

脓毒症患者血清 YKL-40 水平检测与急性肾损伤早期诊断的相关性研究

张 珍, 王新庄 (西安高新医院急诊科, 西安 710075)

摘要: 目的 探究脓毒症患者血清人类软骨糖蛋白-39(YKL-40)水平检测与急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)早期诊断的相关性研究。方法 选择2018年7月~2020年2月西安高新医院急诊科收治的170例脓毒症患者为研究对象,根据患者入住ICU后24h内是否发生AKI分为AKI组和非AKI组。采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测血清YKL-40的水平。结果 AKI组和非AKI组的平均年龄、吸烟史、饮酒史、白细胞计数(white blood cell count, WBC)比较差异均无统计学意义($t=0.37, \chi^2=1.71, \chi^2=0.90, t=0.67$, 均 $P>0.05$), AKI组的血肌酐(serum creatinine, SCr)和YKL-40水平均高于非AKI组,其差异均有统计学意义($\chi^2=5.97, 10.11$, 均 $P<0.05$)。脓毒症伴AKI-Ⅲ期患者血清YKL-40水平高于脓毒症伴AKI-Ⅱ期和AKI-Ⅰ期,脓毒症伴AKI-Ⅱ期显著高于AKI-Ⅰ期,其组间差异具有统计学意义($F=1.37, P=0.00$)。Pearson相关法分析结果显示,血清YKL-40水平与SCr和AKI分期呈正相关关系($r=0.19, 0.25, P=0.00$)。ROC曲线分析结果显示,区别诊断AKI及非AKI患者时,血清YKL-40的AUC为0.88(95%CI 0.81~0.94),当cut-off值为4.20 ng/mg时,特异度和灵敏度分别为0.75和0.78。区别诊断脓毒症伴AKI-Ⅲ期与AKI-Ⅰ/Ⅱ期患者时,血清YKL-40的AUC为0.82(95%CI 0.71~0.94),当cut-off值为6.79 ng/mg时,特异度和灵敏度分别为0.83和0.72。结论 血清YKL-40在脓毒症伴AKI患者中高表达,可用于诊断AKI和判断AKI的严重程度。

关键词: 脓毒症; 人类软骨糖蛋白 39 (YKL-40); 急性肾损伤

中图分类号: R631; R691.6; R392.11 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2021) 03-148-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2021.03.034

Correlation between Serum YKL-40 Level and Early Diagnosis of Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis

ZHANG Zhen, WANG Xin-zhuang (Department of Emergency, Xi'an Gaoxin Hospital, Xi'an 710075, China)

Abstract: Objective To investigate the correlation between serum YKL-40 level and early diagnosis of acute kidney injury (AKI) in patients with sepsis. **Methods** A total of 170 sepsis patients admitted to the emergency department of Xi'an Gaoxin Hospital from July 2018 to February 2020 were selected as the study subjects, and the patients were divided into AKI group and non-AKI group according to whether AKI occurred within 24 hours after admission to ICU. Serum YKL-40 levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** There were no statistically significant differences in average age, smoking history, drinking history and white blood cell count (WBC) between AKI group and non-AKI group the difference were statistically ($t=0.37, \chi^2=1.71, \chi^2=0.90, t=0.67$, all $P>0.05$), but serum creatinine (SCr) and YKL-40 levels in AKI group were higher than those in non-AKI group, the difference between the two group was statistically significant ($\chi^2=5.97, 10.11$, all $P<0.05$). The level of serum YKL-40 in patients with sepsis and AKI-Ⅲ was higher than that in patients with sepsis and AKI-Ⅱ and AKI-Ⅰ, and the level of serum YKL-40 in patients with sepsis and AKI-Ⅱ was significantly higher than that in patients with AKI-Ⅰ, and the difference between groups was statistically significant ($F=1.37, P=0.00$). The results of Pearson correlation analysis showed that serum YKL-40 level was positively correlated with SCr and AKI staging ($r=0.19, 0.25, P=0.00$). ROC curve analysis results showed that the AUC of serum YKL-40 was 0.88(95%CI 0.81~0.94) when discriminating between AKI and non-AKI patients. The specificity and sensitivity were 0.75 and 0.78 respectively when the Cut-off value was 4.20 ng/mg. The AUC of serum YKL-40 was 0.82(95%CI 0.71~0.94) in sepsis patients with stage Ⅲ AKI-Ⅰ/Ⅱ, and the specificity and sensitivity were 0.83 and 0.72 respectively when the cut-off value was 6.79 ng/mg. **Conclusion** Serum YKL-40 is highly expressed in sepsis patients with AKI, and can be used to diagnose and judge the severity of AKI.

