

血、尿 IL-18 和 KIM-1 联合检测对冠心病患者行介入术后急性肾损伤的早期诊断意义

李 恭,张冬梅

(河南省平顶山市第二人民医院心内科, 河南 平顶山 467000)

[摘要] 目的:探讨分析血、尿白细胞介素-18(interleukin 18,IL-18)和肾损伤分子-1(kidney injury molecule 1,KIM-1)联合检测在冠心病介入术后急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)早期诊断中的价值。**方法:**选取河南省平顶山市第二人民医院心内科收治的诊断冠心病并行介入术治疗的患者 243 例,分为 AKI 组 48 例,非 AKI 组 195 例;收集所有患者术后 0、2、4、6、8、10、12、24、48、72 h 血液及尿液样本,检测各时间点血液样本的血清肌酐(serum creatinine,SCr)、IL-18 和 KIM-1,尿液样本的 IL-18 和 KIM-1 水平。**结果:**AKI 组患者术后 12、24、48、72 h SCr 值均明显高于 0 h 基线值(P 均 <0.05);AKI 组术后各时间点血、尿 IL-18 和 KIM-1 水平均高于 0 h 基线值,IL-18 在 2 h(血)或 4 h(尿)时达到峰值,KIM-1 在 6 h(血)或 8 h(尿)时达到峰值(P 均 <0.05);Pearson 相关分析显示,AKI 组术后血(2 h)、尿(4 h)IL-18 和血(6 h)、尿(8 h)KIM-1 水平均与术后 24 h SCr 呈正相关(P 均 <0.05);ROC 曲线分析显示,血(2 h)、尿(4 h)IL-18 和血(6 h)、尿(8 h)KIM-1 ROC 曲线下面积(AUC)对 AKI 的诊断均具有较好的诊断效能;血(2 h)、尿(4 h)IL-18 和血(6 h)、尿(8 h)KIM-1 联合检测诊断 AKI 的 AUC 均大于两者的单独检测。**结论:**对冠心病患者进行介入术后的 2 h 血 IL-18、4 h 尿 IL-18、6 h 血 KIM-1、8 h 尿 KIM-1 的联合检测,对早期诊断 AKI 具有良好的诊断效能,有一定的诊断价值,其或可成为早期诊断 AKI 的重要参考依据。

[关键词] 白细胞介素-18;肾损伤分子-1;冠状动脉介入术;急性肾损伤;早期诊断

[中图分类号] R446.1

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2017)11-1414-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20171109

Significance of interleukin 18 and kidney injury molecule 1 in serum and urine in early diagnosis of patients with acute kidney injury after coronary intervention

Li Gong, Zhang Dongmei

(Department of Cardiology, the Second People's Hospital of Pingdingshan, Pingdingshan 467000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the value of interleukin 18 (IL-18) and urinary kidney injury molecule 1 (KIM-1) in blood and urine in early diagnosis of acute kidney injury (AKI) after coronary intervention. **Methods:** A total of 243 eligible patients who underwent coronary intervention were divided into the AKI group (48 cases) and the non-AKI group (195 cases) according to the diagnostic criteria of AKI. Blood and urine samples were collected at different time points (0, 2, 4, 6, 8, 10, 12, 24, 48, and 72 h) after coronary intervention, and then the concentrations of serum creatinine(SCr), IL-18 and KIM-1 in serum and urine were measured. **Results:** The levels of SCr from 12 h to 72 h were higher than that of 0 h in the AKI group(all $P<0.05$). The levels of IL-18 and KIM in serum and urine were significantly higher than those of 0 h. IL-18 level reached peak at 2 h(blood) or 4 h(urine), and KIM-1 level reached peak at 6 h (blood) or 8 h (urine) (all $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed the levels of 2 h-serum IL-18, 4 h-urine IL-18, 6 h-serum KIM-1 and 8 h-urine KIM-1 were positively correlated with that of SCr(24 h) (all $P<0.05$). The ROC analysis showed the levels of IL-18 and KIM-1 in serum and urine had a good diagnostic efficiency. The joint detection had a higher AUC than single marker detection. **Conclusion:** The joint detection of 2 h-serum IL-18, 4 h-urine IL-18, 6 h-serum KIM-1 and 8 h-urine KIM-1 after intervention had a better diagnostic performance than single marker detection, which may be an important reference for early diagnosis of AKI.

