

IGFBP7 在早期预测脓毒症急性肾损伤中作用的研究

涂曦文^{1*}, 肖勇健², 黄治家³

(南华大学附属第二医院 1. 肾内科, 2. 检验科, 3. 重症医学科, 湖南 衡阳 421001)

摘要: 探讨胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7) 在早期预测脓毒症急性肾损伤 (AKI) 中的作用。选取入住本院 ICU 的患者 97 例分为脓毒症组和脓毒症 AKI 组, 分析两组患者间尿 IGFBP7 水平的差异及各组不同时间点尿 IGFBP7 的差异, 评估其在早期预测脓毒症 AKI 中的作用。结果显示脓毒症 AKI 组入住 ICU 当天尿 IGFBP7 水平高于脓毒症组 ($P < 0.05$)。随 AKI 各期进展血清肌酐 (SCr)、尿素氮 (BUN)、胱抑素 C (CysC) 和尿 IGFBP7 水平逐渐升高 ($P < 0.05$)。尿 IGFBP7 曲线下的面积为 0.81 (95% CI: 0.73-0.89), 优于 SCr 和 CysC。尿 IGFBP7 可以作为临床诊断脓毒症 AKI 的敏感性指标。

关键词: 脓毒症; 急性肾损伤; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 重症监护室

中图分类号: R692.5

文献标识码: A

The role of IGFBP7 in early prediction of sepsis-induced acute kidney injury

TU Xiwen^{1*}, XIAO Yongjian², HUANG Zhijia³

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Intensive Care Unit, the Second Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang 421001, Hunan, China)

Abstract: To explore the role of urinary Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 (IGFBP7) in early prediction of sepsis-induced Acute Kidney Injury (AKI). 97 patients admitted to ICU in our hospital from September 2016 to June 2018 were selected. Clinical data were collected and divided into sepsis group and sepsis AKI group. Urinary IGFBP7 concentration was measured in all samples from different groups and at different time points. The difference of urinary IGFBP7 level among two groups was analyzed, and the difference of urinary IGFBP7 level between different time points was analyzed. The urinary IGFBP7 level of sepsis AKI group was higher than that of sepsis group on the day of ICU admission ($P < 0.05$). The serum levels of SCr, BUN, CysC and urinary IGFBP7 level increased gradually with the progress of AKI, and there was significant difference among the stages ($P < 0.05$). The area under the curve of urinary IGFBP7 was 0.81 (95% CI: 0.73-0.89). Urinary IGFBP7 has high accuracy and specificity in the early prediction of sepsis-induced AKI. It can be used as a reference index for early clinical diagnosis.

Key words: sepsis; acute kidney injury; insulin-like growth factor-binding protein 7; intensive care unit

脓毒症一直是重症监护患者死亡的主要原因之一, 而急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 作为脓毒症患者最常见并发症之一^[1] 不容忽视。当脓毒症患者合并 AKI 时, 住院和机械通气的时间均明显延长, 行肾脏替代治疗的风险明显增加, 患者的病死率也明显增加, 从而导致医疗费用的显著增加^[2-3]。因此, 如何预防脓毒症 AKI, 做到早期预测

并及时阻止其发生发展, 从而降低患者病死率和医疗费用, 已经成为临床研究的热点。本文通过连续检测 ICU 患者入院时和随后每日随访时尿中胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7) 水平, 探讨其在早期预测脓毒症 AKI 中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料

以 2016 年 9 月至 2018 年 6 月所有住入重症监

收稿日期: 2020-07-18; 修回日期: 2020-08-31

基金项目: 湖南省教育厅科学研究项目 (16C1400)。

* 通信作者, E-mail: 444100843@qq.com.

护室(Intensive Care Unit, ICU)患者作为研究对象。纳入标准^[4](同时具备以下各项条件):(1)年龄>18 岁的入住 ICU 患者;(2)在入住 ICU 时无潜在的肾脏疾病(慢性肾脏病或 AKI);(3)预计在 ICU 的入住时间至少>24 h。排除标准^[4](具备以下任何一项条件):(1)存在肾前性或者肾后性 AKI 病因;(2)在入住 ICU 前一周内使用过造影剂或肾毒性药物(如氨基甙类、多粘菌素和两性霉素);(3)横纹肌溶解症;(4)肝硬化。本文共 330 例患者被评估,121 例患者符合标准被纳入研究,其中发生脓毒症 97 例。根据国际脓毒症协会定义的脓毒症诊断标准^[5]和 AKI 的 KDIGO 诊断标准^[6],所有符合标准的患者根据其在整个 ICU 住院期间脓毒症和 AKI 的发生发展情况被分为两组:脓毒症组(有脓毒症,但不合并 AKI),脓毒症 AKI 组(有脓毒症也有 AKI)。其中脓毒症组 53 例,男性 28 例,女性 25 例,平均年龄(59.35±12.02)岁;脓毒症 AKI 组 44 例,男性 24 例,女性 20 例,平均年龄(60.23±15.13)岁。两组患者性别、年龄比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),同时伴随的疾病包括高血压病、糖尿病、免疫抑制剂的使用及慢性阻塞性肺病(Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD)。

