

## · 肾脏病与心血管专题 ·

# 尿肝型脂肪酸结合蛋白及其与尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合应用在成人心脏手术后急性肾损伤诊断中的作用

刘上 车妙琳 谢波 薛松 朱铭力 陆任华 张伟明 钱家麒  
倪兆慧 严玉澄

**【摘要】目的** 探讨尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)及其与尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)联合应用在预测成人心脏手术后急性肾损伤(AKI)的发生及严重程度中的价值,以期能为临床 AKI 的早期诊断提供方便可靠的方法。**方法** 前瞻性收集心脏手术患者术前、术后即刻及术后 2 h 的血和尿标本,分别检测 Scr、尿 L-FABP 和 NGAL 水平,比较 AKI 和非 AKI 患者术后各标志物的动态变化情况。运用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评估标志物单独及联合应用时诊断 AKI 的准确性。**结果** 总共 109 例患者中 26 例(23.9%)发生了 AKI,其中 AKIN I、II 和 III 期分别占 46.2%、34.6%和 19.2%。尿 L-FABP 和 NGAL 水平在 AKI 组术后即刻及术后 2 h 均显著高于非 AKI 组,其浓度变化明显早于 Scr。两时间点各标志物单独预测 AKI 的发生及 II 和 III 期 AKI 的 AUC 均在 0.81~0.87。用 Logistic 回归方程联合术后同一时间点的尿 NGAL 和尿 L-FABP,则术后即刻和术后 2 h 预测术后 AKI 及严重程度的精确性进一步提高(AUC=0.911~0.927)。**结论** 尿 L-FABP 和尿 NGAL 在心脏术后 AKI 早期即显著升高,比 Scr 能更早地预测 AKI 的发生和严重程度,两者联合应用则可使诊断的精确性进一步提高。

**【关键词】** 肾功能不全,急性; 脂肪酸结合蛋白类; 明胶酶类; 脂笼蛋白质类; 心脏手术

**Value of urine L-FABP and its combination with urine NGAL in early diagnosis of acute kidney injury after cardiac surgery in adults** LIU Shang, CHE Miao-lin, XIE Bo, XUE Song, ZHU Ming-li, LU Ren-hua, ZHANG Wei-ming, QIAN Jia-qi, NI Zhao-hui, YAN Yu-cheng. Renal Division, Renji Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China  
Corresponding author: YAN Yu-cheng, Email:yucheng.yan@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the value of urinary liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and their combination in predicting the development and the severity of acute kidney injury (AKI) following cardiac surgery in adults. **Methods** Scr, urinary L-FABP and NGAL corrected by urine creatinine at preoperation, 0 h and 2 h postoperative time points were examined. The differences of above indexes between AKI and non-AKI groups were compared. Receiver operating characteristic (ROC) curves and area under curves (AUC) were used to evaluate the diagnostic value of urinary L-FABP,

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2012.05.003

基金项目:上海市医学发展基金重点研究课题(2003ZD001)

作者单位:200127 上海交通大学医学院附属仁济医院肾脏科(刘上、车妙琳、朱铭力、陆任华、张伟明、钱家麒、倪兆慧、严玉澄),心胸外科(谢波、薛松)

通信作者:严玉澄,Email:yucheng.yan@163.com

NGAL and their combination for AKI. **Results** The cohort consisted of 109 patients, 26 (23.9%) developed AKI, and AKIN stage I, II and III was 46.2%, 34.6% and 19.2% respectively. Levels of urinary L-FABP and NGAL were significantly higher in AKI patients at 0 h and 2 h postoperatively. AUC to predict AKI or AKI stage II-III was 0.81 to 0.87 using either of the biomarkers. The performance of combining two biomarkers was better with AUC of 0.911 to 0.927. **Conclusions** Urinary L-FABP and NGAL increase at the early stage after cardiac surgery. Combination of these two biomarkers enhances the accuracy of the early diagnosis of postoperative AKI after cardiac surgery before a rise of Scr.

