

血清 LCN2、UMOD 及尿 IL-18 联合检测在重症急性胰腺炎 并发急性肾损伤中的早期预测价值

郭馨巍, 高明, 李贺, 程俊, 汪海平, 孙远松, 宋凯, 姜大同

(安徽医科大学第二附属医院急诊外科, 安徽 合肥 230601)

摘要:目的 探究血清脂质运载蛋白 2(LCN2)、尿调节素(UMOD)、尿白细胞介素-18(IL-18)联合检测对重症急性胰腺炎(SAP)并发急性肾损伤(AKI)的早期预测价值。方法 回顾性收集 2018 年 1 月-2021 年 9 月入住安徽医科大学第二附属医院的 102 例 SAP 患者资料,于入院后 7 d 内根据有无并发 AKI 分为无 AKI 组(SAP 组,64 例)、并发 AKI 组(SAP&AKI 组,38 例),其中 SAP&AKI 组根据肾损伤严重程度分为 I 组 17 例、II 组 13 例、III 组 8 例。比较四组血清 LCN2、UMOD、尿 IL-18 水平,对各指标进行 ROC 曲线及相关性分析,并以此评判其联合检测对 SAP 并发 AKI 的早期预测价值。结果 SAP&AKI 各亚组血清 LCN2、尿 IL-18 水平高于 SAP 组,且随着 AKI 严重程度的增加而升高($P<0.05$);SAP&AKI 各亚组血清 UMOD 水平低于 SAP 组,且随着 AKI 严重程度的增加而降低($P<0.05$);ROC 曲线分析显示,应用平行试验对三者进行联合检测可见 SAP&AKI I 组、SAP&AKI II、SAP&AKI III 的预测灵敏度上升至 0.998、0.997、0.998,而应用系列试验对三者进行联合检测可见 SAP&AKI I 组、SAP&AKI II、SAP&AKI III 的预测特异度上升至 0.987、0.994、0.996;相关性分析显示,LCN2、IL-18 与尿量呈负相关($r=-0.524$ 、 -0.637 , $P<0.05$)、UMOD 与尿量呈正相关($r=0.596$, $P<0.05$);LCN2、IL-18 与肌酐呈正相关($r=0.617$ 、 0.553 , $P<0.05$)、UMOD 与肌酐呈负相关($r=-0.541$, $P<0.05$)。结论 血清 LCN2、UMOD、尿 IL-18 检测对 SAP 并发 AKI 具有预测价值,并且三者联合检测能够提高预测效能。

关键词:重症急性胰腺炎;急性肾损伤;血清脂质运载蛋白 2;尿调节素;尿白细胞介素-18

中图分类号:R576

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.02.017

文章编号:1006-1959(2023)02-0085-07

The Value of Combined Detection of Serum LCN2, UMOD and Urine IL-18 in the Early Prediction of Severe Acute Pancreatitis with Acute Kidney Injury

GUO Xin-wei, GAO Ming, LI He, CHENG Jun, WANG Hai-ping, SUN Yuan-song, SONG Kai, JIANG Da-tong

(Department of Emergency Surgery, the Second Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230601, Anhui, China)

Abstract: **Objective** To explore the early predictive value of combined detection of serum lipid carrier protein 2 (LCN2), uromodulin (UMOD) and urine interleukin-18 (IL-18) in severe acute pancreatitis (SAP) complicated with acute kidney injury (AKI). **Methods** The data of 102 SAP patients admitted to the Second Hospital of Anhui Medical University from January 2018 to September 2021 were retrospectively collected. Within 7 days after admission, they were divided into non-AKI group (SAP group, 64 cases) and concurrent AKI group (SAP&AKI group, 38 cases) according to the presence or absence of concurrent AKI. The SAP&AKI group was divided into I group (17 cases), II group (13 cases) and III group (8 cases) according to the severity of renal injury. The levels of serum LCN2, UMOD and urinary IL-18 were compared among the four groups. The ROC curve and correlation analysis of each index were performed to evaluate the early predictive value of combined detection for SAP complicated with AKI. **Results** The levels of serum LCN2 and urinary IL-18 in SAP&AKI subgroups were higher than those in SAP group, and increased with the severity of AKI ($P<0.05$). The serum UMOD level in SAP&AKI subgroups was lower than that in SAP group, and decreased with the increase of AKI severity ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the predictive sensitivity of SAP&AKI I group, SAP&AKI II group and SAP&AKI III group increased to 0.998, 0.997 and 0.998 by parallel test, while the predictive specificity of SAP&AKI I group, SAP&AKI II group and SAP&AKI III group increased to 0.987, 0.994 and 0.996 by series test. Correlation analysis showed that LCN2 and IL-18 were negatively correlated with urine volume ($r=-0.524$, -0.637 , $P<0.05$), and UMOD was positively correlated with urine volume ($r=0.596$, $P<0.05$); LCN2 and IL-18 were positively correlated with creatinine ($r=0.617$, 0.553 , $P<0.05$), and UMOD was negatively correlated with creatinine ($r=-0.541$, $P<0.05$). **Conclusion** The detection of serum LCN2, UMOD, and urine IL-18 has predictive value for severe acute pancreatitis complicated by acute kidney injury, and the joint detection of the three can improve the predictive efficiency.