[Key words] IL-18; KIM-1; coronary intervention; acute kidney injury; early diagnosis

[Acta Univ Med Nanjing, 2017, 37(11): 1414-1418]

我国冠心病行介入手术患者日益增多,而急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种常见术后并发症。有研究显示,冠心病患者术后 AKI 发生主要与造影剂、年龄等因素相关^[1]。AKI 发生率可达 19.5%,病死率高达 15%~30%^[2]。临床上对 AKI 诊断的滞后或延误是导致患者死亡的一个重要原因^[3]。因此,加强冠心病患者行介入术后 AKI 危险因素的监测和预防具有十分重要的意义。近年来,白细胞介素-18(interleukin 18, IL-18)和肾损伤分子-1(kidney injury molecule 1, KIM-1)在早期监测心脏病术后并发 AKI 中的研究逐渐增多。血、尿 IL-18 和 KIM-1 的升高有可能成为早期诊断 AKI 的生物学标记物^[4-5]。本研究检测分析了患者术后 72 h 内多个时间点血、尿 IL-18 和 KIM-1 水平,以探讨血、尿 IL-18 和 KIM-1 联合检测在冠心病患者行介入术后早期诊断 AKI 中的价值。

1 对象和方法

1.1 对象

选取 2013 年 7 月—2016 年 6 月河南省平顶山市第二人民医院心内科收治的诊断冠心病,并行介入术患者 243 例。患者年龄 49~66 岁,平均(61.2±4.2)岁,男 131 例,女 112 例;本研究入选患者均具有冠心病介入治疗适应证。排除标准^[6]:①术前 1 个月内使用过肾毒性药物者;②肾脏急慢性疾病者;③肿瘤患者;④术前生命体征不稳定者;⑤术前肾功能不全者。本研究中所有患者均签署知情同意书,且经过本院医学伦理委员会批准。AKI 的诊断标准^[7]:患者在 48 h 内肾功能突然减退:血清肌酐(serum creatinine, SCr)较前升高>50%;或 SCr 上升绝对值>25 mmol/L (0.3 mg/dL);或尿量减少[尿量<0.5 mL/(kg·h),时间超过 6 h]。

1.2 方法

根据 AKI 的诊断标准,发生 AKI 的患者归入 AKI 组(48 例),未发生 AKI 的患者归入非 AKI 组(195 例);回顾性分析 243 例患者的临床资料,探讨 AKI 的危险因素;检测分析所有患者术后各时间点血、尿 IL-18 和 KIM-1 水平。

检测方法:①收集所有患者术后 0、2、4、6、8、10、12、24、48、72 h 血液及尿液样本,即刻离心 3~5 min (3 500 r/min)后收集上清液,放置-80 °C 冰箱备用;②检测所有患者术后 0、2、4、6、8、10、12、24、48、72 h SCr,使用 Olympus AU 2700 全自动分析仪(Olympus 公司,日本);检测所有患者术后 0、2、4、6、8、10、12、

24、48、72 h 血清及尿液中 IL-18 和 KIM-1 水平,使用 ELISA 试剂盒检测(武汉博士德生物科技有限公司),操作步骤严格参照试剂盒内使用说明书。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间、组内比较采用 *t* 检验;血、尿 IL-18、KIM-1 和术后血 SCr 的相关性分析使用 Pearson 相关分析方法;运用 ROC 曲线及二分类 Logistic 回归模型评价血、尿 IL-18 和 KIM-1 单独或联合检测对 AKI 的诊断效能。 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AKI 相关危险因素分析

对比分析两组患者的性别、年龄、造影剂、尿素氮、射血分数等人群特征及临床基线资料,结果显示,两组间年龄、造影剂、SCr、白蛋白比较差异有统计学意义(P 均<0.05,表 1)。

