

NGAL 对心脏瓣膜置换术后急性肾损伤的早期诊断价值

李莹 葛圣林 张成鑫

摘要 目的 探讨血、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在心脏瓣膜置换术后急性肾损伤(AKI)中的早期诊断价值。方法 前瞻性收集56例接受心脏瓣膜置换手术患者不同时相的血、尿标本,分别测定血、尿NGAL和血肌酐(Scr)。依Scr水平分为AKI组和非AKI组,利用受试者工作特征(ROC)曲线评价血、尿NGAL对AKI的早期诊断价值。结果 56例患者中有16例发生AKI,AKI组中Scr升高峰值出现在术后12~24 h内,术后2 h血NGAL开始显著升高($P < 0.05$) 4 h时达峰值,术后2 h尿NGAL开始升高,并达到峰值;术后4 h血NGAL及术后2 h尿NGAL诊断AKI的ROC曲线下面积分别为0.891,0.934,分别以50 $\mu\text{g/L}$ 及110 $\mu\text{g/L}$ 作为AKI的诊断限时均表现出较高的敏感性及特异性。结论 心脏瓣膜置换术后,血、尿NGAL可作为AKI发生的早期诊断标志物,其水平变化的时间早于Scr的变化。

关键词 急性肾功能衰竭;明胶酶相关脂质运载蛋白;心脏外科手术

中图分类号 R 692.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)02-0233-04

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是心脏术后常见的并发症,其发病率为30%~55%^[1],可显著增加患者术后的病死率以及延长ICU的住院时间,其中主要原因之一是缺乏早期诊断指标。该研究通过对56例体外循环下接受心脏瓣膜置换手术的患者进行不同时间点血、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)的检测,旨在探讨血、尿NGAL水平在术后对AKI的早期诊断价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2013年1月~5月在安徽医科大学第一附属医院心脏外科诊断为风湿性心脏瓣膜病并在体外循环下接受心脏瓣膜置换手术的患者。排除标准:①术前合并肾功能不全或有慢性肾

脏病史者;②术前7 d或研究期间使用过肾毒性药物、肾上腺皮质激素类药物者;③术前3 d使用造影剂者;④术前心功能IV级以上者;⑤术前或术后出现尿路感染者。最终56例患者入选,其中男30例,女26例,年龄27~73(50.9 ± 14.1)岁。

1.2 AKI诊断标准及分组 AKI诊断标准^[2]:肾功能在48 h内急剧下降,表现为血肌酐(serum creatinine, Scr)值上升 $>26.5 \mu\text{mol/L}$ 或Scr值较基础值升高 $>50\%$ 和(或)尿量减少[尿量 $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$]超过6 h。本研究根据Scr水平变化将患者分为AKI组与非AKI组,其中AKI患者16例(发生率为28.6%),非AKI患者40例。

1.3 方法

1.3.1 标本的采集 采集患者不同时间点的血液和尿液标本。具体步骤如下:采集术前及术后2、4、8、12、24 h的静脉血液及尿液标本,所有待测标本以3 000 r/min离心10 min,取上清液置 -80°C 冰箱中保存。所有标本的上清液统一用ELISA法检测。

1.3.2 标本的测定 采用ELISA法测定血、尿NGAL,NGAL试剂盒购自美国R&D公司,严格按照试剂盒说明书进行操作;我院检验科采用Olympus Au2700自动生化仪测定血Scr水平。

1.4 统计学处理 采用SPSS 13.0软件进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;计数资料以百分比表示,比较采用 χ^2 检验。运用敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值及受试者工作特征(ROC)曲线分析法评价血、尿NGAL对AKI的诊断价值,计算ROC曲线下面积及其95% CI。

2 结果

2.1 术后AKI的发生率及两组患者基础临床资料的比较 两组患者在年龄、性别、病程、体质指数、合并高血压、糖尿病等基础病方面差异无统计学意义;术前是否合并左心功能不全,是否使用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体拮抗剂,术中置换单瓣和(或)双瓣,主动脉阻断时间,体外循环时间以及手术时间等方面差异均无统计学意义。见表1。

