

文章编号 1006-8147(2021)04-0365-04

论著

# 血清 NGAL 联合乳酸及 APACHE II 评分对脓毒性休克合并急性肾损伤患者病死的预测价值

彭燕<sup>1</sup>, 许华<sup>2</sup>, 王兵<sup>2</sup>, 王勇强<sup>2</sup>

(1.天津医科大学一中心临床学院重症医学科, 天津 300192; 2.天津市第一中心重症医学科, 天津市急救医学研究所, 天津 300192)

**摘要** 目的:探讨血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)联合急性生理和慢性健康评分(APACHE II)、血乳酸对脓毒性休克所致急性肾损伤(AKI)患者病死的预测价值。方法:选择2017年9月—2020年8月我院收治的50例脓毒性休克合并AKI患者,根据患者预后分为死亡组23例、存活组27例。比较两组患者一般临床资料、血清NGAL、血肌酐、APACHE II评分、血乳酸及降钙素原(PCT)等,并比较血清NGAL、APACHE II评分、血乳酸单独检测与三者联合检测在预测脓毒性休克所致AKI患者病死的差别。结果:死亡组血清NGAL、血乳酸、APACHE II评分检测值均明显高于存活组( $Z=-3.280$ ,  $Z=-2.931$ ,  $t=5.013$ , 均 $P<0.01$ )。受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析显示,血清NGAL、APACHE II、血乳酸及三者联合检测预测脓毒性休克合并AKI患者病死的曲线下面积分别为:0.793(95%CI:0.668~0.918,  $P<0.01$ )、0.813(95%CI:0.696~0.931,  $P<0.01$ )、0.675(95%CI:0.516~0.833,  $P<0.01$ )、0.885(95%CI:0.797~0.975,  $P<0.01$ ),敏感性分别为87.5%、87.5%、58.3%、75%,特异性分别为65.4%、61.5%、84.6%、92.3%,约登指数分别为0.529、0.490、0.429、0.673,三者联合检测高于单独检测。结论:血清NGAL、APACHE II评分、血乳酸三者联合检测对脓毒性休克所致AKI患者病死的预测有较高的临床应用价值。

**关键词** 脓毒性休克;急性肾损伤;血清NGAL;APACHE II评分;血乳酸

中图分类号 R446.1+R631.4

文献标志码 A

## Prognostic value of serum NGAL combined with lactic acid and APACHE II score in patients with septic shock complicated with acute kidney injury

PENG Yan<sup>1</sup>, XU Hua<sup>2</sup>, WANG Bing<sup>2</sup>, WANG Yong-qiang<sup>2</sup>

(1.Department of Critical Care Medicine, The First Center Clinical College, Tianjin Medical University, Tianjin 300192, China; 2.Department of Critical Care Medicine, Tianjin First Center Hospital, Tianjin Institute of Emergency Medicine, Tianjin 300192, China)

**Abstract Objective:** To investigate the predictive value of serum neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein(NGAL) combined with acute physiology and chronic health evaluation(APACHE II) score and blood lactic acid in patients with acute kidney injury(AKI) induced by septic shock. **Methods:** From January 2017 to August 2020, 50 patients with septic shock complicated with AKI were selected. According to the prognosis of the patients, they were divided into death group( $n=23$ ) and survival group( $n=27$ ). The general clinical data, serum NGAL, serum creatinine, APACHE II score, blood lactic acid and PCT were analyzed, and the differences of serum NGAL, APACHE II score, blood lactic acid and their combined detection in predicting the death of patients with AKI by septic shock were compared. **Results:** The serum NGAL, lactic acid and APACHE II score in the death group were significantly higher than those in the survival group ( $Z=-3.280$ ,  $Z=-2.931$ ,  $t=5.013$ , all  $P<0.01$ ). Receiver operating characteristic curve(ROC curve) of the subjects showed that the areas under the curve of serum NGAL, APACHE II, blood lactic acid and their combined detection in predicting the death of patients with AKI by septic shock were 0.793(95%CI:0.668~0.918,  $P<0.01$ ), 0.813(95%CI:0.696~0.931,  $P<0.01$ ), 0.675(95%CI:0.516~0.833,  $P<0.01$ ) and 0.885(95%CI:0.797~0.975,  $P<0.01$ ), sensitivity was 87.5%, 87.5%, 58.3%, 75%, specificity was 65.4%, 61.5%, 84.6%, 92.3%, and the Jordan advised was 0.529, 0.490, 0.429 and 0.673. The combination detection of the three methods was higher than those of the single test. **Conclusion:** The combined detection of serum NGAL, APACHE II score and blood lactic acid has high clinical application value in predicting death of patients with AKI by septic shock.