Key words: Severe acute pancreatitis; Acute kidney injury; Serum lipocalin 2; Uromodulin; Urinary interleukin-18

基金项目:安徽医科大学校科学研究基金资助项目(编号:2020xkj192)

作者简介:郭馨巍(1996.2-),男,安徽霍邱县人,硕士研究生,住院医师,主要从事急诊外科方面的研究

通讯作者:高明(1979.11-),男,山东庆云县人,博士,主任医师,主要从事急诊外科方面的研究

急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)作为临床上常见腹部急症的一种^[1],其病情往往急剧发展,且发病率逐年升高,大约20%的患者会持续进展为重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis, SAP)^[2]。SAP最显著特征是远端器官功能障碍,特别是肺和肾的急性损伤是导致患者死亡率增高的最主要因素^[3]。急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)作为AP中一种常见的并发症,特别是在SAP患者中的发生率会显著升高,而SAP是否并发AKI直接影响患者的病情严重程度、住院时间和死亡率等^[4]。因此,早发现、早诊断SAP并发AKI患者尤为关键,其对于早期进行有效的干预、对疾病发展的调控以及死亡率的降低都具有重要意义。已有研究发现^[5,6],在受到组织缺血、炎症反应、感染等刺激时,细胞中血清脂质运载蛋白2(LCN2)的表达会显著升高。血清尿调节素(UMOD)亦可用以早期肾功能损伤的预测,并且相较于其他实验室指标,UMOD的临床价值更高^[7]。尿白介素18(IL-18)可介导多种类型AKI的炎症反

应,在早期肾损伤阶段即可出现异常表达^[8]。本研究旨在通过对血清LCN2、UMOD及尿IL-18水平的动态监测,探讨其对SAP并发AKI的临床意义和早期预测价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月-2021年9月安徽医科大学第二附属医院收治的102例SAP患者相关临床资料,其中男63例,女39例。根据2021年KDIGO指南^[9]对于AKI的定义标准,分为SAP组和SAP&AKI组,其中SAP组64例,SAP&AKI组38例,而SAP&AKI组依照KDIGO指南中AKI的临床分期进一步细分为I组17例、II组13例、III组8例。各组年龄、性别、BMI、病因、血清脂肪酶、血清淀粉酶水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。本研究经安徽医科大学第二附属医院伦理委员会准许,在征求受试者意愿后签署知情同意书。

表1 各组临床资料比较 $[\bar{x}\pm s, n(\%)]$

项目	SAP组($n=64$)	SAP&AKI I组($n=17$)	SAP&AKI II组($n=13$)	SAP&AKI III组($n=8$)	统计值	P
年龄(岁)	48.48 \pm 15.89	46.24 \pm 14.08	56.31 \pm 19.01	61.88 \pm 16.68	$F=2.617$	>0.05
性别					$\chi^2=2.363$	>0.05
男	37(57.81)	13(76.47)	9(69.23)	5(62.50)		
女	27(42.19)	4(23.53)	4(30.77)	3(37.50)		
BMI(kg/m^2)	25.49 \pm 3.53	26.46 \pm 4.47	27.22 \pm 2.75	25.09 \pm 2.46	$F=1.156$	>0.05
病因					$\chi^2=5.869$	>0.05
胆源性	25(39.06)	5(29.41)	6(46.15)	5(62.50)		
高脂性	30(46.88)	9(52.94)	3(23.08)	2(25.00)		
其他	9(14.06)	3(17.65)	4(30.77)	1(12.50)		
AMY(U/L)	1285.74 \pm 224.12	1419.79 \pm 195.53	1247.68 \pm 259.33	1424.35 \pm 335.92	$F=2.407$	>0.05
LPS(U/L)	829.30 \pm 133.93	878.47 \pm 143.18	852.69 \pm 157.29	855.50 \pm 107.45	$F=0.638$	>0.05

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:①符合AP临床诊断标准;②年龄 ≥ 18 周岁且具有自主行为能力;③临床病例资料完整;④入院前发病时间48 h以内,未经外院治疗且入院时未并发AKI。排除标准:①患有慢性胰腺炎或者慢性胰腺炎急性发作者;②外伤所致胰腺炎发作的患者;③合并严重呼吸或循环系统疾病、近期患有急慢性感染或既往有恶性肿瘤的患者;④需持久服用激素类药物及免疫抑制剂的患者;⑤既往有慢性肾脏病、肾损伤或肾动脉狭窄者;⑥妊娠期或哺乳期妇女。

