

# 血清胱抑素 C、肝素结合蛋白及 SOFA 评分对脓毒症患者急性肾损伤的诊断价值

张志花, 崔微艳, 赵 平

(江苏大学附属武进医院/徐州医科大学武进临床学院重症医学科, 江苏 常州 213000)

**摘要:**目的 探讨血清胱抑素 C(sCysC)、肝素结合蛋白(HBP)及序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)在成人脓毒症患者急性肾损伤(SA-AKI)诊断中的应用价值。方法 回顾性分析 2020 年 12 月-2022 年 8 月在江苏大学附属武进医院重症医学科收治的 76 例脓毒症患者,根据患者是否合并急性肾损伤(AKI)分为 AKI 组(35 例)和非 AKI 组(41 例)。比较两组间相关指标,采用 Logistic 回归分析探讨脓毒症患者急性肾损伤的危险因素,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 sCysC、血 HBP 及 SOFA 评分对脓毒症患者合并 AKI 的预测价值。结果 AKI 组使用血管活性药物、使用机械通气、sCysC、HBP 及 SOFA 评分均高于非 AKI 组( $P<0.05$ );其中 sCysC、HBP 及 SOFA 评分为影响脓毒症患者并发 AKI 的独立影响因素( $P<0.05$ );sCysC、HBP、SOFA 评分以及 3 者联合检测预测脓毒症患者并发 AKI 的 AUC 依次为 0.671、0.710、0.716、0.815,sCysC、HBP 及 SOFA 评分联合 AUC 较 sCysC 及 HBP 的 AUC 大( $P<0.05$ )。结论 sCysC、HBP 联合 SOFA 评分对 SA-AKI 患者诊断有较高的临床应用价值,可能为临床上 SA-AKI 患者的治疗提供参考依据,降低患者不良预后的发生率。

**关键词:**血清胱抑素 C;肝素结合蛋白;脓毒症;急性肾损伤

中图分类号:R631

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2024.05.020

文章编号:1006-1959(2024)05-0116-04

## Diagnostic Value of Serum Cystatin C, Heparin-binding Protein, and SOFA Score for Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis

ZHANG Zhi-hua, CUI Wei-yan, ZHAO Ping

(Intensive Care Unit, Wujin Hospital Affiliated with Jiangsu University/The Wujin Clinical college of Xuzhou Medical University, Changzhou 213000, Jiangsu, China)

**Abstract: Objective** To explore the value of serum cystatin C (sCysC), heparin-binding protein (HBP) and sequential organ failure score (SOFA) in the diagnosis of acute kidney injury (SA-AKI) in adult patients with sepsis. **Methods** A retrospective analysis was performed on 76 patients with sepsis admitted to the Intensive Care Unit, Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University from December 2020 to August 2022. The patients were divided into AKI group (35 patients) and non-AKI group (41 patients) according to whether they had acute kidney injury (AKI). The related indicators between the two groups were compared. Logistic regression analysis was used to explore the risk factors of acute kidney injury in patients with sepsis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of sCysC, blood HBP and SOFA scores for AKI in patients with sepsis. **Results** The proportion of vasoactive drugs, the proportion of mechanical ventilation, sCysC, HBP and SOFA scores in the AKI group were higher than those in the non-AKI group ( $P<0.05$ ). Among them, sCysC, HBP and SOFA scores were independent factors affecting AKI in patients with sepsis ( $P<0.05$ ); the AUC of sCysC, HBP, SOFA score and their combined detection in predicting AKI in patients with sepsis were 0.671, 0.710, 0.716 and 0.815, respectively. The combined AUC of sCysC, HBP and SOFA score was larger than that of sCysC and HBP ( $P<0.05$ ). **Conclusion** sCysC, HBP combined with SOFA score have high clinical application value in the diagnosis of SA-AKI patients, which may provide reference for the treatment of SA-AKI patients and reduce the incidence of poor prognosis.

