

# 尿 IL-18、转铁蛋白和 $\beta_2$ 微球蛋白在新生儿窒息致急性肾损伤早期诊断中的价值

张丽亚 陈黎丽 罗芳

**【摘要】目的** 探讨尿 IL-18、转铁蛋白(TRF)、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)在新生儿窒息致急性肾损伤(AKI)早期诊断中的价值。**方法** 选取发生窒息未诊断 AKI 足月新生儿 50 例、发生窒息合并 AKI 足月新生儿 50 例、同期健康的足月新生儿 50 例为研究对象。采集新生儿出生后、间隔 48h 静脉血检测血清肌酐(Scr);收集出生后 0~6h、6~12h、12~24h、24~48h 尿液,采用 ELISA 法检测尿 IL-18,免疫比浊法检测尿 TRF 和  $\beta_2$ -MG。比较 3 组对象各项指标不同时段检测结果的变化,同时对不同时段 3 项指标诊断新生儿窒息致 AKI 的效能进行 ROC 曲线分析。**结果** 除出生后 0~6h 尿 TRF 外,其余不同时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 3 组对象比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。窒息合并 AKI 组 4 个时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 比较,以及窒息未诊断 AKI 组 4 个时段尿  $\beta_2$ -MG、TRF 比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );正常对照组 4 个时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 比较,以及窒息未诊断 AKI 组 4 个时段尿 IL-18 比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。随着 AKI 分级增高,各时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG 及 TRF 不断增高;随着尿标本留取时间的延长,AKI 患者尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG 及 TRF 不断增高。0~6h 尿 IL-18 的诊断效能最高(AUC 为 0.65);6~12h 尿  $\beta_2$ -MG 的诊断效能最高(AUC 为 0.85);12~24h 尿  $\beta_2$ -MG、TRF 的诊断效能最高(AUC 均为 0.96);24~48h 尿  $\beta_2$ -MG、TRF 的诊断效能最高(AUC 均为 1.00)。3 者联合诊断效能均优于单项指标,0~6h、6~12h、12~24h、24~48h 的 AUC 分别为 0.77、0.96、1.00、1.00。**结论** 尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG 和 TRF 在新生儿窒息致 AKI 早期诊断中具有一定的临床价值,0~6h 尿 IL-18 诊断效能最高,之后其诊断效能低于 TRF 和  $\beta_2$ -MG,3 者联合诊断效能优于单项指标,可明显缩短诊断时间。

**【关键词】** 急性肾损伤 新生儿窒息 IL-18 转铁蛋白  $\beta_2$  微球蛋白

Urinary IL-18, TRF and  $\beta_2$ -MG levels for early diagnosis of asphyxia-induced acute renal injury in neonates ZHANG Liya, CHEN Lili, LUO Fang. Department of Neonatology, Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo 315000, China

**【Abstract】Objective** To explore the value of urinary IL-18, TRF and  $\beta_2$ -MG levels for early diagnosis of acute kidney injury (AKI) caused by neonatal asphyxia. **Methods** Fifty full term newborns with neonatal asphyxia and without AKI and 50 full term newborns with neonatal asphyxia and AKI, and 50 normal term neonates (normal control) were enrolled in the study. Serum creatinine (Scr) was measured 48h after birth. Urine samples were collected at 0~6h, 6~12h, 12~24h and 24~48h after birth. Scr was detected by UV spectrophotometry, urinary IL-18 was detected by ELISA, TRF and  $\beta_2$ -MG were detected by immunoturbidimetry. The diagnostic value of urinary IL-18, TRF and  $\beta_2$ -MG for acute renal injury was analyzed by ROC curve. **Results** Except urinary TRF at 0~6h after birth, there were significant differences in urinary IL-18,  $\beta_2$ -MG and TRF levels at different time points among three groups ( $P < 0.05$ ). The urinary IL-18,  $\beta_2$ -MG and TRF levels in neonates with asphyxia and AKI; and urinary  $\beta_2$ -MG and TRF levels in neonates with asphyxia and without AKI were significantly different among different time points after birth (both  $P < 0.05$ ). The urinary IL-18,  $\beta_2$ -MG and TRF in normal control group and IL-18 in newborns with asphyxia and without AKI at all time points after birth were not significantly different(both  $P > 0.05$ ). The urinary IL-18,  $\beta_2$ -MG and TRF levels increased with the increasing of AKI grading; and increased with the prolonged time points after birth in AKI patients. The urinary IL-18 levels at 0~6h after birth had the highest diagnostic efficiency (AUC was 0.65); the urinary  $\beta_2$ -MG levels at 6~12h after birth

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.18.2019-1010

基金项目:浙江省医药卫生科技计划项目(2018KY718)

作者单位:315000 宁波市妇女儿童医院新生儿科

通信作者:陈黎丽, E-mail: 532276680@qq.com

had the highest diagnostic efficiency (AUC of 0.85); the AUCs of urinary  $\beta_2$ -MG combined with TRF at 12~24h and at 24~48h after birth were 0.96 and 1.00, respectively. The diagnostic efficacy of combined IL-18, TRF and  $\beta_2$ -MG was higher than that of the single index, with the AUCs of 0.77, 0.96, 1.00 and 1.00 at 0~6h, 6~12h, 12~24h and 24~48h, respectively. **Conclusion** Urinary IL-18,  $\beta_2$ -MG and TRF have certain clinical value in the early diagnosis of AKI caused by neonatal asphyxia, and the combination of three indexes is superior to the single index.