**Key words** septic shock; acute renal injury; serum NGAL; APACHE II score; blood lactic acid

脓毒性休克患者体内炎症明显激活,迅速出现严

重器官功能损害,常常伴发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生<sup>[1]</sup>,需行肾脏替代治疗(CRRT)<sup>[2]</sup>,其住院病死率可高达50%~80%。因此,对于脓毒性休克合并AKI患者,早期预测其转归具有重要临床价值。

基金项目 天津市卫计委攻关课题(14KG101);天津市第一中心医院科技基金(院CM201809)

作者简介 彭燕(1983-),女,主治医师,硕士在读,研究方向:急诊医学;通信作者:王勇强, E-mail: yongqiang1962@sina.com。

血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein, NGAL)在AKI的早期诊断中敏感性、特异性均较高<sup>[3]</sup>,且是全身炎症反应的标志物之一<sup>[4]</sup>,因此用于诊断全身炎症反应引起的AKI十分敏感。研究表明,血浆NGAL与脓毒性休克合并AKI患者的预后相关<sup>[4-5]</sup>,但仍需多中心大样本的研究,且由于全身炎症反应及疾病的复杂性,单一指标检测容易存在偏差<sup>[7]</sup>。因此寻找更多敏感指标进行联合检测可以提供更好的预测价值。本研究以我院ICU脓毒性休克合并AKI患者作为研究对象,分类探讨患者的相关临床资料、化验检查的差异及各项指标的预测效能,具体分析血NGAL与急性生理和慢性健康评分(acute physiology and chronic health evaluation, APACHE II)、血乳酸联合检测对脓毒性休克所致AKI患者病情转归的预测价值。

## 1 对象与方法

**1.1 研究对象** 收集2017年9月—2020年8月我院收治的50例脓毒性休克合并AKI患者。根据患者预后分为死亡组23例、存活组27例。入组标准:符合脓毒性休克合并AKI的诊断。脓毒性休克诊断标准:在脓毒症基础上,液体复苏后仍需要血管活性药物才能将平均动脉压维持在65 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或以上,同时乳酸>2 mmol/L。脓毒症诊断标准:确定或可疑的感染,SOFA评分改变≥2分。AKI诊断标准(AKIN标准):48 h内血清肌酐绝对值升高≥26.5 μmol/L,或相对升高;或血清肌酐较基础值升高50%以上,并确认或推测7 d内发生;或尿量<0.5 mL/(kg·h),时间>6 h。排除标准:既往存在慢性肾脏疾病者;入组前使用肾毒性药物者;合并恶性肿瘤及风湿免疫性疾病者;48 h内放弃治疗者。该实验通过本院伦理委员会批准(编号:2018N016KY),所有患者均签署知情同意书。

**1.2 方法** 脓毒性休克患者入院后6 h内完善血

NGAL、降钙素原(PCT)及生化常规测定,并收集患者一般临床资料,包括年龄、性别及感染部位。治疗过程中动态监测血肌酐、尿量,24 h完善APACHE II评分,根据2014年AKI诊断标准,筛选AKI患者入组。从入院即日起对患者随访28 d,记录肾功能转归及病死率情况,并于好转出院时复测血肌酐。

标本采集后15 min内应用高速离心机(2 000 r/min)离心15 min取上清液,置于EP管中,放入-80℃冰箱中保存。统一采用免疫比浊法测定血NGAL;肾功能、PCT、血乳酸、血常规、C反应蛋白(CPR)等由本院生化实验室进行检测。APACHE II评分由同一有临床经验医师统一评测。

筛选存活组与死亡组有统计学意义的临床数据,观察比较存活组与死亡组患者血乳酸、血NGAL及APACHE II评分,并进一步对比血乳酸、血NGAL及APACHE II评分单独检测与联合检测预测病死率的差异。