**Key words:** Cystatin C; Heparin-binding protein; Sepsis; Acute kidney injury

脓毒症(sepsis)具有高发病率、高死亡率、高致残率的特点,是 ICU 中最常见的急危重症,也是重症患者发生急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的

常见原因之一,脓毒症相关急性肾损伤(SA-AKI)将导致原发疾病进一步恶化,增加死亡风险及出院后不良并发症<sup>[1,2]</sup>。因此,早期发现脓毒症,评估疾病严重程度,早期预防 AKI,探究始动因素,及时干预,对于阻止 SA-AKI 进展至关重要。血清胱抑素 C (serum cystatin c, sCysC) 近些年被认为是一种良好的反映肾脏滤过功能的内源性血清标志物,在不同类型 AKI 患者中均显示出较好的预测价值<sup>[3]</sup>,但单独对脓毒症 AKI 的预测敏感性、特异性较差。本研

作者简介:张志花(1993.10-),女,山西吕梁人,硕士研究生,住院医师,主要从事脓毒症、器官功能衰竭与支持研究

通讯作者:崔微艳(1982.8-),女,江苏常州人,本科,副主任医师,主要从事脓毒症研究

究通过探讨 sCysC、HBP 联合 SOFA 评分对 SA-AKI 的早期预测价值,进一步为临床上 SA-AKI 的早期预测提供依据,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2020 年 12 月-2022 年 8 月江苏大学附属武进医院重症医学科收治的 76 例脓毒症患者临床资料,查阅患者相关病历,根据患者是否并发 AKI 分为 AKI 组(35 例)和非 AKI 组(41 例)。纳入标准:①年龄≥18 岁;②临床资料完整;③脓毒症诊断符合 2021 版脓毒症指南<sup>[4]</sup>标准;④AKI 诊断符合 2012 年全球肾脏预防提高疾病组织会指南<sup>[5]</sup>所制定的标准。排除标准:①合并严重心、肝等脏器功能障碍者;②肾功能不全者或因脓毒症以外的其他因素所致 AKI;③临床资料不完整者。本临床研究所有研究对象均知情并签署知情同意书。

1.2 观察指标 记录并观察患者的年龄、性别、病史、心率、平均动脉压等基本资料;收集患者入院首次检查结果,包括 sCysC、血清 HBP;入院后治疗前采用 SOFA 评分<sup>[6]</sup>评估患者的病情严重程度,SOFA 评分包括 6 个项目,总分 0~24 分,分值越高,病情越严重。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 统计学软件进行数据分析。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;不符合正态分布的计量资料以 *M*(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)表示。采用 Logistic 回归分析探讨 SA-AKI 的危险因素。采用受试者工作特征

(ROC) 曲线评估 sCysC、HBP 及 SOFA 评分及 3 者联合对 SA-AKI 的预测价值。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 AKI 组 sCysC、HBP 及 SOFA 评分高于非 AKI 组 (*P*<0.05);AKI 组使用血管活性药物、使用机械通气高于非 AKI 组(*P*<0.05);两组年龄、性别、呼吸系统疾病发生率、ICU 住院时间、APACHE II 评分比较,差异均无统计学意义(*P*>0.05),见表 1。

2.2 多因素分析 以使用血管活性药物、使用机械通气、SOFA 评分、胱抑素及 HBP 水平为自变量,以脓毒症患者是否合并 AKI 为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示 SOFA 评分、胱抑素及 HBP 水平为脓毒症患者合并 AKI 的影响因素 (*P*<0.05),见表 2。

