

DOI:10.16781/j.0258-879x.2017.02.0244

• 短篇论著 •

## 尿 NGAL 联合 MEDS 评分评估脓毒症合并急性肾损伤患者病情及预后

奚希相<sup>1,2</sup>, 李文放<sup>1\*</sup>, 马金苗<sup>2</sup>, 张莉芬<sup>2</sup>, 王毅<sup>2</sup>

1. 第二军医大学长征医院急救科, 上海 200003

2. 上海中医药大学附属第七人民医院急诊科, 上海 200137

**[摘要]** **目的** 探讨尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)联合急诊脓毒症死亡风险(MEDS)评分在脓毒症合并急性肾损伤(AKI)患者病情及预后的评估价值。**方法** 选取2013年1月至2015年12月入住上海中医药大学附属第七人民医院急诊科重症监护室且符合脓毒症合并AKI诊断标准的患者64例。依据2012年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)定义的AKI分期标准,将入选患者分为AKI 1期组(21例)、AKI 2期组(24例)和AKI 3期组(19例);依据28 d内患者的存活情况,将患者分为死亡组(33例)和存活组(31例)。记录所有入选患者尿NGAL水平和MEDS评分,并比较不同AKI分期组以及存活组、死亡组的脓毒症患者尿NGAL水平和MEDS评分。绘制ROC曲线,分别评估尿NGAL、MEDS评分及两者联合对脓毒症合并AKI患者28 d病死率的预测能力,采用约登指数找出最佳临界值。**结果** 尿NGAL水平及MEDS评分随着脓毒症合并AKI分期的升高呈逐步上升趋势,3组之间差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。死亡组的尿NGAL水平、MEDS评分高于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。ROC曲线分析显示尿NGAL及MEDS评分的曲线下面积(AUC)分别为0.885、0.841,最佳临界值分别为157.5 ng/mL、10.5。尿NGAL联合MEDS评分预测28 d病死率的AUC为0.936,敏感度91.4%,特异度89.2%,均优于单独使用尿NGAL或MEDS评分。**结论** 尿NGAL及MEDS评分均可作为脓毒症合并AKI病情严重性的预测指标,两者联合对预后具有更大的评估价值。

**[关键词]** 尿;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;急诊脓毒症死亡风险评分;脓毒症;急性肾损伤;预后

**[中图分类号]** R 631; R 692

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 0258-879X(2017)02-0244-05

## Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin and MEDS score in evaluating the severity and prognosis of sepsis patients with acute kidney injury

XI Xi-xiang<sup>1,2</sup>, LI Wen-fang<sup>1\*</sup>, MA Jin-miao<sup>2</sup>, ZHANG Li-fen<sup>2</sup>, WANG Yi<sup>2</sup>

1. Department of Emergency Medicine, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

2. Department of Emergency Medicine, Seventh People's Hospital of Shanghai, Shanghai University of TCM, Shanghai 200137, China

**[Abstract]** **Objective** To evaluate the value of urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) combined with mortality in emergency department sepsis (MEDS) score in evaluating the severity and prognosis of sepsis patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 64 septic patients were selected from the intensive care unit of emergency department of Shanghai Seventh People's Hospital, and they were treated from January 2013 to December 2015. According to the AKI diagnostic criteria of Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), the patients were divided into group AKI1 (21 cases), group AKI2 (24 cases) and group AKI (19 cases). The patients were also divided into death group (33 cases) and survival group (31 cases) according to their survival state within 28 days. The urinary NGAL levels and MEDS score were compared between groups of different AKI stages and different survival states. ROC curves were plotted to assess the predictive abilities of urine NGAL, MEDS score and the combination of both for the 28 day mortality of sepsis patients with AKI, with Youden index used to identify the optimal cut-off value. **Results** The urinary NGAL level and MEDS score in the three groups of different stages gradually increased with the severity of the disease, showing significant difference ( $P < 0.01$ ). We also found that NGAL level and MEDS score in the death group were significantly higher than those in the survival group ( $P < 0.01$ ). ROC curve analysis showed that

**[收稿日期]** 2016-10-19 **[接受日期]** 2017-01-21

**[作者简介]** 奚希相, 硕士生, 主治医师. E-mail: 18019005681@189.cn

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-81886271, E-mail: chzhedlwf@163.com

the areas under the curve (AUC) of urinary NGAL and MEDS score were 0.885 and 0.841, respectively, with the optimal cut-off values being 157.5 ng/mL and 10.5 points, respectively. The AUC of urinary NGAL combined with MEDS score for predicting 28 day fatality rate was 0.936, with the sensitivity being 91.4% and specificity being 89.2%, which were better than using urinary NGAL or MEDS score alone. **Conclusion** Both urine NGAL and MEDS score can be used as for predicting severity of sepsis patients with AKI, and the combination use of the two has even a greater value for the prognosis.