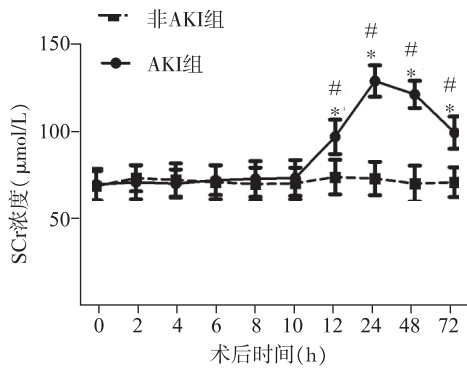
表 1 AKI 相关危险因素分析

Table 1 Analysis of risk factors related to AKI

指标	AKI 组 (n=48)	非 AKI 组 (n=195)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	66.5±8.6	45.8±6.2	4.995	0.036
男性[n(%)]	29(60.4)	107(54.9)	2.358	0.564
高血压(例)	23(47.9)	96(49.2)	1.466	0.602
糖尿病(例)	16(33.3)	71(36.4)	1.851	0.554
SCr(μmol/L)	106.6±11.5	78.6±10.6	6.854	<0.001
白蛋白(g/L)	36.4±4.6	45.2±5.4	4.891	0.042
甘油三酯(mmol/L)	1.84±0.25	1.78±0.28	1.564	0.687
胆固醇(mmol/L)	4.36±0.18	4.55±0.20	1.684	0.602
射血分数(%)	58.8±9.3	65.6±8.2	2.366	0.458
肾小球滤过率 (mL/min)	48.7±5.3	55.3±6.4	1.916	0.504
造影剂>200 mL [n(%)]	37(77.1)	43(22.1)	7.055	<0.001

2.2 两组患者组间及组内 SCr 值比较

两组患者在术后 0、2、4、6、8、10 h 组间及组内 SCr 值差异无统计学意义($P>0.05$);AKI 组患者术后 12、24、48、72 h SCr 值均高于 0 h 基线值 (P 均<0.05);AKI 组患者术后 12、24、48、72 h 对应 SCr 值分别高于非 AKI 组患者 (P 均<0.05);AKI 组患者术后 24 h SCr 值较 0 h 基线值升高超过 50%,达到 AKI 诊断标准(图 1)。



与同组 0 h 基线值相比, * $P < 0.05$; 与非 AKI 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 1 两组患者组间及组内 SCr 值比较

