

# 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 对早期糖尿病肾病的诊断价值

陈甜,付朝霞

(高安市人民医院检验科,江西 高安 330800)

**摘要:**目的 研究中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)对早期糖尿病肾病(DN)的诊断价值。方法 将2020年1月-2023年1月高安市人民医院收治的82例早期DN患者设为DN组,另取同期就诊的50例单纯糖尿病患者设为DM组,检测两组患者的NGAL水平、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、肾小球滤过率(eGFR)指标,分析NGAL指标对早期DN的诊断价值,另比较不同肾损伤分级患者的NGAL、UACR、eGFR水平,采用Spearman相关性分析NGAL水平与UACR、eGFR的关系。结果 DN组NGAL、UACR水平高于DM组,eGFR水平低于DM组( $P<0.05$ )。经ROC曲线分析显示,NGAL检测对早期DN疾病具有确切诊断价值,其AUC值为0.836,敏感性为90.14%,特异性为87.62%,约登指数为0.875,95%CI区间为0.682~0.914。不同肾损伤分级患者的NGAL、UACR、eGFR水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中NGAL、UACR指标由高至低依次为Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,eGFR指标由高至低依次为Ⅰ期>Ⅱ期>Ⅲ期。Spearman相关性分析显示,DN患者的NGAL水平与UACR呈正相关( $r=0.502, P=0.000$ ),与eGFR呈负相关( $r=-0.473, P=0.000$ )。结论 NGAL指标对早期DN疾病具有良好诊断价值,其参数水平与患者肾损伤程度密切相关。

**关键词:**早期糖尿病肾病;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;肾小球滤过率;尿白蛋白/肌酐比值;肾损伤

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2023.23.024

文章编号:1006-1959(2023)23-0095-04

## Diagnostic Value of Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin in Early-stage Diabetic Nephropathy

CHEN Tian,FU Zhao-xia

(Laboratory of Gao'an People's Hospital,Gao'an 330800,Jiangxi,China)

**Abstract: Objective** To study the diagnostic value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in early-stage diabetic nephropathy (DN).

**Methods** A total of 82 patients with early-stage DN admitted to Gao'an People's Hospital from January 2020 to January 2023 were set as DN group, and 50 patients with simple diabetes were set as DM group. The NGAL level, urinary albumin/creatinine ratio (UACR) and glomerular filtration rate (eGFR) of the two groups were detected, and the diagnostic value of NGAL index for early DN was analyzed. The levels of NGAL, UACR and eGFR in patients with different renal injury grades were compared. Spearman correlation was used to analyze the relationship between NGAL level and UACR and eGFR.

**Results** The levels of NGAL and UACR in DN group were higher than those in DM group, and the level of eGFR was lower than that in DM group ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that NGAL detection had a definite diagnostic value for early DN disease. The AUC value was 0.836, the sensitivity was 90.14%, the specificity was 87.62%, the Youden index was 0.875, and the 95%CI interval was 0.682-0.914. The levels of NGAL, UACR and eGFR in patients with different renal injury grades were statistically significant ( $P<0.05$ ). The NGAL and UACR indexes from high to low were stage Ⅲ>stage Ⅱ>stage Ⅰ, and the eGFR indexes from high to low were stage Ⅰ>stage Ⅱ>stage Ⅲ. Spearman correlation analysis showed that NGAL level in DN patients was positively correlated with UACR ( $r=0.502, P=0.000$ ) and negatively correlated with eGFR ( $r=-0.473, P=0.000$ ). **Conclusion** NGAL index has good diagnostic value for early DN disease, and its parameter level is closely related to the degree of renal injury in patients.

**Key words:** Earlystage diabetes nephropathy;Neutrophil gelatinase associated lipid transporter protein;Glomerular filtration rate;Urinary albumin/creatinine ratio;Renal injury

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)为糖尿病常见并发症之一,由持续性高血糖引起的肾小球病变所致,可引起继发性肾功能损害,导致终末期肾病的产生,对患者预后生存构成了较大威胁<sup>[1,2]</sup>。研究指出<sup>[3]</sup>,DN病情呈渐进性发展趋势,其早期病变

存在一定可逆性,因此及早诊断并给予针对性治疗,将有利于患者病情的转归,对其预后结局的改善具有重要意义。目前,尿白蛋白肌酐比(urinary albumin/creatinine ratio,UACR)与肾小球滤过率(glomerular filtration rate,eGFR)为DN公认诊断性指标,但其早期检测敏感度有限<sup>[4,5]</sup>。在此基础上,寻找高敏感肾损伤生化标志物是提高早期DN诊断效能的可行方式。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)为

