

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.01.0019

·论著·

Cys C、NGAL和IL-18对肾病综合征所致急性肾损伤的诊断价值

李冰心,周小兵,杨林,夏敬彪,张祥文

(宜昌市三峡大学第一临床医学院,湖北 宜昌 443003)

【摘要】目的 探讨血清胱抑素C(Cys C)和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、白细胞介素-18(IL-18)对原发性肾病综合征(PNS)导致的急性肾损伤(AKI)的诊断价值。**方法** 收集我院PNS患者60例,其中PNS未并发AKI(非AKI组)患者38例,PNS并发AKI患者(AKI组)22例。检测血清Cys C、血肌酐、尿素氮、血脂、白蛋白、24 h尿蛋白定量水平,采用ELISA方法检测尿NGAL和IL-18水平。**结果** AKI组血清Cys C、尿NGAL和IL-18显著高于非AKI组,差异有统计学意义。AKI组血Cys C、尿NGAL和IL-18与肌酐呈正相关,与eGFR呈负相关。多因素Logistic回归分析结果显示血Cys C、尿NGAL和IL-18升高是PNS并发AKI的独立危险因素。**结论** 血清Cys C、尿NGAL和IL-18对诊断PNS导致的AKI有较高的准确性。

【关键词】 急性肾损伤;胱抑素C;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;白细胞介素-18**【中图分类号】** R692 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2014)01—0053—03

Value of Cys C, NGAL and IL-18 in the diagnosis of acute kidney injury caused by nephrotic syndrome. LI Bing-xin, ZHOU Xiao-bing, YANG Lin, XIA Jing-biao, ZHANG Xiang-wen. The First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang 443003, Hubei, CHINA

【Abstract】 **Objective** To assess the values of serum cystatin C (Cys C) and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18 (IL-18) in the diagnosis of acute kidney injury (AKI) caused by primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** Sixty patients with PNS were collected in our hospital, including 38 not complicated with AKI (non-AKI group) and 22 complicated with AKI (AKI group). The levels of serum Cys C, serum creatinine, urea nitrogen, serum lipid, albumin and 24 h urinary protein were measured. Urinary NGAL and IL-18 levels were measured by ELISA. **Results** The levels of serum Cys C, urinary NGAL and IL-18 in AKI group were significantly higher than those in non-AKI group. The levels of serum Cys C, urinary NGAL, IL-18 were positively correlated with creatinine and negative correlated with eGFR in AKI group. Logistic regression analysis showed that the increase of serum Cys C, urinary NGAL, IL-18 were independent predictive biomarkers of AKI in PNS. **Conclusion** Serum Cys C, urinary NGAL, IL-18 have good performances in the diagnosis of AKI in PNS.

【Key words】 Acute kidney injury; Cystatin C (Cys C); Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL); Interleukin-18 (IL-18)

急性肾损伤(Acute kidney injury, AKI)是原发性肾病综合征(Primary nephrotic syndrome, PNS)的常见并发症之一,肾病综合征患者并发AKI会加重患者病情,增加患者病死率,延迟患者预后。目前临幊上采用血肌酐水平作为AKI的诊断指标^[1],然而应用血肌酐和尿量评价肾功能并不十分准确并具有局限性,并不是AKI早期诊断的敏感指标,在诊断AKI时间上存在滞后^[2]。目前研究表明,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、胱抑素C(Cystatin C, Cys C)、白细胞介素18(Interleukin-18, IL-18)、肾脏损伤分子1(Kidney injury molecule-1, KIM-1)等是诊断AKI的敏感指标^[3],但上述指标联合检测在PNS并发AKI的诊断中尚未见报道。本研究通过检测血清Cys C和尿

NGAL、IL-18的水平,探讨其在PNS所致AKI中的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 研究对象 收集我院2010年1月至2012年12月期间住院的PNS患者60例,其中PNS未并发AKI(非AKI组)患者38例,PNS并发AKI患者(AKI组)22例。所有患者符合NS的诊断标准:^① 24 h尿蛋白≥3.5 g/d;^② 血浆白蛋白<30 g/L;^③ 水肿;^④ 高脂血症,并排除继发性肾小球疾病。AKI的定义:在48 h内血肌酐(SCr)升高绝对值≥26.4 μmol/L(0.3 mg/dl);或血SCr较基础值升高≥50%;和(或)尿量<0.5 ml/(kg·h)超过6 h。

