

血清胱抑素 C 联合 APACHE II 评分对重症急性肾损伤患者诊断和预后预测的价值

池锐彬¹ 古伟光¹ 梁美华¹ 罗醒政¹ 简志刚¹ 刘力新¹ 袁捷² 陈纯波²

(1. 南方医科大学附属小榄医院重症医学科, 广东 中山 528415;

2. 广东省人民医院重症医学科, 广东 广州 510080)

【摘要】目的 探讨血清胱抑素 C (sCysC) 联合急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分对重症急性肾损伤 (AKI) 患者诊断和预后的预测价值。**方法** 采用前瞻性观察性研究方法, 选择 2015 年 3 月至 11 月入住南方医科大学附属小榄医院重症加强治疗病房 (ICU) 的重症患者 134 例。根据改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 标准将患者分为非 AKI 组 (80 例) 和 AKI 组 (56 例, 其中轻症 AKI 组 32 例, 重症 AKI 组 24 例); 比较各组患者 sCysC 水平及 APACHE II 评分, 运用受试者工作特征曲线 (ROC) 及曲线下面积 (AUC) 评价 sCysC 联合 APACHE II 评分后对 AKI 的诊断和预后的预测价值。**结果** 136 例重症患者中有 56 例发生 AKI, AKI 发生率为 41.2%。AKI 组患者 sCysC 水平和 APACHE II 评分明显高于非 AKI 组 [sCysC (mg/L): 1.2 (0.9, 1.6) 比 0.6 (0.5, 0.8), APACHE II 评分 (分): 26 (22, 32) 比 18 (13, 22), 均 $P < 0.05$]。重症 AKI 组 sCysC 水平和 APACHE II 评分均明显高于非 AKI 组和轻症 AKI 组 [sCysC (mg/L): 1.5 (1.1, 1.9) 比 0.6 (0.5, 0.8)、1.0 (0.8, 1.4), APACHE II 评分 (分): 28 (23, 35) 比 18 (13, 22)、23 (16, 26), 均 $P < 0.05$]。sCysC 及 APACHE II 评分预测 AKI 的 AUC 分别为 0.88、0.83, 预测重症 AKI 的 AUC 分别为 0.90、0.82; 两者联合后预测 AKI 及重症 AKI 的 AUC 分别为 0.93、0.94, 均明显高于单一指标 (均 $P < 0.05$)。AKI 组住院病死率 [16.1% (9/56) 比 5.0% (4/80)] 及肾脏替代治疗率 [19.6% (11/56) 比 1.3% (1/80)] 均明显高于非 AKI 组 (均 $P < 0.05$)。**结论** sCysC 是预测重症患者发生 AKI 及预后的敏感指标, 与 APACHE II 评分联合后可进一步提高对重症患者发生 AKI 和短期预后的预测能力。

【关键词】 肾损伤, 急性; 胱抑素 C; 急性生理学与慢性健康状况评分系统 II 评分; 诊断; 预后

Clinical value of serum cystatin C combined with APACHE II score in diagnosis and predicting prognosis of critically ill patients with acute kidney injury Chi Ruibin*, Gu Weiguang, Liang Meihua, Luo Xingzheng, Jian Zhigang, Liu Lixin, Yuan Jie, Chen Chunbo. *Department of Critical Care Medicine, Xiaolan Hospital of Southern Medical University, Zhongshan 528415, Guangdong, China

