

· 综 述 ·

血清胱抑素 C 在呼吸系统疾病中的应用研究进展*

金文珍¹, 穆清爽^{2△}

(1. 新疆医科大学第二附属医院, 新疆 乌鲁木齐 830063; 2. 新疆医科大学第二附属医院老年病科, 新疆 乌鲁木齐 830063)

[摘要] 血清胱抑素 C(Cys C) 作为重要的生物标志物, 在急性心肌梗死、心力衰竭、动脉粥样硬化、急性脑梗死、帕金森等心脑血管疾病的早期诊断和远期预后具有重要的临床价值。该文通过分析总结血清 Cys C 的特性并基于慢性阻塞性肺疾病、肺部恶性肿瘤、新型冠状病毒肺炎等呼吸系统常见疾病, 对血清 Cys C 在呼吸系统疾病中的应用研究进行综述。

[关键词] 血清胱抑素 C; 呼吸系统疾病; 综述

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2025.02.039 中图分类号: R563

文章编号: 1009-5519(2025)02-0464-04 文献标识码: A

Research progress on the application of serum cystatin C in respiratory diseases*

JIN Wenzhen¹, MU Qingshuang^{2△}

(1. the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China; 2. Department of Geriatrics, the Second Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi, Xinjiang 830063, China)

[Abstract] As an important biomarker, serum cystatin C (Cys C) has important clinical value in the early diagnosis and long-term prognosis of cardiovascular and cerebrovascular diseases, such as acute myocardial infarction, heart failure, atherosclerosis, acute cerebral infarction, and Parkinson's disease. This article analyzed and summarized the characteristics of serum Cys C and reviewed the application of serum Cys C in respiratory diseases based on common respiratory diseases such as chronic obstructive pulmonary disease, lung malignant tumors and novel coronavirus pneumonia.

[Key words] Serum cystatin C; Respiratory diseases; Review

血清胱抑素 C(Cys C) 是一种来自半胱氨酸蛋白酶抑制剂家族的非糖基化低分子量蛋白质, 广泛分布于不同的器官和组织中。鉴于其相对分子质量相对较小且在临床上易于检测, Cys C 已经被证明是不同人群中可靠且准确的肾功能损伤标志物^[1]。在健康成人血清中的浓度为 0.6~1.2 mg/L, 半衰期约为 2 h。在生理条件下, Cys C 的水平保持相对稳定, 性别、年龄、肌肉含量、激素水平变化、酒精摄入量等都不会导致其水平明显波动^[2]。越来越多的研究证据表明, Cys C 与对外源性和内源性抗原的各种免疫反应均有关, 并且其编码基因在炎症和感染期间受到多种细胞因子的调节^[3]。Cys C 作为蛋白酶抑制剂家族的一员, 可以保护人体细胞免受体内和体外蛋白酶的不当水解。在正常生理情况下, 蛋白酶-抗蛋白酶系统保持

着相对平衡的状态, 平衡一旦被破坏, 机体就会出现各种病理性损害。当机体处于感染或者缺氧时, 会导致炎症细胞及因机体缺氧导致细胞受损, 释放出具有蛋白酶活性的细胞因子, 从而使得抗蛋白酶系统被激活^[4], 蛋白酶异常可对弹性蛋白造成破坏, 导致实质结缔组织发生不可逆的损害。

1 血清胱抑素 C 与慢性阻塞性肺疾病(COPD)

COPD 是一种进展缓慢的、不可逆的气道和肺部疾病, 预计到 2030 年, 其将成为全球第三大死因^[5]。有关研究结果显示, 我国 40 岁以上人群的患病率高达 13.7%, 由此估算我国患有 COPD 的人数可达近 1 亿^[6]。早期的诊断和监测将有助于改善 COPD 患者的预后, 临床上诊断 COPD 的必要条件是吸入支气管扩张剂后第 1 秒用力呼气容积(FEV1)与用力肺活量

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2021D01C371)。

△ 通信作者, E-mail: muqingshuang@xjmu.edu.cn。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20241210.1145.020\(2024-12-10\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1129.R.20241210.1145.020(2024-12-10))

值(FVC)比值 $<70\%$,同时排除其他可能引起气流受限的疾病。而往往在医疗资源相对匮乏的地区很难开展此项目或因患者病情重、不能耐受缺氧状态者无法配合此项检查,临床医师只能通过自身经验、临床症状及一些简单的实验室检查来判定疾病的严重程度,因此探索一些与能早期预测 COPD 及其严重程度、预后有关的生物标志物是十分必要的。