**【Key words】** Renal insufficiency, acute; Fatty acid-binding proteins; Gelatinases; Lipocalins; Cardiac surgery

急性肾损伤(AKI)是心脏术后常见而严重的并发症,其较差的预后与缺乏敏感而特异的早期诊断标志物,以及缺乏有效的特异治疗有关<sup>[1-2]</sup>。近年已发现一些能反映肾小管损伤和肾小球滤过率(GFR)变化的生物学标志物在心脏手术后可较早预测 AKI 的发生,如尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、肾损伤分子 1(KIM-1)、白细胞介素 18(IL-18)及血 cystatin C 等<sup>[1-7]</sup>,但一些研究的样本量较小,标志物的应用准确性也存在争议。我们曾发现 L-FABP 在肝移植术后 AKI 早期诊断中是一个较好的生物学标志物<sup>[8]</sup>,然而在成人心脏手术中其价值如何还不清楚,目前也未检索到相关报道。研究显示标志物的联合应用可提高预测的准确性<sup>[5,9-11]</sup>。然而,一些研究中联合应用的标志物较多,且标本采集的时间点不同,实际操作有困难。为此,本研究在较大样本量中,术前后同时间点采样测尿 L-FABP 与尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL),探讨这两个标志物联合应用对预测成人心脏手术后 AKI 的发生及严重程度的价值,以期能为 AKI 早期诊断提供更为方便可靠的方法。

## 对象与方法

### 一、对象

前瞻性选取 2009 年 8 月到 2010 年 3 月期间于本院心胸外科行心脏手术,包括体外循环下冠脉旁路移植术(CPB-CABG)、非停跳冠脉旁路移植术(OPCAB)、瓣膜手术及冠脉旁路移植(CABG)联合瓣膜手术,并在术后 1 周内至少隔天有肾功能检查报告的住院患者。排除术前有慢性肾衰竭、行肾替代治疗(RRT)和(或)在术中或术后 24 h 内死亡的患者。AKI 诊断标准:术后 48 h

内 Scr 较基线值增加 26.4  $\mu\text{mol/L}$  或  $\geq 50\%$ <sup>[12]</sup>,并根据 AKIN 定义对 AKI 的严重程度进行分期。根据 AKI 定义将患者分为 AKI 组和非 AKI 组。本研究经本院伦理道德委员会批准。参试者或其家属均签署知情同意书。

### 二、方法

1. 标本收集:收集患者术前(Pre),术后即刻(0 h)以及术后 2 h 时的血和尿标本各 5 ml。新鲜尿和血标本留取后 15 min 内离心(4000  $\times g$  10 min),分别取上清尿和血清进行检测。

2. 标本检测:用酶法检测 Scr;酶联免疫吸附法(ELISA)检测尿 NGAL(美国 R&D)及尿 L-FABP(荷兰 Hycult Bbiotechnology)。尿 L-FABP 和尿 NGAL 的浓度用尿肌酐浓度校正。

3. 资料登记:记录患者原始病例资料,包括性别、年龄、体质量、原发疾病、术前并发基础疾病、住院时间、住 ICU 时间、手术类型、心肺旁路(CPB)时间、术前术后的血尿生化指标、尿量、行 RRT 情况及患者转归等。用 MDRD4 公式估算患者的术前基础 eGFR:  $e\text{GFR}=186 \times (\text{Scr}/88.4)^{-1.154} \times \text{年龄}^{-0.203} \times (0.742, \text{女性})^{[13]}$ 。

4. 统计学方法:正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数和率表示,组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确检验。非正态分布计量资料用中位数和四分位间距表示,组间比较用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料采用卡方检验或 Fisher 确切概率法。运用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价各生物学标志预测 AKI 发生及其严重程度的准确性、敏感性和特异性。将术后 0 h 及术后 2 h 的尿 NGAL 及尿 L-FABP 数据代入多因素 Logistic 回归模型<sup>[9]</sup>,运用 ROC 曲线分析术后两个标志物联合诊断 AKI 及其严重程度的 AUC。用 SPSS

17.0 软件进行统计分析。

## 结 果

1. 基础情况、手术情况及转归：研究期间共收集 109 例符合条件的心脏手术患者，其中并发慢性肾脏病(CKD)的患者 10 例(9.2%)，术后 26 例(23.9%)发生了 AKI，诊断 AKI 的中位时间为术后 24 h(24, 30)。AKI 组与非 AKI 组间年龄、性

