

论著·临床研究

尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 联合检测对儿童早期急性肾损伤的诊断价值*

王钊华¹,董自杰²,韩彦洁¹,张静³,祁洁^{4△}

(1. 石家庄市第四医院检验科, 石家庄 050000; 2. 石家庄市第三医院检验科, 石家庄 050011;

3. 石家庄市第四医院产前诊断中心, 石家庄 050000; 4. 石家庄市第一医院检验科, 石家庄 050000)

摘要:目的 研究尿液中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、肾损伤分子(KIM-1)联合检测对儿童早期急性肾衰竭的诊断价值。方法 选择 2015 年 9 月至 2016 年 9 月期间在该院 ICU 治疗的脓毒血症患儿 128 例作为研究对象,根据患儿是否发生急性肾损伤(AKI)分为 AKI 组和对照组,其中发生 AKI 的 26 例患儿作为 AKI 组,未发生 AKI 的 102 例患儿作为非 AKI 组;并以同期 60 例健康儿童作为健康对照组,对两组患儿尿液 NGAL、L-FABP、KIM-1 水平进行检测。结果 AKI 组患儿尿液 NGAL、L-FABP、Kim-1 水平明显高于非 AKI 组和健康对照组;6 h 时尿中 NGAL、L-FABP、Kim-1 联合检测效能最高,联合检测的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 86.7%、97.8%、78.3%、98.7%,明显高于尿中 NGAL、L-FABP、Kim-1 的诊断效能;将 6 h 尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 水平与 48 h 患儿肌酐和 GFR 水平进行相关性分析发现,早期患儿尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 水平与 48 h 患儿肌酐和 GFR 水平均呈正相关。结论 尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 联合检测对诊断儿童 AKI 意义重大,值得临床推广运用。

关键词:中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 肝型脂肪酸结合蛋白; 肾损伤分子; 急性肾损伤; 诊断价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.03.009

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2018)04-0286-04

文献标识码:A

Diagnostic value of combined detection of NGAL, L-FABP and KIM-1 in urine for early acute kidney injury in children*

WANG Zhaohua¹, DONG Zijie², HAN Yanjie¹, ZHANG Jing³, QI Jie^{4△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the Fourth Hospital of Shijiazhuang,

Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, the Third

Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050011, China; 3. Prenatal Diagnosis Center, the Fourth

Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 4. Department of Clinical

Laboratory, the First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of combined detection of NGAL, L-FABP and KIM-1 in urine for early acute kidney injury in children. **Methods** 128 cases sepsis patients in our hospital during ICU from September 2015 to September 2016 were enrolled in the study, according to the occurrence of acute renal injury(AIK) were divided into observation group and control group, the incidence of AKI in 26 cases as the observation group, 102 cases without AKI as control group; the content of urine collected from two groups of children, NGAL L-FABP, KIM-1. **Results** In AKI group 6 h NGAL, L-FABP, Kim-1 in urine increased significantly higher than that of the other time points and non AKI group level, significant difference was statistically significant; 6h NGAL, L-FABP, Kim-1 in urine combined detection efficiency is highest, sensitivity, specificity and positive pre detection value and negative predictive value were measured 86.7%, 97.8%, 78.3%, 98.7%, was significantly higher than the diagnostic efficacy of urinary NGAL, L-FABP, Kim-1; 6h, L-FABP, NGAL in the urine level of KIM-1 and 48h in patients with creatinine and GFR levels of correlation analysis found that in children with early urinary NGAL, L-FABP, KIM-1 and 48h in children with creati-

* 基金项目:石家庄市科学研究与发展计划项目(151461113)。

作者简介:王钊华,女,主管技师,主要从事医学检验方面的研究。△ 通信作者,E-mail:wanghuangrx@163.com。

本文引用格式:王钊华,董自杰,韩彦洁,等.尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 联合检测对儿童早期急性肾损伤的诊断价值[J].国际检验医学杂志,2018,39(3):286-288.

nine and GFR levels were positive related. **Conclusion** The detection of NGAL, L-FABP and KIM-1 in urine is of great significance in the diagnosis of AKI in children, which is worthy of clinical application.

