

## IL-8 和 NGAL 在儿童早期尿路感染诊断中的价值探讨\*

余 抒<sup>1,3</sup>, 刘跃平<sup>2,3</sup>, 府伟灵<sup>3△</sup>

(1. 军事口腔医学国家重点实验室/口腔疾病国家临床医学研究中心/陕西省口腔疾病临床医学研究中心, 第四军医大学口腔医院检验科, 陕西西安 710032; 2. 中国人民解放军联勤保障部队第 911 医院检验科, 湖北襄阳 441000; 3. 陆军军医大学第一附属医院检验科, 重庆 400038)

**摘要:**目的 探讨尿液中白细胞介素-8(IL-8)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的水平变化与尿路感染及早期肾脏损伤的关系。**方法** 一共将 6 周岁以下儿童 120 例纳入研究, 其中确诊为尿路感染的患儿 80 例作为尿路感染组, 包括 40 例初次确诊和 40 例治疗后复发的尿路感染患者, 40 例未发生急慢性尿路感染的健康儿童。采用发光免疫分析仪分别检测入组儿童尿液标本中 IL-8 和 NAGL 的浓度, 分析两者在不同临床分组中的表达变化, 对结果进行统计学分析。**结果** 与对照组比较, NAGL、IL-8 在尿路感染组中均显著升高( $P < 0.05$ ), 并且初次诊断组的水平明显高于复发组( $P < 0.05$ ); 同时, 伴有合并症的尿路感染患儿 NAGL 水平显著高于单纯尿路感染的患儿( $P < 0.05$ )。**结论** IL-8 可作为尿路感染的早期诊断候选指标, NAGL 可作为尿路感染伴早期肾脏损伤的特征性指标, 为快速诊断儿童尿路感染提供实验依据, 并用于开发快速、简单、低成本的儿童尿路感染诊断方法和临床监测方法。

**关键词:** 尿路感染; 白细胞介素-8; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 早期肾损伤; 快速诊断

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2019.18.004

中图法分类号: R446.12; R446.61; R319

文章编号: 1673-4130(2019)18-2191-04

文献标识码: A

## The value of IL-8 and NGAL in the diagnosis of early urinary tract infection in children\*

YU Shu<sup>1,3</sup>, LIU Yueping<sup>2,3</sup>, FU Weiling<sup>3△</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Stomatological Hospital Affiliated to the Fourth Military Medical University, State Key Laboratory of Military Stomatology/National Center for Clinical Medicine of Stomatological Diseases/Shaanxi Center for Clinical Medicine of Stomatological Diseases, Xi'an, Shaanxi 710032, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the 911 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Xiangyang, Hubei 441000, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the First Hospital Affiliated to Army Medical University, Chongqing 400038, China)

**Abstract: Objective** To explore the diagnostic values of urine IL-8 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NAGL) in urinary tract infection (UTI) and to provide evidence for kidney damage in the early stage. **Methods** A total of 120 cases of children under 6 years of age from the pediatric outpatient department were enrolled in this study, 80 children of which were confirmatory diagnosed with urinary tract infection including 40 initially diagnosed and 40 recurrence cases, and 40 healthy children without acute or chronic urinary tract infection. The concentration of urine IL-8 and NGAL among different groups were detected by using chemical immunofluorescent. All of the data were statistically analyzed. **Results** The concentrations of IL-8 in the initial diagnosing group were higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The expression of NAGL was significantly different between initial diagnosing groups and the control group ( $P < 0.05$ ), meanwhile, the concentration of NAGL in UTI complication group was higher than those with simple UTI but no complications ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** IL-8 can be used as a candidate marker for early diagnosis of urinary tract infection, and NAGL can be used as a characteristic marker for urinary tract infection with early renal injury. In order to provide experimental basis for rapid diagnosis of urinary tract infections in children, it is helpful to de-

\* 基金项目: 国家自然科学基金(81702096); 陕西省重点研发计划(2018SF-128)。

作者简介: 余抒, 女, 主管技师, 主要从事疾病快速检验诊断的相关研究。△ 通信作者, E-mail: weiling\_fu@163.com。

本文引用格式: 余抒, 刘跃平, 府伟灵. IL-8 和 NGAL 在儿童早期尿路感染诊断中的价值探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(18): 2191-

velop rapid, simple and low-cost methods for diagnosis and clinical monitoring of urinary tract infections in children.