**[Key words]** urine; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; mortality in emergency department sepsis score; sepsis; acute kidney injury; prognosis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2017, 38(2): 244-248]

脓毒症(sepsis)作为急诊科常见的危重病,随着病情进展易继发多脏器功能不全,其中肾脏是最常受累的器官之一。脓症患者一旦并发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),其病死率较脓毒症非AKI患者明显升高<sup>[1]</sup>。对脓毒症合并AKI患者的病情严重程度进行早期预测评估,在抗炎治疗同时尽早采取肾替代治疗等有效、针对性措施,有利于改善预后,降低病死率。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是近年研究较多的一种新AKI标记物,生理情况下表达很少,病理早期肾脏大量表达并释放到尿液和血浆,常被用于AKI的早期诊断<sup>[2-3]</sup>,但在预后方面,NGAL的研究仍显不足。由于尿NGAL具有多种生物学效应,在肾脏病的发生、发展中也同样发挥着重要作用<sup>[4]</sup>。有研究发现NGAL是评价炎症导致的内皮损伤严重程度的重要标记物,其产生、代谢与脓毒症的发生、发展存在线性关系<sup>[5]</sup>。急诊脓毒症死亡风险(mortality in emergency department sepsis, MEDS)评分因其方便、有效<sup>[6]</sup>,在国外已被广泛用于评价急诊脓症患者病情程度和预测病死率,近几年在国内也逐步得到推广并获得认可。本研究根据脓毒症合并AKI不同分期患者尿中NGAL水平及其MEDS评分,探讨这些预测指标在此类患者病情及预后方面的评估价值。

## 1 资料和方法

1.1 病例选择 2013年1月至2015年12月上海中医药大学附属第七人民医院急诊科重症监护室收治的脓毒症合并AKI患者共64例,其中男性36例,女性28例,年龄31~86(61.3±12.4)岁,中位年龄63岁。入选标准:(1)符合2012年国际脓毒症及脓毒症休克诊疗指南标准;(2)符合2012年改善

全球肾脏病预后组织(KDIGO)AKI诊断标准:48 h内血清肌酐升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ,或血清肌酐升高超过基础值的1.5倍及以上且明确上述情况发生在7 d之内,或尿量减少 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 且持续时间 $> 6 \text{ h}$ ;(3)排除慢性肾病及入院24 h内死亡患者。本研究符合医学伦理学标准,经上海中医药大学附属第七人民医院伦理委员会批准,所有治疗和检测获得患者或家属知情同意。其中肺部感染26例,胆道感染12例,重症胰腺炎9例,腹腔感染8例,泌尿系统感染6例,其他3例。根据AKI分期标准分为AKI 1期组(21例)、AKI 2期组(24例)和AKI 3期组(19例)。根据28 d内的存活情况,将脓毒症合并AKI患者分为存活组31例与死亡组33例。

1.2 资料收集及MEDS评分 收集所有患者的年龄、病史、体征、意识状态等一般资料及血常规、生化、影像学等辅助检查结果,根据MEDS评分标准<sup>[6]</sup>进行评分。

1.3 尿液采集与NGAL检测 于脓毒症合并AKI诊断当天收集患者清洁中段尿5 mL,置无致热源及内毒素的试管中,4 000 r/min ( $r = 7 \text{ cm}$ )离心5 min,取上清液置于Eppendorf管中,于 $-20^\circ\text{C}$ 冰箱中保存待测,避免反复冻融。采用酶联免疫吸附实验(ELISA)检测尿NGAL水平,试剂盒由上海中医药大学附属第七人民医院中心实验室提供。

1.4 观察终点 MEDS评分是由Shapiro等<sup>[6]</sup>以脓症患者28 d转归作为终点建立的评分系统。本研究在此基础上对所有入选患者进行28 d随访,记录生存和死亡例数。对收住院患者中未满足28 d出院者,电话随访记录患者转归。

