

· 短篇论著 ·

血清 Lp-PLA₂、Cys-C 水平与重症急性肾损伤患者 CRRT 短期预后的关系

徐舟, 罗伟文, 潘挺军

梅州市人民医院重症医学科, 广东梅州 514000

摘要:目的 探讨血清脂蛋白磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)、胱抑素 C(Cys-C)水平与重症急性肾损伤(AKI)患者连续肾脏替代治疗(CRRT)短期预后的关系。方法 将 2019 年 12 月至 2022 年 12 月在该院接受 CRRT 的 125 例重症 AKI 患者纳入研究组,另外选取同期来该院门急诊就诊且肾功能正常患者 125 例作为对照组。根据重症 AKI 患者 28 d 内的生存情况分为死亡组(49 例)与生存组(76 例)。采用酶联免疫吸附试验测定 Lp-PLA₂,免疫比浊法测定 Cys-C。采用受试者工作特性(ROC)曲线评估血清 Lp-PLA₂、Cys-C 对重症 AKI 患者短期预后死亡的预测价值,采用多因素 Logistic 逐步回归分析探讨重症 AKI 患者短期预后的影响因素。结果 研究组血清 Lp-PLA₂、Cys-C 水平高于对照组($t=42.566, 76.689, P<0.05$);死亡组血清 Lp-PLA₂、Cys-C 水平高于生存组($t=12.889, 22.659, P<0.05$)。血清 Lp-PLA₂、Cys-C 预测重症 AKI 患者 CRRT 短期预后的曲线下面积(AUC)分别为 0.832(95%CI:0.788~0.883)、0.786(95%CI:0.737~0.835)。血清 Lp-PLA₂与 Cys-C 联合检测的 AUC 为 0.907(95%CI:0.866~0.942)。死亡组急性生理与慢性健康状况评分 II(APACHE II 评分)、尿素氮水平均高于生存组,而血 pH 值、血红蛋白水平低于生存组($P<0.05$)。多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示,APACHE II 评分 ≥ 21.50 分($OR=3.333, 95\%CI:1.880\sim 6.981$)、Lp-PLA₂ $\geq 238.12 \mu\text{g/L}$ ($OR=3.242, 95\%CI:1.318\sim 7.157$)、Cys-C $\geq 1.78 \text{ mg/L}$ ($OR=2.210, 95\%CI:1.324\sim 4.411$)是重症 AKI 患者 CRRT 短期预后(28 d 内)死亡的影响因素($P<0.05$)。结论 血清 Lp-PLA₂、Cys-C 水平升高与经 CRRT 的重症 AKI 患者预后不良密切相关,二者有望作为评估重症 AKI 患者 CRRT 短期预后不良的生物学指标,且二者联合预测的效能更高。

关键词:脂蛋白磷脂酶 A₂; 胱抑素 C; 急性肾损伤; 连续肾脏替代治疗

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.02.026

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2024)02-0250-04

文献标志码:A

急性肾损伤(AKI)患者由于肾功能的急速下降,会出现不同程度的肾衰竭症状,严重者甚至会危及生命,需要依赖血液透析或肾移植等治疗^[1]。连续肾脏替代治疗(CRRT)是重症 AKI 患者的主要治疗方法,可以有效维持其肾功能,防止肾功能进一步减退^[2]。同时,CRRT 还可以减少 AKI 患者感染风险,提高患者的生活质量,但目前临床与 AKI 相关的发病率和病死率仍然很高,且危重症患者的 AKI 发生率在 40%~60%^[3]。因此,寻找早期评估 CRRT 的重症 AKI 患者预后的灵敏生物指标具有重要意义。既往研究表明,血清脂蛋白磷脂酶 A₂(Lp-PLA₂)对妊娠期高血压疾病患者早期肾功能损伤具有一定的诊断价值,且其水平越高,肾功能损伤越严重^[4]。胱抑素 C(Cys-C)是一种反映肾小球滤过率变化的内源性标志物,它可以灵敏地反映肾移植术后肾功能延迟恢复情况^[5]。但是目前,关于血清 Lp-PLA₂、Cys-C 水平与重症 AKI 患者预后关系的研究鲜见报道。因此本研究旨在探讨血清 Lp-PLA₂、Cys-C 水平与重症 AKI 患者 CRRT 短期预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 12 月至 2022 年 12 月本院收治的 125 例重症 AKI 患者作为研究组,男 81 例,女 44 例;年龄 20~85 岁,平均(66.17±15.23)岁;吸烟 23 例;饮酒 31 例;体质量指数 17.68~28.55 kg/m²,平均(24.57±2.13)kg/m²。纳入标准:(1)年龄 ≥ 18 岁;(2)符合 AKI 诊断标准^[6];(3)接受 CRRT;(4)住院时间 ≥ 48 h;(5)患者及监护人知情同意。排除标准:(1)中途终止 CRRT 者;(2)有慢性肾脏病史或肾移植手术者;(3)妊娠期或哺乳期女性;(4)伴凝血功能紊乱或活动性出血者;(5)精神或认知不正常者。另外选取同期来本院门急诊就诊且肾功能正常患者 125 例作为对照组,男 81 例,女 44 例;年龄 20~85 岁,平均(63.02±13.25)岁;吸烟 27 例;饮酒 33 例;体质量指数 17.52~28.67 kg/m²,平均(24.42±2.09)kg/m²。研究组与对照组一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本院医学伦理委员会已对本研究审核批准。