2.2 患者血Scr及血、尿中NGAL的动态变化

2013-07-15 接收

基金项目:安徽高校省级自然科学基金项目(编号: KJ2013Z108)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院心脏外科,合肥 230022

作者简介:李莹,男,硕士研究生;

葛圣林,男,副教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-

mail: aydgs1@sina.com

表1 AKI 组和非 AKI 组患者临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	AKI 组($n=16$)	非 AKI 组($n=40$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	59.13 $\pm$ 12.67	55.55 $\pm$ 12.18	0.98	0.33
男[n (%)]	10(62.50)	29(72.50)	0.54	0.64
病程(年)	7.06 $\pm$ 3.64	6.54 $\pm$ 5.40	0.35	0.73
体质量指数(kg/m ²)	2.25 $\pm$ 2.39	21.99 $\pm$ 2.73	0.35	0.73
高血压病[n (%)]	5(31.25)	11(27.50)	0.37	0.54
糖尿病[n (%)]	2(12.50)	4(10.0)	0.08	0.79
左心功能不全[n (%)]	8(50)	22(55)	0.12	0.74
使用 ACEI 和(或) ARB[n (%)]	4(25.00)	11(27.50)	0.04	0.85
单瓣置换术[n (%)]	6(37.50)	10(25.00)	0.88	0.35
主动脉阻断时间(min)	61.43 $\pm$ 12.93	53.10 $\pm$ 10.28	0.65	0.52
体外循环时间(min)	103.75 $\pm$ 29.71	68.75 $\pm$ 20.50	1.94	0.06
手术时间(h)	4.40 $\pm$ 1.48	4.06 $\pm$ 1.36	0.54	0.59

2.2.1 Scr 的动态变化 两组之间血 Scr 的基础值(术前水平 0 h) 差异无统计学意义。非 AKI 组术后各时间点的 Scr 水平较基础值差异均无统计学意义。AKI 组术后 2、4、8 及 12 h 的 Scr 较基础值升高不明显, 差异无统计学意义, 峰值出现在术后 12 ~ 24 h, 分别为(115.9 $\pm$ 38.7) μ mol/L 和(71.2 $\pm$ 22.7) μ mol/L, 较基础值升高 > 50%, 达到 AKI 的诊断标准。

2.2.2 血、尿 NGAL 的动态变化 两组间血、尿 NGAL 的基础值差异均无统计学意义。非 AKI 组患者术后各时间点血、尿 NGAL 水平与基础值相比, 差异均无统计学意义。AKI 组术后各时间点血、尿 NGAL 水平均高于非 AKI 组; AKI 组术后 4 h 血 NGAL 达到峰值, 与基础值(术前水平 0 h) 比较差异有统计学意义($P < 0.05$), 术后 8、12、24 h 等各时间点均高于基础值($P < 0.05$), 见表 2。AKI 组术后 2 h 尿 NGAL 较基础值显著升高($P < 0.01$), 并达到峰值, 术后 12、24 h 仍持续较高水平, 但与基础值相比, 差异无统计学意义, 见表 2。

2.3 术后血 NGAL 及尿 NGAL 对 AKI 的诊断价值 术后 4 h 血 NGAL 诊断 AKI 的 ROC 曲线下面积为 0.891, 95% CI 为 0.793 ~ 0.988; 术后 2 h 尿 NGAL 诊断 AKI 的 ROC 曲线下面积为 0.934, 95% CI 为 0.871 ~ 0.998, 与曲线下面积 0.5 相比, 两面

积均具有统计学意义($P = 0.000$), 见图 1。采用约登指数最大选择 Cutoff 值, 其中术后 4 h 血 NGAL 以 50 μ g/L 作为 AKI 的诊断界限时敏感性及其特异性分别为 0.938、0.850。术后 2 h 尿 NGAL 以 110 μ g/L 作为诊断界限时, 其敏感性及其特异性同样分别为 0.938、0.850, 见表 3。

