

尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在神经急症患者肾损伤早期诊断中的价值

南通大学附属海安医院 吴德模* 管义祥 刘中平 蔡舒 张晨,南通 226600

摘要 目的:探讨尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在神经急症患者肾损伤早期诊断中的价值。方法:选取神经急症患者 295 例,按照是否发生肾损伤,将其分为急性肾损伤组(48 例)和非肾损伤组(247 例)。比较 2 组患者的一般资料,分析尿 NGAL 水平与肾损伤之间关系,肾损伤的危险因素。结果:肾损伤组患者血清胱抑素-C(CyC)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、血钙、血磷、血尿素氮(BUN)、血肌酐、 β_2 微球蛋白及尿 NGAL 水平明显高于非肾损伤组($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示,尿 NGAL 水平与肾损伤呈正相关($r = 0.334, P = 0.001$);多因素回归分析显示,血肌酐、尿 NGAL 及血 CyC 为肾损伤独立危险因素;尿 NGAL 水平诊断肾损伤的效能高于血肌酐和 CyC。结论:神经急症患者尿 NGAL 水平升高可以作为早期诊断肾损伤的生物学指标。

关键词 神经急症;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;肾损伤

中图分类号 R692.5 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180620

神经系统急症主要包括颅内压增高、癫痫持续状态、脑出血急性发作,其临床表现为精神异常、抽搐、昏迷等神经症状。研究发现,神经系统常见并发症有肾损伤。目前诊断肾损伤的常用指标有血肌酐、肾小球滤过率^[1]。近年来发现,尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是肾损伤的早期生物学指标^[2],但其在肾损伤早期诊断的价值尚不明确。本文探讨 NGAL 在神经急症患者肾损伤早期诊断中的价值。

资料与方法

一般资料 选取 2016 年 4 月~2017 年 9 月在南通大学附属海安医院就诊的神经急症患者 295 例(男 158,女 137)。根据是否发生肾损伤将患者分为急性肾损伤组和非肾损伤组。其中急性肾损伤组 48 例(男 30,女 18),年龄 35~67 岁,平均年龄(45.11 ± 7.36)岁,非肾损伤组 247 例(男 128,女 119),年龄 33~63 岁,平均年龄(43.38 ± 8.14)岁。本研究获得我院伦理委员会批准,所有患者均对本研究知情且自愿参加。

纳入与排除标准 纳入标准:①神经系统急症符合中华医学会神经科学会拟定的诊断标准^[3];②符合急性肾损伤诊断标准^[4]。排除严重肝功能损伤、心脑血管疾病及其他原因的肾病患者、妊娠期及哺乳期患者、合并恶性肿瘤、艾滋病者。

方法 采集所有患者清晨空腹外周静脉血 4 mL,3 000 r/min 离心 15 min,取上清液置于 -20°C

冰箱。后将上层血清置于全自动生化分析仪(德国 Roche cobas 8000)分析患者血钙、血磷、尿素氮(BUN)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C);采用 D-10 血红蛋白检测仪(美国 Bio-Rad 公司)检测 Hb;采用胶乳增强免疫比浊法检测血清胱抑素 C(Cystatin C, CyC)(试剂盒购自宁波瑞源生物科技有限公司);采用放射免疫定量分析法检测血清 β_2 微球蛋白(试剂盒购自北京北方生物技术研究所);血肌酐、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)采用酶联免疫法测定含量(试剂盒分别购自罗氏诊断产品有限公司和深圳市国赛生物技术有限公司),留取入院后第 1 天清晨尿液,离心分离,取上清液采用免疫增强比浊法检测 NGAL 含量(试剂盒购自南京诺尔曼生物技术有限公司)。所有操作均严格按照仪器及试剂盒说明书。

记录 2 组患者一般资料,收缩压、舒张压、体质数、血红蛋白(Hb)、hs-CRP、LDL-C、HDL-C、血钙、血磷、BUN、血肌酐、CyC、肾小球滤过率、 β_2 微球蛋白、NGAL。肾小球滤过率计算方法采用 MDRD 简化公式计算^[5]。

