# 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在脓毒症患者急性肾损伤早期诊断中的预测价值

谭美春，张连东*，徐兴凯，陆云霞
（上海市宝山区中西医结合医院急诊科，上海 201999）

**摘要：目的** 评估尿液中的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（uNGAL）对脓毒症患者急性肾损伤（AKI）的预测价值。**方法** 纳入脓毒症患者 101 例，入住 ICU 后 7 d 内符合 AKI 诊断标准的 38 例为 AKI 组，未发生 AKI 的 63 例为非 AKI 组，检测比较两组入 ICU 即刻、24 h、48 h、72 h 的 uNGAL 和入 ICU 第 24 h 时血肌酐（Scr）水平，采用 ROC 曲线下面积（AUC）评价 uNGAL 对 AKI 诊断价值的敏感性和特异性。**结果** AKI 组 uNGAL 水平随着入住 ICU 时间延长而升高，非 AKI 组升高不明显。入 ICU 第 24 h 时，AKI 组 uNGAL 水平［(737.9±239.6 ng/ml)］明显高于非 AKI 组［(463.8±126.8 ng/ml)，$P<0.05$］，Scr 水平两组差异无统计学意义（$P>0.05$）。入 ICU 第 24 h 时 AKI 组 uNGAL 的 AUC 为 0.901（95%CI：0.816-0.931），其截取值为 736.3 ng/ml，此时敏感性和特异性分别为 0.90 和 0.88。**结论** uNGAL 早期诊断脓毒症患者 AKI 的作用优于 Scr，可以作为早期诊断 AKI 生物标志物。

**关键词：**尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（uNGAL）；急性肾损伤；脓毒症
**中图分类号：**R692.9；R446.1　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188（2018）10-0683-04
DOI：10.13683/j.wph.2018.10.007



# Evaluation of the urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin in the early diagnosis of the acute kidney injury with sepsis

TAN Mei-chun, ZHANG Lian-dong*, XU Xing-kai, LU Yun-xia
(*Department of Emergency, Shanghai Baoshan District Integrated Traditional Chinese and Western Hospital, Shanghai 201999, China*)

**Abstract:** ***Objective*** To evaluate the urinary neutrophil gelatinase associated lipocalin（uNGAL） for the diagnosis of acute kidney injury（AKI） with sepsis. ***Methods*** Total of 38 cases of AKI patients with sepsis in the ICU within 7 days were selected as AKI group, and 63 cases without AKI criteria were selected as non-AKI group. The level of uNGAL was measured when the patients admitted in the ICU, at 0 h, 24 h, 48 h,72 h. The level of serum creatinine (Scr) was measured at 24 h in the ICU. The sensitivity and specificity of uNGAL for AKI diagnosis was evaluated by area under ROC（AUC）. ***Results*** The uNGAL level in the AKI group was increased when the patient stayed in the ICU longer, and no obvious increase in the the non-AKI group. When admitted to the ICU 24 h, the level of uNGAL［(737.9±239.6） ng/ml］ in AKI group was significantly higher than that in non-AKI group［(463.8±126.8） ng/ml, $P<0.05$］. The level of Scr between two groups was not statistically significant at 24 h in the ICU（$P>0.05$）. At 24 h in the ICU, the AUC of uNGAL was 0.901 (95%CI: 0.816-0.931). When the cutoff value was 736.3 ng/ml, the sensitivity and specificity were 0.90 and 0.88 respectively. ***Conclusion*** uNGAL is superior to Scr for early diagnosis of the AKI patients with sepsis.

**Key words:** neutrophil gelatinase associated lipocalin in urine（uNGAL）; acute kidney injury; sepsis

**收稿日期：**2018-05-21；**修回日期：**2018-06-28
**作者简介：**谭美春，副主任医师，主要从事急诊医学研究。
**通信作者：**张连东，主任医师，主要从事急诊医学研究。
**基金项目：**上海市卫生计生委科研基金（20134157）。

脓毒症在临床上极易发生多脏器功能不全综合征，急性肾损伤（AKI）是最常见的一种脏器功能不全，重症监护室（ICU）患者AKI的发生率大于50%，其死亡率高达74.5%[1-2]。研究发现，AKI的发生与患者病死率增高密切相关，是预测患者死亡的独立危险因素[3]。AKI及其由此引发的并发症发病率之所以居高不下，主要原因就是未能进行及时的早期诊断和治疗。如在AKI的早期阶段进行治疗，可最大限度地降低肾功能衰竭的发生。因此尽早诊断AKI，已成为临床治疗的一个关键因素[4-5]。

