

血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度及预后的关系*

陈德育 王新刚 李新健 卿波 李玉蓉

(中国人民解放军联勤保障部队第九二二医院重症医学科, 湖南 衡阳 421002)

【摘要】 目的 探讨血清胱抑素 C(Cys-C)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度及预后的关系。方法 回顾性分析 2018 年 10 月—2022 年 10 月我院收治的 95 例脓毒症患者的临床资料,根据患者继发性急性肾损伤严重程度将其分为轻度组($n=21$)、中度组($n=31$)与重度组($n=43$)。比较 3 组患者血清 Cys-C、NGAL 水平差异,再根据患者预后情况将其分为预后良好组($n=67$)和预后不良组($n=28$),比较两组患者血清 Cys-C、NGAL 水平差异,分析血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度及预后的相关性,采用 ROC 曲线分析血清 Cys-C、NGAL 水平对脓毒症继发性急性肾损伤患者预后的预测效能。结果 重度组血清 Cys-C、NGAL 水平高于中度组、轻度组($P<0.05$),中度组血清 Cys-C、NGAL 水平高于轻度组($P<0.05$)。预后良好组血清 Cys-C、NGAL 水平低于预后不良组($P<0.05$)。血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度呈正相关($P<0.05$),与脓毒症继发性急性肾损伤患者预后呈负相关($P<0.05$)。血清 Cys-C、NGAL 对脓毒症继发性急性肾损伤预后均有一定预测效能(AUC 均 >0.5),cut-off 值分别为 9.32 mg/L、182.95 ng/mL。结论 血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤患者病情严重程度及预后有一定相关性,血清 Cys-C、NGAL 水平越高,患者病情越严重,其预后情况越差,通过检测血清 Cys-C、NGAL 水平,可为临床治疗提供一定指导意见。

【关键词】 胱抑素 C;中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白;脓毒症;急性肾损伤;病情严重程度

【中图分类号】 R692;R459 **【文献标志码】** A **DOI:**10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.017

Relationship between serum Cys-C and neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels and severity and prognosis of acute kidney injury secondary to sepsis

CHEN Deyu, WANG Xingang, LI Xinjian, QING Bo, LI Yurong

(Department of Critical Care Medicine, Ninth 22nd Hospital of the Chinese People's Liberation Army Joint Security Force, Hengyang 421002, Hunan, China)

【Abstract】 **Objective** To explore the relationship between levels of serum cystatin C (Cys-C) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and severity and prognosis of acute kidney injury secondary to sepsis. **Methods** The clinical data of 95 patients with sepsis admitted to the hospital from October 2018 to October 2022 were retrospectively analyzed. According to the severity of secondary acute kidney injury, the patients were divided into mild group ($n=21$), moderate group ($n=31$) and severe group ($n=43$), and the differences in serum Cys-C and NGAL levels among the three groups were compared. The patients were classified into good prognosis group ($n=67$) and poor prognosis group ($n=28$) according to the prognosis, and the differences in serum Cys-C and NGAL levels were compared between the two groups. The correlation between serum Cys-C and NGAL levels and severity and prognosis of acute kidney injury secondary to sepsis was analyzed, and ROC curve was used to analyze the predictive efficiency of serum Cys-C and NGAL levels on prognosis of patients with acute kidney injury secondary to sepsis. **Results** The levels of serum Cys-C and NGAL in severe group were higher than those in moderate group and mild group ($P<0.05$), and the above levels in moderate group were higher than those in mild group ($P<0.05$). The levels of serum Cys-C and NGAL were lower in good prognosis

基金项目:湖南省卫生健康委员会 2020 年度科研立项课题(202001771)

引用本文:陈德育,王新刚,李新健,等.血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度及预后的关系[J].西部医学,2024,36(10):1501-1504. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2024.10.017

group than those in poor prognosis group ($P < 0.05$). Serum Cys-C and NGAL levels were positively correlated with the severity of acute kidney injury secondary to sepsis ($P < 0.05$), and were negatively correlated with the prognosis of patients with acute kidney injury secondary to sepsis ($P < 0.05$). Serum Cys-C and NGAL had certain predictive efficiency on the prognosis of acute kidney injury secondary to sepsis (both $AUC > 0.5$), and the cut-off values were 9.32mg/L and 182.95ng/mL respectively. **Conclusion** Serum Cys-C and NGAL levels are related to the disease severity and prognosis of patients with acute kidney injury secondary to sepsis. The higher the levels of serum Cys-C and NGAL, the more serious the disease condition and the worse the prognosis. Clinical detection of serum Cys-C and NGAL levels can provide certain guidance for clinical treatment.

