

· 先天性心脏病专题· 论著·

KIM-1 及 NGAL 在婴幼儿复杂先心病术后早期肾功能损伤中的预测作用



闫芳¹ 刘艳兵² 邢蓓蓓³ 苏振宇³ 张会军³ 黄建成³ 王军³

【摘要】 目的 探讨尿中肾脏损伤分子-1(Kidney injury molecule-1, KIM-1)及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)在复杂先心病根治术后急性肾功能损伤评估中(acute kidney injury, AKI)的敏感性及临床价值。**方法** 回顾性分析本院 2011 年 12 月至 2014 年 12 月收治的复杂先心病术后急性肾功能衰竭患儿临床资料,共 23 例,其中男性 15 例,女性 8 例,年龄 4~18 个月,平均年龄(8.38±1.75)个月,体重 3~14 kg,平均体重(5.15±3.82)kg,观察术前、术后 2 h、4 h、6 h 内尿中 NGAL、KIM-1 及血肌酐、尿素氮、K⁺、平均动脉压及尿量的变化。**结果** 术后 2 h 尿液中 NGAL 开始上升,为(1.28±0.63) ng/L,术后 4 h 尿液中 KIM-1 上升,为(1.14±0.16) ng/L,与手术前比较,差异有统计学意义。经积极干预治疗后,23 例患儿中,19 例存活,4 例因多器官功能衰竭而死亡。**结论** 尿中 KIM-1 及 NGAL 有助于复杂先心病术后急性肾功能损伤的早期检测,可为临床治疗提供重要线索。

【关键词】 肾/损伤;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;心脏病/先天性;婴儿

Early prediction values of detecting KIM-1 and NGAL in acute kidney injury after complex congenital heart disease surgery. YAN Fang, LIU Yan-bing, XING Bei-bei, et al. Department of Cardiac Surgery, First Hospital, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical values of kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in acute kidney injury (AKI) after complex congenital heart disease surgery. **Methods** A total of 23 surgical patients (15 males, 8 females) of complex congenital heart disease were enrolled between December 2011 and December 2014. Their average age was (8.38±1.75) (4~18) months and mean body weight (5.15±3.82) kg. At preoperative and 2 h, 4 h, 6 h post-operation, the changes of KIM-1, NGAL in urine and blood urea, serum creatinine, potassium ion, mean arterial pressure and total amount of urine were recorded. **Results** NGAL began to rise in 2 h post-operation. And KIM-1 rose in 4h after operation. Compared with preoperation, the differences were statistically significant. Through active interventions, 19 patients survived. And 4 patients died from multiple failures. **Conclusions** The levels of KIM-1 and NGAL may be useful for an early diagnosis and therapy of AKI for complex congenital heart disease.

【Key words】 Kidney IN; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Heart Disease/CN; Infant

复杂先天性心脏病(Complex Congenital Heart Disease, CCHD)是指法洛四联症(Tetralogy of Fallot, TOF)、肺动脉闭锁(P-A)、右室双出口(DORV)、大动脉转位(TGA)、左室发育不良(HLHS)、完全型肺静脉异位引流(TAPVC)、主动脉弓中断(IAA)等心血管畸形复杂的疾病,尤以法洛四联症常见,约占先

心病总数的 12%~14%^[1]。且 CCHD 相对来说,手术时间、主动脉阻断时间和体外循环时间较长,而体外循环并非生理状态,可导致包括肾脏在内的机体多器官功能损伤^[2]。有报道复杂先心病术后急性肾功能衰竭的发生率约 10%~20%,死亡率高^[3]。因此,CCHD 术后肾功能的早期监测和评价十分重要。现总结本院 23 例复杂先心病根治术后肾功能损伤病例的临床资料,探讨 KIM-1 及 NGAL 在婴幼儿复杂先心病术后早期肾功能损伤中的预测作用。