【Key words】 Acute kidney injury Neonatal asphyxia IL-18 TRF  $\beta_2$ -MG

新生儿窒息可致多脏器功能损伤甚至衰竭,是我国新生儿死亡和致残的重要因素之一<sup>[1]</sup>。新生儿窒息常导致急性肾损伤(AKI),并可发展成急性肾功能衰竭<sup>[2]</sup>。目前临床上主要采用血清肌酐(Scr)、尿量等指标进行诊断,但其灵敏度较差,加上新生儿肾功能的影响因素较为复杂,当 Scr 发生明显变化时,患儿肾功能损害已非常明显,往往失去了早期干预的机会;同时反复抽血检测也会对患儿造成伤害。相对于血液,尿液更容易获取且无创伤。Scr 仅反映肾小球滤过功能,但肾滤过功能具有强大的代偿能力,当功能损伤超过 50%时 Scr 才开始升高。然而,尿液指标能更全面反映肾脏功能,如尿微量白蛋白、 $\beta_2$  微球蛋白( $\beta_2$ -MG)等。此外,肾损伤时也会分泌一些物质并随尿排出体外,这些物质在尿液中的浓度可反映肾损伤的程度。研究表明,与尿微量白蛋白比较,尿转铁蛋白(TRF)反映肾小球滤过膜的屏障功能受损更灵敏<sup>[3]</sup>。IL-18 是由活化的单核细胞、巨噬细胞分泌的前炎症因子,具有免疫诱导功能,当肾损伤时会分泌 IL-18 并随尿液排出,可反映肾损伤的程度。本研究通过检测尿 IL-18、TRF 和  $\beta_2$ -MG 等指标,探讨这些指标对新生儿窒息致 AKI 早期诊断的价值,现将结果报道如下。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 选取 2017 年 7 月至 2018 年 10 月在本院出生的发生窒息合并 AKI 足月新生儿 50 例、发生窒息未诊断 AKI 足月新生儿 50 例、同期健康的足月新生儿 50 例(正常对照组)为研究对象。纳入标准:38 周 $\leq$ 胎龄 $<42$  周;2.5kg $\leq$ 出生体重 $<4.0$ kg。排除患有泌尿系统先天畸形、围生期感染等非窒息因素导致影响肾功能的疾病者。AKI 的诊断与分级标准参考 2012 国际改善

全球肾脏疾病预后组织关于 AKI 的指南:48h 内 Scr $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ , 已知或推测过去 7d 内 Scr $\geq$ 基线值 1.5 倍,或持续 6h 尿量 $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 为急性 AKI,具体见表 1。

## 1.2 方法

**1.2.1 资料收集** 收集并比较 3 组对象的一般资料,包括性别、胎龄、体重、出生后 Apgar 评分(8~10 分为正常,0~7 分为窒息)、48h Scr 变化值、48h 尿量等。

**1.2.2 实验室检测** (1)尿 IL-18、TRF、 $\beta_2$ -MG 检测:分别留取新生儿出生后 0~6h、6~12h、12~24h、24~48h 等 4 个时段的新鲜尿液 2ml,1500r/min 离心 5min,存于 $-80^\circ\text{C}$ 冰箱内备用。Human IL-18 Platinum ELISA 试剂盒(ARC80138)由美国 eBioscience 公司提供,在 Wallac Victor 1420 型酶标仪 460nm 读取结果;尿  $\beta_2$ -MG 检测试剂(20180327)由郑州安图生物工程股份有限公司提供,使用中国 Autolumo A2000Plus 全自动生化分析仪以磁微粒化学发光法进行检测;尿 TRF 检测试剂(M808234)由贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司提供,使用美国贝克曼库尔特公司提供的 IMMAGE 800 免疫分析仪以免疫透射比浊法进行检测。(2)Scr 检测:对于新生儿窒息者,尽早抽取静脉血 2ml,4 000r/min 离心 5min,检测 Scr;抽血 48h 后再取静脉血 2ml,检测 Scr。Scr 检测试剂(20180402)由宁波美康生物科技有限公司提供,使用美国贝克曼 AU680 型全自动生化分析仪进行检测。

