

• 临床医学 •

文章编号: 1002 - 0218(2018)03 - 0233 - 04

胰岛素样生长因子结合蛋白 7 在肝硬化患者急性肾损伤时的诊断价值

袁剑峰 张翠芳 苏振宏

(鄂东医疗集团黄石市中心医院 湖北理工学院附属医院 感染科 湖北 黄石 435000)

【摘要】目的: 探讨胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7) 在肝硬化患者急性肾损伤时的诊断价值。方法: 选取 2015 年 3 月~2017 年 3 月在我院住院治疗的肝硬化患者 168 例, 分为急性肾损伤组($n=53$) 和非急性肾损伤组($n=115$) , 利用酶联免疫吸附试验(ELISA 法) 试剂盒检测尿液中 IGFBP7 水平, 利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线) 分析尿 IGFBP7 水平在预测肝硬化发生急性肾损伤中的价值。结果: 急性肾损伤组患者 TBIL、Scr、BUN、CysC、 β_2 -MG、MELD-Na 评分、IGFBP7 水平均高于非急性肾损伤组, 而血 Na^+ 和 eGFR 均低于非急性肾损伤组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$) ; Pearson 相关分析显示, 急性肾损伤组患者尿 IGFBP7 水平与 Scr、BUN、CysC、 β_2 -MG 和 MELD-Na 评分均呈正相关($r=0.486、0.405、0.363、0.572$ 和 0.432 , $P < 0.05$) , 而与 eGFR 呈负相关($r=0.513$, $P < 0.05$) ; ROC 曲线分析结果显示, 尿 IGFBP7 在诊断肝硬化发生急性肾损伤时曲线下面积大于 Scr 和 BUN, 当尿 IGFBP7 取截断值 $20.75 \mu\text{g/L}$ 时, 灵敏度为 96.20% , 特异度为 86.96% 。结论: 肝硬化患者发生急性肾损伤时尿 IGFBP7 水平升高, 可作为早期诊断的指标。

【关键词】肝硬化; 急性肾损伤; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 早期诊断

【中图分类号】R 575.2; R 692.5 **【文献标识码】**A

【DOI】10.3969/j.issn.1002-0217.2018.03.008

Diagnostic value of insulin-like growth factor-binding protein 7 in acute kidney injury in patients with hepatocirrhosis

YUAN Jianfeng ZHANG Cuifang SU Zhenhong

Department of Infectious Diseases, Huangshi Central Hospital, Eastern Hubei Provincial Medical Group, Huangshi 435000, China

【Abstract】Objective: To investigate the value of insulin-like growth factor-binding protein 7 (IGFBP7) in estimation of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. **Methods:** One hundred and sixty-eight patients with hepatocirrhosis treated in our hospital between March of 2015 and 2017 were included and divided into acute kidney injury group($n=53$) and non-acute kidney injury group($n=115$). Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) kit was used to measure IGFBP7 levels in the urine. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predicting value of urinary IGFBP7 for acute kidney injury in patients with liver cirrhosis. **Results:** Patients in the acute kidney injury group had higher levels of TBIL, Scr, BUN, CysC, β_2 -MG, MELD-Na and IGFBP7, yet lower blood Na^+ and eGFR levels than those in the non-acute kidney injury group ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that the urinary IGFBP7 levels in patients with acute kidney injury were positively correlated with Scr, BUN, CysC, β_2 -MG and MELD-Na scores ($r=0.486, 0.405, 0.363, 0.572$ and 0.432 , respectively, $P < 0.05$) and negatively correlated with eGFR ($r=0.513$, $P < 0.05$). The results of ROC curve analysis showed that the area under the curve of urinary IGFBP7 in diagnosis of acute kidney injury in patients with liver cirrhosis was larger than Scr and BUN. When the cut-off value of IGFBP7 was $20.75 \mu\text{g/L}$, the sensitivity and specificity were 96.20% and 86.96% respectively. **Conclusion:** The urinary level of IGFBP7 can be elevated in acute kidney injury in patients with liver cirrhosis and used as an indicator for early diagnosis of the renal injury.

