

论 著

血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及胱抑素 C 对输尿管结石梗阻致急性肾损伤的早期诊断价值

江 城, 王 凡, 陈世伟, 赵色玲, 许 春

【摘要】 目的 评价血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及血清胱抑素 C(Cys C)在输尿管结石梗阻所致急性肾功能损伤(AKI)的早期诊断价值,以及其在病情评估及疗效判定上的价值。**方法** 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 6 月因输尿管结石梗阻于解放军第一七四医院住院治疗的患者临床资料,从中选取 AKI 患者 32 例,按急性肾损伤网络(acute kidney injury network, AKIN)诊断标准,将其分为 AKI 1 期组 19 例、AKI 2 期组 13 例,另选取肾功能情况正常者 30 例为对照组。所有患者入院 8 h 内完善血 NGAL、Cys C 及肌酐(Scr)等相关检查,并于 48 h 内再次复查,如任意一次检查提示急性肾功能损伤,则急诊行输尿管镜检查及钬激光碎石术,术后留置输尿管内支架;如肾功能未见异常,择期行手术治疗,所有患者术后均再次复查。**结果** AKI 2 期组患者的 Cys C、NGAL 及 Scr 水平高于 AKI 1 期组,AKI 1 期组高于对照组,差异有统计学意义($P<0.01$);与治疗前比较,治疗后对照组 Cys C、NGAL 及 Scr 差异无统计学意义($P>0.01$),治疗后 AKI 1 期组 Scr 及 NGAL 水平明显下降($P<0.01$),治疗后 AKI 2 期组 Cys C、NGAL 及 Scr 水平明显下降($P<0.01$)。患者血清 NGAL 与肌酐水平呈强线性相关($r=0.772, P<0.05$),Cys C 水平与肌酐呈中等强度相关($r=0.609, P<0.05$),ROC 曲线分析得知,NGAL 的曲线下面积(AUC)为 0.981,特异度为 93.3%及敏感度为 93.8%;Cys C 的 AUC 为 0.871,特异度为 71.9%,敏感度为 93.3%。**结论** NGAL 及 Cys C 作为一种早期诊断指标,能在一定程度上判定 AKI 的发生及程度,特别是 NGAL 在 AKI 诊断上特异性强,是一个敏感的生物标志物。将 NGAL 及 Cys C 两者综合分析,对输尿管结石所致的 AKI 有更好的早期诊断价值。

【关键词】 急性肾损伤;血清胱抑素 C;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;泌尿系梗阻;输尿管结石

【中图分类号】 R693.4 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2018)03-0240-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.03.005

Early diagnosis of NGAL and cystatin C in acute renal injury caused by obstruction of ureteral calculi

JIANG Cheng, WANG Fan, CHEN Shi-wei, ZHAO Se-ling, XU Chun

(Department of Urology, the 174th Hospital of PLA, Xiamen 361003, Fujian, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and serum cystatin C (Cys C) in the early diagnosis of acute renal dysfunction (AKI) caused by obstruction of ureteral calculi, and its significance in the assessment of AKI. **Methods** Retrospective analysis was performed which involved patients who were in the 174th Hospital of PLA due to ureteral obstruction from January 2015 to June 2017, from which 32 cases of AKI patients were selected and divided into AKI 1 group 19 cases, AKI 2 group 13 cases. 30 cases in normal renal function were randomly selected as the control group. For all patients, blood NGAL, cystatin C and creatinine and other related examinations were performed within 8 h of admission, and were reviewed again within 48 h. If any of the relevant tests suggested acute renal dysfunction, the emergency ureteroscopy and holmium laser lithotripsy and indwelling ureteral stents after operative were performed. If renal function was abnormal, elective surgical treatment should be performed, and all patients were re-examined renal function after surgery. **Results** The levels of Cys C, NGAL and Scr in AKI 2 group were higher than those in AKI 1 group, and the levels of Cys C, NGAL and Scr in AKI 1 group were significantly higher than those in control group ($P<0.01$). There were no significant differences in the levels of Cys C, NGAL and Scr in the control group before and after treatment ($P>0.01$). The levels of Scr and NGAL in AKI 1 group were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$). The levels of Cys C, NGAL and Scr in AKI 2 group were significantly lower than those before treatment ($P<0.01$). A strong linear correlation between serum NGAL and creatinine

