

尿肾损伤分子 1 和肝型脂肪酸结合蛋白水平 对脓毒症急性肾损伤的预测价值*

上海市南翔医院 高洁 冯阳 吴君俊 张超*,上海 201802

摘要 目的:探讨尿中肾损伤分子 1(KIM-1)和肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)水平对脓毒症急性肾损伤(AKI)的预测价值。方法:收集 117 例脓毒症患者的临床资料,按照是否发生 AKI 分为脓毒症非 AKI 组(76 例)和脓毒症 AKI 组(41 例)。采用 ELISA 法检测尿 KIM-1 及 L-FABP 水平,运用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC),评估尿 KIM-1、L-FABP 水平及单独或联合检测对脓毒症 AKI 的预测价值。结果:与脓毒症非 AKI 组比较,脓毒症 AKI 患者尿 KIM-1 水平在 -24、0、24、48 h 时间点显著升高(均 $P < 0.05$)。脓毒症患者发生 AKI 前 24 h,将其尿 KIM-1、L-FABP 水平单独或联合检测的 ROC 曲线进行分析,AUC 分别为 0.792、0.781 和 0.818(均 $P < 0.05$)。当取 KIM-1 截断值为 21.00 ng/L 时,敏感性为 0.8780,特异性为 0.6447。当取 L-FABP 截断值为 14.00 ng/L 时,敏感性为 0.7317,特异性为 0.7368。建立 KIM-1 联合 L-FABP 检测的预测模型,取截断值为 0.2239 时,敏感性为 0.8780,特异性为 0.6711。结论:脓毒症发生 AKI 前 24 h 检测患者尿 KIM-1 及 L-FABP 水平,有助于预测脓毒症 AKI 的发生,联合检测价值较单独检测更大。

关键词 脓毒症;急性肾损伤;尿肾损伤分子 1;肝型脂肪酸结合蛋白

中图分类号 R631;R692 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20200309

Predictive value of urine concentration of KIM-1 and L-FABP for acute renal injury in sepsis patients GAO Jie, FENG Yang, WU Jun-jun, ZHANG Chao*. Shanghai Nanxiang Hospital, Shanghai 201802, China

Abstract Objective: To evaluate the prognostic value of urine concentration of kidney injury molecule-1 (KIM-1) and liver-type fatty acid binding protein (L-FABP) in sepsis-induced acute renal injury (AKI). Methods: Clinical data of 117 sepsis patients were collected, and according to the occurrence of AKI, they were divided into non-AKI group (76 cases) and AKI group (41 cases). Urine concentration of KIM-1 and L-FABP were analyzed by enzyme linked immune sorbent assay (ELISA). The changes of urine KIM-1 and L-FABP concentration and their predictive value for sepsis-induced AKI were evaluated by receiver operating characteristic (ROC) curve and area under curve (AUC). Results: The urine KIM-1 concentration in sepsis patients with AKI was significantly higher at -24 h, 0, 24 h and 48 h than that in non-AKI group (all $P < 0.05$). The ROC curves of KIM-1, L-FABP at -24 h before the onset of AKI in sepsis patients and their combined detection were analyzed. The results showed that AUC was 0.792, 0.781 and 0.818, respectively ($P < 0.05$). When KIM-1 cut-off > 21.00 ng/L was taken, the sensitivity and specificity were 0.8780 and 0.6447 respectively. When L-FABP cut-off > 14.00 ng/L, the sensitivity and specificity were 0.7317 and 0.7368 respectively. The prediction model of KIM-1 combined with L-FABP was established. When cut-off > 0.2239 , the sensitivity and specificity were 0.8780 and 0.6711 respectively. Conclusion: Urine KIM-1 and L-FABP can be detected 24 h before the onset of AKI in sepsis, which is helpful for the prediction of AKI in sepsis. Combined detection is more valuable than single detection.

Key words Sepsis; Acute renal injury; Kidney injury molecule-1; Liver-type fatty acid binding protein

约有 30% 的脓症患者发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)^[1]。对脓症患者进行 AKI 预测,及早积极干预,对降低病死率意义重大。尿液中肾损伤标志物对于危重患者并发 AKI 有较好的诊断及预后评估价值^[2,3],本文研究尿中肾损伤分子 1(kidney injury molecule-1, KIM-1)和肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding protein, L-FABP)水

平对脓症患者发生 AKI 的预测价值。

资料与方法

一般资料 收集入住上海市南翔医院 ICU 及急诊内科的 117 例脓毒症患者的临床资料,包括性别、年龄、原发疾病、基础疾病、C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、急性生理与慢性健康评估(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)评分及序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分。

