急性肾损伤患者血清胱抑素 -C 及尿 NGAL 水平的变化及其临床意义

张石珠 杨敬伟 陈宪典 姚本云 吴 永

(淮安市楚州医院肾内科 江苏 淮安 223200)

摘要 目的:观察急性肾损伤(Acute kidney injury AKI)患者血清胱抑素 -C(Cystatin-C, CysC)及尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)水平的变化及其临床意义。方法:选择 60 例 AKI 患者为实验组,50 例正常健康人作为对照组,应用酶联免疫吸附法测定两组人群血清胱抑素 -C 和尿 NGAL 水平。结果:实验组与对照组相比血清胱抑素 -C 和尿 NGAL 水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组尿 NGAL 检出率高于血清胱抑素 -C、血肌酐,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:急性肾损伤患者血清胱抑素 -C 和尿 NGAL 均升高,其中尿 NGAL 是反映 AKI 较敏感的生物学标志物,值得临床进一步研究。

关键词 急性肾损伤;血清胱抑素 -C;尿 NGAL

中图分类号:R692 R446 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2012)15-2943-03

The Serum Cystatin-C and Urinary NGAL Levels and its Clinical Significance of Acute Kidney Injury the Patients of Acute Kidney Injury

ZHANG Shi-zhu, YANG Jing-wei, CHEN Xian-dian, YAO Ben-yun, WU Yong

(Department of Nephrology, The Chuzhou Hospital of Huai'an, 223200, Huai'an, Jiangsu, China)

ABSTRACT Objective: To observe the serum cystatin-C (CysC) and the urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) level of the patients of the acute kidney injury (AKI) and to assess its clinical significance. **Methods:** We chose 60 patients of AKI as the experimental group, and 50 healthy people as the control group. The serum cystatin-C and urinary NGAL levels of two groups were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. **Results:** Compared with the control group, the serum cystatin-C and urinary NGAL levels significantly increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The urinary NGAL detection rate was higher than serum cystatin-C, serum creatinine of experimental group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion:** The serum cystatin-C and urinary NGAL of the patients of AKI were both increased, and the urinary NGAL was a more sensitive than the serum cystatin-C, and it is worthy studying further.

Key words: Acute kidney injury; Serum cystatin-C; Urinary NGAL

Chinese Library Classification: R692 R446 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2012)15-2943-03

急性肾损伤(AKI)既往被称为急性肾衰竭(acute renal failure ARF),是临床一种常见的危重病,病死率极高。一直以来,急性肾损伤的定义和分期都是重要问题,因为患者的诊断分级直接决定其治疗措施,进而影响预后。探寻一种稳定、可靠,具有早期诊断价值的生物标志物对急性肾损伤的早期干预和降低病死率有着极为重要的意义。胱抑素 -C(CysC)是血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 大家族中的一员,是一种低分子量的非糖化蛋白,所有的有核细胞都能稳定地产生 CysC。其几乎完全被肾小球滤过,然后被肾小管吸收,紧接着被降解,经肾脏排除,不会重新进入循环,而且血清中 CysC 的浓度不受炎症反应、恶性肿瘤、肌肉、性别以及年龄变化的影响^[1]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是一新型的脂蛋白,共价结合在中性粒细胞明胶酶上,正常情况下肾组织表达很少,缺血性损伤可引起小管分支粗段 NGAL 分泌迅速增加,从而使尿中 NGAL 浓度增加^[2]。本实验观察 60 例 AKI 患者和 50 例健康人群的血清 CysC 和尿 NGAL 的水平,旨在初步探讨 AKI 和

