

# 联合检测尿中 IL-18 与 Cys C 在危重患者急性肾损伤中的早期诊断价值\*

陆金帅<sup>1</sup>, 李楠<sup>1</sup>, 李思<sup>2</sup>, 黄佳星<sup>3</sup> (1. 新疆维吾尔自治区人民医院重症医学一科, 乌鲁木齐 830001; 2. 中山大学附属第一医院重症医学科, 广州 510080; 3. 广东省东莞市清溪医院重症医学科 523660)

**【摘要】目的** 探讨尿中白细胞介素-18(IL-18)和尿中胱抑素 C(Cys C)对危重患者急性肾损伤(AKI)临床上早期诊断的价值。**方法** 选取中山大学附属第一医院重症医学科 2012 年 1 月至 2013 年 12 月收治的危重患者为研究对象,每天收集尿标本,持续 7 d,应用酶联免疫吸附(ELISA)法检测尿液标本中的 IL-18 和颗粒增强免疫比浊法测定尿液标本中的 Cys C。根据测量结果分为 3 组:A 组(IL-18>95 pg/mL)、B 组(Cys C>1.3 g/mL),C 组(IL-18>95 pg/mL 和 Cys C>1.3 g/mL)。另选同期健康体检者作为 D 组(IL-18≤95 pg/mL 和 Cys C≤1.3 g/mL)。**结果** 按  $\alpha'=0.0068$  检验标准,A、B、C 3 组与 D 组 AKI 患病率不同,A、B、C 3 组的 AKI 患病率远远高于 D 组,但 A、B、C 3 组之间 AKI 患病率几乎没有差别,差异无统计学意义。进一步两两比较采用  $\chi^2$  分割法, $\alpha'=0.0068$ 。**结论** IL-18 和 Cys C 在危重患者急性肾损伤的临床研究有早期诊断价值。

**【关键词】** 急性肾损伤; 白细胞介素-18; 胱抑素 C; 危重患者

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.16.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)16-2299-02

**Early diagnostic value of combined detection of urine interleukin-18 and urine cystatin C in acute kidney injury in critically ill patients\*** LU Jin-shuai<sup>1</sup>, LI Nan<sup>1</sup>, LI Si<sup>2</sup>, HUANG Jia-xing<sup>3</sup> (1. First Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Wulumuqi, Xinjiang 830001, China; 2. Department of Critical Care Medicine, First Affiliated Hospital of Zhongshan University, Guangzhou, Guangdong 510080, China; 3. Department of Critical Care Medicine, Qingxi Hospital, Dongguan, Guangdong 523660, China)

**【Abstract】Objective** To explore the value of urinary interleukin-18 (IL-18) and urine cystatin C (Cys C) in early clinical diagnosis of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. **Methods** The critically ill patients in ICU from January 2012 to December 2013 were selected as the research subjects. The daily urine samples were collected for consecutive 7 d. IL-18 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and Cys C was detected by the particle-enhanced turbidimetric immunoassay. The measurement results were divided into three groups: A (IL-18>95 pg/mL), B (Cys C>1.3 g/mL), C (IL-18>95 pg/mL and Cys C>1.3 g/mL) and D as the normal group (IL-18≤95 pg/mL and Cys C≤1.3 g/mL). **Results** According to  $\alpha'=0.0068$  test standard, the morbidity rate of AKI had difference between the group A, B and C with the group D, the morbidity rate of AKI in the group A, B and C was much higher than that in the group D, but which had no statistically significant difference among the group A, B and C. The further pairwise comparisons adopted  $\chi^2$  segmentation method,  $\alpha'=0.0068$ . **Conclusion** IL-18 and Cys C has a early diagnostic value for AKI in critically ill patients.

**【Abstract】Objective** To explore the value of urinary interleukin-18 (IL-18) and urine cystatin C (Cys C) in early clinical diagnosis of acute kidney injury (AKI) in critically ill patients. **Methods** The critically ill patients in ICU from January 2012 to December 2013 were selected as the research subjects. The daily urine samples were collected for consecutive 7 d. IL-18 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and Cys C was detected by the particle-enhanced turbidimetric immunoassay. The measurement results were divided into three groups: A (IL-18>95 pg/mL), B (Cys C>1.3 g/mL), C (IL-18>95 pg/mL and Cys C>1.3 g/mL) and D as the normal group (IL-18≤95 pg/mL and Cys C≤1.3 g/mL). **Results** According to  $\alpha'=0.0068$  test standard, the morbidity rate of AKI had difference between the group A, B and C with the group D, the morbidity rate of AKI in the group A, B and C was much higher than that in the group D, but which had no statistically significant difference among the group A, B and C. The further pairwise comparisons adopted  $\chi^2$  segmentation method,  $\alpha'=0.0068$ . **Conclusion** IL-18 and Cys C has a early diagnostic value for AKI in critically ill patients.