别、基础 Scr、术前并发高血压、糖尿病、高尿酸血症、慢性阻塞性肺病(COPD)、脑血管疾病、周围血管疾病、左心功能不全、既往心脏手术史、瓣膜手术比例、术中使用 CPB 以及术后行 RRT 等情况差异无统计学意义。而 AKI 患者术前并发贫血、NYHA>2 级、行 CABG 术、术中输血量>400 ml、术后发生低血压、循环容量不足、充血性心衰、低心排综合征、肾外脏器衰竭以及死亡等比例则显著高于非 AKI 患者(均  $P < 0.05$ )。见表 1。

表 1 临床资料

| 项目               | 全组(n=109)   | 非 AKI 组(n=83) | AKI 组(n=26)   | AKI II-III 期(n=14) | P 值    |
|------------------|-------------|---------------|---------------|--------------------|--------|
| 年龄(岁)            | 63.0±11.3   | 62.1±11.5     | 65.8±10.2     | 68.6±7.1           | 0.151  |
| 男性[例(%)]         | 72(66.1%)   | 57(68.7%)     | 15(57.7%)     | 9(63.3%)           | 0.346  |
| Scr(μmol/L)      | 70.5±19.1   | 70.1±15.9     | 72.0±27.1     | 75.9±31.9          | 0.666  |
| eGFR             | 100.8±26.6  | 101.3±25.0    | 99.3±31.6     | 96.0±33.0          | 0.739  |
| CKD[例(%)]        | 10(9.2%)    | 6(7.2%)       | 4(15.4%)      | 2(14.3%)           | 0.213  |
| 高血压[例(%)]        | 26(23.9%)   | 41(49.4%)     | 12(46.2%)     | 10(71.4%)          | 0.825  |
| 糖尿病[例(%)]        | 28(25.7%)   | 20(24.1%)     | 8(30.8%)      | 3(21.4%)           | 0.607  |
| 高尿酸血症[例(%)]      | 28(25.7%)   | 19(22.9%)     | 9(34.6%)      | 6(42.9%)           | 0.303  |
| 贫血[例(%)]         | 39(35.8%)   | 23(27.7%)     | 16(61.5%)     | 10(71.4%)          | 0.002  |
| COPD[例(%)]       | 4(3.7%)     | 3(3.6%)       | 1(3.8%)       | 0(0.0%)            | 1.000  |
| 脑血管疾病[例(%)]      | 11(10.1%)   | 8(13.1%)      | 3(15.8%)      | 2(14.3%)           | 0.717  |
| 周围血管疾病[例(%)]     | 4(3.7%)     | 3(5.3%)       | 1(5.3%)       | 0(0.0%)            | 1.000  |
| NYHA>2 级[例(%)]   | 47(43.1%)   | 30(36.1%)     | 17(65.4%)     | 9(64.3%)           | 0.012  |
| 左心功能不全[例(%)]     | 22(20.2%)   | 15(18.1%)     | 7(26.9%)      | 5(35.7%)           | 0.401  |
| 左主干病变[例(%)]      | 20(9.2%)    | 12(14.5%)     | 8(30.8%)      | 5(35.7%)           | 0.081  |
| 心脏手术史[例(%)]      | 3(2.8%)     | 1(1.2%)       | 2(7.7%)       | 0(0.0%)            | 0.141  |
| 1 周内造影[例(%)]     | 20(18.3%)   | 13(15.7%)     | 7(26.9%)      | 2(14.3%)           | 0.246  |
| 瓣膜手术[例(%)]       | 43(39.4%)   | 31(37.3%)     | 12(46.2%)     | 5(35.7%)           | 0.493  |
| CABG[例(%)]       | 52(47.8%)   | 45(54.2%)     | 7(26.9%)      | 4(28.6%)           | 0.023  |
| 联合瓣膜手术[例(%)]     | 14(12.8%)   | 7(8.5%)       | 7(26.9%)      | 5(35.7%)           | 0.038  |
| 手术时间(h)          | 4(3.0, 4.4) | 3.5(3.0, 4.2) | 4.2(3.5, 5.3) | 4.5(3.8, 6.9)      | 0.005  |
| CPB[例(%)]        | 65(59.6%)   | 45(54.2%)     | 20(76.9%)     | 11(78.6%)          | 0.043  |
| CPB 时间(min)      | 111.0±44.4  | 103.3±39.0    | 128.4±51.6    | 140.9±48.0         | 0.034  |
| 输血量>400 ml[例(%)] | 21(19.3%)   | 11(13.3%)     | 10(38.5%)     | 4(28.6%)           | 0.009  |
| 术后情况             |             |               |               |                    |        |
| 低血压[例(%)]        | 12(11.0%)   | 6(7.2%)       | 6(23.1%)      | 4(28.6%)           | 0.035  |
| 循环血量不足[例(%)]     | 17(15.6%)   | 5(6.0%)       | 12(46.2%)     | 7(50.0%)           | <0.001 |
| 充血性心衰[例(%)]      | 12(11.0%)   | 6(7.2%)       | 6(23.1%)      | 5(35.7%)           | 0.035  |
| 低心排综合征[例(%)]     | 14(12.8%)   | 6(7.2%)       | 8(30.8%)      | 5(35.7%)           | 0.004  |
| 严重心律失常[例(%)]     | 9(8.3%)     | 2(2.4%)       | 7(26.9%)      | 5(35.7%)           | 0.001  |
| 肾外脏器衰竭[例(%)]     | 5(4.6%)     | 0(0.0%)       | 5(19.2%)      | 3(21.4%)           | 0.001  |
| 脓毒血症[例(%)]       | 19(17.4%)   | 10(12.0%)     | 9(34.6%)      | 5(35.7%)           | 0.015  |
| 行 RRT 治疗[例(%)]   | 2(1.8%)     | 0(0.0%)       | 2(7.7%)       | 2(14.3%)           | 0.055  |
| 死亡[例(%)]         | 4(3.7%)     | 0(0.0%)       | 4(15.4%)      | 2(14.3%)           | 0.003  |