**Key words:** urinary tract infection; IL-8; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; early kidney injury; diagnose

尿路感染是儿童常见的感染性疾病,临床尿路感染分为上尿路感染和下尿路感染,儿童多为上尿路感染。儿童尿路感染临床症状不明显且患儿不懂得表达,时常出现漏诊或误诊,确诊需要借助细菌培养、影像学检查等手段,然而存在检测耗时长、儿童配合度差等因素,容易错过最佳治疗期。如尿路感染不能有效控制,常继发膀胱输尿管反流,反复感染可形成肾脏瘢痕、肾脏功能损伤,严重者导致肾衰竭并危及生命。因此,对疾病的早期诊断是确保有效治疗并且改善预后的关键。据文献报道,人白细胞介素-8 (IL-8) 作为早期分泌的炎症因子,在脓毒症、尿路感染、膀胱癌患者的血液和尿液中呈高水平,可作为儿童尿路感染早期筛查指标<sup>[1-3]</sup>。而中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)作为肾脏损伤机制中的重要保护性因子,与肾脏损伤的严重程度密切相关<sup>[4-5]</sup>。因此,本研究分别对儿童尿液中的 IL-8 和 NAGL 水平进行了检测,分析了两者在早期尿路感染以及肾损伤中的水平变化,旨在为儿童尿路感染的早期诊断及伴随尿路感染的早期肾损伤的判断提供参考。

## 1 材料与方法

**1.1 一般资料** 将 2018 年 7 月至 2018 年 12 月于西部某三甲医院门诊就诊的 6 周岁以下儿童共 120 例纳入研究。根据临床诊断分为 3 组,初次诊断组:初次诊断为尿路感染且未实施临床治疗的患儿 40 例;复发组:为既往尿路感染实施治疗后复发的患儿 40 例;对照组:未发生急慢性感染的儿童 40 例。为了进一步研究 NGAL 在肾损伤患儿中的水平变化,将尿路感染患儿分为合并症组:尿路感染且有合并症的患儿 38 例,以及单纯感染组:单纯性尿路感染患儿 42 例。纳入本研究的儿童均无其他传染性疾病,并且患儿和家属均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 标本采集** 按照婴幼儿尿液采集操作规范,采用无致热源及内毒素的尿液收集袋收集中段晨尿 5 mL,收集后室温下立即送检。

**1.2.2 儿童尿路感染诊断标准** (1)清洁中段尿培养菌落计数  $>1.0 \times 10^5$  CFU/mL。(2)离心尿沉渣:白细胞  $>5$  个/HPF,或有明确尿路刺激症状。具备这两条可确诊,如无第二条者应再做菌落计数,如仍  $>1.0 \times 10^5$  CFU/mL 可确诊。(3)离心尿沉渣涂片革兰染色查找细菌,细菌  $>1$  个/HPF。(4)尿培养菌落计数在  $10^4 \sim 10^5$ /mL 之间可疑者,应再次复查。其中前两条为必要条件,满足前两条即可确诊。本研究的合并症包括以下几类疾病:膀胱输尿管反流、肾盂肾

炎、尿路梗阻。

**1.2.3 样本检测** 快速测定 IL-8 和 NGAL 的免疫层析检测卡均由北京安吉泰生物技术有限公司提供,所采用 IL-8 胶体金检测卡检测范围为  $0 \sim 140$  ng/mL,NGAL 胶体金检测卡检测范围为  $0 \sim 100$  ng/mL,用于本实验的尿路感染筛查。将收集的尿液样本离心,2 000 r/min 离心 5 min,用移液枪吸取 80  $\mu$ L 尿液上清加入检测卡样孔中,室温静置 15 min 后,将检测卡放入发光免疫分析仪(Mokosensor-A300 型)中,对 IL-8 和 NGAL 分别进行定量检测。

**1.5 统计学处理** 研究数据采用 SPSS 13.0 软件统计,首先通过 Kolmogorov-Smirnov、Shapiro-Wilk 检验和方差齐性检验对样本资料进行正态分布分析。对于满足正态分布的计量资料,组间比较采用方差分析;而不满足正态分布的计量资料,组间比较采用非参数分析 Mann-Whitney U 检验。剔除无统计学意义的自变量, $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 临床信息比较分析** 根据临床数据进行分析,见表 1。12 月龄前女童尿路感染所占比例高于男童,36 月龄后低于男童( $P < 0.05$ )。从患病趋势观察,随着月龄增加患儿数量逐渐减少, $\leq 36$  月龄的患儿占比 62.5%(50/80),36 月龄后仅为 37.5%(30/80)。对合并泌尿系统疾病的患儿进行分段月龄统计,3 组间差异有统计学意义( $P = 0.015 < 0.05$ ),1 岁以下患儿合并泌尿系统疾病的平均月龄为  $(9.38 \pm 1.633)$  月,其中膀胱输尿管反流 9 例;1~3 岁有合并症患儿的平均月龄为  $(21.64 \pm 6.848)$  月,合并肾盂肾炎 12 例;3 岁以上患儿出现合并症的平均月龄为  $(41.12 \pm 7.19)$  月,合并膀胱输尿管反流 6 例。