在目前确认的AKI的新的生物学标志物中，中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）被认为是最为重要和理想的标志物之一[6]。针对造影剂相关性肾病和缺血/再灌性AKI（心脏术后和肾移植术后AKI）患者评价NGAL临床诊断价值的研究显示，NGAL是AKI良好的诊断标志物，其敏感性为0.815[7]。但NGAL作为综合ICU患者AKI预测指标的研究很少。由于AKI和脓毒症经常同时发生，且在ICU患者中很常见，NGAL作为生物标志物预测AKI的作用可能受到妨碍[8-10]。本研究利用床旁快速检测设备监测患者尿液中NGAL（uNGAL）水平，对比脓毒症合并AKI与脓毒症非AKI患者间uNGAL的差异，以及患者入ICU第24 h血肌酐（Scr）和uNGAL间的差异，探讨uNGAL在脓毒症患者AKI早期诊断中的价值，现将结果报道如下。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例选择

采用前瞻性研究方法，纳入2014年1月至2017年1月间上海市宝山区中西医结合医院ICU收治的脓毒症患者共101例。其中男67例，女34例，年龄分布在19～96岁，其中脓毒症合并AKI患者38例（AKI组），未合并AKI患者63例（非AKI组）。

脓毒症参照美国胸科医师协会/危重病医学会对于全身炎症反应综合征（SIRS）修改的定义：有明确的或高度疑似的感染，并伴有下述征象中两项或两项以上者：①体温＞38.3 ℃或＜36 ℃；②心率＞90次/min；③呼吸频率＞30次/min，或动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$）＜32 mmHg（4.3 kPa）；④外周血白细胞计数＞$12\times10^9$/L或＜$4\times10^9$/L，或未成熟粒细胞＞10%。AKI诊断参照RIFLE标准，以患者入ICU前3个月内检测的肌酐最低值作为RIFLE分级的基准值，入住ICU 7 d内Scr水平升高超过基础值的1.5倍确定患者为AKI。排除标准：慢性肾功能不全、恶性肿瘤、入ICU 24 h内死亡患者。本研究经我院伦理委员会批准，所有患者或家属均签订知情同意书。

### 1.2 临床资料和样本收集

收集患者的基本信息包括：姓名、性别、年龄、体温、心率及呼吸频率等。患者的尿液和血液样本采集连续进行3 d（入ICU即刻、入ICU第24、48和72 h）。

患者尿液样本的采集方法为：非留置导尿患者采取中段尿样约2 ml，女性留取尿样时避开月经期；留置导尿患者采取新收集的尿样约2 ml。将尿样置入无致热原及内毒素的试管中，用台式低速离心机（800D型，江苏正基仪器有限公司生产），经3 000 r/min离心处理1 min后取上清液。

### 1.3 检测指标

#### 1.3.1 uNGAL

采用床旁散射比浊分析仪（NORMAN-2型，南京诺尔曼生物技术有限公司生产），用免疫增强比浊法进行，测试试剂R1和R2为南京诺尔曼生物技术有限公司提供，待用试剂在2～8 ℃冰箱内避光保存。

检测方法为：采用移液器分别取240 μl试剂R1和20 μl离心处理后尿液样本，放入比色杯混匀后，将比色杯放入散射比浊分析仪检测通道预热平衡；取出比色杯，再采用移液器取120 μl试剂R2，加入比色杯，再把比色杯放入散射比浊分析仪检测通道，测试uNGAL水平。

#### 1.3.2 Scr

采用肌氨酸氧化酶法测定，仪器采用全自动生化分析仪（AU5800型，美国贝克曼公司生产），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贝克曼库尔特公司提供。

**1.4** 统计学方法

数据分析采用 SPSS 16.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示，采用 Shapiro-Wilk 法结合直方图检验数据是否为正态分布，对满足正态分布的两组数据采用独立样本 $t$ 检验，对不满足正态分布的数据采用非参检验中的 Mann-Whitney 法比较组间差异，计数资料采用卡方检验，以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义；并以该软件进行 ROC 曲线下面积 (AUC) 计算和分析，AUC 与 0.5 的差异性比较采用 95% 置信区间 (CI) 法，0.5 落在 95% CI 外视为差异有统计学意义。敏感性和特异性比较采用卡方检验，$P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1** 患者一般资料

