

网络出版时间: 2018-6-22 17:52 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20180621.1453.026.html>

肝型脂肪酸结合蛋白对比白介素 18 对肝硬化失代偿期急性肾损伤患者的诊断价值

康晓征, 赵勇, 乐磊, 李珍, 郑微, 任春梅, 张宇

摘要 目的 探究肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)与白介素 18(IL-18)对于肝硬化失代偿期急性肾损伤(AKI)诊断的临床价值。方法 选取医院治疗的肝硬化患者为观察对象,将符合 AKI 诊断的患者纳入观察组($n=30$),选取年龄、性别以及疾病严重程度与观察组匹配的患者为对照组($n=30$)。分析两组中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、IL-18、L-FABP、血肌酐(sCr)和血清胱抑素 C(CysC)水平,用 ROC 曲线分析 5 种生化指标对 AKI 诊断的特异性和敏感度。结果 观察组患者的 NGAL、L-FABP、IL-18、Cys-C 和 sCr 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。AKI 血清学诊断指标 sCr、L-FABP、IL-18 在 ROC 曲线下面积分别为 0.757(95% CI: 0.564 ~ 0.913)、0.905(95% CI: 0.822 ~ 0.985)、0.880(95% CI: 0.723 ~ 0.947)。sCr 最佳诊断点为

74.79, 敏感度为 45%, 特异性为 95%; L-FABP 最佳诊断点为 9.68, 敏感度为 95%, 特异性为 75%; IL-18 最佳诊断点为 95.71, 敏感度为 85%, 特异性为 80%。结论 与 IL-18 相比, L-FABP 诊断肝硬化失代偿期 AKI 的价值最高, 临床意义大, 值得临床推广。

关键词 急性肾损伤; 肝型脂肪酸结合蛋白; 白介素 18

中图分类号 R 692

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2018)08-1289-05

doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2018.08.026

2018-03-08 接收

基金项目: 四川省卫生和计划生育委员会科研课题(编号:150192)

作者单位: 四川省医学科学院四川省人民医院, 成都 610100

作者简介: 康晓征, 女, 硕士, 主治医师, 责任作者, E-mail: yukkkk123

@163.com

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是肝硬化失代偿期常见并发症之一, 出现 AKI 预示疾病迅速恶化, 近期有死亡可能性, AKI 的早期诊断有利于降低疾病的死亡率^[1-3]。目前临床诊断 AKI 的常用生化指标有血肌酐(serum creatinine, sCr)、肾小球滤过率、白介素-18(interleukin-18, IL-18)和肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid binding proteins, L-FABP), 其中 sCr 在 AKI 的诊断中应用最早, 在近几

The association study between the susceptible loci in Caucasians and Chinese Han population

Gao Min, Zhang Min, Zheng Xiaodong, et al

(Dept of Dermatology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the correlation between the susceptibility genes of vitiligo in the Caucasus and the incidence of vitiligo in Chinese Han population. **Methods** The eight susceptible loci of five genes, *PTPN22*, *RERE*, *GZMB*, *C1QTNF6* and *UBASH3A* were genotyping in 1 977 patients with vitiligo and 2 024 healthy controls. Plink 1.07 and SPSS 16.0 software were used for statistical analysis. **Results** ① There was no significant correlation of the eight SNPs between the case and the control groups ($P>0.05$). ② The stratified analysis showed that the genotype frequency of rs8192917 was different in the patients with family history ($P=0.008$); Allele frequencies of rs4908760 at SNP locus were different in vitiligo patients with family history and without family history ($P=0.024$), but no difference was found after correction. **Conclusion** There is no significant correlation between the susceptibility loci of *PTPN22*, *RERE*, *GZMB*, *C1QTNF6* and *UBASH3A* in the Caucasian population, and those in Chinese Han vitiligo population, indicating that there is a large genetic heterogeneity in the different populations.

