

· 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($t=7.285, P<0.05$)。

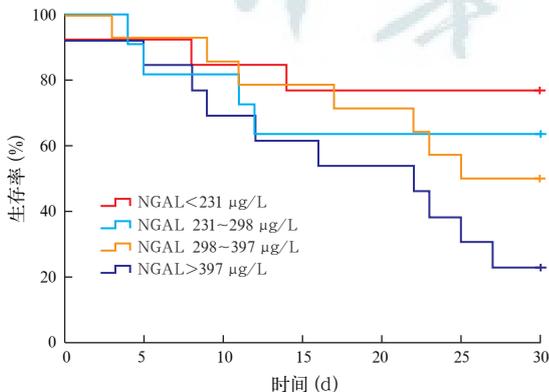
2.4 影响肾功能恢复的因素(表2):Cox风险回归模型分析显示,年龄、Cr、PSI评分和NGAL是影响肾功能恢复的主要因素;经过校正后,Cr和NGAL是影响肾功能恢复的主要因素(均 $P<0.05$)。

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

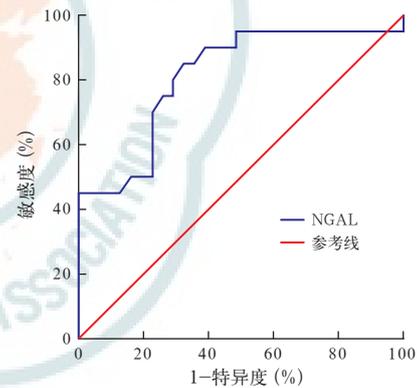
图1 NGAL对CAP伴发AKI肾功能衰竭期患者30d生存率的影响

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)