

体外循环心脏术后急性肾损伤患者血清胱抑素 C、尿白细胞介素 18 和肌酐的变化及其临床意义

陈鸿伟

摘要 目的 探讨接受体外循环心脏手术的患者血清胱抑素 C(CysC)和尿白细胞介素 18(IL-18)与急性肾损伤(AKI)的关系及临床意义。**方法** 根据 AKI 的诊断标准,将 78 例接受体外循环心脏手术的患者分为 AKI 组(24 例)及非 AKI 组(54 例),分别留取术前及术后不同时间点的血液和尿液标本,应用免疫比浊法检测血清 CysC 和 Scr 水平,ELISA 法检尿 IL-18 水平。**结果** AKI 组血清 Scr 在术后 24~48h 内显著升高,上升 $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ 或较基础 Scr 水平增加 $\geq 50\%$,符合 AKI 诊断,接受体外循环心脏手术的患者术后 AKI 发生率为 30.77%;与术前相比,血清 CysC 在术后 4h 及尿 IL-18 在术后 2h 水平显著升高($P < 0.01$)。与非 AKI 组比较,AKI 组术后 4h 后各时间点血清 CysC 和术后 2h 后各时间点尿 IL-18 水平都之对应时间点显著升高。**结论** 体外循环下接受心脏手术的患者 AKI 发生率较高,检测血清 CysC 和尿 IL-18 水平对预测体外循环心脏术后急性肾损伤患者的早期诊断和预后具有重要指导价值。

关键词 体外循环 心脏手术 急性肾损伤 胱抑素 C 白细胞介素 18

Changes and Clinical Significance of Cystatin C, Interleukin 18 in Acute Kidney Injury after Cardiac Surgeries with Extracorporeal Circulation. Chen Hongwei. Clinical Laboratory, Hangzhou People's Hospital of Xiacheng District, Zhejiang 310003, China

Abstract Objective To investigate the relationship between Cystatin C, Interleukin 18 and acute kidney injury(AKI) after cardiac surgery, and to estimate their clinical significance. **Methods** Based on the AKI diagnosis criterion, the study was conducted in 24 cases of AKI and 54 cases with no AKI undergoing cardiac surgery. Urine and serum samples were collected before and after operation to detect the serum Scr and CysC levels by turbidimetric immunoassay. Urinary IL-18 was detected by ELISA. **Results** Serum Scr increased significantly in patients with AKI within 24~48h hours after surgery. The absolute increase was over $26.5\mu\text{mol/L}$ or 50% increase above baseline, which met the AKI diagnosis criterion. The incidence of AKI after cardiac surgery was 30.77%. Compared with the cases before operation and without AKI, Serum CysC and Urinary IL-18 of AKI increased significantly ($P < 0.01$). **Conclusion** The incidence of AKI after cardiac surgery with extracorporeal circulation is high. Serum CysC and Urinary IL-18 are useful markers for the early diagnosis and prognosis of AKI.

Key words Extracorporeal circulation; Cardiac surgery; Acute kidney injury; Cystatin C; Interleukin 18

近年来,心脏手术中常使用体外循环心-肺旁路(eardiopulmonary bypass, CPB)替代心肺功能,急性肾损伤(AKI)是术后最常见的严重并发症,而一旦发生 AKI,患者病死率高达 20%~60%,因此对 AKI 的早期诊断和治疗引起国内外医学界的广泛关注^[1]。对于 AKI 的诊断,传统的血清学指标肌酐(serum creatinine, Scr)为非特异标志物,需要 48~72h 甚至更长时间才会升高、对老年人适用性差、影响因素众多,敏感性和特异性不高,它不能精确地反应肾功能的变化,尤其当肾功能发生轻微变化时^[2]。因此,寻求能发现早期诊断 AKI 的更灵敏的新型特异标志物不但能对疾病进行早期发现和干预,而且能对疾病的预后

做出判断。有研究发现,急性肾功能受损时血清胱抑素 C(cystatin C, CysC)和尿白介素 18(interleukin 18, IL-18)可以作为 AKI 的新型早期诊断标志物^[3,4]。本研究旨在观察接受体外循环心脏手术治疗过程中并发 AKI 的患者血清 CysC 和尿 IL-18 水平的变化,探讨其是否可以作为 AKI 早期诊断的标志物和预后的观察指标。