统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计学软件,符合正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验,方差不齐时采用 t 检验;计数资料用百分数(%)表示,采用 χ^2 检验。相关性分析采用 Pearson 相关分析。肾损伤的危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析;应用受试者工作特征曲线(ROC)分析 NGAL 诊断早期肾损伤的效能。以 $P <$

* 通信作者:吴德模, E-mail: qan1160@163.com

0.05 为差异有统计学意义。

结 果

临床基本资料 2组患者年龄、性别、收缩压、舒张压、体质数、Hb、LDL-C、HDL-C 比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),肾损伤组患者血钙、血磷、血肌酐、血 hs-CRP、BUN、 β_2 微球蛋白、CyC 及 NGAL 水平明显高于非肾损伤组(均 $P < 0.05$);肾小球滤过率低于非肾损伤组($P < 0.05$),见表1。

多因素 Logistic 回归分析 单因素分析显示,2组患者血 hs-CRP、血钙、血磷、BUN、血肌酐、CyC、 β_2 微球蛋白、NGAL 水平存在差异。对肾损伤危险因素进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,血肌酐、尿 NGAL 及血 CyC 水平为肾损伤独立危险因素,见表2。

NGAL、CyC 及血肌酐诊断肾损伤的 ROC 曲线分析 NGAL 诊断神经急症患者肾损伤的最大约登指数为 0.658,对应的最佳截断点为 $47.62 \mu\text{g/L}$; CyC 诊断神经急症患者肾损伤的最大约登指数为 0.620,对应的最佳截断点为 0.98 mg/L ;血肌酐诊

断神经急症患者肾损伤的最大约登指数为 0.381,对应的最佳截断点为 $80.26 \mu\text{mol/L}$ 。虽 $\text{AUC(NGAL)} > \text{AUC(CyC)}$, $\text{AUC(NGAL)} > \text{AUC(血肌酐)}$,但差异无统计学意义(均 $P > 0.05$),见图1、表3。

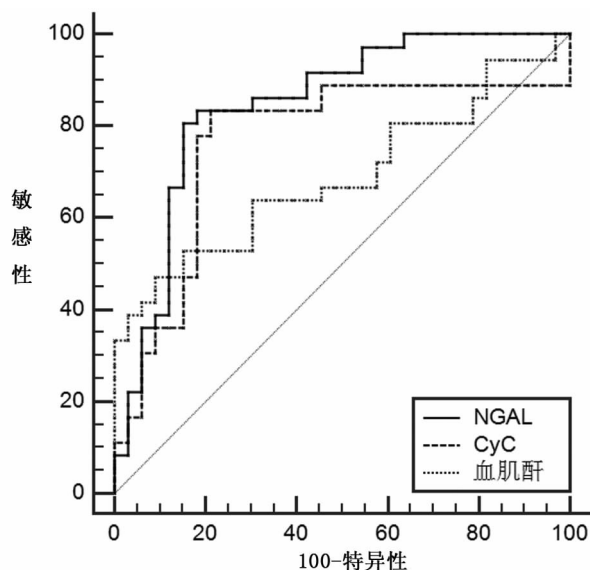


图1 NGAL、CyC 及血肌酐诊断肾损伤 ROC 曲线

表1 2组患者的临床基本资料比较

组别	例	年龄 (岁)	性别(例)		体质数 (kg/m ²)	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)
			男	女			
急性肾损伤组	48	45.11 ± 7.36	30	18	25.15 ± 3.02	127.34 ± 14.75	84.28 ± 10.28
非肾损伤组	247	43.38 ± 8.14	128	119	24.93 ± 3.66	130.52 ± 16.11	81.92 ± 8.46

组别	例	血红蛋白 (g/L)	血 hs-CRP (mg/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	血钙 (mmol/L)	血磷 (mmol/L)
急性肾损伤组	48	128.36 ± 15.54	8.35 ± 3.40	3.11 ± 0.92	1.02 ± 0.22	2.81 ± 1.36	1.25 ± 0.22
非肾损伤组	247	132.26 ± 14.89	6.91 ± 1.21 *	3.08 ± 0.81	1.03 ± 0.36	2.20 ± 1.40 *	1.17 ± 0.17 *

