

- 学监护[J]. 中国药师, 2013, 16(7): 1066-1067.
- [12] 董艳, 陈晨, 李利娜, 等. 肾移植术后细菌感染患者致病菌种分布及耐药性分析[J]. 山东医药, 2016, 56(26): 82-84.
- [13] 韦星, 蔡明, 李州利, 等. 甲泼尼龙治疗肾移植后的重症肺部感染[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(5): 742-747.
- [14] 李昱霖, 梁志欣, 骆海伦, 等. 77例肾移植术后患者并发肺部感染的临床分析[J]. 解放军医学院学报, 2014, 35(6): 538-540.
- [15] ZHANG P, YE Q, WAN Q, et al. Mortality predictors in recipients developing acute respiratory distress syndrome due to pneumonia after kidney transplantation [J]. Ren Fail, 2016, 38 (7): 1082-1088.
- [16] ODONGO F C, AZEVEDO L S, NETO E D, et al. Clinical characteristics and outcomes of influenza A infection in kidney transplant recipients: A single-center experience[J]. Transplant
- Proc, 2016, 48(7): 2315-2318.
- [17] 袁帅, 袁清, 许亮, 等. 肾移植受者术后1年内反复性肺部感染的危险因素分析[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(3): 142-145.
- [18] 刘苗, 马潞林, 侯小飞, 等. 亲属活体肾移植受者术后巨细胞病毒肺炎的单中心10年诊治经验总结[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(7): 524-528.
- [19] 费琳, 胡征, 吴丹丹, 等. 2种抗病毒药物预防肾移植术后巨细胞病毒肺炎的疗效及安全性探讨[J]. 中国抗生素杂志, 2015, 40(10): 776-779.
- [20] 王筱啸, 陈松, 喻俊, 等. 肾移植后早期间质性肺炎的临床病程进展规律及治疗30例[J]. 中华器官移植杂志, 2014, 35(5): 282-286.

(收稿:2016-11-08 编辑:王冰)

尿肝型脂肪酸结合蛋白对肺移植术后急性肾损伤的早期诊断及进展判断

陈彩妹 孙铸兴 薛婧 刘晓斌 王凉

摘要 目的:探讨尿肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)在肺移植术后急性肾损伤(AKI)早期诊断及预测进展中的价值。方法:收集行肺移植手术患者围手术期尿液和血液标本,分别检测尿L-FABP和血肌酐(Ser)。根据KDIGO标准中Ser标准将患者分为AKI组和非AKI组。观察两组各时间点尿L-FABP和Ser水平动态变化。结果:119例患者中57例术后发生AKI。两组术后即刻至48 h尿L-FABP均显著升高,其中6~48 h两组间差异有统计学意义。在诊断价值上,尿L-FABP术后6 h的ROC曲线下面积(AUC)为0.818,取2254.52 ng/mg Cr为AKI诊断截点时,其诊断AKI的敏感性和特异性为0.782和0.814;在预测AKI进展上,尿L-FABP术后6 h的ROC下AUC为0.852,取4313.17 ng/mg Cr为AKI诊断截点时,预测AKI进展的敏感性和特异性为0.867和0.700。结论:尿L-FABP在肺移植术后早期诊断及预测AKI进展上表现出较高的敏感性和特异性,也许能作为AKI早期诊断并判断其进展趋势的生物学标志物。

关键词 急性肾损伤; 肺移植; 肝型脂肪酸结合蛋白; 诊断; 进展

Value of urine L-FABP in early diagnosis and progress predicting of acute kidney injury after lung transplantation CHEN Caimei, SUN Zhuxing, XUE Jing, LIU Xiaobin, WANG Liang. Nephrology Department, Wuxi People's Hospital Wuxi 214000, China

Corresponding author: WANG Liang Email: Chencaim@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the value of urine liver-type fatty acid-binding proteins (L-FABP) for early diagnosis and progress predicting of acute kidney injury (AKI) after lung transplantation. **Methods** Urine L-FABP and Ser blood samples in perioperative periods of 119 lung transplant recipients (hospitalized between 2013-2014) were involved in the research. Patients were divided into AKI group and non-AKI group according to KDIGO. Changes in urine L-FABP and Ser of two groups at various time points were recorded. **Results** Of 119 patients, 57 developed AKI after surgery. Urine L-FABP from 0 h to 48 h in the two groups increased significantly, and the difference at 6 h to 48 h between the two groups is significant. In terms of diagnostic value, ROC area of urine L-FABP at 6 h is 0.818. When 2254.52 ng/mg Cr was taken as diagnostic dividing line, sensitivity and specificity was 0.782 and 0.814. In predicting AKI progression, AUC below AUC of urine L-FABP 0.852. When 4313.17 ng/mg Cr was taken as diagnostic dividing line, sensitivity and specificity was 0.867 and 0.700.

doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2017.01.07

基金项目:无锡市科技发展指导性计划项目(CSZ00N1207)

作者单位:214000 江苏省无锡市,南京医科大学附属无锡市人民医院肾脏科

通信作者:王凉 E-mail:Chencaim@163.com

mgCr was taken as diagnostic dividing line, sensitivity and specificity was 0.867 and 0.700. **Conclusion** Urinary L-FABP appears to be a sensitive and specific marker of AKI in lung transplant recipients, could be a biological marker in the early diagnosis and progression tendency of AKI.

[Key words] Acute kidney injury; Lung transplantation; Liver-type fatty acid-binding proteins; Diagnosis; Progress

随着肺移植手术的开展,终末期肺病患者的预后有了很大改善,但肾损害仍是肺移植围手术期常见的并发症之一,其发生率为9.6%~68.8%,其中部分患者预后相对较好,但部分进展迅速需接受肾脏替代诊疗,影响患者术后短期及长期预后^[1-4]。早期诊断并鉴别有进展趋势的急性肾损伤,给予适时分层干预,可改善患者预后。但目前诊断急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的血肌酐(serum creatinine, Scr)或尿量标准在诊断时间上往往滞后,同时尚缺乏可以有效鉴别肾损伤进展与否的标志物。实验室及临床研究已发现,反映肾小管损伤的肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid-binding proteins, L-FABP)可较早预测AKI的发生^[5-7],同时能反映肾损伤的严重程度^[8]并预测患者预后^[9-11],但尚缺乏在肺移植术后AKI方面的研究。本研究通过检测肺移植术前及术后不同时间点尿液L-FABP的水平,评估其在肺移植术后AKI的诊断和预测进展的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象 前瞻性选取2013年1月至2014年12月,在无锡市人民医院胸外科接受肺移植手术的患者。排除标准:(1)术前即有肾功能损伤者;

(2)非首次肺移植者;(3)心肺联合移植者;(4)年龄<18岁或>80岁者;(5)术后48 h内死亡者。

1.2 方法 留取入选患者术前、术后即刻及6、12、24、48 h的尿液各5 mL,并于术前及术后6、12、24、48、72 h留取外周静脉血5 mL抗凝。标本收取后迅速离心,储存于-80℃冰箱。因肺移植所有患者在术后均常规应用利尿剂,对自身尿量的变化产生影响,本研究仅采用2012年KDIGO发布的AKI诊疗指南中关于AKI诊断的SCr标准对患者进行分组。观察AKI组和非AKI组患者各时间点Scr、尿L-FABP水平的动态变化及其与AKI发生及进展的影响。

1.3 统计学方法 应用SPSS 17.0软件进行统计。运用受试者工作曲线(ROC)及曲线下面积(AUC)评价生物学标志物预测AKI发生及进展的敏感性和特异性。

2 结果

2.1 一般情况 本研究共纳入符合标准的肺移植患者119例,57例术后发生AKI,AKI1期42例,AKI2期6例,AKI3期9例。接受肾脏替代治疗(RRT)7例。两组患者的相关资料比较见表1。两组患者术前Scr相近,术后变化见表2。

表1 AKI组与非AKI相关资料的比较情况

项目	术后AKI组(n=57)	术后非AKI组(n=62)	t/χ ² /Z值	±s或M(P ₂₅ , P ₇₅)
男性[例(%)]	47(82.4)	39(62.9)	0.808	0.369
年龄(岁)	51.18±14.56	47.34±15.31	1.398	0.165
血肌酐(μmol/L)	58.45±16.93	54.75±16.27	1.207	0.230
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	104.19±32.03	114.81±29.50	1.834	0.069
白蛋白(g/L)	34.00±5.05	32.87±6.33	1.122	0.292
ALT(U/L)	22.19±10.01	24.24±16.54	1.881	0.174
AST(U/L)	23.25±10.01	23.98±10.76	0.440	0.509
手术时间(h)	7.00(6.00, 8.10)	6.67(5.73, 7.63)	1.391	0.164
△MAP(mmHg)	87.52±18.86	82.61±13.09	1.634	0.105
RBC输注量(mL)	900(800, 1375)	800(600, 1 000)	2.863	0.004
失血量(mL)	1 700(1 200, 2 500)	1 500(1 000-2 000)	2.010	0.044
ECOM支持[例(%)]	28(49.1)	24(39.3)	1.309	0.272
术后尿量				
术后第1天	1 670(1 010, 2 450)	1 610(1 172, 2159)	0.054	0.965
术后第2天	3 210(1 915, 3 726)	3 125(2 226, 3787)	0.624	0.533
术后第3天	3 527(2 535, 4 087)	3 222(2 467, 3813)	0.125	0.900

