

· 研究报告 ·

中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白对社区获得性肺炎伴发急性肾损伤早期诊断及预后的判断

李家瑞 张红燕 尚跃丰 曹书华

社区获得性肺炎(CAP)是一种常见病、多发病,患病率约占人群的 12%^[1],我国一年约有 250 万 CAP 患者,死亡人数超过 12 万^[2-3]。目前临床上急性肾损伤(AKI)发病率呈上升趋势,国内报道住院患者中 AKI 发病率在 0.12%~3.38%^[4-5]。研究发现,CAP 患者中 AKI 的发生也很常见^[6]。肾损伤与远端器官如肺、肝、心、脑、消化道、骨髓系统等之间常存在复杂的交互作用,使患者病情更趋严重、复杂化^[7]。在校正年龄、性别等因素后,AKI 是住院患者预后的独立危险因素,伴 AKI 住院患者的死亡风险可增加 4 倍^[8-11]。有研究表明,中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)参与了肾小管上皮细胞的发生及功能调控,是一种高效的新型 AKI 临床诊断标志物,血清和尿液中的 NGAL 在评价肾功能方面可能优于传统检测指标^[12-13],而有关 NGAL 对判断 AKI 患者预后和肾功能恢复的研究甚少。因此,本研究将探讨 NGAL 检测对 CAP 伴发 AKI 预后的评估价值。

1 对象和方法

1.1 研究对象的一般资料:采用前瞻性对照研究方法,选择 2009 年 12 月至 2013 年 3 月本院收治的 CAP 患者。入选标准:符合 2006 年中华医学会呼吸病学分会制定的 CAP 诊断标准^[1];年龄 ≥ 18 岁;住院前接受或未接受抗感染治疗;收住重症监护病房(ICU)或者普通病房者。排除标准:医院获得性肺炎(入院 48 h 后在医院内发生的肺炎,也包括出院后 48 h 内发生的肺炎);正在接受肾脏替代治疗(腹膜透析或血液透析);胸腔恶性肿瘤;正在服用免疫抑制药物;肺栓塞者。最终入选 CAP 患者 456 例,其中男性 250 例,女性 206 例;年龄 40~80 岁,平均(66.3 ± 5.8)岁。同时选择年龄、性别匹配的健康志愿者 50 例作为健康对照组,平均年龄(64.3 ± 7.8)岁。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批

准,所有治疗和检测征得患者或家属知情同意。

1.2 研究方法

1.2.1 AKI 的诊断及分级:根据 AKI / 急性肾衰竭(ARF)的 RIFLE 分级[危险(R)、损伤(I)、衰竭(F)、肾功能丧失(L)、终末期肾病(E)]诊断标准^[14]。

1.2.2 CAP 的病情评估:根据 2006 年中华医学会呼吸病学分会制定的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》病情评估标准^[1]和肺炎严重程度指数(PSI)评分系统对患者的病情进行评估。

1.2.3 肾功能恢复标准:住院过程中,诊断为 AKI 肾功能衰竭期患者根据出院时是否生存、是否需要肾脏替代治疗、是否治疗后仍持续诊断为 AKI 肾功能衰竭期,而最终判断患者的肾功能是否恢复。

1.2.4 NGAL 测定:取患者或健康志愿者禁食 12 h 后清晨肘静脉血 4 mL,静置 30 min 后离心 15 min,取血清,置于 -80 °C 冰箱保存。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 NGAL,按试剂盒(美国 R&D 公司)说明书操作。

1.3 统计学分析:采用 SPSS 13.0 软件进行处理,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析;两组间率的比较用 χ^2 检验。用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析 NGAL 对 AKI 肾功能衰竭期患者肾功能预后评估的价值;生存分析采用 Kaplan-Meier 法;Cox 风险回归模型分析影响 AKI 肾功能衰竭期患者肾功能恢复的危险因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 CAP 伴发 AKI 肾功能衰竭期患者一般临床资料(表 1):根据 RIFLE 诊断标准和患者基线肌酐(Cr)水平,456 例 CAP 患者中有 135 例(29.8%)伴发 AKI,其中 51 例(37.8%)诊断

表 1 肾功能恢复与未恢复两组 CAP 伴发 AKI 肾功能衰竭期患者的一般临床资料比较

组别	例数	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	Cr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	BUN (mmol/L , $\bar{x} \pm s$)	PSI[例(%)]		严重脓毒症 [例(%)]
		男性	女性				I~III级	≥IV级	
肾功能恢复组	31	18	13	65.3 ± 8.8	154.7 ± 18.6	10.00 ± 1.11	12(38.7)	19(61.3)	5(16.1)
肾功能未恢复组	20	12	8	68.3 ± 2.8	325.3 ± 72.5	15.12 ± 2.82	7(35.0)	13(65.0)	5(25.0)
检验值		$\chi^2=2.147$		<i>t</i> =3.265	<i>t</i> =8.673	<i>t</i> =7.147	$\chi^2=2.126$	$\chi^2=1.926$	$\chi^2=1.368$
<i>P</i> 值		0.360		0.246	0.000	0.001	0.253	0.123	0.090

