

血清胱抑素 C 预测脑出血患者急性肾损伤及预后的临床价值

池锐彬,邹启明,李超锋,叶铨秋,梁美华,李炬带

南方医科大学附属小榄医院重症医学科,广东 中山 528415

【摘要】目的 探讨血清胱抑素 C (sCysC) 对危重脑出血患者发生急性肾损伤(AKI) 及预后的预测价值。**方法** 回顾性分析 2016 年 10 月至 2018 年 9 月南方医科大学附属小榄医院重症医学科(ICU) 收治的 129 例危重脑出血患者的临床资料,根据是否发生 AKI 分为 AKI 组和非 AKI 组,根据 KDIGO 分期将 AKI 组患者分为轻症 AKI (KDIGO 分期 1 期) 和重症 AKI (KDIGO 分期 2 及 3 期)。比较不同组间 sCysC 及血肌酐水平的差异,利用 ROC 曲线评价 sCysC 对 AKI 早期诊断和临床预后的预测价值。**结果** 129 例危重脑出血患者中,67 例(51.9%)发生 AKI,其中 41 例为轻症 AKI,26 例为重症 AKI。重症 AKI 组患者的 sCysC 水平为 1.40 mg/L,明显高于非 AKI 组(0.72 mg/L) 和轻症 AKI 组(0.95 mg/L),差异均有统计学意义($P < 0.05$);sCysC 预测 AKI 和重症 AKI 的曲线下面积(AUC) 分别为 0.871 和 0.835;本研究队列整体住院死亡率为 14.0%,ICU 期间肾脏替代治疗(RRT) 需求率为 5.4%,AKI 组住 ICU 期间 RRT 需求率为 10.4%,明显均高于非 AKI 组的 0,差异有统计学意义($P < 0.05$),AKI 组患者住院死亡率为 16.4%,略高于非 AKI 组的 11.3%,但差异无统计学意义($P > 0.05$);sCysC 预测危重脑出血患者住 ICU 期间 RRT 需求和住院死亡的 AUC 为 0.755 和 0.646;随访发现 31 例患者发生慢性肾脏病(CKD),AKI 患者继发 CKD 的风险为 44.8%,明显高于非 AKI 患者的 1.6%,差异有统计学意义($P < 0.05$),而 sCysC 预测 CKD 的 AUC 为 0.888。**结论** sCysC 可作为预测危重脑出血患者急性肾损伤的早期指标,并提供预测临床预后的相关信息。

【关键词】 血清胱抑素 C; 脑出血; 急性肾损伤; 诊断; 预后

【中图分类号】 R743.34 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003—6350(2020)01—0010—04

Clinical value of serum cystatin C in predicting acute kidney injury and prognosis in severe cerebral hemorrhage patients. CHI Rui-bin, ZOU Qi-ming, LI Chao-feng, YE Quan-qiu, LIANG Mei-hua, LI Ju-dai. Department of Critical Care Medicine, Xiaolan Hospital of Southern Medical University, Zhongshan 528415, Guangdong, CHINA