【Key words】liver cirrhosis; acute kidney injury; insulin-like growth factor-binding protein 7; early diagnosis

急性肾损伤作为肝硬化患者的危重并发症, 是影响患者生存质量的重要因素, 亦是导致患者死亡的主要原因^[1], 研究表明^[2], 急性肾损伤治疗的关键在于早期诊断及干预。然而, 目前临床上仍以血肌酐、尿素氮及尿量等作为评价指标, 这些指标易受其他因素的影响, 且在急性肾损伤早期诊断时敏感

性较低^[3], 不利于患者的早期诊断。胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7) 作为一种分泌型糖蛋白, 由多种不同组织来源的细胞分泌, 在调控细胞增殖、生长、凋亡等过程中发挥重要作用^[4], 有研究指出^[5], IGFBP7 可在损伤后的肾小管上皮细胞中分泌, 与肾损

基金项目: 湖北省重点实验室开放基金(SB201402)

收稿日期: 2017-12-13

作者简介: 袁剑峰(1980-), 男, 主治医师, 硕士, (电话) 13972803521, (电子信箱) 1827214480@qq.com;

张翠芳, 女, 副主任医师, (电子信箱) 1827214480@qq.com 通信作者。

伤密切相关。亦有研究指出^[6],尿 IGFBP7 水平持续升高可能是急性肾损伤的早期保护性反应。本研究旨在分析 IGFBP7 在肝硬化患者发生急性肾损伤时表达变化,探讨其在早期诊断肝硬化患者发生急性肾损伤时的意义,以期为临床实践提供参考资料。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2015年3月~2017年3月在我院住院治疗的肝硬化患者168例,所有患者均符合《慢性乙型肝炎防治指南(2015年版)》^[7]中相关诊断标准,排除心、肝、肾等重要脏器严重功能障碍

者、肝肾移植术后者、甲亢等代谢性疾病者、免疫系统疾病者,以及恶性肿瘤、精神疾病、酗酒、药物滥用者。男112例,女56例,平均年龄(57.28±10.07)岁,根据国际腹水俱乐部关于肝硬化急性肾损伤标准^[8],分为急性肾损伤组53例和非急性肾损伤组115例。从同期体检中心选取正常人群40例作为对照组,男性23例,女性17例,与急性肾损伤组和非急性肾损伤组性别、年龄比较差异无统计学意义,具有可比性,具体见表1。本研究通过医院伦理委员会批准,所有患者均获知情同意。

表1 肝硬化患者与对照组临床资料比较

指标	急性肾损伤组 (n=53)	非急性肾损伤组 (n=115)	对照组 (n=40)	$\chi^2/F/Z$	P
性别(男/女)	31/22	81/34	23/17	3.464	0.177
年龄/岁	58.07±10.37	57.96±9.81	55.76±10.02	0.812	0.445
高血压 n(%)	15(28.30)	14(12.17)	-	6.607	0.010
糖尿病 n(%)	16(30.19)	20(17.39)	-	3.529	0.060
冠心病 n(%)	12(22.64)	10(8.7)	-	6.200	0.013
病因分类 n(%)			-		
乙型肝炎	31(58.49)	77(66.96)		1.133	0.287
丙型肝炎	8(15.09)	11(9.57)		1.106	0.293
酒精性	9(16.98)	15(13.04)		0.459	0.498
自身免疫性	4(7.55)	7(6.09)		0.126	0.722
不明原因	2(3.77)	4(3.48)		0.009	0.924
肝硬化并发症 n(%)			-		
肝性脑病	7(13.21)	9(7.83)		1.219	0.269
腹水	40(75.47)	63(54.78)		6.547	0.011
消化道出血	13(24.53)	30(26.09)		0.046	0.830
细菌性腹膜炎	20(37.74)	13(11.30)		16.058	0.000
TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	42.19(17.38,73.14)*#	26.27(18.24,44.28)*	10.35(6.05,18.34)	68.652	0.018
Scr/($\mu\text{mol/L}$)	121.35(67.37,159.34)*#	60.24(45.35,78.17)	58.35(44.38,75.35)	21.183	0.000
BUN/(mmol/L)	15.37±6.46*#	7.44±3.48	7.53±1.31	69.919	0.000
CysC/(mg/L)	1.53±0.31*#	1.01±0.07	0.96±0.04	206.974	0.000
$\beta_2\text{-MG}$ /(mg/L)	3.52±0.37*#	1.13±0.11	1.09±0.08	684.346	0.000
血K ⁺ /(mmol/L)	4.04±0.79*#	4.06±0.51	4.03±0.43	0.036	0.965
血Na ⁺ /(mmol/L)	133.72±2.00*#	139.52±1.88	139.92±2.10	180.199	0.000
Child-Pugh 分级(A/B/C)	4/22/27	63/30/22	-	35.674	0.000
终末期肝病模型-Na(MELD-Na)评分	30.37±11.80	12.97±6.44	-	12.350	0.000
eGFR/[mL/(min·1.732)]	52.28±13.60	117.50±11.75	119.39±14.15	527.408	0.000
平均动脉压/mmHg	84.89±12.41	87.69±12.91	86.73±11.87	1.013	0.365
IGFBP7/($\mu\text{g/L}$)	27.13±4.60*#	15.44±5.15	14.16±2.25	136.585	0.000