作者单位:361003 厦门,解放军第一七四医院泌尿外科(江 城、

王 凡、陈世伟、赵色玲、许 春)

通信作者:王 凡, E-mail: wangf1234@163.com

levels ($r=0.772, P<0.05$) and moderate linear correlation between serum CysC and creatinine levels ($r=0.609, P<0.05$) was shown. ROC curve analysis indicated that the AUC of NGAL was 0.981, the specificity was 93.3% and the sensitivity was 93.8%. The AUC of CysC was 0.871, the specificity was 71.9%, the sensitivity was 93.3%. **Conclusion** NGAL and Cys C as early diagnostic indexes can be more effective in predicting AKI, and to a certain extent they determine the occurrence and extent of AKI, especially NGAL. As sensitive biological markers, they have strong specificity and high sensitivity in the diagnosis of AKI. Both of the NGAL and CysC can be combined and comprehensive analyzed, thus, the ureteral calculi caused by AKI could achieve better early diagnosis.

[Key words] acute kidney injury; serum cystatin C; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; urinary tract obstruction; ureteral calculus

0 引言

泌尿系结石为泌尿外科的常见病、多发病, 欧美国家流行病学资料表明, 5%~10% 的人一生中至少发生 1 次泌尿系结石^[1]。我国泌尿系结石疾病的发病率高达 1%~5%, 南方地区可高达 5%~10%, 且发病率逐年上升^[2]。输尿管结石性梗阻是一种常见的尿石症类型, 因其引起的急性肾功能损伤 (acute kidney injury, AKI) 的发生率较低, 容易被忽视。输尿管结石所致的急性肾功能损伤为肾后性肾功能损伤的一种, 是一个连续的过程, 最终可致肾功能衰竭^[3], 肾后性肾功能损伤患者, 及时解除梗阻, 大部分患者的肾功能可得到恢复。故泌尿系梗阻导致肾功能损伤的患者, 需要早期诊断并及时解除梗阻。传统的肾功能检测指标为肌酐 (Scr), 但其并非早期诊断指标, 其水平只有在肾损伤达到一定程度 (肾小球滤过率降至正常人的 1/3) 时才明显增高^[4], 因此, 一个敏感的、稳定可靠的早期 AKI 评估指标显得十分有意义^[5]。本研究将血中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 及血清胱抑素 C (cystatin C, Cys C) 运用于输尿管结石梗阻所致 AKI 的早期评估, 取得了较为满意的效果, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 6 月因输尿管结石梗阻于解放军第一七四医院住院治疗的患者的临床资料, 从中选取 AKI 患者 32 例。AKI 的诊断标准参照 KDIGO 指南^[6]: 肾功能在 48 h 内突然下降, 血肌酐升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dL}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$), 或 7 d 内血肌酐值增至 ≥ 1.5 倍基础值, 或尿量 $<0.5 \text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$, 持续时间 $>6 \text{ h}$ 。AKI 分级采用急性肾损伤网络 (acute kidney injury network, AKIN) 诊断标准^[7], 分为 AKI 1 期组 19 例、

AKI 2 期组 13 例, 无患者达到 AKI3 诊断标准。另选取肾功能情况正常者 30 例作为对照组。所有入选对象均排除肾小球肾炎、肾病综合征等肾实质性疾病, 且研究对象年龄均 >18 岁。所有患者结石大小、部位及性别等一般情况比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 输尿管结石梗阻患者一般情况比较

指标	对照组 ($n=30$)	AKI 1 期组 ($n=19$)	AKI 2 期组 ($n=13$)
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	51.8 \pm 10.94	46.95 \pm 10.72	48.69 \pm 11.03
男/女 (n)	18/12	11/8	7/5
结石大小 ($\bar{x}\pm s$, cm)	1.17 \pm 0.30	1.20 \pm 0.26	1.22 \pm 0.27
积水大小 ($\bar{x}\pm s$, cm)	1.95 \pm 0.49	1.80 \pm 0.55	1.92 \pm 0.70
伴有感染 (n)	7	6	3

