

血清胱抑素 C 预测神经重症患者 急性肾损伤的临床价值*

池锐彬¹ 梁美华¹ 罗醒政¹ 刘力新¹ 邓宇琚²

[摘要] 目的:探讨血清胱抑素 C(sCysC)预测神经重症患者发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)临床价值。方法:前瞻性入选 2015-03—2015-12 入住南方医科大学附属小榄医院重症医学科(ICU)的 110 例神经重症患者。以 KDIGO 标准为诊断标准,将患者分为非 AKI 组和 AKI 组,比较各组患者 sCysC 及血肌酐(sCr)水平。运用受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)评价 sCysC 对 AKI 的诊断和短期预后的预测价值。结果:110 例患者中有 39 例发生 AKI,AKI 发生率为 35.5%。AKI 组患者 sCysC 水平明显高于非 AKI 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。sCysC 预测 AKI 和重症 AKI 的 AUC 分别为 0.946 和 0.936,预测肾脏替代治疗的 AUC 为 0.952。本研究队列中,住院死亡率为 12.7%,肾脏替代治疗率为 4.5%,AKI 组的住院死亡率及肾脏替代治疗率均明显高于非 AKI 组(均 $P<0.05$)。结论:sCysC 是预测神经重症患者发生 AKI 及预后的可靠指标,并且提供判断患者短期预后的相关信息。

[关键词] 神经重症;急性肾损伤;胱抑素 C;诊断与预后

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2016.11.006

[中图分类号] R692 **[文献标志码]** A

Clinical value of serum Cystatin C in predicting acute kidney injury in critically neurological patients

CHI Ruibin¹ LIANG Meihua¹ LUO Xinzheng¹ LIU Lixin¹ DENG Yujun²

(¹Department of Critical Care Medicine, Xiaolan Hospital of Southern Medical University, 65Jucheng Road, Zhongshan 528415, China; ²Department of Critical Care Medicine, Guangdong General Hospital)

Corresponding author: CHI Ruibin, E-mail: CRB77970922@163.com

Abstract Objective: To explore the clinical value of serum cystatin C (sCysC) in predicting acute kidney injury (AKI) in critically neurological patients. **Method:** In this study, we prospectively enrolled 110 adult critically neurological patients who had been admitted to the mixed ICU of Xiaolan Hospital of Southern Medical University during March 2015 to December 2015. According to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criterion, the patients were divided into non-AKI group and AKI group. We evaluated its capability of detecting AKI and its prognosis by using the receiver operating characteristic (ROC) curve and the area under curve (AUC). **Result:** We found AKI in 39 patients (35.5%). The level of sCysC was significantly higher in AKI than in non-AKI ($P<0.05$). sCysC was able to distinguish AKI from non-AKI with an area under the receiver operating characteristic curve (AUC-ROC) of 0.946. And sCysC were able to predict severe AKI and renal replacement with AUC value of 0.936 and 0.952 respectively. In this cohort, in-hospital mortality was 12.7% and renal replacement therapy rate was 4.5%, which were strikingly higher in AKI group than non AKI group ($P<0.05$). **Conclusion:** sCysC is a reliable index for predicting diagnosis of AKI in critically neurological patients, and provide useful information about short-term prognosis.

Key words cystatin C; critically neurological patients; acute kidney injury; diagnosis and prognosis

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是神经重症患者常见的并发症之一,并且造成患者死亡率增加,住院时间延长和住院费用增加^[1-3]。早期识

别和诊断 AKI,及时采取有效干预,是降低肾脏不良事件和死亡率关键,但目前临床上基于血肌酐和尿量的诊断标准具有明显的滞后性,导致临床诊断和治疗的延迟。寻找早期标志物是目前 AKI 研究的热点,而胱抑素 C 作为一种新型功能性标志物,被证实具有较好预测效能^[4-6]。本研究通过前瞻性观察研究,评价 sCysC 预测神经重症患者发生

* 基金项目:中山市科技攻关医学计划项目(No: 2016B1083)

¹南方医科大学附属小榄医院重症医学科(广东中山, 528415)

²广东省人民医院重症医学科

通信作者:池锐彬, E-mail: CRB77970922@163.com

AKI 及短期预后的效能,期望能提高神经重症患者急性肾损伤的早期预警和防治水平。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2015-03—2015-12 南方医科大学附属小榄医院 ICU 进行监护治疗的 110 例神经重症患者性别、年龄、主要诊断、神经疾病分类和基础疾病(包括高血压病、糖尿病等)等一般资料,记录入 ICU 24 h 的急性生理与慢性健康评分 II (APACHE II)、机械通气、肾脏替代治疗(renal replace therapy, RRT)等临床特征资料,追踪住 ICU 时间和此次住院的转归,建立临床数据库。排除标准:有透析史、慢性肾脏病终末期、近一年内接受器官移植、怀孕、年龄 < 18 岁、入住时间 < 24 h。本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.2 AKI 诊断标准及分期