注：eGFR 单位： $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ ；P 值：AKI 组与非 AKI 组比较

2. Scr 的动态变化: 非 AKI 组患者术后各时间点 Scr 浓度与基线值差异无统计学意义。AKI 组术后 24 h 及 72 h Scr 浓度分别为基线值的 1.71 倍及 1.62 倍, 显著高于术前基础值和非 AKI 组(均  $P < 0.01$ ); 相似的情况也出现在 AKI II-III 期患者中, 见表 2。

3. 尿 L-FABP 与 NGAL 的动态变化: 非 AKI、AKI 及 AKI II-III 期患者术前尿 L-FABP 浓度差异无统计学意义。3 组术后 0 h 及 2 h 尿 L-FABP 水平均较术前显著升高, 而 AKI 组和 AKI II-III 期患者升幅更大, 术后 0 h 和 2 h 均显著高于非 AKI 组。尿 NGAL 的动态变化趋势与尿 L-FABP 相似。见表 3。

4. 尿 L-FABP 及 NGAL 对术后 AKI 诊断的准确性评估: 术后 0 h 及 2 h 尿 L-FABP 水平预测

AKI 发生的 AUC 分别为 0.844 和 0.832 (均  $P < 0.01$ ), 当 0 h 和 2 h 尿 L-FABP 浓度的截点为 2226.50 及 673.09 ng/mg Cr 时, 其预测 AKI 的敏感性分别为 0.846 和 0.808, 特异性分别为 0.819 和 0.747。

术后 0 h 及 2 h 尿 L-FABP 水平预测 II-III 期 AKI 发生的 AUC 分别为 0.818 和 0.805 (均  $P < 0.01$ ), 当 0 h 和 2 h 的浓度截点为 2511.92 及 1441.47 ng/mg Cr 时, 尿 L-FABP 预测 II-III 期 AKI 的敏感性均达 0.857, 特异性分别为 0.747 和 0.758。结果提示尿 L-FABP 能较 Scr 更早并较好地预测 AKI 的发生。

术后 0 h 和 2 h 尿 NGAL 水平预测 AKI 发生的 AUC 分别达 0.866 和 0.871 (均  $P < 0.01$ ), 预测 II-III 期 AKI 的准确性分别为 0.817 和 0.861

表 2 各组各时间点 Scr 水平( $\mu\text{mol/L}$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

| 组别           | 术前        | 0 h                    | 2 h       | 24 h                     | 72 h                      |
|--------------|-----------|------------------------|-----------|--------------------------|---------------------------|
| 非 AKI        | 70.1±15.9 | 66.3±16.7              | 67.2±18.0 | 73.6±19.3                | 65.1±17.8                 |
| AKI          | 72.0±27.1 | 77.4±23.7 <sup>b</sup> | 74.9±24.9 | 128.2±64.1 <sup>ac</sup> | 121.1±105.2 <sup>ac</sup> |
| AKI II-III 期 | 75.9±31.9 | 83.7±24.7              | 83.2±27.0 | 152.7±76.5 <sup>ac</sup> | 157.1±132.3 <sup>ac</sup> |

