

·专题·

## 脓毒症并发急性肾损伤患者血浆铁水平 与 NGAL 的相关性研究

张巍,吴颖,肖烽,党宗彦,何再明

(上海市普陀区利群医院急诊医学科,上海 200333)

**摘要:**目的 探讨脓毒症并发急性肾损伤(AKI)患者血浆铁与中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的相关性。方法 选取 2019 年 1 月-2020 年 6 月上海市普陀区利群医院急诊医学科诊治的 120 例脓毒症患者,首先根据入院时是否并发 AKI 分为入院非 AKI 组 65 例和入院 AKI 组 55 例,另将入院非 AKI 组根据患者入院 48 h 后是否并发 AKI 分为 48 h AKI 组和 48 h 非 AKI 组,比较各组血浆铁和 NGAL 水平,并采用 Spearman 相关性分析入院非 AKI 组及 48 h AKI 组入院时、入院后 48 h 血浆铁与 NGAL 水平的关系。结果 入院 AKI 组入院时 NGAL、血浆铁及入院后 48 h NGAL 高于入院非 AKI 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );48 h AKI 组与 48 h 非 AKI 组入院时、入院后 48 h 血浆铁、NGAL 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ );Spearman 相关性分析显示,入院 AKI 组在入院时及入院后 48 h 的血浆铁与血浆 NGAL 呈正相关( $r=0.535, 0.498, P<0.05$ );48 h AKI 组入院时、入院后 48 h 血浆铁与血浆 NGAL 呈正相关( $r=0.593, 0.641, P<0.05$ )。结论 脓毒症并发 AKI 患者血浆铁与 NGAL 可能存在一定相关性,血浆铁水平升高可能是脓毒症并发 AKI 的一个重要预警。

**关键词:**脓毒症;急性肾损伤;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

**中图分类号:**R692

**文献标识码:**A

**DOI:**10.3969/j.issn.1006-1959.2022.06.001

**文章编号:**1006-1959(2022)06-0001-04

### Correlation Between Plasma Iron Level and NGAL in Sepsis Patients with Acute Kidney Injury

ZHANG Wei, WU Ying, XIAO Feng, DANG Zong-yan, HE Zai-ming

(Department of Emergency Medicine, the Liqun Hospital of Shanghai City Putuo District, Shanghai 200333, China)

**Abstract:** **Objective** To investigate the correlation between plasma iron and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with sepsis complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 120 patients with sepsis diagnosed and treated in the Department of Emergency Medicine, the Liqun Hospital of Shanghai City Putuo District from January 2019 to June 2020 were selected and divided into the admission non-AKI group ( $n=65$ ) and the admission AKI group ( $n=55$ ) according to whether AKI occurred at admission. The admission non-AKI group was divided into the 48 h AKI group and the 48 h non-AKI group according to whether AKI occurred at 48 h after admission. The plasma iron and NGAL levels in each group were compared. Spearman correlation was used to analyze the relationship between plasma iron and NGAL levels at admission and 48 h after admission in non-AKI group and 48 h AKI group. **Results** The plasma iron and NGAL levels at admission and NGAL at 48 h after admission in the admission AKI group were higher than those in the non-AKI group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was significant difference in plasma iron and NGAL levels at admission and 48 h after admission between 48 h AKI group and 48 h non-AKI group ( $P<0.05$ ). Spearman correlation analysis showed that plasma iron was positively correlated with plasma NGAL at admission and 48 h after admission in the admission AKI group ( $r=0.535, 0.498, P<0.05$ ); plasma iron was positively correlated with plasma NGAL at admission and 48 h after admission in the 48 h AKI group ( $r=0.593, 0.641, P<0.05$ ). **Conclusion** There may be a certain correlation between plasma iron and NGAL in patients with sepsis complicated with AKI, and the increase of plasma iron level may be an important early warning of sepsis complicated with AKI.