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.03.008

基金项目:河北省卫生厅科研基金项目,项目号:ZD20140362。

作者单位:1,河北医科大学第二医院心脏外科(河北省石家庄市,050000),2,石家庄市第三医院脊柱科(河北省石家庄市,050031),3,河北医科大学第一医院(河北省石家庄市,050031)
E-mail:820544253@qq.com

材料与方 法

一、临床资料

2011 年 12 月至 2014 年 12 月,我们收治复杂先心病根治术后因肾功能损伤需行腹膜透析治疗的患儿 23 例,其中男性 15 例,女性 8 例,年龄 4 ~ 18 个月,平均年龄(8.38 ± 1.57)个月,体重 3 ~ 14 kg,平均体重(5.15 ± 3.82)kg。法洛四联症(肺动脉瓣重度狭窄)8 例,完全性肺静脉异位引流 5 例,主动脉弓中断 3 例,大动脉转位 2 例,右室双出口合并肺动脉瓣狭窄 2 例,肺动脉闭锁合并室间隔缺损 2 例,单心室 1 例。

23 例均顺利完成手术,术中心脏自动复跳,顺利停体外循环。体外循环时间 86 ~ 144 min,平均(109.5 ± 28.6)min,主动脉阻断时间 40 ~ 89 min,平均(65.9 ± 15.8)min。患儿均使用多巴胺、肾上腺素,多巴胺剂量为 $8 \sim 12 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,肾上腺素剂量为 $0.1 \sim 0.15 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。4 例因严重低心排综合征,致多器官功能衰竭而死亡,其余患儿经腹膜透析后病情好转,入住监护室时间为(9 ± 2)d。为肾功能损伤组,即实验组。

实验组病例纳入条件:术前心功能 II ~ III 级、无肝肾等原发性疾病、肝肾功能正常、无感染和过敏、无严重缺氧发作,术后发生急性肾功能损伤^[4]、肾功能突然减退(48 h 内),经补充容量、利尿剂及正性肌力药物联合治疗后仍持续少尿(尿量每小时 $< 0.5 \text{ mL/kg}$,时间 $> 6 \text{ h}$)或无尿;或血肌酐升高绝对值 $\geq 26.4 \mu\text{mol/L}$ 或血肌酐升高 $> 50\%$ 。

本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属均签署知情同意书。

二、方法

患儿均在气管插管、全身麻醉、体外循环下行复

杂先心病根治手术。采用咪唑安定、依托咪酯、罗库溴铵及舒芬太尼麻醉,用药剂量按公斤体重计算。麻醉完成后进行有创动脉及中心静脉穿刺,同时检测肛温。患儿均带气管插管回重症监护病房,观察术前、术后 2 h、4 h、6 h 内尿 NGAL、KIM-1,血肌酐、尿素氮、 K^+ ,以及平均动脉压、尿量的变化。同时将非复杂先心病手术治疗的 30 例患儿作为对照组,检测术后不同时间点对照组与肾功能损伤组患儿尿中 KIM-1 及 NGAL 的变化。

三、标本采集及检测指标

患儿于术前及术后 2 h、4 h、6 h 留取尿液 2 mL,按 3 000 r/min,离心 5 min,取上清液置 $-80 \text{ }^\circ\text{C}$ 冰箱冻存备用。检测指标:采用 ELISA 进行定量分析(NGAL 试剂盒、KIM-1 试剂盒,由上海科兴生物科技有限公司提供)。按照说明书严格操作,血肌酐及尿素氮均由本院生化室检测。

四、统计学处理

收集术前及术后各时间点记录的血 Cr、BUN、 K^+ ,尿 NGAL、KIM-1 等值。所得数据应用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,剂量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,多个样本均数的两两比较采用 SNK-q 检验,对照组与实验组不同时间点 NGAL 及 KIM-1 比较采用两样本 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、术前及术后各时间点检测指标比较(表 1)