正常健康人群的血清 CysC 及尿 NGAL 的变化,初步了解血清 CysC、尿 NGAL、血肌酐对 AKI 诊断的敏感性。

1 对象与方法

1.1 对象

选择 2009 年 1 月 -2010 年 1 月在本院住院或经肾内科会诊的 AKI 患者 60 例为实验组,其中男 36 例,女 24 例,年龄 50-72 岁,平均年龄(62 ± 7.5)岁。同时体检中心收集健康人群标本 50 例作为对照组,其中男性 30 例,女性 20 例,年龄 48-75 岁,平均年龄(60 ± 6.9)岁。两组在性别、年龄无明显统计学差异。实验组所有入选病例均符合 2005 年 9 月国际急性肾损伤网(AKIN)第一次会议(荷兰阿姆斯特丹)急性肾损伤专家共识小组指定的 AKI 诊断标准^[3]:肾功能在 48h 内迅速减退,血肌酐升高绝对值 $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$,或较基础值升高 $\geq 50\%$ (增至 1.5 倍)或尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 超过 6h,排除快速进展性肾小球肾炎。

1.2 方法

1.2.1 标本留取 取两组人群静脉血,室温下静置 30 分钟后用离心机以 3000r/min 离心 15 min,然后分离血清,置 -80°C 冰箱

作者简介 张石珠(1968-),男,副主任医师,研究方向:急性肾损伤的防治, Tel: 13626186868, E-mail: zhangshizhu5@163.com
(收稿日期:2011-10-28 接受日期:2011-11-22)

保存备用。收集两组人群的清晨中段尿 5 ml，然后用离心机 3000r/min 离心 15 min 后收集上清液，并将标本保存于 -80℃ 冰箱备用，避免反复冻融。

1.2.2 检测方法 常规生化检测两组人群的尿常规、肾功能、尿肌酐等，其中尿肌酐、血肌酐检测采用苦味酸法。使用武汉博士德公司的胱抑素 -C ELISA 试剂盒和 NGAL ELISA 试剂盒，按照说明书操作程序分别测定标本中胱抑素 -C 和 NGAL 水平。检测尿 NGAL 结果除以尿肌酐的比值作为尿 NGAL 的最后结果，单位是 $\mu\text{g/g creatinine}$ ，以纠正尿液浓度差异对结果测定的

影响。

1.2.3 统计学处理 实验数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示，应用 SPSS13.0 统计分析软件对实验数据进行统计学处理。两组数据之间的差异比较采用 t 检验，计数资料采用卡方检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组人群尿常规、血肌酐、尿素氮水平比较

急性肾损伤组尿素氮、血肌酐水平高于正常健康人群组，差异具有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 两组人群的临床指标变化 $(\bar{x} \pm s)$
Table 1 The change of clinical index $(\bar{x} \pm s)$

Group	Cases	Urine specific gravity	BUN(mmol/L)	Scr($\mu\text{mol/L}$)
Control group	50	1.013 $\pm$ 0.007	4.8 $\pm$ 2.5	60.7 $\pm$ 20.4
Experimental group	60	1.012 $\pm$ 0.004	23.5 $\pm$ 18.2	387.8 $\pm$ 216.5
T-value		0.94	7.20	10.64
P-value		0.35	P<0.01	P<0.01

2.2 两组血人群清胱抑素 -C 和尿 NGAL 水平比较

急性肾损伤组血清胱抑素 -C、尿 NGAL 水平高于正常健

康人群组，差异具有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 2 两组人群血清胱抑素 -C、尿 NGAL 水平变化 $(\bar{x} \pm s)$
Table 2 The change of the serum CysC and the urinary NGAL $(\bar{x} \pm s)$

Group	Cases	CysC(mg/L)	Urinary NGAL($\mu\text{g/L}$)
Control group	50	0.83 $\pm$ 0.23	0.52 $\pm$ 0.39
Experimental group	60	6.03 $\pm$ 1.77	1 $\pm$ 0.68
t-value		20.61	4.42
P-value		P<0.01	P<0.01

2.3 急性肾损伤组血肌酐、胱抑素 -C、尿 NGAL 检测阳性率

以对照组数值为正常参考值，血清肌酐高于正常参考值 39 例，胱抑素 -C 高于正常参考值 44 例，尿 NGAL 高于正常参

考值 53 例。三者的检出率不同，统计学分析差异有统计学意义 (Z=2.61, P<0.01)。见表 3。

表 3 急性肾损伤患者血肌酐、胱抑素 -C、尿 NGAL 检出率
Table 3 The detect rate of the serum CysC, the urinary NGAL and Scr of the AKI (%)

