

生物学标志物在脓毒症肾损伤中的诊断价值

贾洪艳 李家瑞

【摘要】目的 评价血清半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C (cystatin C, Cys C), 血清中性粒细胞胶原酶相关脂质运载蛋白 (sNGAL)、尿肾损伤因子-1 (uKIM-1)、尿白细胞介素-18 (uIL-18) 对脓毒症急性肾损伤的诊断作用。**方法** 2012 年 8 月至 2013 年 3 月入住天津医院 ICU 时间 ≥ 24 h 的 62 例成年脓症患者, 根据 RIFLE 标准将患者分为急性肾损伤组和非急性肾损伤组, 其中急性肾损伤组患者 39 例, 非急性肾损伤组患者 23 例。测定入组患者即刻的 Cys C、sNGAL、uIL-18、uKIM-1, 比较上述生物标志物的组间差异, 评价生物标志物在脓毒症急性肾损伤的诊断作用。**结果** 急性肾损伤组 CysC (2.27 ± 0.93) $\mu\text{g/L}$ 、sNGAL (275.04 ± 79.37) $\mu\text{g/L}$ 、uKIM-1 (2.52 ± 1.06) $\mu\text{g/L}$ 显著高于非急性肾损伤组 CysC (1.19 ± 0.77) $\mu\text{g/L}$ 、sNGAL (137.51 ± 99.33) $\mu\text{g/L}$ 、uKIM-1 (1.27 ± 0.62) $\mu\text{g/L}$, $P < 0.05$, 而急性肾损伤在 uIL-18 (374.87 ± 70.23) ng/L 与非急性肾损伤组 uIL-18 (354.09 ± 66.42) ng/L , 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。经过计算 CysC、sNGAL、uKIM-1 诊断急性肾损伤曲线下面积分别为 0.84 (90% CI: 0.74 ~ 0.95)、0.90 (90% CI: 0.79 ~ 1.00)、0.87 (90% CI: 0.78 ~ 0.96)。**结论** CysC、sNGAL、uKIM-1 可能成为脓毒症急性肾损伤的生物学标志物。

【关键词】 急性肾损伤; 脓毒症; 半胱氨酸蛋白酶抑制蛋白 C; 中性粒细胞胶原酶相关脂质运载蛋白; 肾损伤因子-1; 白细胞介素-18; 曲线下面积

Assessment and appraisal of biomarkers in patients with septic kidney injury Jia Hongyan, Li Jiarui. Intensive Care Unit of Tianjin Hospital of Tianjin, Tianjin 300211, China

【Abstract】Objective To determine the diagnostic significance of serum Cystatin C (Cys C), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (sNGAL), urinary kidney injury molecule1 (uKIM-1) and urinary interleukin-18 (uIL-18) in patients with septic acute renal injury. **Methods** A total of 62 adult patients with sepsis admitted to the Intensive Care Unit over 24 hours in the Tianjin Hospital between August 2012 and March 2013 were divided into acute renal injury group ($n=39$) and non-acute renal injury group ($n=23$) according RIFLE diagnostic criteria. Measurements of Cys C, sNGAL, uKIM-1 and uIL-18 were performed. The diagnostic values of the biomarkers were assessed by comparing their levels between the patients of different groups. **Results** The levels of Cys C (2.27 ± 0.93) $\mu\text{g/L}$, sNGAL (275.04 ± 79.37) $\mu\text{g/L}$, uKIM-1 (2.52 ± 1.06) $\mu\text{g/L}$ in acute renal injury group were higher than Cys C (1.19 ± 0.77) $\mu\text{g/L}$, sNGAL (137.51 ± 99.33) $\mu\text{g/L}$, uKIM-1 (1.27 ± 0.62) $\mu\text{g/L}$ in non-acute renal injury group ($P < 0.05$). There was no significant difference in uIL-18 between the acute renal injury group (374.87 ± 70.23) ng/L and the non-acute renal injury group (354.09 ± 66.42) ng/L ($P > 0.05$). The area under ROC curve for diagnostic values of serum Cystatin C, sNGAL and uKIM-1 in acute renal injury were 0.84 (0.74 - 0.95), 0.90 (0.79 - 1.00), 0.87 (0.78 - 0.96). **Conclusions** Cys C, sNGAL and UKIM-1 might be valid as diagnostic biomarkers of septic acute renal injury.