[Abstract] **Objective** To explore the clinical value of serum cystatin C (sCysC) in predicting acute kidney injury (AKI) in severe cerebral hemorrhage patients. **Methods** In this study, we retrospectively analyzed the data of 129 severe cerebral hemorrhage patients who had been admitted to the adult mixed ICU of Xiaolan Hospital of Southern Medical University during October 2016 to September 2018. According to whether AKI occurs or not, the patients were divided into the AKI group and non-AKI group. AKI patients were divided into mild-AKI (Stage 1) and severe AKI (Stage 2, 3) according to KDIGO Staging. Receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under curve (AUC) were used to evaluate the biomarker's capability of detecting AKI and its prognosis. **Results** Among of 129 patients, 67 patients developed AKI (35.5%), including 41 cases of mild-AKI and 26 cases of severe AKI. The sCysC level of severe AKI group was 1.40 mg/L, which was significantly higher than 0.72 mg/L of non-AKI group and 0.95 mg/L of mild-AKI group ($P < 0.05$). sCysC was able to distinguish AKI and severe AKI from non-AKI with ROC of 0.871 and 0.835 respectively. In this cohort, the cohort's in-hospital mortality was 14.0%, renal replacement therapy (RRT) rate during ICU was 5.4%; RRT rate during ICU in the AKI group was 10.4%, which was significantly higher than 0 in the non-AKI group ($P < 0.05$). The in-hospital mortality in the AKI group was 16.4%, which was significantly higher than 11.3% in the non-AKI group ($P > 0.05$). The AUC value of RRT during ICU and in-hospital mortality predicted by sCysC were 0.755 and 0.646 respectively. The following-up revealed that chronic kidney disease (CKD) was found in 31 patients. The incidence of CKD in the AKI group was 44.8%, which was significantly higher than 1.6% in the non-AKI group ($P < 0.05$). Meanwhile, the AUC value of CKD predicted by sCysC was 0.888. **Conclusion** sCysC can be used as an early indicator for predicting diagnosis of AKI in severe cerebral hemorrhage and provide useful information about clinical prognosis.

[Key words] Cystatin C (CysC); Severe cerebral hemorrhage; Acute kidney injury (AKI); Diagnosis; Prognosis

脑出血是 ICU 病房内最常见的急危重症之一,病情重、进展快,且并发症较多,病死率较高。由于急性期内遭受多种打击和影响因素,重症脑出血患者极易发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),加重病情,增加住院期间肾脏替代治疗需求,影响远期肾脏功能

状态^[1-4],并且增加住院时间和病死率。在危重症脑出血急性期,患者尿量和血肌酐受到机体容量状态、液体复苏、甘露醇、造影剂等诸多因素干扰,不利于 AKI 的早期识别和诊断,影响有效干预措施的及时性。血清胱抑素 C (serum cystatin C, sCysC) 作为一种新型肾

基金项目:广东省医学科研基金(编号:A2017557);广东省中山市科技计划项目(编号:2016B1083)

通讯作者:池锐彬,E-mail:CRB77970922@163.com

脏损伤标志物，在近年研究中被证实具有较好预测 AKI 的效能^[5-7]。本文旨在研究 sCysC 水平对危重脑出血患者发生 AKI 及临床预后的预测效能，探讨其临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 10 月至 2018 年 9 月入住南方医科大学附属小榄医院 ICU 进行重症监护治疗的自发性脑出血患者 129 例，其中男性 93 例，女性 36 例，年龄 21~79 岁。排除住 ICU 时间不足 24 h、慢性肾脏病史、以往肾脏替代治疗、外伤性脑出血、孕妇以及年龄不足 18 岁等患者。

1.2 研究方法 采用 2012 年《KDIGO 急性肾损伤临床实践指南》^[8] 进行 AKI 诊断和分期，并将 KDIGO 分期 1 期定义为轻症 AKI，将 KDIGO 分期 2 及 3 期定义为重症 AKI。收集研究对象的基础资料、主要临床数据[包括基础疾病、主要治疗措施如肾脏替代治疗(renal replace therapy, RRT)、住院转归]等，追踪随访出院后 90 d 情况，建立临床数据库。

1.3 检测方法 采集所有患者入 ICU 时的静脉血进行 sCysC 和血肌酐(sCr)检测，两者均在全自动生化分析仪上进行检测。

1.4 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数据分析。本文计量资料不符合非正态分布则以中位数[M (P25, P75)]表示，组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以率(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验。sCysC 预测效能采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)来评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料和临床结局比较 129 例重症脑出血患者中有 67 例发生 AKI (51.9%)，其中 41 例(31.8%)为轻症 AKI，26 例(20.2%)为重症 AKI。AKI 组与非 AKI 组在年龄、性别和主要治疗方案等方面差异无统计学意义($P > 0.05$)，但罹患高血压病和糖尿病的患者，其 AKI 发生率更高，差异有统计学意义($P < 0.05$)，见表 1。