材料与方法

1. 对象:选择 2009 年 1 月~2010 年 4 月在笔者医院胸外科接受体外循环心脏手术患者 78 例,排除高血压、糖尿病、肝肾功能不全及术前应用肾毒性药物患者。其中男性 43 例,女性 35 例,平均年龄 38.1 ± 10.3 岁,依据急性透析质量倡议(ADQI)小组提出的 AKI 标准,按院患者术后尿量情况把患者分为 AKI 组(24 例)及非 AKI 组(54 例),入选 AKI 组的诊

断标准^[5]: 术后 48h 内血肌酐 (Scr) 上升 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或较基础 Scr 水平增加 $\geq 50\%$ 和尿量 $< 0.5 \text{ml}/(\text{kg} \cdot \text{h}) > 6\text{h}$ 。所有患者的数据资料均来源于胸外科手术前及术中术后病历记录, 有标本收集对象 (包括未入选病例) 均知情同意。两组性别、年龄差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

2. 体外循环方法: 全组均采用气管插管静脉复全麻醉。正中切口, 升主动脉 - 右房或升主动脉 - 上下腔插管以及右房一股动脉插管。StorckerⅢ型滚柱泵平流灌注, 膜肺氧合, 乳酸林格液加清蛋白、血浆或羟 - 乙基淀粉及库存血预充。肝素化 (3mg/kg) 后 ACT 大于 480s 后准确、快速建立体外循环。心肌保护, 在主动脉根部泵入血晶比例为 4:1 的保护液。术中采用温血顺、逆灌等心肌保护方法, 转流中维持灌注压为 50 ~ 70mmHg。术中监测心电图、ACT、血心解质、尿量。

3. 测定方法: 前瞻性收集术前及术后 2h、4h、6h、12h、24h、48h、72h 等各时间点血液标本各 5ml 检测血 Cys C 和 Scr, 收集术前及术后 2h、4h、6h、8h、12h 等各时间点尿液标本各 5ml 检测尿 IL - 18。所有标本 15min 内以 2500r/min 离心 10min, 取上清储存于 -80°C 冰箱。在日立 7600 全自动生化仪上检

测血清 Cys C 和 Scr 水平, 采用颗粒增强散射免疫比浊法测定, 试剂由美国 Behring 公司提供, 严格按照试剂盒说明书进行操作; ELISA 法检测尿 IL - 18, 试剂由美国 RapidBio Lab 公司提供, 严格按照试剂盒说明书进行操作。

4. 统计学分析: 采用的 SPSS 16.0 软件分析, 数据采用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。组间比较采用完全随即设计的 t 检验, 相关分析用 Spearman 相关分析。

结 果

1. 体外循环心脏术患者 AKI 的发生率及血肌酐的变化: 78 例患者中, 有 24 例体外循环心脏术患者血清 Scr 在术后 24 ~ 48h 内显著升高, 上升 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ 或较基础 Scr 水平增加 $\geq 50\%$, 符合 AKI 诊断, AKI 发生率为 30.77% (24/78)。AKI 组 Scr 升高峰值出现在术后 48h 内, 之后逐渐回落接近基线水平, 由此可见发生急性肾损伤时血清肌酐升高出现相对较迟, 不利于早期诊断, 见表 1。

表 1 非 AKI 组与 AKI 组术前和术后各时间点 Scr 水平 ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 2h	术后 12h	术后 24h	术后 48h	术后 72h
非 AKI 组	54	62.51 $\pm$ 12.47	62.85 $\pm$ 16.57	67.25 $\pm$ 20.33	65.86 $\pm$ 17.94	59.62 $\pm$ 10.86	59.08 $\pm$ 10.23
AKI 组	24	64.63 $\pm$ 10.54	65.24 $\pm$ 18.16	77.32 $\pm$ 33.26	107.56 $\pm$ 47.65▲●	114.31 $\pm$ 50.14▲●	85.97 $\pm$ 23.48▲●

