

血清 NGAL 与肾功其它指标联合检测 在原发性高血压肾病早期诊断中的应用*

张 华, 詹 颖, 苏宝凤, 闫福堂, 袁 军, 刘文康, 胡淑玲, 吕晓莉, 郑 霄

(陕西省人民医院检验科, 西安 710068)

摘要:目的 检测血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)浓度,探讨其与胱抑素 C(Cys-C)、视黄醇结合蛋白(RBP)、尿素(BUN)和肌酐(Cr)联合测定在原发性高血压早期肾脏损害中的应用价值。方法 选择2014年8月~2016年3月于陕西省人民医院就诊并经确诊的128例原发性高血压患者,将其分为单纯原发性高血压组、原发性高血压并发肾病组和原发性高血压并发肾衰组,同时选择100例健康体检者作为对照组。采用日立7170A全自动生化分析仪对各组血清 NGAL 与 Cys-C, RBP, BUN 和 Cr 水平进行检测,其结果进行统计学分析。结果 各组血清 NGAL, Cys-C, RBP, BUN 和 Cr 的检测结果显示,单纯原发性高血压组与正常对照组之间差异均无统计学意义($P > 0.05$);原发性高血压并发肾病组与正常对照组、单纯原发性高血压组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);原发性高血压并发肾病组和原发性高血压并发肾衰组血清 NGAL 与正常对照组、单纯原发性高血压组差异均有统计学意义($P < 0.01$);而原发性高血压并发肾病组 NGAL 与 Cys-C 之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组 NGAL, Cys-C, RBP, BUN 和 Cr 检测异常率方面,原发性高血压并发肾病组均显著高于正常对照组和单纯原发性高血压组,差异有统计学意义($P < 0.01$),但 BUN, Cr 远低于原发性高血压并发肾病组 NGAL 的异常率($P < 0.01$)。而原发性高血压并发肾衰组的 NGAL, Cys-C, RBP, BUN 和 Cr 异常率略有差异,但差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 血清 NGAL 的检测在原发性高血压肾病早期诊断中具有重要的意义,如果联合肾功其它指标的检测可为临床诊断和评估原发性高血压早期肾脏损害以及损害的程度提供重要依据。

关键词:血清;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;原发性高血压;早期肾脏损害;联合检测

中图分类号:R544.11;R446.112 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2016)04-054-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.014

Application of Detecting Serum NGAL Combined with Other Renal Function Index in Early Diagnosis of Essential Hypertension Nephropathy

ZHANG Hua, ZHAN Jie, SU Bao-feng, YAN Fu-tang, YUAN Jun, LIU Wen-kang, HU Shu-ling,

LÜ Xiao-li, ZHENG Xiao (Department of Clinical Laboratory,

Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

Abstract: **Objective** To investigate clinical application value of detecting serum NGAL combined with Cys-C, RBP, BUN and Cr in primary hypertension patients with early renal damage. **Methods** Selection of 128 patients with essential hypertension who were diagnosed in Shaanxi Provincial People's Hospital from August 2014 to March 2016. Selected 128 cases of essential hypertension patients diagnosed clinically, which could be divided into simple essential hypertension group, essential hypertension with nephropathy group and essential hypertension with renal failure group, and while 100 cases of healthy persons was as normal control group. The serum NGAL, Cys-C, RBP, BUN and Cr in each group were determined with Hitachi 7170A Automatic Biochemical Analyzer, and the measured data were processed by statistical analysis. **Results** In the detection results of serum NGAL, Cys-C, RBP, BUN and Cr, compared each group, there was not statistical difference in the simple essential hypertension group and the normal control group ($P > 0.05$), but there were statistical differences in the essential hypertension with nephropathy group and the normal control group, and the simple essential hypertension group ($P < 0.05$). Serum NGAL, there were statistical differences in the essential hypertension with nephropathy group, the essential hypertension with renal failure group and simple essential hypertension group, the normal control group, but there was no statistical difference between NGAL and Cys-C essential hypertension with nephropathy group ($P > 0.05$). The positive rates of NGAL, Cys-C, RBP, BUN and Cr in each group, the essential hypertension with nephropathy group was significantly higher than the normal control group and the simple essential hypertension group ($P < 0.01$), but positive rates of BUN, Cr were far less than the positive rate of NGAL in essential hypertension with nephropathy group ($P < 0.01$). The positive rates of the serum NGAL, Cys-C, RBP, BUN and Cr in the essential hypertension with renal failure group had slight difference, but no statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Detection of serum NGAL is of great significance for the