患儿出现肾功能损伤早期,尿量明显较少,甚至无尿,此时血肌酐、尿素氮变化不明显,而尿 KIM-1 及 NGAL 较早时间出现升高。

二、与非复杂先心病根治术后患儿比较

选择非复杂先心病根治术后 30 例患儿为对照

表 1 术前、术后各时间点各指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Parametric comparisons of all pre and post-operative timepoints($\bar{x} \pm s$)

| 时间 | 血 Scr ($\mu\text{mol/L}$) | 血 BUN (mmol/L) | 尿 KIM-1 ($\mu\text{g/L}$) | 尿 NGAL (ng/L) | K^+ (mmol/L) | 平均动脉压 (mmHg) | 尿量 (mL) |
|--------|--------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------|
| 术前 | 35.9 ± 10.4 | 6.43 ± 1.26 | 0.58 ± 0.12 | 1.01 ± 0.36 | 4.0 ± 0.32 | 56 ± 5.98 | 30.82 ± 9.79 |
| 术后 2 h | 40.4 ± 10.5 | 6.23 ± 0.96 | 0.64 ± 0.15 | 1.28 ± 0.63^a | 4.5 ± 0.86 | 54 ± 5.04 | 4.16 ± 1.67^a |
| 术后 4 h | 49.2 ± 11.6 | 6.67 ± 1.58 | 1.14 ± 0.16^{ab} | 7.65 ± 1.82^{ab} | 5.2 ± 1.08^{ab} | 52 ± 4.96 | 4.28 ± 2.44^a |
| 术后 6 h | 49.8 ± 12.3 | 6.89 ± 1.56 | 1.38 ± 0.22^{abc} | 9.78 ± 1.56^{abc} | 5.6 ± 1.14^{ab} | 53 ± 5.89 | 4.11 ± 1.89^a |
| F 值 | 0.981 | 1.970 | 3.964 | 3.047 | 3.457 | 0.964 | 3.765 |
| P 值 | 0.986 | 0.561 | 0.001 | 0.000 | 0.000 | 0.783 | 0.000 |

注:与术前比较,a, $P < 0.05$;与术后 2 h 比较,b, $P < 0.05$;与术后 4 h 比较,c, $P < 0.05$ 。

组。两组术后不同时间点尿 KIM-1 及 NGAL 的变化情况见表 2、表 3, 进一步证实 KIM-1 及 NGAL 对复杂先心病术后肾功能损伤可能具有早期诊断意义。

表 2 两组术前、术后不同时间点 KIM-1 (μg/L) 含量 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Content of KIM-1 (μg/L) at all pre and post-operative timepoints in both groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术前 | 术后 2 h | 术后 4 h | 术后 6 h |
|-----|-------------|-------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 0.58 ± 0.18 | 0.56 ± 0.14 | 0.59 ± 0.20 | 0.61 ± 0.19 |
| 实验组 | 0.58 ± 0.12 | 0.64 ± 0.15 | 1.14 ± 0.16 ^a | 1.38 ± 0.22 ^a |
| P 值 | 0.381 | 0.294 | 0.002 | 0.001 |

注:与术前比较, a, P < 0.01。

表 3 两组术前、术后不同时间点 NGAL (ng/L) 含量 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Content of NGAL (ng/L) at all pre and post-operative timepoints in both groups ($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 术前 | 术后 2h | 术后 4h | 术后 6h |
|-----|-------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照组 | 1.03 ± 0.41 | 1.01 ± 0.56 | 1.14 ± 0.78 | 1.10 ± 0.92 |
| 实验组 | 1.01 ± 0.36 | 1.28 ± 0.63 ^a | 7.65 ± 1.82 ^a | 9.78 ± 1.56 ^a |
| P 值 | 0.367 | 0.186 | 0.000 | 0.000 |

