http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202501.00048
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

# CCR 与代谢综合征及其相关疾病的研究进展

郑海娟[1]，牛晓珊[2▲]

[1]新疆医科大学研究生学院，新疆　乌鲁木齐 830001；

[2▲]新疆维吾尔自治区人民医院全科医疗科，新疆　乌鲁木齐市 830001

**摘要：**代谢综合征是指潜在机制为胰岛素抵抗 水平升高，机体发生以肥胖、高血脂、高血压、高血糖为主要表现的多种代谢紊乱症状。血清肌酐与胱抑素 C 比值是衡量慢性阻塞性肺疾病、特发性肺纤维化、胃癌和肌少症等疾病患者相对肌肉质量标志物的有效指标。胰岛素抵抗与肌肉质量减少相互作用，相互促进。本文就肌酐与胱抑素 C 比值与代谢综合征及其相关疾病之间的相关性进行综述。

**关键词：**肌酐与胱抑素 C 比值;代谢综合征；代谢相关性脂肪肝；肾病；胰岛素抵抗；

近年来，随着社会经济高速发展和人们生活方式的改变，包括代谢综合征（metabolic syndrome，MetS）在内等代谢性疾病的发病率逐年升高。MetS 是指潜在机制为胰岛素抵抗(IR) 水平升高，机体发生以肥胖、高血脂、高血压、高血糖为主要表现的多种代谢紊乱症状【1】。肌少症是一种年龄相关的，以肌肉质量持续性下降和肌肉功能进行性减退为特征的系统性骨骼肌疾病【2】。有研究者提出并证实了血清肌酐与胱抑素 C 比值(serum creatinine to cystatin C ratio，CCR)可作为评估肌少症的可靠指标【3】。近期多项研究发现胰岛素抵抗与肌少症相关，胰岛素抵抗与肌少症症相互促进，相互相影响【4】【5】。目前对于代谢综合征的诊断标准并不统一，不同研究疾病的患病率差异也较大【6】，本篇对 CCR 与代谢综合征及其相关疾病进行综述，希望为代谢综合征的诊断标准的完善提供新思路。

1. 肌酐与胱抑素 C 概述

血清肌酐（SCr）和胱抑素 C（CysC）在通常用来评估患者的肾功能。SCr 由肌肉组织产生，因此肌酐水平受肌肉质量的影响。但是 SCr 的水平同样受到机体肾功能的影响，因此 SCr 无法单独作为评估患者骨骼肌质量的标志物【5】。CysC 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂，在组织中产生的速率恒定，而且在炎性反应状态下其产生率不会改变，不受年龄、性别、饮食、炎性反应、感染、血脂、肝脏疾病等因素的干扰。近期多项研究发现 CCR 可作为评估骨骼肌肌肉质量的可靠指标【3】【7】。

2. CCR 与 MetS

2. 1CCR 与 MetS

在一项研究中，Chen 等学者发现，CCR 是女性 MetS 的独立危险因素，其相关性潜在阈值为 80.95，CCR 可能是检测和降低女性 MetS 风险的有价值的生物标志物。CCR 反映了脂肪和肌肉质量之间的平衡。MetS 患者，尤其是女性，可能会受益于富含蛋白质的饮食及阻力训练与有氧运动相结合的方式，从而增强

通讯作者：牛晓珊 Email: 470097414@qq.com
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2020D01C089）

bmr.202501.00048V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202501.00048
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

肌肉质量并提高其 CCR 比率[8]，从而降低 MetS 风险。鉴于 MetS 与心血管风险之间的密切关联，汇总队列风险评估方程可以与女性的 CCR 一起用于综合风险评估和心血管事件预测。

2.2 CCR 与 MetS 相关肾功能损伤

有学者发现 CysC、SCr、尿微量白蛋白、尿素氮水平联合检测诊断 MetS 早期肾功能损伤的价值高于各指标单项检测[9]。但目前缺乏 CCR 与代谢综合征早期肾功能损伤的相关研究，MetS 各异常代谢组分（高血压、血脂异常、高血糖等）均可导致肾功能损伤。肾脏疾病早期没有明显的症状，探索 CCR 预测和诊断 MetS 患者肾功能损伤的价值具有重要意义。