**1.3 统计学处理** 应用 SPSS 18.0 统计软件。计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析,组内不同时段比较采用重复测量的方差分析,两两比较采用 LSD-*t* 检验。不同时间段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 对新生儿窒息致 AKI 的诊断效能评价采用 ROC 曲线分析。 $P<0.05$  为差异有统计学意义。

表 1 AKI 诊断与分级标准

| AKI 分级 | Scr                                                                                                                              | 尿量                                                                                        |
|--------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| I 级    | $\geq 26.5\mu\text{mol/L}$ ,或增高至基础值 1.5~1.9 倍                                                                                    | $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,持续时间 6~ $<12\text{h}$                           |
| II 级   | 增高至基础值 2~2.9 倍                                                                                                                   | $<0.5\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,持续时间 $\geq 12\text{h}$                          |
| III 级  | 增高 $\geq$ 基础值 3 倍,或增高的 Scr $\geq 353.6\mu\text{mol/L}$<br>或透析治疗者、 $<18$ 岁患者肾小球滤过率(eGFR) $<35\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ | $<0.3\text{ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,持续时间 $\geq 24\text{h}$<br>或无尿 $\geq 12\text{h}$ |

## 2 结果

2.1 3 组对象一般资料比较 3 组对象性别、胎龄、体重比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ );Apgar 评分、48h Scr 变化值、48h 尿量比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ ),见表 2。

2.2 3 组对象不同时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 比较 除出生后 0~6h 尿 TRF 外,其余不同时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 3 组对象比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。窒息合并 AKI 组 4 个时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 比较,以及窒息未诊断 AKI 组 4 个时段尿  $\beta_2$ -MG、TRF 比较,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );正常对照组 4 个时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 比较,以及窒息未诊断 AKI 组 4 个时段尿 IL-18 比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),见表 3。

2.3 窒息合并不同 AKI 分级患儿不同时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 比较 依据 2012 国际改善全球肾脏疾病预后组织关于 AKI 的指南,AKI I 级 23 例,II 级 19 例,III 级 8 例。随着 AKI 分级增高,各时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG 及 TRF 不断增高;随着尿标本留取时间的延长,AKI 患者尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG 及 TRF 不断增高,见表 4。

2.4 不同时间段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 对新生儿窒息致 AKI 的诊断效能 0~6h 尿 IL-18 的诊断效能最高,AUC 为 0.65;6~12h 尿  $\beta_2$ -MG 的诊断效能最高,AUC 为 0.85;12~24h 尿  $\beta_2$ -MG、TRF 的诊断效能最高,AUC 均为 0.96;24~48h 尿  $\beta_2$ -MG、TRF 的诊断效能最高,AUC 均为 1.00。3 者联合诊断效能均优于单项指标,0~6h、6~12h、12~24h、24~48h 的 AUC 分别为 0.77、0.96、1.00、1.00,见图 1。

## 3 讨论

新生儿窒息后并发症往往累及多器官,主要包括心、脑、肾等<sup>[4]</sup>。新生儿窒息后,机体血液通过潜水反射重新分布并优先保证心、脑、肾上腺等重要脏器的血供,而通往肾脏组织的血流迅速减少,易造成肾损伤。据报道,我国新生儿窒息发生率约为 5%<sup>[5]</sup>;而窒息又是肾损伤的第一病因<sup>[6]</sup>。对于肾损伤,早期诊断与干预是降低肾损伤病死率的关键。但不少患儿虽出现不同程度的急性肾功能异常,但未达到肾衰竭的标准,可能失去早诊断早干预的时机,最终可发展为终末期肾病。近年来,国际上用 AKI 的标准取代传统的急性肾功能衰竭,为肾脏早期损伤的诊断提供依据。AKI 表现为突然或连续性的肾

表 2 3 组对象一般资料比较

| 组别          | n  | 性别(男/女,n) | 胎龄(d)            | 体重(kg)          | Apgar 评分(分)   | 48h Scr 变化值( $\mu\text{mol/L}$ ) | 48h 尿量(ml)       |
|-------------|----|-----------|------------------|-----------------|---------------|----------------------------------|------------------|
| 窒息合并 AKI 组  | 50 | 24/26     | 273.26 $\pm$ 6.8 | 3.14 $\pm$ 0.17 | 3.1 $\pm$ 0.8 | 95.51 $\pm$ 46.05                | 16.23 $\pm$ 2.61 |
| 窒息未诊断 AKI 组 | 50 | 26/24     | 279.54 $\pm$ 6.9 | 3.20 $\pm$ 0.29 | 5.1 $\pm$ 0.9 | 18.63 $\pm$ 5.52                 | 31.21 $\pm$ 3.66 |
| 正常对照组       | 50 | 25        | 275.32 $\pm$ 7.1 | 3.15 $\pm$ 0.25 | 8.3 $\pm$ 1.6 | 5.21 $\pm$ 5.25                  | 42.21 $\pm$ 5.12 |
| P 值         |    | >0.05     | >0.05            | >0.05           | <0.05         | <0.05                            | <0.05            |

