

## 血清 Cys C, NGAL 及尿 IL-18 对 ICU 儿童急性肾损伤的早期诊断价值\*

白香妮<sup>1</sup>, 张 英<sup>2</sup> (1. 西电集团医院检验科, 西安 710077;  
2. 西电集团医院西开分院检验科, 西安 710077)

**摘要:**目的 探讨血清胱抑素 C(Cys C)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及尿白细胞介素-18(IL-18)对 ICU 重症儿童急性肾损伤(AKI)的早期诊断价值。方法 选取 2015 年 6 月~2017 年 2 月入住西电集团医院 ICU 的重症患儿 114 例作为研究对象,根据患儿是否继发 AKI,将其分为 AKI 组(64 例)和非 AKI 组(50 例),同时从同期健康体检者中选取 50 例作为对照组。检测各组受试者血肌酐(Scr)、尿素(BUN)、血清 Cys C、NGAL 及 IL-18 水平;采用 Pearson 分析法分析 AKI 组患儿各指标间相互关系;通过 AKI 患儿工作特征曲线(ROC)分析血清 Cys C、NGAL 及尿 IL-18 在 AKI 诊断中的价值。结果 AKI 组患儿 Scr、BUN、血清 Cys C、NGAL 及尿 IL-18 水平均明显高于非 AKI 组和对照组,差异均具有统计学意义( $t=3.137\sim28.642$ ,  $t_1=7.653\sim33.672$ , 均  $P<0.05$ );血清 Cys C、NGAL 水平与 Scr 水平呈正相关( $\text{Beta}=0.273, 0.514$ , 均  $P<0.05$ ),尿 IL-18 水平与血清清蛋白(Alb)呈负相关( $\text{Beta}=-0.342, P<0.05$ );血清 Cys C、NGAL 及尿 IL-18 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.872(95% CI:0.831~0.936), 0.823(95% CI:0.641~0.925)和 0.714(95% CI:0.598~0.833)。结论 血清 Cys C 及 NGAL 水平升高早于 Scr,可作为 ICU 重症儿童 AKI 早期临床诊断的可靠指标。

**关键词:**急性肾损伤;血清胱抑素 C;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;白介素-18

**中图分类号:**R692;R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2017)05-104-04

**doi:**10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.028

## Early Diagnostic Value of the Detection of Serum Cys C, NGAL and Urinary IL-18 for Acute Kidney Injury in Pediatric Intensive Care Units

BAI Xiang-ni<sup>1</sup>, ZHANG Ying<sup>2</sup>

(1. Department of Clinical Laboratory, Xidian Group Hospital, Xi'an 710077, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Xikai Branch of Xidian Group Hospital, Xi'an 710077, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the diagnosis value of serum cystatin C (Cys C), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and urinary interleukin-18 (IL-18) levels in critically cases from pediatric Intensive Care Units (ICU). **Methods** 114 cases from June 2015 to January 2017 in Xidian Group Hospital were enrolled in the study. According to whether cases secondary to AKI, they were divided into AKI group (64 cases) and non-AKI group (50 cases). At same time 50 healthy cases were selected as the control group. The Serum creatinine (Scr), urinary nitrogen (BUN), Cys C, NGAL and urinary IL-18 levels were measured in each subject. The relationship between the indexes of AKI group was analyzed by Pearson analysis. The value of serum Cys C, NGAL and urinary IL-18 in the diagnosis of AKI was analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Serum Cys C, NGAL and urinary IL-18 levels of the AKI group were higher than that of the non-AKI group and the control group, the difference had statistical significance ( $t=3.137\sim28.642$ ,  $t_1=7.653\sim33.672$ , all  $P<0.05$ ). The levels of serum Cys C and NGAL were positively correlated with Scr levels ( $\text{Beta}=0.273, 0.514$ , all  $P<0.05$ ). The urinary IL-18 levels were negatively correlated with serum albumin (Alb) ( $\text{Beta}=-0.342, P<0.05$ ). The area under the ROC curve (AUC) of serum Cys C, NGAL and urinary IL-18 was 0.872 (95% CI:0.831~0.936), 0.823 (95% CI:0.641~0.925) and 0.714 (95% CI:0.598~0.833). **Conclusion** The levels of serum Cys C and NGAL were elevated earlier than Scr, and it can be used as reliable indicators of early diagnosis of early cases AKI in ICU.

