

# 新 光 藥 訊

103年04月 第128期

## Cystatin C應用於早期 急性腎功能損傷之介紹

### 一、背景

李司方 黃美智

去年11月本院新增一項實驗室檢查—胱蛋白Cystatin C，利用委外聯合醫事檢驗所代檢，作為評估腎臟功能的指標。Cystatin C於近年來的研究被視為較準確來預測早期腎臟功能受損及對於某些特定族群來早期預測腎臟疾病。究竟什麼是Cystatin C？Cystatin C在臨床決策上能給臨床執業人員哪方面的協助呢？

### 二、腎臟功能評估方法

慢性腎臟疾病和末期腎臟疾病的發生率和盛行率目前是全球性的公共健康問題，而在臨床上利用實驗室數據檢查可以在對於慢性腎臟疾病的

## 本期要目

Cystatin C應用於早期急性腎功能損傷之介紹

李司方藥師 P1

鈉-葡萄糖共同輸送器抑制劑用於治療第二型糖尿病

林明榮藥師 P6

類風濕性關節炎新機轉藥物-Tofacitinib

陳怡樺藥師 P11

新光吳火獅紀念醫院103年2、3月藥品異動總覽

編輯室 P17

藥物不良反應相關公告

編輯室 P19

## 本院ADR通報專線 #2165 或 線上通報

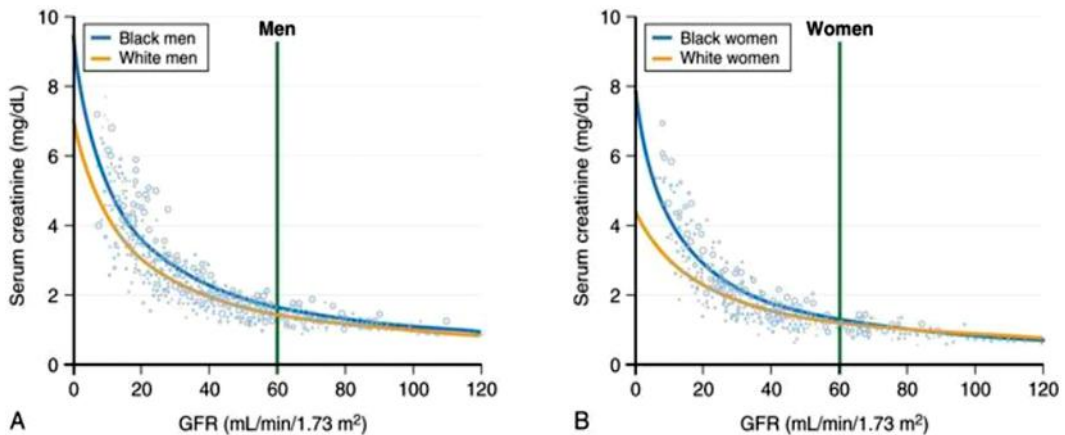
<http://www.skh.org.tw/pharmacy>

任何醫療人員發現懷疑因藥物引起的不良反應時，請即通報本院ADR小組。

診斷及分期方面，佔有極大的重要性。我們可以透過尿液或血液檢查、腎臟病理變化或是腎絲球濾過率(Glomerular Filtration Rate, GFR)來評估病患腎臟功能。臨床上有兩種方法可以得到病患的GFR，一是利用實際上收集病患24小時尿液取得肌酸酐清除率(Creatinine clearance, CrCl)，二是利用公式計算出GFR，包括Cockcroft-Gault 公式和MDRD study公式。由於實際上收集24小時尿液對於病患及醫療人員較不方便，而且使用24小時尿液所得的肌酸酐清除率，並不能準確的代表GFR，因為腎小管會再分泌肌酸酐，而造成對於腎功能的誤判。目前皆以測量病患的血清肌酸酐，利用公式計算來推估病患的腎臟功能。因此血清肌酸酐成為最常被使用評估腎功能的實驗數據檢查。