采用 2012 年《KDIGO 急性肾损伤临床实践指南》的标准^[7],具备下列情况之一者诊断为 AKI:48 h 内血清肌酐水平升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$)或超过基础值的 1.5 倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在 7 d 之内;或持续 6 h 尿量 $< 0.5 \text{ ml} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

1.3 样本收集及检测方法

入选对象在入 ICU 后即刻采集血液,送医院检验科进行 sCysC 和血肌酐(sCr)检测,建立生物数据库。每日晨进行 sCr 检测,并监测每小时尿量情况。sCysC 采用乳胶增强免疫比浊法在全自动生化分析仪上进行检测。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 和 Medical 统计软件进行统计学分析。正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组

间比较采独立样本 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数表示,组间比较采用 Mann-WhitneyU 检验。计数资料以率(%)表示,组间比较采用 Fisher 精确检验或 Pearson 卡方检验。使用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)来评价 sCysC 预测重症患者发生 AKI 和预后的能力。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本情况

入选 110 例神经重症患者中,39 例发生 AKI (35.5%),其中轻症 AKI(定义为 KDIGO 1 期)24 例(21.8%),重症 AKI(包括 KDIGO 分期 2、3 期)15 例(13.6%)。神经内科患者 AKI 发生率明显高于神经外科患者($P < 0.05$),罹患有高血压病和糖尿病的患者 AKI 发生率更高($P < 0.05$)。AKI 患者住 ICU 时间更长、需肾脏替代治疗和住院病死率更高(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 组间 sCr 和 sCysC 水平比较

入 ICU 时 AKI 组患者 sCr、sCysC 水平明显高于非 AKI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻症 AKI 患者 sCysC 水平高于非 AKI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),但轻症 AKI 患者 sCr 水平与非 AKI 组比较,差异无统计学意义。重症 AKI 组 sCysC 水平明显高于非 AKI 组和轻症 AKI 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 sCysC 和 sCr 预测 AKI 的效能

sCysC 和 sCr 预测 AKI 的 AUC 分别为 0.946 (0.886, 0.980)和 0.940 (0.877, 0.976),差异无统计学意义。sCysC 和 sCr 预测重症 AKI 的 AUC 分别为 0.936 (0.873, 0.974)和 0.861 (0.782, 0.919),差异有统计学意义($P < 0.05$)。见图 1~2,表 1~2。

表 1 患者一般资料和临床结局的比较

指标	非 AKI 组(<i>n</i> = 71)	AKI 组(<i>n</i> = 39)	<i>P</i>
年龄/岁	45(33,52)	53(42,74)	<0.05
男性/例(%)	51(71.8)	35(89.7)	>0.05
糖尿病/例(%)	3(4.2)	7(17.9)	<0.05
高血压病/例(%)	21(29.6)	25(64.1)	<0.05
患者来源/例(%)			<0.05
神经内科	6(8.5)	24(61.5)	
神经外科	65(91.5)	15(38.5)	
入 ICU 时肾功能指标			
血清肌酐/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	65(52,77)	114(91,139)	<0.05
sCysC/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	0.62(0.52,0.72)	0.99(0.82,1.58)	<0.05
APACHE II 评分	18(15,22)	25(17,34)	<0.05
血肌酐基线值/ $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	58(50,70)	84(72,98)	<0.05
临床结局			
住 ICU 时间/d	3(2,6)	6(3,11)	<0.05
肾脏替代治疗/例(%)	0(0)	5(12.8)	<0.05
住院死亡/例(%)	5(7.0)	9(23.1)	<0.05

表 2 不同组间 AKI 患者血清胱抑素 C 水平比较

指标	非 AKI 组($n=71$)	AKI 组($n=39$)	轻症 AKI 组($n=24$)	重症 AKI 组($n=15$)
入 ICU 时血肌酐 / $(\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1})$	65(52,77)	114(91,139) ¹⁾	76(59,112) ²⁾	117(88.5,223) ^{1) 3)}
sCysC/ $(\text{mg} \cdot \text{L}^{-1})$	0.62(0.52,0.72)	0.99(0.82,1.58) ¹⁾	0.94(0.80,1.35) ¹⁾	1.45(0.87,2.31) ^{1) 3)}

与非 AKI 组比较,¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P > 0.05$;与轻症 AKI 组比较,³⁾ $P < 0.05$ 。