1.3 方法 所有患者入院后均予以常规治疗,包括禁

食、补液、抑酸、抑酶、维持内环境稳态、营养支持等,出现呼吸循环衰竭或者器官功能持续衰竭者转入ICU以加强监护治疗。在入院后第1、4、7天凌晨空腹收集外周静脉血和尿液各3 ml,所有标本室温静置20 min,以4000 r/min离心10 min,于-80℃冷藏储存,收集离心管中的上清液并行统一检测。采用酶联免疫吸附试验法(ELISA法)检测血清LCN2、UMOD及尿IL-18浓度,从厦门慧嘉生物科技有限公司采购ELISA试剂盒,并严格根据试剂盒说明书的标准施行所有步骤。

1.4 统计学方法 采用SPSS 23.0统计学软件进行数

据分析,计量资料采用($\bar{x}\pm s$)表示、计数资料采用[n(%)]表示,多组间计量资料比较使用单因素ANOVA分析,多组间计数资料比较使用 χ^2 检验;使用 Pearson 相关分析各指标间的关系;使用 ROC 曲线分析各项指标的预测价值,并确定最佳界限值。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 LCN2、UMOD、尿 IL-18 水平比较 入

院后,SAP 组、SAP&AKI 各亚组的血清 LCN2、尿 IL-18 检测值均逐渐上升,于入院后第 7 天达到最高。SAP&AKI 各亚组血清 LCN2、尿 IL-18 水平高于 SAP 组,且随着 AKI 严重程度的增加而升高 ($P<0.05$);SAP&AKI 各亚组血清 UMOD 水平低于 SAP 组,且随着 AKI 严重程度的增加而降低($P<0.05$),见表 2。

表 2 各组入院后第 1、4、7 天血清 LCN2、UMOD、尿 IL-18 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项目	时间	SAP 组($n=64$)	SAP&AKI I 组($n=17$)	SAP&AKI II 组($n=13$)	SAP&AKI III 组($n=8$)	F	P
LCN2($\mu\text{g/L}$)	入院后第 1 天	122.34 \pm 13.48	128.91 \pm 6.21	131.05 \pm 3.42	142.91 \pm 4.75	9.561	<0.05
	入院后第 4 天	151.66 \pm 22.44	156.33 \pm 18.84	175.90 \pm 22.49	187.92 \pm 27.51	9.338	<0.05
	入院后第 7 天	170.87 \pm 18.16	172.61 \pm 19.78	194.76 \pm 25.49	210.15 \pm 27.81	12.979	<0.05
UMOD(mg/ml)	入院后第 1 天	90.23 \pm 11.96	37.62 \pm 9.76	23.02 \pm 7.23	13.01 \pm 5.35	26.632	<0.05
	入院后第 4 天	80.97 \pm 12.33	34.42 \pm 8.12	19.81 \pm 5.89	15.72 \pm 6.82	18.090	<0.05
	入院后第 7 天	47.50 \pm 18.13	23.42 \pm 7.66	18.08 \pm 4.82	17.31 \pm 3.25	7.786	<0.05
IL-18(ng/L)	入院后第 1 天	52.20 \pm 22.00	67.60 \pm 20.40	88.50 \pm 25.90	96.80 \pm 8.60	18.128	<0.05
	入院后第 4 天	81.50 \pm 18.30	89.80 \pm 23.70	108.50 \pm 21.70	110.20 \pm 18.70	9.788	<0.05
	入院后第 7 天	95.40 \pm 19.40	108.30 \pm 19.70	129.70 \pm 19.60	151.90 \pm 28.20	25.672	<0.05

2.2 ROC 曲线分析 考虑到患者入院后治疗过程中不同个体之间的疗效差异,故选取影响因素较小的入院后第 1 天的血清 LCN2、UMOD 及尿 IL-18 检测值行 ROC 曲线分析。

2.2.1 SAP&AKI I 组的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,LCN2、UMOD、IL-18 最佳界限值分别为 125.98 $\mu\text{g/L}$ 、49.31 mg/ml 、60.0 ng/L ; 以 $\text{LCN2} \geq 125.98 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{UMOD} \leq 49.31 \text{mg/ml}$ 、 $\text{IL-18} \geq 60.0 \text{ng/L}$ 为界限值,应用平行试验对三者进行联合检测时的灵敏度高于各指标单独检测,而特异度较低;应用系列试验对三者进行联合检测时的灵敏度低于各指标单独检测,而特异度较高,见表 3、图 1。