估算腎絲球過濾率的公式發展，主要是因為血清肌酸酐的變化並不與GFR成線性關係(圖一)，舉例來說，當病患的GER下降小於60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>，也就符合第三期CKD的診斷時，血清肌酸酐的變化並不明顯，因此我們知道單靠血清肌酸酐是不夠的。為了能更準確的得到病患實際的腎臟功能，西元1973年Cockcroft-Gault 公式首先被發表，用來估算腎絲球過濾率(estimated Glomerular Filtration Rate; eGFR)，但因為計算使用的參數較少，估算時常會受到病患的年紀、性別、肌肉質量及營養

狀態等影響，為了克服這些限制，研究學者透過 Modification of Diet in Renal Disease study (MDRD) 發展出 MDRD study公式，公式經過體表面積校正且納入更多參數，是目前被視為較準確評估腎絲球過濾率的方法。然而，近期許多研究告訴我們評估早期腎臟功能及健康者的急性腎臟損害(acute kidney injury)的重要性，MDRD 研究只有收納慢性腎臟病病患，而非適用於健康者，因此使用MDRD study公式上仍有其限制性。



圖一 血清肌酸酐與腎絲球過濾率(GFR)的關係圖(A圖為男性；B圖為女性)

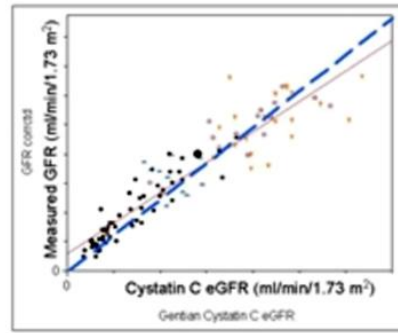
資料來源 Ann Intern Med. 1999, 130: 461-470.

### 三、何謂Cystatin C

血清胱蛋白C (Cystatin C)是一種小分子的蛋白質，約為13.3K道耳頓，由122個胺基酸組成，是由人類體內有核細胞所製造。一般來說，Cystatin C是以穩定的速度被有核細胞所製造出來，並且可以完全地被腎絲球所過濾，之後在腎小管上皮細

胞被再吸收後隨即被代謝。換句話說，血液中測到的Cystatin C濃度是主要受腎絲球過濾速率的影響，因此是一個很好衡量腎絲球過濾率的指標(圖二)。Cystatin C與血清肌酸酐最大的差異在於，Cystatin C並不會像血清肌酸酐一樣，受

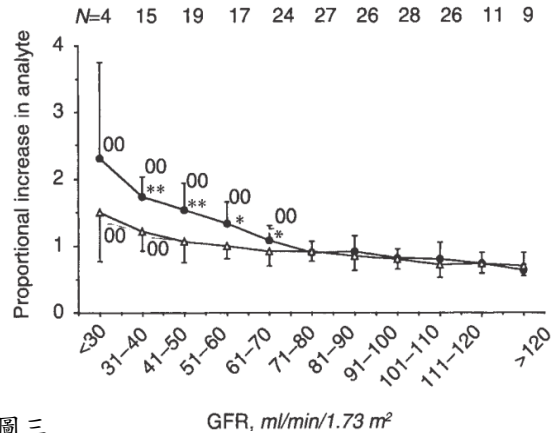
到年紀、性別、肌肉質量的影響，造成對於病患腎臟功能的誤判，近年來被認為可能是更準確評估腎臟功能的替代指標物。Cystatin C正常值的參考區間為0.53-0.95 mg/L，最初是研究學者於1961年在人類的腦脊液被發現，而後在血漿、尿液、腹水中都有發現，也被稱為 $\gamma$ -trace，1981年Cystatin C的氨基酸序列被確定，目前除了被作為腎臟功能的初期損害評估，近年也被發現與阿茲海默症及心血管疾病的預後有相關。



圖二 Cystatin C與eGFR關係圖  
成人公式:  $eGFR = 79.901 \times Cystatin\ C\ [mg/L]^{-1.4389}$   
資料來源 Scand J Clin Lab Invest 2007;67:801-9.