1.2 方法

1.2.1 临床资料 收集记录所有患者的性别、年龄、机械通气情况、合并少尿/无尿情况、急性生理与慢性健康状况评分 II (APACHE II 评分)、尿素氮、血红蛋白。

1.2.2 CRRT 采用经皮穿刺技术经右侧股静脉穿刺置管并建立血管通路,采用连续性静脉-静脉血液滤过技术和青山利康含钙配方置换液,CRRT 仪器使用费森尤斯 multiFiltrate 机型,治疗前给予生理盐水 1 000 mL 冲洗和肝素处理,滤膜面积为 0.9 m²,血流量为 100 ~ 200 mL/min,置换液为 1 500 ~ 2 000 mL/h。

1.2.3 指标检测 采集对照组就诊当天、研究组入院 48 h 空腹静脉血样 5 mL,经离心处理后,保留上层清液,Lp-PLA2 以酶联免疫吸附试验测定,Cys-C 水平以免疫比浊法测定,试剂盒购自上海酶仪生物科技有限公司,操作流程参考使用说明书。

1.2.4 随访与分组 重症 AKI 患者行 CRRT 开始记录其 28 d 内的生存情况,将死亡患者纳入死亡组(49 例),将存活患者纳入生存组(76 例)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料采用频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 Lp-PLA2、Cys-C 对重症 AKI 患者 CRRT 短期预后(28 d 内)死亡的预测价值,采用多因素 Logistic 逐步回归分析探讨重症 AKI 患者 CRRT 短期预后的影响因素。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 研究组与对照组血清 Lp-PLA2、Cys-C 水平比较 研究组血清 Lp-PLA2、Cys-C 水平均高于对照组(*P* < 0.05),见表 1。

2.2 死亡组与生存组血清 Lp-PLA2、Cys-C 水平比较 死亡组血清 Lp-PLA2、Cys-C 水平均高于生存组(*P* < 0.05),见表 2。

2.3 血清 Lp-PLA2、Cys-C 对重症 AKI 患者 CRRT 短期预后(28 d 内)死亡预测价值 血清 Lp-PLA2、

Cys-C 预测重症 AKI 患者 CRRT 短期预后死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.832(95%CI:0.788 ~ 0.883)、0.786(95%CI:0.737 ~ 0.835)。在 238.12 $\mu\text{g/L}$ 的最佳截断值下,Lp-PLA2 预测的灵敏度为 92.75%,特异度为 67.42%;在 1.78 mg/L 的最佳截断值下,Cys-C 预测的灵敏度为 92.63%,特异度为 56.75%。血清 Lp-PLA2、Cys-C 联合预测的 AUC 为 0.907(95%CI:0.866 ~ 0.942)。见图 1、表 3。

表 1 研究组与对照组血清 Lp-PLA2、Cys-C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	Cys-C(mg/L)
对照组	125	112.34 ± 13.46	0.75 ± 0.09
研究组	125	244.98 ± 31.03	2.07 ± 0.14
<i>t</i>		42.556	76.689
<i>P</i>		<0.001	<0.001

表 2 死亡组与生存组血清 Lp-PLA2、Cys-C 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	Lp-PLA2($\mu\text{g/L}$)	Cys-C(mg/L)
死亡组	49	284.79 ± 30.11	2.83 ± 0.39
生存组	76	219.88 ± 21.59	1.56 ± 0.18
<i>t</i>		12.889	22.659
<i>P</i>		<0.001	<0.001

