

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.31.028

uNGAL 对重症颅脑创伤患者发生急性肾损伤的早期诊断价值研究*

黄 鹏,林 榆[△],王 洁,郭鹏威,汤春荣

(右江民族医学院附属医院肾内科,广西百色 533000)

摘要:目的 评估尿液中的中性粒细胞明胶酶相关脂质转录蛋白(uNGAL)对重症颅脑外伤患者急性肾损伤(AKI)的预测价值。方法 收集该院 2011 年 1 月至 2013 年 5 月重症监护室(ICU)收治的重症颅脑外伤患者 102 例,入住 ICU 后 7 d 内符合 AKI 诊断标准的 43 例为 AKI 组,选择年龄、性别、疾病严重程度、手术方式等匹配的 43 例为非 AKI 组,检测比较两组入住 ICU 即刻(15 min 内)、第 24、48、72 h uNGAL 和血肌酐(Scr)水平,采用受试者工作曲线(ROC)评价 uNGAL 和 Scr 对 AKI 诊断价值的敏感性和特异性。结果 重症颅脑外伤 AKI 发生率为 42.16%(43/102)。AKI 组 uNGAL 水平随着入住 ICU 时间延长而升高,非 AKI 组升高并不明显。入住 ICU 24 h 时,AKI 组 uNGAL 水平(720.32 ± 684.25)ng/mL 明显高于非 AKI 组(421.92 ± 351.20)ng/mL,差异有统计学意义($P < 0.05$),Scr 水平差异无统计意义($P > 0.05$)。入住 ICU 24 h 时 uNGAL 和 Scr 的 ROC 曲线下面积分别为 0.879(95%CI: 0.807~0.949) 和 0.612(95%CI: 0.493~0.731)。uNGAL 截取值为 180 ng/mL 时,敏感性和特异性分别为 0.890 和 0.823,敏感性高于 Scr。结论 uNGAL 早期诊断重症颅脑外伤患者 AKI 的作用优于 Scr,可以作为早期诊断 AKI 生物标志物。

关键词:中性粒细胞明胶酶相关脂质转录蛋白;急性肾损伤;重症颅脑损伤

中图分类号:R692

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)31-4203-03

Early diagnosis value of urinary NGAL in acute kidney injury in patients with severe traumatic brain injury*

Huang Peng, Lin Xu[△], Wang Jie, Guo Pengwei, Tang Chunrong

(Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Youjiang National Medical College, Baise, Guangxi 533000, China)

Abstract; Objective To assess the predictive value of neutrophil gelatinase associated protein lipocalin (uNGAL) in urine for detection of acute kidney injury (AKI) in patients with severe traumatic brain injury. **Methods** Patients with severe traumatic brain injury from the ICU were collected from Jan. 2011 to May. 2013 in our hospital. 43 cases that met the RIFLE criteria for diagnosis of AKI in the ICU within 7 days were selected as AKI group. Another 43 cases that were matched for age, gender, illness severity, surgery method with AKI cases, selected as non-AKI group. The levels of uNGAL and Scr were measured when the patients admitted in the ICU with 15 min, at 24 h, 48 h, 72 h. The sensitivity and specificity of uNGAL and Scr for diagnosis for AKI were evaluated by ROC curve. **Results** The incidence of severe traumatic brain injury AKI was 42.16% (43/102). The uNGAL levels in the AKI group were higher when the patient stayed in the ICU longer and no obvious in the non AKI group. When admitted to the ICU 24 h, the level of uNGAL (720.32 ± 684.25) ng/mL in AKI group was significantly higher than that (421.92 ± 351.20) ng/mL in non AKI group. The difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of Scr between two groups were not statistically significant. The area under ROC curve of uNGAL and Scr were 0.879 (95%CI: 0.807~0.949) and 0.612 (95%CI: 0.493~0.731). When the cutoff value of uNGAL was 180 ng/mL, the sensitivity and specificity were 0.890 and 0.823 respectively. The sensitivity was superior to Scr. **Conclusion** uNGAL is superior to Scr for early diagnosis of AKI in patients with severe traumatic brain injury and it could be used as a biomarker for early diagnosis of AKI.