Index	Cases	Detected cases	Rates(%)
Scr	60	39	66.7%
CysC	60	44	73.3%
Urinary NGAL	60	53	88.3%

3 讨论

急性肾损伤(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%^[4]，有研究发现^[5] AKI 的发生与病死率的增加密切相关。近年来应用较多的持续肾脏替代疗法(CRRT)与过去一直在应用的间断血液透析比较，并没有减低患者的病死率^[6]。以往评价肾功能减退多采用血肌酐、尿量等指标，这些

指标既不敏感又容易受到外界的影响。可靠的生物标志物的缺乏，是 AKI 病死率居高不下的重要因素之一^[7]。因此，近几年国内外学者对于急性肾损伤的研究集中在早期诊断方面，通过早期诊断，早期干预和治疗，降低患者的病死率。但是，血清肌酐对于患者急性肾损伤的早期诊断并不敏感，更多的研究应该集中在先于血肌酐升高的敏感诊断指标上。国外学者研究表明，尿 NGAL、肾损伤分子 -1 (KIM-1)、胱抑素 -C、白介素 -18

(IL-18)等众多因子与 AKI 关系密切^[8]。

动物试验结果表明,血容量减少或利尿剂的应用不影响尿中 NGAL 的含量^[9]。所以本临床研究我们选择了中性粒细胞明胶酶相关的脂质运载蛋白(NGAL)和血清胱抑素-C。良好的生物学标记物应为能够客观地被测量或评价的指标,并且可用于反映疾病病理过程,或反映患者对药物干预后的反应^[10]。本次实验研究中健康组、AKI 组血肌酐、胱抑素-C、尿 NGAL 水平总体上有显著性差异。对于 AKI 组我们的研究结果初步表明,尿 NGAL 在诊断急性肾损伤的敏感性最高,好于血肌酐和血清胱抑素-C,血清胱抑素-C 次之,血肌酐最后。胱抑素-C 是半胱氨酸蛋白酶抑制物超家族中的成员之一,它不受性别、年龄、饮食、炎症、血脂、肝脏疾病的干扰,能自由的通过肾小球滤过膜,并在近曲小管重吸收和降解,在近曲小管完全吸收不再重新回到血液中,同时,肾小管也不分泌胱抑素-C,肾脏是清除循环中胱抑素 C 的惟一器官。有研究显示当肾脏出现轻微损伤时,血中胱抑素 C 浓度即可出现升高,并随着病情的加重而逐渐增高^[11]。胱抑素-C 浓度主要由肾小球滤过率决定,且胱抑素-C 比血肌酐具有更高的敏感性和特异性^[12],这与本实验结果相一致。有文献报道由于肾脏具有强大的代偿能力,当肾小球滤过率下降至 1/3 时血肌酐才会明显升高^[13],这与本实验结果血肌酐检出率最低相一致。有研究表明^[14]胱抑素-C 比血肌酐更能敏感反映肾小球滤过率在短时间内轻至中度损伤,较血肌酐更早检测到急性肾衰竭并且在诊断的准确性上也更高。

NGAL 是最初在人类中性粒细胞中被发现的,共价结合于源自中性粒细胞的明胶酶,是脂质运载蛋白超家族成员之一。正常情况下^[15],NGAL 只在肾脏、肝脏、胃和结肠等组织中以极低水平表达。当炎症发生或上皮细胞受到损伤性刺激时,NGAL 才被诱导而发生高表达。早期动物实验发现,NGAL 是通过微阵列基因表达谱分析检测到的最早、最稳定出现的蛋白质之一。有研究证实^[2]NGAL 诊断 AKI 的敏感度为 90%、特异度为 99.5%,均优于其他标志物。这与本实验观察的结果相一致。AKI 发生时全身炎症反应综合征、严重脓毒症及脓毒症休克都会使 NGAL 升高,可能因为它是由活化的中性粒细胞所释放的,所以多种其他疾病及其并发症也可能使重症患者的 NGAL 测值升高,故特异性不高,而尿 NGAL 更有利于诊断,因为在脓症患者中,未发生 AKI 的患者其尿 NGAL 水平并不高。NGAL 也是对 AKI 患者疾病严重程度和预后的评价指标。以上研究表明,与血肌酐、血清胱抑素-C 相比尿 NGAL 可作为 AKI 早期诊断的生物标志物。它是在 AKI 发生后最早出现的标志物,敏感性高,但特异性不高。考虑到本实验样本量较小,值得临床进一步研究。