* 作者简介:张 华(1966—),女,大专,主管检验技师,从事检验医学工作,特别在临床化学检验方面有一定的造诣。

通讯作者:詹 颖,主管检验师, E-mail:34758581@qq.com.

early diagnosis of essential hypertension with nephropathy. If the detection combined with other renal function indexes, it can provide an important basis for clinical diagnosis and assessment of essential hypertension with early kidney damage and damage degree.

Keywords: serum; NGAL; essential hypertension; early renal damage; combined detection

高血压肾病(hypertensive nephropathy, HN)是由于长期高血压导致肾小球微血管异常所致的肾小球硬化并伴尿蛋白含量超过正常的肾组织损害性疾病。临床特征为蛋白尿, 渐进性肾功能损害, 水肿, 晚期出现严重肾功能衰竭。目前已成为糖尿病外造成终末期肾病(ESRD)的第二大原因^[1]。近年资料表明我国因高血压肾脏损害而发生慢性肾功能不全的患者呈逐年增多的趋势^[2]。而高血压肾病可长时间没有任何症状, 而一旦出现肌酐水平增高、微量清蛋白尿等肾脏损害的临床特征时, 发生心血管事件、ESRD和猝死等的危险明显增高^[3]。本研究旨在通过检测血清NGAL水平, 并与Cys-C, RBP, Cr和BUN等指标进行比较观察中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在原发性高血压肾病早期诊断中的临床意义。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择2014年8月~2016年3月于陕西省人民医院就诊并经确诊的128例原发性高血压患者, 根据尿蛋白排泄率、B超和尿素、肌酐升高情况将其分为单纯原发性高血压组62例、高血压并发肾病组36例和高血压并发肾衰竭组30例, 其中男性72例, 女性56例, 年龄22~86岁, 平均年龄54岁。同时选择100例健康查体者作为正常对照, 其中男性52例, 女性48例, 年龄20~85岁, 平均年龄52岁。并排除一切可能使血清NGAL, Cys-C, RBP, BUN和Cr升高的疾病。

1.2 试剂和仪器 检测仪器均为日立7170A全

自动生化分析仪。其中NGAL和Cys-C为乳胶增强免疫比浊法, 两者试剂由北京九强生物技术股份有限公司提供; RBP为免疫比浊法, 试剂由上海北加公司提供; BUN为尿素酶法, Cr为苦味酸法, 两试剂由北京中生北控生物技术股份有限公司提供。

1.3 方法 样品收集与处理: 清晨采集受试者空腹静脉血液3~5 ml, 置入含有促凝剂的真空试管中, 37℃水浴静置30 min后, 以3 000 r/min离心5~10 min分离血清备用。采用日立7170A全自动生化分析仪对血清NGAL, Cys-C, RBP, BUN和Cr进行检测。

1.4 统计学分析 实验数据采用SPSS19.0软件进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用 t 检验; 计数资料(异常率)的比较采用 χ^2 检验。二者均以 $\alpha=0.05$ 为水准检验差异有无统计学意义。

2 结果

2.1 血清NGAL, Cys-C, RBP, BUN和Cr检测结果 见表1。其中, 单纯原发性高血压组与正常对照组五项指标之间, 差异均无统计学意义($t=0.731 \sim 1.354$, P 均 >0.05); 高血压并发肾病组与正常对照组和单纯高血压组五项指标之间, 差异均有统计学意义($t=2.164 \sim 2.301$, P 均 <0.05); 而高血压并发肾病组和高血压并发肾衰组血清NGAL与正常对照组、单纯高血压组之间, 差异均有统计学意义($t=3.121 \sim 3.630$, P 均 <0.01)。