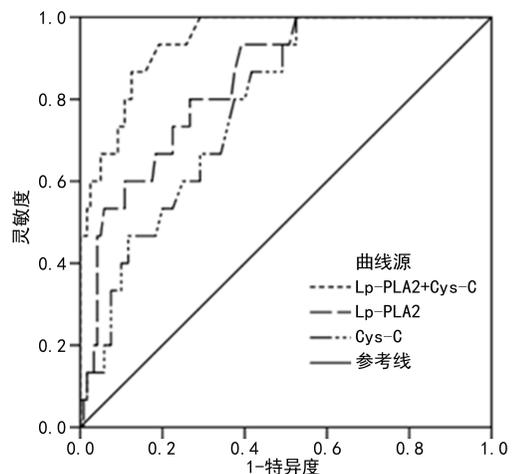


图 1 血清 Lp-PLA2、Cys-C 预测重症 AKI 患者 CRRT 短期预后死亡的 ROC 曲线

表 3 血清 Lp-PLA2、Cys-C 对重症 AKI 患者 CRRT 短期预后死亡的预测价值

检测指标	AUC	95%CI	最佳截断值	特异度(%)	灵敏度(%)
Lp-PLA2	0.832	0.788 ~ 0.883	238.12 $\mu\text{g/L}$	67.42	92.75
Cys-C	0.786	0.737 ~ 0.835	1.78 mg/L	56.75	92.63
Lp-PLA2+Cys-C	0.907	0.866 ~ 0.942	—	87.55	86.49

注:—表示无数据。

2.4 重症 AKI 患者 CRRT 短期预后的单因素分

析 死亡组 APACHE II 评分、尿素氮水平均高于生

存组,而血 pH 值、血红蛋白水平低于生存组 ($P < 0.05$),见表 4。

2.5 重症 AKI 患者 CRRT 短期预后情况的多因素 Logistic 逐步回归分析 将重症 AKI 患者 CRRT 短期(28 d 内)是否发生死亡作为因变量(否=0、是=1),将单因素分析中差异有统计学意义的指标及 Lp-PLA2、Cys-C 作为自变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,结果显示,APACHE II 评分 ≥ 21.50 分、Lp-PLA2 $\geq 238.12 \mu\text{g/L}$ 、Cys-C $\geq 1.78 \text{ mg/L}$ 是重症 AKI 患者 CRRT 短期预后不良的影响因素 ($P < 0.05$),见表 5。

表 4 重症 AKI 患者 CRRT 短期预后情况的

项目	单因素分析 [$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]			
	死亡组 ($n=49$)	生存组 ($n=76$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	68.91 \pm 7.33	67.27 \pm 7.11	1.123	0.269
性别(男/女)	27/22	56/20	3.899	0.069
吸烟史	10(20.41)	13(17.11)	0.307	0.504
饮酒史	13(26.53)	18(23.68)	0.124	0.709
血 pH 值	7.15 \pm 0.24	7.34 \pm 0.37	4.450	<0.001
合并少尿/无尿	26(53.06)	29(38.16)	1.956	0.159
机械通气	31(63.27)	52(68.42)	0.288	0.508
APACHE II 评分(分)	21.50 \pm 5.13	18.42 \pm 3.03	3.635	<0.001
血红蛋白(g/L)	102.63 \pm 15.98	125.45 \pm 16.77	6.824	<0.001
尿素氮(mmol/L)	21.47 \pm 6.87	12.32 \pm 3.87	9.414	<0.001

表 5 重症 AKI 患者 CRRT 短期预后的多因素 Logistic 逐步回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR (95% CI)
APACHE II 评分	1.291	0.335	14.923	<0.001	3.333(1.880~6.981)
Lp-PLA2	1.120	0.432	6.953	0.007	3.242(1.318~7.157)
Cys-C	0.895	0.311	8.522	<0.001	2.210(1.324~4.411)

注:赋值为 APACHE II 评分 < 21.50 分=0, ≥ 21.50 分=1; Lp-PLA2 $< 238.12 \mu\text{g/L}$ =0, $\geq 238.12 \mu\text{g/L}$ =1; Cys-C $< 1.78 \text{ mg/L}$ =0, $\geq 1.78 \text{ mg/L}$ =1。