AKI 组患者 38 例，其中男 26 例，女 12 例，平均年龄 (71.5±19.8) 岁；非 AKI 组患者 63 例，男 41 例，女 22 例，平均年龄 (73.7±16.6) 岁。两组患者的性别构成及年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，具有可比性 。

**2.2** 患者 uNGAL 和 Scr 的比较

表 1 显示，AKI 组患者 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 ICU 即刻 uNGAL 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)，但 AKI 组患者在入 ICU 第 24、48 及 72 h 时 uNGAL 水平较非 AKI 组更高，差异有统计学意义 ($P < 0.05$，$P < 0.01$)。而两组入 ICU 第 24 h Scr 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

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

**Table 1 Comparison of uNGAL and Scr between two groups ($\bar{x}\pm s$)**

| 指标 | AKI 组 ($n = 38$) | 非 AKI 组 ($n = 63$) | $t$ 值 | $P$ 值 |
|---|---|---|---|---|
| Scr/μmol·L$^{-1}$ | 79.64±20.63 | 74.81±18.95 | 1.38 | 0.201 |
| 入 ICU 第 24 h uNGAL/ng·ml$^{-1}$ | | | | |
| 入 ICU 即刻 | 461.3±151.3 | 411.7±122.5 | 1.79 | 0.072 |
| 入 ICU 第 24 h | 737.9±239.6 | 463.8±126.8 | 2.63 | 0.018 |
| 入 ICU 第 48 h | 908.5±301.9 | 613.3±212.7 | 3.71 | 0.000 |
| 入 ICU 第 72 h | 984.6±340.4 | 552.3±191.2 | 4.25 | 0.000 |

**2.3** AKI 组 uNGAL 的 ROC 曲线分析

AKI 组患者入 ICU 即刻、第 24、48 和 72 h 时 4 个时间点 uNGAL 的 ROC 曲线下面积分别为 0.609、0.901、0.973 和 0.989，其截取值 736.3 ng/ml 诊断 AKI 的敏感性及特异性均较高，分别为 0.90 和 0.88，见表 2，图 1。

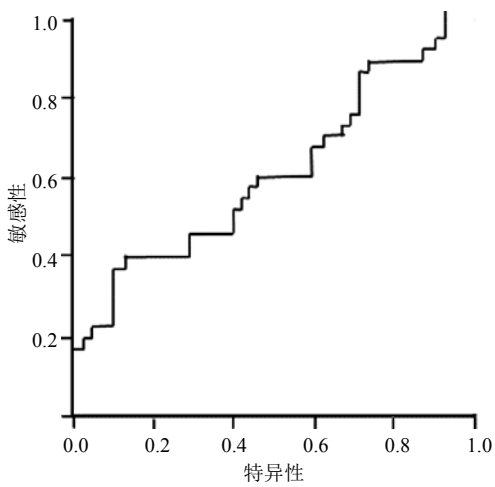



**图 1 AKI 组 uNGAL 的 ROC 曲线分析**

**Figure 1 ROC curve analysis of uNGAL index in AKI group**

**表 2 AKI 组 uNGAL 的 ROC 曲线分析**

**Table 2 ROC curve analysis of uNGAL index in AKI group**

| 指标 | 时间点 | AUC | 95% CI | 截点值 | 敏感性 | 特异性 | $P$值 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| uNGAL/ng·ml$^{-1}$ | 入 ICU 即刻 | 0.609 | 0.579～0.912 | 441.5 | 0.48 | 0.52 | 0.037 |
| | 入 ICU 第 24 h | 0.901 | 0.816～0.931 | 736.3 | 0.90 | 0.88 | 0.000 |
| | 入 ICU 第 48 h | 0.973 | 0.852～0.985 | 892.6 | 0.95 | 0.96 | 0.000 |
| | 入 ICU 第 72 h | 0.989 | 0.879～1.000 | 951.2 | 0.97 | 0.98 | 0.000 |