【Key words】 Acute renal injury; Sepsis; Cystatin C; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Kidney injury molecule-1; Interleukin-18; Area under curve

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 在 ICU 的发病率报道高达 15.7% ~ 67% [1-2], 需要肾脏替代治疗的 AKI 患者病死率达 41.8% ~ 60.3% 不等 [3-4], 严重影响患者的生存率及生活质量。脓毒症是引起 AKI 的常见病因, 如何早期诊断脓毒症患者 AKI 发生, 改善脓症患者预后成为目前医学研究领域关注的热点。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2012 年 8 月至 2013 年 3 月入住天津医院 ICU 且入住时间 ≥ 24 h 的脓症患者。

1.2 分组

按照急性肾衰竭的 RIFLE 诊断标准将以上患者分为急性肾损伤组和非急性肾损伤组。根据血肌酐上升、尿量减少的程度分为 I 期、II 期和 III 期, 即分别为 A1、A2、A3 组。排除其他疾病引起的急性肾功能不全患者如炎性肾病、造影剂应用后、心肺复苏后、肝功能衰竭、心源性休克及住院前已经接受肾脏替代治疗的患者。

1.3 观察指标

记录患者年龄、性别、体质量, 伴随疾病信

息, 24 h 尿量, 测定入组时血肌酐、CysC、sNGAL、uKIM-1、uIL-18, 入组 24 h 后和 48 h 后的血肌酐。

1.4 统计学方法

应用 SPSS 13.0 软件进行统计分析。正态分布计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验; 多组间差异比较采用 One-way ANOVA, 多个变量间的两两比较采用 LSD 检验, 并计算 CysC、sNGAL、uKIM-1 的曲线下面积及 95% 的可信区间。

2 结果

2.1 患者基本情况

共入选脓症患者 62 例, 39 例诊断 AKI, AKI 1 期 14 例 (35.9%), AKI 2 期 12 例 (30.8%), AKI 3 期 13 例 (33.3%)。非 AKI 患者 23 例。生物学标志物水平 AKI 组 CysC、sNGAL、uKIM-1 显著高于非 AKI 组 ($P < 0.05$), 而 uIL-18 在两组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (表 1)。将 AKI 组按 AKIN 分期分为 3 组, 发现 CysC、sNGAL、uKIM-1 质量浓度随肾损伤程度加重而升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 AKI 组与非 AKI 组生物标志物浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of the concentration of Cys C, NGAL, uKIM-1 and uIL-18 between AKI patients and non-AKI patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	CysC (μg/L)	sNGAL (μg/L)	uKIM-1 (μg/L)	uIL-18 (ng/L)
急性肾损伤组	2.27 ± 0.93 ^a	275.04 ± 79.37 ^a	2.52 ± 1.06 ^a	374.87 ± 70.23
非急性肾损伤组	1.19 ± 0.77	137.51 ± 99.33	1.27 ± 0.62	354.09 ± 66.42
<i>t</i> 值	4.696	5.998	5.149	1.148
<i>P</i> 值	0.007	0.010	0.001	0.256

注: 急性肾损伤组与非急性肾损伤组相比较, ^a $P < 0.05$

表 2 AKI 组不同分期生物标志物浓度比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of the concentration of Cys C, NGAL, uKIM-1 and uIL-18 among the three periods in AKI patients ($\bar{x} \pm s$)

组别	CysC (μg/L)	sNGAL (μg/L)	uKIM-1 (μg/L)	uIL-18 (ng/L)
A1 组	1.27 ± 0.22 ^b	211.30 ± 47.53 ^a	1.37 ± 0.21 ^a	374.17 ± 69.38
A2 组	2.34 ± 0.30 ^a	266.61 ± 51.19 ^b	2.68 ± 0.58 ^b	381.16 ± 90.81
A3 组	3.28 ± 0.57	351.48 ± 62.93	3.62 ± 0.58	369.82 ± 52.73
<i>F</i> 值	89.12	22.76	74.84	0.08
<i>P</i> 值	0.001	0.003	0.008	0.925

注: A1 组与 A2、A3 组比较, ^a $P < 0.05$; A2 与 A3 组比较, ^b $P < 0.05$

2.2 ROC 曲线

CysC 曲线下面积 0.84 (95% CI: 0.74 ~ 0.95), sNGAL 曲线下面积 0.90 (95% CI: 0.79 ~

1.00), uKIM 曲线下面积 0.87 (95% CI: 0.78 ~ 0.96), sNGAL 的曲线下面积最大, 对早期 AKI 的诊断具有重要价值, 见表 3 和图 1。