**1.3 统计学处理** 应用SPSS17.0统计软件进行数据统计分析。采用Shapiro-Wilk进行样本正态性检验。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验。非正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[ $M(Q_R)$ ]表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验。对于计数资料用%表示,两组间比较采用 $\chi^2$ 检验。绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线),运用ROC曲线下面积(AUC)和Logistic回归预测患者病死率的敏感性和特异性情况,明确与传统指标相比的敏感性 & 特异性差异,及在AKI预后的预测价值及差异。 $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 一般资料比较** 存活组与死亡组在性别、感染部位、白细胞计数、CRP、血肌酐及PCT方面比较均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),年龄有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表1。

表1 存活组与死亡组临床资料的比较( $\bar{x} \pm s, M(Q_R), n(\%)$ )

Tab 1 Comparison of clinical data between survival group and death group [ $\bar{x} \pm s, M(Q_R), n(\%)$ ]

指标	存活组( $n=27$ )	死亡组( $n=23$ )	$t/\chi^2/Z$	$P$
年龄(岁)	64.31±10.56	73.96±12.27	2.825	0.007
性别(男/女)	19/8	16/7		
脓毒症感染部位				
呼吸系统	13(48.15)	14(60.87)	0.809	0.368
泌尿系统	8(29.63)	4(17.39)	1.020	0.313
腹腔	6(22.22)	5(21.74)	0.002	0.967
白细胞计数( $\times 10^9/L$ )	16.1(9.4, 26.7)	14.8(6.9, 19.8)	-0.846	0.381
C反应蛋白	110.27(77.00, 187.24)	172(124, 268)	-1.879	0.060
肌酐( $\mu mol/L$ )	158.0(119.3, 211.0)	157(102, 191)	-0.642	0.521
降钙素原( $\mu g/L$ )	7.40(2.16, 30.00)	6.90(1.76, 29.95)	-0.165	0.869
血小板	146(102, 227)	145(107, 232)	-0.156	0.876

2.2 存活组与死亡组血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分的比较 死亡组血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分均明显高于存活组(均  $P<0.05$ ),见表 2。

2.3 血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分及三者联合预测脓毒性休克并发 AKI 患者死亡的价值 血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分预测脓毒性休克并发

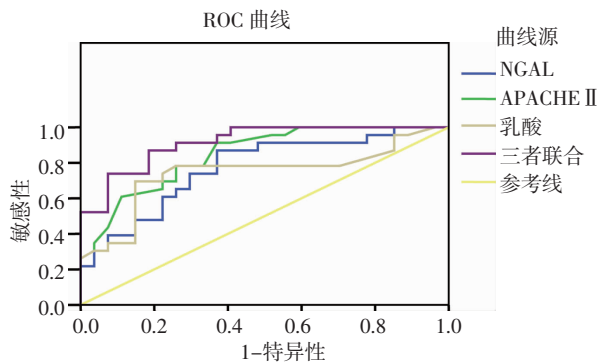
AKI 患者死亡的最佳截取值分别为 426.35  $\mu\text{g/L}$ 、5.15 mmol/L、24.5 分,AUC 分别为 0.793、0.675、0.813。而三者联合检测的 AUC 为 0.885,明显优于单独检测,差异具有统计学意义。此外,三者联合检测预测脓毒性休克并发 AKI 患者死亡的敏感性为 75%,特异性为 92.3%,见图 1、表 3。

表 2 存活组与死亡组血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分的比较( $\bar{x}\pm s, M(Q_R)$ )

Tab 2 Comparison of serum NGAL, lactic acid and APACHE II scores between survival group and death group( $\bar{x}\pm s, M(Q_R)$ )

组别	例数	血清 NGAL( $\mu\text{g/L}$ )	乳酸(mmol/L)	APACHE II 评分(分)
存活组	27	376.49(244.32, 788.70)	2.8(2.1, 4.5)	23.65 $\pm$ 5.97
死亡组	23	872.90(450.35, 1 478.97)	5.7(4.5, 8.4)	31.58 $\pm$ 6.85
$t/Z$		-3.280	-2.931	5.013
$P$		0.001	0.003	0.000

注:NGAL:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;APACHE II:急性生理和慢性健康评分



