

NGAL与急性肾损伤患者的临床相关性分析

陈超逸,赵弯弯,黄婷,陈薇

(安徽医科大学附属省立医院肾脏内科,安徽 合肥 230000)

摘要:目的 探讨血浆和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平与急性肾损伤患者(AKI)临床指标的相关性及意义。方法 选取2017年11月~2020年12月安徽省立医院收治的21例AKI患者为AKI组,另选取同期我院体检中心的健康体检人群23例作为健康对照组,采用粒子增强免疫比浊法检测血浆NGAL、尿NGAL水平,分析血浆、尿NGAL与AKI患者临床指标的相关性。结果 两组年龄、性别、体质指数、甘油三酯、空腹血糖比较,差异无统计学意义($P>0.05$);AKI组Scr水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);AKI组血浆NGAL、尿NGAL水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);AKI患者血浆NGAL与Scr呈正相关($r=0.568$, $P<0.05$),与24h尿量无相关性($r=0.041$, $P>0.05$),AKI患者尿NGAL与Scr呈正相关($r=0.653$, $P<0.05$),与24h尿量无相关性($r=-0.001$, $P>0.05$);AKI患者血浆NGAL与尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白、尿素氮、尿酸、白细胞计数、中性粒百分比、CRP、免疫球蛋白+补体无相关性($P>0.05$);AKI患者尿NGAL与尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白呈正相关($r=0.669$ 、 0.652 、 0.514 , $P<0.05$),与尿素氮、尿酸、白细胞计数、中性粒百分比、CRP、免疫球蛋白、补体无相关性($P>0.05$)。结论 AKI患者血浆、尿NGAL水平升高,且与Scr呈正相关,尿NGAL、尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白与AKI的发生有一定的相关性,可作为预测AKI发生的生物标志物。

关键词:急性肾损伤;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;微球蛋白;Scr

中图分类号:R692

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.15.014

文章编号:1006-1959(2021)15-0050-04

Analysis of Clinical Correlation Between NGAL and Acute Kidney Injury

CHEN Chao-yi,ZHAO Wan-wan,HUANG Ting,CHEN Wei

(Department of Nephrology,Provincial Hospital Affiliated to Anhui Medical University,Hefei 230000,Anhui,China)

Abstract: Objective To investigate the correlation and significance of plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) detection levels and clinical indicators in patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** A total of 21 AKI patients admitted to Anhui Provincial Hospital from November 2017 to December 2020 were selected as the AKI group. In addition, 23 healthy people from the physical examination center of our hospital during the same period were selected as the healthy control group, and the plasma NGAL and urine NGAL levels were detected by the particle-enhanced immunoturbidimetric method. Analyze the correlation between plasma and urine NGAL and clinical indicators of AKI patients. **Results** There was no significant difference in age, gender, body mass index, triglycerides, and fasting blood glucose between the two groups ($P>0.05$). The Scr level of the AKI group was higher than that of the healthy control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The levels of plasma NGAL and urine NGAL in the AKI group were higher than those in the healthy control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Plasma NGAL in patients with AKI was positively correlated with Scr ($r=0.568$, $P<0.05$), and there was no correlation with 24h urine output ($r=0.041$, $P>0.05$). Urinary NGAL and Scr in AKI patients were positively correlated ($r=0.653$, $P<0.05$). There was no correlation with 24h urine output ($r=-0.001$, $P>0.05$). There was no correlation between plasma NGAL in patients with AKI and urine α_1 microglobulin, urine β_2 microglobulin, blood β_2 microglobulin, urea nitrogen, uric acid, white blood cell count, percentage of neutrophils, CRP, immunoglobulin + complement ($P>0.05$). Urine NGAL in patients with AKI was positively correlated with urine α_1 microglobulin, urine β_2 microglobulin, and blood β_2 microglobulin ($r=0.669$, 0.652 , 0.514 , $P<0.05$). There was no correlation with urea nitrogen, uric acid, white blood cell count, neutrophil percentage, CRP, immunoglobulin, complement ($P>0.05$). **Conclusion** Plasma and urine NGAL levels in AKI patients are significantly increased, and are positively correlated with Scr. Urine NGAL, urine α_1 microglobulin, urine β_2 microglobulin, blood β_2 microglobulin have a certain correlation with the occurrence of AKI, and can be used as biomarkers to predict the occurrence of AKI.

