

· 临床研究 ·

心脏手术患者术后 IL-18、胱抑素 C 水平与急性肾损伤的关系研究

陈葶, 陈茂杰, 吴岭, 王惠新, 汪秀英, 王涛

东南大学附属徐州医院 徐州市中心医院肾内科, 江苏 徐州 221009

摘要: **目的** 分析接受体外循环心脏手术患者术后尿白细胞介素(IL)-18、血清胱抑素 C (Cys C) 与急性肾损伤(AKI)的关系及其临床意义。**方法** 选取 2012 年 12 月至 2015 年 1 月收治的接受体外循环心脏手术的 80 例患者作为研究对象,按术后是否合并 AKI 分为 AKI 组($n=25$)与非 AKI 组($n=55$),分别取术前、术后不同时间段患者尿液及血液标本,采用免疫比浊法测定血清 Cys C 水平,用酶联免疫吸附法测定尿液中 IL-18 水平,分析两者与 AKI 的关系。**结果** 80 例接受体外循环心脏手术患者,术后 25 例发生 AKI,占 31.25%。AKI 组术后肌酐(Scr)峰值在术后 48 h 内,其术后 24、48 及 72 h Scr 水平 $[(107.55 \pm 47.66) \mu\text{mol/L}、(114.32 \pm 50.13) \mu\text{mol/L}、(85.96 \pm 23.47) \mu\text{mol/L}]$ 明显高于非 AKI 组 $[(65.85 \pm 17.93) \mu\text{mol/L}、(59.61 \pm 10.85) \mu\text{mol/L}、(59.07 \pm 10.22) \mu\text{mol/L}]$, P 均 <0.01];手术 4、6、12、24、48 h 后,AKI 组血清 Cys C 水平上升明显,且与非 AKI 组对比差异有统计学意义($P<0.05, P<0.01$);AKI 组术后 2、4、6、8、12 h 尿 IL-18 水平 $[(4.45 \pm 1.17) \mu\text{g/L}、(5.88 \pm 2.73) \mu\text{g/L}、(3.51 \pm 1.35) \mu\text{g/L}、(3.42 \pm 1.53) \mu\text{g/L}、(3.61 \pm 1.81) \mu\text{g/L}]$ 明显高于非 AKI 组 $[(0.97 \pm 0.51) \mu\text{g/L}、(1.10 \pm 0.72) \mu\text{g/L}、(1.24 \pm 0.83) \mu\text{g/L}、(1.31 \pm 0.92) \mu\text{g/L}、(1.24 \pm 0.87) \mu\text{g/L}]$, P 均 <0.01 。AKI 组术后 12 h Scr 水平分别与 2 h 尿 IL-18 水平($r=0.63, P<0.05$)、术后 4 h 血清 Cys C 水平($r=0.724, P<0.05$)呈正相关,术后 4 h 血清 Cys C 与术后 2 h 尿 IL-18 水平亦呈正相关($r=0.656, P<0.05$)。**结论** 尿 IL-18 与血清 Cys C 均为反映肾小球滤过功能的有效指标,可在早期检出急性肾损伤,为心脏术后 AKI 患者的早期诊断与治疗提供参照。

关键词: 心脏手术; 肌酐; 体外循环; 胱抑素 C; 白细胞介素 18; 急性肾损伤

中图分类号: R 692 R 654.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2016)01-0049-03

心脏手术中通常以体外循环心-肺旁路替代患者心肺功能^[1]。而急性肾损伤(AKI)则为心脏手术后常见并发症,一旦术后发生 AKI,患者病死率则高达 40% 左右,早期诊断 AKI 对患者的治疗有积极的指导价值^[2]。对 AKI 的诊断,临床多以肌酐(Scr)为非特异性标志物^[3]。但研究显示,其升高时间慢,对部分老年患者适用性差,影响因素多,特异性与敏感性均比较低,无法精确反馈患者肾功能的变化情况,尤其针对早期肾损伤患者而言,其敏感度更低^[4]。寻找有效诊断心脏手术后早期肾损伤的新型标志物已成为广大学者研究的重点课题。基于此,为探讨诊断体外循环心脏术后患者早期肾损伤的有效特异性标志物,为患者治疗方式的选择及预后评估提供参照,我院对收治的 80 例患者展开了研究分析。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院自 2012 年 12 月至 2015