1.2 样本收集 60例患者入院后清晨空腹抽取静脉血5 ml,离心20 min后分离血清,保存于-80℃

基金项目:宜昌市中心人民医院科研发展基金资助项目(编号:KJF2011006)

通讯作者:周小兵。E-mail:zxbjoe@163.com

冰箱。留取新鲜晨尿 20 ml 及 24 h 尿液，并记录 24 h 尿量。

1.3 检测方法 全血细胞由 Sysmex XE-2100 全自动血液分析仪检测；血清 Cys C、血肌酐、尿素氮、血脂、白蛋白、24 h 尿蛋白定量由 HITACHI 7600 型全自动生化分析仪检测；尿 NGAL 和 IL-18 的检测采用 ELISA 方法进行检测，将结果除以同步尿肌酐的比值作为最后结果，试剂盒购自上海西宝生物科技有限公司。采用 MDRD 4 公式对 GFR 进行估计(eGFR)。对所有患者均进行肾脏穿刺，了解病理类型。

1.4 统计学方法 数据分析采用 SPSS16.0 统计分析软件，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，计数资料采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析，将组间差异有统计学意义的指标进行多因素 Logistic 回归分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况 两组患者间年龄、男女比例、血脂等差异无统计学意义；AKI 组白蛋白低于非 AKI 组、24 h 尿蛋白高于非 AKI 组，差异有统计学意义；AKI 组血清 Cys C、尿 NGAL 和 IL-18 显著高于非 AKI 组，差异有统计学意义，见表 1。

表 1 两组患者一般情况及实验室检查结果比较($\bar{x}\pm s$)

项目	非 AKI 组(n=38)	AKI 组(n=22)	t 或 χ^2 值	P 值
年龄(岁)	34.32±10.74	38.67±7.57	0.69	>0.05
男性(例)	23	14	0.48	>0.05
Scr (μmol/L)	76.90±15.32	305.81±129.56	6.87	0.001
BUN (mmol/L)	5.38±2.18	21.34±13.53	3.75	0.001
eGFR [ml/min·(1.73 m ²)]	101.67±12.64	35.90±21.63	3.17	0.012
Hb (g/L)	134.04±18.50	119.15±14.81	1.71	>0.05
Alb (g/L)	25.85±7.71	18.56±8.00	2.16	0.041
TC (mmol/L)	9.73±4.79	10.82±4.93	0.48	>0.05
尿蛋白量(g/24 h)	4.38±2.15	6.94±2.01	3.31	0.042
Cys C (mg/L)	0.78±0.17	3.16±0.73	5.46	0.031
NGAL (ng/mg)	46.75±17.78	96.17±19.64	2.53	0.037
IL-18 (ng/mg)	87.36±23.71	195.70±42.85	2.77	0.046

2.2 病理结果 AKI 组微小病变肾病 10 例，系膜增生性肾炎 4 例，局灶节段性肾小球硬化 4 例，膜性肾病 2 例，膜增生性肾小球肾炎 2 例；非 AKI 组微小病变肾病 9 例，系膜增生性肾炎 17 例，局灶节段性肾小球硬化 5 例，膜性肾病 4 例，膜增生性肾小球肾炎 3 例。

2.3 Pearson 相关分析结果 AKI 组血 Cys C 与 Scr 呈正相关($r=0.81, P<0.05$)，与 eGFR 呈负相关($r=-0.78, P<0.05$)。尿 NGAL 与 Scr 呈正相关($r=0.73, P<0.05$)，与 eGFR 呈负相关($r=-0.61, P<0.05$)。同样，尿 IL-18 与 Scr 呈正相关($r=0.69, P<0.05$)，与 eGFR 呈负相关($r=-0.70, P<0.05$)。将上述指标进一步进行多

