

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.18.021

血 NGAL、CysC 检测对外科重症急性肾损伤患者的早期诊断价值*

刘新龙^{1,2},岳锦熙¹,苏美仙^{1△}(1.昆明医科大学附属第二医院重症医学科,昆明 650500;2.深圳市光明新区
人民医院重症医学科,广东深圳 518000)

[摘要] **目的** 为了评估和比较血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(CysC)水平在外科重症监护室(SICU)内成年急性肾损伤(AKI)患者的早期诊治中的应用价值。**方法** 100 例患者被分入两个组:非 AKI 组 63 例和 AKI 组 37 例,应用酶联免疫吸附法(ELISA)、胶乳增强免疫比浊法(PETIA)分别测定两组患者入 SICU 时(T_0)、入 SICU 后 24 h(T_1)两个时间点血 NGAL 及 CysC 水平。**结果** AKI 组患者在 T_0 、 T_1 点的血 NGAL、CysC 水平明显高于非 AKI 组($P<0.01$)。 T_0 时血 NGAL 值对于 AKI 的诊断价值较好,在截断值为 65.95 ng/mL 时,受试者工作曲线下面积(AUROC)为 0.85,其诊断的敏感性为 81.8%,特异性为 76.2%; T_1 时血 NGAL 水平对于 AKI 的诊断价值较差,在截断值为 92 ng/mL 时,AUROC 为 0.69,其诊断的敏感性为 70.3%,特异性为 57.1%。而 T_0 、 T_1 时的血 CysC 水平对于 AKI 的诊断价值更佳,在截断值分别为 1.49 mg/L 和 1.47 mg/L 时,其 AUROC 相应为 0.90 和 0.88,其诊断的敏感性分别为 89.2%、82.5%,特异性分别为 83.8%、76.2%。**结论** 血 NGAL、CysC 是 SICU 内患者预测 AKI 发生的早期有效新型标记物,入室时血 CysC 检测对于 AKI 的早期诊断价值要优于血 NGAL。

[关键词] 肾疾病;脂蛋白类;半胱氨酸蛋白酶抑制剂;生物学标记;预测;SICU**[中图分类号]** R692**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2015)18-2506-03

Early diagnosis value of plasma NGAL, CysC on detection of surgical critical illness patients with AKI

Liu Xinlong^{1,2}, Yue Jinxi¹, Su Meixian^{1△}(1. Department of ICU, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan 650500, China;
2. Department of ICU, Shen zhen Guangming New District People's Hospital, Shenzhen, Guangdong 518000, China)

[Abstract] **Objective** To assess and compare the roles of plasma concentrations of neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C for early diagnosis and treatment of septic acute kidney injury (AKI) in adult Surgical critically ill patient. **Methods** One hundred patients were divided into two groups, the group of 63 cases of AKI and AKI group of 37 cases, plasma NGAL and Cystatin C level of the 2 groups were determined by the method of enzyme-linked immunosorbent (ELISA), latex enhanced immune turbidimetry (PETIA) respectively on arrival in the surgical intensive care unit (SICU) (T_0) and 24 h after arrival in SICU (T_1). **Results** Compared with patients in non AKI group, both plasma NGAL and Cystatin C level of patients in AKI group on T_0 and T_1 increased significantly, the difference between the two groups had significant statistical difference ($P<0.01$); Although, plasma NGAL on T_1 performed less well (AUC=0.69), with a threshold value of 92 ng/mL (70.3% sensitivity, 57% specificity). Plasma NGAL showed significant discrimination for AKI diagnosis (AUC=0.85) with a threshold value of 65.95 ng/mL (81.8% sensitivity, 76.2% specificity) on T_0 . Both plasma Cystatin C on T_0 and T_1 worked well for the diagnosis of AKI (AUC=0.90, 0.88, thresholds 1.49 and 1.47 mg/L, respectively), with diagnostic sensitivity of 89.2%, 82.5% respectively, specificity of 83.8%, 76.2% respectively. **Conclusion** Plasma NGAL and Cystatin C are useful markers in predicting AKI in surgical critically ill patients, the early diagnosis value of plasma Cystatin C for AKI is better than plasma NGAL on arrival in the surgical intensive care unit.

