良好指标。Child Pugh 评分一直是用于评价肝硬化患者肝功能标准方法, 评分系统中主要包括肝功能的相关指标, 而随着病程进展患者的肾脏功能、肝脏的炎症、纤维化程度也相应发生改变, 血清 Cys C 水平与这些改变密切相关, 因而可反映肝硬化程度。

本研究结果证实, 高 Cys C 水平肝硬化患者 Cys C 水平、Cys C/Alb 比值与 Child 分值和分级均呈正相关。正常 Cys C 水平肝硬化患者 Cys C 水平、Child 分值和分级均无相关性, 但其 Cys C/Alb 比值与 Child 分值和分级均存在正相关。通过相关系数的比较显示, Cys C/Alb 比值较之 Cys C 水平与肝功能有更好的相关性。此外, 2 组患者 Cys C/Alb 比值与肝功能的 Child 分值均存在直线回归关系, 通过直线回归方程的复相关系数平方还可看出 Cys C/Alb 比值在高 Cys C 水平肝硬化患者中与 Child 分值间的直线关系更密切, 能准确反映肝功能的改变。血清 Cys C 水平升高的肝硬化患者 Cys C 值、Cys C/Alb 比值可较好

反映肝硬化程度, 后者与肝功能相关性的密切程度优于前者, Cys C/Alb 可作为血清 Cys C 水平正常的肝硬化患者肝功能的有效评价指标。

### 4 参考文献

- [1] Arias I M, Pobes A, Baños M. Cystatin C: new marker of renal function[J]. *Nefrologia*, 2005, 25(3): 217-220.
- [2] Cholongitas E, Shusang V, Marelli L, et al. Review article: renal function assessment in cirrhosis: difficulties and alternative measurements[J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007, 26(7): 969-978.
- [3] Ustundag Y, Samsar U, Acikgoz S, et al. Analysis of glomerular filtration rate, serum cystatin C levels, and renal resistive index values in cirrhosis patients[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45(7): 890-894.
- [4] Seo Y S, Jung E S, An H, et al. Serum cystatin C level is a good prognostic marker in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels[J]. *Liver Int*, 2009, 29(10): 1521-1527.
- [5] 叶任高, 陆再英. 内科学[M]. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 3.
- [6] 陶琳, 刘冰, 邵凤民. 慢性肾脏病患者血清胱抑素 C 测定临床观察及意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2010, 24(9): 862-864.
- [7] Demirta S, Bozba A, Akbay A, et al. Diagnostic value of serum cystatin C for evaluation of hepatorenal syndrome[J]. *Clin Chim Acta*, 2001, 311(2): 8F-89.
- [8] Pge U, Gerhardt T, Stoffel Wagner B, et al. Calculation of glomerular filtration rate based on cystatin C in cirrhotic patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(3): 660-664.
- [9] Francoz C, Glotz D, Moreau R, et al. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2010, 52(4): 605-613.
- [10] 官浩, 刘晓静, 韩松淋, 等. 血清胱抑素 C 在糖尿病肾病早期诊断中的价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2008, 22(12): 931-932.
- [11] Gerbes A L, Gberg V, Bilzer M, et al. Evaluation of serum cystatin C concentration as a marker of renal function in patients with cirrhosis of the liver[J]. *Gut*, 2002, 50(1): 106-110.
- [12] Korolenko T A, Filatova T G, Iuz'ko IuV, et al. Cystatin C: a biological role and impaired secretion in viral hepatitis c and hepatic cirrhosis[J]. *Klin Lab Diagn*, 2007, 15(12): 18-20.
- [13] Chu S C, Wang C P, Chang Y H, et al. Increased cystatin C serum concentrations in patients with hepatic diseases of various severities[J]. *Clin Chim Acta*, 2004, 341(1-2): 133-138.

收稿日期: 2010-09-24 修回日期: 2010-12-13

( 本文编辑: 王君秋)