

· 临床研究 ·

尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合改善全球肾脏病预后国际组织标准对百草枯中毒肾损伤患者预后的评估

高珣 肖青勉 刘倩 孔繁拓 刘永建 王维展

河北医科大学附属哈励逊国际和平医院急诊科, 衡水 053000

通信作者: 王维展, Email: wangweiz888@163.com

【摘要】目的 探讨尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 联合改善全球肾脏病预后国际指南 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO) 制定的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 分级标准对急性百草枯中毒 (acute paraquat poisoning, APP) 患者合并 AKI 的预后评估价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 5 月至 2019 年 5 月入住河北医科大学哈励逊国际和平急诊科的出现 AKI 的 APP 患者 158 例, 患者入院后即收集尿液标本, 在入院时、入院后 12、24、48 h 检测尿 NGAL 浓度, 记录患者 KDIGO 分级、住院时间及患者 28 d 生存情况。根据 12 h 尿 NGAL 浓度是否正常将患者分成 12 h 尿 NGAL 正常组、12 h 尿 NGAL 增高组, 每组根据 KDIGO 标准再分为 1 级组、2 级组、3 级组三个亚组。分析尿 NGAL 浓度联合 KDIGO 分级与患者生存情况、住院时间的关系。**结果** 共 158 例入选的百草枯 AKI 患者中, 12 h 尿 NGAL 正常组 50 例, 其中 26 例死亡 (52%); 12 h 尿 NGAL 增高组 108 例, 其中 83 例 (76.9%) 死亡, 两组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Logistic 回归显示, 尿 NGAL、KDIGO 级别及服药量均为 APP 患者死亡的独立危险因素 (12 h 尿 NGAL: $OR=1.02$, 95% CI : 1.006 ~ 1.036; KDIGO 级别 $OR=3.69$, 95% CI : 2.279 ~ 5.984; 服药量: $OR=1.09$, 95% CI : 1.041 ~ 1.142)。**结论** 12 h 尿 NGAL 联合 KDIGO 分级标准是对 APP 合并 AKI 患者预后评估的有效方法, 可帮助临床对 APP 患者分层。12 h 尿 NGAL 增高合并高 KDIGO 分级的患者有更差的预后及更长的住院时间。

【关键词】急性百草枯中毒; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 改善全球肾脏病预后国际组织; 急性肾损伤分级标准; 急性肾损伤; 病情评估; 预后

基金项目: 河北省省级科技支撑计划项目 (162777109D)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.12.017

中重度急性百草枯中毒 (acute paraquat poisoning, APP) 患者可导致多脏器功能不全、急性呼吸窘迫综合征, 病死率达 70% 以上^[1-2], APP 对肾脏损害较为常见, 重者可迅速进展为肾功能衰竭, 需要肾脏替代治疗^[3]。文献报道百草枯主要引起肾小管上皮细胞缺血及直接毒性, 一旦发生肾功能损害直接影响预后^[4-5]。因此本研究对河北医科大学附属哈励逊国际和平医院 158 例 APP 患者进行回顾性分析, 探讨尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 检测联合改善全球肾脏病预后国际组织 (KDIGO)^[6] 分级方法对 APP 合并 AKI 患者预后价值的评估。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2015 年 5 月至 2019 年 5 月入住我院急诊

科 158 例合并 AKI 的 APP 患者。均符合国家职业卫生标准《职业性急性百草枯中毒的诊断 (GBZ2 46-2013)》^[7]。AKI 诊断采用 2012 年 KDIGO 制订的诊断标准^[6]。根据 12 h 尿 NGAL 浓度 (正常值 <100 ng/mL) 将患者分成 12 h 尿 NGAL 正常组 (50 例)、12 h 尿 NGAL 增高组 (108 例); 每组根据 KDIGO 标准分为 1 级、2 级、3 级六个亚组。排除标准: 合并其他药物中毒者, 年龄 <18 岁或 >80 岁, 既往有心、肺、肾疾患者, 住院 48 h 内死亡者。本研究经医院伦理委员会审核批准, 所有检测均获得患者或家属的知情同意。