1.5 统计学处理 采用SPSS 19.0软件对实验数据进行处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异的比较采用独立样本 $t$ 检验或单因素方差分析;计数资料的比较采用 $\chi^2$ 检验。绘制受试者工作特征

(ROC)曲线,通过计算曲线下面积(AUC)反映28 d病死率的识别能力,采用约登指数找出最佳临界值,计算各变量的敏感度和特异度。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

2.1 不同病情患者尿 NGAL 水平及 MEDS 评分的比较 由表 1 可见,不同分期脓毒症合并 AKI 患者的尿 NGAL 水平及 MEDS 评分差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),尿 NGAL 水平及 MEDS 评分随着脓毒症合并 AKI 病情加重呈逐步上升趋势。64 例脓毒症合并 AKI 患者死亡 33 例,病死率 51.6%。脓毒症合并 AKI 3 期患者病死率高达 73.7%,高于 AKI 1 期、AKI 2 期患者,3 组间的病死率差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 1 脓毒症合并 AKI 不同分期患者尿 NGAL 水平、MEDS 评分及病死率的比较

| 组别           | N  | 尿 NGAL<br>$\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$<br>$\bar{x} \pm s$ | MEDS 评分<br>$\bar{x} \pm s$ | 病死率<br>$n(\%)$ |
|--------------|----|--|----------------------------|----------------|
| AKI 1 期      | 21 | 113.6 ± 27.6   | 8.7 ± 2.3                  | 7(33.3)        |
| AKI 2 期      | 24 | 159.5 ± 51.5   | 11.9 ± 2.4                 | 12(50.0)       |
| AKI 3 期      | 19 | 278.6 ± 93.3   | 16.3 ± 2.7                 | 14(73.7)       |
| $F/\chi^2$ 值 |    | 37.61  | 47.76                      | 6.54           |
| P 值          |    | <0.01  | <0.01                      | <0.05          |

AKI: 急性肾损伤; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; MEDS: 急诊脓毒症死亡风险

2.2 存活组和死亡组比较 将所有病例分为存活组(31 例)和死亡组(33 例),比较两组年龄、尿 NGAL 水平和 MEDS 评分的差异。由表 2 可见,死亡组患者平均年龄较存活组大( $P < 0.05$ );死亡组尿 NGAL 水平、MEDS 评分均高于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。

表 2 存活组及死亡组年龄、尿 NGAL、MEDS 评分的比较

| 组别    | $n(\%)$   | 年龄(岁)<br>$\bar{x} \pm s$ | 尿 NGAL<br>$\rho_B / (\text{ng} \cdot \text{mL}^{-1})$<br>$\bar{x} \pm s$ | MEDS 评分<br>$\bar{x} \pm s$ |
|-------|-----------|--------------------------|--|----------------------------|
| 存活组   | 31(48.44) | 58.3 ± 11.6              | 124.1 ± 36.9   | 9.9 ± 2.9                  |
| 死亡组   | 33(51.56) | 63.6 ± 13.3              | 232.2 ± 95.6   | 14.3 ± 3.5                 |
| $t$ 值 |           | 5.87                     | 15.75  | 23.37                      |
| P 值   |           | <0.05                    | <0.01  | <0.01                      |

NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; MEDS: 急诊脓毒症死亡风险

2.3 尿 NGAL 水平、MEDS 评分对脓毒症合并 AKI 病死率的预测价值 根据 ROC 曲线评估尿 NGAL 水平、MEDS 评分及两指标联合对脓毒症合并 AKI 患者 28 d 病死率的预测价值。分析结果(图 1)显示,尿 NGAL 水平的 AUC(0.885)略高于 MEDS 评分(0.841),约登指数分析显示尿 NGAL 最佳临界值为 157.5 ng/mL、MEDS 评分的最佳临界值为 10.5。采用 Hosmer 和 Lemeshow 的拟合优度检验,以预测概率( $P$ )为分析指标,结果显示尿 NGAL 联合 MEDS 评分预测 28 d 病死率最佳,其 AUC 达到 0.936,敏感度(91.4%)及特异度(89.2%)也最高。

