

· 论 著 ·

## NGAL、IL-18 及 KIM-1 在冠状动脉搭桥术后早期诊断急性肾损伤的意义\*

邹广美<sup>1,2</sup>, 牛永胜<sup>2</sup>, 王 慧<sup>3</sup>, 穆心苇<sup>2△</sup>

(1. 青岛大学附属烟台毓璜顶医院心内科 CCU, 山东烟台 264000; 2. 南京医科大学附属南京医院/南京市第一医院 ICU, 南京 210006; 3. 山东工商学院医院, 山东烟台 264005)

**摘要:**目的 研究中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)及白细胞介素-18(IL-18)在冠状动脉搭桥手术(CABG)后急性肾损伤(AKI)早期诊断的价值和意义。方法 选择 2011 年 9 月 11 日至 2012 年 11 月 5 日在南京市第一医院诊断为冠状动脉硬化性心脏病行 CABG 的患者 80 例, 根据 AKI 诊断标准, 所有入选的患者以发生 AKI 的病例定为 AKI 组, 未发生 AKI 的定为非 AKI 组。分别留取术前及术后 2、4、6、8、12、24 h 时间点的血液和尿液标本, 测定标本中血清肌酐, 血液及尿液中 KIM-1、NGAL 和 IL-18 水平。结果 80 例患者共有 13 例发生 AKI, AKI 组血清肌酐升高, 峰值出现在术后 12~48 h。AKI 组患者术后 4、6、8、12 h 尿、血 KIM-1, 术后大部分时间点尿、血 NGAL、IL-18 均高于非 AKI 组。ROC 曲线及 Logistic 回归分析示: 术后 2 h 血、尿 NGAL 及 IL-18, 术后 6 h 血、尿 KIM-1 是 CABG 术后 AKI 发生的独立有效预测指标。结论 CABG 术后 2 h 血液及尿液 NGAL、IL-18, 术后 6 h 血液及尿液 KIM-1 可作为 CABG 术后 AKI 早期诊断生物标志物; 2 h 时血液中 NGAL、IL-18 诊断价值比尿液中的 NGAL、IL-18 高, 6 h 时尿液中 KIM-1 的诊断价值比血液高。

**关键词:** 白细胞介素 18; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾损伤分子-1; 冠状动脉搭桥术; 急性肾损伤

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.33.004

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2013)33-3986-03

## The significance of NGAL, IL-18, KIM-1 in early diagnosis of acute kidney injury after coronary artery bypass graft surgery\*

Zou Guangmei<sup>1,2</sup>, Niu Yongsheng<sup>2</sup>, Wang Hui<sup>3</sup>, Mu Xinwei<sup>2△</sup>

(1. Department of Cardiology CCU, Yantai Yuhuang Top Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai, Shandong 264000, China; 2. Department of ICU, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University/the First Hospital of Nanjing, Nanjing, Jiangsu 210006, China; 3. Hospital of Shandong Institute of Business, Yantai, Shandong 264005, China)

**Abstract:** Objective To evaluate the hypothesis that neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL), kidney injury molecule-1(KIM-1) and Interleukin-18(IL-18) are early biomarker for acute kidney injury(AKI) in patients after coronary artery bypass graft surgery(CABG). Methods 80 patients were recruited during September 2011 to May 2012. The patients were divided into two groups according to the AKI criteria, patients developed postoperative AKI in AKI group; others did not postoperative developed AKI in non-AKI group. Before and 2, 4, 6, 8, 12, 24 h after the CABG surgery, the urine and serum sample were collected, serum creatinine, the urine and serum IL-18, NGAL, KIM-1 value were test by ELISA method. Results 13 of 80 cases (16.25%) developed postoperative AKI according to the AKI criteria, diagnosis with serum creatinine was only 12-48 h after cardiac surgery. Concentrations of NGAL, IL-18 in urine and serum at 2 h after CABG surgery, concentrations of KIM-1 in urine and serum at 6 h were the powerful independent predictors of AKI by logistic regression analysis and ROC curve. Conclusion IL-18 in urine and serum at 2 h after CABG surgery were the powerful independent predictors of AKI, and concentrations of KIM-1 in urine and serum at 6 h were the powerful independent predictors of AKI. Serum NGAL and IL-18 is better than urinary NGAL and IL-18 in diagnosis of AKI. Urinary KIM-1 was better than serum KIM-1 in diagnosis of AKI at 6 h.