**2.2 实验室检测指标结果比较** 初次诊断组、复发组以及对照组,各组间临床指标水平比较见表 2。白细胞、红细胞、鳞状上皮以及细菌的数量均与尿路感染相关,其中白细胞和红细胞水平:初次诊断组均高于复发组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );而鳞状上皮细胞数量:复发组高于初次诊断组( $P < 0.05$ ),分析可能与感染后复发有关;细菌数量作为尿路感染诊断的重要依据,复发组明显高于初次诊断组,可能与反复感染出现细菌耐药有关。与对照组比较,NGAL 在初次诊断组、复发组中的水平明显升高( $P < 0.05$ )。

**2.3 IL-8 与 NGAL 在尿路感染中的表达变化** 通过 Mann-Whitney U 检验分析得出:初次诊断组 IL-8 水平显著高于对照组( $P = 0.007 < 0.05$ );同时复发组 IL-8 水平也高于对照组( $P = 0.0015 < 0.05$ ),说明

IL-8 是可以提示初次以及复发性尿路感染的重要指标,见图 1A。尿液 NAGL 在初次诊断组、复发组中均呈现高水平,且与对照组比较差异有统计学意义( $P$

分别为 0.008、0.005,均 $<0.05$ ),说明 NAGL 在尿路感染的不同阶段均具有指示性作用,见图 1B。

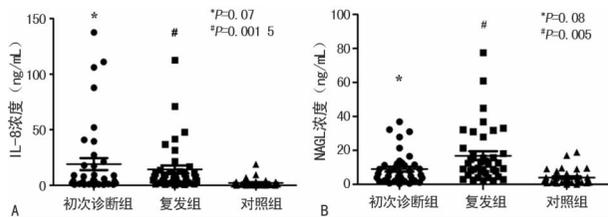
表 1 尿路感染组和对照组临床信息对比分析

项目	n	0~12月龄	12~36月龄	>36月龄	P
初次诊断[n(%)]	40	13(32.5)	11(27.5)	16(40.0)	0.676
复发[n(%)]	40	10(25.0)	16(40.0)	14(35.0)	0.589
对照[n(%)]	40	12(30.0)	13(32.5)	15(37.5)	0.636
尿路感染患儿[n(%)]	80	23(28.8)	27(33.8)	30(37.5)	
男 $\Delta$	36	8(34.8)	11(40.7)	17(56.7)	0.034
女 $\Delta$	44	15(65.2)*	16(59.3)	13(43.3)*	0.289
合并症患儿[n(%)]	38	13(34.2)	17(44.7)	8(21.1)	
合并症患儿月龄( $\bar{x}\pm s$ )	38	9.38 $\pm$ 1.633	21.64 $\pm$ 6.848	41.12 $\pm$ 7.19	0.015

注:与男童比较,\* $P<0.05$ ; $\Delta$ 以同月龄段的尿路感染患儿总数为分母计算男、女比例

表 2 各组检测指标水平的分析( $\bar{x}\pm s$ )

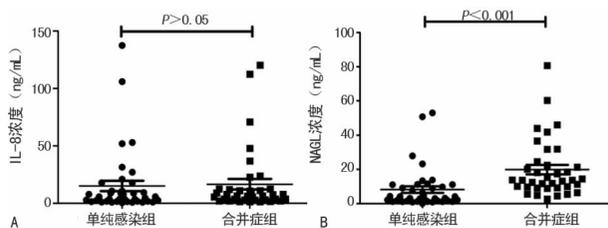
检测指标	n	白细胞 (/ $\mu$ L)	红细胞 (/ $\mu$ L)	鳞状上皮细胞 (/ $\mu$ L)	细菌 ( $10^5$ CFU/mL)	IL-8 (ng/mL)	NGAL (ng/mL)
初次诊断组	40	1 250.64 $\pm$ 356.53	2 509 $\pm$ 884.3	33.79 $\pm$ 21.36	7.88 $\pm$ 4.32	19.38 $\pm$ 8.43	8.63 $\pm$ 3.47
复发组	40	791.23 $\pm$ 129.05	843.10 $\pm$ 737.52	56.72 $\pm$ 40.14	25.13 $\pm$ 8.64	14.96 $\pm$ 9.36	18.39 $\pm$ 7.55
对照组	40	7.41 $\pm$ 3.09	1.23 $\pm$ 0.62	3.09 $\pm$ 2.23	0	2.28 $\pm$ 1.32	4.08 $\pm$ 2.93
P		$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	$<0.001$	0.027



