

论著·临床研究

尿 NGAL、KIM-1 联合检测早期诊断对比剂肾病的价值研究

冯京全¹, 柏明见¹, 高智勇², 赵明英¹

(1. 航天中心医院检验科, 北京 100049; 2. 北京市海淀区医院检验科, 北京 100049)

摘要:目的 探究与分析尿中性粒细胞明胶相关性载脂蛋白(NGAL)与肾损伤分子 1(KIM-1)联合检测在对比剂肾病早期诊断中的价值。方法 应用前瞻性研究方法收集 2017 年于航天中心医院行冠脉介入治疗的 116 例冠心病患者的临床资料, 根据其术后是否发生对比剂肾病, 将其分为非对比剂肾病组(对照组, $n=90$)及对比剂肾病组(观察组, $n=26$)。对比两组各节点血清肌酐、血清尿素氮、尿 NGAL 及 KIM-1 水平变化情况。结果 从术后 2 d 开始, 机体血清肌酐水平显著增加($P<0.05$); 观察组术后 2 d $[(102.43\pm20.31)\mu\text{mol/L}]$ 、术后 3 d $[(107.22\pm25.13)\mu\text{mol/L}]$ 血清肌酐值明显高于对照组术后 2 d $[(92.89\pm16.74)\mu\text{mol/L}]$ 、术后 3 d $[(91.97\pm15.38)\mu\text{mol/L}]$ 血清肌酐值; 观察组从术后 12 h 开始, 机体血清尿素氮水平显著增加($P<0.05$); 观察组术后 12 h、1、2、3 d 血清尿素氮值明显高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$); 观察组术后 4、12 h、术后 1、2 d 的尿 NGAL 值均明显高于对照组; 观察组术后 1 d $[(5.14\pm0.96)\mu\text{g/L}]$ 、术后 2 d $[(5.58\pm1.33)\mu\text{g/L}]$ 的 KIM-1 值均明显高于对照组术后 1 d $[(3.58\pm1.23)\mu\text{g/L}]$ 、术后 2 d $[(3.64\pm1.15)\mu\text{g/L}]$ 的 KIM-1 值, 差异有统计学意义($P<0.05$)。由 Pearson 相关性分析可知, 对比剂肾病术后 4h 的尿 NGAL 值与术后 2d 血清肌酐值呈正相关($r=0.784, P=0.000$); 与术后 1d 血清尿素氮值呈正相关($r=0.811, P=0.000$)。对比剂肾病术后 1d 的尿 KIM-1 水平与术后 2d 血清肌酐值呈正相关($r=0.596, P=0.000$); 与术后 2d 血清尿素氮值呈正相关($r=0.644, P=0.000$)。经 ROC 曲线分析可知, 尿 NGAL 曲线下面积为 0.917(95% 的可信区间为: 0.884~0.951), 灵敏度为 86.74%、特异度为 93.92%; KIM-1 曲线下面积为 0.842(95% 的可信区间为: 0.755~0.901), 灵敏度为 81.16%, 特异度为 83.47%。结论 尿 NGAL 及 KIM-1 是能较早反应肾功能损伤情况的生化标志物, 在对比剂肾病早期诊断中具有肯定的价值意义。

关键词:尿 NGAL; 早期诊断; KIM-1; 对比剂肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.03.024 **中图法分类号:**R446.1

文章编号:1673-4130(2019)03-0355-04 **文献标识码:**A

Value of combined detection of urine NGAL and KIM-1 in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy

FENG Jingquan¹, BO Mingjian¹, GAO Zhiyong², ZHAO Mingying¹

(1. Clinical Laboratory, Space Center Hospital, Beijing 100049, China;