**Keywords:** acute kidney injury; cystatin C; neutrophil gelatinase-associated lipid transport protein; interleukin-18

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种发病率及死亡率均较高的临床常见急重症,其在住院儿童中发生率为 9%~64%<sup>[1]</sup>。AKI 发病早期,患者血肌酐(Scr)变化小,肾脏为维持电解质平衡,及时排泄代谢产物而逐渐受损。目前因缺乏有效

早期诊断指标,导致 AKI 不能及早识别、及时干预,从而延误患者治疗时机。血清胱抑素 C(Cys C)可被肾小球自由过滤,且能被肾脏近端小管完全分解代谢,是肾小球滤过率(GFR)的理想标记物。最新研究指出,Cys C 可用于 AKI 患儿早期

\* 作者简介:白香妮(1976—),女,大专,主管检验师,主要研究方向:医学检验,E-mail:baixiangni123@163。

通讯作者:张 英。

诊断<sup>[2]</sup>。白细胞介素-18(IL-18)是一种由近端小管分泌的前炎症因子,AKI发生后,患者尿液中很快可检测到该指标<sup>[3]</sup>。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是目前临床诊断中最具有前景的标志物之一,研究表明,血清和尿液中 NGAL 是 AKI 早期诊断的良好指标<sup>[4]</sup>。但有关血清 Cys C,NGAL 及尿 IL-18 在 ICU 儿童患者 AKI 诊断中的应用较少。本研究通过检测 AKI 患儿血清 Cys C,NGAL 及尿 IL-18 含量,确定其在 AKI 早期诊断中的应用价值,现将结果报告如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2015 年 6 月~2017 年 2 月间西电集团医院 ICU 表现出 AKI 相关迹象的重症患儿 114 例。其中符合儿童 AKI 诊断标准(Scr 水平在 48 h 内升高到  $26.5 \mu\text{mol/L}$  以上,或较原水平上升 50% 以上,和(或)尿量持续 6 h 小于  $0.5 \text{ ml/kg} \cdot \text{h}$ )者 64 例(AKI 组)<sup>[4]</sup>;男性 28 例,女性 36 例,年龄  $0.50 \sim 14(8.76 \pm 2.13)$  岁。其余 50 例为非 AKI 患儿(非 AKI 组);男性 19 例,女性 31 例,年龄  $0.45 \sim 14(8.43 \pm 2.06)$  岁。另外采用随机抽签法从同期健康体检儿中抽取 50 例作为对照组;男性 21 例,女性 29 例,年龄  $0.52 \sim 14(8.41 \pm 1.98)$  岁。三组受检者在性别、年龄间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。纳入标准:以患儿转出 ICU、或开始肾脏移植治疗、或死亡为观察终点。排除标准:确诊为慢性肾病者、糖尿病或营养不良者。患儿家属或监护人均愿意参与此研究,且自愿签署知

情协议书。

1.2 试剂与仪器 罗氏 COBAS INTEGRA 800 全自动生化分析仪(瑞士罗氏);IL-18 试剂盒由上海基免实业有限公司提供;NGAL 试剂盒南京诺尔曼生物技术有限公司提供。

## 1.3 检测方法

1.3.1 样本采集:所有受试者均于清晨空腹抽取 5 ml 静脉血,留取 3 ml 尿液,3 000 r/min 离心 10 min,分离血清及尿液上清, $-20^{\circ}\text{C}$  保存待用。

1.3.2 检测方法:Scr,Cys C 及 BUN 采用全自动生化分析仪进行检测。NGAL 选择胶乳增强免疫比浊法进行检测;IL-18 采用酶联免疫吸附法测定。NGAL 及 IL-18 测定均严格按照试剂盒使用说明书进行操作。