[Key words] kidney disease; lipocalins; cysteine proteinase inhibitors; biological makers; forecasting; surgical intensive care units

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是临床上一种常见的危重病症,病死率极高。近年来其发病率在全球呈上升趋势,AKI 的发生与病死率的增加密切相关。而目前 AKI 诊断主要依据血清肌酐(serum creatinine, Scr)和尿量的变化,Scr 诊断 AKI 的特异性和敏感性不高,其反映的是肾功能而不是肾损伤的程度,而且还受肾小管肌酐分泌和非肾性因素的影响,如肌肉含量、肝功和非肾性胃肠消除等因素^[1]。因此 Mehta 等^[2]就提出缺乏可靠的早期生物标志物,是 AKI 病死率居

高不下的重要因素之一。探寻一种稳定可靠,具有早期诊断价值的生物标志物对 AKI 的早期干预和降低病死率有着极为重要的意义。NGAL 是一种在肾小管缺血或肾毒性 AKI 的早期敏感,且特异性较高的生物学标记物,机体 AKI 后由于肾小球滤过率(GFR)的下降,导致血 NGAL 水平升高。CysC 是血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 大家族中成员,是所有的有核细胞都能稳定地产生的一种低分子量的非糖化蛋白,几乎完全被肾小球滤过,经肾脏排除,不会重新进入循环,而且血清中 CysC

* 基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目资助(2013Y293)。

作者简介:刘新龙(1976—),主治医师,硕士,主要从事重症医学研究。

△ 通讯作者,E-mail:kmsamxy_24@126.com。

的水平受炎症反应、恶性肿瘤、肌肉、性别及年龄变化的影响^[3]。本试验通过观察 100 例重症患者入外科重症监护室(SICU)后 24 h 内的血 NGAL、CysC 水平,旨在探讨 AKI 和 NGAL、CysC 水平对于 SICU 内成年 AKI 患者的早期诊断价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2013 年 6~12 月入本院 SICU 内的 100 例年龄 16~80 岁的外科术后重症患者,分为 AKI 组 37 例和非 AKI 组 63 例。AKI 组所有入选病例均符合 2012 年肾病结局质量倡导小组(KDIGO)指南上推荐的诊断标准:肾功能在 48 h 内迅速减退,Scr 升高绝对值大于或等于 26.4 μmol/L,或较基础值升高大于或等于 50%(增至 1.5 倍)或尿量小于 0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹ 超过 6 h。其既往有慢性肾病或肾脏手术、住 SICU 前至少 1 周内接触过放射性显影剂或肾毒性药物(如氨基糖苷类、粘菌素类、两性霉素类)、住 SICU 时间不满 24 h 就死亡及实验室资料不完整的共 35 名患者被剔除。肾功能基础基线值的定义标准:患者发病前 1 年内的 Scr 值与入住 SICU 时的 Scr 值进行比较,取这些值中的最低值作为患者 Scr 基线值;如果发病前无法获得其 Scr 基线值者,采用 MDRD 公式来估算 Scr 基线值:Scr = 186 × [肌酐(mg/dL)] - 1.154 × 年龄(岁) - 0.203 × 性别(男性=1,女性=0.742)。两组患者在性别、年龄、身高、体质量、Scr 基线值、基础疾病分布上差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。纳入对象的一般资料,见表 1。