年 1 月收治的接受体外循环心脏手术的 80 例患者作为研究对象。排除合并肝肾功能不全、合并糖尿病及高血压患者,排除术前服用肾毒性药物患者。其中男 44 例,女 36 例;年龄 18~62(40.1±5.6)岁。按照 AKI 诊断标准^[5],测定患者术后尿量,术后 2 d 内患者 Scr 上升超过 26.5 $\mu\text{mol/L}$ 或较术前增加超过 50%,超过 6 h 尿量低于 0.5 $\text{ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 则确诊为 AKI。按术后是否发生 AKI 将其分为 AKI 组与非 AKI 组。AKI 组 25 例,男 15 例,女 10 例;年龄 20~60(42.6±3.6)岁;手术类型:冠脉搭桥术 16 例,心脏支架手术 9 例。非 AKI 组 55 例,男 29 例,女 26 例;年龄 18~62(41.6±5.3)岁;手术类型:冠脉搭桥术 36 例,心脏支架手术 19 例。两组患者性别、年龄、心脏手术类型等基线资料对比差异无统计学意义(P 均 >0.05),具有可比性。

1.2 体外循环心脏手术方法 所有患者均接受体外循环心脏手术,以气管插管静脉复合全麻,取正中切口,升主动脉-右房或作上下腔插管,以滚柱泵平流灌注,膜肺氧合,乳酸林格液+清蛋白与血浆。肝素化后待患者活化凝血时间(ACT)超过 480 s 后快速建立体外循环,保护心肌,于患者动脉根部泵入 4:1

保护液,术中逆灌保护心肌,维持灌注压力 60 mm Hg (1 mm Hg = 0.133 kPa)左右,手术过程中严密监测心电图、尿量、水电解质及 ACT。

1.3 检测方法 收集患者术前及术后不同时间点血液样本 5 ml,测定血清胱抑素 C (Cys C)及 Scr 水平。收集术前术后不同时间点尿液标本 5 ml,测定尿液 IL-18 水平。离心机离心,2 500 r/min,离心 10 min,取上清,放于 -80 °C 冰箱待测,采取全自动生化检测仪测定患者血浆 Cys C 水平,以酶联免疫吸附法测定尿 IL-18 水平。严格参照试剂使用说明操作。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间对比采用成组 t 检验;组内不同时间点对比采用重复测量的方差分析。相关分析采用 Spearman 相关分析法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 术后 AKI 发生率及 Scr 水平变化对比 80 例接受体外循环心脏手术患者,术后 25 例发生 AKI,占 31.25%。AKI 组术后 Scr 峰值在术后 48 h 内,以术

后 24 h 上升明显,其术后 24、48 及 72 h Scr 水平与非 AKI 组对比差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.2 两组不同时间点血 Cys C 水平对比 术前两组血清 Cys C 水平对比差异无统计学意义($P > 0.05$),手术 4、6、12、24、48 h 后,AKI 组血清 Cys C 水平上升明显($P < 0.05, P < 0.01$),且与非 AKI 组对比差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 2。

2.3 两组不同时间点尿 IL-18 水平对比 两组术前尿 IL-18 水平对比差异无统计学意义($P > 0.05$);AKI 组尿 IL-18 水平于术后 2 h 上升,持续至术后 12 h,术后 2、4、6、8、12 h 的尿 IL-18 与非 AKI 组对比差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 3。

2.4 术后 4 h Cys C 水平与术后 2 h 尿 IL-18 水平及术后 12 h Scr 关系 AKI 组术后 12 h Scr 水平分别与 2 h 尿 IL-18 水平($r = 0.63, P < 0.05$)、术后 4 h 血清 Cys C 水平($r = 0.724, P < 0.05$)呈正相关,术后 4 h 血清 Cys C 与术后 2 h 尿 IL-18 水平亦呈正相关($r = 0.656, P < 0.05$)。

表 1 两组不同时间点 Scr 水平对比 ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 2 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h	术后 72 h
AKI 组	25	64.62 ± 10.53	65.23 ± 18.17	77.31 ± 33.25*	107.55 ± 47.66**	114.32 ± 50.13**	85.96 ± 23.47*
非 AKI 组	55	62.52 ± 12.46	62.84 ± 16.56	67.26 ± 20.32	65.85 ± 17.93	59.61 ± 10.85	59.07 ± 10.22
t 值		0.731	0.580	1.665	5.695	7.758	7.169
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	<0.01