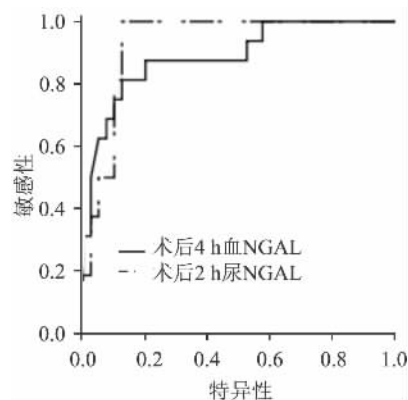


图1 术后血、尿 NGAL 诊断 AKI 的 ROC 曲线

3 讨论

AKI 是外科手术后常见并发症, 尤其是体外循环下开展心脏手术, 由于手术过程中肾脏血流降低、再灌注损伤和炎症反应等, 易导致 AKI 的发生。Grayson et al^[3] 指出, 心脏瓣膜置换手术是 AKI 发生的独立危险因素, 其术后 AKI 发生率是动脉搭桥术后 AKI 发生率的 2.7 倍。本研究前瞻性收集 56 例接受心脏瓣膜置换术患者的临床资料, 其中有 16 例发生 AKI, 发生率为 28.6%, 这与 Mishra et al^[4] 研究结果相似。目前临床主要依据 Scr 水平诊断 AKI, 但是当肾功能变化轻微时, Scr 水平的升高并不显著或者滞后, 故不能精确地反映肾功能的恶化, 对于诊断 AKI 并不可靠。因为 Scr 水平受性别、年龄、药物、容量负荷、肌肉代谢、蛋白质摄入等多种非肾脏因素的影响。AKI 一旦发生, 术后和远期的死亡率都将大大增加。因此, 临床上需寻找特异性强的指标早期预测 AKI。

表2 两组患者术前及术后血、尿 NGAL 水平的比较(μ g/L, $\bar{x} \pm s$)

项目	0 h	2 h	4 h	8 h	12 h	24 h
血 NGAL						
AKI 组($n=16$)	17.1 $\pm$ 5.8 [#]	53.4 $\pm$ 9.9 [*]	73.8 $\pm$ 17.2 ^{* #}	61.9 $\pm$ 11.9 [*]	44.7 $\pm$ 12.0 [*]	40.7 $\pm$ 13.4 ^{* #}
非 AKI 组($n=40$)	13.8 $\pm$ 2.2	30.3 $\pm$ 12.6	40.6 $\pm$ 12.3	38.5 $\pm$ 14.8	30.1 $\pm$ 11.3	28.1 $\pm$ 8.2
尿 NGAL						
AKI 组($n=16$)	53.4 $\pm$ 13.7	152.9 $\pm$ 28.0 ^{** #}	115.7 $\pm$ 22.7 [*]	97.6 $\pm$ 19.6 [*]	81.2 $\pm$ 16.8 [#]	75.7 $\pm$ 25.1 [#]
非 AKI 组($n=40$)	45.9 $\pm$ 12.2	87.5 $\pm$ 31.3	72.4 $\pm$ 25.9	63.5 $\pm$ 19.8	59.2 $\pm$ 10.6	55.4 $\pm$ 9.8

与术前基础值(0 h) 比较: ^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$; 与非 AKI 组比较: [#] $P < 0.05$

表3 不同 Cutoff 值术后 2 h 血 NGAL 及
4 h 尿 NGAL 的诊断价值分析

Cutoff 值	敏感性	特异性	阳性	阴性
			预测价值	预测价值
术后 4 h 血 NGAL($\mu\text{g/L}$)				
40	0.938	0.700	0.538	0.966
50	0.938	0.850	0.714	0.971
60	0.750	0.950	0.923	0.884
70	0.563	0.975	0.900	0.848
术后 2 h 尿 NGAL($\mu\text{g/L}$)				
100	0.938	0.775	0.625	0.969
110	0.938	0.850	0.714	0.971
120	0.813	0.900	0.765	0.923
130	0.750	0.900	0.750	0.900