2.4 sCysC 和 sCr 预测神经重症患者 RRT 的效能

sCysC 和 sCr 预测神经重症患者 RRT 的

AUC 分别为 0.952 (0.894, 0.984) 和 0.852 (0.772, 0.913), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3, 表 3。

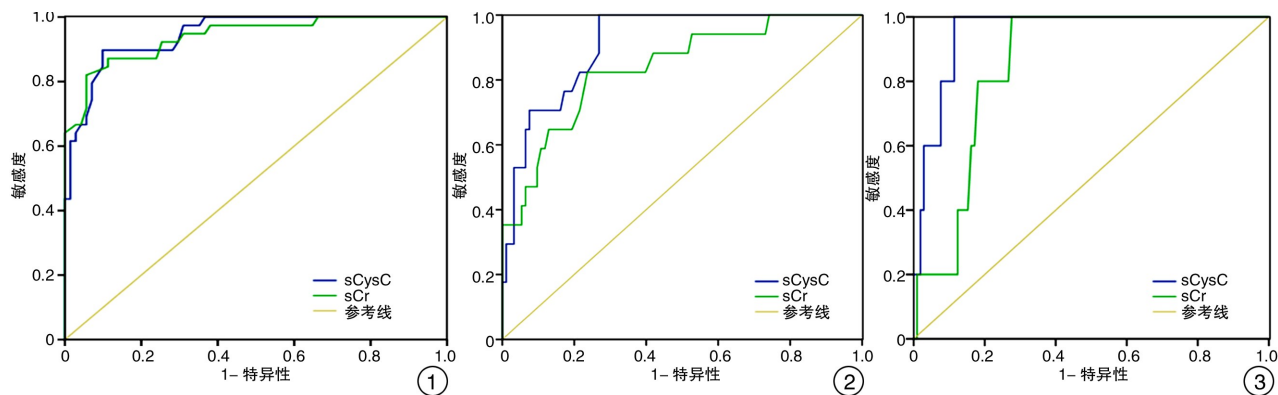


图 1 sCysC 及 sCr 预测 AKI 的 ROC 曲线;图 2 sCysC 及 sCr 预测重症 AKI 的 ROC 曲线;图 3 sCysC 及 sCr 预测 RRT 的 ROC 曲线

表 1 sCysC 及 sCr 预测 AKI 的能力

指标	AUC(95%CI)	截断值	敏感性	特异性
sCysC	0.946(0.886,0.980) ¹⁾	0.78	0.897	0.901
sCr	0.940(0.877,0.976)	85	0.821	0.944

与 sCr 比较,¹⁾ $P > 0.05$ 。

表 2 sCysC 及 sCr 预测重症 AKI 的能力

指标	AUC(95%CI)	截断值	敏感性	特异性
sCysC	0.936(0.873,0.974) ¹⁾	0.78	0.100	0.731
sCr	0.861(0.782,0.919)	85	0.824	0.763

与 sCr 比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 3 sCysC 及 sCr 预测 RRT 的能力

指标	AUC(95%CI)	截断值	敏感性	特异性
sCysC	0.952(0.894,0.984) ¹⁾	1.19	1.000	0.886
sCr	0.852(0.772,0.913)	86	1.000	0.724

与 sCr 比较,¹⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

AKI 是神经重症患者常见的并发症之一,导致或加重不良结局^[1-3]。在神经重症患者急性期,血肌酐和尿量受到血容量、药物等多种因素的影响,其临床检测水平变化较大,而且具有明显的滞后性,严重影响了神经重症患者肾功能的早期评估和预警。我们开展的前瞻性研究结果显示,sCysC 是

预测神经重症患者发生 AKI 尤其是重症 AKI 的可靠指标,并对预测肾脏替代治疗的可能性提供一定的预警信息。

胱抑素 C(cystatin C, CysC) 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族中的一员,由有核细胞合成并以相对恒定的速率释放入血,可在肾小球中自由滤过,在近端小管完全重吸收^[6]。CysC 稳定性好,其检测方法稳定、简便、快速^[8-9]。动物实验^[10]和临床研究^[4-5]证实 sCysC 是肾小球滤过率的内源性标志物,比 sCr 更敏感、更精确反映肾小球滤过率。在本研究中,轻症 AKI 患者 sCysC 水平稍高于非 AKI 患者 ($P < 0.05$),而重症 AKI 患者 sCysC 水平均显著高于非 AKI 患者和轻症 AKI 患者 ($P < 0.01$),说明 sCysC 上升水平与肾损伤严重程度相关,这与 sCysC 在重症患者中的研究结果一致^[4-5,11]。此外,轻症 AKI 患者 sCysC 水平高于非 AKI 患者,差异有统计学意义 ($P < 0.05$),但 2 组间 sCr 水平差异无统计学意义,说明 sCysC 比 sCr 具有更佳的识别轻症 AKI 的能力。与轻症 AKI 相比,重症 AKI 对患者肾脏预后及整体预后的影响更加显著,因此,更早、更准确地预测重症 AKI 的发生具有更加重要意义。本研究中,sCysC 预测重症 AKI 的 AUC 达到 0.936,明显高于 sCr 预测能力(AUC 为 0.861, $P < 0.05$),而且 sCysC 预测