Key words vitiligo; susceptibility gene; Chinese; Caucasians

年中对于诊断 AKI 发挥了非常重要的作用,随着研究的深入发现血液 sCr 作为诊断 AKI 临界值未能达到预期^[4]。有学者发现 sCr 受人体内许多因素干扰,如性别、年龄以及体重等因素,在肝硬化患者中 sCr 受到肌肉萎缩生成减少、肾小管分泌增加以及容量增加的稀释作用使得 sCr 的参考意义大大降低。肾小球滤过率通常与 sCr 联合在一起诊断 AKI,肾小球有测量方便和无创等特点,但对于肝硬化有腹水患者肾小球滤过率可维持正常,用药后甚至出现增加,故此其临床效果较低。研究^[5]显示,肾组织中 IL-18 的表达水平与肾小管损伤程度呈现正相关趋势,对于诊断 AKI 有较高的特异性和敏感度,但随着深入研究发现 IL-18 仅对中等程度的 AKI 有较高准确度,对于早期诊断的作用有限。郑新明等^[6]对新出现的生化指标 L-FABP 进行研究,L-FABP 在肾小管上皮细胞表达主要参与游离脂肪酸的代谢,出现 AKI 时 L-FABP 变化比 sCr 提前出现,对于早期 AKI 的诊断有较高的特异性和敏感度,但是其对于重症患者出现 AKI 的早期诊断效能尚未明确。目前,临床中对于 L-FABP 和 IL-18 诊断肝硬化失代偿期 AKI 效果对比研究较少。该研究旨在通过对比两种生化指标的诊断效能,寻找出适合 AKI 早期诊断的生化指标,以便能提前对患者采取治疗措施,降低临床不良事件发生率。

1 材料与方 法

1.1 病例资料 选取 2015 年 6 月~2016 年 7 月在我院治疗肝硬化患者为观察对象,依据阿姆斯特丹 AKI 诊断标准将符合 AKI 诊断的患者纳入观察组,依据成组匹配原则选取年龄、性别以及疾病严重程度与观察组匹配的患者为对照组,观察组和对照组各有 30 例患者,其中对照组男 17 例,女 13 例,年龄 36~77 (58.4 ± 1.3) 岁;观察组男 19 例,女 11 例,年龄 34~78 (57.2 ± 2.3) 岁。纳入标准:① 符合肝硬化诊断;② 患者意识均清楚;③ 所有患者能依从医师医嘱,进行常规治疗。排除标准:① 尿道梗阻和尿道感染;② 患有原发肾脏疾病;③ 患有其他影响检测的严重疾病。所有患者及家属签署知情同意书,该研究获得医学伦理学批准。

1.2 研究方法 所有患者入院后,经病理学检查确诊为肝硬化,并对其肾脏功能进行评价。对所有患者进行常规检查,以明确其病情并制定详细的治疗计划。对所有患者进行常规的护肝治疗并根据患者病情变化随时调整治疗方案。该研究采用的检测生

化指标有中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(eutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)、IL-18、L-FABP、sCr 和血清胱抑素 C(eystain C,CysC)5 种。在观察组诊断为 AKI 后的 4 h 时对观察组以及对照组均进行 5 种生化指标的检测。

1.3 检测方法 在观察组确诊后的 4 h 时,分别收集各时间点尿液和外周静脉血各 6 ml,留取标本后静置 15 min 进行离心(2 000 r/min、5 min),取上清液存储于 -80 °C 的冰箱。采用酶联免疫吸附法检测 NGAL、L-FABP 和 IL-18 水平;采用乳胶增强免疫透射比浊法测量 sCr 和 CysC 水平^[7]。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析。计数资料以例(%)表示,组间比较选用 χ^2 或 Fisher 确切概率法;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验。采用 Pearson 相关分析法进行相关性分析;采用 Logistic 回归进行多因素分析。采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)和曲线下面积评价各个时间点生物学标志物诊断 AKI 的灵敏度和特异性。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况 将对照组和观察组患者的性别、不良生活习惯、基础疾病和年龄等一般情况进行对比,差异无统计学意义;两组之间具有可比性。见表 1。

表 1 患者的一般情况(*n*)

