

胱抑素 C、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平对危重症患者急性肾损伤有预测作用

马丽巧¹ 侯继华² 袁欣³ 王贺东² 苏伟⁴

¹河北友爱医院内分泌肾病科,河北石家庄 050031

²固安县人民医院心内科,河北廊坊 065500

³河北友爱医院内科,河北石家庄 050031

⁴河北友爱医院外科,河北石家庄 050031

关键词 胱抑素 C; 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 急性肾损伤; 预测

中图分类号 R692 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20240416

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种常见且危重的并发症之一^[1,2]。胱抑素 C 是一种新型的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,也是一种非糖基化的椭圆形小分子蛋白,是反映肾脏功能的指标之一^[3]。尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin, uNGAL)由中性粒细胞激活后释放,在 AKI 患者体内表达升高,为全身发生炎症的标志物^[4,5]。本文旨在研究胱抑素 C、uNGAL 在危重症患者 AKI 中的表达及意义。

资料与方法

1. 一般资料:收集 2020 年 6 月 10 日-2021 年 6 月 10 日河北友爱医院收治的 130 例危重症患者,均符合《中国呼吸危重症患者营养支持治疗专家共识》^[6]诊断标准。排除标准:①在入住 ICU 病房之前已经出现 AKI;②终末期肾病进行透析治疗;③合并严重心、脑、肝、肾等功能异常;④合并严重感染性疾病、免疫功能障碍。本研究经医院伦理委员会批准[批准号:(2020)伦审第(12)号],患者或家属均知情并签署同意书。

2. 方法:收集并分析 130 例患者的一般资料,包括患者年龄、性别、吸烟史、饮酒史、合并高血压、糖尿病、慢性肾脏病等。收集患者入 ICU 24 h 内急性生理与慢性健康状况评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分、血白蛋白、降钙素原、白细胞计数、K⁺、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、纤维蛋白原、肌酐基线值。所有受试者清晨空腹抽取静脉血 4~5 mL,以半径为 13.5 cm、2 000 转/min 离心

5 min, -20℃ 保存,采用免疫比浊法、酶联免疫吸附法检测胱抑素 C、uNGAL 表达水平。记录患者住院期间不良事件发生情况及临床转归,包括死亡例数、机械通气例数、肾脏替代治疗例数、出院时肌酐水平、最高序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、住院时间等情况。根据 AKI 诊断标准^[7]将患者分为 AKI 组(均为入住 ICU 48 h 内发生)与非 AKI 组,比较 2 组患者临床资料,分析胱抑素 C、uNGAL 水平与危重症患者 AKI 发生发展的关系。

3. 统计学分析:采用 SPSS 25.0 统计学软件。计量资料采用 Shapiro-Wilk 检验判断,符合正态分布以($\bar{x} \pm s$)表示,组间两两比较采用独立样本 *t* 检验,不符合正态分布以 *M*(*Q*₁, *Q*₃)表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristics curve, ROC)评估胱抑素 C、uNGAL 对危重症患者发生 AKI 的预测价值;采用柱状图分析胱抑素 C、uNGAL 水平与 AKI 发生频数的相关性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结果

1. 基本特征:与非 AKI 组比较,AKI 组合并高血压、糖尿病、慢性肾脏病比例较高,APACHE II 评分、血白蛋白、降钙素原、白细胞、K⁺、PT、APTT、纤维蛋白原、肌酐基线值、胱抑素 C、uNGAL 表达水平较高,血清白蛋白较低(*P* 均 < 0.05),见表 1。

2. 不良事件及临床转归:AKI 组血管活性药物使用例数、死亡例数、机械通气例数、肾脏替代治疗例数、出院时肌酐水平、最高 SOFA 评分高于非 AKI

组,住院时间长于非 AKI 组(P 均 <0.05),见表 2。

3. 多因素 Logistic 回归分析:以患者是否发生 AKI 作为因变量(0 = 否,1 = 是),合并高血压、糖尿病、慢性肾病,APACHE II 评分、白蛋白、降钙素原、白细胞、 K^{+} 、PT、APTT、纤维蛋白原、肌酐基线值、胱抑素 C、血清白蛋白、uNGAL 为自变量,建立 Logistic 回归模型,并对其年龄、性别等混杂因素进行校正,

最终显示 APACHE II 评分、胱抑素 C、uNGAL 是危重症 AKI 患者的独立危险因素,见表 3。

4. 胱抑素 C、uNGAL 对危重症 AKI 的预测价值:ROC 曲线分析显示血清胱抑素 C、uNGAL 预测危重症 AKI 的曲线下面积(area under the curve,AUC)分别为 0.811(95% CI :0.634 ~ 0.988, $P=0.004$)、0.864 (95% CI :0.729 ~ 0.999, $P=0.001$),见表 4。

