

# 尿液 NGAL、血清 CysC 联合诊断在儿童急性肾损伤中应用价值

董自杰<sup>1</sup>, 李彦青<sup>2</sup>, 李雪<sup>3</sup>, 祁洁<sup>2</sup>

1. 石家庄市第三医院检验科, 河北 石家庄 050011; 2. 石家庄市第一医院检验科, 河北 石家庄 050011;

3. 石家庄市第一医院中医科, 河北 石家庄 050011

**摘要:** **目的** 探讨尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、血清胱抑素 C(CysC)联合诊断在儿童急性肾损伤(AKI)中的应用价值。**方法** 收集 2013 年 2 月至 2016 年 2 月收治的过敏性紫癜 80 例,肾脏疾病 40 例,药物中毒 50 例,心肺搭桥手术 30 例共 200 例患儿的临床资料,按是否发生 AKI 分为 AKI 组与非 AKI 组,均留取尿液、血液标本,检测尿 NGAL、血清 CysC 水平,并分析两者在儿童 AKI 诊断中的应用价值。**结果** (1) AKI 组 ICU 住院时间、急性生理与慢性健康(APACHE II)评分、28 d 死亡率均高于非 AKI 组( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ );(2) AKI 组白细胞计数(WBC)、C 反应蛋白(CRP)、尿素氮(BUN)、肌酐(Scr)、尿 NGAL、血 CysC 水平均高于非 AKI 组( $P$  均  $< 0.01$ );(3)尿 NGAL 与 CRP、BUN、继发 AKI、患儿 28 d 死亡率、ICU 住院时间、APACHE II 评分均呈正相关( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ),血 CysC 与 BUN、继发 AKI、APACHE II 评分呈正相关( $P$  均  $< 0.05$ );(4) 单用尿 NGAL 诊断早期 AKI 敏感性、特异性高于单用血 CysC 诊断,两者联合诊断敏感性、特异性均高于单项诊断。**结论** 采用尿 NGAL、血 CysC 联合诊断可提高早期 AKI 检出率,有较高的预警价值。

**关键词:** 急性肾损伤; 儿童; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 血清胱抑素 C

**中图分类号:** R 692 R 725 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2017)08-1110-03

急性肾损伤(AKI)是临床常见肾脏疾病,临床表现为肾脏结构及功能异常,患者病死率高,预后差。统计显示,AKI 病死率高达 5% ~ 37%,且儿童危重监护病房(PICU)中 AKI 发生率高达 4.5%,患儿病死率超过 29%<sup>[1]</sup>。早期检出 AKI 是改善患儿预后的关键。既往常采用肌酐(Scr)诊断 AKI,但 Scr 诊断有其滞后性,一般 Scr 高表达儿童其肾损伤程度较高<sup>[2]</sup>。近年来,有研究发现,胱抑素 C(CysC)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平的变化均与肾损伤疾病进展有关<sup>[3]</sup>。NGAL 是脂质运载蛋白家族重要成员,其不仅存在于中性粒细胞内,同时存在尿道伞部细胞、肾近曲小管细胞内,正常生理状态下其呈低表达状态,上皮细胞刺激或损伤时,其表达明显上调,且损伤肾小管表达 NGAL 可诱导肾小管间质浸润中性粒细胞凋亡。CysC 则为反映肾损伤的内源性标志物,受到肾小球滤过率的影响,且其表达不受炎症、感染、年龄、体重等影响,属敏感性生物标志物<sup>[4]</sup>。为探讨尿液 NGAL、血清 CysC 联合诊断儿童 AKI 的临床价值,本研究对我院收治的 200 例患儿展开研究分析,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2013 年 2 月至 2016 年 2 月我院收治的过敏性紫癜 80 例,肾脏疾病 40 例,药物中毒 50 例,心肺搭桥手术 30 例共 200 例患儿的临床资料。纳入标准:门诊或急诊时均完成肾功能检测;近 6 个月内检测过肾功能;均经临床确诊为过敏性紫癜、药物中毒或肾脏疾病,临床资料完整。排除标准:合并免疫系统疾病;合并梗阻性肾病;合并快速进展性肾小球肾炎;入住 PICU 前即存在 AKI;既往接受肾脏手术;临床资料不完整。其中男 100 例,女 100 例;年龄 2 ~ 15 (9.1 ± 4.5) 岁;体重 20 ~ 61 (41.2 ± 10.4) kg。按照是否发生 AKI 分为 AKI 组与非 AKI 组。其中 AKI 组 90 例,非 AKI 组 110 例。