**Key words:** Sepsis; Acute kidney injury; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin

脓毒症(sepsis)由细菌等病原微生物侵入机体引起的全身炎症反应综合征<sup>[1]</sup>,其被认为是导致急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)最常见的危险因素<sup>[2]</sup>。研究显示<sup>[3,4]</sup>,40%~75%的脓症患者均可并发 AKI,且脓毒症并发 AKI 患者的死亡率高达 70%。脓毒症并发 AKI 的发病机制至今仍未被完全阐明,炎症反应、氧化应激反应、微血管内皮功能障碍、肾小管上皮细胞损伤等均是脓毒症致 AKI

发病的潜在机制<sup>[5-7]</sup>。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)属于脂质运载蛋白家族,其是一种由中性粒细胞分泌的抑菌剂,通过绑定细菌的铁载体,起隔离铁、剥夺细菌铁的作用,导致细菌不能增长<sup>[8-10]</sup>。本研究主要探讨脓毒症并发 AKI 患者血浆铁与 NGAL 的相关性,现报道如下。

### 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2019 年 1 月-2020 年 6 月上海市普陀区利群医院急诊医学科诊治的 120 例脓症患者,根据 AKI 网络组织(acute kidney injury network, AKIN)诊断标准,将入院时已并发 AKI 的 55 例患者作为入院 AKI 组,未发生 AKI 的 65 例患者为入院非 AKI 组,另将入院非 AKI 组根据患者入院

基金项目:上海市普陀区卫生系统自主创新科研资助项目(编号:ptkwws201720)

作者简介:张巍(1982.3-),男,上海人,本科,主治医师,主要从事急诊医学工作

通讯作者:吴颖(1979.7-),女,上海人,硕士,副主任医师,主要从事急诊医学、医院管理工作

48 h后是否并发AKI分为48 h AKI组26例和48 h非AKI组39例。入院AKI组与非AKI组性别、年龄、感染部位比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具

有可比性,见表1。本研究经医院伦理委员会审批通过,患者知情同意并签署知情同意书。

表1 入院AKI组与非AKI组一般资料比较( $\bar{x}\pm s, n$ )

项目	入院非AKI组( $n=65$ )	入院AKI组( $n=55$ )	统计值	$P$
年龄(岁)	73.17 $\pm$ 9.18	74.22 $\pm$ 10.54	$t=1.333$	0.251
男/女	32/33	29/26	$\chi^2=0.162$	0.718
感染部位			$\chi^2=8.188$	0.085
肺部	15	19	$\chi^2=4.960$	0.066
泌尿	16	13	$\chi^2=0.131$	0.857
肠道	9	12	$\chi^2=0.813$	0.272
腹腔、胆	16	8	$\chi^2=2.722$	0.155
其他	9	2	$\chi^2=3.734$	0.107

1.2 诊断标准 符合脓毒症诊断标准;符合AKIN关于AKI的诊断标准,即肾功能在48 h内突然减退,表现为至少2次血清肌酐升高的绝对值 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$  (0.3 mg/dl)或血肌酐较基础值升高 $\geq 50\%$  (增加1.5倍);或者尿量 $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,持续6 h以上。

1.3 纳入与排除标准 纳入标准:①年龄 $>18$ 岁;②符合脓毒症及AKI诊断标准。排除标准:①终末期肾病患者;②确诊和怀疑急进型肾小球肾炎、急性肾间质肾炎、肾血管疾病以及曾经肾移植的患者。

1.4 方法 于入院时及入院后48 h,采取患者静脉血,经3000 r/min离心,移取上层血浆液2 ml贮存于EDTA防凝血小管,并保存在 $-80^\circ\text{C}$ 超低温冰箱待检,使用免疫增强比浊法检测血浆NGAL,使用比色法检测血浆铁。

1.5 统计学方法 使用SPSS 23.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用Wilcoxon秩和检

验。计数资料以( $n$ )表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验;采用Spearman相关性分析血浆铁水平与NGAL的关系。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 入院AKI组与非AKI组血浆铁、NGAL水平比较 两组入院后48 h血浆铁比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而入院AKI组入院时NGAL、血浆铁及入院后48 h NGAL高于入院非AKI组,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表2。

2.2 入院48 h AKI组与48 h非AKI组血浆铁、NGAL水平比较 48 h AKI组与48 h非AKI组入院时、入院后48 h血浆铁、NGAL水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),见表3。

2.3 脓毒症并发AKI患者血浆铁水平与血浆NGAL的关系 Spearman相关性分析显示,入院AKI组入院时、入院后48 h血浆铁与血浆NGAL呈正相关( $r=0.535, 0.498, P<0.05$ ),见图1、图2;48 h AKI组入院时、入院后48 h血浆铁与血浆NGAL呈正相关( $r=0.593, 0.641, P<0.05$ )。