*基金项目:上海市嘉定区卫生局课题(No:2016-KY-06)

*通信作者:张超, E-mail: zhang chao 103202@126.com

按照患者是否发生 AKI 分为脓毒症非 AKI 组 76 例(男 39,女 37),平均(72.80 ± 17.37)岁;脓毒症 AKI 组 41 例(男 22,女 19),平均(63.12 ± 18.21)岁。

纳入与排除标准 纳入标准:脓毒症诊断依据 2016 年欧洲危重病学会和美国重症医学会制定的脓毒症诊断标准(3.0)^[4];AKI 诊断依据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)制定的诊断标准^[5]。排除标准:原有慢性肾功能不全,入院 48 h 内发生 AKI,连续应用糖皮质激素治疗 3 d 以上,长期服用甲状腺素片或抗甲状腺药物,器官移植或干细胞移植后的患者。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者知情同意并签署同意书。

方法 每日留取患者的静脉血标本,检测血清肌酐(SCr)水平。每 12 h 收集患者清洁中段尿液,记录每日尿量,采用 ELISA 法检测尿 KIM-1 及 L-FABP 水平。试剂盒购自上海酶联生物有限公司(KIM-1 货号 ml024342-2, L-FABP 货号 ml026456-2)。对出现脓毒症 AKI 的患者继续留取血、尿标本 72 h,至肾功能恢复正常或继续恶化(未恢复者需肾脏替代治疗或死亡)。运用受试者工作特征(receiver

operating characteristic, ROC)曲线及曲线下面积(area under curve, AUC),评估尿 KIM-1、L-FABP 水平变化以及单独及联合检测对脓毒症 AKI 患者病情危重程度的预测价值。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差检验;不符合正态分布的数据采用中位数和四分位数间距进行描述,采用非参数 Mann-Whitney U 检验进行统计。采用 MedCalc 19.0.7 软件,进行 ROC 统计,并计算其截断值、敏感性、特异性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

临床资料 脓毒症 AKI 组血 CRP、PCT 水平、APACHE II 及 SOFA 评分明显高于脓毒症非 AKI 组(均 $P < 0.05$)。随访 12 周,脓毒症 AKI 组病死率高于脓毒症非 AKI 组($48.78\% \text{ vs } 15.79\%$, $P < 0.05$)。2 组患者年龄、合并高血压、糖尿病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)、吸烟、饮酒等方面比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性,见表 1。

表 1 2 组患者临床资料比较

组别	例	性别(例)		年龄 (岁)	高血压 (例)	糖尿病 (例)	COPD (例)	吸烟 (例)	饮酒 (例)	CRP (mg/L)
		男	女							
脓毒症非 AKI 组	76	39	37	63.12 ± 18.21	28	15	17	18	23	65.64 ± 50.32
脓毒症 AKI 组	41	22	19	72.80 ± 17.37	12	10	16	15	17	$98.61 \pm 48.16^*$

组别	例	PCT (ng/mL)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)	病死率 [例(%)]
脓毒症非 AKI 组	76	0.43[0.08~1.09]	55.95 ± 10.52	10.00[9.00~12.00]	1.00[0.00~3.00]	12(15.79)
脓毒症 AKI 组	41	1.79[0.55~8.55]*	59.44 ± 10.87	14.00[10.50~19.00]*	4.00[2.00~5.00]*	20(48.78)*

注:与脓毒症非 AKI 组比较,* $P < 0.05$

常用指标对脓毒症 AKI 的预测价值 采用患者入院时血 CRP、PCT 水平、APACHE II 及 SOFA 评分对患者发生 AKI 进行预测。结果发现 AUC 依次为 APACHE II 评分 $>$ PCT $>$ SOFA 评分 $>$ CRP,分别为 0.755、0.736、0.733 和 0.723,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$),见图 1。

尿 KIM-1 及 L-FABP 水平 将患者发生 AKI 时当天作为 0 d 时间点,2 组患者 2 d 前(-48 h)的尿 KIM-1 及 L-FABP 水平比较,差异无统计学意义(均 $P > 0.05$)。与非 AKI 组比较,AKI 组患者尿中 KIM-1 及 L-FABP 水平在 -24、0、24、48 h 时间点显著升高($P < 0.05$),见图 2。