**【Conclusion】** IL-18 and Cys C has a early diagnostic value for AKI in critically ill patients.

**【Key words】** acute kidney injury; interleukin-18; cystatin C; critically ill patient

急性肾损伤(AKI)是指 48 h 内血清肌酐(Scr)绝对值增加不低于 0.3 mg/dL (26.5 mmol/L)或较原先水平增高不低于 50% 的一组临床综合征,是一种常见的急、危重病,病死率较高。传统通常以检测血清肌酐来诊断 AKI,然而,在肾功能急性变化期间血清肌酐的变化并不是一个可靠的指标<sup>[1]</sup>。血清肌酐的特异性和敏感性都较低,而且易受多种因素影响<sup>[2]</sup>。危重患者的肌肉组织少,不易接受外源性肾小球滤过率(GFR)标志物,而肌酐清除率测定受肌肉量、体表面积等多种因素影响<sup>[3]</sup>。血肌酐与肌肉量呈正比,对于危重症患者来说,肌酐很难准确地检测到 GFR 轻微的变化<sup>[4-6]</sup>。为降低 AKI 发病率,

寻找能更有效地早期诊断 AKI 的方法成为目前热门的研究方向。有研究发现,AKI 时尿白细胞介素 18(IL-18)和尿胱抑素 C(Cys C)可以作为 AKI 的新型早期诊断标志物<sup>[7-8]</sup>。本研究旨在观察重症监护室收治的危重患者中 AKI 患者的 IL-18 和 Cys C 水平的变化,探讨二者在诊断危重患者 AKI 的临床价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2012 年 1 月至 2013 年 12 月中山市附属第一医院重症医学科收治的危重患者,根据首次尿中 IL-18 和 Cys C 测量的结果,将研究对象分为 3 组:A 组 55 例(IL-

\* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81160015)。

作者简介:陆金帅,男,主治医师,硕士,主要从事急诊、危重症医学方面的研究。

18>95 pg/mL), B组 57 例(Cys C>1.3 g/mL), C组 52 例(IL-18>95 pg/mL 和 Cys C>1.3 g/mL)。D组为同期健康体检者 60 例(IL-18≤95 pg/mL 和 Cys C≤1.3 g/mL)。各組人群一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。AKI 诊断标准: 参照 2005 年 9 月 AKI 专家组修订的 RIFLE 分级标准, AKI 定义为在 48 h 内由肾功能或结构方面异常引起的肾功能突然下降, 表现为 Scr 上升不低于 0.3 mg/dL(26.5 μmol/L), 或者不低于危重患者入院后最低值的 1.5 倍。标本检测: 应用酶联免疫吸附(ELISA)法检测尿 IL-18, 试剂由美国 Rapid Biolab 公司提供, 严格按照试剂盒说明书进行操作。应用颗粒增强免疫透射比浊法测定 Cys C 浓度, 试剂盒由利德曼公司提供。

**1.2 方法** 对入选的研究对象每天收集尿标本, 持续 7 d, 应用 ELISA 法检测尿液标本中的 IL-18, 应用颗粒增强免疫比浊法测定 Cys C。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS19.0 软件对数据进行处理及统计学分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 计数资料采用百分率表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。以  $\alpha=0.05$  为检验水准,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 4 组人群一般资料比较** 入选人群的基础肌酐等一般资料差异无统计学意义( $P>0.05$ ), 具有可比性。以首次测得的尿中 IL-18 和 Cys C 浓度为标准分为 A、B、C、D 4 组, 见表 1。

表 1 4 组人群一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A 组(n=55)	B 组(n=57)	C 组(n=52)	D 组(n=60)
基础肌酐 (μmol/L)	87.9±13.6	86.2±12.9	85.4±13.3	78.7±10.8
APACHE II (分)	23.7±1.9	24.1±2.2	24.3±2.4	23.9±1.7

**2.2 4 组人群发生 AKI 情况比较** 从入组开始观察 7 d 内各组发生 AKI 患者数, 用 R×C 表整体  $\chi^2$  检验( $\chi^2=68.259, v=3, P<0.05$ ), 统计学分析表明, 4 组人群的 AKI 患病率不全相同。见表 2。

表 2 4 组发生 AKI 患者数(n)

