

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.010

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.010>

血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对儿童急性心力衰竭所致肾损伤的诊断价值

王玲¹, 赵轲²

(1. 武汉市东湖医院内六科, 武汉 430071; 2. 华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院胸外科, 武汉 430030)

[摘要] 目的: 调查急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患儿血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)浓度, 评估其在AHF患儿住院期间肾功能恶化(worsening renal function, WRF)中的诊断价值。方法: 纳入2017年1月至12月于华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院诊断为AHF患儿30例为心力衰竭组, 选取同期健康儿童20例为对照组。超声心动图评估心功能, 在入院时(第1天)和入院后72 h(第3天)检测血液中尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肌酐、NGAL浓度及肾小球滤过率(e-GFR)。结果: 心力衰竭组入院时血清NGAL浓度显著高于对照组[(12.5±11.0) vs (4.5±3.0) μg/L, $P<0.001$], 心力衰竭组72 h内有17例(56.6%)发生WRF, 发生WRF的患儿入院时血清NGAL浓度显著高于未发生WRF的患儿[(38±10) vs (5.0±7.2) μg/L, $P<0.001$]。AHF患儿入院时血清NGAL截断值 >27.5 μg/L时, 其诊断住院期间发生WRF的敏感性为87%, 特异性为68%, 曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.869 (95% CI 0.783~0.890, $P<0.001$), 高于血清BUN(AUC=0.669)和e-GFR(AUC=0.714)。结论: 血清NGAL具有良好的诊断AHF患儿WRF的能力, 可作为儿童AHF肾功能损伤的标志物。

[关键词] 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 急性心力衰竭; 肾损伤; 儿童

Diagnosis value of serum concentration of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in worsening renal function in children with acute heart failure

WANG Ling¹, ZHAO Ke²

(1. Sixth Department of Internal Medicine, Wuhan Donghu Hospital, Wuhan 430071; 2. Department of Thoracic Surgery, Central Hospital of Wuhan, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China)

Abstract **Objective:** To investigate the serum concentration of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in children with acute heart failure (AHF) and evaluate the diagnosis value of it in worsening renal function (WRF) in children with AHF during hospitalization. **Methods:** Thirty patients with AHF and 20 healthy children without AHF were enrolled in this study in our hospital from January 2017 to December 2017. The cardiac function was assessed by echocardiographic in all subjects. Blood urea nitrogen (BUN), creatinine, NGAL

收稿日期 (Date of reception): 2018-06-20

通信作者 (Corresponding author): 赵轲, Email: kzhaol23@163.com

concentrations and glomerular filtration rate were measured at admission (Day 1) and 72 h after admission (Day 3). **Results:** Serum NGAL concentrations was significantly higher in children with AHF than the children without AHF [(12.5±11.0) vs (4.5±3.0) µg/L, $P<0.001$]. Seventeen (56.6%) children suffered WRF during hospitalized within 72 h. Serum NGAL concentrations was significantly higher in children accompanied WRF than those without WRF [(38±10) vs (5.0±7.2) µg/L, $P<0.001$]. When the serum NGAL concentrations cutoff value was >27.5 µg/L, NGAL concentration can diagnosis the WRF in AHF children with a sensitivity of 87%, specificity of 68%, and the area under the curve (AUC) of 0.869 (95% CI 0.783–0.890, $P<0.001$), which was higher than serum BUN (AUC=0.669) and e-GFR (AUC=0.714). **Conclusion:** Serum NGAL has a good ability to diagnose renal function deterioration in hospitalized children with AHF and can be used as a marker of renal impairment in children with AHF.