注:CAP 为社区获得性肺炎,AKI 为急性肾损伤,Cr 为肌酐,BUN 为尿素氮,PSI 为肺炎严重程度指数

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2013.04.014

基金项目:天津市医药卫生重点学科攻关项目(10KG118)

作者单位:300211 天津市天津医院急诊医学科(李家瑞、尚跃丰),血液净化科(张红燕);300192 天津市第一中心医院急救医学研究所(曹书华)

通信作者:李家瑞,Email:13821359282@163.com

为AKI肾功能衰竭期。51例患者中肾功能恢复者31例,未恢复者20例。两组性别、年龄、PSI评分及严重脓毒症发生情况比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);而肾功能恢复者Cr与尿素氮(BUN)水平明显低于肾功能未恢复者(均 $P<0.01$)。

2.2 NGAL水平在AKI早期诊断中的价值:50例健康志愿者血清NGAL水平为(36.5±9.5) μg/L;入院时被诊断为AKI肾功能衰竭期患者的血清NGAL水平为(410.5±56.8) μg/L,明显高于健康志愿者,差异具有统计学意义($t=10.633, P<0.05$)。说明NGAL是CAP伴发AKI早期诊断的生物标志物。

2.3 肾功能恢复和未恢复者NGAL水平比较:31例肾功能恢复者血清NGAL水平为(321.5±112.7) μg/L,20例肾功能未恢复者血清NGAL水平为(621.3±253.8) μg/L,两者比较差异有统计学意义($t=7.285, P<0.05$)。

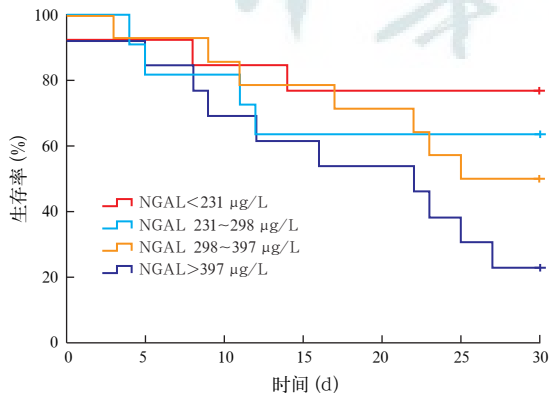
2.4 影响肾功能恢复的因素(表2):Cox风险回归模型分析显示,年龄、Cr、PSI评分和NGAL是影响肾功能恢复的主要因素;经过校正后,Cr和NGAL是影响肾功能恢复的主要因素(均 $P<0.05$)。

表2 CAP伴发AKI肾功能衰竭期患者肾功能恢复的影响因素

参数	风险比 (95%CI)	P值	校正后风险比 (95%CI)	P值
年龄(每5岁)	1.23(1.01~1.24)	0.030	1.08(0.98~1.24)	0.200
Cr(入院当天)	1.45(1.19~1.86)	0.001	1.32(1.08~1.64)	0.011
PSI评分(每10分)	1.23(1.06~1.61)	0.008	0.98(0.90~1.12)	0.903
NGAL(每200 μg/L)	3.21(1.65~4.15)	0.001	2.34(1.02~3.21)	0.015

注:CAP为社区获得性肺炎,AKI为急性肾损伤,Cr为肌酐,PSI为肺炎严重程度指数,NGAL为中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白,95%CI为95%可信区间

2.5 NGAL对AKI肾功能衰竭期患者30d生存率的预测价值(图1):以AKI肾功能衰竭期患者NGAL水平的四分位数分为<231、231~298、298~397和>397 μg/L 4组,不同NGAL水平患者30d生存率差异有统计学意义(Log-Rank: $P<0.05$)。



注:NGAL为中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白,CAP为社区获得性肺炎,AKI为急性肾损伤