Key words: Neutrophil gelatinase associated lipocalin; liver type fatty acid binding protein; kidney injury; acute renal injury; diagnosis

急性肾损伤(AKI)是一种常见的临床综合征,可继发于感染、手术、休克等多种疾病^[1-2]。急性肾衰竭在儿童中有较高的发病率,AKI可增加儿童病死率,增加患儿慢性肾衰竭的风险^[3]。早期诊断肾衰竭有助于急性肾衰竭的管理,进行对症支持治疗有助于降低 AKI 患儿的死亡风险,减少 AKI 患儿慢性肾衰竭的风险^[4]。AKI 患儿肾衰竭过程中尿液中可能出现许多标志物变化,可能对肾功能有预测意义,有助于早期诊断肾衰竭^[5]。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、肾损伤分子(KIM-1)均是肾损伤的重要临床标志物。本研究分析本院 128 例患儿的临床资料,探讨尿中 NGAL、L-FABP、KIM-1 对 AKI 的诊断价值,现将结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 9 月至 2016 年 9 月期间在本院 ICU 治疗的脓毒血症患儿 128 例作为研究对象,入选标准:(1)年龄 1 个月至 14 岁;(2)患儿家属均同意进行本研究。排除标准:(1)既往合并有慢性肾衰竭的患儿;(2)既往存在其他疾病可能影响尿液中相关因子水平检测的患儿;(3)依从性不好,不能完成随访。128 例患儿男性 66 例,女性 62 例,BMI (23.5±6.5)kg/m²,平均年龄(49.6±5.5)月。研究中急性肾衰竭诊断参照 2005 年 AKI 网络(AKIN)制定的 AKI 诊断标准,根据是否发生 AKI 分为 AKI 组和对照组,其中 AKI 组定为 AKI 组共 26 例,对照组为非 AKI 组共 102 例,并以同期 60 例健康患儿为对

照组,三组患儿性别、年龄、体质量比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,本研究经伦理委员会批准。

1.2 方法 收集相关临床资料。尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 标本采集:患儿均在纳入研究后 6 h 收集血、尿标本,于-80℃冻存,待统一检测时用。采用酶联免疫吸附法检测尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1,将患者血清接种于 64 孔板中,按照酶联免疫吸附试剂盒的说明书进行点样,每孔点样 5 μL,在 37℃孵育箱中孵育 20 min,在酶标仪上机检测吸光值检测,绘制吸光值-标准品浓度的曲线后,将待测样本的吸光值代入曲线并计算 NGAL、L-FABP、KIM-1 的量,各因子正常参考范围为:NGAL(0.3~1.2 mmol/L)、L-FABP(120~300 ng/L)、KIM-1(25~60 ng/L),本研究中试剂盒购于美国 Abcam 有限公司。

1.3 统计学处理 采用 SPSS20.0 软件录入数据并进行分析,计量资料经方差齐性检查符合正态分布后,对两组间的资料进行 *t* 检验、三组间的资料进行方差分析;两计量资料间的相关性分析采用 Pearson 检验。按照 $P<0.05$ 判断差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患儿尿中 NGAL、L-FABP、Kim-1 的含量比较 本研究以 AKIN 诊断标准诊断 AKI 的患儿有 26 例,非 AKI 患儿 102 例,AKI 组患儿 6 h 时尿中 NGAL、L-FABP、Kim-1 明显增高,高于非 AKI 组和健康对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 患儿尿中 NGAL、L-FABP、Kim-1 的含量比较

分组	<i>n</i>	NGAL(mmol/L)	L-FABP(mmol/L)	Kim-1(ng/L)
AKI 组	26	857.4±124.7 ^{ab}	5.38±2.14 ^{ab}	867.3±216.4 ^{ab}
非 AKI 组	102	216.6±96.4 ^c	1.65±0.53 ^c	325.4±117.6 ^{bc}
健康对照组	60	212.8±95.8 ^c	1.59±0.58 ^c	331.8±116.9 ^c