1.2 方法 所有患者入院 8 h 内完善血生化、肾功能、尿常规、尿培养、血 NGAL 及 Cys C 等相关检查, 并于 48 h 内再次复查肾功能、血 NGAL 及 Cys C, 如任意一次相关检查提示 AKI, 则急诊行输尿管镜下钬激光碎石术, 术后留置输尿管内支架; 如肾功能未见异常, 则完善术前相关准备后择期行手术治疗, 所有患者术后均再次复查肾功能、血 NGAL 及 Cys C 并密切监测肾功能改变情况。血清 NGAL 采用酶联免疫吸附测定法 (ELISA) 方法进行检测, 试剂盒由美国 R&D 公司生产, 血 Cys C 采用乳胶增强免疫透射比浊法, 试剂盒由上海拜迪生物技术有限公司生产, 实验步骤严格按照试剂盒说明书操作。对参与研究的泌尿系梗阻患者, 分别将其血 NGAL、Cys C 水平与血肌酐水平进行相关性分析。

1.3 统计学分析 数据分析采用 SPSS22 进行处理, 计量资料用均数 \pm 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组间比较用 Mann-Whitney 秩和检验, 检验标准 $\alpha=0.01$; 相关性分析采用 Spearman 相关分析; 采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 对 NGAL 及 Cys C 在泌尿系梗阻所致 AKI 的诊断价值进行评价。

2 结 果

2.1 患者血 Scr、Cys C 及 NGAL 比较 AKI 2 期组患者的 Cys C、NGAL 及 Scr 水平高于 AKI 1 期组, AKI 1 期组高于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。可以认为, 血 CysC、NGAL 和肌酐水平随病情严重程度而呈逐步上升趋势。与治疗前比较, 治疗后对照组 Cys C、NGAL 及 Scr 差异无统计学意义 ($P > 0.01$), 治疗后 AKI 1 期组 Scr 及 NGAL 水平明显下降 ($P < 0.01$), 治疗后 AKI 2 期组 Cys C、NGAL 及 Scr 水平明显下降 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 输尿管结石梗阻患者治疗前后血 Scr、Cys C 及 NGAL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	<i>n</i>	治疗前	治疗后
Scr ($\mu\text{mol/L}$)			
对照组	30	75.30 \pm 12.60	78.93 \pm 11.09
AKI 1 期组	19	129.37 \pm 24.78 *	98.26 \pm 18.02 $^{\Delta}$
AKI 2 期组	13	189.54 \pm 26.84 **	114.77 \pm 23.66 $^{\Delta}$
Cys C (mg/L)			
对照组	30	0.95 \pm 0.27	0.95 \pm 0.27
AKI 1 期组	19	1.50 \pm 0.66 *	1.16 \pm 0.40
AKI 2 期组	13	3.15 \pm 1.04 **	1.73 \pm 0.36 $^{\Delta}$
NGAL ($\mu\text{g/L}$)			
对照组	30	96.37 \pm 41.93	94.40 \pm 37.19
AKI 1 期组	19	320.73 \pm 109.12 *	192.21 \pm 65.52 $^{\Delta}$
AKI 2 期组	13	421.85 \pm 104.11 **	114.77 \pm 23.66 $^{\Delta}$

与对照组比较, * $P < 0.01$; 与 AKI 1 期组比较, # $P < 0.01$; 与治疗前比较, $\Delta P < 0.01$

2.2 治疗前血 NGAL、Cys C 与血肌酐水平的相关性比较 患者血清 NGAL 与肌酐水平呈强线性相关 ($r = 0.772, P < 0.05$), 见图 1; 患者血 CysC 水平与肌酐呈中等强度相关 ($r = 0.609, P < 0.05$), 见图 2。