**1.2 AKI 诊断标准**<sup>[5]</sup> 肾功能 48 h 内快速降低,Scr 升高绝对值超过 26.4 mmol/L 或较基线升高 50%,或尿量降低 0.5 ml · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>,持续时间 > 6 h。

**1.3 急性慢性生理健康评分(APACHE II)标准**<sup>[6]</sup> 收集所有患儿入住 PICU 24 h 内心率、体温、呼吸频率、动脉血氧分压、平均动脉压、白细胞计数(WBC)、Scr、白蛋白、总胆红素、血清钠、红细胞压积、尿素氮(BUN)等参数的最差值,进行 APACHE II 评分,综合器官功能状态、神经系统反应、年龄等统计 APACHE

II 评分分值,按 APACHE II 评分分为低危组 ( $\leq 20$  分)、中危组 (21 ~ 30 分)、高危组 ( $\geq 31$  分)。

1.4 方法 收集所有患儿性别、年龄、原发病、既往史、APACHE II 评分、C 反应蛋白 (CRP) 及尿 NGAL、血 CysC 水平。尿 NGAL、血 CysC 检测:所有患儿入组后均留取尿液、外周血标本,采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定尿液 NGAL 水平,NGAL 试剂盒购自美国 R&D 公司,严格按使用说明操作,解冻标本,室温放置,配置标准品,加样,温育,配液后洗涤,加入酶标试剂,洗涤后显色,终止反应,采用酶标仪测定各孔吸光度值,根据工作曲线计算 NGAL 浓度。采用双抗体夹心法测定血清 CysC 浓度,CysC 试剂盒购自北京利德曼公司,严格参照试剂使用说明操作。标准品稀释后加样,封板膜封板后 37℃ 温育 0.5 h,配液,洗涤,加酶标试剂 50  $\mu$ l,温育后洗涤,显色,终止反应,测定吸光度值,根据工作曲线计算 CysC 浓度。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 20.0 软件处理数据。符合正态分布计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用成组  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析及两两比较的  $q$  检验;计数资料采用频数和 % 表示,比较行  $\chi^2$  检验;相关性分析采用 Pearson、Spearman 线性相关分析。检验水准  $\alpha = 0.05$ 。采用 ROC 曲线分析 NGAL 对 AKI 的诊断效能。

## 2 结果

2.1 AKI 组与非 AKI 组一般资料比较 AKI 组与非 AKI 组患者性别、年龄、体重对比差异无统计学意义 ( $P$  均  $> 0.05$ ),AKI 组 ICU 住院时间、APACHE II 评分、28 d 死亡率均高于非 AKI 组,差异有统计学意义 ( $P < 0.05, P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 AKI 组与非 AKI 组实验室指标比较 AKI 组 WBC、CRP、BUN、Scr、尿 NGAL、血 CysC 水平均高于非 AKI 组,差异有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 2。

2.3 不同 APACHE II 评分 AKI 患儿尿 NGAL 及血 CysC 水平比较 高危组尿 NGAL、血 CysC 水平高于中危组与低危组 ( $P$  均  $< 0.01$ ),中危组上述指标又高于低危组 ( $P$  均  $< 0.01$ )。见表 3。