## 3 讨论

理想的 AKI 的诊断标志物要求能及早反映肾损伤的严重程度和实时监测肾损伤的动态发展，对肾损伤有高特异性、高灵敏性，易于采样和检测等。NGAL 是 lipocalin 家族的新成员，是 1993 年在人中性粒细胞中被发现的，现已证实是细胞化学趋化物 N-甲基蛋异亮苯丙肽的受体之一。NGAL 为一种分泌性糖蛋白，正常表达于中性粒细胞、肾小管上皮细胞、肝实质细胞及血管内皮细胞等[11]。近期研究显示，NGAL 具有类似于转铁蛋白的铁转运功能，主要被早期的原始肾上皮细胞摄取，通过介导铁的转运促进原始肾上皮细胞的成熟[12]。在正常生理情况下，NGAL 含量较低，但能刺激肾祖细胞向肾小管上皮细胞分化，以保障肾脏正常的生长发育。当肾缺血或毒素急性损伤肾小管时，在开始的 2 h 内，受损的肾小管上皮细胞能高表达 NGAL，从而诱导肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡，以保护肾组织免受攻击；另一方面高水平的 NGAL 能促进肾小管上皮细胞再生修复，使肾脏功能得以恢复。通过转录筛选早期缺血性肾脏肾基因表达状况，发现 *NGAL* 基因表达超过正常对照组 10 倍，同时在急性肾损伤的人类肾脏皮质小管、血液和尿液均发现有大量的 NGAL 堆积[13]。

本研究结果显示，脓毒症合并 AKI 患者的 uNGAL 水平在入 ICU 即刻与非 AKI 患者无统计学差异，而在入 ICU 第 24 h 时即明显增高，并随着时间的进展进一步升高；此时非 AKI 组患者的 uNGAL 水平仍无显著升高，两者间的差异有统计学意义（$P < 0.05$，$P < 0.01$）。两组患者入 ICU 第 24 h 时的 Scr 水平则无明显差异。ROC 曲线分析发现，在入 ICU 第 24 h 时，uNGAL 在诊断脓毒症合并 AKI 时即具有较高的敏感性及特异性。

## 4 结论

综上所述， uNGAL 早期诊断脓毒症患者 AKI 的作用优于 Scr，可作为早期诊断 AKI 生物标志物。

**参考文献：**


[1] Pisoni R, Wille KM, Tolwani AJ. The epidemiology of severe acute kidney injury: from BBST to PICARD in acute kidney injury: new concepts[J]. Nephron Clin Pract, 2008, 109(4): C188-C191.

[2] Hoate EA, Schurgexs M. Epidemiology of acute kidney injury; howbig is the problem?[J]. Crit Care Med, 2008, 36 (4 Suppl): S146-S151.

[3] Daher EF, Marques CN, Lima RS, *et al*. Acute kidney injury in an infectious disease intensive care unit-an assessment of prognostic factors[J]. Swiss Med Wkly, 2008, 138(9-10): 128-133.

[4] Chertow GM, Soroko SH, Paganini EP, *et al*. Mortality after acute renal failure: models for prognostic stratification and risk adjustment[J]. Kidney Int, 2006, 70(6): 1120-1126.

[5] Mishra J, Mori K, Ma Q, *et al*. Neutrophil gelatin-aseassociated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity[J]. Am J Nephrol, 2004, 24(3): 307-315.

[6] 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.

[7] Sargentini V, Mariani P, D'Alessandro M, *et al*. Assessment of NGAL as an early biomarker of acute kidney injury in adult cardiac surgery patients[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2012, 26(3): 485-493.

[8] Anderson RJ. Acute kidney injury with sepsis: is nitric oxide a friend, foe, both, or neither?[J]. Crit Care Med, 2012, 40(8): 2511-2512.

[9] Maddens B, Vandendriessche B, Demon D, *et al*. Severity of sepsis-induced acute kidney injury in a novel mouse model is age dependent[J]. Crit Care Med, 2012, 40(9): 2638-2646.

[10] Ireland R. Acute kidney injury: alkaline phosphatase in sepsis-induced AKI[J]. Nat Rev Nephrol, 2012, 8(3): 129-129.

[11] Roudkenar MH, Kuwahara Y, Baba T, *et al*. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: addressing its expression under the harmful conditions[J]. J Radiat Res, 2007, 48(1): 39-44.

[12] Burne MJ, Rabb H. Pathophysiological contributions of fucosyltransferases in renal ischemia reperfusion injury[J]. J Immunol, 2002, 169(5): 2648-2652.

[13] 姚于泓, 陈慎仁, 李恩民. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与肾脏疾病[J]. 实用医学杂志, 2007, 23(6): 925-927.


（责任编辑：赵绪韬）