参考文献(References)

- [1] Randers E, Erlandsen E J. Serum cystatin C as an endogenous marker of the renal function a review [J]. Clin Chem Lab Med, 1999, 37(4): 389-395
- [2] Nickolas TL, Yang J, Buchen C, et al. Sensitivity and Specificity of a Single Emergency Department Measurement of Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin for Diagnosing Acute Kidney Injury [J]. Ann Intern Med, 2008, 148(11): 810-819
- [3] Ravindra L Mehta, John A Kellum, Sudhir V Shah, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes to improve acute kidney injury [J]. Critical Care, 2007, 11(2): R31
- [4] Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. Diagnosis, epidemiology and outcomes of acute kidney injury [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3: 844-861
- [5] 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(11): 661-663
- [6] Expert consensus panel of acute kidney injury. The expert consensus of diagnosis and classification of acute kidney injury [J]. Journal of Kidney Diseases, 2006, 22(11): 661-663
- [6] VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network. Palevsky RM, Zhang JH. Intensity of Renal Support in Critically ill Patients with Acute Kidney Injury [J]. N Engl J Med, 2008, 359(1): 7-20
- [7] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, 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 Med, 2007, 35(8): 1837-1843
- [8] Xu S, Venge P. Lipocalins as biochemical markers of disease [J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1482(1/2): 298-307
- [9] Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of acute kidney damage [J]. Kidney Int, 2007, 71(10): 967-970
- [10] 饶向荣, 王丽, 戴希文. 慢性肾脏病临床试验的替代终点与中医药研究 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(8): 759-763
- [11] Rao Xiang-rong, Wang Li, Dai Xi-wen. Chronic kidney disease and surrogate endpoint in clinical trials in medical research [J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2008, 28(8): 759-763
- [11] 李培敏, 陶庆枢. 血清胱抑素 C 与超敏 C 反应蛋白联检诊断早期糖尿病肾损伤的价值 [J]. 现代医院, 2007, 7(4): 19-21
- [12] Li Pei-min, Tao Qing-shu. Cystatin C and C-reactive protein in early diagnosis of diabetes, joint inspection of the value of renal injury [J]. Modern hospitals, 2007, 7(4): 19-21
- [12] 郑宗富, 刘奇才, 徐关华, 等. 血清胱抑素 C 在肿瘤及其化疗早期肾损害中的意义 [J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(27): 6519-6520
- [13] Zheng Zong-fu, Liu Wizarde, Xu Guan-hua, et al. Cystatin C in the tumor and chemotherapy, the significance of early renal damage [J]. Misdiagnosis of China, 2007, 7(27): 6519-6520
- [13] 巩继勇, 胡剑. 糖尿病肾病患者检测血清胱抑素 C 的临床意义 [J]. 浙江实用医学, 2007, 12(1): 324-326
- [14] Gong Ji-yong, Hu Jian. Diabetic serum cystatin C in patients with clinical significance [J]. Zhejiang Practical Medicine, 2007, 12(1): 324-326
- [14] 梁馨琴, 史伟. 血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 在急性肾衰早期诊断中的价值 [J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(2): 76-79
- [15] Liang Xin Qin, Shi Wei. Serum cystatin C in acute renal failure in early diagnosis [J]. Journal of Kidney Diseases, 2006, 22(2): 76-79
- [15] Goetz D H, Willie S T, Armen R S, et al. Ligand preference inferred from the structure of neutrophil gelatinase associated lipocalin [J]. Biochemistry, 2000, 39(8): 1935-1941