表 3 生物标志物诊断 AKI 的曲线下面积及 95% 置信区间值

Table 3 Comparison of the area under curve (AUC) for diagnostic accuracies of serum Cystatin C, NGAL and UKIM-1

指标	AUC 面积	95% 置信区间
CysC	0.846	0.74 ~ 0.95
SNGAL	0.899	0.79 ~ 1.00
KIM-1	0.872	0.78 ~ 0.96

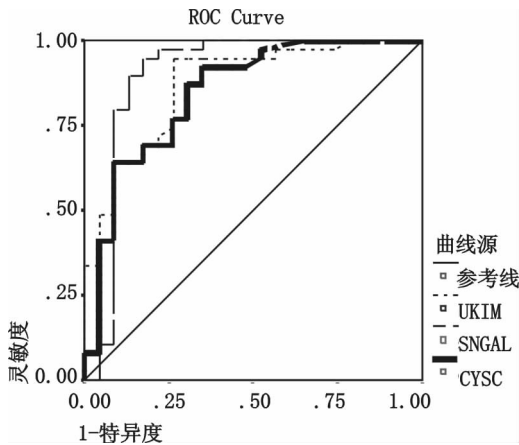


图 1 血清 Cystatin C、NGAL 及 uKIM-1 的 ROC 曲线图

Fig 1 Comparison of receiver operating characteristics (ROC) plots for diagnostic accuracies of serum Cystatin C, NGAL and UKIM-1

3 讨论

长期以来,血肌酐和尿素氮水平一直是临床应用最广泛的肾功能评价指标,由于肾脏有强大的储备能力,只有当肌酐清除率(creatinine clearance rate, GFR)下降到正常的 50% 以下时,血肌酐和尿素氮水平才出现升高。因此,采用以肌酐、尿量为指标的 RIFLE 或 AKIN^[5-6] 标准,不能反映早期肾损伤^[7-9]。同时血肌酐和尿素氮容易受到其他因素的影响^[10]。近年来研究发现, CysC、sNGAL、uKIM-1、IL-18 等,在 AKI 患者中显著升高,并具有高敏感度和特异度。脓毒症是 AKI 的重要诱因,相关生物学标志物在脓毒症相关性 AKI 的改变及特异性,是课题所要进行的研究。

CysC 是一种低相对分子质量蛋白质,在人体组织中表达稳定,不受年龄、性别等因素的影响,肾脏是清除循环中 CysC 的唯一器官,因此是能够敏感反映早期肾脏功能的指标^[11]。王军宇和李春盛^[12]发现脓症患者 CysC 阳性检出明显高于非脓毒症组患者,鉴于上述 CysC 的特性,当炎症导致肾功能损害出现肾小球滤过率减低时,血清 CysC 排出减少,浓度增加,从而可以将 CysC 作为 AKI

的早期诊断标志物。

动物模型试验^[13]和临床研究^[14]均发现血清 CysC 比肌酐、尿素能更早反映肾脏的破坏,是一个良好的且准确的反映肾功能的指标。Murty 等^[15]也肯定血清 CysC 在早期诊断肾功能损伤中作用。

NGAL 是一种急性期反应蛋白,体内外研究均发现,肾近曲小管细胞在损伤后可高度表达 NGAL,而且体内注射重组的 NGAL 可减轻小鼠肾脏缺血再灌注所引起的肾小管损伤^[16]。也有研究发现在慢性肾脏病时,NGAL 的水平也明显升高,推测其可能与慢性肾脏病患者长期处于微炎症状态有关^[17]。KIM-1 是肾脏近曲小管上皮细胞的一种跨膜糖蛋白,在脓症患者所致 AKI 的诊断中有很好的敏感性^[18],并且在动物实验中证实随着肾损伤的加重, KIM-1 的表达具有时间依赖性^[19]。本研究中可以看出,全身感染导致急性肾损伤患者 Cys C、sNGAL、uKIM-1 水平显著高于非 AKI 患者,差异具有统计学意义。AKI 患者 CysC、sNGAL 及 uKIM 曲线下面积分别为 0.84 (95% CI: 0.74 ~ 0.95), 0.90 (95% CI: 0.79 ~ 1.00), 0.87 (95% CI: 0.78 ~ 0.96), 表明 AKI 组患者 Cys C、sNGAL、uKIM-1 明显区别于非 AKI 组,对早期发现感染相关性急性肾损伤具有较高的诊断价值,这与前述其他作者的研究结果一致。