1.2 观察方法

所有患者入院后都给予常规治疗, 均于入院 2 h 内采用中国珠海健帆生物科技股份有限公司生产的 JF-800A 型血液灌流机及 HA330 树脂血液灌流器进行床旁血液灌流

(HP)。所有入选 APP 患者记录入院后最高的 KDIGO 分级、住院时间、急性生理学和慢性健康状况 (APACHE II) 评分及患者 28 d 生存情况; 记录入院时、入院后 12 h、24 h、48 h 尿 NGAL 浓度, 由美国雅培公司生产制造的雅培 i2000 化学发光分析仪进行尿 NGAL 检测。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计学软件。正态分布的计量资料采用均数 ± 标准差 (Mean ± SD) 表示, 非正态分布的计量资料采用中位数 (四分位数) 表示, 组间比较采用方差分析; 计量资料比较应用 χ^2 检验和秩和检验。各亚组之间死亡风险比较采用二元 Logistic 回归分析。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较

两组患者年龄、性别、基础血肌酐值差异无统计学意义 (P > 0.05), 具有可比性; 住院病死率、服药剂量、APACHE II 评分、12 h 尿 NGAL 值、最高血肌酐值之间比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 1。

2.2 两组患者 KDIGO 分级与住院时间的关系

在正常组中, KDIGO 3 级住院时间延长, 与 1 级、2 级组住院时间比较差异有统计学意义 (P < 0.05)。增高组中 KDIGO 2 级组较 1 级组及正常组中的 1、2 级组住院时间延长, 而 3 级较 1 级住院时间明显缩短, 比较差异均有统计学意义 (P < 0.05)。两组住院天数变化趋势有差别 (F = 17.09, P = 0.003)。见表 2 及图 1。

2.3 不同危险因素预测死亡风险比较

将 12 h 尿 NGAL、KDIGO 级别及服药量作为独立危

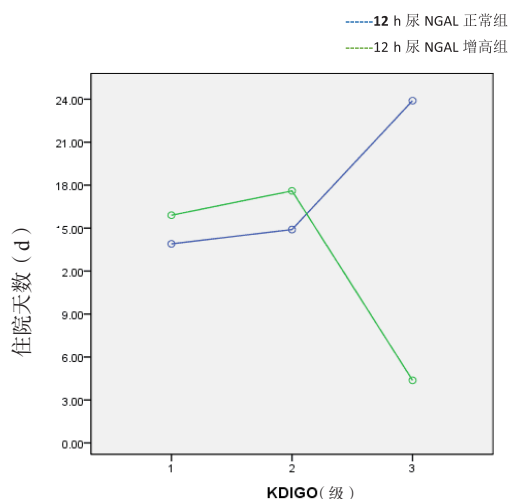


图 1 两组住院天数变化趋势

险因素研究对 APP 患者死亡风险的影响。建立 Logistic 回归模型后发现, 12 h 尿 NGAL 增高者相对于正常者死亡风险增加 (OR = 1.02, 95% CI: 1.006 ~ 1.036), 并且随着病程延长死亡风险也随之增高; KDIGO 级别的增长死亡风险增加 (OR = 3.69, 95% CI: 2.279 ~ 5.984); 服药量也是死亡的独立危险因素 (OR = 1.09, 95% CI: 1.041 ~ 1.142), 差异有统计学意义 (P < 0.05)。见表 3。

3 讨论

APP 的 AKI 发生率高达 50%^[8]。AKI 有多种诊断标准, KDIGO 标准综合了以往诊断标准的优点而被临床普遍采用。结合 APP 患者有明显肾脏毒性的特点, 本研究从入院时即开始密切监测尿量、血肌酐变化, 利用 KDIGO 分级标准尽早发现肾功能异常。但 50% 以上肾功能丧失后才能