2.2 不同组间 AKI 患者 sCysC 水平比较 AKI 组患者入 ICU 时的 sCysC 和 sCr 水平明显高于非 AKI 组，轻症 AKI 患者 sCysC 和 sCr 水平明显高于非 AKI 组，重症 AKI 组 sCysC 和 sCr 水平亦明显高于非 AKI 组和轻症 AKI 组，差异均有统计学意义($P < 0.05$)，见表 2。

表 1 两组患者的一般资料和临床结局比较

参数	非 AKI 组(n=62)	AKI 组(n=67)	Z/ χ^2 值	P 值
年龄[M (P25, P75), 岁]	51.5 (39.8, 60.5)	49 (45, 58)	-0.019	0.985
男性[例(%)]	43 (69.4)	50 (74.6)	0.444	0.800
糖尿病[例(%)]	2 (3.2)	11 (16.4)	6.184	0.045
高血压病[例(%)]	41 (66.1)	60 (89.6)	10.396	0.005
治疗方案[例(%)]			0.256	0.879
急诊手术	44 (71.0)	48 (71.6)		
择期手术	4 (6.5)	3 (4.5)		
内科治疗	14 (22.6)	16 (23.9)		
入 ICU 时肾脏指标[M (P25, P75)]				
sCr ($\mu\text{mol/L}$)	62 (51.3, 74)	96 (75, 140)	-6.652	<0.05
sCysC (mg/L)	0.72 (0.64, 0.81)	1.03 (0.84, 1.38)	-7.273	<0.05
APACHE II 评分[M (P25, P75)]	19 (16, 22)	22 (18, 25)	-2.218	0.027
sCr 基线值[M (P25, P75), $\mu\text{mol/L}$]	54.5 (45, 74)	78 (66, 92)	-5.809	<0.05
临床结局				
住 ICU 时间[M (P25, P75), d]	4 (2, 8)	6 (3, 9)	-1.290	0.197
ICU 期间 RRT [例(%)]	0 (0)	7 (10.4)	6.849	0.032
住院死亡率[例(%)]	7 (11.3)	11 (16.4)	0.705	0.702
90 d 死亡率[例(%)]	15 (24.2)	31 (46.3)	6.517	0.038
CKD [例(%)]	1 (1.6)	30 (44.8)	30.540	<0.05

表 2 不同组间 AKI 患者 sCysC 水平比较[M(P25, P75)]

项目	非 AKI 组(n=62)	轻症 AKI 组(n=41)	重症 AKI 组(n=26)	^a Z 值	^a P 值	^b Z 值	^b P 值	^c Z 值	^c P 值
入 ICU sCr ($\mu\text{mol/L}$)	62 (51.3, 74)	92 (73, 106.5)	132.5 (75, 187.3)	-5.890	<0.05	-4.931	<0.05	-2.053	0.040
sCysC (mg/L)	0.72 (0.64, 0.81)	0.95 (0.83, 1.16)	1.40 (1.00, 2.29)	-6.059	<0.05	-5.887	<0.05	-3.256	0.001

注：^aZ 及 ^bZ 为轻症 AKI 与非 AKI 比较；^bP 及 ^cZ 为重症 AKI 与非 AKI 比较；^cP 及 ^cZ 为重症 AKI 与轻症 AKI 比较。

2.3 临床预后情况 sCysC 预测 AKI 和重症 AKI 的 AUC 分别为 0.871 (0.801, 0.924) 和 0.835 (0.759, 0.894)，敏感性分别为 0.731 和 0.692，特异性分别为

0.887 和 0.903。本研究队列的住院死亡率为 14.0%，ICU 期间 RRT 需求率为 5.4%。AKI 组住 ICU 期间 RRT 需求率明显均高于非 AKI 组，差异有统计学意义