RRT 的 AUC 达到 0.952, 明显高于 sCr 的预测能力(AUC 为 0.852, $P < 0.05$), 截断值为 1.19 mg/L, 这与以往相关研究结果^[12]相符, 该研究结果有助于在神经重症患者急性期对肾脏损害的严重程度及 RRT 需求做出早期预警, 帮助临床医师及早采取措施防止肾损害进一步恶化, 或更早启动肾保护相关措施。

目前国内外尚无关于神经重症患者 AKI 的大样本流行病学研究。本研究神经重症患者整体人群 AKI 的发病率为 35.5%, 而神经内科重症患者 AKI 发病率高达 80%, 明显高于神经外科重症患者 AKI 发病率(18.8%), 究其可能主要原因在于神经内科重症患者多为老年人、存在高血压病、糖尿病、血管硬化等多发基础疾病, 且肾功能储备差; 而神经外科患者多为颅脑损伤、择期手术, 多数年轻, 基础疾病少。相关研究显示, 脑外伤的 AKI 发病率为 8.0%~11.6%^[13-14], 蛛网膜下腔出血后使用造影剂引起的 AKI 的发病率为 4%^[15], 这也说明神经重症患者人群 AKI 发病率与神经疾病类型、基础疾病以及疾病负担等因素有关, 由于本研究样本量较小, 有待后期大样本研究进行进一步的亚组和分层分析。

综上所述, sCysC 是预测神经重症患者发生 AKI 和短期肾脏预后的可靠指标, 有助于 AKI 的早期诊断, 及时采取预防和干预措施, 防治 AKI 发展和改善预后具有重要的临床价值。由于本研究为单中心队列研究, 研究样本较小, 具有一定的局限性, 有待多中心、大样本的临床对照研究进一步验证, 为神经重症患者更早、更快地诊断 AKI 和预测预后提供可靠的诊断方法。

参考文献

[1] 鲁力, 文玉明, 马渝, 等. 严重颅脑损伤并发急性肾损伤的时相特征及原因分析[J]. 中国急救医学, 2010, 30(12):1082-1085.

[2] Baqshaw S M, George C, Gibney R T, et al. A multi-center evaluation of early acute kidney injury in critically ill trauma patients[J]. Ren Fail, 2008, 30(6):581-589.

[3] Zhou Q G, Zhao C, Xie D, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes[J]. BMC Nephrol, 2012, 13:51.

[4] Nejat M, Pickering J W, Walker R J, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit[J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(10):3283-3289.

[5] Yung Y J, Lee H R, Kwon O J. Comparison of serum cystatin C and creatinine as a marker for early detection of decreasing glomerular filtration rate in renal transplants[J]. J Korean Surg Soc, 2012, 83(2):69-74.

[6] 付燕, 赵斌. 急性肾损伤早期诊断的生物标志物[J]. 中国危重病急救医学, 2012, 24(9):571-573.

[7] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury[J]. Kidney International, 2012, 2(1):1-138.

[8] Bagshaw S M, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury[J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(6):533-539.

[9] Zhang Z, Lu B, Sheng X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(3):356-365.

[10] Song S, Meyer M, Türk T R, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine[J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(4):1157-1161.

[11] 石海鹏, 徐道妙, 王国恩. ICU 内急性肾损伤患者的预后指标分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(4):409-412.

[12] Bell M, Granath F, Mårtensson J, et al. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(10):3096-3102.

[13] Corral L, Javierre C F, Ventura J L, et al. Impact of non-neurological complications in severe traumatic brain injury outcome[J]. Crit Care, 2012, 16(2):R44.

[14] Ahmed M, Sriganesh K, Vinay B, et al. Acute kidney injury in survivors of surgery for severe traumatic brain injury: Incidence, risk factors, and outcome from a tertiary neuroscience center in India[J]. Br J Neurosurg, 2015, 29(4):544-548.

[15] Ray B, Rickert K L, Welch B G, et al. Development of contrast-Induced nephropathy in subarachnoid hemorrhage: a single center perspective [J]. Neurocrit Care, 2013, 19(2):150-156.

(收稿日期: 2016-07-15)