Keywords: sepsis; YKL-40; acute kidney injury

脓毒症是临床上常见的严重感染性疾病,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是脓毒症的常见

并发症^[1-2]。有研究指出,AKI是脓毒症患者死亡的独立危险因素^[3],因此及早识别脓毒症患者AKI

作者简介:张珍(1987-),女,本科,主治医师,研究方向:急诊科常见疾病的临床诊疗, E-mail:luckzhangzhen@163.com。

通讯作者:王新庄(1980-),男,主治医师,研究方向:急诊科常见疾病的临床治疗, E-mail:838035758@qq.com。

对于控制病情发展和改善预后均具有重要的积极作用。YKL-40 属于哺乳动物壳质酶家族,近年来研究发现 YKL-40 在多种炎症性疾病中发挥重要作用^[4],另外其还可作为一类分泌型糖蛋白分子参与多种肿瘤的调控^[5-6]。目前关于 YKL-40 与脓毒症患者 AKI 的关联报道尚未见,因此本研究通过检测两组以及 AKI 不同分期患者中 YKL-40 的水平,探讨其与脓毒症并发 AKI 的相关性。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 7 月~2020 年 2 月西安高新医院急诊科收治的 170 例脓毒症患者为研究对象,其中男性 92 例,女性 78 例;根据患者入住 ICU 后 24 h 内是否发生 AKI 分为 AKI 组 (84 例) 和非 AKI 组 (86 例)。脓毒症患者参照中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南中的相关标准^[7]; AKI 的诊断符合以下一条即可:①尿量持续 6 h < 0.5 ml/(kg·h);② 48 h 内 SCr 升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$;③ 7 天内 SCr 升高 ≥ 1.5 倍基线值。AKI 的分期标准为:AKI-1, SCr 升高达 1.5~1.9 倍基线水平;AKI-2, SCr 升高达 2.0~2.9 倍基线水平;AKI-III, SCr 升高达 3.0 倍基线水平。本研究经由我院伦理委员会审批通过,收集并比较两组的平均年龄、吸烟史、饮酒史、白细胞计数 (white blood cell count, WBC), 血肌酐 (serum creatinine, SCr) 和 YKL-40 水平。

纳入标准: (1) 临床资料完整; (2) 患者或家属均签署知情同意书。

排除标准: (1) 无尿者; (2) 既往高血压肾病、糖尿病肾病、慢性肾病者; (3) 儿童、孕妇。

1.2 仪器与试剂 酶标仪 (Thermo Multiskan FC 酶标仪); Allegra X-15R 台式冷冻离心机 (Beckman Coulter); 日本 Olympus AU-640 全自动生化分析仪; YKL-40 酶联免疫吸附法 (ELISA) 试剂盒购自美国 Biotek 公司。

1.3 方法 采集患者入院后静脉血各 3 ml, 3 000 r/min 离心 5min, 取上清保存于 -80°C 冰箱中。采用 ELISA 法检测血清 YKL-40 水平, 具体操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计学软件处理数据, 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用 t 检验, 计数资料以 $n(\%)$ 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。三组计量资料的比较采用 F 检验。连续变量资料之间使用 Pearson 相关法分析相关性, 受试者工作特征 (Receiver Operating Characteristic, ROC) 曲线评估 YKL-40 预测 AKI 的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AKI 组和非 AKI 组临床资料的比较 见表 1。

AKI 组和非 AKI 组的平均年龄、吸烟史、饮酒史、WBC 计数比较差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$), AKI 组的 SCr 和 YKL-40 水平均高于非 AKI 组, 其差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。

表 1 AKI 组和非 AKI 组临床资料的比较 [$(\bar{x} \pm s), n(\%)$]