表 3 LCN2、UMOD、IL-18 对 SAP&AKI I 组预测价值的 ROC 曲线分析

指标	灵敏度	特异度	AUC
LCN2($\mu\text{g/L}$)	0.842	0.781	0.736
UMOD(mg/ml)	0.921	0.820	0.912
IL-18(ng/L)	0.816	0.672	0.808
LCN2+UMOD+IL-18(平行)	0.998	0.516	/
LCN2+UMOD+IL-18(系列)	0.684	0.987	/

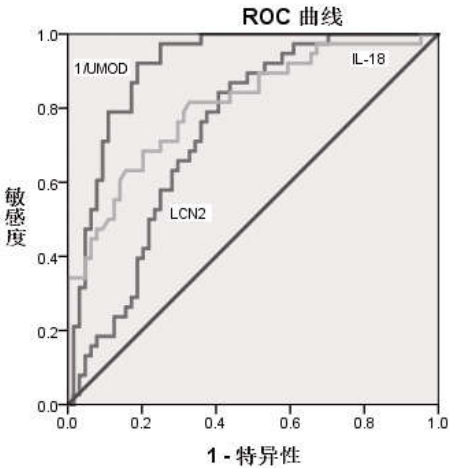


图 1 LCN2、UMOD、IL-18 早期预测 SAP&AKI I 组的 ROC 曲线图

2.2.2 SAP&AKI II 组的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,LCN2、UMOD、IL-18 最佳界限值分别为 129.07 $\mu\text{g/L}$ 、19.06 mg/ml 、79.5 ng/L ; 以 $\text{LCN2} \geq 129.07 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{UMOD} \leq 19.06 \text{mg/ml}$ 、 $\text{IL-18} \geq 79.5 \text{ng/L}$ 为界限值,应用平行试验对三者进行联合检测时的灵敏度高于各指标单独检测,而特异度较低;应用系列试验对三者进行联合检测时的灵敏度低于各指标单独检测,而特异度较高,见表 4、图 2。

2.2.3 SAP&AKIⅢ组的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示,LCN2、UMOD、IL-18 最佳界限值分别为 137.62 $\mu\text{g/L}$ 、10.92 mg/ml 、81.8 ng/L ; 以 $\text{LCN2} \geq 137.62 \mu\text{g/L}$ 、 $\text{UMOD} \leq 10.92 \text{mg/ml}$ 、 $\text{IL-18} \geq 81.8 \text{ng/L}$ 为界限值,应用平行试验对三者进行联合检测时的灵敏度高于各指标单独检测,而特异度较低;应用系列试验对三者进行联合检测时的灵敏度低于各指标单独检测,而特异度较高,见表 5、图 3。

表 4 LCN2、UMOD、IL-18 对 SAP&AKIⅡ 组预测价值的 ROC 曲线分析

指标	灵敏度	特异度	AUC
LCN2($\mu\text{g/L}$)	0.810	0.778	0.790
UMOD(mg/ml)	0.905	0.802	0.898
IL-18(ng/L)	0.857	0.840	0.878
LCN2+UMOD+IL-18(平行)	0.997	0.625	/
LCN2+UMOD+IL-18(系列)	0.713	0.994	/

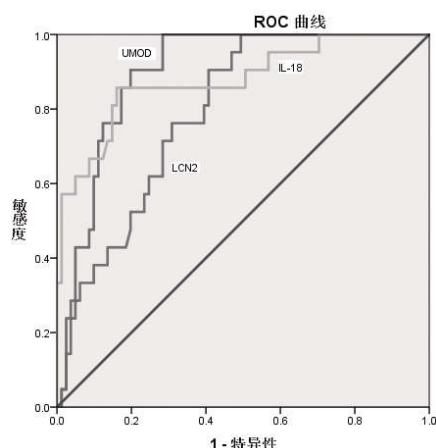


图 2 LCN2、UMOD、IL-18 早期预测 SAP&AKIⅡ 组的 ROC 曲线图

2.3 相关性分析

2.3.1 三项指标与尿量的相关性分析 所有患者均于入院后第 1 天进行 24 h 尿量统计,将四组患者各指标水平与尿量做 Pearson 检验并制作散点图,结果显示 LCN2、IL-18 检测值与尿量值均呈负相关 ($r=-0.524$ 、 -0.637 , $P<0.05$),UMOD 检测值与尿量呈正相关 ($r=0.596$, $P<0.05$),见图 4。

表 5 LCN2、UMOD、IL-18 对 SAP&AKIⅢ 预测价值的 ROC 曲线分析

指标	灵敏度	特异度	AUC
LCN2($\mu\text{g/L}$)	0.875	0.915	0.963
UMOD(mg/ml)	0.875	0.819	0.859
IL-18(ng/L)	0.875	0.777	0.916
LCN2+UMOD+IL-18(平行)	0.998	0.552	/
LCN2+UMOD+IL-18(系列)	0.754	0.996	/

