

血清胱抑素 C 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白检测 对新生儿窒息后早期肾损伤诊断的价值

李梅

作者单位:宿州市立医院检验科,安徽 宿州 234000

摘要:目的 血清胱抑素 C(CYS-C)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)联合检测在诊断新生儿窒息后早期肾损伤的应用。**方法** 选取2015年6月至2017年6月在宿州市立医院治疗的窒息足月新生儿45例,轻度窒息组25例,重度窒息组20例,另选取同时期出生40例足月健康的新生儿为对照组。分别检测尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、CYS-C、NGAL,并进行比较,并分析其受试者工作特征(ROC)曲线。**结果** 重度窒息组与轻度窒息组血清 CYS-C(1.79 ± 0.31)、(1.23 ± 0.35) mg/L 及 NGAL 检测结果(189.19 ± 50.27)、(107.34 ± 20.47) ng/mL 均高于对照组(0.85 ± 0.20) mg/L、(84.83 ± 15.89) ng/mL,差异有统计学意义。血清 CYS-C、NGAL 和 BUN 及 SCr 检测结果的 ROC 曲线分析(AUC)分别为90.1%、90.0%、77.6%及66.1%。单项检测 CYS-C 阳性率69.0%,NGAL 阳性率62.0%,两项联合检测阳性率87.0%。**结论** 检测血清 CYS-C、NGAL 可以作为新生儿窒息早期肾损伤的诊断指标,两种检测方法联合检测检出率高于单项检测法,并能对及时对症治疗得到明显改善者提供循证依据。

关键词:胱抑素 C; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 新生儿窒息; 肾损伤

CYS-C and NGAL combine detection the early diagnosis of renal damage in neonatal asphyxia

LI Mei

Author Affiliation: Department of Clinical Laboratory, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: **Objective** The application of serum Cystatin C (CYS-C) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) was used to diagnose early injury after neonatal asphyxia. **Methods** From June 2015 to June 2017, 45 cases of full-term newborn treated with asphyxia, 25 cases of mild asphyxia and 20 cases of severe asphyxia in our hospital were selected. At the same period, 40 cases of full-term healthy newborns were select as control group. BUN, SCr, CYS-C and NGAL were compared respectively. The ROC curve was analyzed by SPSS 17.0 software. **Results** The blood CYS-C and NGAL test of the severe asphyxia group and mild asphyxia group were statically significantly higher than the healthy control group (1.79 ± 0.31), (1.23 ± 0.35) mg/L and (189.19 ± 50.27), (107.34 ± 20.47) ng/mL vs. (0.85 ± 0.20) mg/L, (84.83 ± 15.89) ng/mL. The ROC curve analysis(AUC) of serum, CYS-C, NGAL and BUN and SCr test results was 90.1%, 90.0%, 77.6%, 66.1%. The positive rate of CYS-C was 69.0%, the positive rate of NGAL was 62.0%, two combine testing positive rate was 87.0%. **Conclusion** Detection of blood CYS-C, NGAL can be used as the diagnostic index for early renal damage in neonatal asphyxia, and the detection rate of the tow detection methods is higher than that of single detection method. It provides a reliable basis for the obvious improvement of treatment.

Key words: Cystatin C; NGAL; Neonatal asphyxia; Renal damage

新生儿窒息是新生儿死亡的常见病因之一,我国新生儿窒息的发病率约为1.14%~11.7%^[1]。近有研究表明血清胱抑素 C(CYS-C)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)检测可作为判断新生儿窒息后早期肾损伤的是敏感指标^[2-3]。本研究通过对不同程度窒息新生儿的血清 CYS-C、NGAL 的检测结果及两者检查结果联合分析,了解在新生儿窒息后早期肾损伤诊断的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年6月至2017年6月在