Corresponding author: Chi Ruibin, Email: CRB77970922@163.com

【Abstract】Objective To explore the clinical value of serum cystatin C (sCysC) combined with acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score in diagnosis and predicting prognosis of acute kidney injury (AKI) in adult critically ill patients. **Methods** A prospective observation was conducted. 134 adult critically ill patients admitted to the intensive care unit (ICU) of Xiaolan Hospital of Southern Medical University during March 2015 to November 2015 were enrolled. According to the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) criterion, the patients were divided into non-AKI group (80 cases) and AKI group (56 cases including mild AKI 32 cases and severe AKI 24 cases). The levels of sCysC and APACHE II score were compared between the two groups. The receiver operating characteristic curve (ROC) and the area under the curve (AUC) were applied to evaluate the predictive values of sCysC combined with APACHE II score for diagnosis and prognosis of AKI. **Results** Fifty-six cases with AKI occurred in 136 critically ill patients, the incidence being 41.2%. The levels of sCysC and APACHE II score in AKI group were significantly higher than those in non-AKI group [sCysC (mg/L): 1.2 (0.9, 1.6) vs. 0.6 (0.5, 0.8), APACHE II score: 26 (22, 32) vs. 18 (13, 22), both $P < 0.05$]. The level of sCysC and APACHE II score in severe AKI group were significantly higher than those in non-AKI and mild AKI groups [sCysC (mg/L): 1.5 (1.1, 1.9) vs. 0.6 (0.5, 0.8), 1.0 (0.8, 1.4), APACHE II score: 28 (23, 35) vs. 18 (13, 22), 23 (16, 26), all $P < 0.05$]. The AUCs of sCysC and APACHE II score for predicting AKI were 0.88 and 0.83 respectively, and AUCs for predicting severe AKI were 0.90 and 0.82 respectively; after combination of above two biomarkers, the AUCs for predicting AKI and severe AKI were 0.93 and 0.94 respectively, higher than those of any single biomarker (all $P < 0.05$). The in-hospital mortality [16.1% (9/56) vs. 5.0% (4/80)] and renal replacement therapy ratio [19.6% (11/56) vs. 1.3% (1/80)] in AKI group were strikingly higher than those in non AKI group (both $P < 0.05$). **Conclusions** sCysC is a sensitive index for predicting the occurrence

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.04.016

基金项目: 广东省公益研究与能力建设重点专项 (2014B020212023); 广东省中山市科技攻关项目 (2016B1083)

通讯作者: 池锐彬, Email: CRB77970922@163.com

of AKI and its prognosis in adult critically ill patients. sCysC combined with APACHE II score can further improve its predictive performance of AKI and short-term prognosis.

【Key words】 Acute kidney injury; Cystatin C; Acute physiology and chronic health evaluation II score; Diagnosis; Prognosis

急性肾损伤(AKI)是重症患者最常见的并发症之一,可增加患者病死率和住院费用,延长住院时间^[1-3]。在我国重症患者中,AKI 的发生率可高达 31.6%^[4],严重影响重症患者的预后。早期识别和诊断 AKI,及时采取有效措施干预是降低肾脏不良事件和患者病死率的关键,但目前临床上基于血肌酐(SCr)和尿量的诊断标准具有明显滞后性,导致临床诊断和治疗的延迟。本研究采用前瞻性观察性研究方法,评价血清胱抑素 C(sCysC)联合急性生理学及慢性健康状况评分系统 II(APACHE II)评分预测重症患者发生 AKI 和预后的能力,以提高 AKI 的早期预警和防治水平。

1 资料与方法

1.1 研究对象 入选标准和排除标准:选择 2015 年 3 月至 11 月入住南方医科大学附属小榄医院重症加强治疗病房(ICU)的重症患者。排除有透析史、慢性肾脏病终末期、近 1 年内接受器官移植、妊娠期、年龄<18 岁、入住时间<24 h 者。

本研究符合医学伦理学标准,并经医院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

1.2 临床资料的收集:收集入选患者的性别、年龄、主要诊断、基础疾病及入 ICU 的主要原因、入 ICU 24 h 内的 APACHE II 评分、机械通气治疗、肾脏替代治疗、ICU 住院时间、总住院时间和住院转归等临床资料,建立数据库。按是否出现 AKI 将患者分为 AKI 组和非 AKI 组,将 AKI 组进一步分为轻症 AKI 组和重症 AKI 组。

AKI 的诊断标准及分期采用 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)制定的 AKI 临床实践指南标准^[5],即 48 h 内 SCr 升高≥26.5 μmol/L 或超过基础值的 1.5 倍及以上,且明确或经推断上述情况发生在 7 d 内;或持续 6 h 尿量<0.5 mL·kg⁻¹·h⁻¹。将 KDIGO 1 期定义为轻症 AKI,2 期和 3 期定义为重症 AKI。