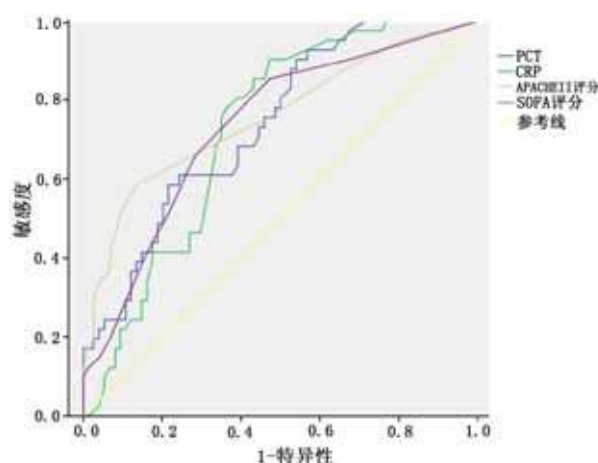


图 1 常用临床指标对脓毒症 AKI 预测价值的 ROC 曲线

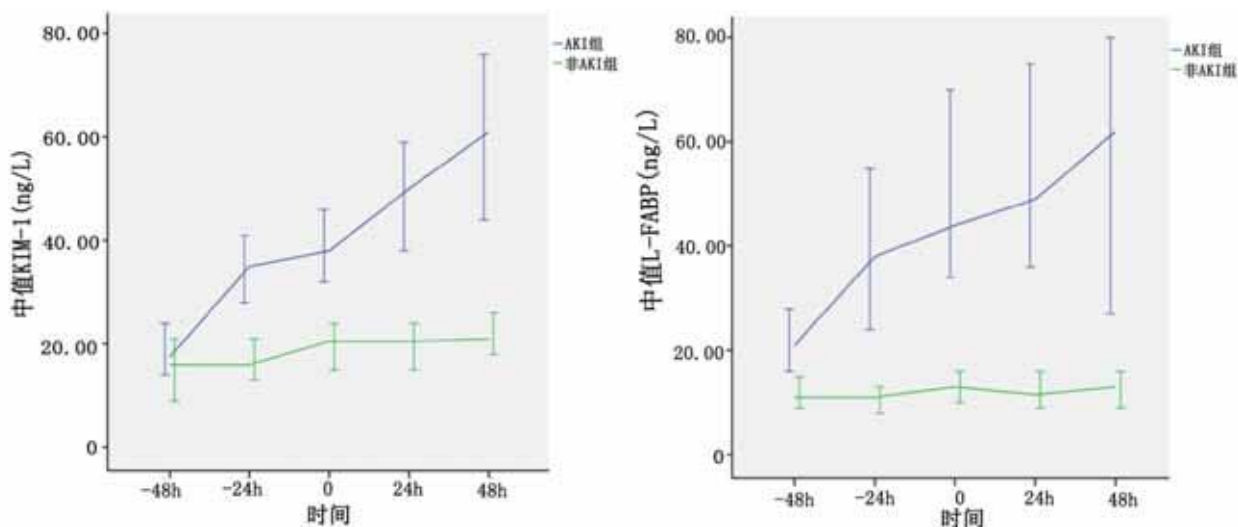


图2 2组患者尿 KIM-1 和 L-FABP 水平

尿 KIM-1 及 L-FABP 对脓毒症 AKI 的预测价值采用 ROC 曲线分析脓毒症相关性 AKI 发生前 24 h 的尿 KIM-1 及 L-FABP 水平对其预测价值,并且二者联合检测对其预测的模型。结果显示尿 KIM-1、L-FABP 水平单独及联合检测预测模型的 AUC 分别为 0.792、0.781 和 0.818 ($P < 0.05$)。见图 3。当取 KIM-1 截断值为 21.00 ng/L 时,敏感性为 0.8780,特异性为 0.6447。当取 L-FABP 截断值为 14.00 ng/L 时,敏感性为 0.7317,特异性为 0.7368。建立 KIM-1 联合 L-FABP 检测的预测模型,取截断值为 0.2239 时,敏感性为 0.8780,特异性为 0.6711。