注:与对照组相比,*P<0.05;与非急性肾损伤组相比,#P<0.05。

1.2 方法

1.2.1 标本采集 所有研究对象于确诊当时或24h内抽取晨起空腹静脉血5mL,3500r/min离心

15min,留取上清,保存于-80℃冰箱以备检,并留取中段清洁晨尿10mL,2500r/min离心10min,取上清,保存于-80℃冰箱备检。

1.2.2 检测方法 利用全自动生化分析仪(购自日本日立公司)检测总胆红素(TBIL)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素(CysC)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)、血Na⁺、血K⁺等指标,根据Cockcroft-Gault方程计算肾小球滤过率(eGFR)。利用酶联免疫吸附试验(ELISA法)试剂盒检测尿液中IGFBP7水平,试剂盒购自上海仁捷生物科技公司,所有操作均按试剂盒说明在标准实验室完成。

1.3 统计学分析 利用SPSS 21.0 统计分析软件完成数据整理和分析,满足正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验,不满足正态分布时采用中位数[四分位数间距][M(P₂₅, P₇₅)]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验,计数资料采用率表示,组间比较采用 χ^2 检验,利用直线相关分析分析变量间相关性,利用受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析尿IGFBP7水平在预测肝硬化发生急性肾损伤中的价值 P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 肝硬化患者与对照组临床资料比较 急性肾损伤组和非急性肾损伤组患者糖尿病比例、病因分类、肝性脑病、消化道出血、血K⁺、平均动脉压差异无统计学意义(P > 0.05),与非急性肾损伤组相比,急性肾损伤组患者高血压比例和冠心病比例升高(P < 0.05),腹水、细菌性腹膜炎等并发症发生率增加,且Child-Pugh分级A级比例较少(P < 0.05)。急性肾损伤组患者TBIL、Scr、BUN、CysC、 β_2 -MG、MELD-Na评分、IGFBP7水平均高于非急性肾损伤组,而血Na⁺和eGFR均低于非急性肾损伤组,差异均有统计学意义(P < 0.05),非急性肾损伤组患者

TBIL高于对照组,差异均有统计学意义(P < 0.05),而Scr、BUN、CysC、 β_2 -MG、血K⁺、血Na⁺、eGFR、平均动脉压和IGFBP7与对照组比较差异无统计学意义(P > 0.05),见表1。

2.2 肝硬化急性肾损伤组患者尿IGFBP7与其他肾功能指标相关性 Pearson相关分析显示,急性肾损伤组患者尿IGFBP7水平与Scr、BUN、CysC、 β_2 -MG和MELD-Na评分均呈正相关(r = 0.486、0.405、0.363、0.572和0.432, P < 0.05),而与eGFR呈负相关(r = -0.513, P < 0.05)。