宿州市立医院治疗的窒息足月新生儿45例,轻度窒息组25例,重度窒息组20例,入选标准:出生后24 h内入院,胎龄范围为37~42周,体质量范围为2 500~4 000 g 1 min Apgar 评分4~7分为轻度窒息,0~3分为重度窒息^[4]。同时排除严重感染、非直系导致的心肺疾病和泌尿系统畸形等疾病可能对血清 NGAL 的影响,另外排除重度黄疸、溶血等可能影响血清 CYS-C 的疾病。对照组40例为同时期出生的足月健康的新生儿。本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求,患儿近亲属知情同意。

1.2 试验方法

1.2.1 样本采集及处理 所有受检者均在出生后24 h内采集静脉血2 mL检测血清CYS-C、NGAL、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr),4 h内完成检测。

1.2.2 仪器和试剂 贝克曼 AU5400全自动生化分析仪,BUN、SCr试剂均由上海复星长征医学科学有限公司提供,CYS-C试剂为广州科方生物技术有限公司提供,质控应用伯乐质控品;NGAL试剂为上海广锐生物科技有限公司提供,质控品由原厂提供。

1.2.3 检测方法 CYS-C检测采用胶乳增强免疫比浊法,SCr、BUN检测采用酶法,NGAL检测采用ELSA法(定量方法)。

1.3 统计学方法 应用SPSS17.0软件进行资料。观测数据中的计量资料,均呈正态分布,运用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间采用方差分析,两两比较采用LSD-*t*检验。有关指标诊断价值的分析为ROC曲线分析,计算其曲线下面积(AUC), $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 轻度、重度窒息足月新生儿与健康足月新生儿的胎龄、日龄、体质量比较 轻度窒息组男15例,女10例,胎龄(38.9 ± 1.4)周,体质量($3\,641 \pm 463$)g,取血日龄(12.8 ± 2.3)h。重度窒息组男13例,女7例,胎龄(39.9 ± 1.3)周,体质量($3\,428 \pm 520$)g,取血日龄(9.5 ± 1.3)h。健康足月新生儿男23例,女17例,胎龄(39.4 ± 1.4)周,体质量($3\,548 \pm 510$)g,取血日龄(14.5 ± 1.5)h。3组之间胎龄、日龄、体质量均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 轻度、重度窒息足月新生儿与健康足月新生儿的血清CYS-C、BUN、SCr及NGAL结果比较 重度窒息组与轻度窒息组血CYS-C及NGAL检测结果均高于健康对照组,重度窒息组的指标高于轻度窒息组,差异有统计学意义($P < 0.05$),重度窒息组、轻度窒息组与健康足月新生儿BUN与SCr检测结果各组之间两两比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.3 血清CYS-C、NGAL和BUN及SCr检测结果的ROC曲线分析 由图1可见,CYS-C、NGAL和

BUN及SCr对新生儿窒息后早期肾损伤诊断曲线下面积(AUC)分别为0.901,0.900,0.776,0.661,见表2。

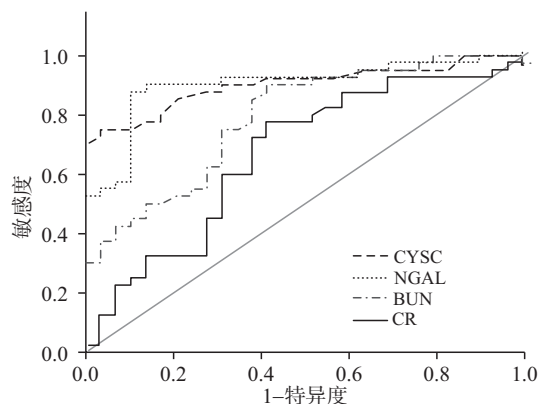


图1 CYS-C、NGAL、BUN和SCr对新生儿窒息早期肾损伤诊断价值ROC曲线图

表2 新生儿血清CYS-C、NGAL和BUN及SCr ROC曲线下面积

项目	曲线下面积(AUC)	标准误(SE)	95% CI值	
			下限	上限
CYS-C	0.901	0.037	0.827	0.974
NGAL	0.900	0.039	0.824	0.976
BUN	0.776	0.057	0.675	0.892
SCr	0.661	0.069	0.529	0.781