表 1 两组患者的一般情况、基础疾病及 ICU 治疗结局的比较

| 项目 | AKI 组 (n=37) | 非 AKI 组 (n=63) | P |
|-----------------------------------|-----------------|-------------------|-------|
| 年龄(岁, $\bar{x} \pm s$) | 55 ± 14 | 56 ± 15 | 0.748 |
| 男/女(n/n) | 34/29 | 21/16 | 0.787 |
| 身高(cm) | 162 ± 6 | 164 ± 8 | 0.077 |
| 体质量(kg) | 60 ± 9 | 61 ± 10 | 0.897 |
| Scr 基线值(μmol/L, $\bar{x} \pm s$) | 61.60 ± 10.53 | 67.18 ± 16.40 | 0.070 |
| COPD[n(%)] | 2(3.2) | 0 | 0.270 |
| 高血压[n(%)] | 17(26.9) | 13(35.1) | 0.390 |
| 糖尿病[n(%)] | 10(15.9) | 7(18.9) | 0.690 |
| 免疫抑制[n(%)] | 2(3.2) | 0 | 0.270 |
| 恶性肿瘤[n(%)] | 11(17.4) | 8(21.6) | 0.610 |
| 心功不全[n(%)] | 4(6.3) | 6(16.2) | 0.110 |
| 肾替代治疗例[n(%)] | 1(1.5) | 9(24.3) | 0.001 |
| 机械通气时间(h, $\bar{x} \pm s$) | 21.23 ± 40.23 | 93.92 ± 107.15 | 0.000 |
| 住 ICU 时间(d, $\bar{x} \pm s$) | 2.07 ± 2.45 | 6.40 ± 6.39 | 0.000 |
| 住院时间(d, $\bar{x} \pm s$) | 21.81 ± 7.30 | 30.73 ± 14.13 | 0.001 |
| 28 d 内死亡[n(%)] | 1(1.6) | 11(29.7) | 0.001 |

1.2 方法

1.2.1 标本留取 在入 SICU 时(T₀)及入 SICU 后 24 h(T₁) 两个时间点取两组人群动脉血各 4 mL,分别用含促凝剂的 2 个密封真空采血管血以 2 mL 分装留取,2 h 内以 3 000 r/min 的速度离心 15 min,分离血清置于 EP 管内并密封,编号后放入 -80 °C 冰箱冻存待测,避免反复冻融。

1.2.2 检测方法 常规生化检测两组人群的肾功能,Scr 采用苦味酸法,血 NGAL 使用武汉博士德公司的 ELISA 试剂盒,按照说明书操作程序分别测定血标本中 NGAL 水平。血 CysC 水平使用北京九强生物技术有限公司(进口分装)试剂盒以胶乳增强免疫比浊法(PETIA)按照说明书操作程序测定。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计分析软件进行统计学处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组数据之间的差异比较采用 t 检验,计数资料用率表示,采用 χ^2 检验。使用受试者工作特征曲线(ROC)来比较血 NGAL、CysC 对外科重症 AKI 早期诊断截断值,诊断的敏感性和特异性则采用受试者工作曲线下面积(AUROC)来评估,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的血 NGAL、CysC 及 Scr 水平的比较 AKI 组 T₀、T₁ 点血 NGAL、CysC 水平均明显高于非 AKI 组,差异有统计学意义(P<0.01)。两组患者 Scr 水平在 T₀ 点比较差异无统计学意义(P>0.05),在 T₁ 点差异有统计学意义(P<0.01),见表 2。

表 2 两组患者血 NGAL、CysC 及 Scr 水平的比较($\bar{x} \pm s$)

| 参数 | 非 AKI 组 n=63 | AKI 组 n=37 | t | P |
|----------------|-----------------|-----------------|-------|-------|
| NGAL(ng/mL) | | | | |
| T ₀ | 55.38 ± 15.54 | 83.53 ± 22.43 | -6.74 | 0.000 |
| T ₁ | 57.90 ± 19.66 | 71.43 ± 22.92 | -3.10 | 0.002 |
| CysC(mg/L) | | | | |
| T ₀ | 1.19 ± 0.37 | 2.33 ± 1.05 | -7.87 | 0.000 |
| T ₁ | 1.27 ± 0.33 | 2.21 ± 0.99 | -7.01 | 0.000 |
| Scr(μmol/L) | | | | |
| T ₀ | 61.19 ± 17.26 | 76.81 ± 48.43 | -1.89 | 0.060 |
| T ₁ | 61.71 ± 15.92 | 177.11 ± 119.72 | -5.83 | 0.000 |