分组	AKI	非 AKI	合计
A 组	52	3	55
B 组	54	3	57
C 组	50	2	52
D 组	1	59	60

从表 2 可以看出, 按  $\alpha'=0.0068$  检验标准, A、B、C 3 组与 D 组 AKI 患病率不同, A、B、C 3 组的 AKI 患病率远远高于 D 组, 但 A、B、C 3 组之间 AKI 患病率几乎没有差别, 差异无统计学意义( $P>0.05$ )。进一步采用  $\chi^2$  分割法进行两两比较,  $\alpha'=0.0068$ 。见表 3。

表 3  $\chi^2$  分割法检验结果

项目	A 组 B 组	A 组 C 组	A 组 D 组	B 组 C 组	B 组 D 组	C 组 D 组
$\chi^2$	1.598	1.021	43.325	1.365	38.325	45.368
P	0.254	0.456	<0.05	0.267	<0.05	<0.05

**3 讨 论**

危重患者病程中存在着各种足以影响肾脏功能的危险因素, 如心脏疾病、肺栓塞、肺动脉高压等导致心排出量降低, 全身性疾病如严重脓毒症、肝肾综合征等引起有效血容量减少, 以及肾血管病变如挤压综合征、创伤、烧伤等引起的肾缺血及产生肾毒素等, 这些因素均可导致肾血流量的低灌注状态, 发生 AKI, 其病死率高, 若不及时处理, 肾血流量进行性减少, 发展成为急性肾衰竭, 并转变为慢性肾衰竭, 会带来很大的社会负担和经济负担<sup>[9]</sup>。因此, 迫切需要寻找特异性和灵敏性均高的指标对急性肾衰竭进行早期诊断, 及时地进行干预, 对改善预后、降低病死率有很大的意义<sup>[10]</sup>。目前临床研究认为 IL-18 和 Cys C 可作为判断急性肾损伤患者病情严重程度及预后的指标。

IL-18 是近端小管诱导产生的一个促炎细胞因子, 属于 IL-1 家族, 以分裂的形式进入尿液, 在多种炎症反应、肿瘤、自身免疫性疾病相关的免疫事件中均起到了一定作用, 其前体广泛表达于单核-巨噬细胞、未成熟树突状细胞、T 细胞、B 细胞等表面, 它的活化继发于细胞凋亡蛋白酶-1 和其他酶的作用<sup>[11]</sup>。对危重患者而言, 尿中 IL-18 比 Scr 更能早期发现 AKI。Parikh 等<sup>[12]</sup>发现确诊为 AKI 的患者尿 IL-18 明显升高, 而在尿路感染、慢性肾脏疾病、肾病综合征等患者中升高不明显, 认为 IL-18 可以作为 AKI 早期诊断的一个生物标志物。本研究观察发现 AKI 组与非 AKI 组相比, 其尿 IL-18 的浓度明显升高, Scr 也有明显升高, 表明检测尿 IL-18 的浓度对于 AKI 有很好的相关性, 与文献<sup>[13]</sup>报道一致。

Cys C 是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂, 非糖基化的碱性蛋白, 相对分子质量为  $13.3 \times 10^3$ , 由 122 个氨基酸残基组成, 可由机体所有有核细胞产生, 产生率恒定, 只能通过肾小球滤过排泄, 不受肾外许多因素的干扰, 如性别、年龄、饮食、炎症反应等的影响, 是一个反映 GFR 较 Scr 有更高敏感性的指标<sup>[14]</sup>。有研究表明, 尿 Cys C 浓度由 GFR 决定, 循环中的 Cys C 仅经肾小球滤过而被清除, 且与各种放射性核素标志物的清除率相关性良好, 是一种反映 GFR 变化的理想指标<sup>[15]</sup>。

本研究发现, IL-18 和 Cys C 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 AKI, 结果优于 Scr, 以 IL-18 和 Cys C 浓度作为早期诊断 AKI 的生物标志物, 在危重患者 AKI 中均能及时准确地检测。由于 IL-18 的高特异性, 加上 Cys C 比较稳定, 因此联合 IL-18 和 Cys C 作为早期诊断 AKI 的指标, 能更好、更准确灵敏地对 AKI 进行诊断。此外, 以 IL-18 和 Cys C 作为标志物具有价廉易操作等特点, 易于临床推广。由于本研究样本量少, 还需要更多探索与突破, 需要大样本研究来验证其实用性。同时, 还可以进一步研究这些标志物在肾损伤过程中的病理生理机制, 找出针对性的治疗方法, 以便早期干预治疗, 早期逆转肾损伤。

**参考文献**

[1] Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure[J]. N Eng J Med, 2002, 346(2):305-310.  
 [2] 陈姚, 陈世明, 李新宇. 血清胱抑素-C 联合尿白细胞介素-18 对急性肾衰竭早期诊断作用[J]. 中国急救医学, 2012, 32(9):800-803. (下转第 2303 页)

向外周血分泌的外吐小体内 miR-193b 水平的降低。

综上所述,血清外吐小体内 miR-193b 可能为 AD,特别是早期诊断 AD 的标志物。

参考文献

[1] Henriksen K, O'Bryant SE, Hampel H, et al. The future of blood-based biomarkers for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1):115-131.