项目	对照组(<i>n</i> = 30)	观察组(<i>n</i> = 30)	χ^2 值	<i>P</i> 值
性别				
男	17	19	0.278	0.598
女	13	11		
不良生活习惯				
吸烟	12	14	0.271	0.602
酗酒	17	11	2.411	0.121
基础疾病				
糖尿病	13	10	0.635	0.426
高血压	12	8	1.200	0.273
年龄(岁)				
≥60	12	14	0.271	0.602
<60	18	16		

2.2 对照组和观察组单因素分析 通过两组患者血清学指标的对比,观察组的 NGAL、L-FABP、IL-18、CysC 和 sCr 均比对照组高,且差异有统计学意义(*P* < 0.05)。对照组和观察组的 Child-Pugh 分级和 MELD 评分相比,差异无统计学意义(*P* > 0.05),

表2 两组患者基本资料数据比较

参数	对照组 (n = 30)	观察组 (n = 30)	t/χ ² 值	P 值
NGAL (ng/ml $\bar{x} \pm s$)	4.04 ± 0.78	12.66 ± 8.92	-5.27	<0.001
L-FABP (μg/ml $\bar{x} \pm s$)	8.63 ± 0.85	11.32 ± 1.56	-8.29	<0.001
IL-18 (ng/L $\bar{x} \pm s$)	74.23 ± 58.12	130.34 ± 77.31	-3.18	0.002
CysC (mg/L $\bar{x} \pm s$)	0.88 ± 0.26	1.12 ± 0.39	-2.80	0.007
sCr (μmol/L $\bar{x} \pm s$)	70.23 ± 14.21	86.51 ± 11.36	-4.90	<0.001
Child-Pugh 分级			0.669	0.761
A 级	9	8		
B 级	9	12		
C 级	12	10		
MELD 评分 (n)			0.102	0.950
5~6 分	8	9		
7~9 分	12	11		
≥10 分	10	10		

表3 两组患者检测指标多因素 Logistic 回归分析

参数	B	SE	Wald	P 值	OR 值	95% CI
NGAL (ng/ml)	0.210	0.654	3.642	0.056	1.234	0.342 ~ 4.446
L-FABP (ng/ml)	1.241	0.542	7.012	0.016	3.458	1.195 ~ 10.004
sCr (μmol/L)	0.857	0.325	4.125	0.042	2.357	1.247 ~ 4.457
IL-18 (ng/L)	1.198	0.215	4.689	0.022	3.315	2.175 ~ 5.052
Cys-C (mg/L)	0.303	0.845	0.127	0.062	1.354	0.258 ~ 7.094

见表2。

2.3 观察组和对照组多因素分析 对单因素分析存在统计学意义的因素进行多因素分析,NGAL、L-FABP、CysC、IL-18 和 sCr 纳入分析,Logistic 回归分析结果显示:CysC 和 NGAL 对于 AKI 的诊断价值不大,差异无统计学意义;L-FABP ($P = 0.016$)、IL-18 ($P = 0.022$) 和 sCr ($P = 0.042$) 存在显著影响;进一步分析显示,根据 OR 值,影响从大到小依次是:L-FABP、IL-18、sCr、CysC、NGAL。见表3。

2.4 sCr 和 L-FABP 相关性分析 两组患者的 sCr 值和 L-FABP 值进行相关性分析,sCr 值和 L-FABP 值呈正相关性($r = 0.826, P < 0.001$)。见图1。

2.5 sCr 和 IL-18 相关性分析 两组患者的 sCr 值和 IL-18 值进行相关性分析,sCr 值和 IL-18 值呈正相关性($r = 0.702, P < 0.001$)。见图2。

2.6 指标 sCr、L-FABP、IL-18 的 ROC 曲线 AKI 血清学诊断指标 sCr、L-FABP、IL-18 在 ROC 曲线下面积分别为 0.757 (95% CI: 0.564 ~ 0.913), 0.905 (95% CI: 0.822 ~ 0.985), 0.880 (95% CI: 0.723 ~ 0.947)。三者相比,L-FABP 的曲线下面积最大,IL-18 次之,sCr 则相对较低。经分析,sCr 诊断 AKI 最佳诊断点为 74.79,其敏感度为 45%,特异性为 95%;L-FABP 诊断 AKI 最佳诊断点为 9.68,其敏感度为 95%,特异性为 75%;IL-18 诊断 AKI 最佳诊断