2.3 sCysC、血清 HBP 和 SOFA 评分对 SA-AKI 患者的预测价值 各独立危险因素对脓毒症合并 AKI 诊断价值的 ROC 曲线见图 1,sCysC、血清 HBP 和 SOFA 评分对脓毒症患者 AKI 的预测 ROC 特征见表 3。ROC 曲线分析结果显示 sCysC、血清 HBP 和 SOFA 评分以及 3 者联合检测预测脓毒症患者 AKI 的 AUC 依次为 0.671、0.710、0.716、0.815。由 Youden 指数确定各指标诊断临界值,并确定灵敏度与特异度。sCysC、HBP 及 SOFA 评分 3 者联合检测时 AUC 面积最大,提示 sCysC、HBP 与 SOFA 评分联合诊断疾病能力均优于 sCysC、HBP 单独检测。

表 1 两组临床资料比较[ $\bar{x} \pm s$ , *n*(%)]

一般资料	AKI 组( <i>n</i> =35)	非 AKI 组( <i>n</i> =41)	统计值	<i>P</i>
年龄(岁)	45.17±11.29	52.22±19.07	<i>t</i> =1.917	0.059
性别(男)	19(54.28)	26(63.41)	$\chi^2$ =0.652	0.420
心率(次/min)	89.63±17.54	87.05±17.50	<i>t</i> =-0.640	0.524
平均动脉压(mmHg)	71.10±5.03	69.78±4.62	<i>t</i> =-1.191	0.238
患呼吸系统疾病	22(62.85)	17(41.46)	$\chi^2$ =3.459	0.063
ICU 住院时间(d)	12.69±3.82	12.24±3.69	<i>t</i> =-0.512	0.610
使用机械通气	25(71.43)	15(36.59)	$\chi^2$ =9.195	0.002
使用血管活性药物	24(68.57)	17(41.46)	$\chi^2$ =5.585	0.018
APACHE II 评分(分)	17.91±7.33	15.02±6.63	<i>t</i> =-1.805	0.075
SOFA 评分(分)	10.69±2.94	8.27±3.31	<i>t</i> =-3.341	0.001
sCysC(mg/L)	2.01±0.91	1.50±0.77	<i>t</i> =-2.618	0.011
HBP(ng/ml)	122.97±52.34	84.71±52.62	<i>t</i> =-3.513	0.001

表 2 SA-AKI 危险因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	OR	95%CI	P
SOF 评分	0.236	0.007	5.223	1.266	1.034~1.550	0.022
sCysC	0.877	0.357	6.030	2.404	1.194~4.841	0.014
HBP	0.019	0.007	7.241	1.020	1.005~1.034	0.007

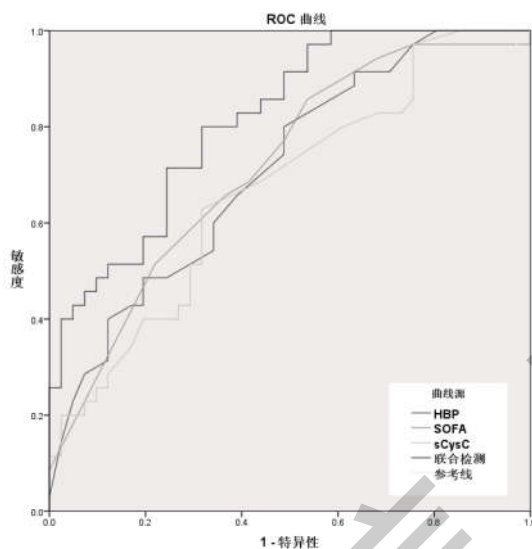


图 1 sCysC、血清 HBP 和 SOFA 评分对脓毒症患者 AKI 的预测价值

表 3 sCysC、血清 HBP 和 SOFA 评分对 SA-AKI 的预测 ROC 特征

项目	AUC	截断值	95%CI	灵敏度	特异度	P
sCysC	0.671	1.450	0.550~0.792	0.629	0.683	0.011
HBP	0.710	81.000	0.596~0.825	0.486	0.805	0.002
SOFA	0.716	7.500	0.601~0.831	0.514	0.780	0.001
三者联合	0.815	0.437	0.722~0.907	0.317	0.517	0.001