注:与非 AKI 组对比,^a $P<0.05$;与健康对照组对比,^b $P<0.05$;与 AKI 组对比,^c $P<0.05$

表 2 不同样本中指标对 AKI 的诊断效能

检测指标	Kappa 值	敏感性(%)	特异性(%)	阳性预测值(%)	阴性预测值(%)
尿 NGAL	0.654	73.2	67.8	62.3	81.4
尿 L-FABP	0.726	81.6	85.3	69.9	89.3
尿 Kim-1	0.692	75.4	73.6	68.3	83.7
NGAL+L-FABP+KIM-1	0.867	86.7 ^a	97.8 ^a	78.3 ^a	98.7 ^a

注:与尿 NGAL、尿 L-FABP、尿 Kim-1 比较,^a $P<0.05$

2.2 不同样本中指标对 AKI 的诊断效能

以 6 h 测定的尿中 NGAL、L-FABP、Kim-1 水平对 AKI 进行

诊断,结果发现 6 h 时尿中 NGAL、L-FABP、Kim-1 联合检测效能最高,联合检测的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为 86.7%、97.8%、78.3%、98.7%,明显高于尿中 NGAL、L-FABP、Kim-1 的诊断效能,见表 2。

2.3 6 h 尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 与 48 h 肌酐和 GFR 水平的相关性 将 6 h 尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 水平与 48 h 患儿肌酐和 GFR 水平进行相关性分析发现,早期患儿尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 水平与 48 h 患儿肌酐和 GFR 水平均呈正相关,见表 3。

表 3 血清 NGAL、L-FABP、KIM-1 与肌酐和 GFR 水平的相关性

检测指标	肌酐		GFR	
	r	P	r	P
尿 NGAL	0.365	<0.05	0.456	<0.05
尿 L-FABP	0.537	<0.05	0.532	<0.05
尿 Kim-1	0.267	<0.05	0.367	<0.05

3 讨 论

急性肾衰竭在危急重症患儿中发病率较高,AKI 对患者造成较大的打击,诱发心功能衰竭,导致血流动力学紊乱,AKI 的发生导致患者病死率增高,而且 AKI 患儿有较大风险转化为慢性肾衰竭^[6]。虽然肾脏替代治疗能缓解 AKI 的病情,但是肾脏替代治疗并未能降低 AKI 患者的病死率^[7-8]。早期诊断 AKI 并及时进行肾脏替代治疗是改善 AKI 患者临床预后的重要策略,找到早期诊断 AKI 的临床指标有助于改善患者的临床预后。AKIN 系统是当前诊断 AKI 的主要标准,主要用到肌酐(Scr)、肾小球滤过率(GFR)及尿量三个指标^[6,9]。Scr 是用于评估肾功能的传统标志物,但是目前认为采用 Scr 诊断 AKI 可能延误病情,当 Scr 异常时,患者肾功能已经丧失将近 50%。在 AKI 发生过程中尿液中出现许多生物学标志物变化,与患者肾功能密切相关,本研究收集患者尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 的含量,探讨其对 AKI 的诊断价值。

NGAL 是一个由 178 个氨基酸组成的,分子量为 25 000 的多肽^[2]。正常生理状态下,NGAL 在粒细胞成熟过程中由骨髓释放,当机体遭受打击时粒细胞、肾小管上皮细胞及肝细胞均可释放 NGAL^[10]。本研究结果证实在 AKI 的早期 NGAL 即明显升高,而且与患者临床肌酐和 GFR 呈正相关,KIM-1 是一种跨膜蛋白不存在正常组织在 AKI 患者肾小管近段高度表达,当 AKI 发生时血清和尿液中 KIM-1 水平均出现明显升高,明显早于肌酐、尿素氮水平,而且 KM-1 水平不受尿量的影响^[11]。心导管术患者在造影后 24 h 和 48 h 后 KIM-1 水平明显高于术前,当 KIM-1 持