点为 95.71,其敏感度为 85%,特异性为 80%。见图3。

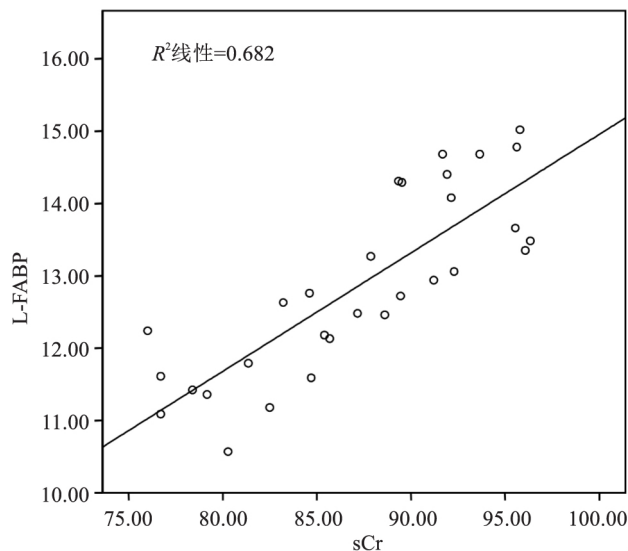


图1 sCr 和 L-FABP 相关性分析

3 讨论

AKI 可导致短时间内患者的肾功能急剧下降。临床主要表现为尿量减少、氮质血症、液体平衡紊乱、电解质紊乱以及全身各系统的表现^[8-10]。AKI 常是其他严重疾病的并发症,如肝硬化失代偿期,脑

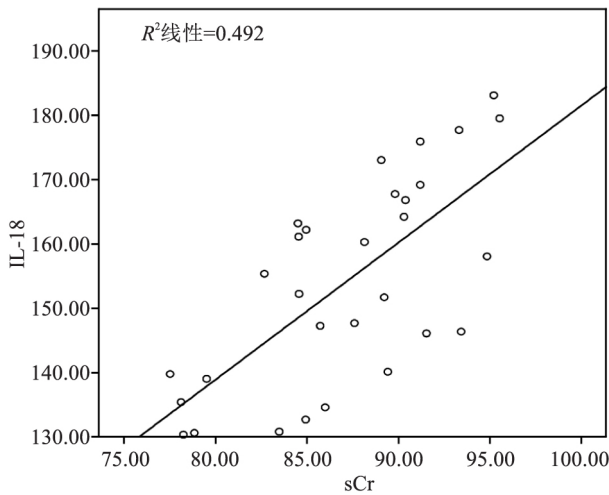


图2 sCr 和 IL-18 相关性分析

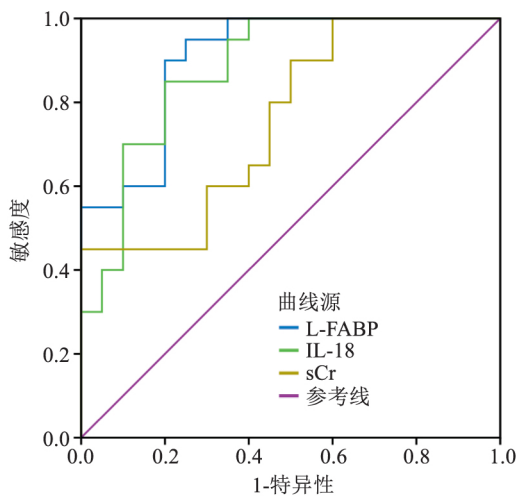


图3 指标 sCr、L-FABP、IL-18 的 ROC 曲线

外伤、器官移植等。当此类患者出现 AKI 时,预示预后不良,死亡率较高^[11]。因此,AKI 早期诊断尤为重要,可有效预防不良事件的发生。目前临床中常用的 AKI 的指标有 sCr 和尿量,随着研究深入发现 sCr 的含量受体内许多因素影响,且 sCr 浓度升高出现临床意义时,对 AKI 已经没有早期诊断的价值^[12]。因此现今临床上将 sCr 一定时间内绝对值升高的程度作为 AKI 诊断依据。本研究中采用 NGAL、IL-18、L-FABP、CysC 和 sCr 5 种生化指标^[13-15]。