3. CCR 与代谢相关性脂肪肝病

代谢相关性脂肪肝病（metabolic dysfunction-associated fatty liver disease，MAFLD）是一种复杂的多因素疾病，涉及久坐不动的生活方式、肥胖、不良饮食习惯、肌肉减少症、胰岛素抵抗、遗传易感性、肠道菌群和其他因素[12]。有学者提出较低的肌肉质量可以诱导内脏脂肪堆积和胰岛素抵抗，因为它在葡萄糖稳态中起关键作用，且研究发现随着时间的推移，相对骨骼肌质量的增加可能会对 MAFLD 的发展或现有 MAFLD 的消退带来益处[10]。且胰岛素抵抗、慢性炎症是肌少症与 MAFLD 的共同作用机制[11]。研究表明肌少症是 MAFLD 严重肝纤维化的独立危险因素[12]。杨广智等学者发现 CCR 联合年龄、性别和 BMI 后，与单纯年龄相比可显著提高对肌肉脂肪化的预测能力[13]。一项研究通过评估骨骼肌质量和握力，发现 CCR 与 MAFLD 的肌肉质量和力量相关，与肝脂肪变性无关[14]。另一项研究发现低 CCR 对中度至重度脂肪变性、显著肝纤维化这两种情况有良好预测能力[15]。综上，CCR 与 MAFLD 的相关性及预测价值研究结果存在差异性，还有待进一步研究。

4. CCR 与糖尿病及其相关疾病

4.1 CCR 与糖尿病

2 型糖尿病（type 2 diabetes mellitus，T2DM）是在胰岛素抵抗和代谢综合征的背景下，出现非自身免疫性进行性的β细胞胰岛素分泌不足。[16]。Osaka 等学者发现 CCR 与糖尿病患者肌肉减少症风险增加相关，CCR 识别肌肉减少症的最佳 AUC 曲线截断点为 0.9，敏感度较高[7]。邱山虎等学者发现表明标准化 CCR 与中老年人糖尿病的患病风险成反比，与超重或肥胖和高标准化 CCR 的参与者相比，体重正常和高标准化 CCR 的参与者患糖尿病的风险显着降低。胰岛素抵抗和炎症似乎是解释这一结果的关键介质，它们的中介效应分别为 93.1% 和 22.0%[17]。近年，夏远等学者发现 CCR 与多项糖尿病相关指标呈正相关，校正了年龄、BMI、病程等因素后相关性仍存在。然而该研究并未发现 CCR 与胰岛素抵抗指数相关，考虑此次研究中多数病人病程超过十年，长病程中胰岛细胞的不断衰竭造成胰岛素分泌绝对不足，此时胰岛素抵抗指数不能很好的代表胰岛素[18]。目前对于 CCR 与糖尿病的研究较少，需要更多的研究来明确二者的联系与发生机制。

4.2 CCR 与糖尿病肾损害

魏颖慧等学者发现，糖尿病伴肾病患者平均 CCR 水平低于糖尿病非肾病患者，在 T2DM 人群中，CCR 与年龄、病程、糖化血红蛋白、尿白蛋白/肌酐比值（ACR）呈显著负相关；CCR 低值是 T2DM 患者发生白蛋白尿的危险因素，CCR 有望成为糖尿病伴肾病患者个性化风险评估的指标[19]。糖尿病肾损伤的发病机

通讯作者：牛晓珊 Email: 470097414@qq.com
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2020D01C089）

bmr.202501.00048V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202501.00048
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

制包括氧化应激和活性氧自由基的产生从而导致 DNA 和蛋白质损伤，这些均导致 IGF-1 水平降低。已有研究表明，肌肉功能的损伤同样伴随着 IGF-1 水平的降低[20]。另一方面，由于糖尿病肾损伤与肌肉中有毒代谢物的积累有关，因此导致肌肉质量和蛋白质结构的缺陷，导致肌肉功能下降。综上，糖尿病肾损伤与肌肉质量减少相互作用，慢性肾脏疾病可以加速肌肉质量减少的发生，肌肉质量减少也会对肾脏疾病的预后产生不良的影响。

5. CCR 与高血压及相关疾病

5.1 CCR 与高血压

杨洋等学者探讨高血压与 CCR/腰围（WC）之间的关联。发现该比值与 OR 成反比，表明 CCR/WC 比值对高血压有保护作用，特别是当 CCR/WC 比值超过 0.66 时，这一点通过纵向分析得到了进一步的证实[21]。几种潜在的机制解释了 CCR/WC 与高血压之间的关联。首先，SCr 和 CysC 独立作为肾脏健康的标志物。CCR 利用这两个标志物，产生更稳定和可靠的肾小球滤过率（GFR）指标，从而提高肾功能评估的准确性。CCR 水平升高可能表明 GFR 增加，其在维持体液平衡和调节血压方面起着关键作用，增强 GFR 可促进钠和废物的有效排泄，从而有助于预防容量超负荷—这是导致高血压发展的关键因素，从而降低患高血压的风险。肌肉组织是身体新陈代谢的关键组成部分，CCR/WC 间接反映肌肉质量。相对较高的 CCR/WC 比值可能表明肌肉质量增加，这对葡萄糖代谢和胰岛素敏感性至关重要。因此，CCR/WC 比值升高的个体可能更有能力维持正常代谢，从而降低患高血压的风险。