续升高 3 d 左右后患者肌酐水平升高^[12]。本证实在 AKI 患者 6 h 尿液中就可出现 KIM-1 升高,而且 KIM-1 的水平与肌酐、GFR 呈正相关。L-FABP 在人类肾小管表达,在体外循环手术中证实术后 4 h 尿液中 L-FABP 浓度明显增高,12 h 血清中 L-FABP 可出现明显升高^[13]。本研究证实在 AKI 患者中尿液中 L-FABP,6 h 就可出现明显升高,而且持续 96 h 保持高水平状态,相关性分析也证实 L-FABP 与患者肌酐和 GFR 呈正相关。这就证实了 L-FABP 与患者肾脏功能的潜在联系,可能可以预测患者肾脏功能。

本研究进一步探讨 NGAL、L-FABP、KIM-1 对 AKI 的诊断价值,结果证实了 NGAL、L-FABP、KIM-1 均有较高的诊断价值,而联合 NGAL、L-FABP、KIM-1 的诊断效能最高,明显高于三者单独的诊断价值,可见在 AKI 的儿童中联合尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 检测有助于提高 AKI 患者的早期诊断价值,在肾损伤 6 h 时,尿液就可出现高水平的生物学标志物,值得临床推广运用。

参考文献

- [1] 李建秋,杨琴,党西强,等. 新生儿急性肾损伤研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(17):1345-1348.
- [2] 吴家玉,熊冠泽,丁福全,等. 血清胱抑素 C 和尿 NGAL 联合检测在急性肾损伤病情评估及预后中的价值[J]. 中山大学学报(医学科学版),2014,35(1):152-155.
- [3] 徐国宾,陈阳阳. 慢性肾脏病及急性肾损伤的实验诊断[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(9):773-779.
- [4] 王冬,柯晓安,陆鸣. 伴急性肾功能衰竭的非创伤性横纹肌溶解症的治疗进展[J]. 海军医学杂志,2011,32(6):423-424.
- [5] 侯玲. 早期诊断急性肾损伤的生物学标志物研究现状[J]. 中国小儿急救医学,2010,17(5):454-456.
- [6] 岳金凤,吴大玮,李琛,等. 以急性肾损伤网络标准评估重症监护病房患者急性肾损伤的发病率、预后及死亡相关危险因素[J]. 中华医学杂志,2011,91(4):260-264.
- [7] 刘晨溪,王强. 危重症患者急性肾损伤的肾脏替代治疗进展[J]. 中国全科医学,2016(4):489-491.
- [8] SVARRER E M M, ANDERSEN H Ø, HELVIND M, et al. 486 apolipoprotein M (APOM)-a novel biomarker for acute kidney injury[J]. Atheroscler Suppl, 2011, 12(1): 103-104.
- [9] KO G J, GRIGORYEV D N, LINFERT D, et al. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 298(6):1472-1483.
- [10] FONTANILLA J, HAN W K. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) as an early detection tool for acute kidney injury and other renal diseases[J]. Expert Opin Med Diagn, 2011, 5(2):161-173.
- [11] VINKEN P, STARCKX S, BARALE-THOMAS E, et al. Tissue Kim-1 and urinary clusterin as(下转第 292 页)

续表 6 7 项甲状腺激素和抗体项目的携带污染率验证结果

项目	高值			低值			携带污染率(%)	要求(%)
	H1	H2	H3	L1	L2	L3		
抗-TG	213.00	206.10	209.80	23.40	28.20	22.50	0.48	<1
抗-TPO	483.80	484.10	477.40	39.70	43.30	43.90	0.97	<1