注: 与术前比较, <sup>a</sup> $P < 0.01$ ; 与非 AKI 组比较, <sup>b</sup> $P < 0.05$ , <sup>c</sup> $P < 0.01$

表 3 各组各时间点尿 L-FABP 与 NGAL 水平

| 时间  | L-FABP[ng/mg Cr, $M$ (四分位间距)]           |  |  | NGAL[ng/mg Cr, $M$ (四分位间距)]           |  |   |
|-----|---|--|--|---------------------------------------|--|---|
|     | 非 AKI( $n=83$ )                         | AKI( $n=26$ )                                | AKI II-III 期( $n=14$ )                       | 非 AKI( $n=83$ )                       | AKI( $n=26$ )                            | AKI II-III 期( $n=14$ )                  |
| 术前  | 58.67<br>(18.09, 162.07)                | 49.01<br>(24.34, 112.87)                     | 47.39<br>(22.46, 59.44)                      | 7.37<br>(3.11, 22.24)                 | 11.62<br>(3.14, 26.08)                   | 9.59<br>(2.73, 20.53)                   |
| 0 h | 174.43 <sup>b</sup><br>(63.04, 1168.73) | 7247.68 <sup>bc</sup><br>(2686.84, 13467.12) | 7535.17 <sup>bc</sup><br>(3656.30, 10786.16) | 30.00 <sup>b</sup><br>(10.91, 109.91) | 469.42 <sup>bc</sup><br>(121.68, 804.70) | 501.60 <sup>c</sup><br>(176.33, 742.99) |
| 2 h | 118.71 <sup>b</sup><br>(39.12, 765.47)  | 3478.99 <sup>bc</sup><br>(1419.79, 11189.11) | 4125.60 <sup>bc</sup><br>(2567.89, 12295.01) | 10.75 <sup>a</sup><br>(6.59, 22.14)   | 165.60 <sup>bc</sup><br>(40.95, 417.37)  | 315.25 <sup>bc</sup><br>(84.92, 642.31) |

注: 与术前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$ , <sup>b</sup> $P < 0.01$ ; 与非 AKI 组比较, <sup>c</sup> $P < 0.01$

表 4 术后 0 h 及 2 h 尿 L-FABP、NGAL 预测 AKI 的 AUC

| 组别           | 标志物        | AUC(95%CI)         | 截点值     | 敏感性   | 特异性   | $P$ 值 |
|--------------|------------|--------------------|---------|-------|-------|-------|
| AKI          | L-FABP 0 h | 0.844(0.752~0.936) | 2226.50 | 0.846 | 0.819 | <0.01 |
|              | 2 h        | 0.832(0.744~0.919) | 673.09  | 0.808 | 0.747 | <0.01 |
|              | NGAL 0 h   | 0.866(0.776~0.956) | 131.12  | 0.769 | 0.819 | <0.01 |
|              | 2 h        | 0.871(0.775~0.967) | 33.73   | 0.808 | 0.831 | <0.01 |
| AKI II-III 期 | L-FABP 0 h | 0.818(0.712~0.924) | 2511.92 | 0.857 | 0.747 | <0.01 |
|              | 2 h        | 0.805(0.678~0.931) | 1441.47 | 0.857 | 0.758 | <0.01 |
|              | NGAL 0 h   | 0.817(0.676~0.957) | 211.96  | 0.786 | 0.863 | <0.01 |
|              | 2 h        | 0.861(0.728~0.994) | 91.23   | 0.786 | 0.884 | <0.01 |

注: 截点值单位: ng/mg Cr

表 5 尿 L-FABP 与 NGAL 的联合应用诊断术后 AKI 及其严重程度的 AUC

| 组别           | 时间点                   | AUC(95%CI)         | P 值   |
|--------------|-----------------------|--------------------|-------|
| AKI          | NGAL(0 h)+L-FABP(0 h) | 0.927(0.868~0.986) | <0.01 |
|              | NGAL(2 h)+L-FABP(2 h) | 0.911(0.836~0.987) | <0.01 |
| AKI II-III 期 | NGAL(0 h)+L-FABP(0 h) | 0.914(0.849~0.980) | <0.01 |
|              | NGAL(2 h)+L-FABP(2 h) | 0.919(0.862~0.976) | <0.01 |