2. Clinical Laboratory, Beijing Haidian Hospital, Beijing 100049, China)

Abstract: Objective To explore and analyze the effect and value of combined detection of urine neutrophil gelatin-associated apolipoprotein (NGAL) and kidney injury molecule 1 (KIM-1) in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy. **Methods** The clinical data of 116 patients with coronary heart disease who received coronary intervention treatment in our hospital in 2017 were collected with forward-looking research methods. The patients were divided into the non-contrast-induced nephropathy group (control group, $n=90$) and the contrast-induced nephropathy group (observation group, $n=26$) according to the occurrence of contrast-induced nephropathy. The levels of serum creatinine, serum urea nitrogen, urine NGAL and KIM-1 were compared at different time points between the two groups. **Results** From 2 days after surgery, the serum creatinine levels were increased significantly ($P<0.05$). The serum creatinine levels at 2 days after surgery $(102.43\pm20.31)\mu\text{mol/L}$ and 3 days after surgery $(107.22\pm25.13)\mu\text{mol/L}$ in the observation group were significantly higher than those in the control group $[(92.89\pm16.74)\mu\text{mol/L}, (91.97\pm15.38)\mu\text{mol/L}]$; The serum urea nitrogen levels in the observation group were increased significantly from 12 h after surgery ($P<0.05$); the serum urea nitrogen levels of the observation group at 12h, 1d, 2d and 3d after surgery were significantly higher than those of the control group ($P<0.05$); The urine NGAL levels at 4 and 12 hour and 1 and 2

作者简介:冯京全,男,主管技师,主要从事临床检验方向研究。

本文引用格式:冯京全,柏明见,高智勇,等.尿 NGAL、KIM-1 联合检测早期诊断对比剂肾病的价值研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(3): 355-358.

days after surgery in the observation group were significantly higher than those in the control group; The KIM-1 levels at 1 day after surgery (5.14 ± 0.96) $\mu\text{g/L}$ and 2 days after surgery (5.58 ± 1.33) $\mu\text{g/L}$ in the observation group were significantly higher than those in the control group [(3.58 ± 1.23) $\mu\text{g/L}$, (3.64 ± 1.15) $\mu\text{g/L}$], and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between urinary NGAL at 4 hours postoperatively and serum creatinine at 2 days postoperatively ($r = 0.784, P = 0.000$), and positively correlated with serum urea nitrogen level at 1 day postoperatively ($r = 0.811, P = 0.000$). The KIM-1 level at 1 day postoperatively was positively correlated with the serum creatinine level at 2 days postoperatively ($r = 0.596, P = 0.000$), and positively correlated with the serum urea nitrogen level at 2 days postoperatively ($r = 0.644, P = 0.000$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of urine NGAL was 0.917 [95% confidence interval (CI): 0.884–0.951], the sensitivity was 86.74%, and the specificity was 93.92%; AUC of KIM-1 was 0.842 (95% CI: 0.755–0.901), the sensitivity was 81.16%, and the specificity was 83.47%. **Conclusion** Urine NGAL and KIM-1 are biochemical markers that can early react to the impairment of renal function, and have positive value in the early diagnosis of contrast-induced nephropathy.

Key words: urine NGAL; early diagnosis; KIM-1; contrast-induced nephropathy

造影剂在临床医学上发展迅速并被广泛应用,但一部分患者,尤其是伴有严重合并症、高龄、体质虚弱者,使用造影剂后,出现对比剂肾病(CIN)的概率要普遍高于其他人^[1]。从广义上而言,CIN通常是指在无其他特殊原因下,血管内使用对比剂(造影剂)后发生的急性肾功能下降^[2]。据相关调查研究显示,在美国等一些发达国家,每年100多万次的造影操作中,CIN的发生率可达15万次^[3]。目前我国对于CIN的临床研究及相关文献普遍较少,但随着近些年来该病发生率的逐渐增加,临床上已开始重视CIN的早期诊断及治疗。本次研究主要探讨尿中性粒细胞明胶相关性载脂蛋白(NGAL)与肾损伤分子1(KIM-1)联合检测在CIN患者中的早期诊断意义,现将所得结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 应用前瞻性研究方法收集2017年度于航天中心医院行冠脉介入治疗的116例冠心病患者的临床资料,根据其术后是否发生CIN,可分为非CIN组(对照组, $n = 90$)及CIN组(观察组, $n = 26$)。其中,观察组中女5例、男21例;年龄为42~82岁;高血压6例、糖尿病2例、高脂血症1例、吸烟11例。对照组中女26例,男64例;年龄为43~80岁;高血压28例、糖尿病13例、高脂血症8例、吸烟36例。本次研究经本院伦理委员会批准后开始实施,所有患者均自愿参与调查研究,已熟知研究内容并签署了知情同意书。两组患者在既往史、性别、平均年龄、基础血清肌酐值、对比剂用量等基本资料方面,差异无统计学意义($P > 0.05$),均具有可比性。见表1。