与健康对照组血清 Cys C 水平比较发现,COPD 患者中血清 Cys C 水平明显升高,FEV1/FVC 及 FEV1 占预计值百分比(FEV1 pred%)降低,其中恢复期 COPD 患者血清 Cys C 的平均值也显著升高^[7],COPD 急性加重期(AECOPD)患者和恢复期 COPD 患者血清 Cys C 水平与疾病严重程度之间存在显著相关性。一项荟萃分析结果显示,急性发作期患者血清 Cys C 水平显著高于稳定期患者,且血清 Cys C 水平与疾病严重程度呈正相关,血清 Cys C 水平与种族、测定方法和研究设计不存在相关性^[8]。黄尤等^[9]对 120 例 AECOPD 患者进行研究,结果显示 AECOPD 患者中血清 Cys C 水平显著升高,且经治疗后极重度患者各项指标均下降,与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。对已经戒烟的 COPD 患者和目前仍在吸烟的 COPD 患者行血清 Cys C 水平检测后发现,与戒烟的 COPD 患者相比,当前吸烟者 COPD 患者的 Cys C 水平升高,而在急性加重组中,血清 Cys C 水平与吸烟(包/年)和 C 反应蛋白水平呈显著正相关^[10],这表明血清 Cys C 水平升高可能与吸烟引起的肺部炎症及氧化应激有关,其次可能患者长期吸烟导致肺组织破坏,肺通气功能降低,摄氧能力减弱,导致机体和组织器官缺氧,使肾小球入球小动脉收缩,肾血流量减少,肾小球滤过率降低,导致血清 Cys C 水平升高。总之,在 COPD 患者中肺功能指标如 FEV1% pred 及 FEV1/FVC 随着血清 Cys C 水平的增高而降低,在判断 COPD 患者疾病严重程度有重要意义,预计将成为预测 COPD 患者严重程度的生物学标志物。

研究老年 COPD 患者时发现,死亡组患者血清 Cys C 水平高于对照组和好转组,当血清 Cys C ≥ 1.23 mg/L,区分 COPD 患者死亡与存活的曲线下面积为 0.658,敏感度为 77.1%,特异度为 69.9%^[11]。由此可见,血清 Cys C 可能是影响老年 COPD 患者预后的独立危险因素。当血清 Cys C ≥ 1.59 mg/L 与显著更高的院内死亡率相关,同时 pH <7.20 、合并有心力衰竭可作为是院内死亡率的独立预测因素^[12]。研究发现,AECOPD 患者的肾损伤可能与缺氧程度呈正相关,血清 Cys C 水平在肾损伤早期已升高,而随着缺氧程度的增加,血清 Cys C 水平也逐渐升高,可

作为 AECOPD 患者早期肾损伤的敏感指标^[13],在一定程度上动态监测血清 Cys C 水平变化可预测临床疗效。随着对 AECOPD 患者合并肾损伤中 Cys C 认识的不断提高,可以早期识别肾损伤和对危险因素进行早期、有效控制,从而有可能提高 AECOPD 患者的长期生存率。研究证实,COPD 合并肺动脉高压组血清 Cys C 水平明显高于无肺动脉高压组,且血清 Cys C 水平与肺动脉压呈显著正相关,ROC 曲线显示血清 Cys C 水平对诊断肺动脉高压的敏感度为 90.0%,特异度为 68.7%^[14],Cys C 可能是早期诊断和评估 COPD 合并肺动脉高压预后的重要指标。因此,对于评估患者是否合并肺动脉高压还进行心脏超声检查的患者,可以先通过测定血清 Cys C 水平进行简单筛查,以减少医疗资源浪费及减轻患者费用负担,但其作为评估严重程度的血清临界值还需更多、更大规模的临床研究来阐明。综上所述,血清 Cys C 水平与 COPD 的严重程度、临床恶化、并发症、预后等存在相关性,具有一定的临床应用价值。

2 Cys C 与阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)

OSAS 是呼吸系统中常见的呼吸障碍,其主要特征是睡眠期间出现不同程度的气道阻塞,导致气流减少或完全停止,并伴有氧饱和度下降和睡眠期间觉醒,还可造成全身多器官受累的综合征^[15]。OSAS 的患病率在世界范围内持续上升,特别是在中老年人群中,其发生机制可能与氧化应激、全身炎症和交感神经系统激活、自主神经功能紊乱等有关。