5.2 CCR 与高血压肾损害

寇天等学者比较 UACR、SCr、CysC 单独检测与 UACR 联合 CysC 诊断老年高血压患者早期肾损害的价值，发现老年高血压患者 UACR、CysC 水平均显著升高，但 SCr 仅在高血压晚期阶段才会表现出显著升高，且 UACR、CysC 水平与血压成正比，UACR 联合 CysC 可提高老年高血压患者早期肾损害诊断效能[22]。王献春等学者也指出，当 GFR 降低到正常值的一半时，此时血清肌酐才会增高，但若肾功能受损较轻，血清肌酐变化不明显，但此时 CysC 变化较明显[23]。目前缺乏 CCR 与高血压肾损害的相关研究。

6. CCR 与肥胖

肥胖是一种慢性疾病，在世界范围内患病率迅速上升，肥胖可以是外源性或内源性肥胖，后者是多因素的，肥胖可能通过系统性动脉高血压或糖尿病的发展影响肾脏，或直接通过脂肪组织在肾脏中的异位积累而影响肾脏。由于肥胖是一种与身体成分改变相关的临床状况，因此肌酐可能不是肥胖个体测量 GFR 的理想生物标志物[24]。使用基于 CysC 浓度的 Le Bricon 公式计算的 GFR 显著低于根据肌酐浓度计算的 GFR，并且与白蛋白尿的相关性更密切。仅依靠肌酐浓度来估计 GFR 会导致低估肥胖患者的肾功能不全[25]。内脏肥胖与四肢肌肉损失相关。肥胖的慢性炎症可能导致全身萎缩和在恶病质和完全肌肉减少症中观察到的消瘦。Khalil 等学者发现相同 BMI 下，肌肉减少性肥胖的受试者与肥胖且没有肌肉减少症的个体具有不同的身体成分参数。logistic 模型结果表明，CCR 的使用不应该准确地用于肌肉减少性肥胖的受试者，需要进一步和具体的研究来确定可能应用于肌肉减少性肥胖患者的有用生物标志物[26]。

7. CCR 与冠心病

通讯作者：牛晓珊 Email: 470097414@qq.com
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2020D01C089）

bmr.202501.00048V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202501.00048
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

刘田田等学者发现 CCR 是老年冠心病合并肌少症的危险因素；当 CCR<0.7 时，提示老年冠心病有合并肌少症的可能[27]。胡根生等学者发现冠状动脉病变多支病变组 CCR 显著低于单支病变组和双支病变组，重度狭窄组 CCR 显著低于轻度狭窄组和中度狭窄组，表明 CCR 与患者冠状动脉病变严重程度呈显著负相关[28]。当 CCR 升高时，可以有针对性地行双能 X 线骨密度、CT 或 MRI 等检查明确诊断，能够早期发现合并有肌少症的老年冠心病患者，通过进行有效的干预治疗，例如阻抗运动、平衡运动以及营养摄入等治疗手段，可以提高老年冠心病患者的生活质量，降低心血管不良事件发生的风险。

## 8. CCR 与骨质疏松和骨折

### 8.1 CCR 与骨质疏松

一项研究的 Pearson 相关分析显示，CCR 与腰椎（LS）、股骨颈（FN）和全髋关节（TH）的 骨密度显著呈正相关，逐步线性回归的结果表明，CCR 是三个位点 BMD 的唯一生化预测因子，因此 CCR 可能是骨质疏松症的重要标志物[29]。骨质疏松症和肌少症之间的关系在骨骼-肌肉亚基的背景下是合理的[30]。肌肉与两者之间的串扰归纳为机械通讯和生化通讯两大方面，机械通讯已得到详细研究，并在胚胎模式化、出生后异速生长以及成年生活与衰老的稳态关系中起关键作用[31]。肌肉和骨骼均可视为分泌或内分泌器官。肌肉分泌的肌因子可以调节骨矿物质含量，如白介素-15、白介素-8 和鸢尾素[32]。另一方面，骨骼释放的因子包括胰岛素样生长因-1、成纤维细胞生长因子-23 和骨钙素，可以介导肌生成和肌肉功能。因此，作为肌肉减少症的标志物，CCR 也可以预测骨密度。