Keywords neutrophil gelatinase associated lipocalin; acute heart failure; worse of renal function; children

肾功能不全在急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)患者中很常见, 伴随肾功能不全的AHF患者病死率显著增加^[1-2]。目前临床上使用的早期检测慢性肾病或急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的生物标志物是蛋白尿、血肌酐和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)^[3]。但这些生物标志物对早期肾损伤敏感性不高, 常在损伤的中晚期才表现出阳性结果^[4]。临床上希望能够找到较BUN更早检测到肾功能恶化(worse of renal function, WRF)^[5]新的肾损伤标志物。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)是一种25 kD脂蛋白超家族糖蛋白和急性期反应蛋白, 在细胞受到各种应激状态(包括局部缺血和炎症)而迅速释放^[6], 在患儿中几乎没有关于评估WRF的数据。本研究旨在评估血清NGAL在AHF患儿WRF中的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 对象

纳入华中科技大学同济医学院附属武汉市中心医院儿科自2017年1月至12月收治的30例AHF住院患儿为心力衰竭组, 其中男15例, 女15例, 年龄(8.5±7.4)个月。纳入标准: 年龄 <4 岁; 患儿无肝、肾先天性畸形; 患儿出现AHF的症状和体征。排除标准: 患有血液恶性肿瘤的患儿; 患有慢性肾病或使用肾毒性药物的患儿。选取同时期年龄和性别匹配的健康儿童20例作为对照组, 其中男9例, 女11例, 年龄(10.0±5.2)个月。根据欧洲心脏病学会指南诊断AHF^[7]。WRF被定义为住院期间血肌酐升高 ≥ 0.3 mg/dL或超过入院时基础值^[8]。估计的过滤速率(e-GFR)使用Schwartz公式计算^[9]。本研究征得患儿监护人知情同意, 并经华中科技

大学同济医学院附属武汉市中心医院伦理委员会批准实施。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集

AHF患儿入院后即询问病史, 接受全面的临床、影像学检查及Ross评分。影像学检查包括胸部X线、心电图和超声心动图。在入院时(第1天)和72 h(第3天)测定血清BUN、肌酐和血清NGAL浓度。对照组接受血液实验室检查: 血清NGAL浓度和BUN和肌酐测定。

1.2.2 心脏功能评估

心力衰竭组和对照组均行超声心动图检查以评估心脏功能。超声心动图使用GE vivid-7多功能系统进行, 根据美国超声心动图学会^[10]的建议, 选择不同探头大小, 对两组儿童进行检查。超声心动图检查包括二维和多普勒模式。采用左侧胸骨旁超声心动图测量左心室收缩末期和舒张末期左室短缩分数(ejection fraction, EF)和左室短缩分数(left ventricular shortening fraction, FS)。

1.2.3 血清 NGAL 测定

AHF患儿入院时和第3天获得静脉血5 mL, 对照组在研究期间收集静脉血5 mL, 经离心获得血清并保存在 -80 °C冰箱直到统一分析。血清NGAL浓度通过ELISA法测定: 使用商业ELISA测试包(Cat.No.KIT036, 丹麦BioPorto Diagnostics公司)按照说明书统一测量, 最小测量浓度为 0.01 µg/L, 组内和组间变异系数为2%和4%。每位研究对象重复测量3次, 取平均值作为最终结果纳入分析。

1.3 统计学处理

所有数据使用SPSS 19.0软件进行分析。计量数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 组间比较采用 t

检验, 计数资料采用例(百分比)表示, 采用卡方检验, 相关性分析采用Spearman等级相关检验。受试者工作曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)用于比较AHF患儿入院时血清NGAL, BUN和e-GFR对住院期间发生WRF的诊断能力。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般临床特征比较

心力衰竭组与对照组在年龄、性别上差异无统计学意义($P > 0.05$); 入院时心力衰竭组患儿Ross评分为III或IV级(III级为60%, IV级为40%)。超声心动图EF值(34.9 ± 9.9 vs 75.4 ± 4.7 , $P < 0.05$)和FS值(16.6 ± 4.2 vs 40.0 ± 2.5 , $P < 0.05$)显著低于对照组(表1)。

2.2 两组实验室检查结果比较

心力衰竭组入院时血清NGAL浓度显著高于对照组[(12.5 ± 11.0) vs (4.5 ± 3.0) $\mu\text{g/L}$, $P < 0.001$]。入院后第3天血清NGAL浓度也较对照组和入院时增加($P < 0.001$), 心力衰竭组入院时和入院后第3天血清BUN、肌酐浓度均较对照组高($P < 0.05$), 而e-GFR较对照组低($P < 0.05$, 表2)。