【Key words】 Cystatin C; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Sepsis; Acute kidney injury; Disease severity; Prognosis

脓毒症常导致多器官功能衰竭,其中急性肾损伤是脓症患者最常见的并发症之一,临床以尿量急剧减少、血清肌酐值短时间内迅速升高为主要特征^[1-2]。但由于血清肌酐灵敏度不高,采用血清肌酐和尿量诊断急性肾损伤存在局限性,寻找新型生物学标志物评估急性肾损伤患者病情严重程度及预后成为临床备受关注的问题之一^[3-4]。胱抑素 C(CystatinC, Cys-C)是一种反映肾小球滤过率的内源性标志物,能够较早的反映肾功能受损情况^[5]。而中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(Neutrophilgelatinase-associatedlipocalin, NGAL)是中性粒细胞和肾小管上皮细胞表达的重要蛋白,在生理状态下,NGAL 在正常肾脏组织呈低表达。但当肾脏发生急性缺血-再灌注损伤时,肾上皮细胞受到刺激时,损伤的肾脏上皮细胞 NGAL 表达增强,NGAL 浓度迅速上升,血液、尿液中会出 NGAL 大量蓄积^[6-7]。对此,本研究探究血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度及预后的关系,现将结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2018 年 10 月—2022 年 10 月我院收治的 95 例脓毒症患者的临床资料。纳入标准:①符合脓毒症诊断标准^[8]。②出现继发性急性肾损伤。③年龄 18~80 岁。④临床资料完整。⑤患者签署知情同意书。排除标准:①合并其他肝肾功能异常疾病者。②H 型糖尿病患者。③近期有放化疗治疗史者。

1.2 方法 进入重症监护室治疗时,抽取患者静脉血 5 mL,3000 rpm 离心 5 min,转移血清至 EP 管内,血清 CysC、NGAL 采用酶联免疫吸附测定法测定,试剂盒来源于上海康朗生物科技有限公司。正常情况下,CysC 在血清和血浆中的浓度为 0.51~1.09 mg/L,健康人群尿液中 NGAL 范围 0.7~9.6 ng/mL,血浆中 NGAL 范围 3~106 ng/mL。

1.3 观察指标 ①根据患者血清肌酐和尿量可将急性肾损伤分为 3 期^[9];其中血清肌酐水平升高至基线值的 1.5~1.9 倍,或升高值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$,且(或)尿

量持续 6~12 h 低于 0.5 mL/(kg×h)则评估为 1 期,归为轻度组($n=21$);血清肌酐升高达基线值 2~2.9 倍,且(或)尿量持续 ≥ 12 h 低于 0.5 mL/(kg×h)则评估为 2 期,归为中度组($n=31$);血清肌酐水平升高值超过基线值 3 倍,且(或)尿量持续 ≥ 24 h 低于 0.3 mL/(kg×h)则评估为 3 期,归为重度组($n=43$)。比较 3 组患者血清 Cys-C、NGAL 水平差异。②根据患者治疗 4 周后预后情况将其归为预后良好组($n=67$)和预后不良组($n=28$),其中肾功能完全或部分恢复,且不需进行长期肾脏替代治疗表示肾功能转归良好,归为预后良好组,患者需要长期肾脏替代治疗或出现死亡以及其他严重并发症则表示肾功能转归不良,归为预后不良组^[10]。比较两组患者血清 Cys-C、NGAL 水平差异。③分析血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度及预后的相关性,采用 ROC 曲线分析患者血清 Cys-C、NGAL 水平对脓毒症预后的预测效能。