### 8.2 CCR 与骨折

近期一项研究发现 CCR 可能是骨质疏松性骨折的预测标志物，它可以作为骨质疏松性骨折风险筛查的工具[33]。Komorita 等人发现，与绝经后女性相比，男性的平均 CCR 值更高，CCR 高的男性在钙摄入量、糖化血红蛋白水平和胰岛素治疗率方面表现出显着降低。相比之下，CCR 高的绝经后女性平均 BMI 较低，脆性骨折的发生率较低，值得注意的是，即使在调整了 BMI 和血糖水平后，CCR 仍然与骨折密切相关[34]。

## 9. 结语

CCR 作为可靠的肌肉质量减少标志物，与多种代谢相关性疾病、冠心病、高血压存在相关性，CCR 也能间接反映患者肾功能情况。CCR 是一种既便捷又经济的指标，在目前代谢相关性疾病、心血管系统疾病高发的情况下，定期对人群 CCR 进行检查，对于患者疾病的早期发现、筛查及诊断等具有重要意义。

参考文献：

【1】徐春林，李曹，葆强，等.胆囊结石合并非酒精性脂肪肝病与代谢综合征的关系研究[J]. 蚌埠医学院学报；2023,48(7):929-931.

【2】陈奕馨,纪,张艳,等 代谢组学在老年肌少症中的应用研究进展[J]. 老年医学与保健 ；2024,30(3):869-872.

【3】马思蕙,张, 陈琳,等 血清肌酐与胱抑素C比值与肌少症的相关性[J].中华老年医学杂志;2023,42(9):1083-1088.

【4】黄乙欢,王继生,张润峰,等.肌肉减少症与胰岛素抵抗相关性研究[J].四川生理科学杂志,2019,41(04):269-271+286.

通讯作者：牛晓珊 Email: 470097414@qq.com
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2020D01C089）

bmr.202501.00048V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202501.00048
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

【5】尹子迅.血清肌酐/胱抑素C比值在慢性淋巴细胞白血病中的预后意义[D].山东大学,2023.DOI:10.27272/d.cnki.gshdu.2023.006555.

【6】景世保,邓，姚铸玲,等.南京地区≥60 岁老年人群 4 种代谢综合征诊断标准适用性比较[J].江苏预防医学；2024,35(2):165-167,194.

【7】Osaka T, Hamaguchi M, Hashimoto Y, Ushigome E, Tanaka M, Yamazaki M, et al. Decreased the creatinine to cystatin C ratio is a surrogate marker of sarcopenia in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2018; 139:52-58.

【8】Chen, JH, Chen, JY, Chen, YC, et al. Sex difference in the association between creatinine-to-cystatin C ratio and metabolic syndrome among Chinese adults[J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2024; 15 Front Endocrinol (Lausanne).

【9】张文辉,冯振通,谢鹏达.胱抑素C、血肌酐、UACR、尿素氮水平联合检测在代谢综合征早期肾功能损伤中的诊断价值[J].中国民康医学,2024,36(08):122-124.

【10】Kim, G, Lee, SE, Lee, YB, et al. Relationship Between Relative Skeletal Muscle Mass and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 7-Year Longitudinal Study[J]. HEPATOLOGY. 2018; 68 HEPATOLOGY.

【11】杨伟,王洁妤.老年糖尿病患者合并肌肉减少症发病机制及治疗研究进展[J].疑难病杂志,2024,23(09):1131-1135.

【12】Koo, BK, Kim, D, Joo, SK, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis.[J] J HEPATOL. 2017; 66 J HEPATOL.

【13】杨广智.肌酐/胱抑素C比值对超重 2 型糖尿病患者肌肉脂肪化的预测能力分析[D].济宁医学院,2024.

【14】Mikami K, Endo T, Sawada N, Igarashi G, Kimura M, Hasegawa T, et al. Association of serum creatinine-to-cystatin C ratio with skeletal muscle mass and strength in nonalcoholic fatty liver disease in the Iwaki Health Promotion Project[J]. Journal of clinical biochemistry and nutrition 2022; 70(3):273-282.

【15】Li S, Lu J, Gu G, Bai W, Ye Y, Bao Y, et al. Serum Creatinine-to-Cystatin C Ratio in the Progression Monitoring of Non-alcoholic Fatty Liver Disease[J]. Frontiers in physiology 2021; 12(null):664100.

【16】 Kosmalski M,Ziółkowska S,Czarny P,et al.The coexistence of nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus [J].J Clin Med,2022,11(5):1375.DOI:10.3390/jcm11051375.

【17】Qiu S, Cai, X, Xie, B, et al. Normalized Creatinine-to-Cystatin C Ratio and Risk of Diabetes in Middle-Aged and Older Adults: *The China Health and Retirement Longitudinal Study*[J].DIABETES METAB J. 2022; 46 DIABETES METAB J.