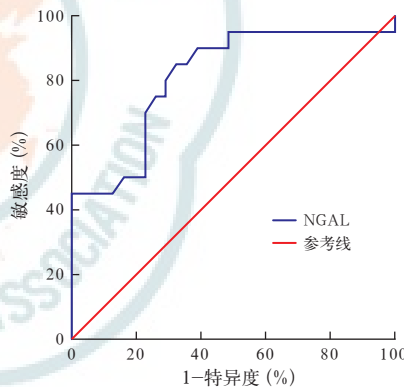
图1 NGAL对CAP伴发AKI肾功能衰竭期患者30d生存率的影响

2.6 NGAL对预测CAP伴发AKI肾功能衰竭期患者肾功能恢复的价值(表3;图2):NGAL预测ROC曲线下面积(AUC)为0.813,标准误为0.064,NGAL用于预测AKI肾功能衰竭期患者肾功能恢复具有显著意义($P<0.0001$),AUC的95%可信区间为0.687~0.939;NGAL截断值越高,其敏感度越低,特异度越高。说明NGAL的水平越高,肾功能恢复的可能性越低。

表3 NGAL预测CAP伴发AKI肾功能衰竭期患者肾功能恢复的ROC曲线分析结果

NGAL截断值(μg/L)	敏感度 (%)	特异度 (%)	PPV (%)	NPV (%)	LR+	LR-
246	90.0	51.6	47.3	88.7	1.36	0.54
293	85.0	72.3	45.2	90.2	2.85	0.35
323	80.0	80.0	47.6	91.3	2.70	0.26

注:NGAL为中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白,CAP为社区获得性肺炎,AKI为急性肾损伤,ROC曲线为受试者工作特征曲线,PPV为阳性预测值,NPV为阴性预测值,LR+为阳性似然比,LR-为阴性似然比



注:NGAL为中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白,CAP为社区获得性肺炎,AKI为急性肾损伤,ROC曲线为受试者工作特征曲线

图2 NGAL预测CAP伴发AKI肾功能衰竭期患者肾功能恢复的ROC曲线

3 讨论

NGAL是一种表达于中性粒细胞、肾小管上皮细胞、肝实质细胞、血管内皮细胞等细胞的分泌性糖蛋白,具有多种生物学作用,包括介导Fe²⁺释放和吸收,调节基质金属蛋白酶9(MMP-9)的活性,参与抗炎、抗氧化、抗凋亡等免疫反应^[15]。以往AKI的病理改变主要是急性肾小管坏死,临床表现为少尿或无尿,并伴有氮质血症、高钾血症、代谢酸中毒、电解质紊乱等。正常情况下NGAL低表达,主要作用为促使肾脏祖细胞向肾小管上皮细胞的分化,参与肾脏的正常生长发育。文献报道在肾缺血或急性肾小管损伤等病理情况下,肾小管上皮细胞NGAL的表达明显升高,诱导浸润于肾小管和间质的中性粒细胞发生凋亡,减少肾组织的炎症,高表达的NGAL可促进肾小管上皮细胞的再生修复^[16]。NGAL表现出部分生长因子的功能,调节肾上皮细胞增殖、凋亡及分化。NGAL生物学功能复杂,参与多个代谢调节过程,有重要的生理意义。

目前对 ICU AKI 患者仍缺乏有效的早期诊断指标^[17-20]。筛选早期肾脏缺血基因表达的研究发现,其 NGAL 基因表达较健康对照组升高 10 倍。人类 AKI 时肾皮质小管上皮、血液和尿液均有大量的 NGAL 表达。临床研究发现,NGAL 水平与 AKI 早期诊断具有很强的相关性,在脓毒症、心肾综合征、心脏手术、肾脏移植和对比剂肾病等引起的 AKI 中均发现 NGAL 明显升高^[21]。Krawczeski 等^[13]研究发现,小儿心肺分流术(CPB)后血清 NGAL 水平的升高与 AKI 的发生、严重程度和临床预后呈正相关。一项多中心的临床试验显示,血清 NGAL 水平升高能识别亚临床 AKI,且可评估其预后,该研究证实 NGAL 先于 Cr 水平升高,升高的 NGAL 水平可提示患者肾功能丧失和临床预后不良^[22]。类似的研究也证实 NGAL 水平升高与 AKI 的发生密切相关,多元线性回归分析显示,NGAL 水平与 AKI 的严重程度和全身炎症反应程度相关,血清 NGAL 水平能够预测可能需要接受肾脏替代治疗^[23]。在一项前瞻性临床研究中,研究者检测了 CPB 患者 AKI 的发生情况与 NGAL 的相关性,结果显示,120 例接受 CPB 患者中有 45 例发生 AKI,而 NGAL 水平在术后 2~6 h 就表现出血液和尿液中的异常升高(>10 倍),NGAL 的异常升高和 AKI 患者 2~3 d 后的 Cr 检测结果密切相关^[24]。