2.4 尿 NGAL 及血 CysC 与各临床指标的相关性分析 尿 NGAL 与 CRP、BUN、继发 AKI、患儿 28 d 死亡率、ICU 住院时间、APACHE II 评分均呈正相关 ( $P < 0.05, P < 0.01$ ),血 CysC 与 BUN、继发 AKI、APACHE II 评分呈正相关 ( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 4。

2.5 尿 NGAL、血 CysC 及其联合对 AKI 早期诊断价值分析 单用尿 NGAL 诊断早期 AKI 敏感性、特异

表 1 AKI 组与非 AKI 组一般资料比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	非 AKI 组 ( $n=110$ )	AKI 组 ( $n=90$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
性别[例(%)]				
男	53(48.18)	47(52.22)	0.323	0.569
女	57(51.82)	43(47.78)		
年龄(岁)	8.98 $\pm$ 3.17	9.21 $\pm$ 3.21	0.507	0.612
体重(kg)	40.26 $\pm$ 9.87	39.86 $\pm$ 8.49	0.303	0.761
ICU 住院时间(d)	22.21 $\pm$ 7.45	27.98 $\pm$ 10.21	4.613	0.000
APACHE II 评分(分)	21.32 $\pm$ 6.54	26.41 $\pm$ 7.15	5.250	0.000
28 d 死亡率[例(%)]	7(6.36)	14(15.56)	4.450	0.034

表 2 AKI 组与非 AKI 组实验室指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

项目	非 AKI 组 ( $n=110$ )	AKI 组 ( $n=90$ )	$t$ 值	$P$ 值
WBC( $\times 10^9/L$ )	11.87 $\pm$ 2.67	17.31 $\pm$ 6.84	7.661	0.000
CRP(mg/L)	43.31 $\pm$ 12.45	123.36 $\pm$ 57.14	14.291	0.000
BUN(mmol/L)	6.21 $\pm$ 2.12	20.32 $\pm$ 6.14	22.527	0.000
Scr( $\mu$ mol/L)	95.21 $\pm$ 33.41	200.21 $\pm$ 54.26	16.781	0.000
尿 NGAL( $\mu$ g/L)	48.41 $\pm$ 15.44	187.51 $\pm$ 26.84	45.877	0.000
血 CysC(mg/L)	1.41 $\pm$ 0.58	2.86 $\pm$ 0.41	20.663	0.000

表 3 不同 APACHE II 评分 AKI 患儿尿 NGAL 及血 CysC 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	尿 NGAL( $\mu$ g/L)	血 CysC(mg/L)
低危组	28	71.15 $\pm$ 10.26	1.78 $\pm$ 0.41
中危组	42	121.25 $\pm$ 13.55 <sup>①</sup>	2.41 $\pm$ 0.26 <sup>①</sup>
高危组	20	198.56 $\pm$ 20.26 <sup>①②</sup>	2.97 $\pm$ 0.35 <sup>①②</sup>
$F$ 值		17.141	9.254
$P$ 值		$< 0.01$	$< 0.01$

注:与低危组比较,<sup>①</sup> $P < 0.01$ ;与中危组比较,<sup>②</sup> $P < 0.01$ 。

表 4 尿 NGAL 及血 CysC 与各临床指标的相关性分析

项目	尿 NGAL		血 CysC	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
WBC	0.256	0.056	0.114	0.065
CRP	0.272	0.035	0.041	0.094
BUN	0.518	0.008	0.203	0.041
Scr	0.228	0.067	0.214	0.055
继发 AKI	0.553	0.002	0.339	0.033
28 d 死亡率	0.448	0.005	0.118	0.117
ICU 住院时间	0.334	0.011	0.078	0.157
APACHE II 评分	0.321	0.021	0.264	0.041