【18】夏运,张光第.老年女性 2 型糖尿病病人血清肌酐/胱抑素C比值与胰岛B细胞功能的相关性研究[J].实用老年医学,2023,37(06):607-611.

【19】魏颖慧.血肌酐与胱抑素C比值在 2 型糖尿病伴肾病中的临床意义[D].中国医科大学,2023.DOI:10.27652/d.cnki.gzyku.2023.001407.

【20】Çeliker M, Selçuk MY, Olt S. Sarcopenia in diabetic nephropathy: a cross-sectional study [J]. *Rom J Intern Med.* 2018;56(2):102-108.

【21】Yang, Y, Sun, Q, Ma, S, et al. Association of serum creatinine to cystatin C to waist circumference ratios and hypertension: evidence from China health and retirement

通讯作者：牛晓珊 Email: 470097414@qq.com
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2020D01C089）

bmr.202501.00048V1

http://www.biomedrxiv.org.cn/article/doi/bmr.202501.00048
此预印本（未经同行评审）的作者拥有该文稿的版权，biomedRxiv拥有永久保存权。任何人未经允许不得重复使用。

longitudinal study[J]. Front Endocrinol (Lausanne). 2024; 15 1375232.
【22】寇天,郝振伟,陈曦.尿微量白蛋白/肌酐比值、血清肌酐和血清胱抑素C对老年高血压患者早期肾损害的诊断价值研究[J].医学信息,2023,36(02):103-106.
【23】王献春,郜梦娇,赵鑫.尿微量白蛋白/尿肌酐、血清胱抑素C、血清β2-微球蛋白在高血压肾病早期诊断中的价值[J].临床研究,2024,32(04):124-127.
【24】Koch, VH. Obesity Facts and Their Influence on Renal Function Across the Life Span[J]. Front Med (Lausanne). 2021; 8 Front Med (Lausanne). doi: 10.3389/fmed.2021.704409
【25】Mysliwiec, P, Jasiewicz, P, Hady, HR, et al. Creatinine or cystatin C - which is a better index of renal function in morbid obesity? [J].ADV MED SCI-POLAND. 2013; 58 ADV MED SCI-POLAND.
【26】Khalil, M, Di Ciaula, A, Jaber, N, et al. Multidimensional Assessment of Sarcopenia and Sarcopenic Obesity in Geriatric Patients: Creatinine/Cystatin C Ratio Performs Better than Sarcopenia Index[J]. Metabolites. 2024; 14 Metabolites.
【27】刘田田,王静,赵娜,等.老年冠心病合并肌少症与血清肌酐及胱抑素C 比值的相关性研究[J].内蒙古医学杂志,2022,54(05):525-529+536.
【28】胡根生,胡立涛,谢伟,等.肌酐和胱抑素C比值及单核细胞和高密度脂蛋白胆固醇比值与高血压合并冠心病的关系[J].中华老年心脑血管病杂志,2024,26(09):1012-1015.
【29】Gao, T, Liu, F, Ban, B, et al. Association between the ratio of serum creatinine to cystatin C and bone mineral density in Chinese older adults patients with type 2 diabetes mellitus. Front Nutr. 2022; 9 Front Nutr. doi: 10.3389/fnut.2022.1035853
【30】Martone AM, Marzetti E, Calvani R, Picca A, Tosato M, Santoro L, et al. Exercise and protein intake: a synergistic approach against Sarcopenia. *Biomed Res. Int.* (2017) 2017:2672435.
【31】Brotto M, Bonewald L. Bone and muscle: interactions beyond mechanical. *Bone.* (2015) 80:109–14.
【32】Quinn LS, Anderson BG, Strait-Bodey L, Stroud AM, Argilés JM. Oversecretion of interleukin-15 from skeletal muscle reduces adiposity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* (2009) 296:E191–202.
【33】Yoshii, I, Sawada, N, Chijiwa, T. Clinical significance of serum cystatin C-to-creatinine ratio as a surrogate marker for incident osteoporotic fracture predictions. J Gen Fam Med. 2023; 24 J Gen Fam Med. doi: 10.1002/jgf2.618
【34】Komorita Y, Iwase M, Fujii H, et al. The serum creatinine to cystatin C ratio predicts bone fracture in patients with type 2 diabetes: The Fukuoka Diabetes Registry[J]. Diabetes Res Clin Pract. 2018;146:202-210.

bmr.202501.00048V1

通讯作者：牛晓珊 Email: 470097414@qq.com
基金项目：新疆维吾尔自治区自然科学基金（2020D01C089）