1.3 检测指标及方法

1.3.1 不同病情程度的 AKI 患者 SCr、sCysC 及

APACHE II 评分测定:患者入 ICU 后即采血,测定 SCr 和 sCysC 水平,建立生物数据库。随后每日清晨检测 SCr,并监测每小时尿量。采用乳胶增强免疫比浊法在全自动生化分析仪上检测 sCysC,并观察患者的 APACHE II 评分。

1.3.2 sCysC 和 APACHE II 评分对重症患者发生 AKI 及预后的预测价值:采用受试者工作特征曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)来评价 sCysC 和 APACHE II 评分对重症患者发生 AKI 和预后的预测能力。

1.4 统计学处理:使用 SPSS 17.0 和 Medical 统计软件分析数据。正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本的 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数(四分位数)[*M*(*Q*_L, *Q*_U)]表示,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率(百分比)表示,组间比较采用 Fisher 精确概率法或 Pearson χ^2 检验。用 ROC 及 AUC 来评价 sCysC 和 APACHE II 评分对重症患者发生 AKI 和预后的预测能力。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料和临床结局比较(表 1):共 136 例重症患者入选,56 例发生 AKI(41.2%),其中轻症 AKI(KDIGO 1 期)32 例(23.5%),重症 AKI(包括 KDIGO 2、3 期)24 例(17.6%)。高血压和糖尿病患者的 AKI 发生率更高,内科和急诊手术患者 AKI 发生率高于择期手术患者。AKI 组与非 AKI 组患者性别、年龄和 SCr 基线值等方面均衡,差异均无统计学意义(均 *P*>0.05)。AKI 组 ICU 住院时间更长、需肾脏替代治疗的比例和住院病死率更高(均 *P*<0.05)。

表 1 是否发生 AKI 两组 ICU 住院患者一般资料和临床结局的比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	病例来源〔例(%)〕			入 ICU 时 SCr 基线值 〔 $\mu\text{mol/L}$, $M(Q_L, Q_U)$ 〕
		男性	女性		内科	择期手术	急诊手术	
非 AKI 组	80	50	30	50.0(36.8, 71.0)	31(38.8)	29(36.2)	20(25.0)	60.5(49.0, 74.8)
AKI 组	56	36	20	52.5(38.3, 73.0)	40(65.4)	2(3.6)	14(31.0)	65.5(52.0, 80.3)

组别	例数 (例)	原发病〔例(%)〕		临床结局			
		糖尿病	高血压	ICU 住院时间〔d, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	肾脏替代治疗〔例(%)〕	住院病死率〔%(例)〕	
非 AKI 组	80	9(11.3)	26(32.5)	4.0(2.0, 6.0)		1(1.3)	5.0(4)
AKI 组	56	12(21.4)	27(48.2)	5.0(3.0, 11.8)		11(19.6)	16.1(9)

2.2 不同病情程度患者入 ICU 时 SCr、sCysC 及 APACHE II 评分比较(表 2): 入 ICU 时 AKI 组患者 SCr、sCysC 水平和 APACHE II 评分均明显高于非 AKI 组(均 $P<0.05$)。轻症 AKI 患者 sCysC 水平和 APACHE II 评分高于非 AKI 组,但轻症 AKI 患者 SCr 水平与非 AKI 组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。重症 AKI 组 sCysC 水平和 APACHE II 评分明显高于非 AKI 组和轻症 AKI 组(均 $P<0.05$)。

表 2 不同病情程度 AKI 患者入 ICU 时 SCr、sCysC 及 APACHE II 评分比较[$M(Q_L, Q_U)$]