注:各单项 $P < 0.05$,CYS-C血清胱抑素,NGAL中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白,BUN尿素氮,SCr肌酐

2.4 CYS-C、NGAL检测阳性率比较 45例窒息病儿血清CYS-C异常31例(69.0%),NGAL异常28例(62.0%)。两项检测至少有一项异常39例(87.0%),由此可见,窒息病儿联合检测CYS-C、NGAL的阳性率明显高于单项的检测的阳性率,差异均有统计学意义 $P < 0.05$ 。见表3。

表3 窒息足月新生儿与健康足月新生儿血清CYS-C、NGAL检测的阳性率比较/例(%)

组别	例数	CYS-C	NGAL	CYS-C + NGAL
对照组	40	2(5.0)	3(7.5)	1(2.5)
窒息组	45	31(69.0)	28(62.0)	39(87.0)

注:CYS-C血清胱抑素,NGAL中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白,BUN尿素氮,SCr肌酐

表1 轻度、重度窒息足月新生儿与健康足月新生儿血清CYS-C、NGAL和BUN及SCr检测结果/ $\bar{x} \pm s$

组别	例数	CYS-C/(mg/L)	NGAL/(ng/mL)	BUN/(mmol/L)	SCr/(μ mol/L)
对照组	40	0.85 ± 0.20	84.83 ± 15.89	5.03 ± 0.81	55.62 ± 10.84
轻度窒息组	25	1.23 ± 0.35^a	107.34 ± 20.47^a	5.42 ± 0.66^a	60.65 ± 10.75^a
重度窒息组	20	1.79 ± 0.31^{ab}	189.19 ± 50.27^{ab}	6.60 ± 1.15^{ab}	66.84 ± 11.77^{ab}
整体分析					
F值		77.563	73.890	114.079	257.036
P值		<0.01	<0.01	<0.05	<0.05

注:整体分析为单因素方差分析。多重比较为LSD-*t*检验或HSD-*q*检验,^{a,b}分别为和健康对照组、轻度组相比 $P < 0.05$,CYS-C血清胱抑素,NGAL中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白,BUN尿素氮,SCr肌酐

3 讨论

新生儿窒息是足月儿群体导致其病死率高的直接原因^[5]。新生儿窒息后致使机体处于缺血缺氧性状态引起多器官、多系统损伤甚至死亡。在缺血缺氧性损伤、感染等情况下急性肾损伤发病率很高,尤其在围生期窒息的发生率排在首位约 61.8%^[6]。因此早期诊断并及早进行干预性治疗是非常必要的。通常肾功能损伤用 BUN、SCr 不能发现早期肾损伤^[2]。新生儿肾脏对缺氧非常敏感,窒息儿出生后第 1 天肾动脉血流速度和血流量降低,阻力升高,其改变随窒息程度加重而加重,临床上可表现为少尿、无尿、蛋白尿、急性肾小管坏死。随着缺氧症状的改善,肾损害会逐渐改善。如果胎儿有严重的宫内窘迫,或者生后缺氧持续存在,可引起肾功能衰竭,最终危及生命。

新生儿病情变化快,以前常用评价肾功能指标的 BUN 易受饮食、肾血流量、蛋白质、高热等因素影响因此并不能准确反映肾脏功能^[7],有研究表明 BUN、SCr 在肾小球滤过功能丧失一半以上时其结果才会快速升高^[8],所以很难成为早期肾损伤的诊断指标。本研究可见 BUN、SCr 轻度组与对照组比较以及重度组与轻度组比较,均有统计学意义($P < 0.05$)。BUN、SCr 检查结果 ROC 曲线下面积分别为 77.6% 和 66.1%。证明 BUN、SCr 检测结果不易为早期肾损伤的诊断指标。