注:A为三组中 IL-8 的水平;B为三组中 NAGL 的水平;P 为与对照组比较

图 1 IL-8 和 NAGL 在尿路感染中的水平变化

2.4 IL-8 和 NGAL 在尿路感染合并症中的变化  
为进一步证实 IL-8 和 NAGL 在尿路感染合并症中的指示作用,分析两者在合并症组和单纯感染组的水平变化。合并症组和单纯感染组的 IL-8 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见图 2A;然而,NAGL 在合并症组的水平显著高于单纯感染组( $P<0.001$ ),提示 NAGL 水平升高,尿路感染存在合并症风险,见图 2B。



注:A为两组中 IL-8 的水平及比较;B为两组中 NAGL 的水平及比较

图 2 IL-8 和 NAGL 在两组中的水平及比较

### 3 讨论

研究表明,儿童尿路感染的发病率与年龄、性别

有关,0~36 月龄的婴幼儿患病率高于 36 月龄以上患儿,月龄 $<12$  月的患儿占 28.8%,月龄 12~36 的患儿占 33.8%,分析可能与月龄小的患儿泌尿系统生理解剖结构及免疫系统尚处于发育阶段有关。也有研究表明,年龄小于 1.2 岁为尿路感染患儿合并膀胱输尿管反流的高危因素<sup>[6-7]</sup>,本研究中 12 月龄以下出现膀胱输尿管反流的患儿占合并症患儿的 34.2%,36 月龄以上患儿占比为 21.1%;同时,研究显示患儿月龄越小合并症预后越差,出现肾脏损伤以及肾瘢痕概率越高。本研究采用操作简便的 IL-8 和 NGAL 的免疫层析检测卡,可以快速提示尿路感染以及出现合并症的可能,有望为临床诊断和治疗争取时间,减轻患儿痛苦以及降低肾脏损伤的发生风险,因此早期、快速明确诊断尤为重要。

IL-8 是细菌感染时炎症反应的重要介质,参与早期炎症的免疫应答<sup>[1-2,8]</sup>。IL-8 用于尿路感染的诊断研究在上世纪 90 年代就有报道<sup>[9]</sup>,鲜有用于儿童尿路感染检测的相关研究,其中重要的论点是:成人 IL-8 的表达在上尿路感染时显著升高,下尿路感染时变化不明显。儿童尿路感染多为上尿路感染,在本研究中 IL-8 在初诊以及复发性尿路感染中均呈现明显的高表达,也进一步证实了 IL-8 升高可作为提示儿童尿路感染的重要指标。研究证实 NAGL 参与胚胎期肾脏发育,对出现损伤的组织具有保护和修复功能;同时,尿中 NAGL 主要源于肾小管,由上皮细胞溶酶体释放,如尿中出现 NAGL 说明肾小管特别是近曲小管受损。因此,NAGL 是直接反映肾小管实质早期损伤的可靠指标,对肾脏损伤的早期诊断有较大价

值<sup>[5]</sup>。NAGL 不仅在多种肾实质疾病中有不同程度升高,其升高程度也常与病变活动度密切相关<sup>[10-11]</sup>。文献报道,尿 NAGL 升高对早期糖尿病肾损伤及亚临床肝肾综合征具有较好的临床诊断价值,以 12.3 U/L 为临界点时,NAGL 诊断上尿路感染的敏感度为 80.0%,特异度为 88.9%<sup>[12]</sup>。本研究中 NAGL 在尿路感染以及尿路感染合并症中明显升高,说明 NAGL 既可以作为尿路感染的指示性标志物也可以作为肾脏损伤早期诊断的候选标志物。如表现为蛋白 IL-8 和 NAGL 同时升高则提示尿路感染合并肾脏损伤的可能。儿童早期肾脏损伤的表现为膀胱输尿管反流、尿道梗阻、肾盂肾炎。以往的研究报道,IL-8 在婴幼儿急性尿路感染中明显升高,其中年龄越小升高越明显<sup>[3,13]</sup>。通过分析蛋白 IL-8、NAGL 与儿童尿路感染的相关性,结果发现尿 IL-8、NAGL 的浓度与白细胞、年龄、鳞状上皮呈显著正相关,提示两者参与尿路感染的炎症反应,可以作为早期发现尿路感染的重要证据。