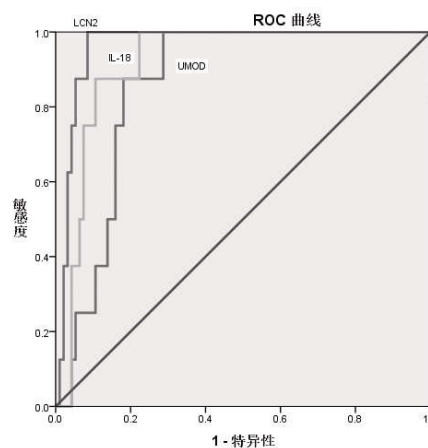


图 3 LCN2、UMOD、IL-18 早期预测 AKIⅢ 的 ROC 曲线

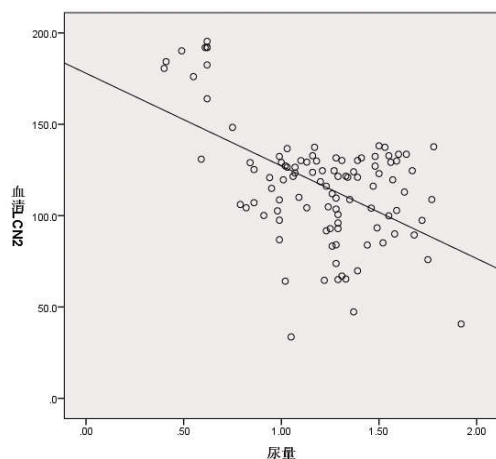
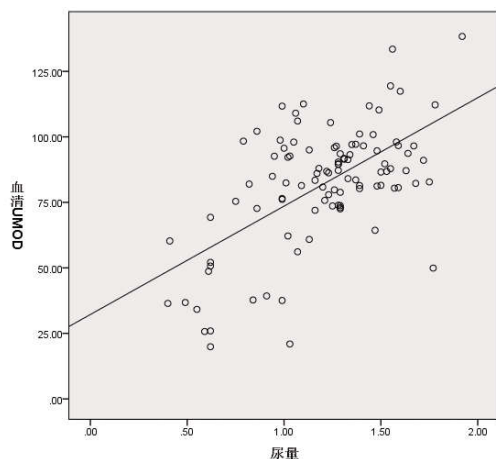


图 4 LCN2(A)、UMOD(B)、IL-18(C)与尿量的相关性

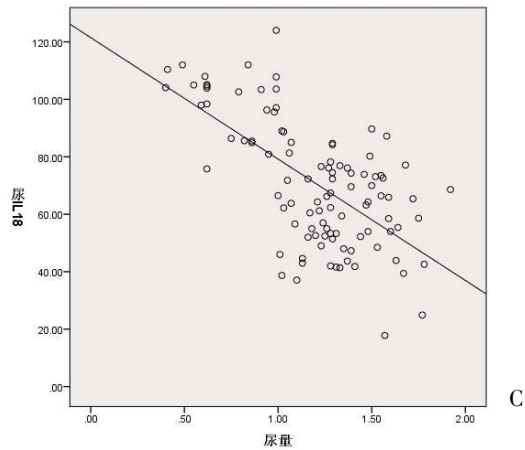


图 4 LCN2(A)、UMOD(B)、IL-18(C)与尿量的相关性(续)

2.3.2 三项指标与肌酐的相关性分析 将 4 组患者各指标水平与入院后第 1 天用于诊断 AKI 时的血肌酐水平做 Pearson 检验并制作散点图，结果显示 LCN2、IL-18 检测值与肌酐值均呈正相关($r=0.617$ 、 0.553 , $P<0.05$), UMOD 检测值与尿量呈负相关($r=-0.541$, $P<0.05$), 见图 5。