急性肾损伤时常表现为尿量与血生化指标的微小变化,也常提示将发生严重不良的临床预后^[9]。这就要求我们寻找较灵敏的检测项目替代。CYS-C 分子量小,其浓度由肾小球滤过功能决定,不受性别、年龄、饮食等外来因素的影响是反映早期肾小球滤过功能的早期内源性指标^[10-11]。因此较多的研究表明 CYS-C 不仅是急性肾损伤诊断的生物指标,还评估疾病的严重程度,监测预后也有重要作用^[12]。本研究重度窒息组与轻度窒息组血 CYS-C 检测结果均高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.01$),CYS-C 检查结果 ROC 曲线下面积为 90.1%。与刘华杰等^[11]研究诊断急性肾损伤 AUC 高达 88%~97% 的结果基本一致,故 CYS-C 的检测结果可以用于新生儿窒息后缺血缺氧性脑病肾早期损伤的指标。

NGAL 具有分子量小,性质稳定等特点。正常肾组织 NGAL 的表达较低,当肾损伤时 NGAL 的表达显著升高,因此是早期评估急性肾损伤的敏感和特异的指标^[13-14]。朱军等^[3]研究发现窒息组血清

NGAL 检测结果高于健康对照组。本实验结果可见,轻度、重度窒息组 NGAL 检查结果均显著升高,并且随着窒息程度的加重也逐渐升高,NGAL 检查结果 ROC 曲线下面积为 90.0%,本研究的结果与其一致。所以检测 NGAL 结果可以及时评估窒息新生儿的早期肾损伤,其敏感性明显高于 BUN、SCr。但血 NGAL 可能还受全身感染和炎症疾病影响^[14],因此单独检测其结果我们应排除炎症感染的影响。

本研究结果可看出,检测血清 CYS-C、NGAL 结果均可以单独作为新生儿窒息后缺血缺氧性脑病肾早期损伤的指标。CYS-C、NGAL 如果单独检测的阳性率分别为 69% 和 62%,而两项检测方法联合检测的阳性率为 87%。这表明两种检测方法联合检测比单项检测的阳性率高,同时可以减少外来的影响因素对检测结果的影响及结果判断。本研究也存在不足之处如:(1)样本量较少检测结果不能充分量化血清 CYS-C、NGAL 对肾脏损伤的程度。(2)选取的对象均为足月的新生儿不能包括所有胎龄的新生儿尤其是早产儿,因为其肾功能发育并不成熟,所以还应进一步研究。

综上所述,血清 CYS-C、NGAL 检查结果随病情的严重程度同步升高,单独检测可作为新生儿窒息后缺血缺氧性脑病肾早期损伤的指标。两种检测方法联合检测可提高检出率,并能对及时对症治疗得到明显改善的病人提供循证依据。

参考文献

- [1] 王燕彬,张惠荣,潘金勇,等. 热休克蛋白 70 和 NBNA 评分与新生儿窒息的相关性研究[J]. 中华新生儿科杂志,2017,32(1):35-38.
- [2] 丘媛媛,邱先桃,江志锐,等. 血清胱抑素 C 在窒息新生儿肾功能损伤中诊断价值[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(17):2404-2405.
- [3] 朱军,朱兴旺. 血清 NGAL 检测在新生儿窒息后急性肾损伤早期诊断中的应用[J]. 中国新生儿科杂志,2016,31(3):195-197.
- [4] 邵肖梅,叶鸿瑁,丘小汕. 实用新生儿学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2011:222-225.
- [5] 吴兴龙,黄佳佳,谭娜,等. 婴幼儿 58 例死亡原因尸检病理和医疗纠纷原因分析[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(6):431-435.
- [6] 李建秋,杨琴,党西强,等. 新生儿急性肾损伤研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(17):1345-1348.
- [7] 张辉,易若文,肖政辉,等. 脓毒症急性肾损伤相关指标间的关系[J]. 临床儿科杂志,2015,33(12):1021-1026.
- [8] 王海艳,王丽艳,王娜,等. 胱抑素 C 对新生儿缺氧缺血性脑病早期肾损伤的诊断价值分析[J]. 检验医学与临床,2017,14