表2 入院AKI组与非AKI组血浆铁、NGAL比较 $[M(P_{25}, P_{75})]$

项目	时间	入院非AKI组( $n=65$ )	入院AKI组( $n=55$ )	$Z$	$P$
NGAL( $\mu\text{g/L}$ )	入院时	247.52(202.00, 300.00)	273.59(218.00, 329.00)	-1.495	0.035
	入院后48 h	243.25(212.00, 292.50)	278.69(242.00, 323.00)	-3.054	0.002
血浆铁( $\mu\text{mol/L}$ )	入院时	27.17(17.00, 35.00)	32.27(21.00, 40.00)	-1.151	0.032
	入院后48 h	27.88(16.50, 36.50)	31.51(23.00, 39.50)	-0.766	0.444

表3 入院48 h AKI组与48 h非AKI组血浆铁、NGAL水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

项目	时间	48 h非AKI组( $n=39$ )	48 h AKI组( $n=26$ )	$t$	$P$
NGAL( $\mu\text{g/L}$ )	入院时	218.97 $\pm$ 31.34	290.35 $\pm$ 51.49	15.930	0.000
	入院后48 h	213.90 $\pm$ 35.64	287.27 $\pm$ 54.36	14.971	0.000
血浆铁( $\mu\text{mol/L}$ )	入院时	17.38 $\pm$ 4.69	41.84 $\pm$ 9.81	30.753	0.000
	入院后48 h	17.77 $\pm$ 4.18	43.04 $\pm$ 12.08	32.386	0.000

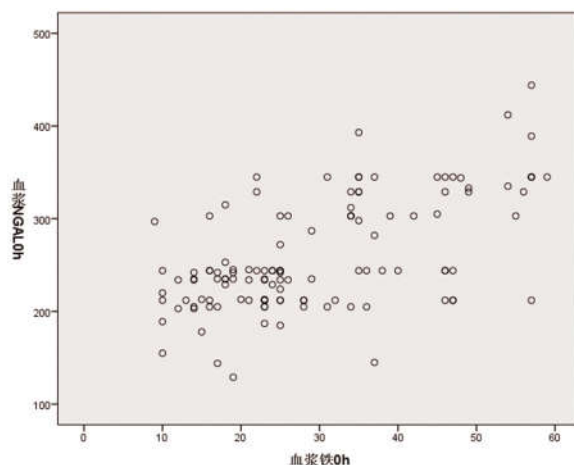


图 1 入院 AKI 组入院时血浆铁与 NGAL 的关系

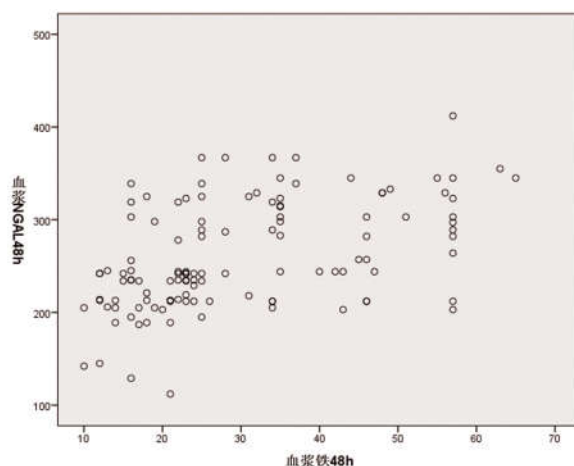


图 2 入院 AKI 组入院后 48 h 血浆铁与 NGAL 的关系

### 3 讨论

NGAL 是一种分子量为 25 KDa 的糖蛋白<sup>[11]</sup>,属于脂质运载蛋白家族。NGAL 合成于粒单系早期髓细胞阶段,在人体的正常生理状态下,其除了在中性粒细胞表达外,还在骨髓、子宫、前列腺、涎腺、胃、结肠、气管、肺、肝、肾等组织中以极低水平表达<sup>[12]</sup>;在病理状态,如炎症、感染、中毒、缺血、肿瘤时,其表达大幅增加<sup>[13]</sup>。现已发现 NGAL 存在 3 种结构形式,即单倍体、二倍体和三倍体。单倍体和部分二倍体的 NGAL 是肾脏管状细胞分泌的主要形式,三倍体来自于中性粒细胞<sup>[11]</sup>。NGAL 具有参与机体免疫应答、促进细胞生长、前列腺素合成等功能,在肾脏发育中可促进细胞修复。脓毒症是宿主对感染反应失调引起的危及生命的器官功能障碍,其病情特点不仅存在感染,往往还并发各种器官功能障碍。本研究结果显示,入院 AKI 组入院时、入院后 48 h NGAL 高于入院非 AKI 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );48 h AKI 组与 48 h 非 AKI 组入院时、入院后 48 h NGAL 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示与脓毒症非 AKI 患者相比,脓毒症并发 AKI 患者 NGAL 水平更高,这与 Imoto Y 等<sup>[13]</sup>研究结果相似,考虑原因