1.4 统计学分析 数据分析采用 SPSS 22.0 软件,计量资料使用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料使用率(%)表示,采用 χ^2 检验,采用统计学软件 Medcalc 18.2 绘制 ROC 曲线,读取对应参数,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料 95 例脓症患者中,男 57 例,女 38 例;年龄 26~68 岁,平均年龄(48.52 \pm 8.17)岁;BMI 19.2~22.8 kg/m²,平均 BMI(21.09 \pm 1.01)kg/m²;入重症监护室时急性生理与慢性健康(APACHE II)评分 18~42 分,平均(27.28 \pm 5.14)分。

2.2 3 组不同严重程度患者血清 Cys-C、NGAL 水平比较 重度组血清 Cys-C、NGAL 水平高于中度组、轻度组(均 $P < 0.001$),中度组血清 Cys-C、NGAL 水平高于轻度组(均 $P < 0.001$),见表 1。

2.3 两组预后患者血清 Cys-C、NGAL 水平比较 预后良好组血清 Cys-C、NGAL 水平低于预后不良组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 3 组患者血清 Cys-C、NGAL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum Cys-C and NGAL levels among the three groups

组别	n	CysC(mg/L)	NGAL(ng/mL)
重度组	43	11.26±3.98	242.15±68.72
中度组	31	7.81±2.32	192.69±50.88
轻度组	21	4.50±1.71	110.63±35.22
F		35.150	37.448
P		<0.001	<0.001

表 2 两组预后患者血清 Cys-C、NGAL 水平比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of serum Cys-C and NGAL levels between the two groups of patients

组别	n	CysC(mg/L)	NGAL(ng/mL)
预后良好组	67	7.26±2.88	172.81±45.93
预后不良组	28	11.94±3.53	254.66±51.22
t		6.746	7.653
P		<0.001	<0.001

2.4 相关性分析 血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度呈正相关($P < 0.05$),与脓毒症继发性急性肾损伤患者预后呈负相关($P < 0.05$),见表 3。

表 3 血清 Cys-C、NGAL 与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度及预后的相关性

Table 3 Correlation of serum Cys-C and NGAL with severity and prognosis of acute kidney injury secondary to sepsis

指标	急性肾损伤患者严重程度		急性肾损伤患者预后	
	r	P	r	P
血清 Cys-C	0.617	<0.001	-0.542	<0.001
血清 NGAL	0.622	<0.001	-0.568	<0.001

2.5 预测效能 血清 Cys-C、NGAL 对脓毒症继发性急性肾损伤预后均有一定预测效能(AUC 均>0.5), cut-off 值分别为 9.32 mg/L、182.95 ng/mL,见图 1、表 4。

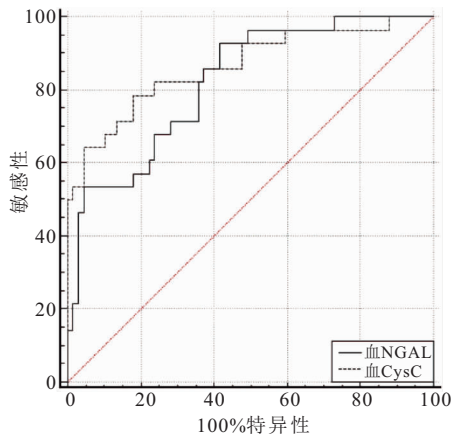


图 1 血清 Cys-C、NGAL 预测脓毒症继发性急性肾损伤预后的 ROC 曲线
Figure 1 ROC curves of serum Cys-C and NGAL to predict the prognosis of secondary acute kidney injury in sepsis

表 4 血清 Cys-C、NGAL 预测脓毒症继发性急性肾损伤预后 ROC 曲线参数

Table 4 ROC curve parameters of serum Cys-C and NGAL on predicting prognosis of acute kidney injury secondary to sepsis

指标	AUC	95%CI	敏感度	特异度	cut-off 值
血清 Cys-C	0.865	0.779~0.926	0.786	0.821	9.32 mg/L
血清 NGAL	0.821	0.729~0.892	0.929	0.582	182.95 ng/mL

3 讨论

临床上主要通过检测肌酐水平以判断急性肾损伤严重程度,但肌酐不是肾小球滤过率的直接指标,且会受到肌肉质量、血容量和饮食中蛋白质的摄入量的影响,血肌酐并不能及时而准确的反应急性肾损伤^[11-12]。因此,寻找新的急性肾损伤生物学标志物成为临床备受关注的问题之一。