为了早期干预 AKI,区分肾功能是否能恢复就显得非常重要。进行危险性分层有利于制订治疗措施,把握开始肾脏替代治疗的时机和重视那些预后不良的患者等。本研究选择 CAP 伴发严重 AKI 肾功能衰竭期的患者作为研究对象,探讨 NGAL 检测在预测患者肾功能恢复和预后的评估价值。本研究中将肾功能的恢复定义为包括了在出院时是否生存、是否需要肾脏替代治疗、是否经治疗后仍持续诊断为 AKI 肾功能衰竭期。结果显示,肾功能恢复患者血清 NGAL 水平明显低于肾功能未恢复患者,进一步进行 Cox 风险回归模型分析显示,年龄、Cr、PSI 评分和 NGAL 是影响肾功能恢复的主要因素;经校正后,Cr 和 NGAL 是影响肾功能恢复的最主要因素。生存分析结果也显示,不同水平 NGAL 患者的 30 d 生存率差异具有统计学意义,提示 NGAL 能预测患者的 30 d 生存率。ROC 曲线进一步证实了 NGAL 用于预测 AKI 肾功能衰竭期患者肾功能恢复具有显著意义,NGAL 水平越高,肾功能恢复的可能性越低。

本研究存在一定局限性,对入院当天 CAP 伴发 AKI 患者检测了一次 NGAL,只能说明这个时间点 NGAL 对肾功能恢复的预测价值,而且并未针对治疗措施对 NGAL 水平的影响及对肾功能恢复的影响进行评估。

参考文献

- [1] 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(10): 651-655.
- [2] 刘又宁, 陈民钧, 赵铁梅, 等. 中国城市成人社区获得性肺炎 665 例病原学多中心调查 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2006, 29(1): 3-8.
- [3] 陈云霞, 李春盛. 肾上腺髓质素对急诊社区获得性肺炎患者的预后和危险分层价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(2): 115-119.
- [4] 廖晓辉, 张玲, 钟玲, 等. 住院患者急性肾损伤的病因及预后分

- 析 [J]. 重庆医学, 2010, 39(10): 1250-1251, 1253.
- [5] 方艺, 丁小强, 钟一红, 等. 住院患者急性肾损伤的发病情况调查 [J]. 中华肾脏病杂志, 2007, 23(7): 417-421.
- [6] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29(7): 1303-1310.
- [7] 王丽锋, 严玉澄, 朱铭力. 急性肾损伤时的肾脏与其他远隔脏器的交互作用 [J]. 中国中西医结合肾脏病杂志, 2011, 12(3): 271-273.
- [8] 裴学勇, 刘晶晶. 肺炎克雷伯杆菌所致社区获得性肺炎死亡 1 例 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(10): 623.
- [9] 张晓洁, 周可幸, 陈志明. 痰热清注射液治疗社区获得性肺炎的疗效观察 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2010, 17(5): 292-294.
- [10] Wang HE, Muntner P, Chertow GM, et al. Acute kidney injury and mortality in hospitalized patients [J]. Am J Nephrol, 2012, 35(4): 349-355.
- [11] 李家瑞, 乔佑杰, 张红燕, 等. 血必净注射液对社区获得性肺炎伴发急性肾损伤的疗效评价 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(4): 226-229.
- [12] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(10): 2534-2543.
- [13] Krawczeski CD, Goldstein SL, Woo JG, et al. Temporal relationship and predictive value of urinary acute kidney injury biomarkers after pediatric cardiopulmonary bypass [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 58(22): 2301-2309.
- [14] 吉程程, 梅长林. 急性肾损伤定义、诊断及防治进展 [J]. 中国血液净化, 2008, 7(1): 46-48.
- [15] Suzuki M, Wiers KM, Klein-Gitelman MS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of disease activity in pediatric lupus nephritis [J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(3): 403-412.
- [16] 姚于泓, 陈慎仁, 李恩民. 中性粒细胞膜脂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.
- [17] 赵平, 郑瑞强. 连续性肾脏替代治疗严重感染所致急性肾损伤的研究进展 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2013, 20(2): 118-120.
- [18] 林钦汉, 张明, 陈军, 等. 早期连续性肾脏替代治疗对严重脓毒症患者的治疗意义 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(1): 46-49.
- [19] 蔡颀, 刘占国, 常平. 脓毒症致急性肾损伤的机制及治疗研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(7): 444-446.
- [20] 朱铭力, 倪兆慧, 严玉澄, 等. 肾脏替代治疗时间对重症急性肾衰竭患者后的影响 [J]. 中华危重病急救医学, 2011, 23(7): 421-425.
- [21] Di Grande A, Giuffrida C, Carpinteri G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury in the emergency department [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2009, 13(3): 197-200.
- [22] Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies [J]. J Am Coll Cardiol, 2011, 57(17): 1752-1761.
- [23] Kumpers P, Hafer C, Lukasz A, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury [J]. Crit Care, 2010, 14(1): R9.
- [24] 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): 1231-1238.

(收稿日期: 2014-01-22)

(本文编辑: 李银平)