($P<0.05$)；住院死亡率亦高于非 AKI 组，但差异无统计学意义($P>0.05$)。sCysC 预测 ICU 期间 RRT 需求的 AUC 为 0.755 (0.671, 0.826)，敏感性为 0.800，特异性为 0.645。sCysC 预测住院死亡的 AUC 为 0.646 (0.557, 0.728)，敏感性为 1.000，特异性为 0.333。随访发现 31 例患者发生 CKD(24%)，AKI 组 CKD 发生率明显高于非 AKI 组，差异有统计学意义($P<0.05$)。sCysC 预测 CKD 的 AUC 为 0.888 (0.820, 0.936)，敏感性为 0.774，特异性为 0.857，见表 3。

表 3 sCysC 预测临床预后的效能

临床预后	AUC	95%CI	截断值	敏感性	特异性
AKI	0.871	0.801~0.924	0.88	0.731	0.887
重症 AKI	0.835	0.759~0.894	1.16	0.692	0.903
RRT	0.755	0.671~0.826	0.90	0.800	0.645
住院死亡	0.646	0.557~0.728	0.72	1.000	0.333
CKD	0.888	0.820~0.936	1.02	0.774	0.857

3 讨论

脑出血急性期病情复杂、危重，病死率高，由于各种急性打击作用、多种病理生理紊乱以及多样化的强化干预手段，极容易发生 AKI。尿量和血肌酐由于受到机体容量状态、液体复苏、多种药物(利尿剂、肾毒性药物)等多种因素的影响，不利于 AKI 的早期诊断和早期干预，从而影响临床预后。本研究发现，sCysC 是预测危重脑出血患者发生 AKI 的早期指标，并对预测临床预后提供一定的预警信息。

本研究中，危重脑出血患者人群 AKI 的发病率为 51.9%，明显高于以往报道的颅脑损伤患者 AKI 发病率^[9~11]。其原因考虑如下：自发性脑出血患者年龄较高，存在不同程度的心肺疾病、高血压病、糖尿病等基础疾病，其肾功能代偿和储备差，在急性打击时容易发生肾功能损害。而颅脑创伤多发生于年轻人，自身基础疾病少，具有较好的肾脏代偿能力。以往 AKI 发病的研究多聚焦于急性打击因素，或许在未来的大数据研究中，有必要对急性疾病分型、打击程度、自身年龄状况、基础疾病以及脏器功能负担等多种因素进行深度剖析探讨。

CysC 作为近年来发现的新型肾脏生物标志物，在体内多种组织中表达，并且恒速释放入血，可自由通过肾小球滤过膜，被近曲小管上皮几乎全部吸收后分解排出体外^[7]。研究显示：与 sCr 相比，CysC 是反映肾小球滤过率更敏感、更精确的生物标志物，而且其稳定性好，影响因素少^[5~6, 12]。由于 CysC 的检测方法简便、快速、稳定^[13~14]，非常适合于作为临床快速诊断指标。在本研究中，不同严重度 AKI 患者 sCysC 水平具有显著差异，重症 AKI 组 sCysC 水平明显高于非 AKI 组和轻症 AKI 组，提示了 sCysC 上升水平与肾损伤严重程度相关。进一步的 ROC 曲线分析发现：sCysC 预测 AKI 和重症 AKI 的 AUC 分别达到了 0.871 和 0.835，具有较好的预测效能，且特异性较高，这与以往重症人群的研究结果一致^[5~6, 15]。