2.3 患儿入院时血清NGAL浓度和其他临床参数之间的关系

心力衰竭组入院时血清NGAL浓度与BUN($r = 0.558$, $P < 0.05$)和肌酐($r = 0.535$, $P < 0.05$)浓度呈正相关, 与超声心动图缩短分数FS($r = -0.650$, $P < 0.05$), 射血分EF($r = -0.590$, $P < 0.05$)和e-GFR($r = -0.683$, $P < 0.05$)之间呈负相关(表3)。

表1 两组一般临床特征比较

Table 1 Comparison of general clinical characteristics between the two groups

组别	n	年龄/岁	性别 (男/女)	临床诊断/[例(%)]				改良Ross评分/ [例(%)]		超声心动图结果/ [例(%)]	
				先天性 心脏病	心肌病	心肌炎	室上性 心动过速	III级	IV级	EF	FS
心力衰竭组	30	8.5 ± 7.4	5/15	13 (43.4)	6 (20.0)	7 (23.3)	4 (13.3)	18 (60.0)	12 (40.0)	34.9 ± 9.9	16.6 ± 4.2
对照组	20	10.0 ± 5.2	9/11	—	—	—	—	—	—	75.4 ± 4.7	40.0 ± 2.5
P		>0.05	>0.05							<0.05	<0.05

表2 两组研究对象实验室结果比较($n=50$)

Table 2 Comparison of laboratory results of two groups of subjects ($n=50$)

组别	n	血尿素氮/($\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	肌酐/($\text{mg}\cdot\text{dL}^{-1}$)	eGFR/($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$)	NGAL/($\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$)
心力衰竭组	30				
入院时(A)		15.5 ± 7.8	0.5 ± 1.3	86.7 ± 50.6	12.5 ± 11.0
第3天(B)		18.0 ± 15.9	0.8 ± 2.3	64.5 ± 42.0	29.0 ± 17.8
对照组(C)	20	7.1 ± 2.3	0.3 ± 0.1	101.0 ± 84.0	4.5 ± 3.0
P_1 (A vs C)		<0.05	<0.05	<0.05	<0.001
P_2 (B vs C)		<0.05	<0.05	<0.05	<0.001
P_3 (A vs B)		<0.05	<0.05	<0.05	<0.001

表3 心力衰竭组入院时血清NGAL浓度与超声心动图和肾脏参数之间的相关性($n=30$)

Table 3 Correlation between serum NGAL concentrations and echocardiographic and renal parameters at admission in children with AHF ($n=30$)

临床变量	血清 NAGL 浓度	
	<i>r</i>	<i>P</i>
EF	-0.590	<0.05
FS	-0.650	<0.05
BUN	0.558	<0.05
肌酐	0.535	<0.05
e-GFR	-0.683	<0.05

表 4 住院期间发生肾功能恶化者和未发生肾功能恶化者实验室结果比较

Table 4 Comparison of laboratories in patients with/without WRF during hospitalization

组别	<i>n</i>	BUN/(mg·dL ⁻¹)	肌酐/(mg·dL ⁻¹)	e-GFR/(mL·min ⁻¹)	NGAL/(μg·L ⁻¹)
WRF	17	26 ± 14	1.1 ± 1.4	53.7 ± 42	38 ± 10
Non-WRF	13	11 ± 10	0.4 ± 0.3	90 ± 64	5.0 ± 7.2
<i>P</i>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.001