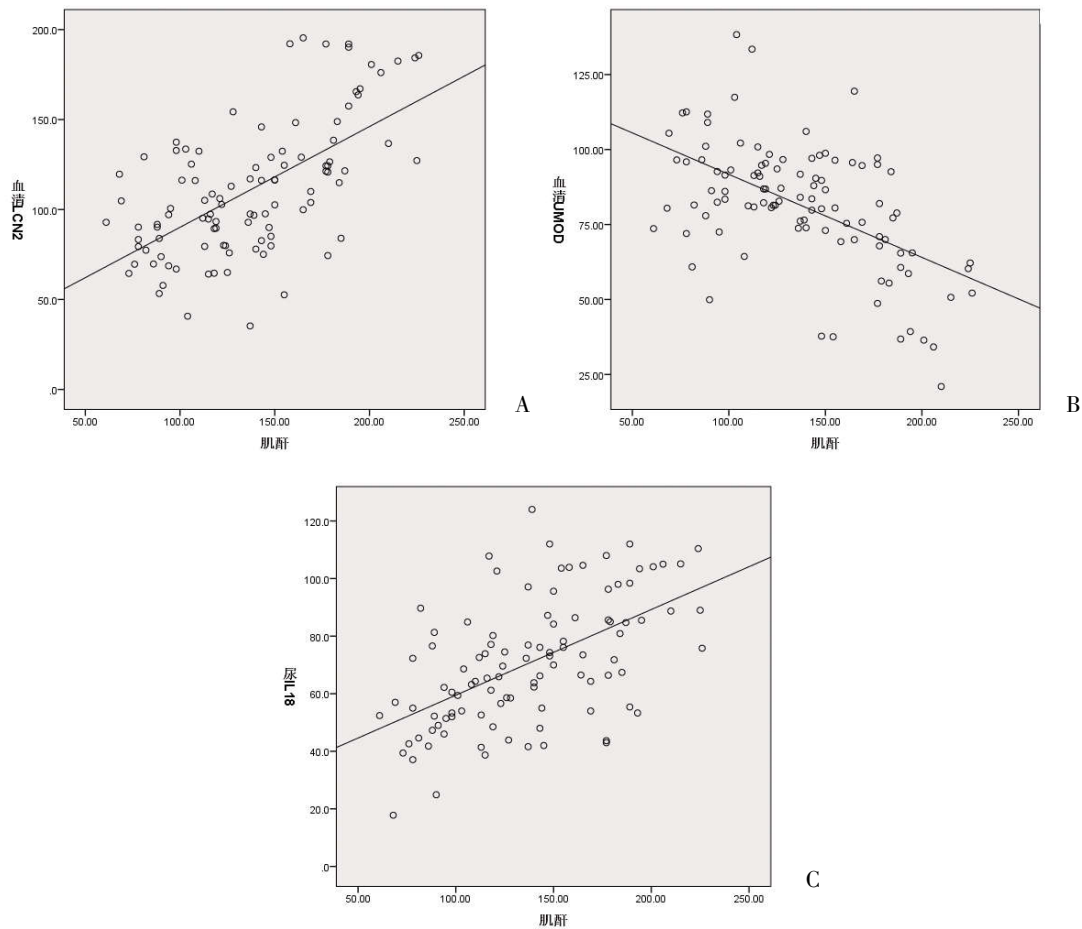


图 5 LCN2(A)、UMOD(B)、IL-18(C)与肌酐的相关性

3 讨论

SAP 作为急性胰腺炎中最严重的类型,其起病迅猛、发展飞速、并发症多、病死率高,最突出的表现即是合并脏器功能障碍,而肾脏作为最易受累的胰外器官之一,仅次于肺脏^[3]。一旦并发 AKI,患者的死亡率则会显著提升,尤其是需要肾脏替代治疗的患者,死亡率超过 75%^[10]。当前,关于 SAP 并发 AKI 的详细发病机理尚不明晰。有研究发现^[11],AP 病情进展的过程中,随着白细胞活化的过度启动,会诱发机体的炎症产生放大效应,致使多种前炎症细胞因子被不断释放造成肾损伤,进而加快了 AKI 发生、发展的进程。虽然 SAP 并发肾损伤的病死率极高,但临床实践表明 AKI 是可防可控的,对其早期发现识别并进行积极有效的防御举措对于 SAP 患者远期预后的好转具有重要临床意义。

目前,临床上对于肾功能的评估多依据血肌酐、24 h 尿量、尿素氮等指标,但在疾病的早期阶段,这些指标常常难以表现出显著的变化,无法对临床的早期预警和治疗提供有效的帮助。此外,肾外因素对于上述指标的影响亦十分明显,如血肌酐易受个体膳食营养水平、肌肉的新陈代谢、摄取蛋白等因素影响,尿素氮易受睡眠、饮食、急性体液丢失、病毒性肝炎持续进展等的影响,24 h 尿量易受血糖、血压、体温中枢紊乱等因素影响^[12]。因此,探寻特异度较高的指标作为早期识别和诊断 SAP 并发 AKI 的生物学标志物具有重要临床意义。