参数	例数 (例)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	sCysC (mg/L)	APACHE II 评分(分)
非 AKI 组	80	65.0(52.0, 79.8)	0.6(0.5, 0.8)	18(13, 22)
AKI 组	56	76.0(64.3, 91.5) ^a	1.2(0.9, 1.6) ^a	26(22, 32) ^a
轻症 AKI 组	32	67.5(55.3, 81.0)	1.0(0.8, 1.4) ^a	23(16, 26) ^a
重症 AKI 组	24	102.5(94.8, 186.5) ^{ab}	1.5(1.1, 1.9) ^{ab}	28(23, 35) ^{ab}

注: 与非 AKI 组比较, ^a $P<0.05$; 与轻症 AKI 组比较, ^b $P<0.05$

2.3 sCysC 和 APACHE II 评分对 AKI 的预测能力(图 1~2): sCysC 和 APACHE II 评分联合预测 AKI 和重症 AKI 的 AUC 较单独使用 sCysC 和 APACHE II 评分均明显提高, 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.4 sCysC 和 APACHE II 评分对重症患者短期预后的预测能力(表 3): sCysC 联合 APACHE II 评分预测重症患者肾脏替代治疗需求和住院死亡的 AUC 高于单独使用 sCysC 和 APACHE II 评分($P>0.05$),

并且能不同程度提高预测的敏感度或特异度。

3 讨论

AKI 可导致或加重不良结局^[1-3]。尽管近年来 AKI 相关研究取得长足进步, 血液净化技术已得到广泛应用, 但重症患者合并 AKI 的病率仍高达 50% 以上^[6-9], 其重要原因之一是缺乏敏感、特异的判断和预测 AKI 的标志物或方法, 延误了早期干预时机。因此, 寻找能早期、准确反映肾损伤的标志物或指标, 尽早采取干预措施是改善其预后的关键。本研究结果显示, sCysC 是预测重症患者发生 AKI 及预后的敏感指标, 与 APACHE II 评分联合后可进一步提高预测重症患者发生 AKI 和短期预后的能力。

胱抑素 C(CysC)可在肾小球中自由滤过, 在近端小管完全重吸收^[10-11]。动物试验^[12]和临床研究^[13-14]证实, sCysC 是肾小球滤过率的内源性标志物, 比 SCr 能更敏感、更精确地反映肾小球滤过率。Bell 等^[15]研究表明, sCysC 是预测重症患者住院死亡的独立危险因素。本研究中, 轻症 AKI 患者 sCysC 水平稍高于非 AKI 患者, 而重症 AKI 患者 sCysC 水平均显著高于非 AKI 患者和轻症 AKI 患者, 说明 sCysC 上升水平与肾损伤严重程度相关, 这与以往研究结果^[13-14, 16]一致。此外, 轻症 AKI 患者 sCysC 水平高于非 AKI 患者, 差异有统计学意义, 但两组间 SCr 水平差异无统计学意义, 说明 sCysC 比 SCr 具有更好的识别轻症 AKI 的能力。