NGAL 是 lipocalin 中的一种,最早在激活的中性粒细胞中被发现,具有消炎和抗炎作用。郚忆等^[16]对 NGAL 在 AKI 早期诊断价值进行研究,发现在 AKI 早期诊断中 NGAL 有明确的临床意义。本研究结果显示,观察组和对照组 NGAL 比较差异有

统计学意义($P < 0.05$)。即患者出现 AKI 时 NGAL 的变化有诊断价值。CysC 是体内有核细胞恒定产生的一种蛋白质,其可以透过肾小球,肾小管既不分泌也不产生该物质。梁兴澜等^[17]在研究 CysC 对 AKI 早期诊断价值时发现,AKI 组与对照组在肾损伤早期就产生统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果显示,在 AKI 出现 4 h 后观察组与对照组的 CysC 差异有统计学意义($P < 0.05$)。L-FABP 在近端肾小管上皮中有表达,参与肾小管中游离脂肪酸的代谢。在肾脏出现病变时尿液中 L-FABP 的浓度会急剧上升,这也是其能作为 AKI 早期诊断的原因。黄云芳等^[18]人对 L-FABP 在重症患者 AKI 早期诊断价值进行研究,发现 L-FABP 出现临床意义比 sCr 提前 2 d 出现。本研究结果显示,在 AKI 出现后的 4 h L-FABP 的浓度相较于对照组升高,差异有统计学意义。IL-18 是一种炎症刺激因子,肾脏损伤时 IL-18 的基因表达上调并在尿液中的分泌量增加。本研究中 IL-18 由对照组的 (74.23 ± 58.12) ng/L 增加为 (130.34 ± 77.31) ng/L,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

此外,本研究结果显示 sCr 与 L-FABP、IL-18 具有正相关关系,提示患者待检物中 L-FABP 和 IL-18 浓度升高与 AKI 的发生有关。L-FABP 和 IL-18 是诊断 AKI 的新指标,本研究针对三者的诊断效能通过 ROC 曲线进行分析显示, L-FABP 对 AKI 诊断的敏感度最高, sCr 对 AKI 诊断的特异性最高。将三者的曲线下面积进行计算, L-FABP 的诊断效能最高,其次为 IL-18,最差的是 sCr。可以得出 L-FABP 和 IL-18 作为 AKI 诊断的生化指标有较高临床价值。

综上所述, L-FABP 和 IL-18 作为新的生化指标,在诊断 AKI 时有较高的特异性和敏感度,有非常高的临床价值。但是,本文所采取的样本数量较少,应进行大样本分析以得出更准确的消息。

参考文献

- [1] 杨欣悦, 钱传云. 胱抑素 C 对急性肾损伤早期诊断价值及与临床预后的关系[J]. 中国老年学杂志, 2015, 35(2): 391-3.
- [2] 邹艳清. ICU 患者急性肾损伤的早期诊断标志物初探[J]. 临床合理用药杂志, 2015, 8(3): 7-10.
- [3] 朱军, 朱兴旺. 血清 NGAL 检测在新生儿窒息后急性肾损伤早期诊断中的应用[J]. 中国新生儿科杂志, 2016, 31(3): 195-7.
- [4] 池锐彬, 罗醒政, 邓宇璐, 等. uNAG 联合肌酐预测重症患者急性肾损伤的临床价值[J]. 中国血液净化, 2017, 16(5):