临床资料	AKI 组 ($n=84$)	非 AKI 组 ($n=86$)	t/χ^2	P
平均年龄 (岁)	46.11 \pm 11.62	45.65 \pm 10.34	0.37	0.26
吸烟史	17(20.24)	13(15.12)	1.71	0.19
饮酒史	28(33.33)	30(34.88)	0.90	0.34
WBC($\times 10^9/\text{L}$)	11.94 \pm 3.07	11.45 \pm 2.93	0.67	0.50
SCr(mg/dl)	2.57 \pm 1.13	0.77 \pm 0.23	5.97	0.04
YKL-40(ng/ml)	465.06 \pm 193.49	255.46 \pm 87.94	10.11	0.00

2.2 脓毒症伴不同分期 AKI 患者血清 YKL-40 水平的比较 根据 AKI 的分期标准, 脓毒症伴 AKI- I 期患者 56 例、脓毒症伴 AKI- II 期患者 13 例和脓毒症伴 AKI- III 期患者 15 例。脓毒症伴 AKI- III 期患者血清 YKL-40 水平为 $602.37 \pm 196.69 \text{ ng/ml}$, 脓毒症伴 AKI- II 期患者血清 YKL-40 水平为 $447.22 \pm 148.62 \text{ ng/ml}$, 脓毒症伴 AKI- I 期患者血清 YKL-40 水平为 $379.14 \pm 171.64 \text{ ng/ml}$ 。脓毒症伴 AKI- III 期患者血清 YKL-40 水平高于 AKI- II 期和 AKI- I 期, 脓毒症伴 AKI- II 期的血清 YKL-40 水平高于 AKI- I 期, 其组间差异具有统计学意义 ($F=1.37, P=0.00$)。

2.3 血清 YKL-40 水平与 SCr, AKI 分期的相关性 Pearson 相关性分析结果显示, 血清 YKL-40 水平与 SCr 和 AKI 分期呈正相关关系 ($r=0.19, 0.25, P=0.00$)。

2.4 血清 YKL-40 用于诊断脓毒症并发 AKI 的 ROC 曲线 区别诊断 AKI 及非 AKI 患者时, 血清 YKL-40 的 AUC 为 0.88(95%CI 0.81~0.94), 当 cut-off 为 4.20 ng/mg 时, 特异度为 0.75, 灵敏度为 0.78。区别诊断脓毒症伴 AKI- III 期与 AKI- I/ II 期患者时, 血清 YKL-40 的 AUC 为 0.82(95%CI 0.71~0.94), 当 cut-off 为 6.79 ng/mg 时, 特异度为 0.83, 灵敏度为 0.72。

3 讨论

脓毒症是由各种感染导致的全身炎症反应综合征, 脓毒症约占 ICU 病房总收治患者的 40%, 死亡率高达 25~40%。脓毒症可导致多器官衰竭, 其中肾脏是最易受损的靶器官之一^[8-9]。有数据显示, 脓毒症并发 AKI 的发病率约为 48%, 病死率高达 74.5%。脓毒症并发 AKI 的及时诊疗是降低患者病死率的重要因素^[10]。目前, SCr 是临床上较常用的脓毒症并发 AKI 的诊断标准, 但是大量临床实践表

明 SCr 灵敏度不高且易受多因素的影响, SCr 正常时肾功能可能已出现受损。基于此, 探究新型有效的脓毒症并发 AKI 的标志物对于临床应用和科学研究意义重大。

YKL-40 是近年来发现的炎症标志物, YKL-40 在关节、气道、神经、心血管等炎症疾病中均可发挥重要作用, 其可作为炎症疾病治疗和预防的潜在切入点。目前关于 YKL-40 与脓毒症并发 AKI 的关联研究鲜有, 基于此本研究通过检测两组以及 AKI 不同分期患者中 YKL-40 的水平, 探讨其与脓毒症并发 AKI 的相关性。

本研究结果显示, AKI 组 YKL-40 水平显著高于非 AKI 组, 提示 YKL-40 有可能参与了脓毒症合并 AKI 的发生、发展过程。随着 AKI 分期的增加, YKL-40 水平显著升高, 且与 AKI 分期呈正相关, 提示 YKL-40 可用于评估脓毒症并发 AKI 的严重程度。另外本研究也存在一定的不足之处, 比如缺少对 YKL-40 动态变化的观察及远期随访, 未对超过 24 h 后发生的 AKI 进行观察分析。下一步拟开展前瞻性的队列研究, 探讨 YKL-40 的临床诊断及预后价值。

综上所述, 血清 YKL-40 在脓毒症伴 AKI 患者中高表达, 其与 SCr 和 AKI 分期呈正相关, 可用于诊断 AKI 和判断 AKI 的严重程度。

参考文献:

