

胱抑素 C 和尿蛋白对脑血管造影术后急性肾损伤的预测价值

陈向宇,葛 良,黄显军,丁贤慧,杨 倩,赵守财,周志明

(皖南医学院第一附属医院 弋矶山医院 神经内科,安徽 芜湖 241001)

【摘要】目的: 探讨脑血管造影术前胱抑素 C(CysC) 及 24 h 尿蛋白(24 h-UPRO) 对术后发生对比剂急性肾损伤(CI-AKI) 的预测价值。方法: 选择自 2014 年 10 月~2015 年 7 月皖南医学院弋矶山医院神经内科 218 名行脑血管造影或介入治疗的缺血性脑血管病(ICVD) 患者,根据术后血清肌酐(Scr) 基线水平是否上升($\geq 25\%$) 分为 CI-AKI 组和非 CI-AKI 组。对患者术前 CysC、24 h-UPRO 及发生 CI-AKI 的相关危险因素进行多因素 Logistic 回归分析,利用 ROC 曲线分析相关指标的预测价值。结果: ①218 名患者中有 15 例发生 CI-AKI,发病率为 6.88%; ②Pearson 相关分析显示,术前 CysC、24 h-UPRO 水平与术后 Scr 呈正相关($P < 0.01$); ③单因素分析示,CI-AKI 和非 CI-AKI 两组间术前 CysC($t = 4.448, P < 0.001$)、对比剂(CM) 剂量 > 100 mL($\chi^2 = 5.827, P = 0.016$) 及糖尿病史($\chi^2 = 8.237, P = 0.004$) 与 CI-AKI 发生相关;多因素 Logistic 回归分析示,术前 CysC、CM 剂量 > 100 mL 及糖尿病史均是术后发生 CI-AKI 的独立危险因素($P < 0.05$); ④ROC 曲线示,CysC 曲线下面积(AUC) 为 0.830,最佳阈值为 1.455 mg/L,敏感度为 0.800,特异度为 0.778。结论: 脑血管造影术前 CysC 水平与术后发生 CI-AKI 有相关性,对术后发生 CI-AKI 具有一定的预测价值;24 h-UPRO 水平与术后发生 CI-AKI 无相关性,对术后发生 CI-AKI 的预测价值不显著。

【关键词】脑血管造影;对比剂;急性肾损伤;胱抑素 C;24 h 尿蛋白

【中图分类号】R 692.5; R 651.12 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2016.02.006

Predicting the contrast-induced acute kidney injury in patients following cerebral angiography by measurement of cystatin C and 24 h urine protein levels

CHEN Xiangyu, GE Liang, HUANG Xianjun, DING Xianhui, YANG Qian, ZHAO Shoucai, ZHOU Zhiming

Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Wannan Medical College, Wuhu 241001, China

【Abstract】Objective: To evaluate the value of cystatin C(CysC) and 24 h urine protein(24 h-UPRO) levels in predicting the contrast-induced acute kidney injury(CI-AKI) in patients following cerebrovascular angiography. **Methods:** 218 cases of ischemic cerebrovascular disease (ICVD) admitted to the neurological department of Yijishan Hospital between October 2014 and July 2015 were included. All patients undergone cerebrovascular angiography or interventional therapy were allocated to CI-AKI group or non CI-AKI group based on the baseline of elevated serum creatinine (Scr) above 25% after operation. Multiple Logistic regression model was used to analyze the associations of pre-and post-operative CysC and 24 h-UPRO levels with the incidence CI-AKI and the predictive value was verified on the risk factors by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results:** ①CI-AKI occurred in 15 of 218 patients(6.88%); ②Pearson correlation analysis indicated that preoperative CysC and 24 h-UPRO levels were positively correlated with postoperative Scr level($P < 0.01$); ③Univariate analysis showed that incidence of CI-AKI was associated with preoperative CysC level($t = 4.448, P < 0.001$), dose of contrast medium(CM) > 100 mL($\chi^2 = 5.827, P = 0.016$) and history of diabetes ($\chi^2 = 8.237, P = 0.004$); ④Multiple Logistic regression indicated that CysC, dose of CM > 100 mL and history of diabetes were the independent risk factors for incidence of CI-AKI ($P < 0.05$); ⑤ROC curve analysis revealed that the optimal cutoff of CysC to predict CI-AKI was 1.455 mg/L(AUC = 0.830, sensitivity 0.800, specificity 0.778). **Conclusion:** Preoperative CysC is positively correlated with the incidence of CI-AKI, suggesting that it is of predictive value. However, 24 h-UPRO has no correlation with CI-AKI after cerebrovascular angiography.