注:采用MDRD4公式对患者术前基础GFR进行估算,eGFR = 186×(Scr/88.4)^{-1.154}×年龄^{-0.203}×(0.742,女性)

表2 两组术后各时间点Scr变化 $\bar{x} \pm s$

时间点	Scr(μmol/L)		Scr较术前升高倍数	
	非AKI组	AKI组	非AKI组	AKI组
6 h	51.66 ± 13.58	60.57 ± 16.25	0.96 ± 0.28	1.08 ± 0.34
12 h	62.57 ± 13.69 ^a	67.16 ± 19.59 ^a	1.17 ± 0.26	1.19 ± 0.35
24 h	58.49 ± 16.90	90.19 ± 23.83 ^{ab}	1.08 ± 0.27	1.60 ± 0.46
48 h	57.45 ± 15.34	95.61 ± 38.45 ^{ab}	1.07 ± 0.25	1.66 ± 0.60
72 h	56.24 ± 16.22	98.44 ± 45.10 ^{ab}	1.03 ± 0.23	1.73 ± 0.80

注:与术前比较,aP < 0.05;与非AKI比较,bP < 0.05

2.2 AKI组与非AKI组尿L-FABP的变化及诊断价值

2.2.1 尿L-FABP的变化 两组患者术前尿L-FABP水平相似,但术后即刻两组患者尿L-FABP均迅速升高,AKI组6 h时达峰值,后逐渐下降,但始终未回落至术前水平。而非AKI组尿L-FABP则在术后即刻即达峰值,随后亦逐渐下降,变化趋势与AKI组相似。术后6 h开始各时间点AKI组尿L-FABP水平显著高于非AKI组,差异有统计学意义,见表3。

2.2.2 尿L-FABP诊断AKI发生的敏感性和特异性 鉴于尿L-FABP在两组中最早出现有统计学差异的时间点为6 h,选取了此时间点来研究。术后6 h尿L-FABP的ROC下AUC为0.818(95%CI为0.737~0.899,P < 0.001)。当取2 254.52 ng/mg Cr

作为AKI的诊断截点时,其诊断AKI的敏感性和特异性分别为0.782和0.814。提示肺移植术后6 h尿L-FABP可较准确的预测AKI的发生。见图1。

2.3 尿L-FABP水平与AKI进展 57例发生AKI的患者中,AKI 1期42例,AKI 2期6例,AKI 3期9例。仍旧取术后6 h为研究点,发现AKI分期越高,尿L-FABP水平(ng/mgCr)越高[AKI 1期3 494.21(1 737.16~4 803.24) vs AKI 2~3期6 600.19(4 826.02~8 285.01)]。将AKI 2~3期定义为重症AKI。术后6 h尿L-FABP预测AKI 1期进展至AKI 2~3期ROC下AUC为0.852(95%CI为0.741~0.962,P < 0.001)。当取4 313.17 ng/mgCr作为AKI的诊断截点时,其预测AKI进展的敏感性和特异性分别为0.867和0.700。提示肺移植术后6 h尿L-FABP可较准确的预测AKI的进展。见图2。

3 讨论

AKI是肺移植术后常见的并发症^[1~4],尽管近年来AKI的病理生理研究以及临床治疗技术取得了长足的进步,但合并AKI的患者术后病死率仍然很高。早期诊断并尽早干预能部分逆转AKI,改善预后。目前研究表明,肺移植后AKI主要损伤部位是小管间质,反映小管间质损伤的标志物或

表3 两组术前及术后各时间点尿L-FABP水平比较

时间点	非AKI组	AKI组	Z值	P值
术前	15.54(6.85, 62.48)	9.84(5.94, 50.91)	1.173	0.241
0 h	2 999.37(1 907.37, 3 692.56) ^a	2 530.82(1 075.43, 5 304.42) ^a	0.885	0.376
6 h	1 295.71(540.31, 2 227.07) ^a	4 729.64(1 206.46, 6 816.21) ^a	5.849	<0.001
12 h	593.17(206.74, 880.89) ^a	919.21(384.18, 2 343.06) ^a	2.773	0.006
24 h	302.31(133.45, 913.66) ^a	498.89(245.06, 1 352.95) ^a	2.272	0.023
48 h	146.99(93.55, 469.52) ^a	361.28(114.19, 814.08) ^a	2.087	0.037