纳入标准:(1)所有患者有应用造影剂史,在使用造影剂1~2 d内出现皮疹、心悸、少尿、无尿、血压下降、出冷汗等不适表现,严重者甚至可出现过激性休克,同时经尿液、肾小管、肾小球功能检查、B超及核素肾图检查等发现明显异常者,可确诊为CIN;(2)依

从性较高,能够定期完成随访工作。排除标准:恶性肿瘤、严重心肾功能衰竭、急慢性感染、肝硬化、急性心肌梗死、碘过敏、进行血液透析者;言语沟通障碍、年老体弱、神经、精神疾患。

表 1 两组患者临床资料对比($\bar{x} \pm s$)					
组别	n	性别 (男/女)	平均年龄 (岁)	基础血清肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	对比剂用量 (mL)
对照组	90	64/26	59.79 ± 10.82	91.22 ± 18.92	128.63 ± 22.47
观察组	26	21/5	60.03 ± 9.77	87.99 ± 16.87	130.05 ± 21.71
t/χ^2	—	0.961	0.770	0.587	0.967
P	—	0.327	0.257	0.312	0.156

注:—表示无数据

1.2 方法 收集患者的临床资料,包括个人信息、既往史、现病史、术中、术后资料、临床检验结果、各项数据值等。本次研究所用对比剂为上海电气药业有限公司生产的低渗非离子型碘海醇。所有患者分别于术前、术后4、12 h、术后1、2、3 d等几个节点留取中断尿液,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)技术对尿液中的尿NGAL及KIM-1数值进行检测,同时抽取静脉血约5 mL,送至检验科进行血清肌酐的检测。

1.3 观察指标 观察两组术后不同节点血清肌酐、血清尿素氮、尿NGAL及KIM-1值变化情况。

1.4 统计学处理 采用SPSS 20.0软件进行分析,用 $\bar{x} \pm s$ 表示计量资料,用 χ^2 检验计数资料,用t检验比较组间,用Pearson分析变量间关系,用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析尿NGAL及KIM-1诊断CIN的价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者不同节点血清肌酐值对比 与术前相比,对照组术后各节点血清肌酐水平差异无统计学意义($P > 0.05$);观察组术后12 h至术后1 d患者血清肌酐均呈稳定上升趋势发展,差异无统计学意义($P >$

0.05);从术后 2 d 开始,机体血清肌酐水平显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后 2 d、术后 3d 血清肌酐值明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

2.2 两组患者不同节点血清尿素氮对比 与术前相比,对照组术后各节点血清尿素氮水平差异无统计学意义($P>0.05$);观察组从术后 12 h 开始,机体血清尿素氮水平显著增加,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组术后 12 h、1、2、3d 血清尿素氮值明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 3。

表 2 两组患者不同节点血清肌酐值对比($\bar{x}\pm s,\mu\text{mol/L}$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 12 h	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d
对照组	90	91.22±18.92	90.10±19.14	91.53±17.82	92.89±16.74	91.97±15.38
观察组	26	87.99±16.87	89.59±17.38	91.22±16.98	102.43±20.31	107.22±25.13
<i>t</i>	—	0.587	0.129	0.081	2.190	2.939
<i>P</i>	—	0.312	0.898	0.936	0.035	0.006

注:—表示无数据

表 3 两组患者不同节点血清尿素氮对比($\bar{x}\pm s,\text{mmol/L}$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 12 h	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d
对照组	90	7.42±0.89	7.44±0.77	7.45±0.83	7.44±0.98	7.46±0.89
观察组	26	7.40±0.82	7.51±0.79	8.13±0.76	8.87±0.67	10.33±1.13
<i>t</i>	—	0.208	1.172	3.587	3.699	6.871
<i>P</i>	—	0.497	0.047	0.001	0.001	0.000

注:—表示无数据

表 4 两组患者不同节点尿 NGAL 值对比($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 12 h	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d
对照组	90	8.53±0.91	9.42±1.26	9.23±1.11	9.55±1.43	9.38±1.37
观察组	26	8.70±1.14	12.39±1.68	14.53±1.57	14.18±1.26	14.33±1.40
<i>t</i>	—	0.699	8.361	6.587	6.969	7.022
<i>P</i>	—	0.489	0.000	0.000	0.000	0.000