1.4 统计学分析 选择 SPSS17.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用均值 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组数据间比较行独立样本  $t$  检验;用 Pearson 进行指标间相关性分析;ROC 曲线评价 Cys C,NGAL 及 IL-18 曲线下面积(AUC)。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 三组受试者各检测指标水平结果 见表 1。AKI 组患儿 Scr,BUN,血清 Cys C,血清 NGAL 及尿 IL-18 水平较非 AKI 组及健康对照组均明显上升,差异均具有统计学意义( $t = 3.137 \sim 28.642$ ,  $t_1 = 7.563 \sim 33.672$ ,  $P < 0.05$ )。

2.2 AKI 组患儿检测指标相关性分析 见表 2。

表 1 三组受试者各检测指标水平对比( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	对照组	非 AKI 组	AKI 组	$t$	$P$	$t_1$	$P_1$
Scr( $\mu\text{mol/L}$ )	$55.39 \pm 5.77$	$72.10 \pm 7.43$	$107.51 \pm 11.38$	6.782	$< 0.001$	21.783	$< 0.001$
BUN( $\text{mmol/L}$ )	$5.85 \pm 0.61$	$18.57 \pm 1.98$	$25.62 \pm 2.69$	10.821	$< 0.001$	7.826	$< 0.001$
Cys-C( $\text{mg/L}$ )	$1.67 \pm 0.21$	$1.93 \pm 0.25$	$2.96 \pm 0.33$	3.137	0.023	7.563	$< 0.001$
NGAL( $\mu\text{g/L}$ )	$67.49 \pm 20.17$	$89.61 \pm 34.55$	$185.11 \pm 63.59$	28.642	$< 0.001$	17.691	$< 0.001$
IL-18( $\text{ng/L}$ )	$30.12 \pm 6.87$	$87.43 \pm 23.69$	$175.68 \pm 42.91$	24.525	$< 0.001$	33.672	$< 0.001$

注: $t, P$  表示非 AKI 组与对照组相比; $t_1, P_1$  表示 AKI 组与非 AKI 组相比。

表 2 AKI 组患儿检测指标相关性分析

指标	Cys-C( $\text{mg/L}$ )		NGAL( $\mu\text{g/L}$ )		IL-18( $\text{ng/L}$ )	
	Beta	$P$	Beta	$P$	Beta	$P$
Scr	0.273	0.000	0.514	0.000	-	-
BUN	0.152	0.198	0.144	0.121	-	-
Alb	-	-	-0.092	0.523	-0.342	0.000

血清 Cys-C 及 NGAL 水平与 Scr 水平呈正相关( $\text{Beta} = 0.273, 0.514, P < 0.05$ ),尿 IL-18 水平与血清清蛋白(Alb)呈负相关( $\text{Beta} = 0.342, P <$

$0.05$ )。

2.3 AKI 组患儿血清 Cys-C,NGAL 及尿 IL-18 的 AUC 分析 见表 3。

表 3 血清 Cys-C,NGAL 及尿 IL-18 在重症儿童 AKI 的 AUC 分析

项 目	AUC(95%CI)	敏感度(%)	特异度(%)
Cys C( $\text{mg/L}$ )	0.872(0.831~0.936)	90.65	88.05
NGAL( $\mu\text{g/L}$ )	0.823(0.641~0.925)	85.32	91.43
IL-18( $\text{ng/L}$ )	0.714(0.598~0.833)	68.16	65.73

三项检测指标 AUC 均较高(0.714~0.872),其中血清 Cys C 对 AKI 的 AUC 最优(0.872,95% CI:0.831~0.936),灵敏度最高 90.65%,特异度为 88.05%。