LCN2 是一种可在多种细胞中表达的蛋白分子,其可以发挥启动因子作用以介导感染、免疫、糖代谢、肾损伤、癌症等疾病的发生发展^[13],其主要是通过激发炎症细胞因子活性继而产生相应的炎症介质来行使功能。研究发现^[14],当肾小管上皮细胞遭受损伤时,LCN2 的表达会随之升高,因而 LCN2 又被称为肾脏的“肌钙蛋白”。Roudkenar MH 等^[15]研究发现,LCN2 是一种针对急性缺血性肾损伤的细胞保护因子,随着急性肾损伤大鼠模型病情的改善,可以观察到间充质干细胞中 LCN2 水平也随之上调。另外有研究显示^[16],LCN2 基因的失活可降低应激诱导的蛋白尿小鼠的细胞凋亡、肾小管间质病变和死亡率。本研究结果发现,入院后,SAP 组、SAP&AKI 各亚组的血清 LCN2 均逐渐上升,于入院后第 7 天达到最高,且 SAP&AKI 各亚组血清 LCN2 水平高于 SAP 组,且随着 AKI 严重程度的增加而升高 ($P<0.05$);另外,相关性分析发现,LCN2 与肌酐呈正相

关,与尿量呈负相关($P<0.05$),证实 LCN2 水平与肾损伤的严重程度密切相关,在预测 SAP 并发 AKI 及病情严重程度评估方面均有较高的临床价值。

UMOD 是一类分子量约为 95 kDa,并高表达于尿液中的糖蛋白,其具有抗炎作用,与肾囊肿、肾髓质囊性疾病和青少年高尿酸血症等疾病的发生存在密切联系^[17]。UMOD 可以结合多种免疫调节蛋白,包括 IgG99、重组 IL-1 和 TNF,UMOD 的免疫调节特性及其与 IL-1 和 TNF 的结合是由 n-连接的碳水化合物序列介导的,当肾小管受到损伤时,UMOD 定向积累到基底外侧膜并参与肾小管段间的交流,对急性缺血性肾小管损伤具有积极保护作用^[18]。Maydan O 等^[19]研究发现,血清 UMOD 水平与 CysC、Scr、BUN 水平呈负相关,并且随着肾功能受损程度的加深,UMOD 水平随之下降,从而证实血清 UMOD 有望成为评价肾损伤严重程度的相关实验室指标。而本研究结果也与之相向,结果显示 SAP&AKI 各亚组血清 UMOD 水平低于 SAP 组,且随着 AKI 严重程度的增加而降低($P<0.05$);另外,相关性分析发现,UMOD 与肌酐呈负相关,与尿量呈正相关($P<0.05$),进一步证实了 UMOD 水平与肾损伤的严重程度呈反比关系,表明 UMOD 水平的升高在反映 SAP 并发 AKI 患者病情好转方面具有一定意义,这可能与 UMOD 通过抑制肾损伤途径中的补体激活并参与补体介导的免疫保护相关。

IL-18 作为一种独特的促炎因子,已被发现参与各种 T 细胞群的激活和分化,且随着研究不断深入,IL-18 被证实参与了各种炎症和恶性疾病的免疫调节过程,据报道^[20],这与自然杀伤细胞和巨噬细胞的激活以及 Th1 和 Th2 免疫反应有关。研究发现^[21],在脂多糖诱导的急性肾损伤的病理机制中,主要是 CD4⁺T 细胞和 APC 在免疫应答中发挥直接和关键的作用,而其中相关作用的信号通路主要是由 IL-18 受体介导。Miao N 等^[22]研究也发现,炎症和肾小管细胞死亡是急性肾损伤的标志,当敲除顺铂处理后的 Caspase-11 基因后,会延缓小鼠肾功能恶化的进程,使肾小管损伤减少,并且巨噬细胞和中性粒细胞浸润程度降低、尿 IL-18 排泄减少。本研究结果显示,入院后,SAP 组、SAP&AKI 各亚组的血清 IL-18 均逐渐上升,于入院后第 7 天达到最高,且 SAP&AKI 各亚组血清 IL-18 水平高于 SAP 组,且随着 AKI 严重程度的增加而升高($P<0.05$);另外,相关性分析发现,尿 IL-18 的表达与肌酐呈正相关,与

尿量呈负相关 ($P<0.05$), 不仅表明了尿 IL-18 对 SAP 并发 AKI 的重要预测价值, 更强调了在 SAP 并发 AKI 的病情严重程度评估中, 动态监测尿 IL-18 的变化更具临床意义。

此外, 本研究对 LCN2、UMOD、尿 IL-18 在 SAP 并发不同严重程度的 AKI 时分别进行了 ROC 曲线, 结果发现 UMOD 在早期预测 SAP 并发 AKI 方面相较 LCN2、IL-18 具有更高的灵敏度, 并且在入院后第 1 天 SAP 并发 AKI 各组 UMOD 水平即明显低于 SAP 组, 这表明 UMOD 可以作为 SAP 并发 AKI 早期预测的敏感指标之一。此外, 从三者联合应用情况分析来看, 应用平行试验对三者进行联合检测可提高预测 SAP 并发 AKI 的灵敏度, 而应用系列试验对三者进行联合检测可提高预测的特异度。但本研究中 SAP 并发 AKI 患者的样本数量较少, 后续仍需对样本量进行扩增以深入研究。

综上所述, 血清 LCN2、UMOD 及尿 IL-18 在 SAP 并发 AKI 时会出现异常表达, 在 AKI 的发生、预测以及评估早期病情严重程度等方面均有重大的临床意义, 其中对上述三个指标进行联合检测时的临床应用价值更高。

参考文献:

[1] Heckler M, Hackert T, Hu K, et al. Severe acute pancreatitis: surgical indications and treatment [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406(3): 521–535.