表 1 两组患者临床资料的比较

参数	12 h 尿 NGAL 正常组 (n=50)	12 h 尿 NGAL 增高组 (n=108)	χ^2 值	P 值
年龄 (岁, mean ± SD)	38.77 ± 8.57	39.62 ± 7.14	0.46	0.92
男性 (例, %)	例数 (46.82)	例数 (45.65)	0.57	0.84
服药剂量 (mL)	33.46 ± 14.92	54.19 ± 15.31 ^a	10.9	0.01
住院病死率 (例, %)	(52.0)	(76.9) ^a	12.7	0.01
APACHE II 评分 (mean ± SD, 分)	8.2 ± 7.6	19.8 ± 6.4 ^a	12.5	0.01
12 h 尿 NGAL 值 (mean ± SD, ng/mL)	74.68 ± 17.50	17 253 ± 39.52 ^a	17.9	0.01
基础血肌酐值 (mean ± SD, μ mol/L)	58.9 ± 11.8	60.2 ± 10.5	0.62	0.85
最高血肌酐值 (mean ± SD, μ mol/L)	186.5 ± 78.2	298.6 ± 138.3 ^a	9.1	0.03

注: 12 h 尿 NGAL 增高组与正常组比较, ^aP < 0.05

表 2 两组患者 KDIGO 分级与住院时间的关系

参数	12 h 尿 NGAL 正常组 KDIGO 分级 (n=50)			12 h 尿 NGAL 增高组 KDIGO 分级 (n=108)		
	1 级 (n=28)	2 级 (n=12)	3 级 (n=10)	1 级 (n=21)	2 级 (n=31)	3 级 (n=56)
住院时间 [d, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	14.2 (10.0 ~ 17.2)	15.9 (11.5 ~ 18.7)	26.7 (15.2 ~ 32.9) ^a	15.6 (12.7 ~ 19.1)	22.1 (8.6 ~ 29.5) ^{bcd}	5.9 (2.8 ~ 7.7) ^{bcd}

注: 两组 KDIGO 分级各亚组患者住院时间有差别 (F = 316.49, P < 0.01), 两组住院时间有差别 (F = 280.50, P < 0.01); 正常 3 级组与增高 1 级组、2 级组比较, ^aP < 0.05; 增高 2 级组、3 级组与 1 级组、正常 1 级组、2 级组比较, ^bP < 0.05; 增高 2 级组、3 级组与正常 1 级组比较, ^cP < 0.05; 增高 2 级组、3 级组与正常 2 级组比较, ^dP < 0.05

表 3 不同危险因素预测死亡风险的 OR 值比较

危险因素	OR 值	95%CI	P 值
12 h 尿 NGAL	1.02	1.006 ~ 1.036	0.034
24 h 尿 NGAL	1.07	1.008 ~ 1.131	0.025
48 h 尿 NGAL	1.18	1.081 ~ 1.287	<0.01
KDIGO 分级	3.69	2.279 ~ 5.984	<0.01
服药量	1.09	1.041 ~ 1.142	<0.01

出现肌酐和尿量的改变^[8]。近年从 NGAL 与肾损伤具有密切的相关性,测定 NGAL 浓度对 AKI 的早期诊断将更加有利^[9]。它可以诱导肾小管间质中的中性粒细胞发生凋亡,避免肾脏组织受到炎细胞的侵害^[10]。正常情况下 NGAL 只以极低水平在组织中表达,当发生炎症或上皮细胞受到刺激,肾小管受损时才大量分泌。NGAL 诊断 AKI 的特异度为 99.5%、敏感度为 90%^[11],在 AKI 时较血肌酐提前 36~48 h 检测到^[12],是早期 AKI 诊断的新型标志物。