作者简介:陈甜(1989.3-),女,江西高安人,本科,主管检验师,主要从事医学检验工作

急性肾损伤早期标志物,可有效反映肾小管损伤情况,其指标水平对患者肾功能及其疾病预后均具有积极检测价值<sup>[6,7]</sup>。本研究结合2020年1月–2023年1月高安市人民医院收治的82例早期DN患者,探究NGAL检测对早期DN疾病的诊断价值,以期为该病早期诊断提供可靠参考,现报道如下。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 将2020年1月–2023年1月高安市人民医院收治的82例早期DN患者设为DN组,其中男45例,女37例;年龄39~78岁,平均年龄(58.76±6.19)岁;肾损伤分期:I期24例、II期27例、III期31例。纳入标准:①符合DN诊断标准<sup>[8]</sup>;②肾损伤分期≤III期;③病历资料完整。排除标准:①原发性肝肾功能不全者;②合并急、慢性肾炎者;③临床或终末期糖尿病肾病期患者;④合并全身性感染性疾病者。另取同期就诊的50例单纯糖尿病患者设为DM组,其中男29例,女21例;年龄38~79岁,平均年龄(58.59±6.22)岁。纳入标准:①符合糖尿病诊断标准<sup>[9]</sup>;②无肾功能损伤;③病历资料完整。排除标准:①合并全身感染性疾病者;②严重糖尿病并发症者;③入组前服用肾毒性药物及高蛋白饮食者。两组性别、年龄比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。所有患者知情且自愿参加本研究,并签署知情同意书。

**1.2 方法** 采集患者空腹静脉血5 ml,离心10 min后,分离血清,通过BA400全自动特定蛋白分析仪,应用胶乳增强免疫比浊法对血清NGAL指标进行检测,同时留取患者中段清洁晨尿,自动尿液微量白蛋白肌酐分析仪(普门ACR-300)检测其尿微量白蛋白与肌酐水平,计算尿白蛋白/肌酐比值(UACR)与肾小球滤过率(eGFR)。eGFR=[(140–年龄)×体重(kg)]/肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )×[1.23(男)或1.04(女)]。

**1.3 观察指标** ①比较DN组与DM组的NGAL、UACR、eGFR水平;②绘制受试者工作特征曲线(ROC曲线)分析NGAL检测对早期DN的诊断价值;③比较不同肾损伤分级患者的NGAL、UACR、eGFR水平;④分析DN患者NGAL水平与UACR、eGFR指标的相关性。

**1.4 统计学方法** 采用SPSS 26.0统计学软件进行数据处理,计量资料以( $\bar{x}\pm s$ )表示,组间行 $t$ 检验或方差分析;计数资料以[n(%)]表示,组间行 $\chi^2$ 检验;采用ROC曲线分析不同指标的诊断价值,AUC>0.5即表示具有诊断价值;相关性则应用Spearman分析,以 $P<0.05$ 表明差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 DN组与DM组的NGAL、UACR、eGFR水平比较** DN组NGAL、UACR水平高于DM组,eGFR水平低于DM组( $P<0.05$ ),见表1。

**2.2 NGAL检测对早期DN的诊断价值** 经ROC曲线分析显示,NGAL检测对早期DN疾病具有确切诊断价值,其AUC值为0.836, $P<0.001$ ,敏感性为90.14%,特异性为87.62%,约登指数为0.875,95%CI为0.682~0.914,见图1。

**2.3 不同肾损伤分级患者的NGAL、UACR、eGFR水平比较** 不同肾损伤分级患者的NGAL、UACR、eGFR水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中NGAL、UACR指标由高至低依次为III期>II期>I期,eGFR指标由高至低依次为I期>II期>III期,见表2。

**2.4 DN患者NGAL水平与UACR、eGFR指标的关系** Spearman相关性分析显示,DN患者的NGAL水平与UACR呈正相关( $r=0.502$ , $P=0.000$ ),与eGFR呈负相关( $r=-0.473$ , $P=0.000$ )。

表1 DN组与DM组的NGAL、UACR、eGFR水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	<i>n</i>	NGAL(ng/ml)	UACR(mg/g)	eGFR(ml/min)
DN组	82	62.43±32.51	124.60±58.79	42.65±9.11
DM组	50	5.35±2.18	19.85±3.54	107.59±15.33
<i>t</i>		12.380	12.566	30.556
<i>P</i>		0.000	0.000	0.000