[2] 刘国华, 戴东, 谭小宇. 循 PCD 引流管路径微小切口联合经皮肾镜治疗重症急性胰腺炎感染性坏死 [J]. *中国普通外科杂志*, 2018, 27(3): 335–342.

[3] Sherif AE, McFadyen R, Boyd J, et al. Study protocol for resolution of organ injury in acute pancreatitis (RESORP): an observational prospective cohort study [J]. *BMJ Open*, 2020, 10(12): e040200.

[4] Wajda J, Dumnicka P, Maraj M, et al. Potential Prognostic Markers of Acute Kidney Injury in the Early Phase of Acute Pancreatitis [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(15): 3714.

[5] Rehwald C, Schnetz M, Urbschat A, et al. The iron load of lipocalin-2 (LCN-2) defines its pro-tumour function in clear-cell renal cell carcinoma [J]. *Br J Cancer*, 2020, 122(3): 421–433.

[6] Zhang Y, Liu J, Yao M, et al. Sailuotong Capsule Prevents the Cerebral Ischaemia-Induced Neuroinflammation and Impairment of Recognition Memory through Inhibition of LCN2 Expression [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8416105.

[7] 王宇涵, 吴贵恺, 郑荣娟, 等. 血清尿调节素在急性胰腺炎早期急性肾损伤患者外周血中的表达及临床意义 [J]. *中国急救医学*, 2019, 39(10): 958–962.

[8] Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, et al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns [J]. *Int Urol Nephrol*, 2018, 50(4): 705–713.

[9] Kalra S. The KDIGO guidelines on diabetes and chronic kidney disease, 2020: An appraisal [J]. *Diabet Med*, 2021, 38(7): e14561.

[10] Nassar TI, Qunibi WY. AKI Associated with Acute Pancreatitis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2019, 14(7): 1106–1115.

[11] Scurt FG, Bose K, Canbay A, et al. Acute kidney injury following acute pancreatitis (AP-AKI): Definition, Pathophysiology, Diagnosis and Therapy [J]. *Z Gastroenterol*, 2020, 58(12): 1241–1266.

[12] 吴松, 周依林, 李治君. 血清 LCN2、Cys C 水平对急性胰腺炎并发急性肾损伤的预测价值 [J]. *山东医药*, 2021, 61(25): 6–9, 22.

[13] Bukosza EN, Kaucsár T, Godó M, et al. Glomerular collagen deposition and lipocalin-2 expression are early signs of renal injury in prediabetic obese rats [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(17): 4266.

[14] Chen JJ, Lee TH, Lee CC, et al. Using lipocalin as a prognostic biomarker in acute kidney injury [J]. *Expert Rev Mol Diagn*, 2021, 21(5): 455–464.

[15] Roudkenar MH, Halabian R, Tehrani HA, et al. Lipocalin 2 enhances mesenchymal stem cell-based cell therapy in acute kidney injury rat model [J]. *Cytotechnology*, 2018, 70(1): 103–117.

[16] El Karoui K, Viau A, Dellis O, et al. Endoplasmic reticulum stress drives proteinuria-induced kidney lesions via Lipocalin 2 [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 10330.

[17] Devuyst O, Pattaro C. The UMOD Locus: Insights into the Pathogenesis and Prognosis of Kidney Disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(3): 713–726.

[18] Devuyst O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(9): 525–544.

[19] Maydan O, McDade PG, Liu Y, et al. Uromodulin deficiency alters tubular injury and interstitial inflammation but not fibrosis in experimental obstructive nephropathy [J]. *Physiol Rep*, 2018, 6(6): e13654.

[20] Li Z, Yu X, Werner J, et al. The role of interleukin-18 in pancreatitis and pancreatic cancer [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 50: 1–12.

[21] Nozaki Y, Hino S, Ri J, et al. Lipopolysaccharide-Induced Acute Kidney Injury Is Dependent on an IL-18 Receptor Signaling Pathway [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(12): 2777.

[22] Miao N, Yin F, Xie H, et al. The cleavage of gasdermin D by caspase-11 promotes tubular epithelial cell pyroptosis and urinary IL-18 excretion in acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2019, 96(5): 1105–1120.

收稿日期: 2022-03-29; 修回日期: 2022-04-12

编辑/杜帆