Key words: Acute kidney injury; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Microglobulin; Scr

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是由于各种原因引起的肾功能在短时间内突然下降而出现的临床综合征。表现为肾小球滤过率下降,代谢废物(如肌酐、尿素氮)在体内潴留,水电解质和酸碱平衡紊乱等。AKI的主要病因包括缺血/再灌注、脓毒症或肾毒性等^[1]。在住院患者中,AKI与医疗费用、住院时间和死亡率密切相关^[2]。AKI是住院患者常见的并发症,可发展为慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD),增加患者的发病率和死亡率^[3]。目前临床使用

基金项目:安徽农业大学茶树生物学与资源利用国家重点实验室开放基金项目(编号:SKLTOF20150106)

作者简介:陈超逸(1995.2-),女,安徽蚌埠人,本科,住院医师,主要从事肾脏疾病方面研究

通讯作者:陈薇(1974.10-),女,安徽合肥人,博士,主任医师,主要从事肾脏内科基础与临床研究

国际改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease:Improving Global Outcomes, KDIGO)发布的“KDIGO 急性肾损伤临床实践指南”来诊断和分级 AKI。该指南使用血清肌酐(Scr)和尿量值进行 AKI 诊断^[4]。然而,Scr 和尿量在评估肾功能时存在的不足使 KDIGO 标准备受争议^[5,6]。近年,国内外探索和发现了 30 多种新型生物标志物用于识别 AKI 早期阶段。其中,血浆和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是预测 AKI 的有力生物标志物^[7]。本研究检测 AKI 患者血浆、尿 NGAL 水平,探讨其与临床指标的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取安徽省立医院 2017 年 11 月~

2020年12月收治的AKI患者21例作为AKI组,另选取我院体检中心的健康体检人群23例作为健康对照组。AKI患者纳入标准:①符合2012年KDIGO发布的AKI诊断标准;②临床资料完整。排除标准:①合并风湿免疫疾病、恶性肿瘤的患者;②既往有慢性肾脏病的患者。符合条件的AKI患者有21例,其中21例检测尿NGAL水平、15例检测血浆NGAL水平。健康对照组23例均检测血浆、尿NGAL水平。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 采集研究对象清晨空腹血、尿样,样本采集后在3000 r/min离心10 min,除去杂质,储存于-20℃冰箱中备用。记录研究对象一般资料和生化指标。采用粒子增强免疫比浊法检测血浆NGAL、尿NGAL水平。采用免疫电泳法检测免疫球蛋白+补体、尿五蛋白水平。采用迈瑞BC-5390全自动血液分析仪检测白细胞计数、中性粒百分比等指标。采

用西门子ADVIA2400全自动生化分析仪检测空腹血糖、甘油三酯、Scr、尿素氮、尿素、CRP、血 β_2 微球蛋白等指标。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0软件录入数据并进行统计分析,计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,经方差齐性检查不完全服从正态分布,组间比较符合正态分布使用独立样本 t 检验,不完全符合正态分布使用Mann-Whitney U 检验;变量间的相关性分析采用Spearman检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较 两组年龄、性别、体质指数、甘油三酯、空腹血糖比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),AKI组Scr水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

2.2 两组血浆NGAL、尿NGAL水平比较 AKI组血浆NGAL、尿NGAL水平高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

表1 两组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	AKI组($n=21$)	健康对照组($n=23$)	统计值	P
年龄(岁)	55.330 \pm 18.342	52.830 \pm 7.190	$t=-0.906$	0.365
性别(男/女)	9/12	14/9	$\chi^2=1.428$	0.365
体质指数(kg/m ²)	23.011 \pm 3.428	24.860 \pm 3.540	$t=-1.704$	0.088
Scr(μ mol/L)	387.919 \pm 227.753	65.957 \pm 15.206	$t=-5.417$	0.000
甘油三酯(mmol/L)	1.958 \pm 1.566	2.303 \pm 2.698	$t=0.512$	0.611
空腹血糖(mmol/L)	5.687 \pm 1.982	5.217 \pm 0.767	$t=-1.019$	0.318

表2 两组血浆NGAL、尿NGAL水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血浆NGAL(ng/ml)	尿NGAL(ng/ml)
AKI组	874.193 \pm 1567.482($n=15$)	1129.748 \pm 1567.482($n=21$)
健康对照组	30.391 \pm 11.969($n=23$)	16.079 \pm 3.740($n=23$)
t	-5.152	-3.256
P	0.000	0.010

2.3 血浆、尿NGAL与Scr和24h尿量的相关性分析 AKI患者血浆NGAL与Scr呈正相关($r=0.568$, $P < 0.05$),与24h尿量无相关性($r=0.041$, $P > 0.05$),AKI患者尿NGAL与Scr呈正相关($r=0.653$, $P < 0.05$),与24h尿量无相关性($r=-0.001$, $P > 0.05$),见表3。

表3 AKI患者血浆、尿NGAL与Scr和尿量的相关性

项目	Scr		24h尿量	
	r	P	r	P
血浆NGAL	0.568	0.027	0.041	0.884
尿NGAL	0.653	0.001	-0.001	0.998