**Key words:** interleukin-18; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; kidney injury molecule-1; coronary artery bypass graft surgery; acute kidney injury

冠状动脉搭桥手术(CABG)是治疗冠心病的重要方法, 但术后肾脏的并发症以及病死率较高, 急性肾损伤(AKI)的发生率为 1.4%~19.5%, 一旦发生肾衰竭, 病死率高达 15%~30%<sup>[1-4]</sup>。AKI 早期预测和诊断指标的滞后是急性肾衰竭病死率居高不下的一个重要原因。近年来对中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肾损伤分子-1(KIM-1)和白细胞介素-18(IL-18) 3 种生物标志物进行了深入研究, 为早期发现 AKI 提供了可能<sup>[5-7]</sup>。本研究中作者检测了术后各个时间点 3 种生物标志物的水平, 以对比 3 种生物标志物的峰值、特异度及灵敏度, 现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2011 年 9 月 11 日至 2012 年 11 月 5 日在南京市第一医院诊断为冠状动脉硬化性心脏病行 CABG 的

患者 80 例。排除标准: (1) 术前肾功能不全者; (2) 术前或研究期间使用过肾毒性药; (3) 术前生命体征不稳定者。本研究经南京市第一医院及南京医科大学医学伦理委员会批准, 所有患者均知情同意并签署知情同意书。

**1.2 AKI 的诊断标准** 根据 2005 年 AKI 的诊断标准: 肾功能突然的减退(在 48 h 内); 血肌酐升高绝对值大于 25 mmol/L(0.3 mg/dl); 或血肌酐较前升高大于 50%; 或尿量减少(尿量小于 0.5 mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 时间超过 6 h)<sup>[8]</sup>。

**1.3 病例处理及分组** 所有患者的手术医生为同一组人员。患者麻醉方式相同, 采用膜肺行体外循环 CABG。按 AKI 的诊断标准, 所有入选的患者以发生 AKI 的病例定为 AKI 组 (n=13), 未发生的定为非 AKI 组 (n=67)。AKI 组与非 AKI

\* 基金项目: 江苏省卫生厅科技资助项目(H201036); 南京市科技资助项目(YKK10091)。作者简介: 邹广美(1978~), 主治医师, 硕士, 主要从事心血管方向的研究。△ 通讯作者, E-mail: muxinwei1964@aliyun.com。

组之间的年龄、性别、术前尿素氮、肌酐及并发症比较差异无统计学意义。

**1.4 样本采集** 所有入选患者术前测血清肌酐及尿素氮,术后 2、4、6、8、12、24、48 h 复查。所有入选的患者均于术后 2、4、6、8、12、24 h 留取尿样及抽取血液,离心 5 min(3 500 r/min)后仔细收集上清液,放置在冰箱 -80 ℃ 备用,检测患者尿液及血液中 IL-18、KIM-1、NGAL 水平。

**1.5 试剂及仪器** 人 IL-18、KIM-1、NGAL ELISA 试剂购于武汉博士德生物科技有限公司。血液生化由南京市第一医院检验科完成,应用日本产 Olympus AU2700 全自动分析仪检测。

**1.6 统计学处理** 所得数据使用 SPSS19.0 软件进行统计学分析。计量资料数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较运用 *t* 检验或单因素方差分析;计数资料数据以百分率表示,组间比较运用  $\chi^2$  检验;运用 ROC 曲线及曲线下面积评价 IL-18、NGAL、KIM-1 对 AKI 的灵敏度及特异度;多因素分析采用 Logistic 回归分

析。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 两组患者手术前、后肌酐水平比较** 两组患者术前及术后 2、4、6、8 h 肌酐水平比较,差异无统计学意义 (*P* > 0.05),术后 12、24、48 h 的肌酐水平差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。AKI 组血清肌酐升高,峰值出现在术后 12~48 h。见表 1。

**2.2 两组术后 IL-18、KIM-1、NGAL 水平比较** 见表 2~7。

**2.3 ROC 曲线** 术后 2 h 血、尿 NGAL 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.924、0.904 (*P* < 0.05),IL-18 分别为 0.878、0.821 (*P* < 0.05)。术后 2 h 尿 KIM-1 AUC 为 0.667,术后 4 h 血 KIM-1 AUC 为 0.804。术后 6 h 血、尿 KIM-1 的 AUC 分别为 0.827、0.918 (*P* < 0.05)。

**2.4 CABG 术后 AKI 预测指标的回归分析** 通过 Logistic 回归分析发现:只有术后 2 h 血、尿 NGAL 及 IL-18,术后 6 h 血、尿 KIM-1 是 CABG 术后 AKI 发生的独立有效预测指标。

表 1 两组患者手术前、后肌酐水平比较(μmol/L)