注:与术前比较, a, P < 0.01。

讨论

急性肾功能损伤 (Acute Kidney Injury, AKI) 常发生在各种大手术后及危重患者中, 据报道 36% 的 ICU 患者并发 AKI^[5]。然而婴幼儿复杂先天性心脏病术后急性肾功能损伤的发生率远远高于成人^[6]。主要原因包括: 婴幼儿肾脏发育不完善, 新生儿肾小球滤过率为成人的 1/4, 不能有效排除过量的水分和溶质; 肾小管功能较肾小球更不成熟, 再吸收功能差, 易致水肿; 另外复杂先天性心脏病患儿由于严重缺氧导致生长发育迟缓, 一般情况较差, 各重要脏器耐受手术能力较差, 且复杂先心病手术时间长, 部分患儿需要深低温停循环^[7,8]。目前对婴幼儿的器官保护尚缺乏成熟经验, 其中肾脏低灌注是患儿发生急性肾功能损伤最直接的因素。然而血肌酐作为目前临床上常规使用的评价肾小球滤过率的生化指标受到很多因素的影响, 如年龄、性别、肌肉质量、蛋白摄入量和内毒素等, 这些因素均会导致血肌酐评估肾功能出现误差。目前普遍认为急性肾功能损伤的血清学诊断标志物, 如血肌酐、尿素氮缺乏敏感性和特异性, 因此找到早期可靠的标志物成为需要解决的重要问题。

KIM-1 是 I 型跨膜糖蛋白, 在正常肾脏几乎不表达, 急性肾损伤时显著增高, KIM-1 是近年来研究最多的急性肾损伤的诊断生物标志物之一, 由于肾小管上皮细胞表达 KIM-1 的胞外段在金属蛋白酶的作用下, 能够脱落到细胞外, 可以在尿液中检测出来^[9]。同时 NGAL 被认为是急性肾功能损伤的早期和敏感性指标之一^[10]。NGAL 是一种分子量为 25D 的小分子蛋白质, 从中性粒细胞中分离出来, 与肾脏胚胎的发育分化过程密切相关, 其具有结合并运输疏水性小分子, 参与清除炎性介质, 发挥重要免疫调节的作用。生理状态下在正常肾脏组织中呈低表达^[11]。当肾脏发生急性损伤时, 肾脏上皮细胞受到刺激, NGAL 表达增加, 导致血液、尿液中 NGAL 大量蓄积^[12]。

本研究回顾性分析了 23 例复杂先心病术后肾功能衰竭的患儿, 发现患儿术后 4 h 血 KIM-1 开始升高, 而 NGAL 于术后 2 h 开始升高, 且与术前比较, 差异均有统计学意义。本研究与申俊等^[13]报道尿中 KIM-1 水平升高对大鼠早期肾损伤的预测作用结果相似, 也与 Sean 等的发现相似, Sean 等^[12]发现, 血尿中 NGAL 水平在急性肾损伤患儿中均出现升高, 指出 NGAL 与疾病的诊断、临床相关性和病理生理机制有关。国外有学者研究发现, 在临床诊断 ARF 前的 48 h 内, 伴随病情的不断恶化, 血浆 NGAL 呈不断上升趋势, 指出 NGAL 是较好的 ARF 早期标志物, 较肌酐更加灵敏^[14,15]。

目前血肌酐、尿素氮是临床常用的肾功能指标, 血肌酐是小分子物质, 可通过肾小球滤过, 但肾小球滤过率下降到正常人的 1/3 时, 血肌酐才会明显上升, 尿素氮是人体蛋白质代谢的主要终末产物, 但在肾功能损害的早期, 可在正常范围内。本研究提示 KIM-1、NGAL 可以考虑作为复杂先心病根治术后急性肾损伤的早期预警指标, 以利于临床早期采取干预措施。

参考文献

- 1 丁文祥. 小儿心脏外科学[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2000: 370-371.
- 2 Bucarius J, Gummert JF, Walther T, et al. On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: impact on post-operative renal failure requiring renal replacement therapy [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77(4): 1250-1256.
- 3 Pedersen KR, Hjortdal VE, Christensen S, et al. Clinical outcome in children with acute renal failure treated with perito-