1.2 方法

1.2.1 临床数据收集 收集所有研究对象的性别、年龄、诊断、合并症,入院时血清肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(serum urea nitrogen, BUN)水平、入住 ICU 当天 SCr 和 BUN 水平、白细胞计数、血沉(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和生命体征(包括心率、体温、平均动脉压),并进行 APACHE II 评分,器官衰竭严重性评估,肺炎严重指数和 Charlson 合并症积分。在 ICU 住院期间,每天检测患者的白细胞计数、ESR、CRP 及生命体征来评估脓毒症的发生,再通过每天检测患者 SCr、BUN、胱抑素 C(Cystatin C, CysC)、液体的总摄入量和每小时尿量来评估脓毒症 AKI 的发生。依据 KDIGO 指南,对脓毒症 AKI 患者每天进行 AKI 分期评估,并记录发生脓毒症 AKI 可能的危险因素,如脓毒症、脓毒症休克、低血压(平均动脉压低于 65 mmHg)和药物治疗(血管活性药物、抗生素及肾毒性药物)。记录发生脓毒症的起始日期,可以培养出来病原微生物和发生 AKI 的日期。通过记录持续机械通气时间,ICU 住院天数,总住院天数和死亡率进行 ICU 的结局评价。

1.2.2 样本采集和检测 采集所有研究对象在入住 ICU 的第一个 24 h 和随后每天的尿标本,直至患

者转出 ICU 或者直接从 ICU 出院或者脓毒症和 AKI 进展至需要肾脏替代治疗。所有尿标本以 2 000 g 离心 5 min 后,取尿上清样品分装到 1.8 mL 离心管,2 h 内冷冻到-80 ℃保存。用酶联免疫吸附测定法检测所有样本的尿 IGFBP7 浓度。分析两组间及不同时间点之间的尿 IGFBP7 水平有无差异,评估其在早期预测脓毒症 AKI 中的作用和诊断阈值。

1.3 统计学分析

数据处理采用 SPSS 15.0 软件包。脓毒症和非脓毒症患者的连续性变量和分类变量的比较采用独立样本 t 检验和卡方检验。结果以百分位数表示。两组间尿 IGFBP7 比较采用独立样本 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。绘出受试者工作特性(ROC)曲线,利用 ROC 曲线下面积(AUC)评估尿 IGFBP7 预测 AKI 发生的敏感度和特异度的最佳阈值。

2 结 果

2.1 一般结果比较

两组患者急性生理与慢性健康评分 II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)和 Charlson 合并症积分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),脓毒症 AKI 组的肺炎严重指数高于脓毒症组,脓毒症 AKI 组患者糖尿病、入住 ICU 时间、住院时间和院内病死率均高于脓毒症组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 两组间一般资料的比较

	脓毒症组($n=53$)	脓毒症 AKI 组($n=44$)
伴随疾病(例,%)		
高血压病	21(39.62)	21(47.73)
糖尿病	22(41.51)	23(52.27) ^a
使用免疫抑制剂	1(1.89)	1(2.27)
COPD	12(22.64)	11(25.00)
APACHE II 评分(分)	19.22±4.09	21.83±4.56
Charlson 合并症积分(分)	2.31±2.15	3.42±3.08
基线 SCr 水平(μmol/L)	62.45±11.62	63.94±23.88
肺炎严重指数(分)	127.30±22.81	150.07±44.46 ^a
住 ICU 时间(天)	10.26±9.17	19.31±17.66 ^a
住院时间(天)	15.25±11.36	25.26±19.19 ^a
院内病死率(例,%)	8(15.09)	25(56.82) ^a

与脓毒症组比较,^a $P<0.05$

2.2 两组入住 ICU 当天尿 IGFBP7 及肾功能水平比较

脓毒症 AKI 组入住 ICU 当天尿 IGFBP7 水平高

于脓毒症组 ($P < 0.05$)。两组间 SCr、BUN 和 CysC 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组入住 ICU 当天尿 IGFBP7 及肾功能水平比较

	<i>n</i>	尿 IGFBP7 (ng/mL)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	CysC (mg/L)
脓毒症组	53	2.02±0.45	83.34±11.56	4.81±2.12	1.02±0.24
脓毒症 AKI 组	44	8.79±4.78 ^a	85.96±33.68	5.23±4.30	1.07±0.48