对于 IL-18 在感染相关性 AKI 的诊断作用观点不一,王会苗和李绍梅^[20]研究发现 IL-18 对于 AKI 诊断作用好,而蒋波等^[21]的研究结论则相反。本研究发现脓症患者发生 AKI 与未发生 AKI 患者的 IL-18 水平差异无统计学意义,考虑可能与研究课题所选取的对象不同有关。IL-18 在不同病因导致的 AKI 的诊断中的价值需要进一步研究。

综上所述,血清 Cys C、NGAL 及尿 KIM-1,能准确反映肾小球滤过功能损害的程度。对脓毒症早期肾小管功能受损的诊断和临床肾脏功能受损情况的评估提供了更敏感、可靠的指标,但由于本研究是单中心研究病例仅限于脓症患者,样本量较小,且未涉及其他病因导致的 AKI 患者,所以存在一定的局限性。未来对于生物学标志物在各种病因导致的 AKI 的诊断作用及价值,本基金项目将进行进一步深入研究,并以应用于临床为目标。

参考文献

[1] He F, Zhang J, Lu ZQ, et al. Risk factors and outcomes of acute

- kidney injury after intracoronary stent implantation [J]. *World J Emerg Med*, 2012, 3 (3): 197-201.
- [2] 文涛, 罗琰琨, 刘高红, 等. 急性肾损伤合并消化道出血危险因素分析 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22 (2): 176-179.
- [3] 何新飙, 赵伟, 严素英. 持续性肾脏替代治疗在脓毒症诱发多器官功能失常综合征患者中的应用价值 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2011, 20 (6): 600-603.
- [4] Shi HP, Xu DM, Wang GE. Prognostic indicators of patients with acute kidney injury in intensive care unit [J]. *World J Emerg Med*, 2010, 1 (3): 209-211.
- [5] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (4): R204-R212.
- [6] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network; report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (2): R31-39.
- [7] Goh CY, Vizzi G, De Cal M, et al. Cardiorenal syndrome: a complex series of combined heart/kidney disorders [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 174 (10): 33-45.
- [8] Lassus J, Harjola VP. Cystatin-C: a step forward in assessing kidney function and cardiovascular risk [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17 (2): 251-261.
- [9] Lassus JP, Nieminen MS, Peuhkurinen K, et al. Markers of renal function and acute kidney injury in acute heart failure: definitions and impact on outcomes of the cardiorenal syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31 (22): 2791-2789.
- [10] Gotsman I, Zwas D, Planer D, et al. The significance of serum urea and renal function in patients with heart failure [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2010, 89 (4): 197-203.
- [11] Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors [J]. *Circulation*, 2009, 119 (4): 495-502.
- [12] 王军宇, 李春盛. 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在脓毒症的阳性率及预后意义 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2012, 21 (8): 858-862.
- [13] Song S, Meyer M, Turk TR, et al. Serum cystatin C in mouse models; a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24 (4): 1157-1161.
- [14] Li Q, Fang JF, Wang WP, et al. Cystatin C and serum creatinine in estimating acute kidney injury of shock patients [J]. *World J Emerg Med*, 2010, 1 (3): 185-189.
- [15] Murty MS, Sharma UK, Pandey VB, et al. Serum cystatin C as a marker of renal function in detection of early acute kidney injury [J]. *Indian J Nephrol*, 2013, 23 (3): 180-183.
- [16] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14 (10): 2534-2543.
- [17] 李占园, 黄文, 叶菡洋, 等. 维持性血液透析患者血清 NGAL 水平与微炎症的相关性 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22 (10): 2067-2069.
- [18] 刘永峰, 邵义明, 姚华国, 等. 脓毒症患者肾损伤程度与肾损伤分子 1 表达水平的相关性研究 [J]. *中国急救医学*, 2011, 31 (6): 507-509.
- [19] 石艳, 靳英丽, 王艳晶, 等. KIM-1 在 UUO 大鼠肾脏表达的研究 [J]. *中国实验诊断学*, 2010, 14 (10): 1545-1548.
- [20] 王会苗, 李绍梅. 原发性肾病综合征患者尿白介素-18 及肾损伤因子-1 的检测及其意义 [J]. *中国全科医学*, 2010, 13 (11): 3751-3753.
- [21] 蒋波, 姜利, 席修明. 不同生物学标志物诊断感染相关性急性肾损伤临床对照研究 [J]. *中国实用内科杂志*, 2012, 32 (6): 442-445.

(收稿日期: 2014-09-13)

(本文编辑: 何小军)