Key words: neutrophil gelatinase associated protein lipocalin; acute kidney injury; severe traumatic brain injury

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是中性粒细胞经过激活后释放的蛋白质,是细菌性感染后,发生全身性炎症反应的标志物^[1-2]。急性肾损伤(AKI)是危重症患者常见的严重并发症,其发生率达 30%~50%,其病死率高达 29%~90%^[3-4]。临床和实验室研究认为,NGAL 可以比血肌酐(Scr)较早的预测 AKI 的发生,许多研究认为脓毒血症患者发生 AKI 早期尿液中 NGAL(uNGAL)明显增高,但尚缺乏对重症颅脑外伤患者的研究报道^[5-7]。尿液标本的检查比采集血标本

方便操作、无创伤性的优点,本研究通过检测不同时点的 uNGAL 和 Scr 进行分析,评估 uNGAL 对重症颅脑外伤患者发生急性肾损伤患者的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2011 年 1 月至 2013 年 5 月重症监护室(ICU)收治的重症颅脑外伤患者 102 例,其中男 62 例,女 40 例;年龄 34~76 岁,平均(48.2 ± 11.8)岁。入住 ICU 后 7 d 内诊断为 AKI 的患者 43 例(AKI 组);其余未发生 AKI 患者

* 基金项目:广西科技攻关课题(桂科攻 0898005)。 作者简介:黄鹏(1979—),硕士,主治医师,主要从事急慢性肾脏疾病研究。 △ 通讯作者, Tel:13977616705; E-mail:linyyfyy@163.com。

59 例中,选择年龄、性别、疾病严重程度、手术方式等因素匹配的 43 例(非 AKI 组)。诊断标准:根据 RIFLE 标准诊断 AKI,患者此次入住 ICU 后测得的肌酐最低值作为 RIFLE 分级的基准值,血肌酐水平增高超过基准值的 1.5 倍的患者为 AKI^[8-9]。排除标准:入住 ICU 前已经达到 AKI 标准、慢性肾功能不全、恶性肿瘤、入住 ICU 24 h 内死亡病例。两组患者在性别、年龄、体质量、高血压、糖尿病、基础 Scr、手术时间和术中输血超过 400 mL 患者比例等方面经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准,符合医学伦理要求。

1.2 方法

1.2.1 样本采集 分别于重症颅脑外伤患者入住 ICU 即刻(15 min 内)、第 24、48、72 小时采集血液和尿液标本各 5 mL。采集中段尿液置于无内毒素和致热源的收集试管中,采用湖南赫西仪器装备有限公司台式低速离心机 TDZ5,3 000 r/min,离心 1 min 后取上清液,直接应用床旁 NORMAN(诺尔曼)-2 型散射比浊分析仪检测。血液样本采集后送实验室进行肌酐的检测。

1.2.2 uNGAL 的检测 采用免疫增强比浊法检测,检测仪器床旁 NORMAN-2 型散射比浊分析仪及检测试剂 R1 和 R2 均由南京诺尔曼生物技术有限公司提供。尿液样本经离心后,采用移液器取 20 μ L,同时取 240 μ L R1 试剂,分别放入比色杯中混匀,然后放入 NORMAN-2 型散射比浊分析仪检测通道预热平衡后,再用移液器取 120 μ L R2 试剂混匀,再次将比色杯放入散射比浊分析仪检测通道,测试记录 uNGAL 水平。

1.2.3 Scr 的检测 采用肌氨酸氧化酶法测定,仪器采用日本 Olympus 公司生产 AU2700 型全自动生化分析仪,试剂盒采购自该公司,严格按照操作说明进行。实验质控和标准样品由美国 Beckman Coulter 公司提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析,计量资料符合正态性分布,采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间数据的比较采用两个样本 t 检验;非正态分布数据,采用 Mann-Whitney 法进行两组间的比较。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。uNGAL 诊断价值采用受试者工作曲线(ROC)绘图、以曲线下面积(AUC)表示,渐近 95%CI 不包含 0.5 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 AKI 与非 AKI 患者 uNGAL 和 Scr 的比较 通过对重症颅脑外伤 AKI 及非 AKI 患者 uNGAL 水平的比较,AKI 组 uNGAL 水平随着入住 ICU 时间的延长而升高,而非 AKI 组 uNGAL 水平升高并不明显。两组在入住 ICU 即刻 uNGAL 水平差异无统计学意义($P>0.05$),但在 24 h 后两组患者 uNGAL 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。而 24 h 两组间 Scr 水平差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.3 uNGAL 和 Scr 对 AKI 的诊断价值的比较 采用 ROC 曲线图比较 24 h uNGAL 和 Scr 对 AKI 的诊断价值(图 1)。uNGAL 的 ROC 曲线下 AUC 为 0.879,渐进 95%CI:0.807~0.949,0.5 在 CI 之外,差异有统计学意义($P<0.05$);Scr 的 ROC 曲线下 AUC 为 0.612,渐进 95%CI:0.493~0.731,0.5 在 CI 内,差异无统计学意义($P>0.05$)。uNGAL 诊断的截取值为 180 ng/mL 时,诊断 AKI 的敏感性和特异性分别为 0.