尿液培养作为尿路感染的主要诊断手段,耗时较长。合并症早期确诊更需要借助影像学检查,费用较高,存在检测局限。尿路感染患儿从出现症状到确诊的可历时数小时至数年,说明对儿童尿路感染的监测是有必要的。临床资料显示,婴幼儿尿路感染多为无症状型,并且确诊的尿路感染患儿有合并症者占比较高,因为临床诊断程序复杂,细菌培养时间过长且容易出现假阳性影响结果判定<sup>[14]</sup>。如果采用胶体金检测条进行快速监测可以在尿路感染出现的早期阶段掌握病情,及时采取治疗措施,将有效缩短诊疗过程,减少患儿痛苦,避免并发症的发生。在婴幼儿尿路感染的诊断性研究中,有关于 IL-8、NGAL 与早期尿路感染的相关性报道甚少。因此,本研究通过对 IL-8 和 NGAL 同时进行检测,并且探讨了两者在尿路感染发生以及合并症出现时的表达变化,有助于帮助临床快速筛查尿路感染患儿,为及时诊断、治疗儿童尿路感染提供简便、快捷、准确的实验依据,减少或避免尿路感染迁延不愈、肾脏瘢痕结局的发生。

#### 4 结 论

儿童尿路感染作为儿童常见易忽视性疾病,早期发现、早期治疗是康复的关键。IL-8 可以作为儿童尿路感染早期诊断的候选指标,NAGL 亦可作为早期肾脏损伤的特征性指标。两者结合提供了一种儿童尿路感染临床监测的新思路,为快速诊断儿童尿路感染提供了参考依据。

#### 参考文献

[1] TRAMMA D, HATZISTYLIANOU M, GERASIMOU G, et al. Interleukin-6 and interleukin-8 levels in the urine

of children with renal scarring [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27(9):1525-1530.

- [2] SHEU J N, CHEN S M, MENG M H, et al. The role of serum and urine interleukin-8 on acute pyelonephritis and subsequent renal scarring in children [J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2009, 28(10):885-890.
- [3] KRZEMIEN G, SZMIGIELSKA A, TURCZYN A, et al. Urine interleukin-6, interleukin-8 and transforming growth factor beta1 in infants with urinary tract infection and asymptomatic bacteriuria [J]. *Cent Eur J Immunol*, 2016, 41(3):260-267.
- [4] MORI K, LEE H T, RAPOPORT D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(3):610-621.
- [5] HAASE-FIELITZ A, HAASE M, DEVARAJAN P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a biomarker of acute kidney injury: a critical evaluation of current status [J]. *Ann Clin Biochem*, 2014, 51(Pt 3):335-351.
- [6] GOKCE I, ALPAY H, BIYIKLI N, et al. Urinary levels of interleukin-6 and interleukin-8 in patients with vesicoureteral reflux and renal parenchymal scar [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(5):905-912.
- [7] OKAWADA M, ESPOSITO C, ESCOLINO M, et al. Treatment of vesico-ureteral reflux in infants and children using endoscopic approaches [J]. *Transl Pediatr*, 2016, 5(4):282-290.
- [8] BITSORI M, KARATZI M, DIMITRIOU H, et al. Urine IL-8 concentrations in infectious and non-infectious urinary tract conditions [J]. *Pediatr Nephrol*, 2011, 26(11):2003-2007.
- [9] 封其华, 曹斌, 李晓忠, 等. 尿路感染患儿血、尿 IL-8 变化及其意义 [J]. *苏州医学院学报*, 1998, 18(7):667-668.
- [10] MARQUES F Z, PRESTES P R, BYARS S G, et al. Experimental and human evidence for lipocalin-2 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL]) in the development of cardiac hypertrophy and heart failure [J]. *J Am Heart Assoc*, 2017, 6(6):e005971.
- [11] CANDIDO S, MAESTRO R, POLESEL J, et al. Roles of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in human cancer [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(6):1576-1593.
- [12] HASEGAWA M, ISHII J, KITAGAWA F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016:8761475.
- [13] MOHKAM M, KARIMI A, KARIMI H, et al. Urinary interleukin-8 in acute pyelonephritis of children a before-after study [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2008, 2(4):193-196.
- [14] 杨皎莹, 张天铭. 婴幼儿尿路感染病原菌分布情况分析 [J]. *中国当代医药*, 2013, 20(34):191-192.