临床预后方面，AKI 密切相关的预后指标包括 RRT 情况、住院死亡率以及远期肾脏情况。本研究中，住 ICU 期间 RRT 需求率为 5.4%，AKI 组 RRT 需求率明显均高于非 AKI 组，进一步的 ROC 曲线分析显示：sCysC 预测 RRT 的 AUC 为 0.755 (0.671, 0.826)，敏感性为 0.800，特异性为 0.645，说明 sCysC 具有一定的预测 RRT 的效能，与以往相关研究结果^[16]相符。但是，sCysC 预测住院死亡的 AUC 仅为 0.646，预测效能较差，这说明 sCysC 预测脑出血患者住院死亡的能力有限。究其主要原因考虑到危重脑出血患者住院死亡率受到诸多因素的影响，如脑出血量、脑水肿、脑疝、缺氧、循环衰竭、肾衰竭等多个脏器损害因素，而 sCysC 作为反映肾损伤的标志物，对肾脏替代治疗具有一定的预测效能，但并不能反映其他脏器损害和脑出血死亡病程，这或许就是 sCysC 预测肾脏替代治疗效能较好，而预测住院死亡的效能较差的主要原因。ROYAKKERS 等^[17] 和 BAGSHAW 等^[13] 的研究也证实了 sCysC 对住院死亡的预测能力十分有限。此外，本研究发现脑出血 AKI 组患者后续 CKD 发生率高达 44.8%，这将给患者和社会带来严重的经济负担和医疗负担，影响患者的生活质量。因此，更早预测、更早干预和更佳措施将成为减少 CKD 发生的关键环节。令人欣喜的是，sCysC 预测 CKD 的 AUC 达到了 0.888 (0.820, 0.936)，具有较理想的预测效能，这将有助于临床决策者在危重脑出血患者急性期，对肾脏损害的严重度做出早期预警，尽早启动肾脏保护策略及 RRT 管理，避免或减少 CKD 的发生，从而改善预后。

综上所述，sCysC 可以作为危重脑出血患者发生 AKI 的早期诊断指标，并且在临床预后方面提供一定的预测信息，对于 AKI 的早期诊断和预后预测方面具有一定的临床价值，为 AKI 预测和防治策略预后提供可靠的诊断方法。

参考文献

- 王广君, 姜十庆, 田云鹏, 等. 脑出血患者急性肾损伤的危险因素分析[J]. 重庆医学, 2015, 44(3): 409~411.
- 赵春梅, 袁宏伟. 脑出血患者急性肾损伤发生情况、危险因素及其对临床预后的影响[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(9): 818~819.
- LAMEIRE NH, BAGGA A, CRUZ D, et al. Acute kidney injury: an increasing global concern [J]. Lancet, 2013, 382(9887): 170~179.
- COCA SG, YUSUF B, SHLIPAK MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 53(6): 961~973.
- NEJAT M, PICKERING JW, WALKER RJ, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(10): 3283~3289.
- YUNG YJ, LEE HR, KWON OJ. Comparison of serum cystatin C and creatinine as a marker for early detection of decreasing glomerular filtration rate in renal transplants [J]. J Korean Surg Soc, 2012, 83(2): 69~74.
- 付燕, 赵斌. 急性肾损伤早期诊断的生物标志物[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(9): 571~573.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kid-

叶酸治疗对老年脑梗死患者认知功能及血清 Hcy 水平的影响

范亚妮,范维亚,林赫,张婷

蒲城县第二医院心脑外科,陕西 渭南 715500

【摘要】目的 探讨叶酸对老年脑梗死患者认知功能及血清同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。**方法** 选择2017年1月至2018年12月期间蒲城县第二医院收治的80例老年急性脑梗死患者为研究对象,采用随机数表法将患者分为观察组与对照组,每组40例。对照组患者采用抗血小板等常规治疗,观察组患者则联合应用叶酸片治疗,疗程4周。分别于治疗前后测定血清Hcy水平的变化,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能缺损,采用蒙特利尔认知评估量表(MoCA)及神经行为认知状况测试量表(NCSE)评价患者的认知功能。**结果** 治疗后,观察组患者的血清Hcy水平为 (14.95 ± 3.28) μmol/L、NIHSS评分为 (17.38 ± 4.07) 分,明显低于对照组的 (9.52 ± 2.31) μmol/L、 (12.42 ± 3.49) 分,差异均有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,观察组患者的MoCA评分、NCSE评分分别为 (24.68 ± 2.96) 分、 (47.39 ± 11.03) 分,明显高于对照组的 (21.14 ± 2.17) 分、 (40.18 ± 10.42) 分,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 叶酸应用于老年脑梗死患者的治疗可以有效降低血清同型半胱氨酸水平,改善神经功能缺损及认知功能。