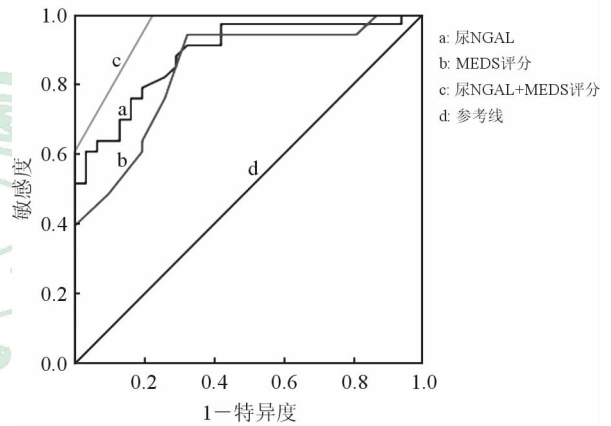


图 1 各指标对脓毒症合并 AKI 患者 28 d 病死率预测的 ROC 曲线

AKI: 急性肾损伤; ROC: 受试者工作特征; NGAL: 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; MEDS: 急诊脓毒症死亡风险

## 3 讨论

AKI 病因复杂,有研究表明 50% 以上的 AKI 由脓毒症引起<sup>[7]</sup>。新的 AKI 定义和分期不断出现,但梅长林等<sup>[8]</sup>认为其核心并没有本质上的进步,诊断仍然依赖血清肌酐和尿量这 2 个不太可靠的功能指标。由于肾脏强大的代偿能力,肾小球滤过率下降到正常的 50% 以下后血清肌酐才迅速升高,而尿量的变化也可以受到尿路梗阻、脱水以及利尿剂应用等多种临床因素的影响<sup>[9]</sup>。随着对 AKI 病理生理机制及蛋白组学的深入研究,一些潜在的生物学标记物不断被发现。NGAL 是一种小分子分泌性蛋白,作为近年来一种新的 AKI 标记物,在 AKI 早期诊断方面已得到广泛研究及认可,被誉为“肾脏的肌钙蛋白”<sup>[10]</sup>。有研究表明尿 NGAL 在 AKI 诊断、评估方面的表现更优于血 NGAL<sup>[11]</sup>;而且因其收

集、检测方便,患者接受度好,较传统血清肌酐检查存在优势。近年来随着研究深入,尿 NGAL 在评估患者预后方面的作用也逐渐得到认识。范银强等<sup>[12]</sup>研究发现,监测尿 NGAL 水平可作为连续性肾脏替代治疗(CRRT)疗效评价的可靠指标,而且能更好地反映脓毒症合并 AKI 患者肾损伤程度。Fan 等<sup>[13]</sup>研究发现入院时尿 NGAL 峰值可以反映脓毒症合并 AKI 的严重程度。本研究发现,尿 NGAL 水平与脓毒症合并 AKI 病情的严重程度有关,随着 AKI 分期升高患者尿 NGAL 水平也呈升高趋势,病死率也相应升高。在患者 28 d 病死率预测方面,ROC 曲线分析结果显示 AUC 为 0.885,具有良好的死亡风险预测能力。

脓症患者入院后的评分可协助预判病情严重程度并进行早期干预。急性生理学及慢性健康状况评分 II (APACHE II) 作为经典的危重病评分,已得到国内外广泛应用和认可;但由于其评分系统相对复杂,对一些患者来说容易出现部分参数缺失或难以快速获取,从而影响其有效性和可操作性。MEDS 评分是由 Shapiro 等<sup>[6]</sup>专门针对急诊脓症患者死亡风险建立的评分系统,具有参数少、分值固定、易于计算等优点,使用方便。研究发现 MEDS 评分对脓毒症预后的判断能力优于 APACHE II 评分,对 28 d 死亡风险具有较好的预测能力,可作为急诊脓症患者良好的预后评估工具<sup>[14-15]</sup>。本研究显示 MEDS 评分与脓毒症合并 AKI 患者病情严重程度有关,随着 AKI 分期升高, MEDS 评分也越高,且死亡患者 MEDS 评分高于存活的患者。28 d 死亡风险预测 ROC 曲线结果显示 AUC 为 0.841,约登指数最佳临界值为 10.5,可为临床早期预警及治疗提供参考。