3 讨论 多项研究表明,AKI 是导致住院患者死亡的重要因素<sup>[5]</sup>,而敏感、经济、快捷诊断 AKI 是治疗关键。肾小球滤过率(GFR)可作为临床评价肾功能的良好指标,但方法繁琐、敏感性差、费用高等因素严重限制了该指标的临床应用。近年来有更多灵敏度优于 GFR 及 Scr 的 AKI 早期诊断性标志物被发现,但多数仍处于动物实验研究阶段。

Cys C 可自由通过肾小球滤过,是有核细胞分泌的半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C。Cys C 产生率相对稳定,血液中含量不受年龄、感染、药物等因素影响,仅由 GFR 决定<sup>[6]</sup>;且分子量大于 Scr,GFR 轻微下降即可导致 Cys C 水平变化<sup>[7]</sup>。多项研究均表明,Cys C 可作为 ICU 患者 AKI 的良好诊断指标<sup>[8]</sup>;Mohsen 等<sup>[2]</sup>研究发现,Cys C 在重症患者 AKI 诊断中灵敏度高达 93.75%,明显高于 Scr(86.61%)。同样有研究指出,血清 Cys C 诊断灵敏度及特异度并不优于 Scr<sup>[9]</sup>。NGAL 主要由中性粒细胞分泌,属于小分子类载脂蛋白,可参与免疫应答,减轻氧化应激反应导致的组织损伤等。其水平与患者年龄、性别及种族无关。詹颌等<sup>[10]</sup>指出,血清 NGAL 是糖尿病型肾病早期诊断的重要指标,可与其它肾功指标联合使用,用于早期肾损害及损害程度诊断。Bianca<sup>[11]</sup>对 32 例危重、可发展为 AKI 患者进行研究发现,48 h 内 AKI 发病率为 25%,5 天内为 28%;48 h 内,AKI 患者较非 AKI 患者血清中 NGAL 含量上升一倍,对于 AKI 患者发病率明显高于 Scr;Fouda 等<sup>[12]</sup>发现,NGAL 在 AKI 48 h 内最优截断值为 26 ng/ml,敏感度和特异度分别为 62%和 69%,36 h 内截断值为 29 ng/ml,敏感度和特异度分别为 70%和 74%。IL-18 为一种促炎因子,缺血性 AKI 发生后,尿液中可快速检测到 IL-18。AKI 与炎症反应、氧化应激、肾小管增生及细胞凋亡有关,在刺激 IL-4 诱导的炎症途径及触发 FoxO1 诱导的细胞增殖中扮演重要角色<sup>[3]</sup>。有文献报道,心肺分流手术并发 AKI 患儿术后 6 h IL-18 才会逐步上升,12 h 后可达到术前 25 倍<sup>[13]</sup>。Ren 等<sup>[14]</sup>发现,IL-18 在 AKI 诊断中最优截断值为 6.39 pg/ml,AUC 为 0.819,敏感度高达 100%,但特异度较低为 56%;而与 KIM-1 联合使用,其特异度可高达 92.8%。

本研究结果发现,AKI 患儿血清 Cys C,NGAL 及尿 IL-18 水平均明显高于非 AKI 患儿及健康对照者,且血清 Cys C,NGAL 与 Scr 水平呈

正相关,提示血清 Cys C,NGAL 及尿 IL-18 均可用于诊断小儿 AKI 的生物学指标。ROC 分析表明,血清 Cys C 及 NGAL 灵敏度及特异度均明显高于尿 IL-18,提示血清 Cys C 及 NGAL 水平升高早于尿 IL-18。因此,AKI 患儿血清 Cys C 及 NGAL 水平可更及时有效地反映 GFR 下降,预测患儿早期肾损伤。

综上所述,血清 Cys C 及 NGAL 是 ICU 重症患儿 AKI 早期诊断及肾功能早期评估的良好生物学指标。受样本量限制,本研究仅对血清及尿液中单个生物学标志物在 AKI 诊断中的意义进行了研究,而对于血清 Cys C,NGAL,Scr 及尿 IL-18 等因子不同组合在该类疾病诊断及预测中的价值未做研究,后续应增大样本量对不同标志物联合诊断的价值进行深入研究。