有研究表明,与健康对照组相比,OSAS 患者的血清 Cys C 水平显著升高,而血清肌酐浓度、eGFR、尿素水平之间不存在相关性^[16],这说明血清 Cys C 能更早、更敏感地反映出 OSAS 患者早期的肾功能损害。LEE 等^[17]对 50 例 OSAS 患者根据呼吸暂停低通气指数(AHI)分为 3 组:单纯打鼾至轻度 OSAS、中度 OSAS 和重度 OSAS,研究发现,重度 OSAS 患者血清 Cys C 水平显著增高,在昼夜节律上表现为 OSAS 较轻的受试者在早晨的血清 Cys C 水平显著高于夜间,而对于重度 OSAS 患者,昼夜血清 Cys C 水平无显著差异。研究证实,血清 Cys C 水平与 OSAS 严重程度呈正相关,还发现血清 Cys C 水平与不良的心血管事件和死亡风险之间存在缓慢上升的曲线关联,高水平与不良事件风险增加显著相关^[18],这表明降低血清 Cys C 水平可以用作治疗靶点,监测血清 Cys C 水平可能有利于改善老年 OSAS 患者的预后。研究发现,血清 Cys C 水平与老年 OSAS 患者长期卒中风险之间存在显著相关性,而血清 Cys C 水平与卒中累积生存率呈负相关,在调整混杂因素后,证明 Cys C ≥ 1.15 mg/L 时,OSAS 患者卒中风险将增高 3 倍以

上,且与年龄、性别、体重指数(BMI)和其他危险因素均无关^[19]。OSAS 患者血清 Cys C 水平升高的原因可能为机体缺氧激活交感神经系统,促使血管紧张素 II 释放,肾动脉收缩,降低肾脏的血流灌注,从而引起血清 Cys C 水平的升高。越来越多的研究证实,血清 Cys C 在判断 OSAS 的疾病严重程度、早期识别肾损害及卒中中发挥着重要作用。但目前国内外对 Cys C 在 OSAS 的作用研究相对较少,因而需要更大样本量、更多的研究来阐明 Cys C 在 OSAS 中的临床应用价值,从而为 OSAS 的早期诊治、严重程度及预后判断提供新策略。

3 Cys C 与新型冠状病毒感染(COVID-19)

COVID-19 是一种急性呼吸道传染性疾病,具有传染性强、潜伏期长、高变异等特点。根据 WHO 最新数据统计,截至 2024 年 5 月 19 日,全球共累计确诊 COVID-19 病例超过 7.7 亿,死亡病例超 704 万。在中国,自 2020 年 1 月 5 日至 2024 年 5 月 19 日,向 WHO 报告的 COVID-19 确诊病例超 9 935 万例,其中死亡病例超过 12 万例。自 COVID-19 爆发以来,越来越多的研究致力于寻找并确定能够快速且有效预测 COVID-19 严重程度及预后的生物标志物,然而,关于可以预测 COVID-19 预后的生物标志物的报道仍然很少。

有研究发现,血清 Cys C 水平可能是 COVID-19 合并缺氧的预测因子^[20],血清 Cys C 的临界值为 0.97 mg/L,可为没有缺氧的 COVID-19 是否需要住院治疗提供依据。YU 等^[21]对 382 例 COVID-19 伴骨骼肌(SKM)损伤和横纹肌溶解症(RM)的患者进行研究,发现随着血清 Cys C 水平的升高,入住重症监护病房(ICU)的比例和死亡人数也呈上升趋势,此外还发现血清 Cys C 水平与 COVID-19 患者发生 SKM 损伤和 RM 的直接相关。由此可以推断,血清 Cys C 水平具有预测 SKM 损伤、RM 和死亡的能力,并且可作为 COVID-19 患者不良结局的关键指标。罗武等^[22]对 120 例 COVID-19 合并肾损伤的患者进行研究,发现血清 Cys C 水平在急性肾损伤(AKI)组和非急性肾损伤(NAKI)组在入院初期差异无统计学意义($P > 0.05$),而在进展期 AKI 组血清 Cys C 水平显著高于 NAKI 组,这提示 COVID-19 患者进展期的 AKI 组肾损伤更严重。因此,在 COVID-19 患者中监测血清 Cys C 水平变化尤为重要,可早期发现有无肾损伤,血清 Cys C 水平越高提示患者并发肾损伤的病情越重,这说明血清 Cys C 可作为诊断 COVID-19 是否伴发 AKI 的有效指标,为临床的早期干预和治疗提供了依据,也可用于患者的远期预后评估。与 COVID-19 合并 2 型糖尿病且低 Cys C 水平的患者相