表 5 尿 NGAL、血 CysC 及其联合对 AKI 早期诊断价值分析

指标	AUC	$P$ 值	Cut-off	敏感性(%)	特异性(%)
尿 NGAL	0.603	0.015	115.21	79.21	80.44
血 CysC	0.534	0.023	1.91	71.11	73.22
尿 NGAL + 血 CysC	0.734	0.006	115.21 + 1.91	85.41	89.34

性高于单用血 CysC 诊断,而两者联合诊断敏感性、特异性均高于单项诊断。见表 5。

## 3 讨论

AKI 是临床常见危重症,多由败血症、感染、失血性休克、胰腺炎、多器官功能衰竭、药物中毒等重症疾病引起,同样可发于不同肾脏疾病的各个阶段,是心脏手术、心肺体外循环常见严重并发症,可进展为急

性肾衰竭<sup>[7]</sup>。肾小球滤过率降低、肾血流不足、肾小管梗阻等均可引起 AKI<sup>[8]</sup>。且 AKI 早期无特异性症状表现,缺乏敏感性指标,临床诊断困难,早期检出率低。既往对 AKI 的诊断主要通过观察尿量,检测 Scr、BUN 水平,但部分低龄患儿尿量检测困难,且 Scr 上调是肾小球功能障碍的反映,较多 AKI 的发生与肾小球损伤无直接关联,多由缺血或肾毒性物质引起。而 BUN 仅在肾小球滤过率降低至正常范围的 50% 时上调,对 AKI 的诊断均有一定的局限性<sup>[9]</sup>。

NGAL 为脂质运载蛋白超家族的主要成员,其可以共价形式与中性粒细胞明胶酶结合,在肾小管细胞、胰腺细胞、淋巴结细胞等细胞内均呈低表达。且肾小管细胞内 NGAL 可与铁转运体结合,参与肾脏铁代谢,可转运细胞内铁质,清除自由基,阻止氧化应激反应,促进应激相关蛋白表达,减轻肾组织及细胞损伤,同时可通过级联效应,诱导抗凋亡蛋白释放,抑制肾小管细胞凋亡,阻滞肾小管上皮细胞表型转化,其主要通过肾脏代谢<sup>[10]</sup>。张龙山等<sup>[11]</sup>发现,NGAL 表达水平的变化与肾脏局部缺血性损伤存在密切关联,其在 AKI 肾损伤及修复过程中表达上调,属全身炎症反应、细菌感染的有效标志物。各类原因所致肾小管功能损伤均可引起 NGAL 吸收障碍,导致尿液 NGAL 水平上调<sup>[12]</sup>。且李冰心等<sup>[13]</sup>研究发现,NGAL 较 Scr 对 AKI 诊断敏感度更高,在 Scr 处于正常范围时,NGAL 即上调,且 NGAL 上调程度与 AKI 病情严重程度呈正相关。本研究发现,AKI 患儿较非 AKI 患儿尿 NGAL 水平升高明显,且尿 NGAL 与 CRP、BUN、继发 AKI、患儿 28 d 死亡率、ICU 住院时间、APACHE II 评分均呈正相关,且 APACHE II 评分越高患儿其尿 NGAL 表达水平越高,同时 ROC 曲线分析,单用 NGAL 诊断早期 AKI 的敏感性、特异性高达 79.21%、80.44%,肯定了 NGAL 在 AKI 早期诊断中的价值。

CysC 为非糖基碱性蛋白,其富含氨基酸残基,表达于所有核细胞内,稳定性高,不受炎症、性别、年龄等影响,其表达水平由肾小球滤过率决定,而尿量增加与肾小球功能减退存在紧密联系,肾小球滤过的 CysC 在近肾小管重吸收后降解,而肾脏则为清除 CysC 的唯一途径,因此可将 CysC 作为反映肾小球滤过率及肾小管吸收及降解能力的标志。研究发现,其对 AKI 诊断的灵敏度优于 Scr<sup>[14-16]</sup>。本研究发现,AKI 患儿 CysC 水平较非 AKI 患儿上调明显,且 CysC 与 BUN、继发 AKI、APACHE II 评分均呈正相关,但其诊断灵敏性与特异性略低于 NGAL,可能与重症患儿其血清 CysC 水平受到糖皮质激素用药、心功能不全及肾损伤影响有关。而采用尿 NGAL、血 CysC 联