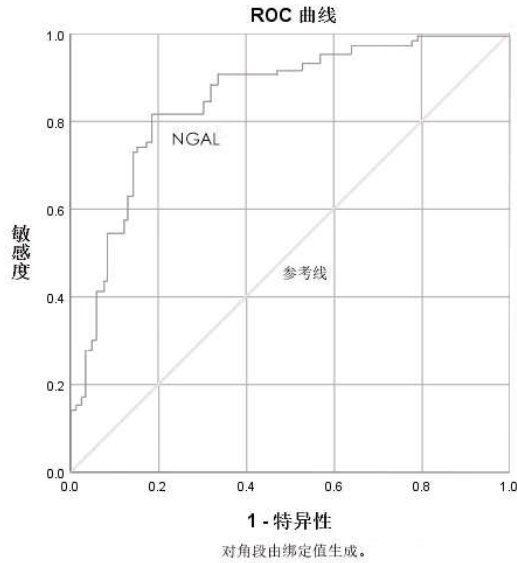


图 1 NGAL 检测诊断早期 DN 的 ROC 曲线图

表 2 不同肾损伤分级患者的 NGAL、UACR、eGFR 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

肾损伤分级	n	NGAL(ng/ml)	UACR(mg/g)	eGFR(ml/min)
I 期	24	37.95±28.79	97.58±36.87	62.37±16.52
II 期	27	64.50±35.07	122.45±59.37	43.19±9.08
III 期	31	83.15±36.74	151.02±68.72	31.66±5.95
F		5.182	5.264	5.793
P		0.002	0.001	0.002

3 讨论

DN 是导致终末期肾病的主要病因之一，其发病隐匿、病情复杂，早期多伴有肾小球系膜基质增生、肾小球肥大等病理特征，易导致 Kimmelstiel-Wilson 结节及微血管瘤形成，引发肾小囊滴状病变及小动脉透明样变，最终发展为全肾病变<sup>[10,11]</sup>。其中，DN 早期病变为可逆阶段，一旦进入中晚期则病情不可逆转，故该病早期诊治尤为关键<sup>[12]</sup>。研究发现<sup>[13,14]</sup>，该病发展初期，机体肾小管损害通常先于肾小球损伤，对此，临床可借助高灵敏度肾小管损伤标志物，开展早期 DN 筛查，以指导诊治方案的及早开展，控制病变的进一步发展。近年来，NGAL 被证实为机体肾小管损伤的早期标志物，是于活化中性粒细胞(PMN)中发现的脂质运载蛋白，可诱导肾小管间质中浸润 PMN 凋亡，发挥肾组织保护作用，促使肾小管上皮细胞再生，在肾脏病变过程中具有一定参与作用，其指标水平可随着肾脏损伤程度的加重而升高，且幅度大、变化早，在早期肾功能损害中具有积极检测价值<sup>[15,16]</sup>。

本研究结果显示，DN 组 NGAL、UACR 水平高于 DM 组，eGFR 水平低于 DM 组( $P<0.05$ )，提示 DN 患者与单纯糖尿病患者的 UACR、eGFR 及 NGAL 指标均存在差异，患者 UACR 水平可作为二者鉴别诊断的生化标志物之一。经 ROC 曲线分析显示，NGAL 检测对早期 DN 疾病具有确切诊断价值，其 AUC 值为 0.836， $P<0.001$ ，敏感性为 90.14%，特异性为 87.62%，约登指数为 0.875，95%CI 为 0.682~0.914。由此可见，UACR 指标在早期 DN 检测中具有较高诊断效能，其敏感性及特异性均较为理想。究其原因，肾功能正常条件下，NGAL 多处于低表达状态，但随着肾脏损伤、缺血现象的发生，为了保证受损肾小管细胞的再生修复，其肾小管上皮细胞 NGAL 表达急剧增强，血清含量大幅增长，为 DN 诊断提供了有利依据<sup>[17,18]</sup>。此外，DN 病理进展中，肾小管损伤早于肾小球，而 NGAL 作为肾小管早期损伤标志物，其指标在肾脏损伤 2 h 内即可出现显著升高，相较于其他生化指标，其变化更快、幅度更大，在早期 DN 的检出中可发挥显著诊断作用<sup>[19,20]</sup>。经统计，不

同肾损伤分级患者的 NGAL、UACR、eGFR 水平比较,差异有统计学意义( $P<0.05$ ),其中 NGAL、UACR 指标由高至低依次为Ⅲ期>Ⅱ期>Ⅰ期,eGFR 指标由高至低依次为Ⅰ期>Ⅱ期>Ⅲ期,表明不同肾损伤程度下,DN 患者的 NGAL、UACR、eGFR 指标均具有差异,其变化可随着肾损伤程度的加重而增大。且经 Spearman 相关性分析显示,DN 患者的 NGAL 水平与 UACR 呈正相关( $r=0.502, P=0.000$ ),与 eGFR 呈负相关( $r=-0.473, P=0.000$ )。由此证实,患者 NGAL 水平与其 UACR、eGFR 指标密切相关。分析认为,UACR、eGFR 为机体肾功能损伤的公认标志物,其参数是决定患者肾功能分级的重要标准,体内 UACR 增高及 eGFR 下降幅度的增加,多预示着患者肾损伤程度的加重,而 NGAL 作为肾小球损伤的敏感指标,其水平可随之变化,为该病病情的评估提供了重要参考<sup>[21,22]</sup>。