【Key words】cerebrovascular angiography; contrast medium; acute kidney injury; cystatin C; 24 h urine protein

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(81171110)

收稿日期: 2015-10-15

作者简介: 陈向宇(1988-) 男, 2013 级硕士研究生, (电话) 18375316286, (电子信箱) cxy0718@hotmail.com;

周志明, 男, 主任医师, 副教授, 博士, (电子信箱) neuro_depar@hotmail.com, 通讯作者。

随着脑血管造影检查技术的普遍开展,目前已作为诊断脑血管疾病的金标准之一。另外,部分脑血管病在造影检查确诊后可以通过介入微创技术达到治疗目的。而术中含碘对比剂(contrast medium, CM)的应用也越来越广泛,但由于其存在粘性、渗透性、肾毒性等副作用,对比剂所引起的急性肾功能损害即对比剂急性肾损伤(contrast-induced acute kidney injury, CI-AKI^[1])约占医源性肾功能不全的第三位,最终使患者住院时间延长及医疗费用增加,严重时会导致死亡。目前,CI-AKI尚无有效的治疗手段,故早期预防、早期识别CI-AKI显得尤为重要。

据有关报道,胱抑素C(cystatin C, CysC)及24 h尿蛋白定量(24 hours urine protein, 24 h-UPRO)已在临床上作为观察肾功能异常的常见指标,且较肌酐更为准确地反映肾功能早期变化情况,尤其在用于诊断糖尿病肾病方面较为常见。本研究观察行脑血管造影或介入治疗的缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease, ICVD)患者术前CysC及24 h-UPRO水平,并探讨其对脑血管造影术后发生CI-AKI的预测价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择自2014年10月1日~2015年7月31日皖南医学院弋矶山医院神经内科住院的218例ICVD患者(其中脑梗死157例,短暂性脑缺血发作61例),并行脑血管造影或介入治疗。其中男性162例,女性56例;年龄18~80岁,平均年龄为(61.96±11.70)岁。患者中行单纯全脑血管造影102例,行全脑血管造影及介入治疗术116例。排除标准:①年龄>80岁或<18岁;②慢性终末期肾病需血液透析或腹膜透析、严重心力衰竭、肝脏疾病等;③1周内接触过含碘对比剂;④碘过敏试验阳性、水电解质失衡等对手术不能耐受者;⑤正服用双胍类降糖药物的糖尿病患者。术前患者或家属均签署全脑血管造影介入手术知情同意书和(或)授权委托书;术中均使用非离子低渗对比剂——碘海醇(欧苏,规格:50 mL:17.5 g,由扬子江药业集团有限公司提供)。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集 对218名行脑血管造影或介入治疗术的ICVD患者术前分别空腹抽取静脉血液检查肝肾功能及留取24 h尿量行24 h-UPRO检测,术后42~48 h内复查Scr值,并收集患者相关信息(如性别、年龄、术中使用对比剂剂量、有无吸烟及

饮酒史、有无高血压病及糖尿病病史等)。Scr、CysC、24 h-UPRO等指标由我院检验科引进的日本日立7180全自动生化分析仪进行检测,试剂均由利德曼公司提供。

1.2.2 分组标准 CI-AKI的定义为血管内注射含碘对比剂后48~72 h内患者Scr相对升高≥25%,或较前上升≥44.2 mol/L(5 mg/L)^[2]。按上述诊断标准将218名ICVD患者分为CI-AKI组15例和非CI-AKI组203例。