表 3 3 组对象不同时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 比较

| 检测指标                           | 尿标本留取时间 | 窒息合并 AKI 组(n=50)   | 窒息未诊断 AKI 组(n=50)            | 正常对照组(n=50)       | P 值   |
|--------------------------------|---------|--------------------|------------------------------|-------------------|-------|
| IL-18( $\text{ng/L}$ )         | 0~6h    | 36.64 $\pm$ 8.64*  | 31.95 $\pm$ 8.22             | 11.12 $\pm$ 5.69* | <0.05 |
|                                | 6~12h   | 45.04 $\pm$ 9.50*  | 36.61 $\pm$ 8.24             | 12.32 $\pm$ 6.16* | <0.05 |
|                                | 12~24h  | 53.71 $\pm$ 9.73*  | 36.51 $\pm$ 6.69             | 12.92 $\pm$ 7.11* | <0.05 |
|                                | 24~48h  | 67.41 $\pm$ 16.73* | 34.41 $\pm$ 5.45             | 11.76 $\pm$ 6.44* | <0.05 |
|                                | P 值     | <0.05              | >0.05                        | >0.05             |       |
| $\beta_2$ -MG( $\text{mg/L}$ ) | 0~6h    | 0.21 $\pm$ 0.06*   | 0.17 $\pm$ 0.06 <sup>△</sup> | 0.16 $\pm$ 0.05   | <0.05 |
|                                | 6~12h   | 0.46 $\pm$ 0.16*   | 0.28 $\pm$ 0.11              | 0.17 $\pm$ 0.05*  | <0.05 |
|                                | 12~24h  | 0.57 $\pm$ 0.16*   | 0.25 $\pm$ 0.10              | 0.18 $\pm$ 0.08*  | <0.05 |
|                                | 24~48h  | 0.67 $\pm$ 0.17*   | 0.24 $\pm$ 0.09 <sup>△</sup> | 0.17 $\pm$ 0.10*  | <0.05 |
|                                | P 值     | <0.05              | <0.05                        | >0.05             |       |
| TRF( $\text{mg/L}$ )           | 0~6h    | 0.89 $\pm$ 0.36    | 0.83 $\pm$ 0.35 <sup>△</sup> | 0.75 $\pm$ 0.33   | >0.05 |
|                                | 6~12h   | 6.67 $\pm$ 2.47*   | 4.97 $\pm$ 1.63              | 0.85 $\pm$ 0.37*  | <0.05 |
|                                | 12~24h  | 11.75 $\pm$ 4.01*  | 4.06 $\pm$ 1.25 <sup>△</sup> | 0.82 $\pm$ 0.34*  | <0.05 |
|                                | 24~48h  | 15.82 $\pm$ 6.62*  | 3.55 $\pm$ 1.22 <sup>△</sup> | 0.99 $\pm$ 0.28*  | <0.05 |
|                                | P 值     | <0.05              | <0.05                        | >0.05             |       |

注:与窒息未诊断 AKI 组比较,\* $P < 0.05$ ;窒息未诊断 AKI 组内与 6~12h 比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$

表 4 窒息合并不同 AKI 分级患儿不同时段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 比较

| 检测指标                | 尿标本留取时间 | AKI I 级(n=23) | AKI II 级(n=19) | AKI III 级(n=8) | P 值   |
|---------------------|---------|---------------|----------------|----------------|-------|
| IL-18(ng/L)         | 0~6h    | 28.24 ± 3.21* | 33.43 ± 3.54   | 45.21 ± 4.28*  | <0.05 |
|                     | 6~12h   | 35.54 ± 3.38* | 41.55 ± 4.24   | 53.55 ± 5.65*  | <0.05 |
|                     | 12~24h  | 45.68 ± 5.57* | 52.55 ± 5.57   | 72.55 ± 5.74*  | <0.05 |
|                     | 24~48h  | 54.72 ± 5.26* | 68.55 ± 5.35   | 91.55 ± 5.23*  | <0.05 |
|                     | P 值     | <0.05         | <0.05          | <0.05          |       |
| $\beta_2$ -MG(mg/L) | 0~6h    | 0.11 ± 0.03*  | 0.17 ± 0.04    | 0.29 ± 0.60*   | <0.05 |
|                     | 6~12h   | 0.29 ± 0.07*  | 0.43 ± 0.08    | 0.65 ± 0.09*   | <0.05 |
|                     | 12~24h  | 0.40 ± 0.08*  | 0.55 ± 0.09    | 0.75 ± 0.09*   | <0.05 |
|                     | 24~48h  | 0.48 ± 0.08*  | 0.63 ± 0.10    | 0.86 ± 0.12*   | <0.05 |
|                     | P 值     | <0.05         | <0.05          | <0.05          |       |
| TRF(mg/L)           | 0~6h    | 0.52 ± 0.21*  | 0.87 ± 0.23    | 1.19 ± 0.26*   | <0.05 |
|                     | 6~12h   | 4.36 ± 1.32*  | 6.62 ± 1.37    | 9.32 ± 1.85*   | <0.05 |
|                     | 12~24h  | 7.21 ± 2.25*  | 11.75 ± 2.41   | 16.26 ± 2.85*  | <0.05 |
|                     | 24~48h  | 8.95 ± 3.62*  | 15.82 ± 4.31   | 23.26 ± 4.84*  | <0.05 |
|                     | P 值     | <0.05         | <0.05          | <0.05          |       |