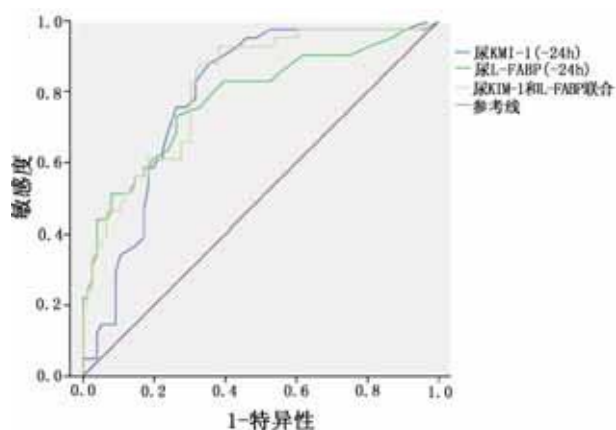


图3 尿 KIM-1、L-FABP 水平单独及联合检测对脓毒症 AKI 预测的 ROC 曲线

讨论

KIM-1 是由 334 个氨基酸残基组成的跨膜蛋白,具有极高的组织特异性,在正常组织中不表达或微弱表达^[6],而在缺血再灌注损伤后的肾组织中显

著表达^[7]。有研究表明,近曲肾小管损伤后 KIM-1 持续显著表达,并能快速、大量地释放到尿液中,是 AKI 早期诊断生物学标志物,因此通过检测尿中 KIM-1 水平可以间接评价肾损伤情况^[8,9]。此外, KIM-1 具有粘附功能,参与肾小管上皮组织形态和功能完整性的修复。Tu 等^[10]报道,与 AKI 存活组患者相比,死亡组患者在入住 ICU 后 24、48 h 时尿 KIM-1 水平明显升高,提示持续高水平的尿 KIM-1 可能与脓毒症 AKI 死亡有关。罗亮等^[11]报道,尿 KIM-1 对急性呼吸窘迫综合征并发 AKI 患者的死亡有较好的预测价值。尿 KIM-1 水平对评估肾小管损伤程度较 SCr 可能更有参考价值^[12]。Vlasakova 等^[13]认为,尿 KIM-1 可以用于早期预测 AKI 的严重程度,且较 SCr 具更高的特异性及敏感性。

L-FABP 是一种重要的细胞内肝型脂肪酸结合蛋白,其基因结构高度保守,与 AKI 损伤关系密切。L-FABP 在近端肾小管上皮细胞中度表达,很少分泌到尿液中。在 AKI 时,肾小管间质损伤、肾小管细胞膜通透性改变使 L-FABP 快速溢出。近年来研究表明,尿 L-FABP 水平可作为造影剂和成人心脏手术后 AKI 的诊断标志物之一^[14]。Obata 等^[15]通过测定不同时间段尿 L-FABP 和血清 SCr 水平,显示尿中 L-FABP 水平比 SCr 对 AKI 早期诊断更有意义。有报道显示,尿 L-FABP 水平不仅可反映脓毒症的严重程度,还可作为评估治疗的有效性及其预后的指标^[16,17]。尿 L-FABP 对 AKI 轻微的肾损伤比较敏感,有助于 AKI 的早期预测,改善患者预后。

本研究显示,脓毒症 AKI 组患者血 CRP、PCT 水平,APACHE II 及 SOFA 评分高于脓毒症非 AKI 组,对于脓毒症相关 AKI 的预测价值依次为 APACHE

II 评分 > PCT > SOFA 评分 > CRP。尿 KIM-1 及 L-FABP 水平均可单独用于评估脓毒症 AKI, 较常规评估指标可以更早在尿液检测中得到体现。提示在临床 AKI 早期, 肾小管及肾间质已出现损伤, 尿液的生物标志物检测已经出现异常, 有助于临床更早的预警和干预。由尿 KIM-1 及 L-FABP 水平绘制的 AUC 高于 APACHE II 评分、SOFA 评分、PCT 及 CRP, 提示特异的肾损伤指标对预测脓毒症 AKI 的价值更高、更早。联合尿 KIM-1 及 L-FABP 水平指标, 其 AUC 达 0.818, 较单独使用预测价值更大。