注:—表示无数据

表 5 两组患者不同节点 KIM-1 值对比($\bar{x}\pm s,\mu\text{g/L}$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 12 h	术后 1 d	术后 2 d	术后 3 d
对照组	90	3.41±0.77	3.60±1.25	3.64±1.12	3.58±1.23	3.64±1.15
观察组	26	3.66±0.91	3.58±1.17	3.80±1.29	5.14±0.96	5.58±1.33
<i>t</i>	—	1.275	0.076	0.573	6.824	7.111
<i>P</i>	—	0.211	0.940	0.570	0.000	0.000

注:—表示无数据

2.5 CIN 术后尿 NGAL、KIM-1 值与血清肌酐、血清尿素氮的相关性 由 Pearson 相关性分析可知,CIN 术后 4 h 的尿 NGAL 值与术后 2 d 血清肌酐值呈正相关($r=0.784,P=0.000$);与术后 1 d 血清尿素氮值呈正相关($r=0.811,P=0.000$)。CIN 术后 1 d 的尿 KIM-1 水平与术后 2 d 血清肌酐值呈正相关($r=0.596,P=0.000$);与术后 2 d 血清尿素氮值呈正相关($r=0.644,P=0.000$)。

2.6 尿 NGAL 及 KIM-1 在 CIN 诊断中的灵敏度与

2.3 两组患者不同节点尿 NGAL 值对比 两组患者术前尿 NGAL 值相比,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后 4、12 h、1、2 d 的尿 NGAL 值均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

2.4 两组患者不同节点 KIM-1 值对比 两组术前、术后 4~12 h 的 KIM-1 值比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组术后 1 d、术后 2 d 的 KIM-1 值均明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

特异度 经 ROC 曲线分析可知,尿 NGAL 曲线下面积为 0.917(95%CI:0.884~0.951),灵敏度 86.74%、特异度 93.92%;KIM-1 曲线下面积为 0.842(95%CI:0.755~0.901),灵敏度为 81.16%,特异度为 83.47%。

3 讨 论

CIN 属于急性肾损伤的早期阶段,目前已成为医院获得性肾功能衰竭的主要原因之一,所占比例已达 11.11%^[4]。CIN 的发生和发展多与 3 个因素有关,

包括碘剂等造影剂的直接肾毒性作用、对比剂与血栓导致的肾内血管收缩、肾脏微血管栓塞等,其具体表现为使用对比剂 2~3 d 后,血清肌酐水平上升或较基础血清肌酐值增加,所以临床上常将血清肌酐作为判定肾功能状态的实验室指标,但对于早期肾损伤患者而言,其机体内血清肌酐值变化程度较低,敏感性较差,且受体质量、性别、年龄等影响,极易造成漏诊或误诊现象,因而为加强诊断准确率,提高检测灵敏度,临床上提出了尿 NGAL 与 KIM-1 联合检测方法^[5-6]。

尿 NGAL 属于载脂蛋白中的一种,在人体各器官及组织中处于低表达状态,有转运配体的作用,其相对分子质量小,在出现急性肾损伤时不易分解且表达失衡,被肾小球滤过随尿液大量排出^[7-8]。相关研究证实,在某些肾脏手术后患者的尿液或血液中,可早期检测出尿 NGAL,且当患者应用对比剂 4 h 后,尿 NGAL 值可显著增高,因而该指标可用于判定肾功能损伤程度的有效生化指标^[9]。KIM-1 属于 I 型跨膜糖蛋白,正常状态下其在肾脏组织中同样表达量较少,属于免疫球蛋白基因组,不受尿液理化性质的影响^[10-11]。相关研究表明,KIM-1 在出现缺血或中毒性急性肾损伤时,其含量在肾脏组织中呈过度表达状态,除此之外,该指标还有助于鉴别慢性肾功能不全与急性肾损伤,因而被认为是一种特异度、灵敏度均较高的 CIN 的早期检测指标^[12-13]。由本次研究结果可知,行介入治疗术后患者的尿 NGAL、KIM-1 值与血清肌酐呈正相关,且无论是否为 CIN 患者,其术前尿 NGAL 及 KIM-1 基线水平大致相同,而术后 4 h 开始,CIN 患者的尿 NGAL 水平显著高于非 CIN 患者,术后 1 d 开始,CIN 患者的 KIM-1 水平显著高于非 CIN 患者,差异有统计学意义($P < 0.05$),由此可见,尿 NGAL 与 KIM-1 在急性肾功能损伤早期便可出现显著性改变,具有较高的特异度与灵敏度,同时二者均未受尿液理化性质改变的影响,提示是早期诊断 CIN 的较为稳定的生物学指标^[14]。尿 NGAL 与 KIM-1 联合检测具有显著的应用价值,相对于血清肌酐、血尿素氮等实验室指标,其可靠性强、实用性高,具有极其重要的应用价值^[15]。我国目前对于 CIN 防治的文献及研究资料较少,在今后的临床科研工作中,仍需大量收集信息资料,旨在探寻更为快捷有效的早期诊断方案。