- 303 - 6.
- [5] 周丽霞. 尿胱抑素 C 和白介素 - 18 对危重新生儿急性肾损伤的预测价值[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(18):2907 - 9.
- [6] 郑新明, 高月花, 那宇. 尿中肝型脂肪酸结合蛋白及白细胞介素 18 对急性肾损伤预后预测作用[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2016, 17(9):777 - 80.
- [7] 倪咏梅. sCys-C、uNGAL、uKIM-1 及 uIL-18 检测在重症患者急性肾损伤早期诊断中的价值[J]. 中国医药指南, 2017, 15(20):43 - 4.
- [8] Kellum J A, Sileanu F E, Murugan R, et al. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(9):2231 - 8.
- [9] Andrade-Oliveira V, Amano M T, Correa-Costa M, et al. Gut bacteria products prevent AKI induced by ischemia-reperfusion[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(8):1877 - 88.
- [10] Collino F, Bruno S, Incamato D, et al. AKI recovery induced by mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles carrying micro RNAs[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(10):2349 - 60.
- [11] 李莹, 葛圣林, 张成鑫. NGAL 对心脏瓣膜置换术后急性肾损伤的早期诊断价值[J]. 安徽医科大学学报, 2014, 49(2):233 - 6.
- [12] Goldstein S L. Urinary NGAL to define AKI in asphyxiated infants[J]. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30(7):1047 - 9.
- [13] 史德宝, 吕礼应. 肌酐实验室分析变异对估算肾小球滤过率及慢性肾脏病分期的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2016, 51(7):993 - 7.
- [14] Nikitovic D, Berdiaki A, Galbiati V, et al. Hyaluronan regulates chemical allergen-induced IL-18 production in human keratinocytes[J]. *Toxicol Lett*, 2015, 232(1):89 - 97.
- [15] Okazaki M, Oikawa T, Sugaya T. The biomarker for CKD:urinary L-FABP -from molecular function to clinical significance[J]. *Nippon Yakurigaku Zasshi*, 2015, 146(1):27 - 32.
- [16] 郦忆, 朱铭力, 钱家麒, 等. 尿中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白和肝型脂肪酸结合蛋白对肝移植术后急性肾损伤的早期诊断价值[J]. 中华肾脏病杂志 2010 26(11):818 - 23.
- [17] 梁兴澜, 丘美蓉, 陈勇平. 血清胱抑素 C (CysC) 联合尿微量清蛋白(mALB)对妊娠早期肾损害的诊断价值[J]. 中外医疗, 2016, 35(20):30 - 2.
- [18] 黄云芳, 陈文莉, 方珣. 肝型脂肪酸结合蛋白在重症患者急性肾损伤早期诊断中的意义[J]. 武汉大学学报(医学版), 2011, 32(6):793 - 5.

Diagnostic value of hepatic fatty acid binding protein compared with interleukin 18 in decompensated cirrhosis patients with acute kidney injury

Kang Xiaozheng, Zhao Yong, Le Lei, et al

(Sichuan Academy of Medical Sciences, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610100)

Abstract Objective To investigate the clinical value of hepatic fatty acid binding protein (L-FABP) and interleukin 18 (IL-18) in the diagnosis of acute renal injury in decompensated cirrhosis patients. **Methods** The patients with liver cirrhosis treated were enrolled in the study. Patients who were diagnosed as AKI were enrolled in the observation group ($n=30$), and the age, gender and severity of the disease matched the observation group as the control group ($n=30$). The levels of eutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), IL-18, L-FABP, serum creatinine (sCr) and serum cystatin C (CysC) in two groups were analyzed. The specificity and sensitivity of five biochemical indexes in the diagnosis of AKI was measured by ROC curve. **Results** The levels of NGAL, L-FABP, IL-18, Cys-C and sCr in the observation group were higher in the control group, the difference was statistical significance ($P < 0.05$). The areas under the ROC curve of AKI serological markers sCr, L-FABP and IL-18 were 0.757 (95% CI:0.564 ~ 0.913), 0.905 (95% CI:0.822 ~ 0.985), 0.880 (95% CI:0.723 ~ 0.947). **Conclusion**

Compared with IL-18, L-FABP is of great clinical significance in the diagnosis of decompensated cirrhosis with AKI, worthy of clinical promotion.

Key words acute kidney injury; hepatic fatty acid binding protein; interleukin 18