3 讨 论

AKI 的主要特征是肾功能急剧下降,临床收治的重症患者中 AKI 发生率较高,严重影响患者的生命健康。AKI 的治疗是一个复杂的过程,包括紧急替代治疗和长期的肾脏康复,CRRT 是 AKI 治疗的重要方法之一,可以维持患者的生命体征,并且有助于减缓肾功能的进一步损伤^[7]。CRRT 是一种持续性的血液净化治疗方法,通过将患者血液引出体外,经过一系列的处理后再将其回输至体内,可以清除体内代谢产物、炎症因子、毒素等,达到维持患者体液平衡和内环境稳定的作用^[8]。但 CRRT 对于不同 AKI 患者的作用是不同的,对于危重症 AKI 患者而言,即使运用了 CRRT,其存活率仍然很低^[9-10]。本研究 125 例重症 AKI 患者中,CRRT 后 28 d 内,病死 49 例,病死率为 39.20%,表明经 CRRT 的重症 AKI 患者仍有较高的预后不良风险。因此,早期预测患者预后,及时采取相应措施,对提高患者生存率非常必要。

Lp-PLA2 是一种由单核巨噬细胞合成并分泌的蛋白质,在细胞内参与炎症和免疫反应^[11]。有研究表明,Lp-PLA2 可促进肾小球细胞增生和细胞外基质的沉积,也可促进肾小管上皮细胞的生长和管型形成,从而有助于肾小球与肾小管功能修复^[12]。Lp-PLA2 还可以促进纤维化形成,从而帮助肾间质损伤修复。有研究发现,Lp-PLA2 可促进白细胞趋化、迁移和集结,帮助免疫系统清除感染和损伤,还可调节信号通

路,影响细胞凋亡,从而促进细胞增生和组织修复,减少氧化应激对细胞的损伤^[13-14]。本研究结果显示,死亡组血清 Lp-PLA2 水平较生存组明显升高,说明 AKI 程度较高,这可能导致患者肾脏组织损伤严重,需要更高的治疗强度和细致的护理,提示 Lp-PLA2 水平对判断重症 AKI 患者预后具有重要参考价值。

Cys-C 生成速度及血清水平稳定,其唯一的滤过和代谢器官就是肾脏,其是测定肾小球滤过率的一种理想的内源性指标^[15-16]。Cys-C 是一种由 122 个氨基酸残基构成的小分子分泌蛋白,由真核细胞产生,具有抑制半胱氨酸蛋白酶活性的作用,同时可影响中性粒细胞的迁移过程,进而参与机体的炎症反应^[17]。有研究结果显示,Cys-C 在肾功能损伤的生理病理过程中表现出了重要的作用和潜力,其可以促进炎症反应、细胞凋亡、组织修复和氧化应激的调节,并可能成为一个潜在的治疗靶点,用于治疗多种类型的组织损伤^[18]。既往研究发现,Cys-C 对 AKI 早期鉴别具有较高的价值,但是在评估 AKI 预后方面却未表现出明显的优势^[19-20]。本研究结果显示,研究组血清 Cys-C 水平高于对照组 ($P < 0.05$),死亡组血清 Cys-C 水平高于生存组 ($P < 0.05$),提示血清 Cys-C 在 AKI 患者中呈高表达,且与预后有关。

本研究结果显示,APACHE II 评分、Lp-PLA2、Cys-C 是重症 AKI 患者经 CRRT 后 28 d 内死亡的独立影响因素 ($P < 0.05$),提示临床应重点关注患者的

上述指标,及早进行干预以改善患者预后。ROC 曲线结果显示,Lp-PLA2 预测经 CRRT 的重症 AKI 患者短期预后不良的 AUC 为 0.832,最佳截断值为 238.12 $\mu\text{g/L}$;而 Cys-C 的 AUC 为 0.786,最佳截断值为 1.78 mg/L,提示当重症 AKI 患者入院时,若 Lp-PLA2 > 238.12 $\mu\text{g/L}$ 、Cys-C > 1.78 mg/L 时,应对该患者重点监护。二者联合预测的 AUC 为 0.907,提示二者联合的预测效能更高,临床中联合应用血清 Lp-PLA2、Cys-C 更能准确地预测重症 AKI 患者经 CRRT 的短期预后情况。

综上所述,血清 Lp-PLA2、Cys-C 水平升高与 CRRT 后的重症 AKI 患者短期预后不良密切相关,有望作为评估重症 AKI 患者经 CRRT 治疗短期预后不良的生物学指标,且二者联合预测的效能更高。