与脓毒症组比较, ^a $P < 0.05$

2.3 脓毒症 AKI 组各期当天尿 IGFBP7 及肾功能水平比较

随 AKI 各期进展血清 SCr、BUN 和 CysC 水平逐

渐升高,各期之间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。尿 IGFBP7 水平在 AKI 3 期最高,与 AKI 1 期和 AKI 2 期比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 脓毒症 AKI 组各期当天尿 IGFBP7 及肾功能水平比较

	<i>n</i>	尿 IGFBP7 (ng/mL)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	CysC (mg/L)
AKI 1 期	14	13.73±8.52	103.23±24.71	9.14±5.27	1.12±0.63
AKI 2 期	16	17.52±9.15	180.87±45.65 ^a	15.65±9.02 ^a	1.72±0.52 ^a
AKI 3 期	14	29.01±8.64 ^{ab}	262.66±71.05 ^{ab}	18.29±10.01 ^{ab}	2.50±0.95 ^{ab}

与 AKI 1 期比较, ^a $P < 0.05$, 与 AKI 2 期比较, ^b $P < 0.05$

2.4 尿 IGFBP7 诊断脓毒症所致 AKI 的 ROC 曲线分析

由 ROC 曲线可以看出,尿 IGFBP7 曲线下的面积为 0.81 (95% CI: 0.73-0.89), 截断值为 2.25 ng/mL。SCr 曲线下的面积为 0.63 (95% CI: 0.53-0.74); CysC 曲线下面积为 0.68 (95% CI: 0.58-0.79)。尿 IGFBP-7 曲线下面积优于 SCr 和 CysC, 见图 1。

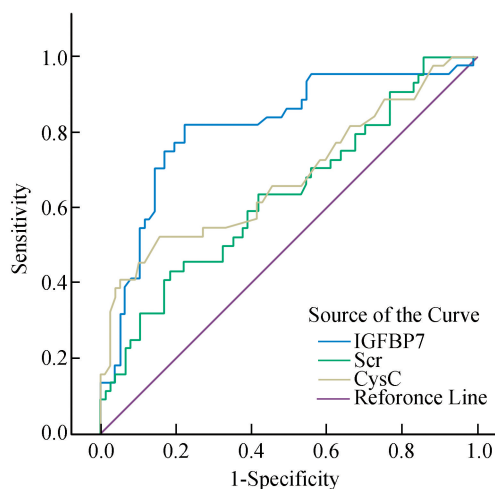


图 1 尿 IGFBP7、SCr、CysC 在诊断脓毒症所致 AKI 的 ROC 曲线分析

3 讨论

脓毒症是由感染引起的全身炎症反应综合征,

可导致重度脓毒症、脓毒性休克,甚至多器官功能障碍综合征 (MODS),而肾脏往往是最易受累的靶器官之一。有研究报道^[2],住院病人 AKI 的发病率约 5%,而在 ICU 病人中可高达 30%~50%,其中由脓毒症引起的 AKI 超过 50%,明显高于其它原因所引起的 AKI。近年来,ICU 中脓毒症及脓毒症 AKI 的发病率和死亡率仍居高不下^[7],这给患者乃至整个社会造成沉重经济负担的同时,还严重影响患者的预后。研究表明^[8],AKI 治疗的关键在于早诊断早干预。如何做到早预测并有效阻止 AKI 向急性肾衰竭方向发展,以及如何准确、及时评估 AKI 已成为广大肾病专科和 ICU 医生面临的严峻问题之一。

目前临床上仍广泛使用 SCr、BUN 及尿量等指标来诊断和评估 AKI,这些传统的评价指标在 AKI 早期诊断时不仅存在滞后性^[9],还容易受年龄、性别、肌肉量等多因素的影响,尿量更易受到容量状态、药物等非肾性因素影响,因此用于 AKI 的早期诊断存在很大的局限性。IGFBP7 是一种小分子量糖蛋白,可由上皮细胞、内皮细胞等多种组织细胞分泌,既往研究^[10]发现其在细胞的增殖、衰老及凋亡方面发挥作用。还有研究发现^[11]损伤后的肾小管上皮细胞可分泌 IGFBP7,提示 IGFBP7 可能与肾损伤密切相关。作为细胞周期阻滞因子,有研究发现 IGFBP7 可通过直接上调 p21 和 p53 的表达,诱导肾小管上皮细胞的细胞周期 G1 期的阻滞,从而