2.4 血浆NGAL与临床指标的相关性分析 AKI患者血浆NGAL与尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白、尿素氮、尿酸、白细胞计数、中性粒百分比、CRP、免疫球蛋白、补体等临床指标均无相关性($P > 0.05$),见表4。

2.5 尿NGAL与临床指标的相关性分析 AKI患者

尿NGAL与尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白呈正相关($r=0.669$ 、 0.652 、 0.514 , $P < 0.05$),与尿素氮、尿酸、白细胞计数、中性粒百分比、CRP、免疫球蛋白、补体无相关性($P > 0.05$),见表5。

3 讨论

AKI在重症住院患者中发病率较高,可导致代谢产物潴留、电解质紊乱、酸中毒、感染等,诱发心律失常、心肌病变、肺水肿、尿毒症脑病等并发症发生,严重者多脏器功能衰竭,甚至死亡,部分患者可遗留肾脏结构和功能损伤,发展为CKD,给家庭和社会带来沉重的经济负担^[3]。目前,临床上仍根据Scr和尿量的变化来识别AKI^[4]。由于肾脏强大的储备和代偿能力,Scr变化滞后于肾功能的实际变化,并且Scr具有个体差异,容易受肌肉体积、肝脏疾病、营养状况、肾脏清除率等因素影响。尿量则容易受到体重、体液管理、利尿剂应用等影响。由于缺乏高敏感度和特异度的诊断指标,给临床上AKI的早期诊断

表4 AKI患者血浆NGAL与临床指标的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
尿 α_1 微球蛋白	0.154	0.585
尿 β_2 微球蛋白	0.179	0.524
血 β_2 微球蛋白	0.429	0.111
尿素氮	0.064	0.820
尿酸	-0.039	0.889
白细胞计数	0.332	0.226
中性粒百分比	0.197	0.482
CRP	0.129	0.648
免疫球蛋白 IgA	0.131	0.643
免疫球蛋白 IgG	-0.036	0.899
免疫球蛋白 IgM	0.055	0.845
补体 C3	0.014	0.960
补体 C4	0.090	0.751

表5 AKI患者尿NGAL与临床指标的相关性

项目	<i>r</i>	<i>P</i>
尿 α_1 微球蛋白	0.669	0.001
尿 β_2 微球蛋白	0.652	0.001
血 β_2 微球蛋白	0.514	0.017
尿素氮	-0.119	0.608
尿酸	-0.312	0.169
白细胞计数	0.143	0.537
中性粒百分比	0.183	0.428
CRP	-0.095	0.683
免疫球蛋白 IgA	0.371	0.098
免疫球蛋白 IgG	-0.091	0.695
免疫球蛋白 IgM	-0.096	0.678
补体 C3	0.038	0.871
补体 C4	-0.305	0.179

带来极大的限制^[5]。AKI的治疗时间窗非常短,缺少早期有效的诊断方法和风险评估,是目前AKI的防治难点^[6]。近年,国内外探索和发现了30多种新型生物标志物弥补肌酐和尿量的不足,可更好地对AKI进行早期识别及改善预后。

NGAL是结合在明胶酶上的25 kDa的蛋白,被发现在子宫、前列腺、肺、气管、胃、结肠和肾脏等不同的人体组织中表达^[8]。AKI形成的主要原因是肾缺血再灌注损伤,缺血性损伤可导致肾小管上皮细胞迅速分泌NGAL,引起血浆和尿NGAL水平升高,并且与AKI的严重程度和预后相关^[9,10]。数小时内,AKI患者可以检测到血液和尿液中NGAL蛋白的累积,远早于血浆肌酐和尿量变化,这些特性使得NGAL成为AKI最有前途的早期生物标志物之一,其对于AKI的早期识别作用也在多项试验和研究中得到证实^[7]。本研究显示AKI患者中血浆、尿NGAL水平明显升高,且与Scr呈正相关,证实了NGAL对AKI的诊断价值,但AKI患者血浆、尿NGAL与24h尿量无相关性,由于影响24h尿量的因素过多,考虑纳入的AKI住院患者存在多种混杂因素所致。

α_1 微球蛋白和 β_2 微球蛋白是低分子量蛋白质,分别由肝脏及淋巴结合成。正常情况下,可自由透过肾小球滤过膜,几乎被近端肾小管上皮细胞完全吸收。因此,当尿中 α_1 微球蛋白和 β_2 微球蛋白水平增加,往往提示肾小管损伤,反映肾脏早期病变^[11]。其中, β_2 微球蛋白被认为是比 α_1 微球蛋白更敏感的肾小管损伤指标,当pH值小于6时,尿液中 β_2 微球蛋白会降解,而 α_1 微球蛋白则保持稳定^[12,13]。有研究表明,在最初的肾小管功能障碍后,后期NGAL、 α_1 微球蛋白和 β_2 微球蛋白水平的持续升高,可能反映了AKI患者缺血再灌注损伤维持阶段的持续损