【关键词】叶酸;急性脑梗死;同型半胱氨酸;神经功能缺损;认知功能

【中图分类号】R743.33 【文献标识码】A 【文章编号】1003—6350(2020)01—0013—03

Effect of folic acid on cognitive function and Hcy in elderly patients with cerebral infarction. FAN Ya-ni, FAN Wei-ya, LIN He, ZHANG Ting. Department of Cardiocerebral Surgery, the Second Hospital of Pucheng County, Weinan 715500, Shaanxi, CHINA

[Abstract] **Objective** To investigate the effect of folic acid on cognitive function and homocysteine (Hcy) in elderly patients with cerebral infarction. **Methods** Eighty elderly patients with acute cerebral infarction treated in the Second Hospital of Pucheng County from January 2017 to December 2018 were selected as the research subjects. The patients were divided into observation group and control group by random number table method, with 40 patients in each group. The control group was treated with routine antiplatelet therapy, while the observation group was treated with folic acid tablets, both for 4 weeks. Serum Hcy levels were measured before and after treatment. Neurological impairment was assessed by the National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). Cognitive function was assessed by Montreal Cognitive Assessment Scale (MoCA) and Neurobehavioral Cognitive Status Scale (NCSE). **Results** After treatment, the serum Hcy and NIHSS score in the observation group was (14.95 ± 3.28) μmol/L and 17.38 ± 4.07 , which were significantly lower than (9.52 ± 2.31) μmol/L and 12.42 ± 3.49 in the control group ($P<0.05$). After treatment, the MoCA score and NCSE score in the observation group were 24.68 ± 2.96 and 47.39 ± 11.03 , respectively, which were significantly higher than 21.14 ± 2.17 and 40.18 ± 10.42 in the control group ($P<0.05$). **Conclusion** Folic acid in the treatment of elderly patients with cerebral infarction can effectively reduce the level of serum homocysteine, improve neurological deficits and cognitive function.

【Key words】Folic acid; Acute cerebral infarction; Homocysteine; Neurological impairment; Cognitive function

通讯作者:范亚妮,E-mail:lwbjb5000@163.com

- ney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. Kidney International, 2012, 2(1): 1-138.
- [9] CORRAL L, JAVIERRE CF, VENTURA JL, et al. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome [J]. Crit Care, 2012, 16(2): R44.
- [10] AHMED M, SRIGANESH K, VINAY B, et al. Acute kidney injury in survivors of surgery for severe traumatic brain injury: Incidence, risk factors, and outcome from a tertiary neuroscience center in India [J]. Br J Neurosurg, 2015, 29(4): 544-548.
- [11] 池锐彬,邹启明,叶铨秋,等.急性重型颅脑损伤并发急性肾损伤患者临床预后分析[J].临床急诊杂志,2018,19(7): 472-475.
- [12] SONG S, MEYE M, TÜRK TR, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(4): 1157-1161.
- [13] BAGSHAW SM, BELLOMO R. Cystatin C in acute kidney injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(6): 533-539.
- [14] ZHANG Z, LU B, SHENG X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(3): 356-365.
- [15] 池锐彬,梁美华,罗醒政,等.血清胱抑素C预测神经重症患者急性肾损伤的临床价值[J].临床急诊杂志,2016,17(11): 837-840.
- [16] BELL M, GRANATH F, MARTENSSON J, et al. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(10): 3096-3102.
- [17] ROYAKKERS AA, KOREVAAR JC, VAN ZUIJLEN JD, et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy [J]. Intensive Care Med, 2011, 37(3): 493-501.

(收稿日期:2019-07-25)