2.2 将各组检测值高于正常对照者计作阳性进行计数(以下简称异常率)结果 见表2。

表1 血清NGAL, Cys-C, RBP, BUN和Cr的检测结果($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	NGAL(μ g/L)	Cys-C(mg/L)	RBP(mg/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μ mol/L)
正常对照组	100	59.8 \pm 13.1	0.79 \pm 0.41	48.13 \pm 11.87	3.68 \pm 2.32	48.7 \pm 8.6
单纯原发性高血压组	62	62.5 \pm 14.3	0.98 \pm 0.53	52.06 \pm 14.36	4.52 \pm 2.04	50.6 \pm 9.4
高血压并发肾病组	36	181.3 \pm 37.7	3.11 \pm 1.09	81.16 \pm 20.91	7.91 \pm 4.14	90.2 \pm 20.9
高血压并发肾衰组	30	231.5 \pm 95.8	6.71 \pm 2.37	93.65 \pm 24.17	17.23 \pm 5.92	162.1 \pm 32.8

表2 血清NGAL, Cys-C, RBP, BUN和Cr在各组中的异常率[%(*n*)]

	<i>n</i>	NGAL	Cys-C	RBP	BUN	Cr
正常对照组	100	3.0(3)	4.0(4)	3.0(3)	5.0(5)	6.0(6)
单纯原发性高血压组	62	16.1(10)	14.5(9)	12.9(8)	11.3(7)	12.9(8)
高血压并发肾病组	36	88.9(32)	86.1(31)	80.6(29)	61.1(22)	55.6(20)
高血压并发肾衰组	30	100.0(30)	100.0(30)	100.0(30)	100.0(30)	100.0(30)

其中高血压并发肾病组NGAL, Cys-C, RBP, BUN和Cr的异常率与正常对照组和单纯原发性

高血压组比较差异均有统计学意义($\chi^2=8.916\sim 12.807$, P 均 <0.01),但 NGAL, Cys-C, RBP, 特别是高血压并发肾病组 NGAL 的异常率远高于 BUN 和 Cr 的异常率($P<0.05$)。而高血压并发肾衰组的 NGAL, Cys-C, RBP, BUN 和 Cr 异常率差异无统计学意义(均为 100%)。

3 讨论

3.1 NGAL 是从中性粒细胞颗粒中分离出来的相对分子量只有 25KDa 的小分子分泌蛋白,又是脂质运载蛋白家族的一个成员,所以 NGAL 也称为脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2)^[4]。另外它可共价结合于源于中性粒细胞的明胶酶,故称之为中性粒细胞明胶酶相关性载脂蛋白^[5]。NGAL-mRNA 可在正常人的多种组织中表达,如骨髓、输尿管、前列腺、胃、大肠、气管、肺脏、肝脏和肾脏等^[6],因此某些组织(肝脏、肾脏、大肠、肺)上皮细胞损伤时可释放 NF- κ B,从而诱导产生 NGAL^[7]而释放入血液。正常人体液中所含的 NGAL 浓度值较低,血液中浓度大部分来源于中性粒细胞分泌,较少的一部分来源于肝脏、脾脏和肾脏的分泌,肾脏的滤过清除作用使血液 NGAL 水平保持稳定^[8]。

当肾功能早期损伤(AKI)时,血清 BUN, Cr 等传统指标往往要在 24~72 h 后才慢慢升高,而有研究发现血、尿中的 NGAL 浓度通常会迅速升高,2 h 最为明显(比临界值升高几十至几百倍)^[9]。本研究显示,虽然高血压并发肾病组血清 BUN 和 Cr 水平比正常对照组和单纯原发性高血压组明显增高($P<0.05$),但不及血清 NGAL, Cys-C 和 RBP 增高的幅度,提示 NGAL, Cys-C 和 RBP 在原发性高血压肾病早期损害中远敏感于 BUN 和 Cr。但 RBP 为血液中视黄醇(维生素 A)的转运蛋白,由肝脏合成,肾脏代谢(排泄),虽然可反映肾脏的损害,但受肝脏疾病的影响。而 Cys-C 是一种低分子量蛋白质,能够自由通过肾小球,肾小管也不分泌排泄 Cys-C,同时它具有恒定产生率,浓度不受年龄、性别、饮食、炎症、血脂和肝脏疾病等的干扰^[10],故 Cys-C 可反映肾脏的早期损害,特别是肾小球的滤过情况^[5],而 NGAL 则更多反映的是肾小管的损害程度。若同时检测血清 NGAL 和 Cys-C 的水平有助于原发性高血压并发肾病,尤其是高血压肾脏早期损害的诊断。