[2] Liu CG, Wang JL, Li L, et al. MicroRNA-135a and-200b, potential Biomarkers for Alzheimer's disease, regulate  $\beta$  secretase and amyloid precursor protein[J]. *Brain Res*, 2014, (1583):55-64.

[3] 贾建平, 陆璐, 张逸驰, 等. 美国国立老化研究所与阿尔茨海默症协会诊断指南写作组:阿尔茨海默症源性轻度认知障碍诊断标准推荐[J]. *中华神经内科学杂志*, 2012, 45(5):345-351.

[4] Schageman J, Zeringer E, Li M, et al. The complete exosome workflow solution: from isolation to characterization of RNA cargo[J]. *Biomed Res Int*, 2013, 2013(6):643-653.

[5] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2<sup>-Delta Delta C(T)</sup> method[J]. *Methods*, 2001, 25(4):402-408.

[6] Junn E, Mouradian MM. MicroRNAs in neurodegenerative diseases and their therapeutic potential[J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 133(2):142-150.

[7] Blennow K, Hampel H, Weiner M, et al. Cerebrospinal

fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease[J]. *Nat Rev Neurol*, 2010, 6(3):131-144.

[8] Rembach A, Faux NG, Watt AD, et al. Changes in plasma amyloid beta in a longitudinal study of aging and Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2014, 10(1):53-61.

[9] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(30):10513-10518.

[10] Yu JT, Liu QY, Tan L, et al. Circulating miR-125b as a biomarker of Alzheimer's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2014, 336(1/2):52-56.

[11] Kooijmans SA, Vader P, Van Dommelen SM, et al. Exosome mimetics: a novel class of drug delivery systems[J]. *Int J Nanomedicine*, 2012, 7(9):1525-1541.

[12] Benner SA. Extracellular communicator RNA[J]. *FEBS Lett*, 1988, 233(2):225-228.

[13] Dommelen SM, Vader P, Lakhil S, et al. Microvesicles and exosomes: opportunities for cell-derived membrane vesicles in drug delivery[J]. *J Control Release*, 2012, 161(2):635-644.

[14] Lee TH, D'Asti E, Magnus N, et al. Microvesicles as mediators of intercellular communication in cancer--the emerging science of cellular debris[J]. *Semin Immunopathol*, 2011, 33(5):455-467.

(收稿日期:2015-02-10 修回日期:2015-05-10)

(上接第 2300 页)

[3] 陈鸿伟. 体外循环心脏术后急性肾衰竭患者血清胱抑素 C、尿白细胞介素 18 和肌酐的变化及其临床意义[J]. *医学研究杂志*, 2011, 40(5):122-124.

[4] 车妙琳, 钱家麒, 戴慧莉, 等. 联合应用标志物在心脏手术后急性肾衰竭的早期诊断[J]. *中华肾脏病杂志*, 2011, 27(3):164-169.

[5] 邹颖刚, 王欢, 耿嘉男. Clusterin 在急性肾衰竭诊断中的意义[J]. *中国实验诊断学*, 2013, 17(5):982-983.

[6] 赵飞. 急性肾衰竭新型早期诊断标志物研究进展及评价[J]. *医学综述*, 2010, 16(19):2927-2930.

[7] Parikh CR, Devarajan P. New biomarkers of acute kidney injury[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(S4):159-165.

[8] 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):66-72.

[9] 高海燕. 患者缺氧缺血性脑病血清胱抑素 C 的变化及临床意义的研究[J]. *中国药物与临床*, 2013, 13(6):763-765.

[10] 侯静, 余翼. 白细胞介素 18 与急性肾衰竭[J]. *实用医院临床杂志*, 2010, 7(5):153-155.

[11] 姜毅, 贾金康. 尿 IL-18 水平对急性肾衰竭的早期诊断作用[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2006, 26(4):560-562.

[12] Parikh CR, Jani A, Melnikov VY, et al. Urinary interleukin-18 is a marker of human acute tubular necrosis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43(3):405-414.

[13] Washburn KK, Zappitelli M, Arian AA, et al. Urinary interleukin-18 is an acute kidney injury biomarker in critically ill children[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(2):566-572.

[14] 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.

[15] Conti M, Moutereau S, Zater M, et al. Urinary cystatin C as a special marker of tubular dysfunction[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44(3):288-291.

(收稿日期:2015-02-22 修回日期:2015-04-21)