可能是由于脓毒症并发 AKI 患者血浆 NGAL 水平不仅与细菌感染有关,还与感染导致的器官功能障碍有关,即脓毒症病情越重,NGAL 水平也就越高<sup>[14]</sup>。

铁作为人体中最重要的元素之一,在许多关键细胞功能中起着重要作用,如缺氧、线粒体功能、红细胞生成、细胞周期进程、DNA 合成和修复以及炎症调节<sup>[15]</sup>。游离铁的催化作用已经在血红蛋白尿、缺血/再灌注损伤、横纹肌溶解、氨基糖苷类药物和顺铂等诱导的 AKI 动物模型研究中被证实。在动物模型中,铁螯合剂对 AKI 发挥保护作用,是铁介导 AKI 的直接证据<sup>[14]</sup>。有研究显示<sup>[9]</sup>,铁对脓毒症患者机体细胞内和细胞外微生物均有一定作用,其可通过氧化还原循环和诱导氧化自由基对细胞造成伤害。过量的铁可进一步促进炎症和细胞的凋亡,对肾脏等组织有害<sup>[11]</sup>。本研究结果发现,两组入院后 48 h 血浆铁比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );而入院 AKI 组入院时血浆铁水平高于入院非 AKI 组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );48 h AKI 组与 48 h 非 AKI 组入院时、入院后 48 h 血浆铁水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),提示与脓毒症性非 AKI 相比,脓毒症并发 AKI 患者的血浆铁水平升高,尤其入院后新增

脓毒症并发 AKI 患者的血浆铁水平相对更高。

细菌的生长需要铁,NGAL 通过与铁绑定而耗尽铁,可导致细菌无法繁殖。研究表明<sup>[14]</sup>,NGAL 基因缺陷的小鼠,其由于体内中性粒细胞吞噬功能减弱,无法起到杀灭细菌作用,同时由于中性粒细胞趋化和附着能力的下降,从而导致中性粒细胞无法聚集到炎症区域发挥功能。因此,NGAL 的抗菌作用不仅通过清除细菌铁,还包括对中性粒细胞功能的调节<sup>[15]</sup>。本研究 Spearman 相关性分析显示,入院 AKI 组入院时、入院后 48 h 血浆铁与血浆 NGAL 呈正相关( $r=0.535, 0.498, P<0.05$ ),提示脓毒症患者的血浆铁与 NGAL 可能存在一定的相关性;48 h AKI 组入院时、入院后 48 h 血浆铁与血浆 NGAL 呈正相关( $r=0.593, 0.641, P<0.05$ ),提示脓毒症并发 AKI 患者血浆铁与血浆 NGAL 相关性更高,这可能与血浆 NGAL 不仅是细菌感染先天免疫的重要组成部分,还是一种铁螯合剂有关<sup>[16]</sup>。血浆 NGAL 通过捕获铁,使微生物缺铁,是机体对抗感染的一种前哨策略<sup>[8]</sup>。研究显示<sup>[17,18]</sup>,心脏手术术后患者尿液中的铁随 NGAL 水平升高或降低,可预示早期 AKI 的发生。既往研究也表明<sup>[19,20]</sup>,铁螯合剂具有对肾脏功能的保护作用。

综上所述,脓毒症并发 AKI 患者血浆铁与 NGAL 存在一定相关性。但由于本研究系单中心观察性研究,试验中纳入病例数相对少、观察时间短、脓症患者病情复杂等原因,研究结果并不能明确血浆铁是导致血浆 NGAL 升高的直接因素。因此,在未来研究中应开展多中心联合的大样本研究,以便获得更加可靠的研究数据。