- [1] 曹臻, 倪春华. 血清心型脂肪酸结合蛋白对脓症患者并发急性肾损伤的预测价值 [J]. 天津医药, 2020, 48(11): 1091-1095.
CAO Zhen, NI Chunhua. The prognostic value of serum heart-type fatty acid-binding protein in sepsis patients with acute kidney injury [J]. Tianjin Medical Journal, 2020, 48(11): 1091-1095.
- [2] 周明明, 蒋正英, 李蕊, 等. 血清胱抑素 C 联合尿白介素 18 对脓毒症并发急性肾损伤的早期预测价值 [J]. 中国全科医学, 2016, 19(8): 898-902.
ZHOU Mingming, JIANG Zhengying, LI Rui, et al. Value of combined detection of cystatin C and IL-18 in the early prediction of sepsis patients complicated with acute renal injury [J]. Chinese General Practice, 2016, 19(8): 898-902.
- [3] JOANNIDIS M, DRUML W, FORNI L G, et al. Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit: update 2017: Expert opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine [J]. Intensive Care Medicine, 2017, 43(6): 730-749.
- [4] 贺元. YKL-40 在炎症性疾病中的作用及其信号通路研究进展 [J]. 医学研究生学报, 2016, 29(8): 883-888.
HE Yuan. The role of YKL-40 in inflammatory response and its related signaling pathways [J]. Journal of Medical Postgraduates, 2016, 29(8): 883-888.
- [5] 程春来, 丁雯, 车元. YKL-40 调控子宫内膜癌顺铂化疗耐药性的实验研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2019, 24(2): 113-118.
CHENG Chunlai, DING Wen, CHE Yuan. Experimental study of YKL-40 regulating cisplatin resistance in endometrial cancer [J]. Chinese Clinical Oncology, 2019, 24(2): 113-118.
- [6] 袁卿, 姜婷, 闫蕾. 子宫内膜异位症患者血清 HE4, YKL-40, Syndecan-1 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2021, 61(4): 44-46.
YUAN Qing, JIANG Ting, YAN Qiang. Serum HE4, YKL-40 and Syndecan-1 levels in patients with endometriosis and their clinical significance [J]. Shandong Medical Journal, 2021, 61(4): 44-46.
- [7] DOHERTY P, BARKSBY J, MC CORKINDALE M. Signs and symptoms of sepsis: raising awareness in the learning disability community [J]. Learning Disability Practice, 2021, 24(1): e2099.
- [8] 肖武强, 徐敏丹, 吴先正. 脓症患者血清肠型脂肪酸结合蛋白、二胺氧化酶水平检测对早期肠组织损伤及预后的评估价值 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 10-13, 140.
XIAO Wuqiang, XU Mindan, WU Xianzheng. Evaluation value of serum intestinal fatty acid binding protein and diamine oxidase in the early stage of intestinal tissue injury and prognosis in patients with sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 10-13, 140.
- [9] 张晨, 孙虹佳. 新型感染标志物在脓毒症早期诊断中的应用及研究进展 [J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1): 156-160.
ZHANG Chen, SUN Hongjia. Latest research progress of early serum inflammatory and oxidative stress mediator of sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1): 156-160.
- [10] 余莉, 郭勇, 车嶝, 等. 脓症患者血 RDW 水平与 PCIS 评分及血乳酸的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(3): 86-90.
YU Li, GUO Yong, CHE Di, et al. Correlation between RDW, PCIS and serum lactic acid in children with sepsis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(3): 86-90.

收稿日期: 2021-01-25

修回日期: 2021-03-17

(上接第 147 页)

- [16] 范艳平, 易甲其, 吴敏. 缺血性脑卒中患者血清 Hcy 和 EPO 水平的变化及其与颈动脉粥样硬化关系 [J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32 (1): 80-83.
FAN Yanping, YI Jiaqi, WU Min. Changes of serum Hcy and EPO levels in patients with ischemic stroke and their relationship with carotid artery atherosclerosis

[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2017, 32 (1): 80-83.

- [17] WADA H, MATSUMOTO T, YAMASHITA Y. Diagnosis of thrombosis by hemostatic markers [J]. Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine, 2014, 72(7): 1232-1236.

收稿日期: 2020-09-08

修回日期: 2020-11-25