2.3 尿IGFBP7在诊断肝硬化发生急性肾损伤时的价值 ROC曲线分析结果显示,尿IGFBP7在诊断肝硬化发生急性肾损伤时曲线下面积大于Scr和BUN,当尿IGFBP7取截断值20.75 μ g/L时,灵敏度为96.20%,特异度为86.96%,见图1和表2。

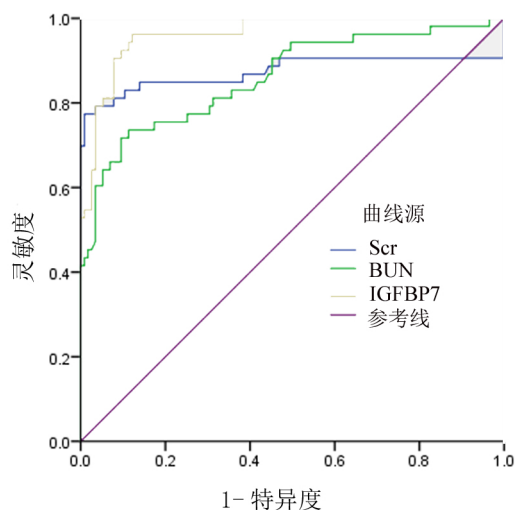


图1 Scr、BUN和尿IGFBP7在诊断肝硬化发生急性肾损伤时ROC曲线比较

表2 Scr、BUN和尿IGFBP7在诊断肝硬化发生急性肾损伤时的价值比较

指标	截断值	曲线下面积(95% CI)	灵敏度/%	特异度/%
Scr/(μ mol/L)	82.73	0.874(0.793~0.955)	77.40	99.13
BUN/(mmol/L)	11.71	0.860(0.794~0.925)	73.60	88.70
尿IGFBP7/(μ g/L)	20.75	0.963(0.937~0.989)	96.20	86.96

3 讨论

急性肾损伤作为影响肝硬化患者预后的严重并发症,虽然临床治疗手段不断进展,治疗效果明显提高,但患者病死率依然较高^[9],究其原因就在于早期诊断和干预急性肾损伤尚存在一定困难^[10]。Scr和BUN是目前常用的反映肾脏功能的指标,但两者均不能完全反映肾小球滤过率下降情况,且易受年龄、性别、营养代谢等非肾性因素的影响^[11]。因此,积

极寻找特异性敏感性高的早期诊断急性肾损伤的生物学标志物,对指导治疗及改善患者预后具有重要意义。IGFBP7作为分子质量约为30 ku的一种糖蛋白,由上皮细胞、平滑肌细胞、内皮细胞等分泌^[12],正常情况下^[13],低表达于尿液、血液、肾脏等组织中,但当发生炎症,上皮细胞、平滑肌细胞或内皮细胞损伤时会被诱导大量表达。有研究指出^[14],尿IGFBP7水平可作为诊断急性肾损伤的敏感指标。

但 IGFBP7 在肝硬化患者中能否作为早期诊断急性肾损伤的指标尚不清楚。本研究对肝硬化患者尿 IGFBP7 水平进行检测,结果显示,急性肾损伤组患者尿 IGFBP7 水平均高于非急性肾损伤组,说明尿 IGFBP7 水平在肝硬化发生急性肾损伤患者中升高。