#### 参考文献:

- [1] 吴大勇,王少军,周家吾.老年脓毒症休克患者血乳酸、红细胞分布宽度水平与临床预后的关系[J].检验医学,2021,36(9): 929-931.
- [2] Antequera A, Lopez-Alcalde J, Stallings E, et al. Sex as a prognostic factor for mortality in critically ill adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. BMJ Open, 2021, 11 (9): e048982.
- [3] 张盛,唐吉斌,鲁厚清,等.脓症患者外周血 CD14<sup>+</sup>单核细胞 HLA-DR、CD86 和 T 淋巴细胞亚群表达水平的变化及其协同表达研究 [J]. 国际检验医学杂志,2021,42 (18):2219-2221,2227.
- [4] Zhao Y, Feng X, Li B, et al. Dexmedetomidine Protects Against Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury by Enhancing Autophagy Through Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway [J]. Front Pharmacol, 2020(11):128.
- [5] 曾小娜,尹连红,许丽娜.脓毒症急性肾损伤发病机制[J]. 生理科学进展,2020,51(2):122-127.
- [6] Vanmassenhove J, Glorieux G, Lameire N, et al. Influence of severity of illness on neutrophil gelatinase-associated lipocalin

performance as a marker of acute kidney injury: a prospective cohort study of patients with sepsis [J]. BMC Nephrol, 2015(16): 18.

- [7] Dai X, Zeng Z, Fu C, et al. Diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin, cystatin C, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in critically ill patients with sepsis-associated acute kidney injury [J]. Crit Care, 2015, 19 (1):223.
- [8] Tang X, Xu Y, Dai X, et al. The Long-term Effect of Dobutamine on Intrinsic Myocardial Function and Myocardial Injury in Septic Rats with Myocardial Dysfunction [J]. Shock, 2021, 56(4): 582-592.
- [9] Leditzke K, Wagner MEH, Neunaber C, et al. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin Predicts Post-traumatic Acute Kidney Injury in Severely Injured Patients [J]. In Vivo, 2021, 35(5): 2755-2762.
- [10] Ponnappan KT, Parveez MQ, Pandey CK, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and Interleukin-18 as predictors of acute kidney injury in renal transplant recipients: A pilot study [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2021, 32(2):355-363.
- [11] Tuan PNH, Quyen DBQ, Van Khoa H, et al. Serum and Urine Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin Levels Measured at Admission Predict Progression to Chronic Kidney Disease in Sepsis-Associated Acute Kidney Injury Patients [J]. Dis Markers, 2020(2020):8883404.
- [12] 张晓蕾,李莉,彭倩宜,等.感染性休克患者舌下微循环障碍分型及与预后的研究初探[J].中华内科杂志,2021,60(10):898-903.
- [13] Imoto Y, Wakasaki A, Izumida K, et al. Analysis of the diagnostic capabilities of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and serum procalcitonin for acute kidney injury at the early stage of critical care intensive care unit admission [J]. J Clin Lab Anal, 2021, 35(7):e23852.
- [14] 刘博通,李泉,韩晶岩.微血管屏障损伤引起的微血管渗漏及中医固摄理论和方药的机理[J].中国病理生理杂志,2021,37 (9):1679-1692.
- [15] 陈超逸. NGAL 与 AKI 的临床相关性分析以及基于代谢组学寻找 AKI 的潜在生物标志物[D]. 合肥:安徽医科大学,2021.
- [16] 谢正应,周新华,王娟.血清解偶联蛋白 2 在脓毒症及脓毒性休克中的表达及其临床意义[J].中国急救医学,2021,41(9): 803-807.
- [17] 赵雪,周坤鹏,李鹏飞,等.早期平均血小板体积变化对脓毒症休克患者预后的预测价值 [J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(5):326-331.
- [18] 赵云峰,顾维立.血清 miR-133a 在脓毒症心肌损伤患者诊断及预后评估中的临床价值[J].广东医学,2020,41(23):2446-2450.
- [19] 晋正敏,朱琴,龙云霞.严重脓毒症/脓毒症休克患者预后的高危因素[J].中华肺部疾病杂志(电子版),2020,13(5):607-611.
- [20] 刘爱明,杜禹,葛梓,等.早期集束化干预策略对急诊隐匿性/显性脓毒性休克患者临床预后的影响[J].中华危重病急救医学,2020,32(10):1183-1188.

收稿日期:2021-10-09;修回日期:2021-11-09

编辑/杜帆