因素 Logistic 回归分析结果显示：血 Cys C、尿 NGAL 和 IL-18 升高是 PNS 并发 AKI 的独立危险因素，见表 2。

表 2 多因素 Logistic 回归分析结果

检测指标	OR 值	95%CI	P 值
血 Cys C	1.422	1.240~1.845	0.023
尿 NGAL	1.175	1.093~1.264	0.037
尿 IL-18	1.062	1.006~1.121	0.039

3 讨论

本研究发现在 PNS 患者中血清低白蛋白水平和 24 h 高尿蛋白水平是并发 AKI 的危险因素，与报道中大量蛋白丢失是 PNS 引起 AKI 的高危因素相符。大量蛋白尿可形成蛋白管型堵塞肾小管，同时导致肾小管上皮细胞空泡变性，白蛋白还可诱导肾小管上皮细胞凋亡及转化成肌成纤维细胞，以及产生一系列细胞因子从而引起 AKI。我们的病理结果显示在 PNS 合并 AKI 患者中微小病变肾病 10 例，占 AKI 组的 45%；系膜增生性肾炎 4 例，占 AKI 组的 18%；局灶节段性肾小球硬化 4 例，占 AKI 组的 18%，与文献报道相符^[4]。其病理类型是否和 Cys C、NGAL、IL-18 等因子表达不同还有待于扩大样本量进一步研究。

国内外学者研究表明 Cys C、NGAL、IL-18、KIM-1 等因子与 AKI 相关^[2]。Cys C 在人体内恒定的产生，由肾小球滤过，并不通过肾小管分泌，它在血中的浓度由肾小球滤过率决定，因此是评价肾小球滤过功能的内源性指标。Felicio 等^[5]对进行冠心病手术的患者进行研究发现在手术引起的肾损伤时，血清 Cys C 比血肌酐更明显地发生了改变。本研究中 AKI 组血清 Cys C 显著高于非 AKI 组，差异有统计学意义；AKI 组血 Cys C 与 Scr 呈正相关，与 eGFR 呈负相关，提示 Cys C 水平升高可以反映 eGFR 的下降。

NGAL 是最初在中性粒细胞中被发现的，结合于源自中性粒细胞的明胶酶，当肾小管上皮细胞受到炎症损伤刺激后，NGAL 被诱导高表达。Mishra 等^[6]通过试验发现在儿童心脏手术中，最终发生 AKI 的 21 名患者尿 NGAL 在术后 2 h 开始升高，而对于并没有发生 AKI 的患者，尿 NGAL 没有升高；同时，AKI 患者血肌酐在尿 NGAL 升高 36~48 h 后才升高，从而表明单纯评价肌酐值会错过 AKI 的最佳干涉时机，尿 NGAL 是早期反映 AKI 的敏感指标，动态监测尿 NGAL 的变化可以进一步评估 AKI 的转归。并且在多项临床试验如造影剂肾病、溶血性尿毒性综合征、狼疮肾病中也证实 NGAL 是 AKI 的生物标记。本研究中 AKI 组尿 NGAL 显著高于非 AKI 组，尿 NGAL 与 Scr 呈正相关，与 eGFR 呈负相关。表明 NGAL 水平升高对 AKI 早期诊断有预测作用。

IL-18 是一种促炎因子，可以诱导动物缺血性急

doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2014.01.0020

·论著·

D-二聚体及纤维蛋白原检测在类风湿关节炎中的临床意义

张薇

(南京医科大学附属江宁医院风湿免疫科,江苏南京 211100)

【摘要】目的 检测类风湿关节炎(RA)患者血浆D-二聚体(DD)及纤维蛋白原(Fib)表达水平,探讨其在RA中的临床意义。方法 58例RA患者按DAS28(疾病活动指数28)评分分为病情活动组(32例)及病情缓解组(26例),正常对照组30例,测定其血浆DD、Fib及血浆C反应蛋白及血沉水平并做相关性分析。结果 活动性RA组DD [(2.06±1.34) μg/ml]和Fib [(4.6±1.2) g/L]升高,与RA缓解组[DD (0.35±0.19) μg/ml, Fib (2.4±0.8) g/L]及正常对照组[DD (0.31±0.18) μg/ml, Fib (2.1±0.9) g/L]相比较差异有统计学意义($P<0.05$),而RA缓解组与正常对照组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。相关性分析显示,RA组患者血浆DD及Fib水平与血沉水平呈正相关($r=0.74$, $P<0.01$; $r=0.32$, $P<0.05$),与CRP水平亦呈正相关($r=0.59$, $P<0.05$; $r=0.35$, $P<0.05$)。结论 血浆DD及Fib水平与RA患者的病情活动有关,对RA患者的病情判断及预后估计有重要的临床意义。