与同组术前比较, ▲ $P < 0.05$; 与非 AKI 组同时时间点比较, ● $P < 0.05$

2. AKI 组与非 AKI 各时间点血清 Cys - C 浓度的变化: 两组患者术前血清 Cys - C 水平相近, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与术前相比, 非 AKI 组患者术后 6h 血清 Cys - C 水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 此后逐渐下降, 其余各时间点与术前水

平差异无统计学意义; 术前相比, AKI 组患者术后 4h 血清 Cys - C 水平升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 术后 6h 开始显著增高并持续至 48h ($P < 0.01$), 见表 2。

表 2 非 AKI 组与 AKI 组术前和术后各时间点 Cys - C 水平 (mg/L , $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 2h	术后 4h	术后 6h	术后 12h	术后 24h	术后 48h
非 AKI 组	54	0.71 $\pm$ 0.30	0.74 $\pm$ 0.40	0.88 $\pm$ 0.65	1.30 $\pm$ 0.97▲	0.94 $\pm$ 0.70	0.86 $\pm$ 0.61	0.80 $\pm$ 0.52
AKI 组	24	0.69 $\pm$ 0.32	0.78 $\pm$ 0.37	1.28 $\pm$ 0.64▲●	2.54 $\pm$ 1.02▲●	2.50 $\pm$ 0.94▲●	2.45 $\pm$ 0.95▲●	2.38 $\pm$ 0.90▲●

与同组术前比较, ▲ $P < 0.05$; 与非 AKI 组同时时间点比较, ● $P < 0.05$

3. AKI 组与非 AKI 各时间点尿 IL - 18 浓度的变化: 两组患者术前尿 IL - 18 水平相近 ($P > 0.05$)。非 AKI 组患者术后各时间点的尿 IL - 18 水平与术前差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与术前相比, AKI 组

患者术后 2h 尿 IL - 18 水平显著升高 ($P < 0.01$), 术后 4h、6h、8h 和 12h 仍持续在较高水平, 与术前水平相比差异也有统计学意义 (P 均 < 0.01), 见表 3。

表 3 非 AKI 组与 AKI 组术前和术后各时间点 IL - 18 水平 ($\mu\text{g/L}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	术前	术后 2h	术后 4h	术后 6h	术后 8h	术后 12h
非 AKI 组	54	0.95 $\pm$ 0.43	0.98 $\pm$ 0.50	1.11 $\pm$ 0.73	1.25 $\pm$ 0.84	1.32 $\pm$ 0.93	1.25 $\pm$ 0.88
AKI 组	24	1.03 $\pm$ 0.54	4.46 $\pm$ 1.18▲●	5.89 $\pm$ 2.74▲●	3.52 $\pm$ 1.36▲●	3.41 $\pm$ 1.54▲●	3.62 $\pm$ 1.82▲●

与同组术前比较, ▲ $P < 0.05$; 与非 AKI 组同时时间点比较, ● $P < 0.05$

4. 术后 4h 血清 Cys - C 和 2 h 尿 IL - 18 与术后 12h Scr 相关性分析: AKI 组术后 12h Scr 水平与术后 4h 血清 Cys - C 和 2h 尿 IL - 18 水平水平均呈正相关($r=0.723, r=0.638; P<0.01, P<0.01$); 术后 4h 血清 Cys - C 水平与术后 2h 尿 IL - 18 水平也呈正相关($r=0.657, P<0.01$)。

讨 论

急性肾损伤(AKI)概括了肾功能从微小改变到最终肾衰竭的整个过程,是体外循环心脏手术后常见的严重的并发症,AKI 一旦发生,术后和远期的病死率都将增加到 80%,高出对照组 4 倍以上^[6,7]。对于急性肾损伤的早期诊断及预后判断,需要一种测定简便、广泛实用的早期便升高特异指标,以便制定调整肾损伤的治疗方案,进而改善肾损伤的预后。尿量和 Scr 是目前广泛应用检测肾功能的指标,然而尿量易受容量状态、药物等非肾脏因素影响,传统的血清 Scr 在肾脏功能发生急性改变时并不是一个可靠的指标,因为 Scr 的升高与急性肾小管损伤并无直接联系,而是由急性肾脏损伤后滤过功能下降而引起的,Scr 值并不能精确及时地反应肾功能的变化,除非几天以后达到平稳状态。无论血肌酐还是尿量都不能为明早期肾损伤及损伤部位和性质提供任何有用的信息。因此,AKI 早期诊断颇受关注,寻找敏感性和特异性较高的 AKI 生物标志物,对早期诊断治疗和改善预后有着重要意义。