2.2 血 NGAL、CysC 对于 AKI 的早期诊断价值的比较 T₀ 点的血 NGAL、CysC 对于 AKI 的诊断价值要优于 T₁ 点,且 CysC 要优于 NGAL。T₀ 点血 NGAL 在截断值为 65.95 ng/mL 时,AUROC 为 0.85,其诊断的敏感性为 81.8%,特异性为 76.2%;T₁ 时血 NGAL 水平对于 AKI 的诊断价值较差,在截断值为 92 ng/mL 时,AUROC 为 0.69,其诊断的敏感性为 70.3%,特异性为 57.1%。T₀、T₁ 时的血 CysC 水平对于 AKI 的诊断价值更佳,截断值分别为 1.49 mg/L、1.47 mg/L 时,其 AUROC 相应为 0.90、0.88,诊断的敏感性分别为 89.2%、83.8%,特异性分别为 82.5%、76.2%。见图 1。

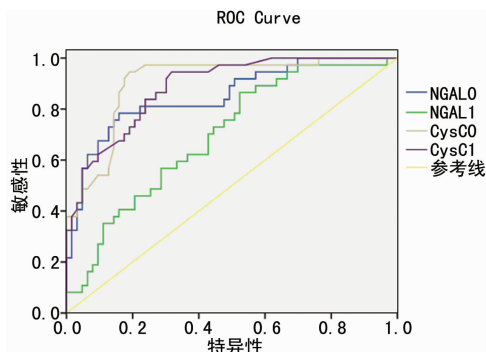


图 1 血 NGAL 及 CysC 水平对于 AKI 诊断的 AUROC

3 讨论

AKI 发病率在全球呈上升趋势,在重症患者中的病死率高达 60%,AKI 是导致 ICU 内重症患者发病率和病死率增加的重要因素之一^[4]。而本次研究结果也再次给予了明确的证明,与非 AKI 组相比,AKI 组患者的机械通气时间、住 ICU 时间、住院时间及病死率均明显增加(P<0.01)。只要能更早地预测到 AKI 的发生,临床上就可以实施更早的干预措施,例如早期的液体复苏、抗生素抗感染治疗、限制静脉内造影剂和肾

毒性药物的使用等。因此 AKI 的早期风险评估对于重症患者的诊治及预后均有重要的意义。

通过比较两组患者之间的血 NGAL 水平发现 AKI 组均明显高于非 AKI 组患者,但两组患者在 Scr 水平在 T_0 点之间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),仅在 T_1 点之间差异有统计学意义 ($P < 0.01$),这说明入 SICU 24 h 内,AKI 患者血 NGAL 水平的升高要比 Scr 升高要更早,对于 AKI 的早期诊断价值明显要优于 Scr,这也与早期研究结果相符^[5-6]。

通过 ROC 分析发现,对于 SICU 内重症患者而言, T_0 点的血 NGAL、CysC 对于 AKI 的诊断价值要优于 T_1 点,且血 CysC 的诊断价值要优于血 NGAL,这也证明 Aydogdu 等^[7]的研究结论。 T_0 时血 NGAL 在截断值为 65.95 ng/mL 时,AU-ROC 为 0.85,其诊断的敏感性为 81.8%,特异性为 76.2%;而 T_0 时的血 CysC 水平对于 AKI 的诊断价值更佳,在截断值为 1.49 mg/L 时,其 AUROC 相应为 0.90,其诊断的敏感性分别为 89.2%,特异性分别为 83.8%。作者对于血 NGAL 的研究结果与 Haase 等^[8]的队列研究结果基本一致,要稍优于国内学者姜琦等^[9]研究报道,血 NGAL 可以诊断重症患者入 SICU 后 48 h 内 AKI 的发生,其 AUROC 为 0.82(95%CI 0.68~0.93)。而对于血 CysC 的研究结果稍逊于 Ling 等^[10]研究结果,但要优于 Nejat 等^[11]的研究结果,基本与 Zhang 等^[12]的荟萃分析的结果(0.8~2.04) mg/L 相吻合。考虑到本次研究与其他研究的对象有所不同(人口特征、基础疾病分布),且在样本量、AKI 的纳入标准、检测时间点、检测方法及采用的试剂种类等方面也存在差别,这些因素均可能会导致与其他研究结果的差异。