参考文献

- [1] MERCADO M G, SMITH D K, GUARD E L. Acute kidney injury: diagnosis and management[J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100(11): 687-694.
- [2] HELLMAN T, UUSALO P, JÄRVISALO M J. New-onset atrial fibrillation in critically ill acute kidney injury patients on renal replacement therapy[J]. *Europace*, 2022, 24(2): 211-217.
- [3] BALDWIN I, MOTTES T. Acute kidney injury and continuous renal replacement therapy: a nursing perspective for my shift today in the intensive care unit[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6): 518-529.
- [4] 梁振昌, 唐龙, 林璇, 等. 血清 Lp-PLA2、Hcy、mALB、NAG、CysC 联合检测在妊娠期高血压疾病早期肾脏损伤中的诊断价值[J]. *中国医药科学*, 2021, 11(9): 163-166.
- [5] 汪博, 李亚娟, 阳婷婷, 等. 胱抑素 C 对肾移植术后发生肾功能延迟恢复的预测价值[J]. *重庆医学*, 2022, 51(14): 2353-2357.
- [6] 梅长林, 张彤. 急性肾损伤的诊断及治疗进展[J]. *上海医学*, 2009, 32(3): 177-179.
- [7] 蒋怡佳, 席修明, 郑熾, 等. ICU 中新发急性肾损伤首次连续肾脏替代治疗患者死亡的危险因素分析及风险预测模型构建[J]. *中国急救医学*, 2022, 42(5): 387-392.
- [8] SHAWWA K, KOMPOTIATIS P, WILEY B M, et al. Change in right ventricular systolic function after continuous renal replacement therapy initiation and renal recovery[J]. *J Crit Care*, 2021, 62(11): 82-87.
- [9] SUN L, ZHU Z, SHI M, et al. Causal effect of Lipoprotein-associated phospholipase A2 activity on coronary artery disease and myocardial infarction: a two-sample mendelian randomization study[J]. *Clin Chim Acta*, 2021, 523(12): 491-496.
- [10] 焦瑞, 鲁旭然, 丁浩, 等. 急性 A 型主动脉夹层术后急性肾损伤行连续性肾脏替代治疗患者出院后 90 天内死亡的预后因素分析[J]. *中华外科杂志*, 2022, 60(5): 466-471.
- [11] 于张佳思, 邹春波, 卢宇, 等. 血脂蛋白磷脂酶 A2 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在诊断早期糖尿病肾病中的价值[J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2021, 41(6): 770-775.
- [12] 张伟亚, 卢宇, 张青青, 等. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 和胱抑素 C 对糖尿病肾脏疾病早期诊断应用价值的研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2021, 29(8): 601-605.
- [13] PANTAZI D, TELLIS C, TSELEPIS A D. Oxidized phospholipids and lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) in atherosclerotic cardiovascular disease: an update[J]. *Biofactors*, 2022, 48(6): 1257-1270.
- [14] 田甜, 郑洁. 血清 BIP、Lp-PLA2 和 VEGF 的表达情况与慢性肾脏病患者发病及其肾功能的关系分析[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(8): 735-737.
- [15] YANG H, LIN C, ZHUANG C, et al. Serum cystatin C as a predictor of acute kidney injury in neonates: a meta-analysis[J]. *J Pediatr (RioJ)*, 2022, 98(3): 230-240.
- [16] ZHANG N, SHI F, LIANG H, et al. The feasibility of using Hcy, CRP, and Cys-C to analyze AMI patients' disease conditions and prognoses [J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 2724-2730.
- [17] GOU W, WANG X, WANG L, et al. Correlation of TNF- α , Cys C, and NLRP3 inflammasomes with venous ulcers in patients with lower extremity varicose veins[J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(2): 1186-1194.
- [18] 杜梦阳, 姜琳, 宋莹, 等. 经皮冠状动脉介入治疗后两种对比剂诱发的急性肾损伤诊断标准的应用比较[J]. *中国循环杂志*, 2021, 36(2): 126-130.
- [19] 邓琳, 龚鸿昌, 黄华, 等. 肾血管阻力指数、血清胱抑素 C、肌酐水平对危重症患者早期急性肾损伤的预测价值[J]. *山东医药*, 2021, 61(34): 87-90.
- [20] 李晓玲, 周周杰, 邓伟, 等. 凝血指标联合血清胱抑素 C 对脓毒症急性肾损伤患者预后的预测价值[J]. *实用医学杂志*, 2023, 39(1): 81-85.

(收稿日期: 2023-06-10 修回日期: 2023-10-18)