3.2 就其检测的异常率来看,虽然高血压并发肾病组 BUN 和 Cr 的异常率也高于正常对照组和单纯原发性高血压组($P<0.01$),但其幅度远低于 NGAL, Cys-C 和 RBP 的异常率($P<0.05$),何况血清 BUN 和 Cr 水平受年龄、性别、饮食、炎症等诸多因素的影响^[11,12]。所以传统检测指标血清

BUN 和 Cr 水平并无明显改变时肾小管细胞已有损伤,即只有在肾脏严重损害时 BUN 和 Cr 才表现出来^[13]。

所以,NGAL 是反映肾小管早期损害较为理想的内源性标志物,而 Cys-C 是理想的反映肾小球滤过率(GFR)的有效指标。在轻微和早期肾损伤中血清 NGAL 和 Cys-C 的测定均优于 RBP, BUN 和血 Cr。而有研究表明早期肾功能损害肾小管的损伤可能早于肾小球的损伤^[14]。所以,血清 NGAL 与 Cys-C 联合检测对原发性高血压肾病早期诊断具有重要意义,可作为肾功受损的常规监测指标。当然结合肾功传统指标 BUN 和 Cr 等的检测有利于判断肾脏损害的严重程度。

参考文献:

- [1] Hill GS. Hypertensive nephrosclerosis[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2008, 17(3): 266-270.
- [2] 侯菲, 缪洁萍, 蔡红梅, 等. 原发性高血压患者血和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的改变及临床意义[J]. 首都医科大学学报, 2016, 34(4): 605-608.
Hou F, Miao JP, Cai HM, et al. Changes of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with its primary hypertensive and its clinical significance[J]. Journal of Capital Medical University, 2016, 34(4): 605-608.
- [3] Rosario RF, Wesson DE. Primary hypertension and nephropathy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2006, 15(2): 130-134.
- [4] 薛志强, 童俊容. 慢性肾脏疾病血清和尿液 NGAL 的改变及其临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(5): 440-441.
Xue ZQ, Tong JR. Changes of NGAL in serum and urine of patients with chronic kidney disease and their clinical significance[J]. Chinese Journal of Integrated Traditional and Western Nephrology, 2010, 11(5): 440-441.
- [5] Flower DR, North AC, Sansom CE. The lipocalin protein family: structural and sequence overview[J]. Biochim Biophys Acta, 2000, 1482(1/2): 9-24.
- [6] Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, et al. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study[J]. J Crit Care, 2013, 28(4): 371-378.
- [7] Meldrum KK, Hile K, Meldrum DR, et al. Simulated ischemia induces renal tubular cell apoptosis through a nuclear factor- κ B dependent mechanism[J]. J Urol, 2002, 168(1): 248-252.
- [8] Paragas N, Qiu A, Hollmen M, et al. NGAL-Siderocalin in kidney disease[J]. Biochim Biophys Acta, 2012, 1823(9): 1451-1458.
- [9] Yang HN, Boo CS, Kim MG, et al. Urine neutrophil gelatinase associated lipocalin: an independent predictor of adverse outcomes in acute kidney injury[J]. Am J Nephrol, 2010, 31(6): 501-509.
- [10] 姜昌丽, 王惠莹, 牛军州, 等. 血清胱抑素 C 在高血