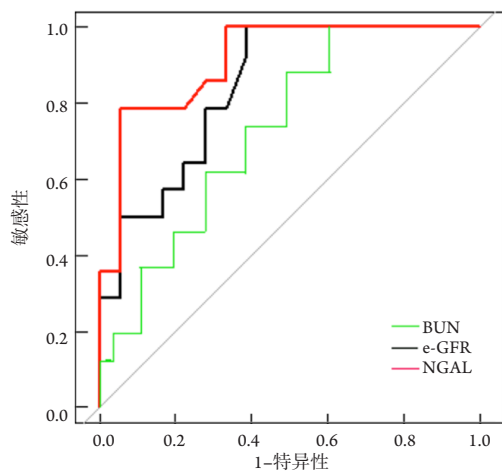


图1 血清NGAL, BUN和e-GFR对AHF患儿发生WRF的诊断效能ROC曲线

Figure 1 Diagnostic efficacy of serum NGAL, BUN, and e-GFR on WRF in children with AHF

2.4 住院期间发生 WRF 的患儿和未发生 WRF 的患儿实验室结果比较

住院治疗期间有17例(57%)患儿发生WRF, 13(43%)例患儿未发生WRF, 与未发生WRF的患儿相比, 发生WRF的患儿入院时血液中BUN、肌酐和血清NGAL浓度显著增高, 而e-GFR浓度显著降低($P<0.05$, 表4)。

2.5 血清 NGAL 对患儿发生 WRF 的诊断效能

ROC曲线示: AHF患儿血清NGAL的截断值 $>27.5 \mu\text{g/L}$ 时, 其诊断住院期间发生WRF的敏感性为87%, 特异性为68%, 曲线下面积(AUC)为0.869(95% CI 0.783~0.890, $P<0.001$), 诊断效能高于血清BUN和e-GFR, 后者AUC值分别为0.669和0.714(图1)。

3 讨论

AHF在儿童中发病率高, 其是各种儿童心脏病如心肌炎、结构性心脏病和心率失常的严重阶段, 一般需要住院治疗。本研究首次评估了血清NGAL在患儿住院期间发生WRF中的临床价值。

AHF患儿入院时, 与对照组比, 血清NGAL浓度显著升高, 且在住院第3天仍持续增高, 患儿住院期间有17人(56.6%)在第3天发生WRF。Aghel等^[11]研究了91例成人AHF患者住院期间的WRF, 发现35例(38%)患者在住院第5天发生WRF。Metra等^[12]报道: 34%的AHF患者在住院期间发生WRF, 提示AHF患者住院期间肾功能恶化的发生率较高。可能原因如下: AHF治疗期间过度利尿, 导致肾灌注减少; 心力衰竭导致心输出量降低, 导致急性肾小管损伤; 过度的神经激素活化

和肾小球反馈机制的改变而导致肾损伤^[2]。

住院期间发生WRF患儿入院时血清NGAL、肌酐、BUN浓度较未发生WRF患儿升高,最近在成人AHF的研究^[13-14]中,住院前肾功能指标高的患者住院期间更易发生WRF,而本研究则是首次在儿童AHF中发现这一类似现象。本研究发现AHF患儿血清NGAL与肾损伤其他标志物显著相关,这与成人AHF患者血清和尿液中NGAL是肾损伤的标志物报道一致^[13]。NGAL作为肾小管早期损伤标志物的机制主要和NGAL-铁载体复合物相关^[15],细胞在各种应激的条件下,其表达上调来对抗氧化、凋亡和细胞增殖^[16]。

当血清NGAL的截断值为27.5 μg/L时候,其诊断WRF敏感性和特异性分别为87%和68%,AUC为0.869。Alvelos等^[14]最近的一项包含114例AHF成人住院患者中,当截断值为104 ng/mL时,发现NGAL可有效区分AHF患者AKI,其中AUC=0.93,与本研究结果类似。两个研究截断值的差异可能与不同年龄组、不同抗体及检测方法有关。本研究不仅发现血清NGAL和肾损伤其他标志物之间的关联,还发现其和AHF患儿的EF和FS显著相关,这与文献^[15]的研究结果一致。在AHF患儿中,早期识别住院治疗期间可能发生WRF患儿,避免引起肾功能恶化的因素(如药物选择和剂量),对患者肾功能保护具有潜在的临床意义。