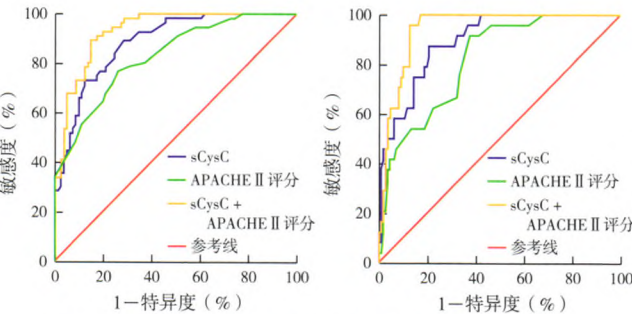


图 1 sCysC 和 APACHE II 评分预测轻症 AKI(左)和重症 AKI(右)的 ROC 曲线

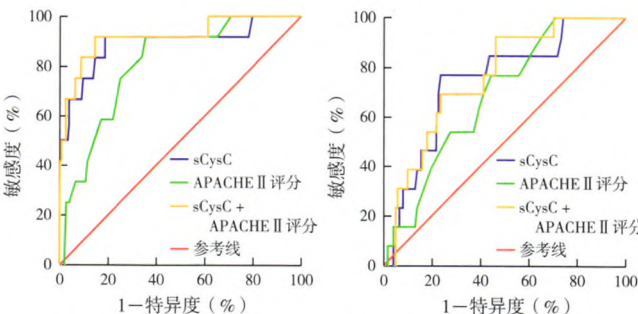


图 2 sCysC 和 APACHE II 评分预测肾脏替代治疗(左)和住院死亡(右)的 ROC 曲线

表 3 sCysC 和 APACHE II 评分对 AKI、重症 AKI、肾脏替代治疗和住院死亡的预测能力

指标	AKI					重症 AKI					肾脏替代治疗					住院死亡				
	AUC	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)	AUC	95%CI	截断值	敏感度 (%)	特异度 (%)
sCysC	0.88	0.82 ~ 0.93	0.9	73.2	87.5	0.90	0.83 ~ 0.94	1.0	87.5	79.5	0.89	0.83 ~ 0.94	1.2	91.7	81.5	0.75	0.62 ~ 0.82	1.2	76.9	77.2
APACHE II 评分	0.83	0.75 ~ 0.89	21	76.8	73.8	0.82	0.74 ~ 0.88	21	91.7	62.5	0.81	0.73 ~ 0.87	23	91.7	64.5	0.69	0.61 ~ 0.77	21	76.9	56.1
sCysC+APACHE II	0.93 ^{ab}	0.88 ~ 0.97		89.3	85.0	0.94	0.89 ~ 0.98		95.8	87.5	0.92	0.86 ~ 0.96		91.7	85.5	0.77	0.69 ~ 0.83		92.3	54.5

注: 95%CI 为 95% 可信区间; 与 sCysC 比较, ^a $P<0.05$; 与 APACHE II 评分比较, ^b $P<0.05$; 空白代表无此项

目前研究对于单一标志物或标志物组合预测重症患者发生 AKI 及预后的能力报道不一^[17-19]。造成此种现象的原因主要是重症 AKI 是一种高度“异质”的临床综合征^[20],其病因、发病机制和病理生理过程非常复杂,单一标志物难以全面、准确地反映肾损伤整体病理生理改变;此外,AKI 往往继发于各种急性严重打击后,是机体功能损伤不可分割的一部分。因此,寻找可以全面反映 AKI 病理生理改变的标志物组合或临床模型联合标志物已成为 AKI 研究的趋势。但是,哪些组合是最理想、最具性价比的方案,至今尚未明确。本研究中将反映肾小球滤过功能的 sCysC 与反映重症患者整体病情危重度的 APACHE II 评分构建成为一个新型组合,既考虑到肾脏在急性打击后出现的肾脏局部病理和功能变化,也考虑到全身病情严重度对肾脏的综合影响,可能更早、更全面地反映肾脏功能损害,这也符合目前 AKI 标志物研究的方向。本研究应用中 AUC 评价 sCysC 联合 APACHE II 评分预测 AKI 及重症 AKI 的 AUC 分别为 0.93 和 0.94,均明显高于单独指标的预测能力。在预测住院死亡和肾脏替代治疗方面,两者联合后能不同程度地提高预测效能、敏感度或特异度。石海鹏等^[21]等研究结果也显示,sCysC 联合 APACHE II 评分可作为评价 AKI 患者预后的指标,这与我们的研究结果一致。此外,CysC 稳定性好,其检测方法稳定、简便、快速^[22-23];而 APACHE II 评分是 ICU 最常用的每日评估参数,可由计算机自动计算获得,本组合方案可进一步通过编程生成新软件进行 AKI 的风险预测和预后评估,具有一定的临床实用性和可操作性。本研究将生物标志物(sCysC)与临床评分(APACHE II 评分)进行组合,或许可以为重症患者 AKI 的研究提供一个新的方向,提供更多的临床诊断和预后评估信息。

综上,sCysC 联合 APACHE II 评分可有效提高对重症患者发生 AKI 及预后的预测能力,有助于 AKI 的早期诊断,及早干预对防治 AKI 发展和改善预后具有重要价值。由于本研究为单中心队列研究,样本量较小,未进行分层研究,具有一定的局限性,有待多中心、大样本的临床对照研究,进一步验证该组合方案的临床价值,为 ICU 重症患者更早、更快地诊断 AKI 和预测预后提供可靠的诊断方法。

参考文献

- [1] 瞿中洁,徐英英,高祥福.急性肾损伤的中西医诊治探讨[J].中国中西医结合急救杂志,2015,22(5):543-544.
- [2] Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients [J].