(均  $P < 0.01$ ), 提示尿 NGAL 同样能够较好地早期预测 AKI 的发生及严重程度。见表 4。

5. 尿 L-FABP 及 NGAL 的联合应用诊断术后 AKI 及其严重程度的准确性评估: 运用 Logistic 回归方程联合术后同一时间点的尿 L-FABP 和尿 NGAL, 结果显示术后 0 h 及 2 h 联合应用尿 NGAL 及尿 L-FABP 诊断 AKI 发生的 AUC 分别为 0.927(0.868, 0.986) 及 0.911(0.836, 0.987) (均  $P < 0.01$ )。两点预测 AKI II-III 期发生的 AUC 分别为 0.914(0.849, 0.980) 及 0.919(0.862, 0.976) (均  $P < 0.01$ )。提示联合应用尿 L-FABP 及尿 NGAL 诊断 AKI 的精确性较单一标志物进一步提高。见表 5。

## 讨 论

急性肾损伤(AKI)是心脏手术后常见的并发症<sup>[14]</sup>, 尽管近年来 AKI 的病理生理研究以及临床治疗技术得到了提高, 但 AKI 相关的并发症及病死率仍然很高。早期有效的干预治疗有助于逆转肾脏损伤<sup>[2]</sup>, 因此寻找合适的能够准确预测 AKI 的早期标志物已成为 AKI 研究中的重要内容。

L-FABP 是相对分子质量为 14 400 的小分子蛋白质, 参与促进脂肪酸在线粒体或过氧化物酶体中的  $\beta$ -氧化<sup>[3]</sup>。研究提示 L-FABP 在一些类型的 AKI, 如脓毒症<sup>[15]</sup>、造影剂肾病<sup>[16]</sup>、肾移植和肝脏移植手术<sup>[18, 17]</sup>以及心脏术后的 AKI<sup>[3]</sup>中发挥重要作用。一项小儿心脏手术的研究显示 CPB 后 4 h 尿 L-FABP 预测术后 AKI 发生的准确性为 0.81, 敏感性及特异性为 0.714 及 0.684, 但在成人中的作用则不清楚。本研究结果显示, 应用 Scr 来诊断 AKI, 直到术后 24 h 诊断才能确立; 而应用术后即刻或 2 h 尿 L-FABP 则诊断 AKI 发生的时间大为提前, 且预测 AKI 及 II-III 期 AKI 发生的 AUC 均大于 0.8, 提示术后早期的尿 L-FABP 水平具有较好早期预测 AKI 发生的作用。

NGAL 是载脂蛋白超家族中的一员, 相对分

子质量为 25 000。越来越多的研究证实尿 NGAL 有助于心脏术后 AKI 的早期诊断<sup>[18-21]</sup>。一项小儿心肺旁路手术研究中, AKI 患者的尿 NGAL 水平在术后 2 h 即升高至基础值的 23 倍, 其预测准确性达到 0.998<sup>[1]</sup>。然而也有研究显示尿 NGAL 对于心脏术后 AKI 发生的预测具有局限性<sup>[10, 22]</sup>。原因可能与留取尿样的时间点、标本储存条件、术后 AKI 定义的时间不同以及成人中的混杂因素比较多等有关。我们先前的小样本研究显示尿 NGAL 诊断心脏术后 AKI 的 AUC 为 0.85。本研究中我们进一步扩大了样本量, 并纳入了术前即合并 CKD 但未行肾替代治疗的患者, 同时在不同严重程度的 AKI 患者中对尿 NGAL 的诊断价值进行了观察, 结果显示术后 0 h 及 2 h 尿 NGAL 水平预测 AKI 及 AKI II-III 期发生的 AUC 分别达到 0.866, 0.871 及 0.817, 0.861, 进一步证实了我们先前的结果, 也与报道一致<sup>[1-2, 18-21]</sup>。