组别	<i>n</i>	术前	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
AKI 组	13	80.30±25.83	94.53±29.23	86.30±35.83	94.35±26.45	97.33±24.75	129.19±27.88	125.97±35.60	115.05±33.83
非 AKI 组	67	79.69±17.47	85.87±16.79	77.83±19.63	88.46±17.43	83.34±19.54	81.49±21.11 <sup>a</sup>	78.21±18.07 <sup>a</sup>	74.39±16.14 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: *P* < 0.05,与 AKI 组比较。

表 2 两组患者术后尿 KIM-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/L)

组别	<i>n</i>	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
AKI 组	13	301.74±71.97	396.65±39.85	762.06±178.75	1 559.1±445.88	554.05±100.94	381.73±80.30
非 AKI 组	67	306.84±78.88	308.87±87.41 <sup>a</sup>	325.99±90.07 <sup>a</sup>	307.41±62.93 <sup>a</sup>	285.45±49.15 <sup>a</sup>	291.91±58.63 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: *P* < 0.05,与 AKI 组比较。

表 3 两组患者术后血 KIM-1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/L)

组别	<i>n</i>	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
AKI 组	13	23.11±7.94	87.87±15.24	59.35±13.27	60.18±13.45	138.05±42.81	15.64±4.13
非 AKI 组	67	19.26±6.91	16.34±4.32 <sup>a</sup>	13.57±5.71 <sup>a</sup>	19.73±16.58 <sup>a</sup>	14.54±2.88 <sup>a</sup>	15.05±4.35

<sup>a</sup>: *P* < 0.05,与 AKI 组比较。

表 4 两组患者术后尿 NGAL 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,μg/L)

组别	<i>n</i>	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
AKI 组	13	124.23±17.12	163.90±25.71	90.20±15.71	59.24±11.82	20.78±11.76	19.24±1.73
非 AKI 组	67	23.30±16.35 <sup>a</sup>	28.83±20.77 <sup>a</sup>	22.50±18.93 <sup>a</sup>	28.91±15.79 <sup>a</sup>	17.85±1.93	21.79±18.19

<sup>a</sup>: *P* < 0.05,与 AKI 组比较。

表 5 两组患者术后血 NGAL 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,μg/L)

组别	<i>n</i>	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
AKI 组	13	112.53±14.57	98.38±14.75	87.96±11.66	76.77±12.49	65.22±13.73	54.60±12.76
非 AKI 组	67	22.81±5.25 <sup>a</sup>	14.75±3.29 <sup>a</sup>	16.15±4.13 <sup>a</sup>	17.12±4.04 <sup>a</sup>	16.26±4.45 <sup>a</sup>	14.94±3.41 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: *P* < 0.05,与 AKI 组比较。

表 6 两组患者术后尿 IL-18 水平比较( $\bar{x} \pm s$ ,ng/L)

组别	<i>n</i>	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
AKI 组	13	256.65±79.90	649.29±179.85	279.42±83.54	335.32±85.99	275.48±73.47	198.32±64.43
非 AKI 组	67	79.94±15.70 <sup>a</sup>	86.22±19.78 <sup>a</sup>	90.82±18.43 <sup>a</sup>	84.26±15.29 <sup>a</sup>	91.16±12.87 <sup>a</sup>	75.06±15.74 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: *P* < 0.05,与 AKI 组比较。

表 7 两组患者术后血 IL-18 水平比较( $\bar{x}\pm s$ ,ng/L)

组别	n	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h	术后 24 h
AKI 组	13	636.59±125.07	1 647.1±234.85	1 005.5±152.17	763.49±156.59	727.86±122.67	567.30±123.86
非 AKI 组	67	190.31±53.18 <sup>a</sup>	220.24±77.95 <sup>a</sup>	207.32±64.81 <sup>a</sup>	200.65±53.69 <sup>a</sup>	194.04±53.50 <sup>a</sup>	176.38±48.84 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与 AKI 组比较。

### 3 讨 论

肾功能损害是 CABG 术后常见并发症之一,围术期对肾功能损害的早期诊断和治疗十分重要<sup>[9-10]</sup>。目前,临床上血清肌酐水平是 AKI 的主要诊断依据,但难以发现早期肾脏损害。有学者发现了 NGAL、KIM-1、IL-18 能够比血清肌酐更早、更敏感地反映 AKI<sup>[11]</sup>。人类的 KIM-1 在缺血损伤后的肾组织中表达显著增强。Han 等<sup>[12]</sup>在对 113 例接受心肺转流的成人研究中发现 AKI 患者的尿 KIM-1 水平在术后 2 h 升高了约 40%。本研究表明,AKI 组患者术后 4、6、8、12 h 血、尿 KIM-1 水平明显高于非 AKI 组( $P<0.01$ ),峰值分别出现在术后 8 h、12 h。