组别	例	BUN (mmol/L)	血肌酐 (μmol/L)	肾小球滤过率 [mL/(min · 1.73m ⁻²)]	β ₂ 微球蛋白 (mg/L)	NGAL (μg/L)	CyC (mg/L)
急性肾损伤组	48	6.45 ± 2.78	93.26 ± 28.94	82.68 ± 25.37	2.59 ± 1.21	53.14 ± 7.36	1.05 ± 0.57
非肾损伤组	247	5.53 ± 1.92 *	74.78 ± 23.16 *	117.17 ± 36.78 *	2.15 ± 0.87 *	25.27 ± 5.48 *	0.84 ± 0.55 *

注:与急性肾损伤组比较,* $P < 0.05$

表2 神经急症患者治疗后发生肾损伤的多因素 Logistic 回归分析

项目	B 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
血肌酐	0.024	0.009	6.238	1.021	1.002 ~ 1.046	0.012
NGAL	0.020	0.014	3.527	1.033	1.016 ~ 1.062	0.006
CyC	0.033	0.026	2.463	1.001	0.956 ~ 1.017	0.028
hs-CRP	0.015	0.024	0.487	1.028	0.976 ~ 1.059	0.483
血钙	0.564	0.378	2.321	1.764	0.852 ~ 3.659	0.132
血磷	0.633	0.378	2.011	1.816	0.869 ~ 3.820	0.108
BUN	-0.031	0.579	0.008	0.982	0.405 ~ 3.081	0.973
肾小球滤过率	0.287	0.385	0.503	0.783	0.372 ~ 1.632	0.480
β_2 微球蛋白	1.429	0.612	3.807	3.081	0.993 ~ 8.922	0.062

表 3 NGAL、CyC 及血肌酐诊断肾损伤的统计结果

指标	AUC	SE	95% CI	敏感性	特异性	约登指数
NGAL	0.841	0.049	0.729 ~ 0.928	80.56	84.85	0.658
CyC	0.762	0.061	0.649 ~ 0.860	83.33	78.79	0.620
血肌酐	0.684	0.066	0.569 ~ 0.798	47.22	90.91	0.381

尿 NGAL 水平与肾损伤的 Pearson 相关性分析 Pearson 相关性分析显示,尿 NGAL 水平与肾损伤呈正相关($r=0.334,P=0.001$),见图 2。

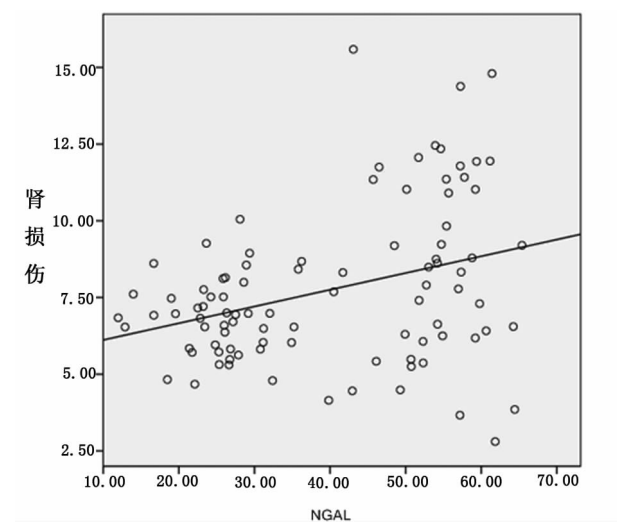


图 2 尿 NGAL 水平与肾损伤的相关性

讨 论

神经急症起病较急,发展迅速,对患者生命健康危害较大,而且神经急症往往合并一定程度的肾损伤^[6,7],其可能的原因有,神经急症发作时由于神经内分泌的过度激活,多脏器供血减少,引起包括肾脏在内的器官出现氧化应激反应及炎症反应,而受损。血肌酐检测作为评估肾功能的指标,但对早期轻微肾功能改变无明显变化。尿 NGAL 是反映早期肾损伤的新型指标,其为中性粒细胞表达的微量蛋白,发生肾损伤时大量表达并释放入血液及尿液^[8,9],敏感性较高。因此本研究以尿 NGAL 为观察指标,探讨其在神经急症患者早期肾损伤的价值。