- J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11): 3365-3370.
- [3] Zhou Q, Zhao C, Xie D, et al. Acute and acute-on-chronic kidney injury of patients with decompensated heart failure: impact on outcomes [J]. BMC Nephrol, 2012, 13: 51.
- [4] Wen Y, Jiang L, Xu Y, et al. Prevalence, risk factors, clinical course, and outcome of acute kidney injury in Chinese intensive care units: a prospective cohort study [J]. Chin Med J (Engl), 2013, 126(23): 4409-4416.
- [5] McCullough PA, Shaw AD, Haase M, et al. Diagnosis of acute kidney injury using functional and injury biomarkers: workgroup statements from the tenth Acute Dialysis Quality Initiative Consensus Conference [J]. Contrib Nephrol, 2013, 182: 13-29.
- [6] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. JAMA, 2005, 294(7): 813-818.
- [7] Lins RL, Elseviers M, Daelemans R, et al. Prognostic value of a new scoring system for hospital mortality in acute renal failure [J]. Clin Nephrol, 2000, 53(1): 10-17.
- [8] 李立斌,严静.急性肾损伤的早期诊治:路在何方? [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(4): 209-211.
- [9] 李家瑞.重症监护病房的急性肾损伤 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2014, 21(3): 238-240.
- [10] 刘培,段美丽.急性肾损伤生物标志物的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2010, 22(12): 765-768.
- [11] 付燕,赵斌.急性肾损伤早期诊断的生物标志物 [J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(9): 571-573.
- [12] Song S, Meyer M, Türk TR, et al. Serum cystatin C in mouse models: a reliable and precise marker for renal function and superior to serum creatinine [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(4): 1157-1161.
- [13] Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Rapid detection of acute kidney injury by plasma cystatin C in the intensive care unit [J]. Nephrol Dial Transplant, 2010, 25(10): 3283-3289.
- [14] Jung YJ, Lee HR, Kwon OJ. Comparison of serum cystatin C and creatinine as a marker for early detection of decreasing glomerular filtration rate in renal transplants [J]. J Korean Surg Soc, 2012, 83(2): 69-74.
- [15] Bell M, Granath F, Mårtensson J, et al. Cystatin C is correlated with mortality in patients with and without acute kidney injury [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(10): 3096-3102.
- [16] 陈子洁,石理.急性肾损伤早期生物标志物的研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2013, 14(3): 274-277.
- [17] Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(6): 533-539.
- [18] Perianayagam MC, Seabra VF, Tighiouart H, et al. Serum cystatin C for prediction of dialysis requirement or death in acute kidney injury: a comparative study [J]. Am J Kidney Dis, 2009, 54(6): 1025-1033.
- [19] Siew ED, Ware LB, Bian A, et al. Distinct injury markers for the early detection and prognosis of incident acute kidney injury in critically ill adults with preserved kidney function [J]. Kidney Int, 2013, 84(4): 786-794.
- [20] Alge JL, Karakala N, Neely BA, et al. Urinary angiotensinogen predicts adverse outcomes among acute kidney injury patients in the intensive care unit [J]. Crit Care, 2013, 17(2): R69.
- [21] 石海鹏,徐道妙,王国恩. ICU 内急性肾损伤患者的预后指标分析 [J]. 中华急诊医学杂志, 2010, 19(4): 409-412.
- [22] Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(6): 533-539.
- [23] Zhang Z, Lu B, Sheng X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis, 2011, 58(3): 356-365.

(收稿日期: 2015-12-09)

(本文编辑: 邸美仙 李银平)