然而, 本研究尿 L-FABP 和 NGAL 在诊断 AKI 的截点值与以往一些研究相差较大<sup>[1-4, 20-21]</sup>。原因可能与研究对象、观察时间点、AKI 原因、AKI 严重程度及检测试剂盒不同等有关。尿 L-FABP 水平与肾小管周围毛细血管的血流灌注及缺血时间密切相关<sup>[17]</sup>。因此, 术后尿标志物变化的达峰和持续时间, 以及诊断 AKI 的截点值等问题还需更多大样本的研究来证实<sup>[2]</sup>。试剂盒的标准化也是一个值得关注的问题。

据报道, 术后 0 h 至 12 h 的不同时间点的 2~5 个标志物的联合应用可提高 AKI 诊断的准确性<sup>[5, 9-11]</sup>。本研究中, 与单一标志物比较, 联合应用两个标志物后 AUC 从原来的 0.81~0.87 提高到了 0.91~0.93, 提示联合应用可更好地预测 AKI 的发生。这可能是将来 AKI 标志物更好地运用于临床的一个切入点。然而比较术后即刻和术后 2 h 结果, 差异并无统计学意义, 提示这两个时间点标本的采集均是可以接受的。这为临床标本的采集提供了合适的时间窗, 有利于临床的实际操

作。

本研究也存在一些不足:(1)未进行更多时间点的监测,因此在判断各标志物达峰时间及达峰浓度方面缺乏足够的依据;(2)为单中心研究,需要开展多中心研究,以进一步验证尿 L-FABP 和 NGAL 的价值。(3)未能在运用 L-FABP 及其与 NGAL 联合诊断 AKI,得到早期预警时,进行临床干预等研究,在一定程度上影响了标志物的临床指导价值。

总之,本研究首次在成人心脏手术患者中证实了尿 L-FABP 对于 AKI 早期诊断的价值,而且发现术后早期联合应用尿 L-FABP 及 NGAL 可进一步提高 AKI 预测的准确性,且时间点较 Scr 大为提前,可作为心脏术后 AKI 的早期筛查指标。此外,本研究人群包括了术前伴随慢性肾脏病以及术中行非体外循环的患者样本,为生物学标志物在更广泛人群中的应用提供了依据。

#### 参 考 文 献

- [1] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury following cardiac surgery. *Lancet*, 2005, 365: 1231-1238.
- [2] Haase M, Bellomo R, Devarajan P, et al. NGAL meta-analysis investigator group. accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 1012-1024.
- [3] Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*, 2008, 73: 465-472.
- [4] Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int*, 2010, 77: 708-714.
- [5] Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury. *Kidney Int*, 2008, 73: 863-869.
- [6] Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL-18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery. *Kidney Int*, 2006, 70: 199-203.
- [7] Herget-Rosenthal S, Marggraf G, Husing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int*, 2004, 66: 1115-1122.
- [8] 郇忆, 严玉澄, 朱铭力, 等. 尿中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白和肝型脂肪酸结合蛋白对肝移植术后急性肾损伤的早期诊断价值. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26: 818-823.
- [9] Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2009, 4: 873-882.
- [10] Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass. *Biomarkers*, 2009, 14: 423-431.
- [11] 车妙琳, 严玉澄, 钱家麒, 等. 联合应用标志物在心脏手术后急性肾损伤的早期诊断. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27: 164-169.
- [12] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care*, 2007, 11: R31.
- [13] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: S1-S266.
- [14] Che M, Yan Y, Li Y, et al. Prevalence of acute kidney injury following cardiac surgery and related risk factors in chinese patients. *Nephron Clin Pract*, 2011, 117: 305-311.
- [15] Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock: effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion. *Shock*, 2009, 31: 454-459.
- [16] Nakamura T, Sugaya T, Node K, et al. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis*, 2006, 4: 439-444.
- [17] Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, et al. Renal L-type fatty acid binding protein in acute ischemic injury. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 2894-2902.
- [18] Che M, Yan Y, Xie B, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery. *Nephron Clin Pract*, 2010, 115: 66-72.
- [19] 万辛, 曹长春, 陈宇, 等. 心脏手术后中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的变化与急性肾损伤. *中华医学杂志*, 2008, 88: 1318-1322.
- [20] Wagener G, Jan M, Kim M, et al. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2006, 105: 485-491.
- [21] Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3: 665-673.
- [22] Mellroy DR, Wagener G, Lee HT, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery: the effect of baseline renal function on diagnostic performance. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 211-219.

(收稿日期:2011-09-01)

(本文编辑:李耀荣)