注:与术前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表 2 两组不同时间点血 Cys C 水平对比 ($\text{mg/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 12 h	术后 24 h	术后 48 h
AKI 组	25	0.68 ± 0.33	0.77 ± 0.36	1.29 ± 0.63*	2.53 ± 1.03**	2.51 ± 0.93**	2.44 ± 0.94**	2.37 ± 0.91**
非 AKI 组	55	0.70 ± 0.31	0.73 ± 0.41	0.89 ± 0.64	1.31 ± 0.96	0.93 ± 0.71	0.85 ± 0.62	0.81 ± 0.51
t 值		0.106	0.419	2.603	5.150	8.351	8.986	9.807
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与术前比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

表 3 两组不同时间点尿 IL-18 水平对比 ($\mu\text{g/L}, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	术后 2 h	术后 4 h	术后 6 h	术后 8 h	术后 12 h
AKI 组	25	1.02 ± 0.53	4.45 ± 1.17*	5.88 ± 2.73*	3.51 ± 1.35*	3.42 ± 1.53*	3.61 ± 1.81*
非 AKI 组	55	0.94 ± 0.42	0.97 ± 0.51	1.10 ± 0.72	1.24 ± 0.83	1.31 ± 0.92	1.24 ± 0.87
t 值		0.726	18.605	12.168	9.238	7.653	7.938
P 值		>0.05	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:与术前比较,* $P < 0.01$ 。

3 讨论

AKI 是体外心脏术常见并发症,术后远期病死率高,属严重并发症范畴,是影响患者预后的独立危险因素^[6]。体外循环术中,患者肾脏呈缺血性再灌注

损伤,内毒素大量释放及微小栓子的形成均为影响肾损伤的相关危险因素^[7]。且近年来统计研究资料显示,AKI 在重症患者群体中发病率呈明显逐年上升趋势,且涉及肾外器官衰竭数量多,临床病死率高^[8]。早期对心脏术后 AKI 的诊断多以测定血液 Scr 水平

为主,但较多研究者表示,Scr 值有一定的滞后性,变化延迟,且范围广,无法及时、快速反馈患者肾功能的变化情况,同时容易受到年龄、代谢、用药及性别等因素的干扰,受肾小管分泌影响大,肾脏损伤早期通常上升不明显,因此对 AKI 的早期诊断缺乏特异性与敏感性,通常导致治疗延迟,效果差^[9]。本研究中,AKI 损伤患者 Scr 峰值多出现于术后 24 ~ 72 h,与上述报道一致,进一步证实以 Scr 为参照物较难早期检出肾损害。

而当前较多研究者认为尿 IL-18 与血 Cys C 是诊断早期肾损伤的特异性标志物^[10-11]。其中 IL-18 为由单核巨噬细胞产生的促炎性细胞因子,含 157 个氨基残基,从功能与结构方面可将其划分为 IL-1 超家族,与多种肿瘤、炎症及自身免疫性疾病相关,尤其在缺血性损伤及器官炎症反应中起中介作用^[12]。当心脏术后患者 AKI 发生后,IL-18 近端肾小管呈缺血性损伤及急性炎症反应,并产生促炎性细胞因子,以分裂形式进入尿液,可在早期反馈肾功能损伤情况,可较早预估心脏手术相关性 AKI,并为治疗方案的确立提供指导。同时国内外大量研究证实,在 AKI 患者 Scr 水平上升前,尿 IL-18 即已升高^[13-14]。本研究中,AKI 组患者尿 IL-18 于术后 2 h 即上升明显,且持续至术后 12 h,与非 AKI 组对比差异有统计学意义,与上述报道相符。

血清 Cys C 则为非糖基化碱性蛋白^[15],由 120 个氨基酸残基构成,归于低分子量蛋白范畴,可自由通过肾小球,在肾小管附近分泌,不易被肾小管吸收,其在全身组织中均可表达^[16],并广泛存在于脑脊液、血液、尿液、唾液等体液内,不受性别、饮食、肌肉质量及肾小管分泌的影响,且产生率恒定,在评估肾小球滤过率方面具备显著优势,可准确反馈肾小球损伤^[17]。本研究中,AKI 组术后 4 h 血 Cys C 较术前明显升高,4 h 后虽有所下降,但始终保持高水平,相较于 Scr 而言,敏感度更高。因此认为术后 4 h 血清 Cys C 与 2 h 尿 IL-18 较 Scr 诊断早期 AKI 发生的敏感度与特异性更高^[18]。且相关性分析显示,AKI 患者术后 12 h Scr 水平与术后 4 h 血 Cys C 及术后 2 h 尿 IL-18 水平分别呈正相关,同时后二者之间亦呈正相关,表明在早期 AKI 的诊断中,三者有一定的协同作用,但其中尿 IL-18 与血 Cys C 敏感度更高。