表 1 2 组患者临床资料比较

项目	非 AKI 组(n = 65)	AKI 组(n = 65)	$\chi^2/t/z$ 值	P 值
年龄[岁, $M(Q1,Q3)$]	68(53,79)	59(56,78)	0.265	1.115
男[例(%)]	30(46.15)	40(61.54)	3.095	0.078
吸烟史[例(%)]	38(58.46)	40(61.54)	0.128	0.720
饮酒史[例(%)]	29(44.62)	35(53.85)	1.108	0.293
合并高血压[例(%)]	4(6.15)	36(55.38)	36.978	0.001
合并糖尿病[例(%)]	5(7.69)	40(61.54)	41.634	0.001
慢性肾脏病[例(%)]	1(1.54)	24(36.92)	26.198	0.001
APACHE II 评分[分, $M(Q1,Q3)$]	10(6,16)	24(17,28)	2.783	0.001
血白蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	32.61 $\pm$ 4.55	27.55 $\pm$ 3.62	7.016	0.001
降钙素原[ng/mL, $M(Q1,Q3)$]	2.20(0.42,7.88)	23.15(1.95,77.55)	7.256	0.001
白细胞计数[$\times 10^9/L$, $M(Q1,Q3)$]	9.12(5.42,14.22)	12.84(7.25,18.21)	4.632	0.001
PT[s, $M(Q1,Q3)$]	13.24(11.68,14.55)	14.55(12.12,16.98)	3.102	0.001
APTT[s, $M(Q1,Q3)$]	30.05(27.55,33.85)	34.12(28.44,38.41)	3.987	0.001
纤维蛋白原[mg/dL, $M(Q1,Q3)$]	419(352,485)	448(349,573)	2.516	0.165
肌酐基线值[$\mu\text{mol/L}$, $M(Q1,Q3)$]	66.3(54.9,77.7)	78.6(68.3,90.0)	7.365	0.001
胱抑素 C[mg/L, $\bar{x} \pm s$]	0.67 $\pm$ 0.25	2.43 $\pm$ 1.52	9.211	0.001
uNGAL[$\mu\text{g/L}$, $M(Q1,Q3)$]	18.52(11.62,22.61)	172.31(56.61,435.82)	8.621	0.001

表 2 2 组患者不良事件及临床转归比较

一般资料	非 AKI 组(n = 65)	AKI 组(n = 65)	$\chi^2/t/z$ 值	P 值
血管活性药物[例(%)]	18(27.69)	42(64.62)	17.829	0.001
机械通气[例(%)]	7(10.77)	23(35.38)	11.093	0.001
肾脏替代治疗[例(%)]	2(3.08)	6(9.23)	2.131	0.144
肌酐[$\mu\text{mol/L}$, $M(Q1,Q3)$]	58.55(46.32,70.62)	109.62(70.55,188.47)	11.532	0.001
SOFA 评分[分, $M(Q1,Q3)$]	3(2,6)	10(6,14)	2.039	0.001
院内死亡[例(%)]	5(7.69)	22(33.85)	13.509	0.001
住院时间[d, $M(Q1,Q3)$]	11(6,18)	12(8,18)	2.621	0.001

表 3 危重症 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

因素	β 值	$S.E.$ 值	$Wald^2$ 值	OR 值(95% CI)	P 值
APACHE II 评分	0.476	0.128	13.829	1.454(1.001-1.584)	0.001
胱抑素 C	0.356	0.164	4.712	1.278(1.035 ~ 1.552)	0.001
uNGAL	0.384	0.122	9.907	1.347(1.101 ~ 1.364)	0.001

表 4 胱抑素 C、uNGAL 对危重症 AKI 的预测价值分析

指标	灵敏度(%)	特异性(%)	准确度(%)	AUC	95% CI	P 值	截断值
胱抑素 C	80.00	87.69	83.85	0.811	0.634 ~ 0.988	0.004	1.38 mg/L
uNGAL	86.15	76.92	81.54	0.864	0.729-0.999	0.001	30.25 $\mu\text{g/L}$

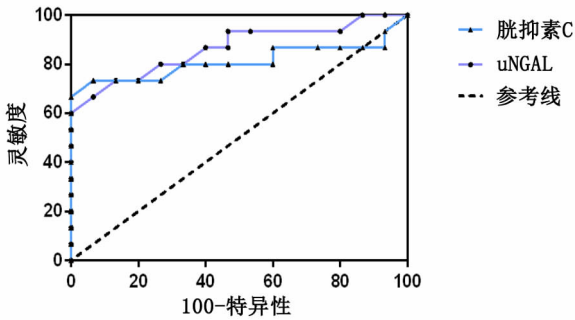


图1 胱抑素 C、uNGAL 对危重症 AKI 的 ROC 曲线分析

讨论

胱抑素 C 是反映肾小球滤过率的一种的内源性指标,被公认为是反映早期肾损伤的敏感标志物之一^[8]。研究发现,胱抑素 C 在 AKI 患者体内明显升高,并与 AKI 病情严重程度密切相关^[9,10]。本研究提示危重症患者发生 AKI 后,血清中胱抑素 C 含量明显高于无 AKI 患者,提示血清中胱抑素 C 含量可用于评估危重症患者 AKI 的发病风险。