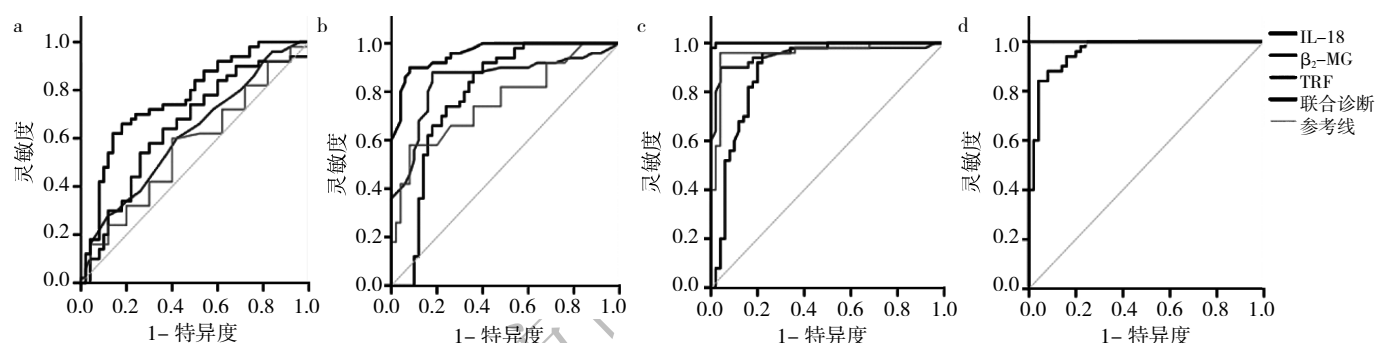
注:与 AKI II 级组比较,\* $P<0.05$ 

图 1 不同时间段尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG、TRF 诊断新生儿窒息致 AKI 的 ROC 曲线(a:0~6h,  $AUC_{IL-18}=0.65$ ,  $AUC_{\beta_2-MG}=0.62$ ,  $AUC_{TRF}=0.57$ ,  $AUC_{联合}=0.77$ ; b:6~12h,  $AUC_{IL-18}=0.79$ ,  $AUC_{\beta_2-MG}=0.85$ ,  $AUC_{TRF}=0.76$ ,  $AUC_{联合}=0.96$ ; c:12~24h,  $AUC_{IL-18}=0.89$ ,  $AUC_{\beta_2-MG}=0.96$ ,  $AUC_{TRF}=0.96$ ,  $AUC_{联合}=1.00$ ; d:24~48h,  $AUC_{IL-18}=0.96$ ,  $AUC_{\beta_2-MG}=1.00$ ,  $AUC_{TRF}=1.00$ ,  $AUC_{联合}=1.00$ )

功能衰退,涵盖了从肾功能微小改变到肾功能衰竭的整个过程。据报道,新生儿窒息致急性肾功能衰竭的比例接近 10%,而 AKI 的比例超过 60%<sup>[7-8]</sup>。

2001 年 Bellomo 等<sup>[9]</sup>首次提出了 AKI。2002 年急性透析质量专家组提出了 AKI 的分级标准<sup>[10]</sup>,并将其分为风险期(R)、损伤期(I)、衰竭期(F)、失功能期(L)和终末肾前期(E),简称 RIFLE 分级标准。由于其分级诊断主要依据 Scr 较基线值升高倍数和 eGFR 确定,而 Scr 与 GFR 变化并不完全一致;加上很多患者并无基础肾功能指标监测值,依据 Scr 较基线值升高倍数进行诊断与分级存在问题。为提高诊断的灵敏度,2005 年 AKI 工作网络(AKIN)对 RIFLE 分期标准进行简化,即 AKIN 诊断标准。RIFLE 标准强调与以往状态的比较以及肾功能变化的累积效应,而 AKIN 标准强调短期内上升幅度及肾功能变化速度<sup>[11]</sup>。2012 年国际改善全球肾脏病预后