孟东亮等<sup>[16]</sup>研究发现尿 NGAL 在脓毒症合并 AKI 组中的表达高于脓毒症非 AKI 组,脓毒症非 AKI 患者尿 NGAL 并无明显升高,提示尿 NGAL 水平可作为一种预测因子反映对脓毒症合并 AKI 后病情发展的影响,但并不能完全用于评估脓症患者病情严重程度,故结合 MEDS 评分可弥补其对脓毒症合并 AKI 患者预后评估方面的不足。本研究采用尿 NGAL 联合 MEDS 评分来预测脓毒症合并 AKI 患者 28 d 病死率,绘制 ROC 曲线,其 AUC

为 0.936,优于单独使用尿 NGAL 水平或 MEDS 评分,其敏感度和特异度也高于单独使用尿 NGAL 水平或 MEDS 评分。

综上所述,尿 NGAL 水平及 MEDS 评分在评估脓毒症合并 AKI 患者预后方面,均表现出较高的敏感度和特异度,可作为脓毒症合并 AKI 病情严重性的预测指标,两指标联合预测的敏感度和特异度最高,对预后具有更大的评估价值。由于本研究样本量有限,该结论有待后续大样本多中心研究进一步证实。

### [参考文献]

- [1] COCA S G, YALAVARTHY R, CONCATO J, PARIKH C R. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review[J]. *Kidney Int*, 2008, 73: 1008-1016.
- [2] HAASE M, BELLOMO R, DEVARAJAN P, SCHLATTMANN P, HAASE-FIELTIZ A; NGAL Meta-analysis Investigator Group. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54: 1012-1024.
- [3] SEN S, GODWIN Z R, PALMIERI T, GREENHALGH D, STEELE A N, TRAN N K. Whole blood neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts acute kidney injury in burn patients[J]. *J Surg Res*, 2015, 196: 382-387.
- [4] 徐德超,高翔,梅长林. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白与慢性肾脏病[J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36: 304-308.
- [5] XU D C, GAO X, MEI C L. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and chronic kidney disease: a literature review[J]. *Acad J Sec Mil Med Univ*, 2015, 36: 304-308.
- [6] 余阶洋,彭佳华. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在脓毒症中的应用现状与展望[J]. *临床急诊杂志*, 2016, 17: 406-409.
- [6] SHAPIRO N I, WOLFE R E, MOORE R B, SMITH E, BURDICK E, BATES D W. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31: 670-675.

- [7] LAFRANCE J P, MILLER D R. Acute kidney injury associates with increased long-term mortality[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21: 341-347.
- [8] 梅长林,刘森炎. 急性肾损伤诊治进展[J]. *解放军医学杂志*, 2013, 38: 342-346.
- [9] BAGSHAW S M, ZAPPITELLI M, CHAWLA L S. Novel biomarkers of AKI: the challenges of progress 'Amid the noise and the haste' [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28: 235-238.
- [10] FERGUSON M A, VAIDYA V S, BONVENTRE J V. Biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury[J]. *Toxicology*, 2008, 245: 182-193.
- [11] DE GEUS H R, WOO J G, WANG Y, DEVARAJAN P, BETJES M G, LE NOBLE J L, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin measured on admission to the intensive care unit accurately discriminates between sustained and transient acute kidney injury in adult critically ill patients[J]. *Nephron Extra*, 2011, 1: 9-23.
- [12] 范银强,邵义明,李佳,刘丽珍,谢玉柳,尹路. 连续性肾脏替代治疗对脓毒症急性肾损伤患者 NGAL 的表达影响及其机制探讨[J]. *中国急救医学*, 2013, 33: 494-498.
- [13] FAN H, ZHAO Y, ZHU J H, SONG F C. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic patients with and without acute kidney injury[J]. *Ren Fail*, 2014, 36: 1399-1403.
- [14] NGUYEN H B, BANTA J E, CHO T W, VAN GINKEL C, BURROUGHS K, WITTLAKE W A, et al. Mortality predictions using current physiologic scoring systems in patients meeting criteria for early goal-directed therapy and the severe sepsis resuscitation bundle[J]. *Shock*, 2008, 30: 23-28.
- [15] 谈定玉,夏仲芳,郑爱东,周春. 急诊脓毒症死亡风险评估联合血乳酸对急诊严重脓毒症患者危险分层的价值研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26: 159-164.
- [16] 孟东亮,邢海波,茅尧生,应利君,吕铁,周蕾,等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对脓毒症继发急性肾损伤患者的早期预测价值[J/CD]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2015, 8: 224-229. doi: 10.3877/cma.j.issn.1674-6880.2015.04.004.

[本文编辑] 孙岩