### 3 讨论

尽管脓毒症的治疗已有 50 年的历史,脓毒症的发病率和死亡率有所下降,但其仍是世界上引起健康问题的主要原因<sup>[7]</sup>。SA-AKI 定义为脓毒症患者肾功能短期内急剧下降<sup>[8]</sup>,将引起多脏器功能受损,延长住院时间,增加医疗负担等<sup>[9]</sup>,但是目前尚没有理想的生物学标志物或指标预测该疾病。本研究发现 AKI 组使用血管活性药物、使用机械通气高于非 AKI 组 ( $P<0.05$ ),与冀晓俊等<sup>[10]</sup>研究相似。可能因为,机械通气与血管活性药物的这些机械、神经激素和炎症效应易导致 AKI<sup>[11]</sup>。因此,积极筛选脓毒症 AKI 的危险因素,寻找早期的、可靠的预测 AKI 发生的生物标志物及相关指标以便早期干预以延缓疾病进一步进展至关重要。

本研究通过回顾性队列研究分析发现入院 sCysC 水平与 SA-AKI 密切相关,是诊断 AKI 的良好生物标志物。肾脏是 sCysC 唯一的排泄器官,是体

内一种稳定的低分子量蛋白质,可作为反映 eGFR 更为敏感和可靠的内源性肾脏标志物<sup>[12]</sup>。关于脓毒症的动物研究表明<sup>[13]</sup>,sCysC 较 SCr 升高的更早、更快,能更早发现 AKI。有研究发现<sup>[14,15]</sup>,HBP 对脓毒症和感染相关的多种疾病的诊断与治疗有一定作用。HBP 是一种颗粒蛋白,主要由中性粒细胞分泌囊泡和噬天青颗粒释放产生的一种阳离子抗菌蛋白,可与内皮细胞相互作用,诱导内皮细胞骨架重排及细胞收缩,形成细胞间隙,影响血管内皮细胞通透性,导致血管渗漏;还可趋化中性粒细胞、T 淋巴细胞及单核细胞,并增强单核细胞的细胞因子释放、吞噬作用及对内皮细胞的黏附<sup>[16-18]</sup>。近年来国内外研究证实<sup>[19,20]</sup>,HBP 在脓毒症早期诊断及预测方面具有一定价值,是区分脓毒症患者有前途的一个生物标志物。本研究结果显示,AKI 组血清 HBP 水平高于非 AKI 组,与黄亚军等<sup>[21]</sup>研究相似。可能机制为炎症反应发生时,HBP 可由激活的中性粒细胞释放

至血液,通过肾小球滤过作用进入肾小管管腔,诱导肾小管上皮细胞炎性反应。

此外,本研究结果显示,sCysC、HBP 以及 SOFA 评分为影响脓毒症患者并发 AKI 的独立影响因素;三者联合对脓毒症患者 AKI 的预测价值最高,可提高诊断价值。因此,将早期敏感反映肾小球滤过功能的 sCysC、及血清 HBP 联合临床上应用最为广泛的 SOFA 评分系统构建一个新的预测模型,既考虑到 SA-AKI 的肾脏病理生理变化过程,也顾及患者脓毒症病情对疾病的综合影响,结果显示联合预测效能高于单一检测,提高了对 SA-AKI 的早期预测能力。

综上所述,sCysC、HBP 临床检测方便、快速,稳定性高,价格低廉,可作为一种理想的监测指标,而 SOFA 评分是 ICU 常用的每日评分系统,临床实用性和操作性强,三者联合有助于早期发现 SA-AKI,可在临床实践中给予关注。但本研究是回顾性研究,存在难以避免的混杂因素的干扰;其次,仅测量了 1 次 sCysC、HBP,尽管与 AKI 及其预后显著相关,但无法评估其他时间点与其关联性,缺乏对 sCysC、HBP 的动态观察。