1.3 统计学方法 利用SPSS 17.0软件进行数据统计分析;符合正态分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;方差齐的计量资料,两组间比较采用单独样本t检验;方差不齐的计量资料,两组间比较采用t检验;计数资料采用率或构成比表示,组间比较采用卡方检验或Fisher确切概率法;两变量间的相关关系采用Pearson相关分析;采用多因素Logistic回归模型分析与CI-AKI发生相关的危险因素;利用ROC曲线评价相关指标的诊断价值。且均行双侧检验,以P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 CI-AKI发病率 按照CI-AKI的诊断标准,218例ICVD患者中15例发生CI-AKI,CI-AKI发病率为6.88%。

2.2 术前肾功能指标与术后Scr的Pearson相关分析 术前CysC、24 h-UPRO与术后Scr呈正相关($r = 0.415, P < 0.01; r = 0.250, P < 0.01$),术前尿素氮(BUN)、超氧化物歧化酶(SOD)与术后Scr呈负相关($r = -0.053, P = 0.436; r = -0.172, P = 0.011$),详见表1。

表1 术前肾功能指标与术后Scr的Pearson相关分析

指标	r	P值
BUN	-0.053	0.436
SOD	-0.172	0.011
CysC	0.415	<0.01
24 h-UPRO	0.250	<0.01

2.3 CI-AKI相关因素的单因素分析 CI-AKI组与非CI-AKI组间CysC、对比剂剂量>100 mL、糖尿病史差异有统计学意义(P<0.05),性别、年龄、高血压病、高脂血症、吸烟史、饮酒史、术前Scr及24 h-UPRO差异无统计学意义(P>0.05),详见表2。

2.4 CI-AKI危险因素的多因素Logistic回归分析 以有无发生CI-AKI为应变量(有=1、无=0),将

患者的基线资料为自变量纳入多因素 Logistic 回归模型发现 糖尿病史(有 = 1、无 = 0)、对比剂剂量 > 100 mL(有 = 1、无 = 0) 及术前 CysC 水平(实际值)

是术后发生 CI-AKI 的独立危险因素($P < 0.05$) ,详见表 3。

表 2 CI-AKI 组与非 CI-AKI 组基线资料的分析 $n(%)$ 或 $\bar{x} \pm s$

变量	非 CI-AKI 组($n = 203$)	CI-AKI 组	χ^2 或 t 值	P 值
男性	150(73.9)	12(80.0)	0.047 ^a	0.829
年龄/岁	61.93 ± 11.87	62.40 ± 9.46	0.149 ^b	0.881
吸烟	115(56.7)	7(46.7)	0.565 ^a	0.452
饮酒	110(54.2)	10(66.7)	0.879 ^a	0.348
高血压病	143(70.4)	13(86.7)	1.097 ^a	0.295
糖尿病	73(36.0)	11(73.3)	8.237 ^a	0.004
高脂血症	34(16.7)	3(20.0)	0.105 ^a	0.746
CM 剂量/mL	117.00 ± 32.65	119.33 ± 23.06	0.367 ^b	0.718
CM 剂量 > 100 mL	111(54.68)	13(86.67)	5.827 ^a	0.016
术前 Scr/($\mu\text{mol/L}$)	73.67 ± 20.60	73.90 ± 15.61	0.042 ^b	0.966
CysC/(mg/L)	1.28 ± 0.27	1.59 ± 0.22	4.448 ^b	< 0.001
24 h-UPRO/(g/24 h)	0.077 ± 0.074	0.090 ± 0.070	0.677 ^b	0.499

注: a 为 χ^2 值 b 为 t 值。

表 3 脑血管造影术后 CI-AKI 的多因素 Logistic 回归分析

危险因素	B	SE	Wald χ^2	OR 值	P 值	OR 95% CI
糖尿病	1.655	0.655	6.376	5.233	0.012	1.448 ~ 18.909
CysC	3.901	1.074	13.186	49.476	< 0.01	6.023 ~ 406.394
CM 剂量 > 100 mL	2.154	0.871	6.123	8.622	0.003	1.565 ~ 47.502