如果近端肾小管受损后尿中 NGAL 会明显上升<sup>[13]</sup>,Saoni 等<sup>[14]</sup>对 50 例心脏术后的研究中发现,术后 2 h 尿、血中的 NGAL 均明显升高。本研究表明,AKI 组患者术后尿、血 NGAL 水平明显高于非 AKI 组,峰值分别在术后 4 h、2 h,且血液中 NGAL 更稳定。

IL-18 是一种主要由单核巨噬细胞产生的促炎性细胞因子。Padkh 等<sup>[15]</sup>研究中发现 IL-18 可作为早期预测 CABG 术后 AKI 发生的生物学指标。本研究发现 AKI 组患者术后尿、血 IL-18 水平明显高于非 AKI 组( $P<0.01$ ),峰值在术后 4 h。

AKI 组血清肌酐升高,峰值出现在术后 12~48 h。如依据血清肌酐水平,只能在 CABG 术后 12~48 h 才可做出诊断。

从 ROC 曲线分析来看,术后 2 h 血、尿 NGAL 的 AUC 及术后 6 h 尿 KIM-1 的 AUC $>0.9$ ,提示它们有较高的准确性。术后 2 h 血、尿 IL-18 的 AUC 及术后 6 h 的血 KIM-1 的 AUC $>0.8$ ,提示它们有一定的准确性。血液中 NGAL、IL-18 诊断价值比尿液中高,考虑可能是尿液中 NGAL、IL-18 水平容易受尿量影响。6 h 时尿液中 KIM-1 的诊断价值比血液高,考虑可能与血液 KIM-1 峰值出现较晚有关。

本研究结果表明,CABG 术后及时而准确地检测 NGAL、IL-18、KIM-1 水平有助于及早判断 AKI 并进行有效干预。且 NGAL、IL-18、KIM-1 的检测具有稳定、可靠、价廉及容易操作等特点。本研究的不足之处在于是单中心研究,总样本量较少,对于研究对象的入组标准尚需严格限制,如手术时间、术前心功能、术中出血量等混杂因素未排除。

### 参考文献:

[1] Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 261-275.

[2] Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury[J]. Blood Purif, 2010, 29(3): 300-304.

[3] Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL): a novel biomarker for acute kidney injure[J]. Harefuah, 2011, 150(2): 111-116.

[4] Zhang WF, Gu TX, Diao C, et al. Comparison of transient changes in renal function between off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting[J]. Chin Med J, 2009, 121(15): 1537-1542.

[5] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Am J Kid Dis, 2009, 54(12): 1012-1024.

[6] Michael MD, Rinaldo MD, Anja PH, et al. Novel biomarkers, oxidative stress, and the role of labile iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(20): 2024-2033.

[7] Miao LC, Bo X, Song X, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery[J]. Nephron Clin Pract, 2010, 115(1): 66-72.

[8] 急性肾损伤专家共识小组. 急性肾损伤诊断与分类专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(6): 661-663.

[9] Bahar I, Akgul A, Ozatik MA, et al. Acute renal failure following open heart surgery risk factors prognosis[J]. Perfusion, 2005, 20(3): 317-322.

[10] Swaminathan M, Shaw AD, Phillips-Bute BG, et al. Trends in acute renal failure associated with coronary artery bypass graft surgery in the United States[J]. Crit Care Med, 2007, 35(23): 2286-2291.

[11] Supavekin S, Zhang H, Kuchelapati R, et al. Differential gene expression following early renal ischemia/reperfusion[J]. Kidney Int, 2003, 63(18): 1714-1724.

[12] Han WK, Waikar SS, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury[J]. Kidney Int, 2008, 73(9): 863-869.

[13] 张虹, 童俊容, 王寅, 等. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白与 IgA 肾病早期诊断及病理分级的关系[J]. 中国全科医学, 2012, 15(3): 868-871.

[14] Saoni M, Tuladhar SM, Puntmann VO, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after cardiopulmonary bypass[J]. J Cardiovasc Pharmacol TM, 2009, 53(2): 261-266.

[15] Padkh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Kidney Int, 2006, 70(2): 199-203.