#### 参考文献:

[1]Bellomo R,Kellum JA,Ronco C,et al.Acute kidney injury in sepsis[J].Intensive Care Med,2017,43(6):816-828.  
[2]See EJ,Jayasinghe K,Glassford N,et al.Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure[J].Kidney Int,2019,95(1):160-172.  
[3]Maiwall R,Kumar A,Bhardwaj A,et al.Cystatin C predicts acute kidney injury and mortality in cirrhotics: A prospective cohort study[J].Liver Int,2018,38(4):654-664.  
[4]Evans L,Rhodes A,Alhazzani W,et al.Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J].Intensive Care Med,2021,47(11):1181-1247.  
[5]Mizuno T,Sato W,Ishikawa K,et al.KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) criteria could be a useful outcome predictor of cisplatin-induced acute kidney injury[J].Oncology,2012,82(6):354-359.  
[6]Jones AE,Trzeciak S,Kline JA.The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation [J].Crit Care Med,2009,37 (5):1649-1654.  
[7]Peerapornratana S,Manrique-Caballero CL,Gómez H,et al.

Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment [J].Kidney Int,2019,96(5):1083-1099.

[8]Rudd KE,Johnson SC,Agesa KM,et al.Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study [J].Lancet,2020,395(10219):200-211.

[9]Fan C,Ding X,Song Y.A new prediction model for acute kidney injury in patients with sepsis[J].Ann Palliat Med,2021,10(2):1772-1778.

[10]冀晓俊,林瑾,王海曼,等.凝血 SOFA 评分对严重脓毒症相关急性肾损伤患者预后的预测价值[J].中华重症医学电子杂志(网络版),2021,7(2):103-109.

[11]Poston JT,Koyner JL.Sepsis associated acute kidney injury[J].BMJ,2019,364:k4891.

[12]Costanzo MR,Barasch J.Creatinine and Cystatin C: Not the Troponin of the Kidney[J].Circulation,2018,137(19):2029-2031.

[13]Leelahavanichkul A,Souza AC,Street JM,et al.Comparison of serum creatinine and serum cystatin C as biomarkers to detect sepsis-induced acute kidney injury and to predict mortality in CD-1 mice[J].Am J Physiol Renal Physiol,2014,307(8):F939-F948.

[14]黄远东,何家富,曾宪升,等.血清肝素结合蛋白和正五聚蛋白-3 水平与慢性阻塞性肺疾病合并肺炎的相关性[J].中华实验和临床感染病杂志(电子版),2020,14(3):229-234.

[15]Wu YL,Yo CH,Hsu WT,et al.Accuracy of Heparin-Binding Protein in Diagnosing Sepsis: A Systematic Review and Meta-Analysis[J].Crit Care Med,2021,49(1):e80-e90.

[16]Bentzer P,Fisher J,Kong HJ,et al.Heparin-binding protein is important for vascular leak in sepsis [J].Intensive Care Med Exp,2016,4(1):33.

[17]Chen S,Xie W,Wu K,et al.Suilysin Stimulates the Release of Heparin Binding Protein from Neutrophils and Increases Vascular Permeability in Mice[J].Front Microbiol,2016,7:1338.

[18]Fisher J,Linder A.Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis [J].J Intern Med,2017,281(6):562-574.

[19]陈爽,董淮富,陈信,等.肝素结合蛋白在儿童脓毒症早期诊断中的应用价值[J].中华全科医学,2021,19(4):614-616,620.

[20]Kahn F,Tverring J,Mellhammar L,et al.Heparin-Binding Protein as a Prognostic Biomarker of Sepsis and Disease Severity at the Emergency Department[J].Shock,2019,52(6):e135-e145.

[21]黄亚军,顾玥,张文雯,等.肝素结合蛋白在脓毒症相关急性肾损伤早期诊断中的价值 [J].中华实用诊断与治疗杂志,2021,35(5):436-440.

收稿日期:2023-03-06;修回日期:2023-04-04

编辑/王萌