890 和 0.823。

表 1 两组患者 uNGAL 和 Scr 的比较($\bar{x}\pm s, n=43$)

指标	AKI 组	非 AKI 组	t	P
Scr 24 h(μ mol/mL)	84.61 \pm 30.24	75.98 \pm 29.36	1.343	0.183
uNGAL(ng/mL)				
0 h	577.98 \pm 542.36	401.56 \pm 350.62	1.791	0.077
24 h	720.32 \pm 684.25	421.92 \pm 351.20	2.544	0.013
48 h	891.38 \pm 701.36	442.15 \pm 381.25	3.690	0.000
72 h	923.54 \pm 713.45	413.14 \pm 387.65	4.122	0.000

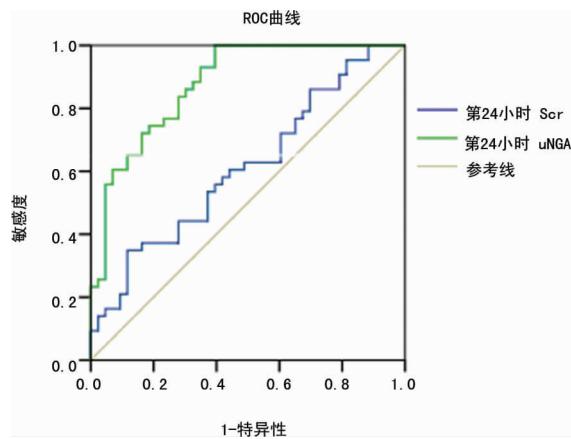


图 1 uNGAL 和 Scr 对 AKI 的诊断价值的比较

3 讨 论

AKI 发生后,患者术后和远期的病死率明显增高,其原因主要是未能进行及时的早期诊断和治疗。而传统的反映肾功能的早期检测生物标志物 Scr,由于受到年龄、性别、种族和临床治疗等方面的影响,当肾功能发生轻微的改变时,Scr 水平升高并不显著或者滞后,不能及时准确地反映肾功能情况^[10-11]。而 AKI 早期往往是可逆的,早期诊断并及时治疗,肾功能多可以恢复,寻找新的早期诊断 AKI 生物标志物成为临床研究热点。动物实验表明,肾损伤小鼠 NGAL 可以在 Scr 出现明显变化前出现异常^[12]。车妙琳等^[13]对心脏手术 AKI 患者 5 种生物标志物的研究认为,uNGAL 作为早期诊断的敏感性最高,本研究采用 uNGAL 生物学指标判断重症颅脑损伤患者发生 AKI 早期判断价值。

NGAL 是一种相对分子质量为 25×10^3 的糖蛋白,与明胶酶(MPP-9)共价结合,主要由中性粒细胞激活后分泌,近端肾小管细胞等各种上皮细胞也可以分泌^[14]。正常情况下,肾、肺、胃和结肠等组织中表达较低,当上皮细胞受损时,NGAL 表达显著增高,主要是肾小管上皮细胞分泌和释放^[15]。本研究中,重症颅脑外伤 AKI 发生率为 42.16%(43/102),入住 ICU 时 uNGAL 和 Scr 两组间无差异,但 24 h 时检测 uNGAL 水平 AKI 组明显高于非 AKI 组,Scr 两组间差异并不明显,而提示 uNGAL 在重症颅脑外伤 AKI 患者中比 Scr 较早表达,可作为预测 AKI 发生的生物标志物。李萍珠等^[16]研究报道,脓毒血症后 2 h 的 uNGAL 水平可准确预测 AKI 的发生,且早于常见的标志物 Scr,提示本研究今后也有待增加检测时点,进一步深化以获取更精确的数据。uNGAL 重症颅脑外伤 AKI

患者中升高可能的机制:重症颅脑外伤后通过应激性反应或肾小管上皮细胞受到缺血等因素的刺激后,在受损部位 uNGAL mRNA 和 uNGAL 蛋白表达均上调,机体 uNGAL 分泌增加后与相应受体结合具有转运铁蛋白的活性,肾小管原始上皮细胞摄取后,可以通过其介导铁转运的功能促进肾原始上皮细胞的成熟,有利于肾小管的修复^[4]。所以在早期加强对 uNGAL 的检测,有利于早期预测 AKI 的发生。

基于 uNGAL 在重症颅脑外伤 AKI 患者中早期表达的作用,进一步利用 ROC 曲线对入住 ICU 第 24 小时 uNGAL 和 Scr 进行分析比较:uNGAL 的 ROC 曲线下 AUC 为 0.879 (95%CI:0.807~0.949),uNGAL 的截取值为 180 ng/mL 时,诊断 AKI 的敏感性和特异性分别为 0.890 和 0.823;而同时点检测的 Scr 的 ROC 曲线下 AUC 为 0.612(95%CI:0.493~0.731),笔者认为 uNGAL 对 AKI 诊断准确性明显高于 Scr,具有较高的灵敏度和特异度,uNGAL 对 AKI 有较好的诊断预测作用。徐兴凯等^[17]对危重患者病脓毒症 AKI 中 uNGAL 的表达,利用 ROC 曲线分析报道在 AKI 早期 uNGAL 的诊断价值要高于 Scr。