组织在 RIFLE 和 AKIN 标准基础上对 AKI 标准再次进行修订并发表了 AKI 指南,明确了急性 AKI 的诊断标准;当患者 Scr 和尿量符合不同分级时,选择最高分级。但该标准评价肾功能的主要指标是 Scr 和尿量,由于新生儿 Scr 和尿量受多种因素影响,不同个体新生儿的尿量差异很大,加上新生儿 Scr 的正常参考值尚无统一标准,基线值难以确定;因此,目前该诊断标准用于新生儿 AKI 的评价受到限制。

目前 Scr 检测仅能反映肾小球滤过功能受损程度,而肾小球滤过功能具有强大的代偿能力,只有当滤过功能损伤超过 50%时 Scr 才升高。因此,可认为在发生窒息而未达到 AKI 诊断标准的患儿中,有相当一部分患儿实际上已发生肾损伤。肾脏功能包括肾小球滤过功能和膜屏障功能,以及肾小管的重吸收、尿液浓缩及酸碱调节功能等。多项研究结果表明,肾小管功能在反映肾

损伤时较肾小球更为灵敏<sup>[12-13]</sup>。另外,当肾损伤时会分泌一些物质并随尿液排出体外,因此本研究以反映肾小球滤过膜屏障功能受损的 TRF、反映肾小管重吸收功能的  $\beta_2$ -MG 以及肾损伤时分泌的 IL-18 作为观察指标,探讨其在新生儿窒息致肾损伤早期诊断中的价值。TRF 为单链糖蛋白,在肝脏内合成,生物半衰期 7~10d,分子质量与白蛋白接近,多项研究表明其可作为反映肾小球膜屏障功能的标志物<sup>[14-15]</sup>。此外,TRF 所带负电荷较微量白蛋白少,更易通过带负电荷的肾小球滤过膜,在检测早期肾小球损伤方面较微量白蛋白更灵敏。尿  $\beta_2$ -MG 是细胞表面人白细胞抗原的  $\beta$  链(轻链)部分,分子质量 11 800,由 99 个氨基酸组成的单链多肽。它可从肾小球自由滤过,99.9%在近端肾小管吸收,并在肾小管上皮细胞中分解破坏,故在正常情况下尿  $\beta_2$ -MG 浓度很低。当肾小管受损时,尿  $\beta_2$ -MG 明显增高,是反映肾小管重吸收功能的理想指标<sup>[16]</sup>。IL-18 是一种主要由活化的单核巨噬细胞分泌的前炎症细胞因子,能诱导包括 IFN- $\gamma$  在内的多种细胞因子,还可通过细胞凋亡蛋白酶-1(Caspase-1)的激活参与炎症及免疫反应,具有重要的免疫调节功能,参与多脏器局部缺血性损伤等过程<sup>[17]</sup>。Caspase-1 和 IL-18 主要表达于肾小管上皮细胞中,当肾脏受到血流灌注下降等急性损伤时,Caspase-1 激活 IL-18 前体并裂解为有活性的 IL-18,对肾脏起保护作用,同时增高的 IL-18 随尿排出。多项研究结果显示,尿 IL-18 指标对多种因素引起的 AKI 具有良好的诊断与预后评估价值,且尿 IL-18 增高远早于 Scr 的增高<sup>[18-21]</sup>。本研究结果显示,与正常对照组比较,窒息未诊断 AKI 组各时间段尿 TRF、 $\beta_2$ -MG 和 IL-18 均有不同程度的升高,说明在窒息未诊断 AKI 患儿中有肾损伤发生。在窒息合并 AKI 组中,48h 内尿 TRF、 $\beta_2$ -MG 和 IL-18 均随尿标本留取时间的延长而增高。在窒息未诊断 AKI 组中,3 项指标在 6~12h 尿液中浓度均高于 0~6h,之后除 IL-18 下降不明显外,TRF、 $\beta_2$ -MG 均有不同程度的下降;提示在窒息未诊断 AKI 患者 0~6h 尿液中,3 项指标均会出现明显升高过程,随后回落。在窒息未诊断 AKI 组、窒息合并 AKI 组中,0~6h 尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG 均有所增高。ROC 曲线分析发现,0~6h 尿 IL-18 在区分窒息未诊断 AKI 与窒息合并 AKI 的诊断效能最佳;分析原因可能是 IL-18 为前炎症细胞因子,在肾脏组织细胞发生凋亡以及肾脏功能受损前就已升高。窒息未诊断 AKI 组与窒息合并 AKI 组 6~12h 尿 TRF 开始升高,提示可能在窒息引起的 AKI 中,肾小球的膜屏障功能受损出现的时间相对较晚;此外,该时段尿  $\beta_2$ -MG 的诊断效能优于 IL-18。12~24h、24~48h 尿 TRF、 $\beta_2$ -MG 诊断效能均