注:与术前比较,aP < 0.05

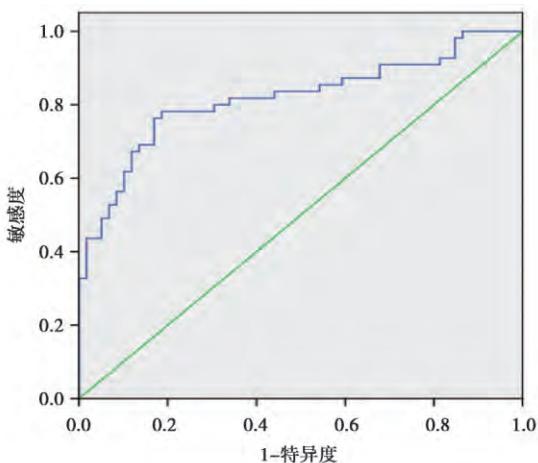


图1 肺移植术后6 h尿L-FABP预测AKI发生的ROC曲线

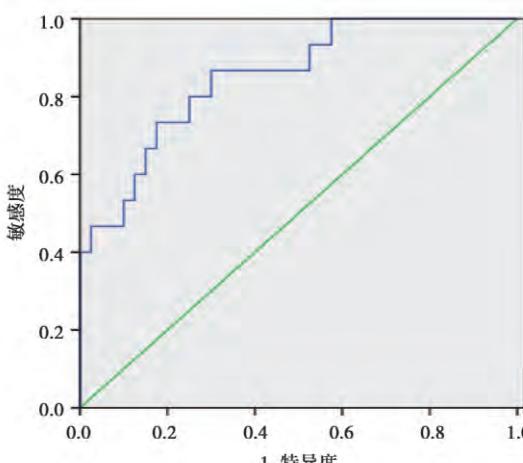


图2 肺移植术后6 h尿L-FABP预测AKI进展的ROC曲线

许能预测 AKI 的发生及进展。L-FABP 是一种表达于人类肾脏近端小管上皮细胞内的小分子蛋白质, 参与游离脂肪酸在肾小管内的代谢。应激状态下, 肾脏近端小管内游离脂肪酸过度聚集, 其过氧化和过氧化产物可加重肾小管的损伤, 致上皮内 L-FABP 大量表达并释放^[12]。近年研究^[5-7]发现尿 L-FABP 可以作为 AKI 的早期诊断标志物, 但目前研究主要集中在心脏术后 AKI、造影剂术后 AKI、器官移植术后 AKI 等, 在肺移植术后 AKI 方面尚无相关研究。本研究结果显示, 尿 L-FABP 在发生 AKI 的患者中升高时间较 Scr 明显提前, 至术后 6 h 达峰值, 随后虽逐步下降, 但仍明显高于术前及非 AKI 患者, 显示出较好的敏感性, 且具有较满意的 ROC 曲线下面积, 推测可能是早期诊断肺移植术后 AKI 的理想标志物。但本研究样本量较小, 还需要扩大样本量的进一步研究加以证实。

改善 AKI 患者预后, 不仅需要早期诊断 AKI, 同时还需判断患者 AKI 的严重程度、进展状况、预后, 以便针对不同程度的患者给予分层干预阻止 AKI 的进展, 同时避免过度治疗。上海交大瑞金医院谢园园等^[11]通过对 30 例梗阻性患者解除梗阻前后不同时相尿液标本的分析及为期 1 年随访发现各时间点尿 L-FABP 水平在肾功能未恢复患者及肾功能恢复患者间差异有统计学意义, 而两组间 Scr 水平无显著差异。COX 回归分析显示术前及术后 72 h 尿 L-FABP 是肾脏预后的危险因素。本研究结果亦发现, 尿 L-FABP 不仅在 AKI 组与非 AKI 组患者之间存在差异, 而且在不同分期的 AKI 患者中同样存在差异, 且 AKI 分期越高, 尿 L-FABP 升高越明显。据此推测, 尿 L-FABP 或许能反映 AKI 的程度, 预测 AKI 的进展。应用 ROC 曲线研究发现, 术后 6 h 尿 L-FABP 预测 AKI 1 期进展至 AKI 2~3 期 ROC 下 AUC 为 0.852, 当取 4 313.17 ng/mgCr 作为 AKI 的诊断截点时, 其预测 AKI 进展的敏感性和特异性分别为 0.867 和 0.700, 具有较好的敏感性及特异性。提示尿 L-FABP 或许能预测 AKI 的进展。