【关键词】类风湿关节炎;D-二聚体;纤维蛋白原**【中图分类号】**R593.22 **【文献标识码】**A **【文章编号】**1003—6350(2014)01—0055—03

Detection and clinical significance of plasma D-dimer and fibrinogen in rheumatoid arthritis. ZHANG Wei.
Department of Rheumatology, Jiangning Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Nanjing 211100, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 **Objective** To detect the value of D-dimer and fibrinogen in the plasma of rheumatoid arthritis (RA) patients and to investigate their clinical significance in RA. **Methods** Fifty-eight patients with RA were divided into two groups according to DAS28, including 32 active patients and 26 inactive patients. Thirty patients were selected as the control group. The plasma levels of DD, Fib and CRP were detected, and ESR was also tested. **Results** The titer of D-dimer [(2.06±1.34) μg/ml] and Fib [(4.6±1.2) g/L] in RA active patients was significantly higher than that of the inactive group [D-dimer (0.35±0.19) μg/ml, Fib (2.4±0.8) g/L] and the control group [D-dimer (0.31±0.18) μg/ml, Fib (2.1±0.9) g/L], $P<0.05$. However, there was no statistically significant difference between RA inactive group and the control group ($P>0.05$). There was a positive correlation between D-Dimer and ESR ($r=0.74$, $P<0.01$; $r=0.32$, $P<0.05$), D-dimer and CRP ($r=0.59$, $P<0.05$; $r=0.35$, $P<0.05$). **Conclusion** The titers of D-dimer and Fib in the plasma of RA patients are correlated with disease activities, which is of great importance to the evaluation of RA patients' symptoms change and prognosis.

【Key words】 Rheumatoid arthritis; D-dimer; Fibrinogen

类风湿关节炎(Rheumatoid arthritis, RA)是一种伴有炎性细胞浸润和骨组织侵蚀的滑膜组织增生的

自身免疫性疾病,影响世界上0.5%~1%的人群。D-二聚体(DD)是纤维蛋白单体经过活化因子XII交联

通讯作者:张薇。E-mail:weiwei105105@163.com

性肾损伤模型的一种介质。在急性呼吸窘迫综合征患者中,在发生AKI前24 h和48 h,尿IL-18水平明显升高,IL-18的ROC曲线下面积能很好地预测AKI的发生,并和患者的预后相关。我们也发现PNS并发AKI时尿IL-18显著高于非AKI组,AKI组尿IL-18与Scr呈正相关。并且本研究进一步证实血Cys C、尿NGAL和IL-18升高是PNS并发AKI的独立危险因素,其检测可作为早期诊断的依据。

综上所述,本研究结果显示血Cys C、尿NGAL和IL-18可用于PNS所致AKI的早期诊断和预测,其联合检测可作为临床上的诊断标准物。

参考文献

[1] Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney

- Injury [J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.
- [2] Goldstein SL. Acute kidney injury biomarkers: renal angina and the need for a renal troponin I [J]. BMC Med, 2011, 9: 135.
- [3] Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury [J]. Curr Opin Pediatr. 2011, 23(2):194-200.
- [4] Shibasaki T, Nakano H, Kanai T, et al. Characterization of acute renal failure due to primary nephrotic syndrome [J]. Nihon Jinzo Gakkai Shi, 1991, 33(1): 91-95.
- [5] Felicio ML, Andrade RR, Castiglia YM, et al. Cystatin C and glomerular filtration rate in the cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. Rev Bras Cir Cardiovasc [J]. 2009, 24(3): 305-311.
- [6] 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:2013-07-10)