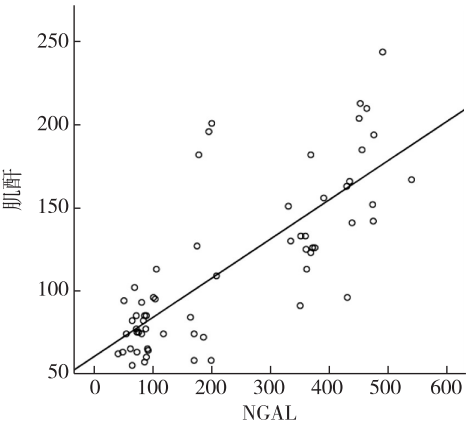


图 1 输尿管结石梗阻患者血 NGAL 与肌酐相关性散点图

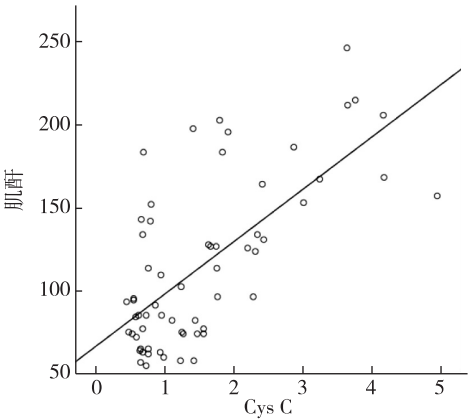


图 2 输尿管结石梗阻患者血 Cys C 与肌酐相关性散点图

2.3 血清 NGAL、Cys C 对于 AKI 诊断价值评价 NGAL 的曲线下面积 (AUC) 达到 0.981, 特异度及敏感度均明显高于血 Cys C。见表 3。

表 3 血清 NGAL、Cys C 对急性肾功能损伤诊断价值评价

指标	NGAL	Cys C
曲线下面积	0.981	0.871
95% 置信区间	0.960~1.000	0.783~0.959
最佳工作位点	175.5	1.54
特异度 (%)	93.3	71.9
敏感度 (%)	93.8	93.3

3 讨 论

输尿管结石造成的尿路梗阻可导致肾盂积水, 肾盂内压升高, 进而出现肾缺血或萎缩, 最终导致肾小球滤过率降低, 导致肾功能损害, 而肾功能损害的程度与梗阻时间的长短呈正相关^[8], 治疗上的耽误容易加重损害, 因而, 输尿管梗阻性结石合并 AKI 的处理原则为尽早解除梗阻、引流尿液、改善肾功能^[9]。本研究中, 对于合并 AKI 的梗阻性结石的处理采用输尿管镜下钬激光碎石而并不采用体外冲击波碎石 (ESWL) 的主要原因为, ESWL 的疗效并不确切, 无法做到尽快解除梗阻, 并且可能会在原位将结石打成更多的碎块, 进一步加重梗阻。AKI 的早期表现并不典型, 仅仅表现为少尿、乏力、恶心及呕吐等, 患者由于结石的疼痛, 往往容易忽略肾功能损伤的表现。前文已述, 肌酐并非早期诊断指标, 可能会在肾损伤后才升高, 因而迫切需要一个先于肌酐并能敏感地早期诊断 AKI 的指标, 近年来, 许多标志物被如 NGAL、IL-18、Cys C 及肾损伤

分子 1 等已被证实具有早期诊断价值^[10],本研究选取临床上常用的 NGAL 及 Cys C 进行研究。

NGAL 是脂质运载蛋白超家族的新成员,在正常情况下 NGAL 在肾、肝、胃和结肠等组织中以极低水平表达,当炎症或损伤性刺激时,被诱导的 NGAL 于受损的肾小管高表达^[11]。国外一个关于造影剂引起的急性肾病的回顾性研究表明,血与尿 NGAL 水平在造影剂注入 2~4 h 后即明显升高,而 Cys C 等其他早期诊断指标则在 24 h 之后才明显升高^[12],能够早期发现肾损伤。本研究发现,NGAL 的 AUC 为 0.981,并且特异性强,敏感性高,具有很强的诊断效能,同时,相关性分析也表明,与肌酐水平呈强相关,而在 AKI 1 期组及 AKI 2 期组中,治疗后 NGAL 水平明显降低,说明其水平在急性肾损伤疗效判断上,具有良好的价值。近年来,一些研究表明,NGAL 在肾小管上皮 HK-2 细胞缺氧损伤中发挥抗凋亡作用,并且能够上调血红素加氧酶-1(HO-1)水平,对肾小管细胞起到保护作用^[13-14],利用 NGAL 的肾功能保护作用,从而缓解患者缺血再灌注所致损伤,也是个值得临床研究的课题。