本研究结果显示,在肝硬化患者中,与非急性肾损伤组相比,急性肾损伤组患者高血压比例 and 冠心病比例升高,腹水、细菌性腹膜炎等并发症发生率增加,且 Child-Pugh 分级 A 级比例较少,说明肝硬化患者病情进展与发生急性肾损伤密切相关,尤其是出现腹水、细菌性腹膜炎等并发症时,会进一步加剧机体炎症反应,从而加剧肾小管上皮细胞损伤^[15],而损伤的肾小管上皮细胞可进一步分泌 IGFBP7,有研究指出^[16],高水平的 IGFBP7 可减轻肾小管上皮细胞损伤而减轻肾损伤,可能是发生急性肾损伤时机体的一种保护应答。相关分析显示,急性肾损伤组患者尿 IGFBP7 水平均与 Scr、BUN、CysC、 β_2 -MG 和 MELD-Na 评分呈正相关,而与 eGFR 呈负相关,说明尿 IGFBP7 水平与反映肾功能损伤的指标相关,且与肾功能损伤严重程度有关,提示尿 IGFBP7 水平可作为反映肝硬化患者发生急性肾损伤的指标。ROC 曲线分析发现,尿 IGFBP7 水平在诊断肝硬化发生急性肾损伤时曲线下面积大于 Scr 和 BUN,且有较高的灵敏度和特异度,说明尿 IGFBP7 水平可作为早期诊断肝硬化发生急性肾损伤的指标。

综上所述,肝硬化患者发生急性肾损伤时尿 IGFBP7 水平升高,可作为早期诊断的指标,对临床早期干预及治疗具有重要意义。

【参考文献】

[1] DURAND F, OLSON JC, NADIM MK. Renal dysfunction and cirrhosis [J]. *Curr Opin Crit Care* 2017, 23(6):457-462.
 [2] 贾会苗, 黄立锋, 李文雄. 急性肾损伤相关新型生物标记物的研究进展 [J]. *中华卫生应急电子杂志* 2017, 3(3):187-189.
 [3] VANDENBERGHE W, DE LOOR J, HOSTE EA. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury from functional to dam-

age biomarkers [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(1):66-75.
 [4] CHEN YB, LIAO XY, ZHANG JB, et al. ADAR2 functions as a tumor suppressor via editing IGFBP7 in esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Int J Oncol* 2017, 50(2):622-630.
 [5] LIU C, LU X, MAO Z, et al. The diagnostic accuracy of urinary [TIMP-2], [IGFBP7] for acute kidney injury in adults: A PRISMA-compliant meta-analysis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(27):e7484.
 [6] KIMMEL M, SCHANZ M, ALSCHER MD. Risk prediction of acute kidney injury by [TIMP-2], [IGFBP7] [J]. *Drugs Today (Barc)*, 2017, 53(6):349-356.
 [7] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南 (2015 年版) [J]. *实用肝脏病杂志*, 2016, 19(3):389-400.
 [8] ANGELI P, GINES P, WONG F, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites [J]. *Gut* 2015, 64(4):531-537.
 [9] KARVELLAS CJ, DURAND F, NADIM MK. Acute kidney injury in cirrhosis [J]. *Crit Care Clin* 2015, 31(4):737-750.
 [10] 纪留娟, 钱志平, 王介非. 肝硬化急性肾损伤早期诊断的研究进展 [J]. *肝脏* 2016, 21(12):1081-1084.
 [11] 牟迎东, 张琳琳, 张培荣. 急性肾损伤早期生物学标志物研究的新进展 [J]. *中华危重症医学杂志 (电子版)* 2015, 8(3):191-196.
 [12] AKIEL M, GUO C, LI X, et al. IGFBP7 deletion promotes hepatocellular carcinoma [J]. *Cancer Res* 2017, 77(15):4014-4025.
 [13] VANDENBERGHE W, DE LOOR J, HOSTE EA. Diagnosis of cardiac surgery-associated acute kidney injury from functional to damage biomarkers [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2017, 30(1):66-75.
 [14] 赵登旺, 潘鑫, 张春江, 等. 尿胰岛素生长因子结合蛋白 7 在急性肾损伤诊断中的意义 [J]. *内科急危重症杂志* 2017, 23(1):48-56.
 [15] BUCSICS T, KRONES E. Renal dysfunction in cirrhosis: acute kidney injury and the hepatorenal syndrome [J]. *Gastroenterol Rep (Oxf)* 2017, 5(2):127-137.
 [16] SCHANZ M, HOFERER A, SHI J, et al. Urinary TIMP2? IGFBP7 for the prediction of platinum-induced acute renal injury [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017, 10(6):175-181.