合诊断 AKI 的敏感性为 85.41%,特异性高达 89.34%,与杨玉霞<sup>[17]</sup>研究结论类似,表明两者联合诊断可提高 AKI 检出率。

综上所述,采用尿 NGAL、血 CysC 联合诊断可提高早期 AKI 检出率,且尿 NGAL、血 CysC 均与患儿肾功能损伤程度存在关联,早期检测重症患儿 NGAL、CysC 水平,可为临床治疗方案的确立提供参照。

## 参考文献

- [1] 刘新龙,岳锦熙,苏美仙.血 NGAL、CysC 检测对外科重症急性肾损伤患者的早期诊断价值[J].重庆医学,2015,44(18):2506.
- [2] 吴家玉,熊冠泽,丁福全,等.血清胱抑素 C 和尿 NGAL 联合检测在急性肾损伤病情评估及预后中的价值[J].中山大学学报(医学科学版),2014,35(1):152-155,封3.
- [3] 谢雪梅,魏从真,赵小洁,等.先天性心脏病术后急性肾损伤患儿尿液 NGAL、血清 CysC 水平变化及意义[J].山东医药,2016,56(8):73-74.
- [4] 张辉,易著文,肖政辉,等.脓毒症急性肾损伤相关指标间的关系[J].临床儿科杂志,2015,33(12):1021-1026.
- [5] 文超,李秋,叶国嫦.RIFLE 标准和 AKIN 标准诊断儿童急性肾损伤的对比研究(附 223 例儿童急性肾损伤的临床分析)[J].重庆医科大学学报,2014,38(6):837-842.
- [6] 魏强,王明皓.评价急性生理学与慢性健康状况评分在急重症监护中的应用[J].西部医学,2010,22(3):531-533.
- [7] 王芊,华川.肾损伤标志物在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].解放军医药杂志,2012,24(2):56-58.
- [8] 王敏,刘虹,程威.脓毒症急性肾损伤早期生物标志物的新进展[J].中国临床研究,2016,29(3):424-426.
- [9] 陶青松,黄建军,左学良.NGAL 在慢性肾炎肾损伤患者中的应用价值[J].现代检验医学杂志,2013,28(3):48-51.
- [10] 张石珠,杨敬伟,陈宪典,等.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[J].现代生物医学进展,2012,12(15):2943-2945.
- [11] 张龙山,李倩.人尿液 NGAL 蛋白免疫比浊检测方法的建立和临床检测意义[J].临床和实验医学杂志,2016,15(11):1135.
- [12] 孙丽,牛国平.血浆 NGAL 和血清 CysC 在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J].国际检验医学杂志,2015,36(9):1182-1184,1187.
- [13] 李冰心,周小兵,杨林,等.白细胞介素 18、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和血清胱抑素 C 在呼吸衰竭合并急性肾损伤中的变化[J].临床肾脏病杂志,2014,14(3):146-150.
- [14] 杨美平.血清胱抑素 C 和中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白水平评估急性肾损伤患者病情程度及预后的效果[J].实用临床医药杂志,2016,20(13):188-189.
- [15] 刘红,岳华,赵红娟,等.尿 NAG、mALB、 $\beta$ 2-MG、 $\alpha$ 1-MG 检测对早期肾损害的诊断价值[J].西部医学,2011,23(2):239-241.
- [16] 陈葶,陈茂杰,吴岭,等.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[J].中国临床研究,2016,29(1):49.
- [17] 杨玉霞.尿微量蛋白四项联检对非糖尿病高血压肾损伤的早期诊断价值[J].医学临床研究,2014,31(11):2206-2208.