近年来,在 AKI 的研究领域中,NGAL 越来越引起医学界的重视。已有多项研究^[5-7]显示,NGAL 可以作为 AKI 早期可靠的诊断指标。人类 NGAL 是一种相对分子质量为 25 000 的明胶酶,是脂质运载蛋白家族的新成员,最初从中性粒细胞中分离出来,由于其分子量小,不易降解,可很快排泄并可在尿液中检测到。正常情况下肾脏组织很少表达,在肾脏急性缺血再灌注后,肾小管上皮细胞产生并分泌一系列与免疫反应相关的物质,其中 NGAL 浓度迅速升高,可能与肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡有关^[8-9]。多项研究^[10-11]表明血、尿 NGAL 可作为机体经历重大创伤如心脏手术、肝肾移植术、烧伤等后出现 AKI 的早期诊断标志物。Poniatowski et al^[12]发现,对于术前存在慢性心功能不全的患者,NGAL 仍能作为早期诊断 AKI 的指标。

本研究中,术后 2 h 开始血 NGAL 和尿 NGAL 水平开始上升,且术后 24 h 内仍维持在较高水平,但 Scr 水平在术后 24 h 才出现较基础值明显升高,比 NGAL 水平出现明显变化滞后约 20 h。研究^[13]显示在缺血性肾损伤发生的 3 h 内血 NGAL 表达明显上调,明显早于 Scr 的变化。术后 4 h 血 NGAL 诊断 AKI 的 ROC 曲线下面积为 0.891,术后 2 h 尿 NGAL 的诊断价值更大,ROC 曲线下面积为 0.934,上述研究均提示,血和尿 NGAL 的水平变化能较早地反应 AKI 的发生。研究^[14]显示,经尿肌酐校正与未经过尿肌酐校正的尿 NGAL 水平变化曲线有较好一致性,故本研究未经过尿肌酐校正,直接检测尿 NGAL 水平。

综上所述,本研究提示术后血和尿 NGAL 水平可以作为成人心脏瓣膜置换术后 AKI 发生的预测指标,在诊断 AKI 时较 Scr 早,有利于早期对 AKI 进

行预防和干预。

参考文献

- [1] Hobson C E, Yavas S, Segal M S, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery [J]. *Circulation*, 2009, 119(18): 2444-53.
- [2] Mehta R L, Kellum J A, Shah R V, et al. Acute kidney injury network: Report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): 31-9.
- [3] Grayson A D, Khater M, Jackson M, et al. Valvular heart operation is an independent risk factor for acute renal failure [J]. *Ann Thorac Surg*, 2003, 75(6): 1829-35.
- [4] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery [J]. *Lancet*, 2005, 365(9466): 1231-8.
- [5] Parikh C R, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9): 1737-47.
- [6] Soni S S, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2011, 49(8): 1257-63.
- [7] Parikh C R, Coca S G, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(9): 1748-57.
- [8] Clerico A, Galli C, Fortunato A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2012, 50(9): 1505-17.
- [9] Bagshaw S M, Bellomo R, Devarajan P, et al. Review article: acute kidney injury in critical illness [J]. *Can J Anaesth*, 2010, 57(11): 985-98.
- [10] Baczorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, et al. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions [J]. *Am J Nephrol*, 2006, 26(3): 287-92.
- [11] Kusaka M, Kuroyanagi Y, Mori T, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of organ recovery from delayed graft function after kidney transplantation from donors after cardiac death [J]. *Cell Transplant*, 2008, 17(1-2): 129-34.
- [12] Poniatowski B, Malyszko J, Baczorzewska-Gajewska H, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in patients with chronic heart failure and coronary artery disease [J]. *Kidney Blood Press Res*, 2009, 32(2): 77-80.
- [13] Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications [J]. *Acta Physiol*, 2013, 207(4): 663-72.
- [14] Doi K, Yuen P S, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6): 1217-21.