注:NGAL:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;APACHE II:急性生理和慢性健康评分

图 1 血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分及三者联合预测脓毒性休克并发 AKI 患者死亡价值的 ROC 曲线

Fig 1 The ROC subline of serum NGAL, lactic acid, APACHE II scores and their combined for predicting death in patients with septic shock complicated with AKI

表 3 血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分及三者联合预测脓毒性休克并发 AKI 患者死亡的价值

Tab 3 Serum NGAL, acid, APACHE II scores and their combined value in predicting death in patients with septic shock complicated with AKI

项目	AUC	95%CI	$P$	敏感性 (%)	特异性 (%)	约登指数
血清 NGAL	0.793	0.668~0.918	0.001	87.5	65.4	0.529
APACHE II 评分	0.813	0.696~0.931	0.000	87.5	61.5	0.490
乳酸	0.675	0.516~0.833	0.003	58.3	84.6	0.429
三者联合	0.885	0.797~0.975	0.000	75.0	92.3	0.673

注:NGAL:中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;APACHE II:急性生理和慢性健康评分;AKI:急性肾损伤

### 3 讨论

有资料显示,脓毒性休克的病死率超过 50%<sup>[8]</sup>,而其机制是不可控的全身炎症反应导致的循环器官衰竭<sup>[9]</sup>。“瀑布”样的炎症和应激反应促使大量炎症细胞及炎症因子活化释放,继而引起血管内皮及

脏器功能损伤,最终导致休克、弥散性血管内凝血、器官功能衰竭,甚至死亡。脓毒性休克合并 AKI 时提示病情进一步恶化,病死率显著增加。虽重症医学技术不断进步,但病死率无明显改善,诊断滞后可能是原因之一。NGAL 作为一种新型标志物,在脓毒性休克、AKI 方面显示出较好的诊断价值。NGAL 主要存在于中性粒细胞中,在全身炎症反应时参与机体免疫应答,使机体细胞避免损伤、凋亡<sup>[10]</sup>,并起抑菌作用<sup>[11]</sup>,可提示炎症反应严重性<sup>[12]</sup>,在脓毒性休克患者中明显升高<sup>[13]</sup>。加之 NGAL 可大量在受损肾小管上皮细胞表达<sup>[14]</sup>,并于发病 2~3 h 内升高,不受体重、饮食、有效血容量等情况影响,优于血肌酐和尿量<sup>[15-16]</sup>,可用于 AKI 的早期诊断<sup>[17]</sup>。故 NGAL 可用于脓毒性休克合并 AKI 的早期诊断,且升高程度可提示病情严重性及死亡风险<sup>[18-19]</sup>。在临床上,脓毒性休克合并 AKI 患者往往存在无尿、少尿的情况,留取尿 NGAL 标本存在困难,因此本研究选择血清 NGAL 进行研究。CRP 和 PCT 作为炎症指标,在脓毒性休克早期敏感性较差<sup>[20]</sup>,且在不同致病菌间存在较大差异,预测患者预后价值不大<sup>[21]</sup>。乳酸反映机体微循环灌注情况,APACHE II 评分包括 12 项生理指标、年龄及慢性健康评分,可对疾病严重性作量化判断,两者均与病死率明确相关。但 APACHE II 评分在不同疾病及不同测评者中预测患者预后存在误差,乳酸的敏感性偏低。因此,有必要使用联合指标对脓毒性休克合并 AKI 患者病死进行更准确地预测。

从本研究结果可见,脓毒性休克患者生存组和死亡组 CRP 和 PCT 未见统计学差异,而年龄、血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分差异具有明显统计学



意义,进一步从预测脓毒性休克合并 AKI 患者死亡的 ROC 曲线可见,血清 NGAL、乳酸、APACHE II 的曲线下面积分别为 0.793、0.813、0.675,血清 NGAL 低于 APACHE II 评分,而高于乳酸。证实血清 NGAL 对病死率有较好的预测价值。

血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分三者联合检测预测患者病死率的 ROC 曲线下面积为 0.885,高于单独检测,敏感性和特异性均相应提高,因此三者联合检测可有效提高预测准确性。考虑血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分分别从炎症反应和肾损伤情况、微循环灌注情况、生理指标偏离程度不同角度反映脓毒性休克合并 AKI 患者病情的严重程度,因此三者联合具有更准确的预测价值。