参考文献

- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Acute kidney injury [J]. *Lancet*, 2012, 380(9843):756-766.
- Siew ED, Ware LB, Bian A, et al. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(4):786-794.
- Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, et al. Urinary KM-1, NGAL and L-FABP for the diagnosis of AKI in patients with acute coronary syndrome or heart failure undergoing coronary angiography [J]. *Heart vessels*, 2015, 30(6):703-711.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- Khawaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4):179-184.
- Ichimura T, Asselton EJ, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells [J]. *J Clin Invest*, 2008, 118(5):1657-1668.
- Shalini C, Takeisha F, Kapke GF. Assay Validation for KIM-1: human urinary renal dysfunction biomarker [J]. *Int J Biol Sci*, 2009, 5(2):128-134.
- 鹿静, 韩林, 黄敏燕, 等. 乌司他汀对脓毒症急性肾损伤患者尿 NGAL、KIM-1、L-FABP 水平的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2017, 23(2):133-135.
- Portilla D, Dent C, Sugaya T, et al. Liver fatty acid-binding protein as a biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(4):465-472.
- Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early biomarkers for septic acute kidney injury. [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(10):1559-1563.
- 罗亮, 杨承健, 陆肖娴, 等. 尿液中肾损伤标志物对急性呼吸窘迫综合征并发急性肾损伤的诊断预后价值 [J]. *医学研究生学报*, 2016, 29(8):827-831.
- Zhang J, Zeng H, Wang N, et al. Beneficial effects of creatine phosphate sodium for the treatment of Henoch-Schlein purpura in patients with early renal damage detected using urinary kidney injury molecule-1 levels [J]. *Eur J Pediatr*, 2016, 175(1):49-55.
- Vlasakova K, Erdos Z, Troth SP, et al. Evaluation of the relative performance of 12 urinary biomarkers for renal safety across 22 rat sensitivity and specificity studies [J]. *Toxicol Sci*, 2015, 138(1):3-20.
- Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7):863-878.
- Obata Y, Atsuko Kamijo-Ikemori, Daisuke Ichikawa, et al. Clinical usefulness of urinary liver-type fatty-acid-binding protein as a perioperative marker of acute kidney injury in patients undergoing endovascular or open-abdominal aortic aneurysm repair [J]. *J Anesth*, 2016, 30(1):89-99.
- Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(8):708-714.
- Nakamura T, Sugaya T, Koide H. Urinary liver-type fatty acid-binding protein in septic shock: effect of polymyxin B-immobilized fiber hemoperfusion. [J]. *Shock*, 2009, 31(5):454-459.

(2019-03-13 收稿 2019-10-28 修回)

(上接第 206 页)

参考文献

- 王剑彬, 吴彩月, 王丽斯, 等. 血清 miR-216a 水平与急性胰腺炎严重程度相关性研究 [J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(23):3228-3230.
- 吴东, 钱家鸣. 急性胰腺炎分类的历史演变与现状思考 [J]. *中华消化杂志*, 2017, 37(12):873-875.
- Kontarakis Z, Rossi A, Ramas S, et al. Mir-126 is a conserved modulator of lymphatic development [J]. *Dev Biol*, 2018, 437(1):120-130.
- Liu P, Xia L, Zhang WL, et al. Identification of serum microRNAs as diagnostic and prognostic biomarkers for acute pancreatitis [J]. *Pancreatol*, 2014, 14(3):159-166.
- 王兴鹏, 李兆申, 袁耀宗, 等. 中国急性胰腺炎诊治指南 (2013 年, 上海) [J]. *胃肠病学*, 2013, 29(4):656-660.
- 张旭, 付强, 秦涛, 等. 急性胰腺炎患者血清长链非编码 RNA-MEG3 表达及意义 [J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2018, 32(1):28-30.
- Wei Z, Liu Y, Wang Y, et al. Downregulation of Foxo3 and TRIM31 by miR-551b in side population promotes cell proliferation, invasion, and drug resistance of ovarian cancer [J]. *Med Oncol*, 2016, 33(11):126-138.
- 刘隽, 王国良, 柳严, 等. 微小核糖核酸-21-3p 在小鼠胰腺炎模型中的表达和意义 [J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(2):268-270.
- Zhang Y, Yan L, Han W. Elevated level of miR-551b-5p is associated with inflammation and disease progression in patients with severe acute pancreatitis [J]. *Ther Apher Dial*, 2018, 22(6):649-655.
- 杨晓娟. 重症急性胰腺炎相关性 MiR-551b-5p 对 ICC 细胞 C-KIT 基因的表达和细胞内钙离子浓度的影响 [D]. 南昌大学, 2016.
- Yang L, Wang Y, Shi S, et al. The TNF- α induced expression of miR-130b protects cervical cancer cells from the cytotoxicity of TNF- α [J]. *Febs Open Bio*, 2018, 8(4):614-627.
- Zhang H, Cai YC, Li Z, et al. Long noncoding RNA NEAT1 regulate papillary thyroid cancer progression by modulating miR-129-5p/KLK7 expression [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(10):6638-6648.
- Xu YP, He Q, Shen Z, et al. MiR-126a-5p is involved in the hypoxia-induced endothelial-to-mesenchymal transition of neonatal pulmonary hypertension [J]. *Hypertens Res*, 2017, 40(6):552-561.
- 侯婷婷, 侯煜, 李远, 等. 急性胰腺炎患者血浆硫化氢、Apelin-36 水平与血栓弹力图参数及病情严重程度的关系 [J]. *内科急危重症杂志*, 2019, 25(5):374-377.

(2018-11-02 收稿 2020-03-10 修回)