目前临床研究认为血清 Cys - C、尿 IL - 18 可作为判断早期肾损伤患者病情严重程度及预后的一项指标。Cys - C 是一种非糖基化的碱性蛋白,是半胱氨酸蛋白酶的一种有效抑制剂,血清 Cys - C 只能通过肾小球滤过排泄,不受肾外许多因素的干扰,是一个反映 GFR 较 Scr 等有更高敏感性的指标^[8]。IL - 18 作为 IL - 1 超家族成员,是一种促炎症细胞因子,在多种炎症、肿瘤、自身免疫性疾病相关的免疫事件中均起到了一定的作用,尤其在器官的炎症及缺血性损伤中起中介作用。有研究表明 IL - 18 参与了体外循环心脏手术术后 AKI 的发生^[9]。

本研究结果显示,接受体外循环心脏手术的患者术后 AKI 发生率为 30.77%,与国外报道的 3% ~ 40% 相一致^[7,9]; AKI 组患者术后 4h 血清 Cys - C 水平较术前升高,术后 6h 开始显著增高并持续至 48h,且均显著高于非 AKI 组。AKI 组患者术后 2h 尿 IL -

18 水平较术前明显升高,峰值出现在术后 4h,术后 4h 后逐渐下降但仍保持较高水平,与 Xin C 等^[10]研究相一致。而 AKI 组中 Scr 升高的峰值出现在术后 12 ~ 48h。故认为,术后 4h 血清 Cys - C 和 2h 尿 IL - 18 是比 Scr 更早判断 AKI 发生的临床指标。KI 组术后 12h Scr 水平与术后 4h 血清 Cys - C 和 2h 尿 IL - 18 水平水平均呈正相关,术后 4h 血清 Cys - C 水平与术后 2h 尿 IL - 18 水平也呈正相关,说明三者者在 AKI 发生的临床指标的判断上具有协同作用,就 AKI 的早期诊断而言,血清 Cys - C 和尿 IL - 18 效果更好。

综上所述,血清 Cys - C 和尿 IL - 18 水平是反映肾小球滤过功能的敏感指标,能敏感地及早发现急性肾脏损害,结果优于血肌酐,血清 Cys - C 和尿 IL - 18 是 AKI 早期特异的生物标志物。探讨血清 Cys - C 和尿 IL - 18 对体外循环心脏手术术后 AKI 的早期诊断及预测方面,判断病情并给予及时有效的治疗措施,改善患者预后,提高生存率有很重要的意义。

参考文献

- 1 高璐,张丽,张浩,等. 体外循环手术后急性肾损伤临床研究. 徐州医学院学报[J], 2009,29(4):243-246
- 2 薛淑英,于帮旭,王继华,等. 急性肾损伤早期生物标志物研究进展[J]. 中国现代医生,2008,46(27):53-56
- 3 Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury[J]. Crit Care Med, 2008,36(4 Suppl):S159-165
- 4 Che M, Xie B, Xue S, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery[J]. Nephron Clin Pract,2010,115(1):c66-72
- 5 Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. Crit Care,2007,11(2):R31
- 6 Rosner MH, Okusa MD. Acute kidney injury associated with cardiac surgery[J]. Clin J Am Soc Nephrol,2006,1(1):19-32
- 7 Karkouti K, Wijeyesundera DN, Yau TM, et al. Acute kidney injury after cardiac surgery: focus on modifiable risk factors[J]. Circulation,2009,119(4):495-502
- 8 梁仲城,彭契六,周凤燕. 血清胱抑素 C 对糖尿病肾病早期诊断的意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2009,10(10):905-906
- 9 Parikh CR, Mishra J, Thiessen-Philbrook H, et al. Urinary IL - 18 is an early predictive biomarker of acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Kidney Int. 2006, 70(1):199-203
- 10 Xin C, Yulong X, Yu C, et al. Urine neutrophil gelatinase - associated lipocalin and interleukin - 18 predict acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Ren Fail,2008, 30(9):904-913

(收稿:2010-07-28)