4 结 论

尿 NGAL 及 KIM-1 是能较早反应肾功能损伤情况的生化标志物,具有较高的灵敏度及特异度,二者联合检测在 CIN 早期诊断中具有极其重要的价值意义。

参考文献

[1] 汤志奇,龚婷.对比剂肾病的早期诊断新进展[J].临床肾

脏病杂志,2016,16(5):317-319.

- [2] 汪玉琴,罗长青,王玉梅,等.血清胱抑素 C 评估对比剂肾病的 Meta 分析[J].现代中西医结合杂志,2016,16(10):589-593.
- [3] AN J N, YOO K D, HWANG J H, et al. Circulating tumor necrosis factor receptors 1 and 2 predict contrast-induced nephropathy and progressive renal dysfunction: a prospective cohort study [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2015, 20(8):552-559.
- [4] 郭亭亭,刘芳.对比剂肾病的中西医防治[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(1):49-51.
- [5] GUTIERREZ-ESCOLANO A, SANTACRUZ-VAZQUEZ E, GOMEZ-PEREZ F. Dysregulated microRNAs involved in contrast-induced acute kidney injury in rat and human[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(9):1498-1506.
- [6] 蔡莹,赵威,高炜.对比剂肾病早期诊断生物标志物的研究进展[J].中国介入心脏病学杂志,2016,24(6):343-346.
- [7] YOUSEFICHAJAN P, SALEHI B, RAFIEI M, et al. The correlation between attention deficit hyperactivity disorder and steroid-dependent nephrotic syndrome[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2015, 26(6):1205-1209.
- [8] 苗文清,王宇,杨俊,等.冠心病介入诊疗术后 NGAL 对造影剂肾病预测价值的相关性[J].昆明医科大学学报,2017,38(12):102-106.
- [9] CUZZONI E, DE IUDICIBUS S, FRANCA R, et al. Glucocorticoid pharmacogenetics in pediatric idiopathic nephrotic syndrome[J]. *Pharmacogenomics*, 2015, 16(14):1631-1648.
- [10] 唐荣,敖翔,钟永,等.尿 L-FABP 与尿 NGAL 联合应用在儿童心脏病术后急性肾损伤早期诊断中的价值[J].中国当代儿科杂志,2017,19(7):770-775.
- [11] FUJITA D, TAKAHASHI M, DOI K, et al. Response of urinary livertype fatty acid-binding protein to contrast media administration has a potential to predict one-year renal outcome in patients with ischemic heart diseases[J]. *Heart Vessels*, 2015, 30(3):296-303.
- [12] 何彩云,周少雄,沈永坚,等.尿 mALB、RBP、CysC 及其联合检测在 II 型糖尿病肾病早期诊断中的临床意义[J].国际检验医学杂志,2017,38(6):786-787.
- [13] KUNAK C S, UGAN R A, CADIRCI E, et al. Nephroprotective potential of carnitine against glycerol and contrast-induced kidney injury in rats through modulation of oxidative stress, proinflammatory cytokines, and apoptosis[J]. *British Journal of Radiology*, 2016, 89(158):20140724.
- [14] 吴妍,李宁,曹雷.尿液 NGAL 与 KIM-1 检测对高胆红素血症新生儿早期肾损伤诊断价值的研究[J].标记免疫分析与临床,2016,23(03):271-274.
- [15] 赵玉军.原发性高血压患者尿 NGAL 水平检测对肾功能损害的早期诊断价值[J].山东医药,2017,57(17):69.

(收稿日期:2018-08-12 修回日期:2018-10-23)