2.5 CysC 预测 CI-AKI 的 ROC 曲线 CysC 曲线下面积为 0.830 ,CysC 最佳阈值为 1.455 mg/L 时 ,其预测 CI-AKI 的敏感度为 0.800 ,特异度为 0.778 ,详见图 1。

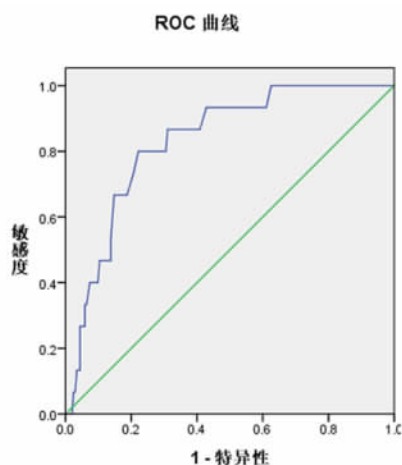


图 1 CysC 预测 CI-AKI 的工作特征(ROC) 曲线

3 讨论

本研究中 CI-AKI 发病率为 6.88% ,虽与 Sadat 等^[3]报道使用对比剂后 CI-AKI 的发病率 7% 相近 ,

但仍低于传统脑血管病患者术后 CI-AKI 的发病率(10% ~ 15%)^[4]。导致本项术后 CI-AKI 发病率低的可能原因有: ①本次患者术中所使用的对比剂平均剂量约 120 mL ,低于一般术中对比剂所使用量; ②患者术中及术后均采用等渗生理盐水静脉水化治疗预防 CI-AKI; ③术中所使用的对比剂类型为非离子低渗对比剂——碘海醇 ,较一般高渗或离子型对比剂所致的肾毒性要低; ④入组标准中不包括严重心血管疾病及急性呼吸道或肺部感染等。

本研究结果示术前 CysC、24 h-UPRO 水平与术后 Scr 呈正相关 ,说明可以将术前 CysC、24 h-UPRO 作为预测术后发生 CI-AKI 的生物学标志物。另外结果还证实术前 CysC 水平是 CI-AKI 发生的独立危险因素。CysC 属于半胱氨酸蛋白酶抑制剂 ,由肾小球滤过、几乎完全在近曲小管重吸收并降解 ,而肾小管不分泌 ,肾脏是唯一清除 CysC 的场所 ,它是反映肾小球滤过率变化的同源性标记物^[5]。近年来被用于评估肾功能特异性及敏感性较高的生物学指标之一。Yin 等^[6]研究表明 ,CysC 作为诊断 CI-AKI 敏感性指标之一 ,能够早期识别并排除 CI-AKI 的发生 ,故对于预测 CI-AKI 具有较好的应用前景。Schulthe-

iss 等^[7]对 374 例行介入治疗的患者研究发现,术前 CysC 水平可以作为 CI-AKI 发生的独立预测因子。本研究亦证实 CysC 对早期诊断脑血管造影术后 CI-AKI 具有较好的预测价值,当 CysC 为 1.455 mg/L 时,其预测术后发生 CI-AKI 的敏感度及特异度分别为 0.80、0.78。但 Ribichini 等^[8]报道了 CysC 在预测 CI-AKI 诊断中的敏感性及特异性并不优于肌酐。目前 CysC 能否完全取代肌酐作为早期预测 CI-AKI 的指标,有待于大样本试验研究得以证实。