优于 IL-18;原因可能是在窒息未诊断 AKI 患儿尿 IL-18 保持较高水平。同时发现,3 者联合诊断效能明显高于单一指标;12~24h 尿液指标检测结果就能将窒息未诊断 AKI 与窒息合并 AKI 患儿完全区分,明显缩短了 AKI 的诊断时间。此外,对不同 AKI 分级患儿尿 TRF、 $\beta_2$ -MG 和 IL-18 分析发现,3 项指标浓度随分级增高而增高,提示具有反映病情进展的作用。

综上所述,尿 IL-18、 $\beta_2$ -MG 和 TRF 在新生儿窒息致 AKI 早期诊断中具有一定的临床价值,0~6h 尿 IL-18 诊断效能最高,之后其诊断效率低于 TRF 和  $\beta_2$ -MG,3 者联合诊断效能优于单项指标,可明显缩短诊断时间,同时采取尿液作为检测标本可减少对患儿的伤害。但是,严重肾损伤患儿可出现持续无尿;另外由于新生儿处于特殊代谢时期,各指标的个体差异较大,对最终结果可能造成影响,在一定程度上具有局限性。

#### 4 参考文献

- [1] 徐琦新,周秦玉,邵肖梅,等.实用新生儿学[M].4版.北京:人民卫生出版社,2011:657-661.
- [2] 张利娟.新生儿窒息的原因及窒息后并发多脏器损害的临床分析[J].临床医药文献杂志(电子版),2018,5(36):78-79.DOI:10.16281/j.cnki.jocml.2018.36.040.
- [3] Zhang J, Liu JH, Qin XS. Advances in early biomarkers of diabetic nephropathy[J]. Rev Assoc Med Bras, 2018,64(1):85-92. DOI: 10.1590/1806-9282.64.01.85.
- [4] Stacey JE, Meredith K, Peta G, et al. Antenatal prevention of cerebral palsy and childhood disability: is the impossible possible?[J]. J Physiol, 2018,596(23):5593-5609. DOI:10.1113/JP275595.
- [5] Ali MA, Rehman A, Ahmed E. Association of In-hospital outcome of Acute Kidney Injury (AKI) with etiology among newborns at a tertiary care unit[J]. Pak J Med Sci, 2018, 34(1):125-129. DOI:10.12669/pjms.34.1.13955.
- [6] Ivanišević J, Kotur-Stevuljević J, Stefanović A, et al. Association of paraoxonase 1 and oxidative stress with acute kidney injury in premature asphyxiated neonates[J]. Chem Biol Interact, 2017, 272(25):47-52.DOI:10.1016/j.cbi.2017.04.014.
- [7] Alaro D, Bashir A, Musoke R, et al. Prevalence and outcomes of acute kidney injury in term neonates with perinatal asphyxia[J]. Afr Health Sci, 2014, 14(3):682-688.DOI:10.4314/ahs.v14i3.26.
- [8] Vachvanichsano P, McNeil E, Dissaneevate S, et al. Neonatal acute kidney injury in a tertiary center in a developing country[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(3): 973-977.DOI:10.1093/ndt/gfr477.
- [9] Bellomo JR, Kellum JA, Ronco C. Acute renal failure: time for consensus[J]. Intens Care Med, 2001, 27(11):1685-1688.DOI:10.1007/s00134-001-1120-6.
- [10] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Con-

- sensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group[J]. Crit Care, 2004, 8(4):R204–212. DOI:10.1186/cc2872.
- [11] 贡海蓉,曹云,徐虹. 新生儿急性肾损伤的早期诊断临床分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(2):122–126.DOI:10.19538/jek2018020610.
- [12] Domenica CM, John BP, Erhard QF, et al. Exploring the Clinical Utility of Renal Safety Biomarkers During Iron Chelation Therapy [J]. Journal of Nephrology & Kidney Diseases, 2018, 1(2):119.
- [13] Marianne KV, Linda G, Simon H, et al. Nephrotoxicity and Kidney Transport Assessment on 3D Perfused Proximal Tubules[J]. AAPS J, 2018, 20(5):90.DOI:10.1208/s12248-018-0248-z.
- [14] Bastard JP, Fellahi S, Regeniter A, et al. Aside from acute renal failure cases, are urinary markers of glomerular and tubular function useful in clinical practice?[J]. Clin Biochem, 2019, 65: 1–6.DOI:10.1016/j.clinbiochem.2019.01.006.
- [15] Smith EMD, Lewandowski LB, Jorgensen AL, et al. Growing international evidence for urinary biomarker panels identifying lupus nephritis in children—verification within the South African Paediatric Lupus Cohort[J]. Lupus, 2018, 27(14):2190–2199. DOI:10.1177/096120331880–8376.
- [16] Kevin TB, Aadil K, Dennis JD, et al. Using the newer Kidney Disease: Improving Global Outcomes criteria, beta-2-microglobulin levels associate with severity of acute kidney injury[J]. Clinical Kidney Journal, 2018, 11(6): 797–802.DOI:10.1093/ckj/sfy056.
- [17] Charles AD, Gilles K. Indeed, IL-18 is more than an inducer of IFN- $\gamma$  [J]. J Leukoc Biol, 2018, 104(2): 237–238.DOI:10.1002/JLB.CE0118–025RR.
- [18] Arpan C, Supriya B, Sujit KD, et al. Association and prognostic value of serum Cystatin C, IL-18 and Uric acid in urological patients with acute kidney injury[J]. Clinica Chimica Acta, 2018, 482(7):144–148.DOI:10.1016/j.cca.2018.04.005. Epub 2017 Jul 6.
- [19] 白香妮, 张英. 血清 Cys C, NGAL 及尿 IL-18 对 ICU 儿童急性肾损伤的早期诊断价值[J]. 现代检验医学杂志, 2017, 32(5):104–107. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.05.028.
- [20] Singh R, Dodkins J, Doyle JF, et al. Acute Kidney Injury Biomarkers: What Do They Tell Us? [J]. Contrib Nephrol, 2018, 193: 21–34.DOI:10.1159/000484960.
- [21] Wybraniec MT, Chudek J, Bożentowicz-Wikarek M, et al. Prediction of contrast-induced acute kidney injury by early post-procedural analysis of urinary biomarkers and intra-renal Doppler flow indices in patients undergoing coronary angiography[J]. J Interv Cardiol, 2017, 30(5):465–472. DOI:10.1111/joic.12404.