此外, 除外 AKI 组外, 非 AKI 组患者术后即刻的尿 L-FABP 水平也较术前明显升高。考虑虽然非 AKI 组 Scr 水平仍在正常范围, 但肾小管的亚临床损伤已经存在。TANAKA 等^[8]以腺嘌呤诱导发病的 C57BL/6 鼠作为研究对象, 发现转基因鼠中尿 L-FABP 水平在尿蛋白、尿 NAG 还在正常范围时已出现明显升高, 并与血 BUN 水平及小管间质损伤严重程度成正比。与相同背景的野生鼠相比, hL-FABP 基因的转基因鼠有较低的血 BUN 水平及较轻的肾脏小管间质损伤。考虑在肾脏缺血后 L-FABP 的上调可能是防止肾小管坏死的防御机制的启动。

综上所述, 尿 L-FABP 在肺移植患者术后 AKI 的早期诊断及进展预测上表现出较高的敏感性和特异性, 也许能作为肺移植术后 AKI 早期诊断并判断其进展趋势的生物学标志物。但本研究仍存在一定的局限性: (1) 为单中心小样本的研究; (2) 为观察性研究, 未能在运用 L-FABP 诊断 AKI 得到早期预警时进行临床干预, 在一定程度上影响了标志物的临床指导价值; (3) 为非随机对照研究, 尽管患者的基础资料相似, 但仍需更大样本的随机对照研究来进一步验证。

4 参考文献

- [1] WEHBE E, DUNCAN A E, Dar G, et al. Recovery from AKI and short-and long-term outcomes after lung transplantation [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(1): 19-25.
- [2] HENNESSY S A, GILLEN J R, HRANEC T, et al. Influence of hemodialysis on clinical outcomes after lung transplantation [J]. J Surg Res, 2013, 183(2): 916-921.
- [3] FIDALGO P, AHMED M, MEYER S R, et al. Association between transient acute kidney injury and morbidity and mortality after lung transplantation: a retrospective cohort study [J]. J Crit Care, 2014, 29(6): 1028-1034.
- [4] 陈彩妹, 王凉, 薛婧, 等. 肺移植术后急性肾损伤的危险因素及预后分析 [J]. 中国血液净化, 2015, 14(3): 155-158.
- [5] 刘上, 车妙琳, 谢波, 等. 尿肝型脂肪酸结合蛋白及其与尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白联合应用在成人心脏手术后急性肾损伤诊断中的作用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(5): 361-366.
- [6] KOKOT M, BIOLIK G, ZIAJA D, et al. Assessment of subclinical acute kidney injury after abdominal aortic aneurysm surgery using novel markers: L-FABP and H-FABP [J]. Nefrologia, 2014, 34(5): 628-636.
- [7] OBATA Y, KAMIOJO-IKEMORI A, ICHIKAWA D, et al. Clinical usefulness of urinary liver-type fatty-acid-binding protein as a perioperative marker of acute kidney injury in patients undergoing endovascular or open-abdominal aortic aneurysm repair [J]. J Anesth, 2016, 30(1): 89-99.
- [8] TANAKA T, DOI K, MAEDA-MAMIYA R, et al. Urinary L-type fatty acid-binding protein can reflect renal tubulointerstitial injury [J]. Am J Pathol, 2009, 174(4): 1203-1211.
- [9] CHO E, YANG H N, JO S K, et al. The role of urinary liver-type fatty acid-binding protein in critically ill patients [J]. J Korean Med Sci, 2013, 28(1): 100-105.
- [10] YANG J, CHOI H M, SEO M Y, et al. Urine liver-type fatty acid-binding protein predicts graft outcome up to 2 years after kidney transplantation [J]. Transplant Proc, 2014, 46(2): 376-380.
- [11] 谢园园, 倪兆慧, 薛蔚, 等. 尿 L-FABP 和 NGAL 在梗阻性肾病所致急性肾损伤诊断及其肾脏预后预测中的价值 [J]. 中华肾脏病杂志, 2013, 29(1): 21-26.
- [12] KAMIOJO A, SUGAYA T, HIKAWA A, et al. Urinary excretion of fatty acid-binding protein reflects stress overload on the proximal tubules [J]. Am J Pathol, 2004, 165(4): 1243-1255.

(收稿:2016-07-29 编辑:王冰)