#### 四、Cystatin C作為評估腎臟功能的準確性

許多大型研究證實Cystatin C比血清肌酸酐更能準確的檢測腎絲球過濾率的下降，在1995年Newman等人的研究結果總結，Cystatin C對於小幅度的腎絲球過濾率減少是比起血清肌酸酐較為敏感。圖三比較Cystatin C與Creatinine對於GFR下降的改變，當GFR為61-70 ml/min/1.73m<sup>2</sup>時，Cystatin C比起Creatinine提早升高，依著GFR持續下降，Cystatin C的上升幅度也比較高。在一項含有46研究的大型統合分析更明確的指出，Cystatin C對於評估降低腎絲球過濾率的檢測結果是優於血清肌酸酐。Roos等人在2007年的研究結果分析發現，Cystatin C不只是適用於各個程度分級的腎臟功能評估，研究學者更發現Cystatin C比起血清肌酸酐，能更真實的檢測出受試者的腎臟功能。



圖三  
資料來源 Kidney International, Vol. 47 (1995), PP. 312-318

即便許多的研究已經趨向Cystatin C評估腎臟功能的實力不亞於血清肌酸酐，但仍缺乏大型研究提供臨床執業人員於決策上的支持。2011年JAMA發表的大型前瞻式世代研究- REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke)

也許給了我們更多可靠的資訊，REGARDS研究收納了約26000名成人，主要是觀察個案發生中風的可能危險因子，實驗期間追蹤長達七年，同時也利用結果分析，當個案使用不同的檢驗方法(CystatinC, Creatinine, albumin-to-creatinine ratio) 是否可以更精確的診斷慢性腎臟疾病。研究結果發現被診斷為慢性腎臟疾病的個

案當中，實驗檢查結果為單獨Cystatin C 異常的比率比單獨血清肌酸酐異常的比例來的高，可推測Cystatin C對於病患腎臟功能的改變有更高的敏銳度。此外，當討論不同檢驗數值異常的個案死亡率，單獨Cystatin C異常而血清肌酸酐正常的個案比起兩者皆正常的個案高出兩倍的死亡率。

## 五、結語

Cystatin C並非新型的檢驗項目，但由於早期檢驗項目普遍性不足，原因包括臨床醫師缺乏使用經驗，健保未給付，再加上臨床上仍有一些情況會影響Cystatin C作為腎臟功能檢驗的評估，包括病患的甲狀腺功能、是否有惡性腫瘤和接受類固醇的治療等等，臨床醫師仍需要透過同時進行其他抽血檢驗(例如測TSH)或檢查來增加Cystatin C用於腎臟功能評估的可信度。

根據全民健康保險醫療費用支付標準，目前符合Cystatin C 健保給付適應症包括：

- 1.第一型及第二型糖尿病患者腎臟功能監測；
- 2.腎臟移植病患腎功能監測；
- 3.具急性腎衰竭風險者之早期腎功能監測，透過使用Cystatin C來早期診斷病患的腎功能變化，相信能幫助醫療人員更早介入治療，提供病患更好的醫療品質。

## 六、Reference

1. Janice SC, Mohammed S, Christopher MF, and Peter MG. Cystatin C—A Paradigm of Evidence Based Laboratory Medicine. Clin Biochem Rev. 2008 May; 29(2): 47–62.
2. Jonsson AS, Flodin M, Hansson LO, Larsson A. Estimated glomerular filtration rate (eGFR<sub>CystC</sub>) from serum cystatin C shows strong agreement with iohexol clearance in patients with low GFR. Scand J Clin Lab Invest 2007;67:801-9.
3. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, et al: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: A new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med. 1999, 130: 461-470.

4. Peralta CA, Shlipak MG, Judd S, Cushman M et al: Detection of chronic kidney disease with creatinine, cystatin C, and urine albumin-to-creatinine ratio and association with progression to end-stage renal disease and mortality. JAMA. 2011 Apr 20;305(15):1545-52
5. Newman DJ, Thakkar H, Edwards RG et al: Serum cystatin C measured by automated immunoassay: a more sensitive marker of changes in GFR than serum creatinine. Kidney Int. 1995 Jan;47(1):312-8.
6. Shlipak MG, Matsushita K, Ärnlöv J, Inker LA et al: Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. N Engl J Med. 2013 Sep 5;369(10):932-43. doi: 10.1056/NEJMoa1214234.