CysC 是一种低分子量蛋白质,由人体中所有有核细胞产生,CysC 生成速度及其在血液中含量的都相对稳定,受其他因素影响较小,肾脏是清除循环中 CysC 的唯一器官,其血清浓度与肾小球滤过功能密切相关^[13-14]。临床研究^[15]指出,CysC 是反映早期肾小球滤过率变化理想、可靠的内源性标志物。本研究结果显示,重度组血清 Cys-C 水平高于中度组、轻度组,预后良好组血清 Cys-C 水平低于预后不良组,这说明血清 Cys-C 水平与脓毒症继发性急性肾损伤患者病情及预后具有一定相关性。分析其原因,在脓毒症患者中,轻度急性肾损伤患者早期循环中的 CysC 可有较为正常的肾小球滤过,但受到细菌感染、药物损伤以及炎症反应等多因素影响,患者肾功能损伤程度增加,加之机体处于全身炎症反应状态,肾小球滤过率显著降低,使得血清 CysC 水平明显升高;而随着肾功能损伤的加重,肾小球、肾小管等肾脏组织发生不可逆性病变,后续治疗无法挽救,使得患者预后需长期接受肾脏替代治疗^[16-17]。

NGAL 是指脂质运载蛋白超家族的一员,在多种组织上呈低表达状态,在正常的生理状态下,机体内的 NGAL 水平较低,但当机体肾功能受损时,肾脏、结肠、肝脏和肺脏的上皮细胞对 NGAL 的表达水平会大幅上调,参与保护和恢复肾小管上皮细胞的结构及功能^[18-19]。本次研究中,重度组血清 NGAL 水平高于中度组、轻度组,预后良好组血清 NGAL 水平低于预后不良组,提示血清 NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤患者病情及预后相关。其原因可能是当机体发生早期急性肾损伤时,肾脏皮质肾小管区中受损的上皮细胞会大量表达 NGAL,以参与肾小管再生,但由于炎症反应和毒素损伤刺激的影响,肾小球滤过率随之下降,会导致循环中 NGAL 水平显著上升,从而能

在早期判断肾功能损伤的程度^[20-21]。

临床研究^[22-23]发现,急性肾损伤的诊断时间与肾衰竭及病死率具有一定相关性,早期评估脓毒症继发性急性肾损伤患者病情严重程度及预后对其治疗具有重要意义。本研究发现,血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤严重程度呈正相关,与预后呈负相关,提示血清 Cys-C、NGAL 水平可作脓毒症继发性急性肾损伤患者肾损伤早期预警指标^[24]。本研究还发现,血清 Cys-C、NGAL 对脓毒症继发性急性肾损伤预后具有一定预测效能,其 cut-off 值分别为 9.32 mg/L、182.95 ng/mL,提示临床检测血清 Cys-C、NGAL,当其水平超过以上范围时,可提前采取相应治疗措施,以改善患者预后^[25]。

但本研究还存在一定不足,所得的血清 Cys-C、NGAL 水平为入重症监护室时所检测,未观察治疗后血清 Cys-C、NGAL 水平变化情况,临床可以此为研究发现,深入探讨血清 Cys-C、NGAL 变化对脓毒症患者病情的影响。

4 结论

本研究结果提示,血清 Cys-C、NGAL 水平与脓毒症继发性急性肾损伤患者病情严重程度呈正相关,与其预后呈负相关,临床检测血清 Cys-C、NGAL 水平,可为其临床诊断及治疗提供一定指导意见。