uNGAL 分子质量为 25 kU,存在于中性粒细胞明胶酶上,为小分子的蛋白质,肾小管上皮细胞受到损伤后可分泌出 uNGAL,且远曲小管重吸收后可在血管中储存并聚集^[11,12]。NGAL 低表达于胃、肺与结肠组织,患者发生肾损伤后 uNGAL 可进入尿液,且 uNGALmRNA 在肾损伤后表达升高^[13]。血浆 uNGAL 水平与 AKI 的严重程度具有一定相关性,uNGAL 表达可用于研究成人重症监护室 AKI 进展,为 AKI 发展的标志物。NGAL 的表达和分泌始于肾小管上皮细胞发生形态和功能异常,而近端小管损伤又导致对 NGAL 的重吸收减少,因此在 AKI 的早期就能于尿液中检测到大量的 NGAL。本研究中 uNGAL 在 AKI 患者体内表达升高,血清 uNGAL 水平可用于预测 AKI。其原因可能为 AKI 患者在缺血刺激后其受损部位 uNGALmRNA 表达升高,结合其相应受体,使转运铁蛋白的活性增加,故检测其表达可对 AKI 的发生进行预测。

本文 ROC 曲线分析发现,胱抑素 C、uNGAL 诊断 AKI 的灵敏度为 80.00% 与 86.00%,表明胱抑素 C、uNGAL 表达升高与 AKI 的发生风险相关。

参考文献

- 1 张艳,靳衡,曹超,等. uNGAL 联合尿 NAG 对危重症患者急性肾损伤病情及预后的评估价值[J]. 天津医药,2021,49(5):495-499.
- 2 潘鑫,程青虹,马雅静,等. ICU 住院患者急性肾损伤患病现状调查及预后分析[J]. 内科急危重症杂志,2017,23(3):212-214,220.
- 3 江锦红,刘永华,王晓丽,等. 血清胱抑素 C 水平指导淋巴瘤/骨髓瘤并发急性肾损伤肾功能分期的应用分析[J]. 浙江临床医学,2021,23(8):1158-1160.
- 4 赵海霞,赵静,李洁,等. 尿 NGAL、NAG 及 KIM-1 联合检测在高龄老年急性肾损伤早期诊断中的价值[J]. 国际泌尿系统杂志,2020,40(2):285-289.
- 5 尹伟,李成忠. 基于 NGAL 的模型在肝硬化急性肾损伤早期诊断和鉴别诊断中的意义[J]. 肝脏,2021,26(3):247-251.
- 6 中国医师协会呼吸医师分会危重症专业委员会,中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组,《中国呼吸危重症疾病营养支持治疗专家共识》专家委员会. 中国呼吸危重症患者营养支持治疗专家共识[J]. 中华医学杂志,2020,100(8):573-585.
- 7 国家慢性肾病临床医学研究中心,中国医师协会肾脏内科医师分会,中国急性肾损伤临床实践指南专家组. 中国急性肾损伤临床实践指南[J]. 中华医学杂志,2023,103(42):3332-3366.
- 8 李晓玲,周文杰,邓伟,等. 凝血指标联合血清胱抑素 C 对脓毒症急性肾损伤患者预后的预测价值[J]. 实用医学杂志,2023,39(1):81-85.
- 9 魏茂碧,张治琴,马洲,等. 血清胱抑素 C 联合急性生理学与慢性健康状况评分 II 对脓毒症急性肾损伤的预测价值分析[J]. 临床内科杂志,2021,38(9):619-622.
- 10 Leto G, Sepporta MV. The potential of cystatin C as a predictive biomarker in breast cancer[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2020, 20(12):1049-1056.
- 11 Rahiman EA, Patra PK, Suri D, et al. Microalbuminuria and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL) in human immunodeficiency virus infected children[J]. Indian J Nephrol, 2022, 32(1):22-27.
- 12 Ehsan M, Syed MH, Zamzam A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) can potentially predict vascular complications and reliably risk stratify patients with peripheral arterial disease[J]. Sci Rep, 2022, 12(1):83-85.
- 13 Mirhosseni A, Farahani B, Gandomi-Mohammadabadi A, et al. Preventive effect of trimetazidine on contrast-induced acute kidney injury in CKD patients based on urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (uNGAL): a randomized clinical trial[J]. Iran J Kidney Dis, 2019, 13(3):191-197.

(2022-04-14 收稿 2024-03-28 修回)