综上所述,尿 IL-18 与血 Cys C 均为反映肾小球滤过功能的有效指标,可在早期提示 AKI,可为心脏术后患者 AKI 的早期诊断与治疗提供参照,同时可为患者预后的评估提供指导,对改善患者预后,提升

其生存率有积极的价值。

参考文献

- [1] 陈鸿伟. 体外循环心脏术后急性肾损伤患者血清胱抑素 C、尿白细胞介素 18 和肌酐的变化及其临床意义[J]. 医学研究杂志, 2011, 40(5): 122 - 124.
- [2] 杨欣悦, 钱传云. 胱抑素 C 对急性肾损伤早期诊断价值及与临床预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2): 391 - 393.
- [3] 周丽霞. 尿胱抑素 C 和白介素 - 18 对危重新生儿急性肾损伤的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(18): 2907 - 2909.
- [4] 陶怡婷. 急性肾损伤早期标志物及其在体外循环术后应用的研究进展[J]. 医学综述, 2013, 19(6): 986 - 988.
- [5] 邹广美, 牛永胜, 王慧, 等. 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[J]. 重庆医学, 2013, 42(33): 3986 - 3988.
- [6] 肖海燕, 郑建勇, 姚勇, 等. 婴幼儿先天性心脏病体外循环术后急性肾损伤早期预警的临床研究[J]. 中华儿科杂志, 2013, 51(10): 765 - 770.
- [7] 牛永胜, 章淬, 薛寅莹, 等. 白细胞介素-18 早期诊断冠脉搭桥术后急性肾损伤的研究[J]. 国际外科学杂志, 2014, 41(10): 690 - 693.
- [8] 李强, 王维平, 房洁渝, 等. 胱抑素 C 及肌酐监测休克患者急性肾损伤的研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(10): 1074 - 1077.
- [9] 潘秀贤, 农少云. 肌酐、尿素与胱抑素 C 在甘露醇致急性肾损伤中的变化分析[J]. 海南医学, 2010, 21(18): 109 - 110.
- [10] 钟白云, 王堃, 廖经忠, 等. 血清胱抑素 - C 与危重病人急性肾损伤[J]. 中国现代医学杂志, 2009, 19(11): 1705 - 1709, 1712.
- [11] 操轩. 尿 IL-18 对原发性肾病综合征并发急性肾损伤的预测价值[J]. 中华全科医学, 2015, 13(1): 60 - 61, 77.
- [12] 郭建中, 李大连, 程智广, 等. 冠状动脉旁路移植术后急性肾损伤患者尿液 Cys C 和 KIM-1 的变化及临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(17): 1441 - 1444.
- [13] 梁柱, 皮婧静, 韩天璽, 等. 老年急性肾损伤相关因素临床分析及探讨[J]. 临床荟萃, 2012, 27(24): 2126 - 2129.
- [14] 杨清, 周玉杰, 刘晓丽, 等. 胱蛋白酶抑制素 C 对冠心病合并肾功能不全患者对比剂急性肾损伤的诊断价值[J]. 中国医药, 2013, 8(5): 589 - 591.
- [15] 冯力, 胡永毅, 袁勇, 等. 血清中性粒细胞明胶酶相关性载脂蛋白胱抑素 C 在早期诊断冠状动脉介入术后对比剂肾病中的意义[J]. 中国急救医学, 2010, 30(11): 1020 - 1023.
- [16] Ataei N, Bazargani B, Ameli S, et al. Early detection of acute kidney injury by serum cystatin C in critically ill children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(1): 133 - 138.
- [17] Kwon SH, Hyun J, Jeon JS, et al. Subtle change of cystatin C, with or without acute kidney injury, associated with increased mortality in the intensive care unit [J]. *J Crit Care*, 2011, 26(6): 566 - 571.
- [18] Zhang Z, Lu B, Sheng X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(3): 356 - 365.

收稿日期: 2015 - 07 - 29 修回日期: 2015 - 08 - 19 编辑: 周永彬