Figure 1 Comparison of SCr in two groups

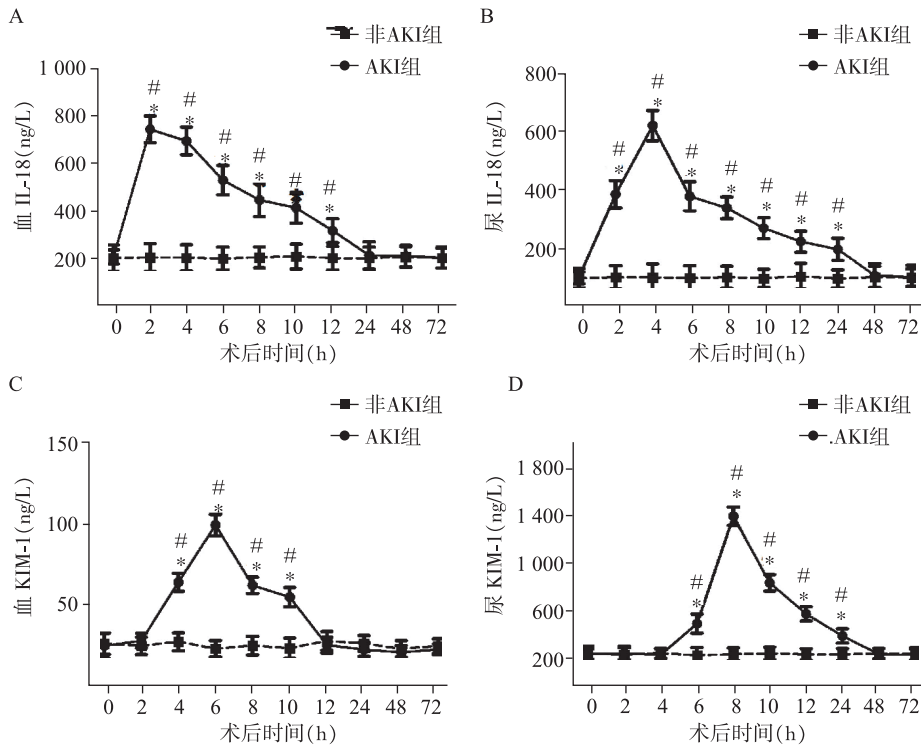
2.3 两组患者组间及组内血、尿 IL-18 和 KIM-1 水平比较

两组患者血、尿 IL-18 和 KIM-1 0 h 基线值无明显

差异($P > 0.05$);非 AKI 组各时间点血、尿 IL-18 和 KIM-1 水平与 0 h 基线值比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。AKI 组术后血(2、4、6、8、10、12 h)、尿(2、4、6、8、10、12、24 h)IL-18 水平均高于 0 h 基线值,2 h (血)或 4 h(尿)时达到峰值;同时 AKI 组术后血(2、4、6、8、10、12 h)、尿(2、4、6、8、10、12、24 h)IL-18 水平也分别高于非 AKI 组各对应时间点血、尿 IL-18 水平。AKI 组术后血(4、6、8、10 h)、尿(6、8、10、12、24 h)KIM-1 水平均高于 0 h 基线值,6 h(血)或 8 h(尿)时达到峰值;同时 AKI 组术后血(4、6、8、10 h)、尿(6、8、10、12、24 h)KIM-1 水平也分别高于非 AKI 组各对应时间点血、尿 KIM-1 水平(P 均 < 0.05 ,图 2)。

2.4 AKI 组患者术后血、尿 IL-18、血、尿 KIM-1 和术后 24 h SCr 的相关性分析

Pearson 相关分析显示,AKI 组术后血 (2 h)



A: 两组患者组间及组内血 IL-18 水平比较; B: 两组患者组间及组内尿 IL-18 水平比较; C: 两组患者组间及组内血 KIM-1 水平比较; D: 两组患者组间及组内尿 KIM-1 水平比较;与基线值相比, * $P < 0.05$;与非 AKI 组相比, # $P < 0.05$ 。

图 2 两组患者 IL-18 和 KIM-1 水平比较

Figure 2 Comparison of IL-18 and KIM-1 levels in two groups

IL-18、尿(4 h)IL-18、血(6 h)KIM-1、尿(8 h)KIM-1 水平均与术后 24 h SCr 呈正相关(表 2)。

2.5 AKI 组患者术后血、尿 IL-18 和血、尿 KIM-1 的 ROC 曲线分析

AKI 组患者术后 2 h 血 IL-18、4 h 尿 IL-18、6 h 血 KIM-1、8 h 尿 KIM-1 单独检测 AKI 的 AUC 见表 3, 图 3;以 2 h 血 IL-18、4 h 尿 IL-18、6 h 血 KIM-1、8 h

尿 KIM-1 为自变量,以组别为因变量建立 Logistic 回归模型,得到预测概率变量 PRE-1(二元 Logistic 回归拟合变量),再以 PRE-1 为检验变量行 ROC 曲线分析,得到 2 h 血 IL-18、4 h 尿 IL-18、6 h 血 KIM-1、8 h 尿 KIM-1 联合检测 AKI 的 ROC 曲线下面积,发现 2 h 血 IL-18、4 h 尿 IL-18、6 h 血 KIM-1、8 h 尿 KIM-1 联合检测 AKI 的 AUC 均大于单独检测,且

表 2 AKI 组患者术后各时间点血、尿 IL-18、血、尿 KIM-1 和术后 24 h SCr 的相关性分析

Table 2 Pearson correlation analysis of IL-18, KIM-1 of blood and urine and 24 h-SCr in the AKI group

指标	时间点	例数	r 值	P 值
IL-18	血 2 h	48	0.867	<0.001
	尿 4 h	48	0.880	<0.001
KIM-1	血 6 h	48	0.891	<0.001
	尿 8 h	48	0.834	<0.001

表 3 AKI 组患者术后血、尿 IL-18 和血、尿 KIM-1 ROC 曲线分析

Table 3 ROC curves of IL-18 and KIM-1 of plasma and urine in the AKI group

指标	AUC	P 值	95%CI	诊断界点 (ng/L)	敏感度	特异度
术后 2 h 血 IL-18	0.889	<0.001	0.768~0.951	318.5	0.722	0.787
术后 4 h 尿 IL-18	0.796	<0.001	0.695~0.853	201.1	0.676	0.762
术后 6 h 血 KIM-1	0.848	<0.001	0.846~0.944	44.2	0.664	0.755
术后 8 h 尿 KIM-1	0.722	<0.001	0.722~0.863	312.7	0.658	0.814
联合检测	0.029	<0.001	0.884~0.956	—	0.831	0.812