本研究纳入的 158 例患者中约 31.6% 的患者在中毒 12 h 尿 NGAL 是正常的,68.4% 的患者出现异常,而这些异常患者病死率达 76.9%,远高于正常组患者的 52%,直接损伤是 APP 患者发生 AKI 的主要原因。本实验组早期 NGAL 增高者的服药量为 (54.19 ± 15.31) mL, APACHE II 评分为 (19.8 ± 6.4) 分; NGAL 正常者的服药量为 (33.46 ± 14.92) mL, APACHE II 为 (8.2 ± 7.6) 分,可见肾脏损伤程度与服药量、APACHE II 评分存在相关性。在增高组中 KDIGO 2 级组较 1 级住院时间延长,而 3 级组较 1 级、2 级组住院时间明显缩短。3 级组住院时间最短考虑与患者病情过重较早死亡有关。尿 NGAL 正常组中的 3 级组及增高组中的 2 级组平均住院时间分别为 26.7 d、22.1 d,均明显高于其他各组,主要是这些患者需要较长时间的激素与血液净化治疗有关,这些信息利于临床医生对治疗预后的判断。

服药量、尿 NGAL 检测结合 KDIGO 分级方法可以对 APP 患者死亡风险提供预测。本研究提示,服药量使死亡风险增加 1.09 倍,12 h 尿 NGAL 增高者相对于正常者死亡风险增加 1.02 倍,24 h 时增加到 1.18 倍,随着 KDIGO 级别的增长死亡风险增加 3.69 倍。早期合并肾功能损害的患者是影响 APP 病死率的重要因素之一,随着肾功能逐渐恶化,死亡风险逐步递增。但本研究为回顾性分析,且样本量较少,结果可能存在偏差。

参 考 文 献

[1] 王维展,齐洪娜,肖青勉,等. 可溶性 CD14 亚型对急性百草枯中毒患者的病情评估及预后的影响[J]. 中华急诊

医学杂志,2016,25(9):1159-1165. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.09.013.

- [2] 王维展,齐洪娜,肖青勉,等. III 型前胶原肽在大黄为主中药组方序贯治疗百草枯中毒患者中的临床价值[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(11):1240-1246. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.11.004.
- [3] Gill N, Nally JV Jr, Fatica RA. Renal failure secondary to acute tubular necrosis: epidemiology, diagnosis, and management[J]. Chest, 2005, 128(4):2847-2863. DOI:10.1378/chest.128.4.2847.
- [4] Nath KA, Norby SM. Reactive oxygen species and acute renal failure[J]. Am J Med, 2000, 109(8):665-678. DOI:10.1016/s0002-9343(00)00612-4.
- [5] Van Vleet TR, Schnellmann RG. Toxic nephropathy: environmental chemicals[J]. Semin Nephrol, 2003, 23(5):500-508. DOI:10.1016/S0270-9295(03)00094-9.
- [6] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4):c179-c184. DOI:10.1159/000339789.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. GBZ246-2013 职业性急性百草枯中毒的诊断[S]. 北京:中国质检出版社,2013.
- [8] Xu JJ, Zhen JT, Tang L, et al. Intravenous injection of Xuebijing attenuates acute kidney injury in rats with paraquat intoxication[J]. World J Emerg Med,2017,8(1):61-64. DOI:10.5847/wjem.j.1920-8642.2017.01.011.
- [9] 赵新祥,郑宏伟,房师荣,等. 急性百草枯中毒患者血清 Scr、BUN、β2-MG、Cys-C 及尿 NGAL 水平变化[J]. 山东医药,2017,57(9):64-66. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2017.09.021
- [10] 姚于泓,陈慎仁,李恩民. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与肾脏疾病[J]. 实用医学杂志,2007,23(6):925-927. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2007.06.072.
- [11] 胡湘尘,张月. 尿 NGAL 和血清胱抑素 C 联合检测对急性肾小球肾炎早期肾损伤诊断价值分析[J]. 中外医学研究,2019,17(4):61-62. DOI:10.14033/j.cnki.cfmr.2019.04.029.
- [12] 尚跃丰,李家瑞,张继翔,等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症患者发生急性肾损伤的诊断研究[J]. 中华急诊医学杂志,2017,26(5):538-543. DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.05.011.

(收稿日期:2019-07-16)

(本文编辑:郑辛甜)