生理状况下,血浆中的蛋白质、多糖类等大分子物质不易被肾小球超滤过,一旦肾组织受到损伤(如急性肾损伤、慢性肾病等),部分蛋白质出现于患者尿液中,这些大分子物质随尿液排出,因此可以通过检测尿中蛋白含量来观察肾功能情况。而 24 h-UPRO 通常用于预测肾脏疾病及预后等方面存在重要意义。Ye 等^[9]对 694 名紫癜性肾炎患者进行研究,表明,当 24 h-UPRO > 580.35 mg/L 时,其预测紫癜性肾炎的特异度及敏感度分别为 70.0%、75.2%。本项研究中 24 h-UPRO 水平与术后 CI-AKI 无相关性。不排除受患者住院期间饮食控制及术前补液等因素影响。因此需正确采集 24 h 尿量检测 24 h-UPRO,避免外在干扰因素影响等,尚需进一步探讨术前 24 h-UPRO 水平与脑血管造影术后发生 CI-AKI 两者之间的相关性。

本项研究结果还显示,糖尿病与 ICVD 患者术后发生 CI-AKI 存在相关性,并且是 CI-AKI 的独立危险因素。因糖尿病患者高糖状态使机体产生氧化应激作用,过多的活性氧类物质储积从而使肾血管内皮细胞受损及功能障碍。此外,糖尿病患者肾脏血管功能异常,表现为 NO 介导的血管舒张作用下降而血管收缩因子增强,最终导致肾组织血管缺血缺氧性损伤。另外,对比剂剂量 > 100 mL 也是 CI-AKI 的独立危险因素,这与 Bertrand 等^[10]报道当术中对对比剂用量超过 100 mL 时,CI-AKI 发生率较高相符合。这一结果提醒我们在进行 ICVD 患者诊疗过程中,要适当控制对比剂的使用剂量,以减少 CI-AKI 的发生。

综上所述,术前 CysC 水平、CM 剂量 > 100 mL

及糖尿病史均是脑血管造影术后发生 CI-AKI 的独立危险因素。另外,CysC 对于早期发现 CI-AKI 具有很好的预测价值。

【参考文献】

- [1] KOWALCZYK J, LENARCZYK R, KOWALSKI O, *et al.* Contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiac resynchronization therapy—incidence and prognostic importance. Sub-analysis of data from randomized TRUST CRT trial [J]. *J Interv Card Electrophysiol* 2014, 40(1): 1–8.
- [2] MEINEL FG, DE CECCO CN, SCHOEPEF UJ, *et al.* Contrast-induced acute kidney injury: definition, epidemiology and outcome [J]. *Biomed Res Int* 2014, 2014: 859328.
- [3] SADAT U, USMAN A, BOYLE JR, *et al.* Contrast Medium-Induced Acute Kidney Injury [J]. *Cardiorenal Med* 2015, 5(3): 219–228.
- [4] TSAGALIS G, AKRIVOS T, ALEVIZAKI M, *et al.* Long-term prognosis of acute kidney injury after first acute stroke [J]. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009, 4(3): 616–622.
- [5] MASSON I, MAILLARD N, TACK I, *et al.* GFR estimation using standardized cystatin C in kidney transplant recipients [J]. *Am J Kidney Dis* 2013, 61(2): 279–284.
- [6] YIN L, LI G, LIU T, *et al.* Probucol for the prevention of cystatin C-based contrast-induced acute kidney injury following primary or urgent angioplasty: a randomized, controlled trial [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 167(2): 426–429.
- [7] WACKER-GUSSMANN A, BUHREN K, SCHULTHEIS C, *et al.* Prediction of contrast-induced nephropathy in patients with serum creatinine levels in the upper normal range by cystatin C: a prospective study in 374 patients [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2014, 202(2): 452–458.
- [8] RIBICHINI, GAMBARO G, GRAZIANI MS, *et al.* Comparison of serum creatinine and cystatin C for early diagnosis of contrast-induced nephropathy after coronary angiography and interventions [J]. *Clin Chem* 2012, 58(2): 458–464.
- [9] YE Q, SHANG SQ, LIU AM, *et al.* 24 h Urinary Protein Levels and Urine Protein/Creatinine Ratios Could Probably Forecast the Pathological Classification of HSPN [J]. *PLoS One*, 2015, 10(5): e0127767.
- [10] MCCULLOUGH PA, BERTRAND ME, BRINKER JA, *et al.* A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media [J]. *J Am Coll Cardiol* 2006, 48(4): 692–699.