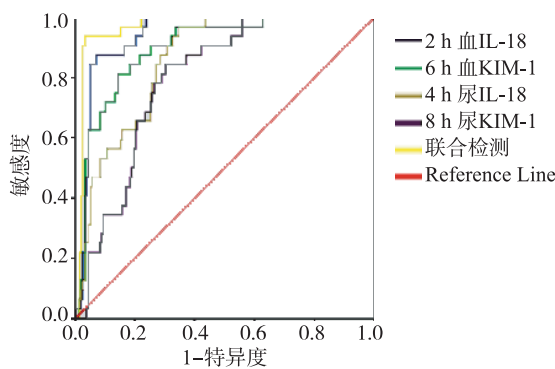


图 3 AKI 组患者术后血、尿 IL-18 和血、尿 KIM-1 检测的 ROC 曲线分析

Figure 3 ROC curves of IL-18 and KIM-1 of plasma and urine in the AKI group

脏对肾毒性药物的承受性也会明显下降^[10];以上因素都可能导致 AKI 的发生。Koyner 等^[11]研究显示, AKI 是心脏手术后出现的一种常见并发症,会严重影响患者预后,甚至会增加患者术后病死率。因此在老年患者心脏术后 AKI 的早期诊断和治疗十分重要。

目前临床上仍以 SCr 作为 AKI 的主要诊断依据,但常需要较长时间才能确诊。本研究也证实, AKI 组患者术后 24 h 的 SCr 水平才能够达到 AKI 诊断标准。此外,SCr 还会受到年龄、性别、药物、蛋白摄入、肌肉代谢等诸多因素的影响^[12]。因此,临床上用 SCr 水平诊断 AKI 是滞后的,甚至是不准确的。近年来,有学者报道相比 SCr,IL-18 和 KIM-1 能够更早反映肾功能的损伤^[13]。这是由于肾小管上皮

具有较好的灵敏度和特异度(P 均<0.05,表 3,图3)。

3 讨论

心脏介入术是冠心病治疗的一个重要方法,但术后并发症及病死率较高。有研究显示 AKI 发生率为 1.4%~19.5%,患者一旦发生肾衰竭,病死率为 15%~30%^[8-9]。由于心脏部位的手术创伤大、时间长,患者术后心功能恢复较慢,这在一定程度上影响肾组织的血供,严重者还会加重肾缺血;同时肾

细胞是 IL-18 和细胞凋亡蛋白酶 -1 (Caspase-1) 的主要来源,当肾组织缺血缺氧后,肾小管上皮细胞 IL-18 前体的表达迅速增多,并被 Caspase-1 激活变为 IL-18;KIM-1 在正常肾组织中不表达,但可以高表达于急慢性肾损伤患者的血液和尿液中,且具有较好的稳定性^[14]。

本研究首先分析了冠心病患者介入术后的临床资料,结果显示年龄、造影剂、SCr、白蛋白是发生 AKI 的相关危险因素。可能原因是,AKI 组患者年龄大,肾脏本身生理性机能降低,对一些肾毒性药物、造影剂等的耐受力下降,较易发生器质性损伤;造影剂则可以堵塞肾小管,使肾髓质缺血缺氧,通过氧自由基等途径对肾脏造成损伤^[15];而本研究入选病例时已排除术前肾功能异常的患者,两组患者平均白蛋白水平均在正常值范围内,造成 AKI 组白蛋白偏低的原因可能与患者的营养状况、合并肝功能低下、肝炎等有关,或是因为 AKI 组病例数偏低造成的偶然性,这值得以后在更大样本量的基础上进一步分析。接着本研究又将两组患者组间及组内血、尿 IL-18 和血、尿 KIM-1 水平进行比较,结果显示,AKI 组术后血(2~12 h)、尿(2~24 h)IL-18 和血(4~10 h)、尿(6~24 h)KIM-1 水平均明显高于 0 h 基线值和非 AKI 组患者对应时间点水平 (P 均<0.05),且 IL-18 在 2 h (血)或 4 h(尿)时达到峰值,KIM-1 在 6 h(血)或 8 h (尿)时达到峰值。这一结果提示,患者行介入术后 2~12 h 血和 2~24 h 尿 IL-18,以及 4~10 h 血和 6~