tM2-PK 蛋白在结直肠癌中的表达及临床意义

喻 鑫 刘 弋

摘要 目的 研究肿瘤型丙酮酸激酶(tM2-PK)在结直肠癌(CRC)患者中的表达及相关性,为CRC的早期诊断、预后判断和治疗后随访,寻求一种简便可靠、无创的检测方法。方法 分别应用免疫组化(IHC)法和酶联免疫吸附(ELISA)法检测68例CRC患者癌组织和术前血清tM2-PK水平,并与40例结直肠息肉患者和40例健康体检者作比较。结果

①CRC组血清tM2-PK水平明显高于结直肠息肉组、正常组($P < 0.05$),其表达与肿瘤大小、Duke分期均显著相关;②CRC组织中tM2-PK阳性表达率明显高于结直肠息肉组织和癌旁正常组织($P < 0.05$),其表达与肿瘤大小、分化程度、Duke分期均显著相关;③血清与癌组织的tM2-PK水平密

切相关($r = 0.357$, $P = 0.003$)。结论 血清和癌组织tM2-PK测定对CRC诊断、预后评估及监测有一定的临床意义。

关键词 结直肠癌;肿瘤型丙酮酸激酶;免疫组化;酶联免疫吸附试验

中图分类号 R 735.2

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2014)02-0236-04

结直肠癌(colorectal cancer, CRC)是严重危害人类健康的恶性肿瘤,但由于缺乏比较敏感和特异性的早期诊断指标,很大一部分CRC患者被发现并确诊时已到晚期而失去手术机会。而提高CRC患者的早期诊断率和早期治疗是提高CRC患者生存率的关键^[1]。目前筛检CRC的所用标志物在敏感性、特异性方面还不能达到要求,临床上急需开发新的早期诊断和治疗CRC的方法。肿瘤型丙酮酸激酶(tumor M2 pyruvate kinase, tM2-PK)是近年来发现的一种新型肿瘤标志物,在消化系统肿瘤中高表达,而国内组织及血清中tM2-PK在CRC中的研究报道

2013-09-23 接收

基金项目:国际科技合作计划(编号:1303063016)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院普通外科二病区,合肥 230022

作者简介:喻 鑫,男,硕士研究生;

刘 弋,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者, E-mail: yiliu@medmail.com.cn

Value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in early diagnosis of acute kidney injury following adult valvular heart surgery

Li Ying, Ge Shenglin, Zhang Chengxin

(Dept of Cardiac Surgery, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To explore the value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) taken from blood and urine samples in early diagnosis of acute kidney injury (AKI) after heart valves replacement surgeries. **Methods** A total of 56 patients received heart valves replacement surgeries were selected prospectively in this study. NGAL from blood and urine samples and serum creatinine (Scr) were tested among them at different moments. AKI and non-AKI groups were divided based on Scr levels and the value of NGAL taken from blood and urine samples was estimated in early diagnosis of AKI with receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** 16 AKIs were observed among all of them. The peak value of Scr in AKI group was shown between 12 and 24 hours after surgeries, while blood-NGAL was seen high significantly ($P < 0.05$) since 2 hours after surgeries, peak value at 4 hours, for urine-NGAL, peak value was seen at 2 hours. The area of ROC of blood-NGAL 4 hours and urine-NGAL 2 hours after surgeries for AKI diagnosis were 0.891 and 0.934, respectively. The better sensitivity and specificity were shown in both threshold set as 50 $\mu\text{g/L}$ and 110 $\mu\text{g/L}$. **Conclusion** Blood-NGAL and urine-NGAL can be used as early diagnostic markers of AKI after heart valves replacement surgeries, whose change is significantly earlier than that of Scr.

Key words acute kidney injury; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; valvular heart surgery