比,Cys C 水平高的患者血液淋巴细胞更多、C 反应蛋白、丙氨酸氨基转移酶和天冬氨酸氨基转移酶水平较高,器官损伤更多,死亡风险更高。在调整可能的混杂因素后,Cys C > 0.93 mg/dL,发生重症肺炎、心力衰竭和死亡风险显著相关^[23]。血清 Cys C 的水平和范围可能会影响 COVID-19 的预后,在住院期间应严格监测血清 Cys C 水平并于早期进行干预。张长升等^[24]将收治在 ICU 的 32 例 COVID-19 患者作为研究对象,发现死亡组血清 Cys C 水平明显高于由 ICU 转入普通病房患者,并通过 Kaplan-meier 生存分析提示血清 Cys C 水平越高,COVID-19 患者在 ICU 住院时间更久,死亡事件发生率更高。综上所述,血清 Cys C 可作为评估 COVID-19 患者的疾病严重程度、预后及合并肾损伤的指标。目前,对于 COVID-19 的认识、诊断和治疗,还在不断临床实践和完善中,血清 Cys C 水平能否作为有效预测 COVID-19 预后的生物标志物,仍需大量的临床资料及研究进一步论证。

4 Cys C 与肺癌

肺癌是我国发病率和死亡率最高的恶性肿瘤,在中国每年约有 63.1 万人死于肺癌^[25]。大多数肺癌病例在诊断时都是在晚期发现的,失去最佳的治疗机会。过去通常使用胸部 X 线和痰液来筛查,但结果显示肺癌死亡率并未明显降低,肺癌能够及早发现、及时干预对患者有生存益处^[26]。Cys C 是半胱氨酸组织蛋白酶的抑制剂,越来越多的实验和临床研究表明,这种抑制剂似乎也与各种人类肿瘤的恶性进展有关^[27]。作为一种促侵袭酶,通过降解细胞外基质(ECM)内的蛋白质屏障、重塑肿瘤微环境,促进肿瘤生长、侵袭、血管生成和转移^[28]。

有研究发现,肺癌患者血清 Cys C 水平显著高于对照组,且发现肺癌分期越高,血清 Cys C 水平越高。与没有淋巴结转移的患者相比,有淋巴结转移的患者血清 Cys C 水平更高,对辅助判断患者是否存在淋巴结转移可能有价值,而在病理分型方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)^[29]。而目前关于血清 Cys C 与肺癌组织学类型相关研究结果尚存有较大的争议,需要足够多的样本量和高质量研究去进一步证实,以实现肺癌患者的早期筛查、早期发现并予以及时、有效的治疗,以改善肺癌患者的预后。非小细胞肺癌(NSCLC)是最常见的肺癌类型,占有肺癌的 80% 以上,是肿瘤死亡的主要原因^[30]。有研究发现 NSCLC 患者血清 Cys C 水平显著高于健康对照组,且血清 Cys C 水平与肿瘤 TNM 分期呈正相关,Ⅲ、Ⅳ期患者血清 Cys C 水平均显著高于 I、II 期^[31],表明通过检测患者血清 Cys C 水平可为临床分期及判断病情提供有效依据。血清肌酐/胱抑素 C(Cr/Cys C)

比值作为肌肉减少症的替代标志物备受关注。有研究发现,在接受 PD-1 抑制剂治疗的转移性 NSCLC 患者中,较低的肌肉减少指数(SI)是死亡率的独立预测因子^[32]。综上所述,血清 Cys C 在肺癌的发生、发展及远期预后中起着重要的作用,血清 Cys C 水平升高,癌症死亡风险增加,并在控制了 eGFR 和其他潜在的混杂因素后,同样表明血清 Cys C 水平与癌症死亡率之间存在独立的正相关,可为早期诊断、临床评估和预后提供可靠的依据,但由于涉及的机制较复杂,还需要更加深入的研究来探讨血清 Cys C 与肺癌的具体关系。

5 小 结

随着现代医学检验技术的提高,Cys C 在临床中的作用不容忽视,除了反映早期肾损害及用来诊断和治疗与肾脏相关的疾病以外,Cys C 在其他系统疾病中越来越发挥着重要作用。因 Cys C 客观、廉价、不受测量者技术的影响而值得临床广泛应用,但 Cys C 对许多疾病的致病机制尚未明确,仍需更多的临床试验研究去探究和验证。