NGAL 分子量较小且不易在体内降解,易于在尿液中检出。NGAL 主要在肾脏近曲小管表达,其对肾小管上皮细胞起到调控作用^[10]。在正常状态下,肾脏近曲小管 NGAL 呈低表达,当近曲小管细胞受到损害时,NGAL 表达增多^[11]。本研究中,肾损伤组患者 NGAL 表达水平明显高于非肾损伤组患者,与既往研究结果一致^[12],提示,其可作为判别肾损伤的潜在血清学指标。危险因素分析显示,NGAL 为神经急症患者发生肾损伤的独立危险因素,提示 NGAL 水平升高时,应警惕肾损伤的发生。本研究

中,NGAL 诊断肾损伤的效能高于 CyC 及血肌酐,单指标诊断肾损伤的 AUC 为 0.841,而血肌酐诊断的 AUC 仅为 0.684,分析原因为尿 NGAL 在疾病发生时,先于血肌酐及 CyC 升高,基本与肾损伤同步,避免了诊断的滞后性^[13],有助于神经急症患者急性期肾损伤的早期诊断。而血肌酐的干扰因素较多(如年龄、药物等),因此其在肾损伤发生早期,浓度变化的起因不准确,诊断效能较低。

综上所述,尿 NGAL 可作为诊断神经急症肾损伤的新型指标,并且尿 NGAL 为影响肾损伤发生的危险因素,当其表达水平 $>47.62\mu\text{g/L}$ 时,需警惕肾损伤的发生。

参 考 文 献

- 1 Mellas J. The description of a method for accurately estimating creatinine clearance in acute kidney injury [J]. Math Biosci, 2016, 275 (6):107-114.
- 2 De Bruyn M, Arijis I, De Hertogh G, et al. Serum neutrophil gelatinase B-associated lipocalin and matrix metalloproteinase-9 complex as a surrogate marker for mucosal healing in patients with Crohn's disease [J]. Gastroenterology, 2015, 148 (4):441-442.
- 3 王岩,隋松涛,陈锡起,等. 神经外科急症及诊疗指南 [M]. 长春:吉林人民出版社. 2006. 457-463.
- 4 Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2012, 2 (1): 1-138.
- 5 Qian YU, Wang B, Guo W, et al. The methods for measuring glomerular filtration rate and their clinical application [J]. Lab Med, 2015, 30 (7): 674-679.
- 6 Yang CH, Chang CH, Chen TH, et al. Combination of urinary biomarkers improves early detection of acute kidney injury in patients with heart failure [J]. Circ J, 2016, 80 (4):1017-1023.
- 7 Vivante A, Hildebrandt F. Exploring the genetic basis of early-onset chronic kidney disease [J]. Nat Rev Nephrol, 2016, 12 (3):133-146.
- 8 Sporek M, Gala-Błazińska A, Dumnicka P, et al. Urine NGAL is useful in the clinical evaluation of renal function in the early course of acute pancreatitis [J]. Folia Med Cracov, 2016, 56 (1):13-25.
- 9 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):223-233.
- 10 庞静,韩林,黄敏燕,等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤患者尿 NGAL、KIM-1、L-FABP 水平的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23 (2):133-135.
- 11 Li X, Diao Z, Ding J, et al. The downregulation of SnoN expression in human renal proximal tubule epithelial cells under high-glucose conditions is mediated by an increase in Smurf2 expression through TGF- β 1 signaling [J]. Int J Mol Med, 2016, 37 (2):415-422.
- 12 Luo QH, Chen ML, Chen ZL, et al. Evaluation of KIM-1 and NGAL as early indicators for assessment of gentamycin-induced nephrotoxicity in vivo and in vitro [J]. Kidney Blood Press Res, 2016, 41 (6):911-918.
- 13 Moledina DG, Hall IE, Thiessenphilbrook H, et al. Performance of serum creatinine and kidney injury biomarkers for diagnosing histologic acute tubular injury [J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70 (6):807-816.

(2017-11-30 收稿 2018-05-17 修回)