#### 参考文献:

- [1] Sutherland SM,Byrnes JJ,Kothari M,et al. AKI in hospitalized children:comparing the pRIFLE,AKIN, and KDIGO definitions[J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology Cjasn, 2015, 10(4): 554-561.
- [2] Elkeiy MT,Rabeea MM,Abd Alhakeem AM,et al. Serum cystatin C as an early indicator for acute kidney injury in critically ill children in pediatric intensive care units[J]. Journal of Medical Science and Clinical Research,2017,5(1):15138-15147.
- [3] Hegazy R,Salama A,Mansour D,et al. Renoprotective effect of lactoferrin against chromium-induced acute kidney injury in rats;involvement of IL-18 and IGF-1 inhibition [J]. PLoS One, 2016, 11(3): e0151486.
- [4] 侯玲,杜悦,郭金杰,等. 血清和尿中 NGAL, KIM-1 水平在儿童泌尿系统疾病致急性肾损伤诊断中的作用[J]. 中国医科大学学报,2013,42(7):619-622.
- [5] Hou L,Du Y,Guo JJ,et al. Sinificance of serum and urine NGAL,KIM-1 levels in the disease of urinary system disease-induced acute kidney injury in children [J]. Journal of China Medical University, 2013, 42(7):619-622.
- [6] 杨晓飞,王盟,王彩虹. 住院急性冠脉综合征患者 B 型利钠肽与急性肾损伤风险研究[J]. 陕西医学杂志, 2015,44(8):1011-1013.
- [7] Yang XF,Wang M,Wang CH. Risk study of B-type natriuretic peptide and acute renal injury in patients with acute coronary syndrome[J]. Shaanxi Medical Journal,2015,44(8):1011-1013.
- [8] 黄金文,李如凯,高婧,等. 孕妇血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C 参考范围的研究[J]. 现代检验医学杂志,2016,31(4):133-135.
- [9] Huang JW,Li RK,Gao J,et al. Study on the reference interval of serum cystatin C of pregnant women[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4):133-135.

- [7] Gaygisiz Ü, Aydogdu M, Badoglu M, et al. Can admission serum cystatin C level be an early marker sub-clinical acute kidney injury in critical care patients [J]. Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation, 2016, 76(2): 143-150.
- [8] 陈朴, 张立营, 高鹏, 等. 血清及尿中 Kim-1 及 Cys C 联合监测对急性肾衰竭的诊断意义[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(22): 4370-4372.  
Chen P, Zhang LY, Gao P, et al. Significance of combined detection of Kim-1 and Cys C in plasma and urine in the clinical diagnosis of acute renal failure[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2016, 16(22): 4370-4372.
- [9] Safdar OY. Serum cystatin C is a useful biomarker but not superior to serum creatinine assessment for the diagnosis of acute kidney injury in septic children: a prospective cohort study[J]. Journal of Translational Science, 2016, 1(3): 74-78.
- [10] 詹颢, 张华, 闫福堂, 等. 血清 NGAL 与 Cr, BUN, RBP, Cys-C 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 100-103.  
Zhan J, Zhang H, Yan FT, et al. Application of combined detection of serum NGAL and Cr, BUN, RBP and Cys C in early diagnosis of diabetic nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 100-103.
- [11] Fodor R, Grigorescu B, Veres M, et al. Plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) early biomarker for acute kidney injury in critically ill patients[J]. Journal of Critical Care Medicine, 2015, 1(4): 154-161.
- [12] Fouda M, Sherif HM, Shehata M, et al. Early expression of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin biomarker predicts acute kidney injury complicating circulatory shock[J]. Egyptian Journal of Critical Care Medicine, 2013, 1(2): 79-86.
- [13] 肖燎原, 盛珺, 孙丽君, 等. 急性肾损伤早期诊断生物标志物研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(16): 3183-3185.  
Xiao LY, Sheng J, Sun LJ, et al. Progression of biological marker in early diagnosis acute kidney injury: a review[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2013, 13(16): 3183-3185.
- [14] Ren HQ, Zhou X, Dai DS, et al. Assessment of urinary kidney injury molecule-1 and interleukin-18 in the early post-burn period to predict acute kidney injury for various degrees of burn injury[J]. BMC Nephrology, 2015, 16(1): 142-152.