参考文献

- [1] CHEN D C, POTOK O A, RIFKIN D, et al. Advantages, limitations, and clinical considerations in using cystatin C to estimate GFR[J]. *Kidney*, 2022, 3(10): 1807-1814.
- [2] ABRAHAMSON M, OLAFSSON I, PALSDO-TTIR A, et al. Structure and expression of the human cystatin C gene[J]. *Biochem J*, 1990, 268(2): 287-294.
- [3] ZI M, XU Y. Involvement of cystatin C in immunity and apoptosis[J]. *Immunol Lett*, 2018, 196: 80-90.
- [4] 李丽. 慢性阻塞性肺疾病合并肺动脉高压患者血清 CRP、Cys C 和 ET-1 水平变化及临床意义[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2021, 19(6): 1051-1053.
- [5] KAHNERT K, JÖRRES R A, BEHR J, et al. The diagnosis and treatment of COPD and its comorbidities [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2023, 120(25): 434-444.
- [6] WANG C, XU J, YANG L, et al. Prevalence and risk factors of chronic obstructive pulmonary disease in China (the China Pulmonary Health [CPH] study): A national cross-sectional study[J]. *Lancet*, 2018, 391(10131): 1706-1717.
- [7] ZHANG M, LI Y, YANG X, et al. Serum Cystatin C as an inflammatory marker in exacerbated and convalescent COPD patients[J]. *Inflammation*, 2016, 39(2): 625-631.
- [8] CHAI L, FENG W, ZHAI C, et al. The association between cystatin C and COPD: A meta-analysis and systematic review[J]. *BMC Pulm Med*, 2020, 20(1): 182.
- [9] 黄尤, 孙雪皎, 陈慧, 等. 胱抑素 C、超敏 C 反应蛋白在慢性阻塞性肺病患者稳定期中的诊断价值[J]. *保健文汇*, 2023, 24(9): 5-8.

- [10] TELO S, KULUÖZTÜRK M, DEVECI F, et al. Serum Cystatin C levels in COPD: Potential diagnostic value and relation between respiratory functions [J]. *J Med Biochem*, 2018, 37(4): 434-440.
- [11] 张净, 陈颖, 谭春婷, 等. 血清胱抑素 C 对老年慢性阻塞性肺疾病患者预后的预测价值[J]. *中国医药*, 2022, 17(9): 1348-1351.
- [12] HU G, WU Y, ZHOU Y, et al. Cystatin C as a predictor of in-hospital mortality after exacerbation of COPD[J]. *Respir Care*, 2016, 61(7): 950-957.
- [13] ZHANG D. Correlation analysis of early renal injury in elderly patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 2022, 17: 2109-2115.
- [14] 魏士刚, 闫春良, 宿海峰, 等. Cys-C 和 RDW 在 AECOPD 及继发性肺动脉高压患者中的变化及其诊断价值[J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(6): 815-818.
- [15] PLATON A L, STELEA C G, BOIȘTEANU O, et al. An update on obstructive sleep apnea syndrome-a literature review[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2023, 59(8): 1459.
- [16] 刘倩, 朱述阳. 阻塞性睡眠呼吸暂停综合征早期肾损伤情况及相关因素分析[J]. *安徽医药*, 2022, 26(2): 310-314.
- [17] LEE S, NOH S, LEE W H. Association of obstructive sleep apnea and diurnal variation of cystatin C[J]. *BMC Nephrol*, 2024, 25(1): 40.
- [18] LI JH, GAO YH, XUE X, et al. Association between serum Cystatin C levels and long-term cardiovascular outcomes and all-cause mortality in older patients with obstructive sleep apnea[J]. *Front Physiol*, 2022, 13: 934413.
- [19] SU X, GAO Y, XU W, et al. Association Cystatin C and risk of stroke in elderly patients with obstructive sleep apnea: A prospective cohort study [J]. *Front Neurosci*, 2021, 15: 762552.
- [20] MIYATA Y, INOUE H, HIRAI K, et al. Serum cystatin C and CRP are early predictive biomarkers for emergence of hypoxia in COVID-19 [J]. *Am J Med Sci*, 2022, 364(6): 706-713.
- [21] YU M, ZHANG C, WAN S, et al. New predictive biomarkers for screening covid-19 patients with rhabdomyolysis in combination with Cystatin C[J]. *Shock*, 2024, 61(4): 549-556.
- [22] 罗武, 马琼卉, 刘兴, 等. 新型冠状病毒肺炎并发急性肾损伤患者血清胱抑素 C、尿素氮和肌酐水平变化及临床价值研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(2): 194-199.
- [23] YANG L, XU D, TAN Y, et al. Association between the concentration and rangeability of Cystatin C and mortality of COVID-19 patients with or without type 2 diabetes mellitus: A retrospective analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 642452.