在 AKI 中发挥重要作用。日本学者 Kimmel M 等^[12]发现,尿 IGFBP7 水平持续升高可能是 AKI 的早期保护性反应。而在非 AKI 患者如慢性肾脏病患者中,IGFBP7 的水平并不升高^[13],从而提示 IGFBP7 可能是早期预测 AKI 新型的有前途的生物标志物^[14]。

本文结果显示在入住 ICU 的脓毒症 AKI 组早期的尿 IGFBP-7 水平较脓毒症组显著升高,而此时的 SCr、BUN 和 CysC 水平尚无显著变化,提示尿 IGFBP-7 可能比 SCr、BUN 和 CysC 等指标能更早地预测脓毒症 AKI 的发生,这与国内外学者的相关研究结果^[4,15]是一致的。此外,本文脓毒症 AKI 组随着 AKI 的进展,尿 IGFBP7 水平逐渐升高,到 AKI 3 期时明显升高,提示尿 IGFBP7 水平的升高在预测中重度脓毒症 AKI 的发生中可能具有重要作用。

本文尿 IGFBP7 的 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.81(95% CI:0.73-0.89),截断值为 2.25 ng/mL,其灵敏度为 78.2%,特异度为 70.9%。尿 IGFBP7 的 AUC 优于 SCr 和 CysC,表明尿 IGFBP7 在脓毒症 AKI 早期诊断中有较高的精确度和特异性,其诊断价值要优于 SCr 和 CysC,尿 IGFBP7 可以作为临床早期诊断的参考指标。此外,国外新近研究发现尿基质金属蛋白酶组织抑制剂-2(Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2,TIMP-2)也能够预测 AKI 的发生,而且联合 TIMP-2 和 IGFBP7 对于脓毒症 AKI 有更强的预测能力^[14]。因此,进一步探索 IGFBP7 联合 TIMP-2 在脓毒症 AKI 中的诊断价值,将是临床医务者日后进一步深入研究的方向。

参考文献:

- [1] KELLUM JA, PROWLE JR. Paradigms of acute kidney injury in the intensive care setting[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2018, 14(4): 217-30.
- [2] PETERS E, ANTONELLI M, WITTEBOLE X, et al. A worldwide multicentre evaluation of the influence of deterioration or improvement of acute kidney injury on clinical outcome in critically ill patients with and without sepsis at ICU admission; results from the intensive care over nations audit [J]. *Crit Care*, 2018, 22(1):188.
- [3] MEERSCH M, SCHMIDT C, HOFFMEIER A, et al. Erratum to: prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(11):1749.
- [4] AYDOĞDU M, BOYACI N, YÜKSEL S, et al. A promising marker in early diagnosis of septic acute kidney injury of critically ill patients: urine insulin like growth factor binding protein-7 [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2016, 76(5):402-10.
- [5] SINGER M, DEUTSCHMAN CS, SEYMOUR CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-10.
- [6] KELLUM JA, LAMEIRE N, ASPELIN P, et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney IntSuppl*, 2012, 2(1):1-138.
- [7] 王小军. 炎症反应及细胞内钙浓度异常升高在脓毒症发展中的作用分析[J]. *中南医学科学杂志*, 2020, 48(2):209-13.
- [8] 贾会苗, 黄立锋, 李文雄. 急性肾损伤相关新型生物标记物的研究进展[J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2017, 3(3):187-9.
- [9] VANDENBERGHE W, DE LOOR J, HOSTE EA. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury from functional to damage biomarkers[J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(1):66-75.
- [10] CHEN YB, LIAO XY, ZHANG JB, et al. ADAR2 functions as tumor suppressor via editing IGFBP7 in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Int J Oncol*, 2017, 50(2):622-30.
- [11] LIU C, LU XC, MAO Z, et al. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2] · [IGFBP7] for acute kidney injury in adults: a PRISMA-compliant meta-analysis. [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27):e7484.
- [12] KIMMEL M, SCHANZ M, ALSCHER MD. Risk prediction of acute kidney injury by [TIMP-2] * [IGFBP7] [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2017, 53(6):349-56.
- [13] BIHORAC A, CHAWLA LS, SHAW AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8):932-9.
- [14] NUSSHAG C, RUPP C, SCHMITT F, et al. Cell cycle biomarkers and soluble urokinase-type plasminogen activator receptor for the prediction of sepsis-induced acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a prospective, exploratory study [J]. *Crit Care Med*, 2019, 47(12):e999-e1007.
- [15] KOYNER JL, SHAW AD, CHAWLA LS, et al. Tissue inhibitor metalloproteinase-2 [TIMP-2] · IGF-binding protein-7 [IGFBP7] levels are associated with adverse long-term outcomes in patients with AKI[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2015, 26(7):1747-54.

(本文编辑:蒋湘莲)