- neal dialysis after surgery for congenital heart disease [J]. *Kidney Int Suppl*, 2008, (108): S81-86.
- 4 Metha RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes to improve acute kidney injury [J]. *Critical Care*, 2007, 11 (2): R31.
 - 5 Moore E, Bellomo R, Nichol A. Biomarkers of acute kidney injury in anesthesia, intensive care and major surgery: from the bench to clinical research to clinical practice [J]. *Minerva Anestesiologica*, 2010, 76 (6): 425-440.
 - 6 Picca S, Ricci Z, Picardo S. Acute kidney injury in an infant after cardiopulmonary bypass [J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28 (5): 470-476.
 - 7 杨盛春, 孙善权, 崔虎军, 等. 手术治疗新生儿重症先天性心脏病 28 例 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2010, 9 (6): 435.
 - 8 范庆浩, 郑雪梅, 黄国金, 等. 婴幼儿先天性心脏病手术治疗 47 例 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2007, 6 (3): 29-30.
 - 9 Bailly V, Zhang Z, Meier W, et al. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration [J]. *J Biol Chem*, 2002, 18, (277): 39739-39748.
 - 10 Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons [J]. *Kidney Int*, 2009, 75 (3): 285-294.
 - 11 Mishra J, Ma O, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. *Am J Soc Nephrol*, 2003, 14 (10): 2534-2543.
 - 12 Devarajan P. Biomarker for the early detection of acute kidney injury [J]. *Curr Opin Pediatr*, 2011, 23 (2): 194-200.
 - 13 申俊, 刘妍, 张金晓, 等. 尿中肾损伤分子 1 水平升高对大鼠早期肾损伤的预测作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2012, 2 (26): 212-217.
 - 14 Sean MB, Michal B, Michael H, et al. Plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in septic versus non-septic acute kidney injury in critical illness [J]. *Intensive Care medicine*, 2010, 36 (3): 452-461.
 - 15 Dinna Cruz, Massimo Cal, Francesco Garzotto, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36 (3): 444-451.

(收稿日期: 2015-07-22)

(本文编辑: 刘平波)

· 消息 ·

复旦大学附属儿科医院厦门分院(厦门市儿童医院) 急需紧缺高层次医学人才招聘启事

复旦大学附属儿科医院厦门分院(厦门市儿童医院)系隶属厦门市卫生和计划生育委员会管理的全民事业单位,是厦门市委、市政府重大民生工程建设项目,建设发展目标是建成集医疗、教学、科研、预防保健为一体的海峡西岸一流的三级甲等儿童专科医院。医院已与复旦大学附属儿科医院签定托管协议,由复旦大学附属儿科医院负责管理。医院位于厦门市岛内湖里区宜宾路,建筑面积 7.39 万平方米,计划开设床位 500 张,已于 2014 年 6 月 1 日开始运营。现向海内外诚聘以下专业急需紧缺高层次医学人才。医院将为您提供良好的发展平台、广阔的发展空间和具有竞争力的薪酬待遇。

一、职位:小儿外科、耳鼻咽喉科、消化儿内科、呼吸儿内科、新生儿科、PICU 学科、神经儿内科、儿科门诊、小儿眼科、放射科、儿童保健科、护理部、麻醉科、检验科、超声科、口腔科、药剂科、康复医学科等专业学科带头人和学科骨干。

二、要求:①博士学位、硕士学位须具副高及以上任职资格、本科学历需具正高任职资格;②具有重点大学附属医院、三甲医院或儿童专科医院相关专业学科带头人或科主任工作经历优先;③硕士生导师/有省市科研成果/以第一作者或通讯作者发表 SCI 文章 ≥ 2 篇者优先。

三、联系方式:地址:厦门市湖里区宜宾路 92-98 号厦门市儿童医院人力资源部;邮政编码:361006;联系人:吴先生、杨先生;联系电话:13459272482、13959259200;电子邮箱:xmsetyyhr@163.com;医院网址:ht-tp://www.xmsetyy.cn/。

复旦大学附属儿科医院厦门分院
(厦门市儿童医院)