24 h 尿 KIM-1 水平可维持在较高水平;与 SCr 诊断 AKI 的时间(24 h)相比,血、尿 IL-18 和血、尿 KIM-1 水平预测 AKI 发生的时间明显提前。随后又将 AKI 组患者术后血(2 h)、尿(4 h)IL-18 和血(6 h)、尿(8 h) KIM-1 水平分别与术后 24 h SCr 进行了 Pearson 相关分析,结果显示血(2 h)、尿(4 h)IL-18 和血(6 h)、尿(8 h)KIM-1 水平均与术后 24 h SCr 呈正相关性,提示了血(2 h)、尿(4 h)IL-18 和血(6 h)、尿(8 h) KIM-1 或可替代 SCr,成为 AKI 早期诊断的指标。此外,本研究还对 AKI 组患者术后 2 h 血 IL-18、4 h 尿 IL-18、6 h 血 KIM-1、8 h 尿 KIM-1 进行了 ROC 曲线分析,结果显示 4 个时间点的 AUC 对 AKI 的诊断均具有较高的敏感度和特异度,这又进一步说明了 IL-18、KIM-1 对冠心病介入术后发生 AKI 的诊断价值。最后本研究运用 ROC 曲线及二分类 Logistic 回归模型对比分析了血、尿 IL-18 和血、尿 KIM-1 单独检测和联合检测对 AKI 的诊断效能。结果发现血(2 h)、尿(4 h)IL-18 和血(6 h)、尿(8 h) KIM-1 联合检测比单独检测具有更高的敏感度、特异度及准确率,优势明显。

因此通过本研究可以推测,冠心病患者介入术后的 2 h 血 IL-18、4 h 尿 IL-18、6 h 血 KIM-1、8 h 尿 KIM-1 的联合检测,对早期诊断 AKI 具有良好的诊断效能,具有一定诊断价值,可成为早期诊断 AKI 的重要参考依据。

[参考文献]

- [1] Abassi Z, Sagi O, Armaly Z, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL):a novel biomarker for acute kidney injury[J]. *Harefuah*, 2011, 150(2):111-116
- [2] Sirota JC, Walcher A, Faubel S, et al. Urine IL-18 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14(1):17
- [3] Srisawat N, Hoste EE, Kellum JA. Modern classification of acute kidney injury[J]. *Blood Purif*, 2010, 29(3):300-307
- [4] Michael MD, Rinaldo MD, Anja PH, et al. Novel biomarkers,oxidative stress,and the role of labile Iron toxicity in cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 55(20):2024-2033
- [5] Che M, Xie B, Xue S, et al. Clinical usefulness of novel biomarkers for the detection of acute kidney injury following elective cardiac surgery [J]. *Nephron Clin Pract*, 2010, 115(1):c66-c72
- [6] 葛均波. 冠心病介入治疗的过去、现在和未来[J]. *遵义医学院学报*, 2014, 37(1):1-5
- [7] 急性肾损伤专家共识小组. 急性肾损伤诊断与分类专家共识[J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(11):661-663
- [8] Seeliger E, Sendeski M, Rihal CS. Contrast-induced kidney injury: mechanisms, risk factors, and prevention [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(16):2007-2015
- [9] Dennen P, Douglas IS, Anderson R. Acute kidney injury in the intensive care unit: an update and primer for the intensivist [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(1):261-275
- [10] Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, et al. Fluid overload in infants following congenital heart surgery [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013, 14(1):44-49
- [11] Koyner JL, Parikh CR. Clinical utility of biomarkers of AKI in cardiac surgery and critical illness [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8(6):1034-1042
- [12] Doi K, Yuen PS, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(6):1217-1221
- [13] Han WK, Waikar SS, Johnson A, et al. Urinary biomarkers in the early diagnosis of acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(7):863-869
- [14] Wu H, Craft ML, Wang P, et al. IL-18 contributes to renal damage after ischemia-reperfusion [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(12):2331-2341
- [15] Shimada M, Johnson RJ, May WS, et al. A novel role for uric acid in acute kidney injury associated with tumour lysis syndrome [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(10):2960-2964

[收稿日期] 2016-07-12

**热烈祝贺《南京医科大学(自然科学版)》编辑部
荣获第四届江苏省科技期刊“金马奖”优秀团队奖!**