3 讨论

甲状腺是人体最大的内分泌腺体,甲状腺的主要功能是合成甲状腺激素和抗体,调节机体代谢。近年来,由于甲状腺疾病的高发^[8],越来越多的人开始对甲状腺的疾病有所了解。甲状腺相关激素和抗体的检测方法有很多,其中,化学发光法具有检测快速、敏感度高和特异度高,甲状腺功能检查在甲状腺患者的诊断中得到广泛应用。仪器的精密度验证是分析仪器性能指标之一,检测系统重复性的首要指标是良好的精密度,对精密度进行验证,能够充分了解机器的整体性能^[9]。本课题组参照 CLSI EP5-A2 文件,经验证批内精密度 CV 和批间精密度 CV 在 1.51%~6.17% 和 1.86%~7.27% 之间,该检测系统精密度符合要求,验证通过。精密度和准确度的验证是对检测系统最基本的验证,如果没有良好的精密度,就没有准确度之说^[10]。根据准确度验证结果表明,相关性良好, $r \geq 0.994$, 平均偏倚均 $\leq 1/2$ CLIA'88 TEa (12.5%), 准确度验证通过。临床实验室应建立各个项目的线性范围,才能确保患者结果的准确性。经验证, T_3 、 T_4 、 FT_3 、 FT_4 、TSH, 抗-TG 和抗-TPO 分别在 1.24~5.59 nmol/L, 60.07~195.10 nmol/L, 3.40~22.87 pmol/L, 14.59~40.54 pmol/L, 1.63~74.13 μ IU/mL, 60.10~381.30 μ IU/mL 和 180.10~531.50 μ IU/mL 范围内呈线性;作散点图得到回归方程和相关系数,线性良好,契合度良好,符合厂家说明书要求。携带污染率是不同浓度样本检测中的相互影响,仪器采用一个样本一个吸头,极大减少了标本间的相互污染。经过携带污染率的验证,携带污染率均 <1%,符合要求。

综上所述,本实验室所采用的验证方案简便可靠,可操作性强。ADVIA Centaur XP 全自动化学发光免疫分析系统跟厂家提供的数据基本一致,能够满足临床样本检测的性能要求,可以为临床医生和患者

提供快速、准确可靠的检验结果。

参考文献

- [1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 医疗机构临床实验室管理办法 [EB/OL]. (2006-02-27) [2017-02-19]. <http://www.moh.gov.cn/mohyzs/s3577/200804/18468.shtml>.
- [2] International Organization For Standardization. Medical laboratories-particular requirements for quality and competence; ISO15189-2007[S]. Geneva: ISO, 2007.
- [3] 梅旭, 刘政, 邱广斌. 罗氏 cobas 8000 全自动生化分析仪的性能验证 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35 (16): 2235-2236.
- [4] CLSI. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; EP5-A2 [S]. Wayne: CLSI, 2004.
- [5] CLSI. Method comparison and bias estimation using patient samples; approved guideline-second edition [S]. Wayne: CLSI, 2002.
- [6] CLSI. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; EP6-A2 [S]. Wayne: CLSI, 2003.
- [7] CLSI. Evaluation of precision performance of quantitative measurement methods; EP10-A2 [S]. Wayne: CLSI, 2002.
- [8] WITTING V, BERGIS D, SADER D, et al. Thyroid disease in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a retrospective study [J]. Thyroid Res, 2014, 7(1): 1-6.
- [9] 杨平, 郭靖澜, 杨梅. Sysmex XT-2000i 全血细胞分析仪的性能验证 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35 (24): 3413-3414.
- [10] 罗浩元, 刘集鸿, 邓宇伟, 等. Roche Modular 速率法检测谷氨酸脱氢酶的性能验证 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35 (21): 2998-3000.

(收稿日期: 2017-07-26 修回日期: 2017-09-14)

(上接第 288 页)

early indicators of cisplatin-induced acute kidney injury in rats [J]. Toxicologic Pathology, 2012, 40(7): 1049.

- [12] 张红燕, 尚跃丰, 李家瑞, 等. 尿肾损伤分子-1 对脓毒症大鼠急性肾损伤的诊断价值 [J]. 中华危重病急救医学, 2015(5): 389-391.

- [13] 郇忆, 朱铭力, 钱家麒, 等. 尿中性粒细胞膜胶酶相关载脂蛋白和肝型脂肪酸结合蛋白对肝移植术后急性肾损伤的早期诊断价值 [J]. 中华肾脏病杂志, 2010, 26(11): 818-823.

(收稿日期: 2017-09-20 修回日期: 2017-11-08)