收稿日期: 2017-03-23

修回日期: 2017-08-07

(上接 103 页)

- transcellular migration of TNF- $\alpha$ -activated vascular endothelium under flow[J]. Blood, 2005, 106(2): 584-592.
- [7] Smith KA, Tam VL, Wong RM, et al. Enhancing DN-A vaccination by sequential injection of lymph nodes with plasmid vectors and peptides[J]. Vaccine, 2009, 27(19): 2603-2615.
- [8] 周骞, 段吾磊, 唐路军, 等. TNF- $\alpha$  与原发性高血压的相关性及中医药干预研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2017, 9(2): 240-242.  
Zhou Q, Duan WL, Tang LJ, et al. Relationship between TNF- $\alpha$  and essential hypertension and the progress of TCM intervention[J]. Chinese Journal of Evidence-Based Cardiovascular Medicine, 2017, 9(2): 240-242.
- [9] 王瑞萍. 类风湿关节炎患者血清中抗 CCP 抗体和 TNF- $\alpha$  表达的临床意义[J]. 重庆医学, 2017, 46(12): 1624-1625, 1628.  
Wang RP. Clinical significance of serum anti-CCP antibody and TNF- $\alpha$  expression in patients with rheumatoid arthritis [J]. Chongqing Medicine, 2017, 46(12): 1624-1625, 1628.
- [10] 姜南艳, 张伟, 任君萍, 等. 高迁移率蛋白 1 在大肠埃希菌中的高效表达以及纯化[J]. 现代检验医学杂志, 2007, 22(3): 26-28.  
Jiang NY, Zhang W, Ren JP, et al. Highly efficient expression and purification of human HMGB1 gene in *E. coli* [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2007, 22(3): 26-28.
- [11] Shiloach J, Fass R, Gowing E. *coli* to high cell density-A historical perspective on method development [J]. Biotechnol Adv, 2005, 23(5): 345-357.
- [12] 丛春水, 邓继先, 苏志国. 利用 pH 电极流加葡萄糖培养重组大肠杆菌生产人  $\alpha$ -肿瘤坏死因子的研究 [J]. 生物工程学报, 1999, 15(1): 87-92.  
Cong CS, Deng JX, Su ZG. Study on fed-batch culture of recombinant *E. coli* for human tumor necrosis factor- $\alpha$  with pH electrode [J]. Chinese Journal of Bioengineering, 1999, 15(1): 87-92.
- [13] 刘婷隽, 洪泽辉, 胡安康. GST-CBX2-1 融合蛋白表达载体的构建及其在原核细胞中的表达 [J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(3): 118-120.  
Liu TJ, Hong ZH, Hu AK. Construction of GST-CBX2-1 fusion protein expression vector and its expression in prokaryotic cells [J]. Heilongjiang Medicine And Pharmacy, 2017, 40(3): 118-120.
- [14] 何生美. 重组人白细胞介素-7 原核表达、纯化与理化性质鉴定 [J]. 海峡药学, 2017, 29(6): 261-263.  
He SM. Expression and purification of recombinant human interleukin-7 and identification of its physico-chemical properties [J]. Strait Pharmaceutical Journal, 2017, 29(6): 261-263.
- [15] 苏鹏, 龚国利. 优化大肠杆菌表达外源蛋白的研究进展 [J]. 生物技术通报, 2017, 33(2): 16-23.  
Su P, Gong GL. Research progress on optimizing the expression of exogenous proteins in *Escherichia coli* [J]. Biotechnology Bulletin, 2017, 33(2): 16-23.

收稿日期: 2017-07-12

修回日期: 2017-08-21