本研究主要存在的不足在于,部分患者在入住 ICU 当天发生了 AKI,未能收集到发生 AKI 前 3 天的标本,对研究结果的解释效力可能会造成影响;同时由于受到样本量的影响,未能进行肾前性、肾性和肾后性进行分类研究;本研究主要采取入住 ICU 即刻(15 min 内)、第 24、48、72 小时 4 个时间点,对检测时点还需要进一步细化,以取得更精确的数据,这些方面的研究有待今后扩大样本量的临床多中心的研究进一步验证。

综上所述,uNGAL 可以较好的对重症颅脑创伤发生 AKI 进行早期诊断和预测,对于重症颅脑创伤患者临幊上早期干预 AKI,选择正确的治疗方案,改善合并 AKI 的重症颅脑外伤患者的预后具有重要的现实意义。

参考文献:

- [1] Wenners AS, Mehta K, Loibl S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts response to neoadjuvant chemotherapy and clinical outcome in primary human breast cancer [J]. PLoS One, 2012, 7 (10): e45826.
- [2] Thuillier R, Hauet T. Role of translocator protein in renal ischemia reperfusion, renal preservation and acute kidney injury [J]. Curr Mol Med, 2012, 12 (4): 413~425.
- [3] Ricci Z, Ronco C. Today's approach to the critically ill patient with acute kidney injury [J]. Blood Purif, 2009, 27 (1): 127~134.
- [4] 臧芝栋, 黄英姿, 杨毅, 等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和白细胞介素-18 对重症患者急性肾损伤的早期诊断价值 [J]. 中华内科杂志, 2010, 49 (5): 396~398.
- [5] Bhavsar NA, Kötting A, Coresh J, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) as predictors of incident CKD stage 3; the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60 (2): 233~240.
- [6] Macdonald S, Arends G, Nagree Y, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) predicts renal injury in acute decompensated cardiac failure: a prospective observational study [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2012, 12: 8.
- [7] 邢海波, 吕铁, 盛萍萍, 等. 新型生物标志物对脓毒症急性肾损伤的诊断价值比较 [J]. 中国急救医学, 2013, 33 (6): 507~509.
- [8] Wlodzimirow KA, Abu-Hanna A, Slabbeekorn M, et al. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients [J]. Crit Care, 2012, 16 (5): R200.
- [9] Delaney KA, Givens ML, Vohra RB. Use of RIFLE criteria to predict the severity and prognosis of acute kidney injury in emergency department patients with rhabdomyolysis [J]. J Emerg Med, 2012, 42 (5): 521~528.
- [10] 范银强, 邵义明, 李佳, 等. 连续性肾脏替代治疗对脓毒症急性肾损伤患者 NGAL 的表达影响及其机制探讨 [J]. 中国急救医学, 2013, 33 (6): 494~496.
- [11] 杨威, 张金盈, 沈德良, 等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白早期诊断急性心肌梗死患者急性肾损伤的价值 [J]. 实用医学杂志, 2013, 29 (7): 1107~1109.
- [12] 周晓萍. IgA 肾病患者尿 NGAL 和免疫球蛋白轻链的水平及临床意义 [J]. 重庆医学, 2013, 42 (12): 1399~1341.
- [13] 车妙琳, 钱家麒, 戴慧莉, 等. 联合应用标志物在心脏手术后急性肾损伤的早期诊断 [J]. 中华肾脏病杂志, 2011, 27 (3): 164~166.
- [14] Soni SS, Ronco C, Katz N, et al. Early diagnosis of acute kidney injury: the promise of novel biomarkers [J]. Blood Purif, 2009, 28 (3): 165~174.
- [15] Wasilewska A, Taranta-Janusz K, Debek W, et al. KIM-1 and NGAL: new markers of obstructive nephropathy [J]. Pediatr Nephrol, 2011, 26 (4): 579~586.
- [16] 李萍珠, 徐炜新. 脓毒血症并发急性肾损伤早期诊断标志物的研究 [J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33 (6): 492~496.
- [17] 徐兴凯, 李岩, 余猛进, 等. 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在危重病患者急性肾损伤早期诊断中的意义 [J]. 中华急诊医学杂志, 2013, 22 (5): 505~507.

(收稿日期:2014-04-15 修回日期:2014-08-10)