【参考文献】

- PEERAPORNATANA S, MANRIQUE-CABALLERO C L, GÓMEZ H, *et al.* Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment[J]. *Kidney Int*, 2019,96(5):1083-1099.
- 张琪,姜利,席修明,等. 血清 TRAF-6、MCP-1、sTREM-1、IL-33 水平与脓毒症严重程度及与合并急性肾损伤关系的临床分析[J]. *现代生物医学进展*, 2019,19(23):4440-4444.
- 王晶晶,李竞,王勇强. 老年脓毒症患者急性肾损伤的临床特征和预后[J]. *中华危重病急救医学*, 2019,31(7):837-841.
- MOLEMA G, ZIJLSTRA J G, VAN MEURS M, *et al.* Renal microvascular endothelial cell responses in sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2022,18(2):95-112.
- 王志勇,王刚,才仝全. 脓毒症并发急性肾损伤患者临床特征及预后的影响因素[J]. *临床急诊杂志*, 2022,23(8):566-571.
- MANRIQUE-CABALLERO C L, DEL RIO-PERTUZ G, GÓMEZ H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury[J]. *Crit Care Clin*, 2021,37(2):279-301.
- 张杰,叶慧芳,单艳华. 肾损伤因子-1、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白及胱抑素 C 诊断呼吸衰竭并发急性肾损伤的价值[J]. *中国临床医生杂志*, 2019,47(4):416-419.
- 杨乐天,赵宇亮,付平. 脓毒症急性肾损伤的发病机制与诊治进展[J]. *中华肾脏病杂志*, 2019,35(9):706-710.
- 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.
- 庄苏园,王蒙蒙,董妍,等. 急性肾损伤患者预后影响因素分析[J]. *医学研究生学报*, 2021,34(8):840-844.
- 佟庆,侯燕燕,田颖,等. 血清 IL-18BP、STC-1 水平与脓毒症急性肾损伤及其预后的相关性分析[J]. *川北医学院学报*, 2021,36(7):882-885.
- 毛楠,周婉秋,任思冲,等. 鸢尾素与急性肾损伤的相关性研究[J]. *成都医学院学报*, 2022,17(2):174-179.
- HIDAYATI E L, UTAMI M D, ROHSISWATMO R, *et al.* Cystatin C compared to serum creatinine as a marker of acute kidney injury in critically ill neonates[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021,36(1):181-186.
- HONG C, ZHU Q, LI Y, *et al.* Acute kidney injury defined by cystatin C may be superior for predicting the outcomes of liver cirrhosis with acute gastrointestinal bleeding[J]. *Ren Fail*, 2022,44(1):398-406.
- LI R, WANG X, ZHAO X, *et al.* Cystatin C level is associated with the recovery of renal function in cancer patients after onset of acute kidney injury[J]. *Ann Palliat Med*, 2021,10(2):2158-2166.
- WANG X, TAO YH, YANG J, *et al.* Risk Factors for Sepsis Associated-Acute Kidney Injury in Intensive Care Unit Patients[J]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2020,51(5):708-713.
- 陈秋琴,康霞艳,张新萍,等. 血清胱抑素 C 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合心脏相关标志物评估脓毒症肾损伤病情的意义[J]. *中国小儿急救医学*, 2021,28(11):982-987.
- YUAN S M. Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Risk Factors and Novel Biomarkers[J]. *Braz J Cardiovasc Surg*, 2019,34(3):352-360.
- 王英丽,孙明忠,季禹乔,等. 脓毒症相关急性肾损伤患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与肾功能关系的研究[J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2022,17(5):604-606,619.
- ALBERT C, ZAPF A, HAASE M, *et al.* Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Measured on Clinical Laboratory Platforms for the Prediction of Acute Kidney Injury and the Associated Need for Dialysis Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2020,76(6):826-841.
- 梁爽,李洪军,郭贺. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在肾脏疾病中作用的研究进展[J]. *中国实验诊断学*, 2022,26(9):1420-1423.
- HOSTE E, BIHORAC A, AL-KHAFIJI A, *et al.* Identification and validation of biomarkers of persistent acute kidney injury: the RUBY study[J]. *Intensive Care Med*, 2020,46(5):943-953.
- 叶声,唐忠平,林凤,等. 脓毒症 AKI 患者 Cys C、GFR 和循环 RAAS 水平变化与预后的相关性[J]. *西部医学*, 2019,31(12):1875-1878.
- ORHON ERGUN M, ZENGİN S U, MUSTAFAYEVA A, *et al.* Neutrophil gelatinase associated lipocalin in predicting post-operative acute kidney injury in elderly[J]. *Ir J Med Sci*, 2022,191(3):1297-1303.
- LEDITZKE K, WAGNER MEH, NEUNABER C, *et al.* Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Predicts Post-traumatic Acute Kidney Injury in Severely Injured Patients[J]. *In Vivo*, 2021,35(5):2755-2762.

(收稿日期:2023-07-07;修回日期:2024-08-18;编辑:王小菊)