综上所述,对于 SICU 内重症综合外科术后的患者,入 SICU 时血 CysC 水平对于 AKI 的早期诊断价值要优于血 NGAL。但考虑到本次研究仅为小样本的单中心试验,未来还需要更多大型多中心、多样本的前瞻性研究来评估其诊断价值。

参考文献

- [1] Martensson J, Martling CR, Bell M. Novel biomarkers of acute kidney injury and failure: clinical applicability[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(6): 843-850.
- [2] 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.
- [3] Christensson A, Ekberg J, Grubb A, et al. Serum cystatin

C is a more sensitive and more accurate marker of glomerular filtration rate than enzymatic measurements of creatinine in renal transplantation[J]. *Nephron Physiol*, 2003, 94(2): p19-p27.

- [4] Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury[J]. *Clin J Am Soci Nephrol*, 2008, 3(3): 844-861.
- [5] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(3): 1115-1122.
- [6] Bagshaw SM, Bennett M, Haase M, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 452-461.
- [7] Aydogdu M, Gursel G, Sancak B, et al. The use of plasma and urine neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and Cystatin C in early diagnosis of septic acute kidney injury in critically ill patients [J]. *Dis Markers*, 2013, 34(4): 237-246.
- [8] Haase M, Bellomo R, Devarajan PA, 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 Kidn Dis*, 2009, 54(6): 1012-1024.
- [9] 姜琦,朱波,姜利,等.血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对 ICU 中急性肾损伤的早期诊断价值[J]. *临床和实验医学杂志*, 2012, 11(11): 817-820.
- [10] Ling Q, Xu X, Li JJ, et al. Alternative definition of acute kidney injury following liver transplantation: Based on serum creatinine and cystatin C levels [J]. *Transplant Proc*, 2007, 39(10): 3257-3260.
- [11] Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit [J]. *Nephrol Dial Tran*, 2010, 25(10): 3283-3289.
- [12] Zhang ZH, Lu BL, Sheng XY, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidn Dis*, 2011, 58(3): 356-365.

(收稿日期:2014-12-18 修回日期:2015-02-16)

(上接第 2505 页)

- GA, et al. Excision-repair-cross-complement-1 protein as a prognostic factor in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with platinum-based first-line chemotherapy [J]. *Lung Cancer*, 2013, 82(2): 324-329.
- [7] Tantraworasin A, Saeteng S, Lertprasertsuke N, et al. The prognostic value of ERCC1 and RRM1 gene expression in completely resected non-small cell lung cancer: tumor recurrence and overall survival [J]. *Cancer Manag Res*, 2013, 5: 327-336.
- [8] Podmaniczky E, Fábíán K, Pápay J, et al. Decreased ERCC1 expression after platinum-based neoadjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer [J]. *Pathol Oncol Res*, 2014, 30(2): 113-120.

- [9] Rong BX, Yang SY, Li W, et al. Systematic review and meta-analysis of Endostar (rh-endostatin) combined with chemotherapy versus chemotherapy alone for treating advanced non-small cell lung cancer [J]. *World J Surg Oncol*, 2012, 10(3): 170.
- [10] 刘文静,曾宪涛,刘晓晴,等.恩度联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌疗效和安全性的系统评价 [J]. *中国循证医学杂志*, 2011, 11(11): 1268-1279.
- [11] 刘英平,彭大为.化疗联合重组人血管内皮抑制素治疗晚期非小细胞肺癌的临床评估 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(7): 1657-1658.

(收稿日期:2014-12-08 修回日期:2015-01-16)