当然,本研究也存在一定的局限性:由于本研究为单中心研究,纳入患者的数量较少,尚需要更大样本的研究;其次,本研究无患儿基线肾功能的信息,因而选择住院期间WRF来定义肾损害。本研究发现WRF是AHF患儿常见现象,发生率为56.6%,因而,在未来研究中应该考虑NGAL浓度在指导AHF患儿治疗决策中的作用,更好地保护患儿的肾功能。

综上所述,AHF患儿入院时血清NGAL浓度较正常健康儿童显著增高,且住院期间部分患儿发生WRF,而发生WRF的患儿入院时血清NGAL浓度显著性高于未发生WRF的患儿,血清NGAL具有良好的区分住院期间有无发生WRF的能力,可能也是AHF患儿肾功能恶化的标志物。

参考文献

1. Sokolski M, Zymliński R, Biegus J, et al. Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and

- mortality in patients with acute heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19(6): 760-767.
2. Malik J. Heart disease in chronic kidney disease—review of the mechanisms and the role of dialysis access[J]. *J Vasc Access*, 2018, 19(1): 3-11.
3. Wenners AS, Mehta K, Loibl S, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) predicts response to neoadjuvant chemotherapy and clinical outcome in primary human breast cancer[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e45826.
4. Schrezenmeier EV, Barasch J, Budde K, et al. Biomarkers in acute kidney injury—pathophysiological basis and clinical performance[J]. *Acta Physiol (Oxf)*, 2017, 219(3): 554-572.
5. Collins SP, Hart KW, Lindsell CJ, et al. Elevated urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin after acute heart failure treatment is associated with worsening renal function and adverse events[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(9): 1020-1029.
6. Paapstel K, Zilmer M, Eha J, et al. Early biomarkers of renal damage in relation to arterial stiffness and inflammation in male coronary artery disease patients[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2016, 41(4): 488-497.
7. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2016, 74(10): 1037-1147.
8. Bilchick KC, Chishinga N, Parker AM, et al. Plasma volume and renal function predict six-month survival after hospitalization for acute decompensated heart failure[J]. *Cardiorenal Med*, 2018, 8(1): 61-70.
9. Chaykovska L, Heunisch F, von Einem G, et al. Urinary cGMP predicts major adverse renal events in patients with mild renal impairment and/or diabetes mellitus before exposure to contrast medium[J]. *PLoS One*, 2018, 13(4): e0195828.
10. Zoghbi WA, Enriquez-Sarano M, Foster E, et al. Recommendations for evaluation of the severity of native valvular regurgitation with two-dimensional and Doppler echocardiography[J]. *J Am Soc Echocardiogr*, 2003, 16(7): 777-802.
11. Aghel A, Shrestha K, Mullens W, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in predicting worsening renal function in acute decompensated heart failure[J]. *J Card Fail*, 2010, 16(1): 49-54.
12. Metra M, Nodari S, Parrinello G, et al. Worsening renal function in patients hospitalised for acute heart failure: clinical implications and prognostic significance[J]. *Eur J Heart Fail*, 2008, 10(2): 188-195.
13. Maisel AS, Wettersten N, van Veldhuisen DJ, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin for acute kidney injury during acute heart failure hospitalizations: the AKINESIS study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(13): 1420-1431.
14. Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general

- ward[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(3): 476-481.
15. von Jeinsen B, Kraus D, Palapies L, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C compared to the estimated glomerular filtration rate to predict risk in patients with suspected acute myocardial infarction[J]. Int J Cardiol, 2017, 245: 6-12.
16. Forster CS, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: utility in urologic conditions[J]. Pediatr Nephrol, 2017, 32(3): 377-381.

本文引用: 王玲, 赵轲. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对儿童急性心力衰竭所致肾损伤的诊断价值[J]. 临床与病理杂志, 2018, 38(9): 1877-1882. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.010

Cite this article as: WANG Ling, ZHAO Ke. Diagnosis value of serum concentration of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in worsening renal function in children with acute heart failure[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2018, 38(9): 1877-1882. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2018.09.010