伤或缺乏修复,预测亚临床AKI发生可能。这个“治疗窗”非常短暂,在该阶段早期干预可能有效阻止亚临床AKI向临床AKI转归^[14]。本研究发现,AKI患者尿NGAL与尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白存在正相关关系,但AKI患者血浆NGAL与尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白无相关性,其中,尿NGAL与尿 α_1 微球蛋白的相关性略强于尿NGAL与尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白的相关性,考虑是由于 α_1 微球蛋白比 β_2 微球蛋白结构稳定所致。至于血浆NGAL与 α_1 微球蛋白、 β_2 微球蛋白无相关性,考虑血浆NGAL水平容易受标本反复冻融和溶血影响,没有尿NGAL稳定^[15-17]。说明尿NGAL、尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白、血 β_2 微球蛋白水平的检测在AKI患者是有明确的临床意义,是检测AKI发生的有效指标。

综上所述,NGAL对AKI有一定的诊断价值,加大尿NGAL、尿 α_1 微球蛋白、尿 β_2 微球蛋白及血 β_2 微球蛋白水平检测在AKI患者中的检测力度,有利于早发现、早治疗,对提高AKI患者生存率及保护肾功能具有重要意义。

参考文献:

- [1]Ricci Z,Romagnoli S.Acute Kidney Injury:Diagnosis and Classification in Adults and Children [J].Contrib Nephrol,2018 (193):1-12.
- [2]Simonov M,Ugwuowo U,Moreira E,et al.A simple real-time model for predicting acute kidney injury in hospitalized patients in the US:A descriptive modeling study [J].PLoS Med,2019,16 (7):e1002861.
- [3]Peng H,Wang Q,Lou T,et al.Myokine mediated muscle-kidney crosstalk suppresses metabolic reprogramming and fibrosis in damaged kidneys[J].Nat Commun,2017,8(1):1493.
- [4]Khawaja A.Kidney clinical practice guidelines for acute kidney injury[J].Nephron Clin Pract,2012,120(4):c179-c184.
- [5]Vanmassenhove J,Vanbiesen W,Vanholder R,et al.Subclinical

AKI:ready for primetime in clinical practice [J].J Nephrol, 2019,32(1):9-16.

[6]Roy JP,Devarajan P.Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management[J].Indian J Pediatr,2020,87(8):600-607.

[7]Shang W,Wang Z.The Update of NGAL in Acute Kidney Injury[J].Curr Protein Pept Sci,2017,18(12):1211-1217.

[8]Cowland JB,Borregaard N.Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans [J].Genomics,1997,45(1): 17-23.

[9]Zhang YL,Qiao SK,Wang RY,et al.NGAL attenuates renal ischemia/reperfusion injury through autophagy activation and apoptosis inhibition in rats[J].Chem Biol Interact,2018(289):40-46.

[10]Sancho-martinez SM,Blanco-gozalo V,Quiros Y,et al.Impaired Tubular Reabsorption Is the Main Mechanism Explaining Increases in Urinary NGAL Excretion Following Acute Kidney Injury in Rats[J].Toxicol Sci,2020,175(1):75-86.

[11]Garimella PS,Lee AK,Ambrosius WT,et al.Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRINT trial[J].Eur Heart J,2019,40(42):3486-3493.

[12]Duraj FF,Backman L,Dati F,et al.Serum levels of alpha-1

microglobulin and beta-2 microglobulin in bone marrow transplant recipients treated with cyclosporin A [J].Transpl Int,1991,4 (3):146-50.

[13]Joyce E,Glasner P,Ranganathan S,et al.Tubulointerstitial nephritis:diagnosis,treatment,andmonitoring [J].Pediatr Nephrol, 2017,32(4):577-587.

[14]Ho J,Lucy M,Krokhin O,et al.Mass spectrometry -based proteomic analysis of urine in acute kidney injury following cardiopulmonary bypass:a nested case-control study[J].Am J Kidney Dis,2009,53(4):584-595.

[15]Pedersen KR,Ravn HB,Hjortdal VE,et al.Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL):validation of commercially available ELISA[J].Scand J Clin Lab Invest,2010,70(5):374-382.

[16]Wang J,Zhu HH,Xue JH,et al.Effects of storage conditions on the stability of serum CD163, NGAL, HMGB1 and MIP2[J].Int J Clin Exp Pathol,2015,8(4):4099-4105.

[17]Schuh MP,Nehus E,Ma Q,et al.Long-term Stability of Urinary Biomarkers of Acute Kidney Injury in Children [J].Am J Kidney Dis,2016,67(1):56-61.

收稿日期:2021-02-09;修回日期:2021-02-18

编辑/成森