(收稿日期:2019-04-01)

(本文编辑:陈丹)

(上接第 1931 页)

2019, 18(1):45. DOI:10.1186/s12944-019-0992-9.

- [8] Méndez-Giménez L, Becerril S, Camões SP, et al. Role of aquaporin-7 in ghrelin- and GLP-1-induced improvement of pancreatic  $\beta$ -cell function after sleeve gastrectomy in obese rats[J]. Int J Obes, 2017, 41(9):1394–1402. DOI:10.1038/ijo.2017.135.
- [9] Kasimanickam RK, Kasimanickam VR, Arangasamy A, et al. Associations of hypoosmotic swelling test, relative sperm volume shift, aquaporin 7 mRNA abundance and bull fertility estimates[J]. Theriogenology, 2017, 89:162–168. DOI:10.1016/j.theriogenology.2016.11.011.
- [10] Ohashi T, Kato M, Yamasaki A, et al. Effects of high fructose intake on liver injury progression in high fat diet induced fatty liver disease in ovariectomized female mice[J]. Food Chem Toxicol, 2018, 118:190–197. DOI:10.1016/j.fct.2018.05.006.
- [11] Oliveira MCD, Camposshimada LB, Marçalnatali MR, et al. A Long-term Estrogen Deficiency in Ovariectomized Mice is Associated with Disturbances in Fatty Acid Oxidation and Oxidative Stress [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2018, 40(5):251–259. DOI:10.1055/s-0038-1666856.
- [12] Gupta M, Datta A, Choudhury PS, et al. Can 18F-Fluoroestradiol Positron Emission Tomography Become a New Imaging Standard in the Estrogen Receptor-positive Breast Cancer Patient: A Prospective Comparative Study with 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography?[J]. World J Nucl Med, 2017, 16(2):133–139. DOI:10.4103/1450-1147.203071.
- [13] Arnal JF, Lenfant F, Metivier R, et al. Membrane and Nuclear Estrogen Receptor Alpha Actions: From Tissue Specificity to Medical Implications[J]. Physiol Rev, 2017, 97(3): 1045–1087. DOI:10.1152/physrev.00024.2016.
- [14] Laffont S, Seillet C, Guéry JC. Estrogen Receptor-Dependent Regulation of Dendritic Cell Development and Function[J]. Front Immunol, 2017, 8:108. DOI:10.3389/fimmu.2017.00108.
- [15] Lebeck J, Søndergaard E, Nielsen S. Increased AQP7 abundance in skeletal muscle from obese men with type 2 diabetes[J]. Am J Physiol Endocrinol Metab, 2018, 315(3):E367–E373. DOI: 10.1152/ajpendo.00468.2017.
- [16] 朱晶, 舒静, 傅晓华. 水甘油通道蛋白 7 在女性绝经后肝细胞脂肪变性中的作用[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2018, 45(3):166–171. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4149.2018.03.005.
- [17] 白晓苏, 黎智森. 高表达水通道蛋白 7 的脂肪细胞的脂代谢的研究[J]. 糖尿病新世界, 2018, 21(2):25–26. DOI:10.16658/j.cnki.1672-4062.2018.02.025.
- [18] Méndez-Giménez L, Ezquerro S, Silva IVD, et al. Pancreatic Aquaporin-7: A Novel Target for Anti-diabetic Drugs?[J]. Front Chem, 2018, 6:99. DOI:10.3389/fchem.2018.00099.

(收稿日期:2019-06-03)

(本文编辑:陈丹)