- 压早期肾损害诊断中的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2013, 28(1): 130-132.
- Jiang CL, Wang HX, Niu JZ, et al. Clinical application of serum cystatin C in early renal damage of hypertension[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2013, 28(1): 130-132.
- [11] 彭俊华, 张全华, 赵勇, 等. 血清 β_2 -MG, Cys-C 及 U-mALB 在高血压肾损伤中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2014, 29(4): 147-149.
- Peng JH, Zhang QH, Zhao Y, et al. Clinical application of β_2 macroglobulin, cystatin C and urinary albumin in diagnosis of hypertensive renal injury[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2014, 29(4): 147-149.
- [12] Weinert LS, Prates AB, do Amaral FB, et al. Gender does not influence cystatin C concentrations in healthy volunteers[J]. Clin Chem Lab Med, 2010, 48(3): 405-408.
- [13] Alvelos M, Pimentel R, Pinho E, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in the diagnosis of type 1 cardio-renal syndrome in the general ward[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(3): 476-481.
- [14] Padhy M, Kaushik S, Girish MP, et al. Serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) and cystatin C as early predictors of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Clin Chim Acta, 2014 (435): 48-52.
- 收稿日期: 2016-05-09
修回日期: 2016-06-01
- (上接 53 页) HMG-CoA 还原酶抑制剂等。
- 单管双色荧光 PCR (MGB 探针^[6] 和 Taqman 探针^[7]) 法, 是通过特异探针与模板 DNA 的特异结合来区分单个碱基的变异, 而双管单色荧光 PCR 法, 是通过等位基因特异性引物的设计, 通过 PCR 特异扩增来鉴别单个碱基的变异。这种方法, 只要引物设计合适, 受干扰因素更少, 适合于大样本检测^[8]。
- 目前, 基于 CYP2C19 基因型的临床个体化用药方案成为人们关注的焦点, 特别是这两个多态性与抗血小板药氯吡格雷疗效的相关性。有利的基因型分析工具是开展大规模流行病学研究和使广大患者受益的前提。基因型分析方法需兼顾以下方面: 准确、快速、价廉、仪器设备简单、结果分析直观简便。本方法具有以上优点, 适合临床常规快速检测。
- 参考文献:
- [1] Tod M, Nkoud-Mongo C, Gueyffier F. Impact of genetic polymorphism on drug-drug interactions mediated by cytochromes: a general approach[J]. AAPS J, 2013, 15(4): 1242-1252.
- [2] Wu Z, Zhang X, Shen L, et al. A systematically combined genotype and functional combination analysis of CYP2E1, CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 in different-geographic areas of mainland China—a basis for personalized therapy [J]. PLoS One, 2013, 8(10): e71934.
- [3] 施宏, 虞闰六, 马金飞, 等. PCR-Pyrosequencing 快速检测药物代谢酶基因 CYP2C19 多态性方法的建立及应用[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(1): 66-70.
- Shi H, Yu RL, Ma JF, et al. Development of a PCR-Pyrosequencing method for detecting rapidly the genetic polymorphism of CYP2C19 about drug metabolizing enzymes genes[J]. J Mod Lab Med, 2012, 27(1): 66-70.
- [4] Xie X, Ma YT, Yang YN, et al. Personalized antiplatelet therapy according to CYP2C19 genotype after percutaneous coronary intervention: A randomized control trial[J]. Int J Cardiol, 2013, 168(4): 3736-3740.
- [5] 韩瑞玲, 李艳, 吴薇. 武汉地区冠心病患者氯吡格雷药物代谢相关基因 CYP2C19 的多态性分布分析[J]. 现代检验医学杂志, 2015, 30(3): 21-23.
- Han RL, Li Y, Wu W. Analysis of the polymorphism distribution of clopidogrel metabolism related gene CYP2C19 in patients with coronary artery disease in wuhan[J]. J Mod Lab Med, 2015, 30(3): 21-23.
- [6] 王娟, Anders B, 苏明权, 等. TaqMan MGB 蛋白探针法检测 IL28b rs 12979860 位点基因多态性[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(8): 722-726.
- Wang J, Anders B, Su MQ, et al. Development of diagnostic procedure of Taqman MGB probe-based real-time PCR of prediction of response to HCV therapy [J]. Chinese Journal of Laboratory Medicine, 2013, 36(8): 722-726.
- [7] 刘立明, 李永利, 马洪滨, 等. 快速检测 IL-28B rs12979860 基因多态性双色荧光 PCR 法的建立[J]. 传染病信息, 2014, 27(5): 279-281.
- Liu LM, Li YL, Ma HB, et al. Establishing a rapid two-color fluorescent PCR method for detecting the IL-28B (rs12979860) gene polymorphisms[J]. Infect Dis Info, 2014, 27(5): 279-281.
- [8] 李珊珊, 殷悦, 贾玫. 脂蛋白相关磷脂酶 A2 酶活性水平及其基因多态性与冠心病的相关性研究[J]. 中华检验医学杂志, 2012, 35(10): 899-904.
- Li SS, Yin Y, Jia M. Correlation between lipoprotein-associated phospholipase A2 activity and its gene polymorphism in coronary heart disease[J]. Chin J Lab Med, 2012, 35(10): 899-904.
- 收稿日期: 2016-03-21
修回日期: 2016-05-05