另外,此研究尚可进一步探讨血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分三者联合检测对脓毒性休克合并 AKI 患者 CRRT 的早期预测价值,进一步指导临床治疗、改善患者预后。

综上所述,血清 NGAL、乳酸、APACHE II 评分三者联合检测可提高脓毒性休克合并 AKI 患者病死率评估的准确性,对临床诊断治疗及改善患者预后具有重要临床指导价值。

#### 参考文献:

- [1] Almalky M A, Hasan S A, Hassan T H, et al. Detection of early renal injury in children with solid tumors undergoing chemotherapy by urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *Mol Clin Oncol*, 2015, 3(6): 1341
- [2] Brezis M, Heyman S N, Epstein F H. Determinants of intrarenal oxygenation. II. hemodynamic effects[J]. *Am J Physiol*, 1994, 267(6 Pt 2): F1063
- [3] Chebotareva N, Bobkova I, Shilov E, et al. Heat shock proteins and kidney disease: perspectives of HSP therapy[J]. *Cell Stress Chaperones*, 2017, 22(3): 319
- [4] Chang W, Zhu S, Pan C, et al. Predictive utilities of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in severe sepsis[J]. *Clin Chim Acta*, 2018, (481): 200
- [5] Kim H, Hur M, Lee S, et al. Proenkephalin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin, and estimated glomerular filtration rates in patients with sepsis[J]. *Ann Lab Med*, 2017, 37(5): 388
- [6] Wang B, Chen G, Zhang J, et al. Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin is associated with mortality and multiple organ dysfunction syndrome in severe sepsis and septic shock[J]. *Shock*, 2015, 44(3): 234
- [7] Landesberg G, Levin P D, Gilon D, et al. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock[J]. *Chest*, 2015, 148(1): 93
- [8] 戴新贵. NGAL 在脓毒症急性肾损伤中的应用价值 [D]. 广州: 南方医科大学, 2017
- [9] 于中锴, 张宗旺, 管向东. 脓毒症的研究进展[J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2019, 5(2): 59
- [10] 孟东亮. 血清和尿液 NGAL 对脓毒症继发性肾损伤的早期预测价值的研究[D]. 温州: 温州医科大学, 2014
- [11] 刘新龙. 血 NGAL、CysC 检测在外科重症 AKI 患者的早期诊治及预后评估中的应用价值[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2014
- [12] 林美华, 郭小云, 李洪钧. 腹膜透析患者血清 NGAL 水平与微炎症状态的关系[J]. *天津医科大学学报*, 2013, 19(5): 396
- [13] Macdonald S P J, Bosio E, Neil C, et al. Resistin and NGAL are associated with inflammatory response, endothelial activation and clinical outcomes in sepsis[J]. *Inflamm Res*, 2017, 66(7): 611
- [14] 段楠, 刘怡, 李海霞, 等. 糖化白蛋白诱导人近端肾小管上皮细胞产生创伤与炎症反应的表达[J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(2): 289
- [15] Martin-Loeches I, Guia M C, Vallecocchia M S, et al. Risk factors for mortality in elderly and very elderly ill patients with sepsis: a prospective, observational, multicenter cohort study[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 26
- [16] Ralib J M, Nanyan S, Ramly N F, et al. Acute kidney injury in Malaysian intensive care setting: incidences, risk factors, and outcome[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2018, 22(12): 831
- [17] 许慧慧, 吴维维, 于航, 等. 老年脓毒症诱发急性肾损伤患者血清 NGAL、CysC 水平变化及诊断价值研究[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(7): 1139
- [18] Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(9): 909
- [19] 张继松, 王聿明, 郑彦俊, 等. NGAL 对脓毒症/脓毒症休克患者预后的预测价值[J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2020, 6(4): 202
- [20] van Engelen T S R, Wiersinga W J, Scicluna B P, et al. Biomarkers in Sepsis[J]. *Crit Care Clin*, 2018, 34(1): 139
- [21] Lelubre C, Anselin S, Zouaoui B K, et al. Interpretation of C-reactive protein concentrations in critically ill patients[J]. *Biomed Res Int*, 2013, (2013): 124021

(2020-12-23 收稿)