Cys C 为内源性小分子蛋白质,是胱蛋白抑制剂家族的一员,目前认为 Cys C 无组织学特异性,不受年龄、性别、饮食、炎症肌肉量等的影响^[15],肾排泄为体内 Cys C 的代谢途径,能自由被肾小球所滤过,滤过后由近曲小管完全重新吸收并分解。在肾功能损伤的评估上,较肌酐更为敏感,更具诊断效能,同时,其升高反应较肌酐快,为一种良好的评估肾小球滤过功能的指标^[16]。本研究也表明,其 AUC 为 0.871,具有较好的诊断效能,虽然其诊断的特异度稍差,可能会出现假阴性的结果,但仍然具有一定的参考价值,在 AKI 2 期组中,治疗后 Cys C 水平较治疗前降低,差异有统计学意义,而 AKI 1 期组的差异比较无统计学意义,说明其在肾损伤治疗疗效判断上,具有一定的价值。

综上所述,尽管输尿管结石梗阻所致的肾后性 AKI 在临床上发病率较低,但仍然需要引起重视,及时发现并予以处理,否则加重患者肾功能的损伤,加大手术难度及术后恢复难度。作为早期诊断指标,NGAL 及 Cys C 具有比肌酐更早预测输尿管结石所致 AKI 的价值,其中,血 NGAL 的敏感度与特异度较 Cys C 高,能够在输尿管结石梗阻中早期发现 AKI,并能在一定程度上判定 AKI 的情况,笔者认

为,如能将 NGAL、Cys C、Scr 结合起来,综合分析判断,更能够较早期发现 AKI 的发生,从而为及时解除梗阻,保护肾功能赢得时间。

[参考文献]

- [1] Türk C, Petrik A, Sarica K, *et al.* EAU guidelines on interventional treatment for urolithiasis[J]. *Eur Urol*, 2016, 69(3): 475-482.
- [2] 赵色玲, 许春, 赵利涛, 等. 红外光谱法测定闽南地区 756 例尿路结石成分临床分析[J]. *东南国防医药*, 2017, 19(1): 48-50.
- [3] 侯玲, 杜悦, 郭金杰, 等. 血清和尿中 NGAL、KIM-1 水平在儿童泌尿系统疾病致急性肾损伤诊断中的作用[J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(7): 619-622.
- [4] 万学红, 卢雪峰, 刘成玉, 等. 诊断学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 342-343.
- [5] Nickolas TL, Barasch J, Devarajan P. Biomarkers in acute and chronic kidney disease[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(2): 127-132.
- [6] Eknayan G, Lameire N. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): 179-184.
- [7] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. *Crit Care*, 2007, 11(2): R31.
- [8] 温星桥, 蔡斌, 陶奕然, 等. 上尿路结石所致急性梗阻性肾功能不全的微创手术治疗[J]. *热带医学杂志*, 2012, 12(11): 1347-1349.
- [9] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 2014 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 209.
- [10] Herget-Rosenthal S, Metzger J, Albalat A, *et al.* Proteomic biomarkers for the early detection of acute kidney injury[J]. *Prilozi*, 2012, 33(1): 27-48.
- [11] 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.
- [12] Bachorzewskagajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, *et al.* Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) correlations with cystatin C, serum creatinine and eGFR in patients with normal serum creatinine undergoing coronary angiography[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2007, 22(1): 295-296.
- [13] 赵德安, 黄倩, 刘君, 等. 外源性硫化氢对大鼠梗阻肾组织中血管紧张素 II 和 PCNA 及 TGF- β 1 表达的影响[J]. *医学研究生学报*, 2017, 30(2): 149-154.
- [14] 杨硕, 崔丽艳, 张捷. NGAL 对肾小管上皮 HK-2 细胞的缺氧与复氧损伤保护作用[J]. *中华检验医学杂志*, 2011, 34(12): 1129-1134.
- [15] 李强, 王维平, 房洁渝, 等. 胱抑素 C 及肌酐监测休克患者急性肾损伤的研究[J]. *中华急诊医学杂志*, 2010, 19(10): 1074-1077.
- [16] Jung 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.

(收稿日期: 2017-08-04; 修回日期: 2017-09-02)

(责任编辑: 叶华珍; 英文编辑: 王建东)