综上所述,NGAL 指标对早期 DN 疾病具有良好诊断价值,其参数水平与患者肾损伤程度存在显著相关,在早期 DN 诊断及病情评估中具有积极应用价值,可作为该病发生、发展的重要动态检测指标。

#### 参考文献:

- [1]陈筱涛,刘韵,龙碧莹,等.血清总胆红素联合中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对 2 型糖尿病肾病患者病情发展的预测价值[J].中国医药,2022,17(6):859-862.
- [2]何英姿,张亚芳,符爱贞,等.妊娠期糖尿病患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白表达及与病情关系[J].中国计划生育学杂志,2022,30(5):1115-1118.
- [3]冯小娟,薄维波,韦丽丽,等.血清 DKK1、NGAL 和 MCP-1 在 2 型糖尿病肾病患者中的表达及临床意义[J].检验医学与临床,2022,19(9):1243-1247.
- [4]胡广梅,蒋金良,丁睿.急性肾损伤患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白动态变化及意义[J].中国卫生检验杂志,2022,32(6):735-737,746.
- [5]屈晓威,赵冬,冯莉莉,等.尿 ZAG、KIM-1 和 NGAL 联合检测在糖尿病肾病诊断中的临床价值[J].临床和实验医学杂志,2021,20(23):2558-2561.
- [6]张佳思,邹春波,卢宇,等.血脂蛋白磷脂酶 A2 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在诊断早期糖尿病肾病中的价值[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(6):770-775.
- [7]樊玲英,俸家富.血清 C1q 和 NGAL 及 CysC 联合检测对早期糖尿病肾病辅助诊断的临床评价[J].中华检验医学杂志,2018,41(11):847-852.
- [8]中华医学会肾脏病学分会专家组.糖尿病肾脏疾病临床诊疗中国指南[J].中华肾脏病杂志,2021,37(3):255-304.
- [9]中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.
- [10]喻敏,刘春雅,姜毅,等.联合血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、转铁蛋白以及超敏 C-反应蛋白检测诊断糖尿病肾病的价值探讨[J].中国卫生检验杂志,2020,30(23):2890-2893.
- [11]雷智莉.99mTc-二乙烯三胺五乙酸肾动态显像联合血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白胱抑素 C 检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].中国药物与临床,2020,20(20):3466-3467.
- [12]陈莹.血、尿 NGAL 在 2 型糖尿病肾病进展各阶段的变化及其临床意义[J].心血管康复医学杂志,2020,29(1):90-93.
- [13]刘运双,张彬,张亚梅,等.血清 NGAL 对早期诊断 2 型糖尿病肾病的临床价值[J].热带医学杂志,2020,20(1):97-101.
- [14]朱勤惠,李祥,卢玉振,等.血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、尾加压素 II 和胱抑素 C 联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J].江苏大学学报(医学版),2019,29(6):535-537,541.
- [15]Bulluck H, Maiti R, Chakraborty B, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin prior to cardiac surgery predicts acute kidney injury and mortality[J]. Heart, 2018, 104(4):313-317.
- [16]李秀珍,谭晓,高逸冰,等.血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白对对比剂肾病的早期预测价值[J].中华老年多器官疾病杂志,2019,18(3):210-213.
- [17]康福新,王小智,刘润,等.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白变化值对成人 ICU 患者发生急性肾损伤的诊断价值[J].实用医学杂志,2019,35(5):760-763.
- [18]邓琳,丁怡,汪萍,等.尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白/肌酐比值在 2 型糖尿病肾损伤的早期诊断及病情评估中的临床应用[J].诊断学理论与实践,2019,18(1):61-65.
- [19]储辉,林宁,刘艳秋,等.尿 ZAG、KIM-1 和 NGAL 联合检测在糖尿病肾病诊断中的价值[J].国际检验医学杂志,2021,42(1):83-86,90.
- [20]赵亚妮,王君,赵棉.血清  $\beta_2$  微球蛋白、视黄醇结合蛋白、胱抑素 C、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白及基质金属蛋白酶 2 多指标联合检测在糖尿病肾病患者中的价值[J].实用临床医药杂志,2018,22(13):20-23.
- [21]张会芬,杨宏秀,刘丽,等.血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C 及尿白蛋白肌酐比值、N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶检测在早期糖尿病肾脏疾病中的应用价值[J].中国糖尿病杂志,2018,26(4):309-315.
- [22]杨渝伟,陈小红,胡冬,等.血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平与卒中发生及患者肾功能损害的关系[J].现代检验医学杂志,2018,33(2):23-27.

收稿日期:2023-08-22;修回日期:2023-09-02

编辑/杜帆