

血清 NGAL 与 Cr, BUN, RBP, Cys-C 联合检测 在糖尿病肾病早期诊断中的应用*

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

(陕西省人民医院检验科, 西安 710068)

摘要:目的 探讨血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)与肌酐(Cr)、尿素(BUN)、视黄醇结合蛋白(RBP)、胱抑素 C(Cys-C)联合检测在糖尿病早期肾脏损害中的临床应用价值。方法 选择 116 例经临床确诊的糖尿病患者, 将其分为单纯糖尿病组、糖尿病并发肾病组和糖尿病并发肾衰组, 同时选择 100 例健康查体者作为对照组。采用日立 7170A 全自动生化分析仪对各组血清 NGAL 与 Cr, BUN, RBP 和 Cys-C 进行检测, 其检测数据经统计学分析处理。结果 各组 NGAL, Cr, BUN, RBP 和 Cys-C 水平检测结果中, 单纯糖尿病组与正常对照组之间差异无统计学意义($t=0.812\sim1.402$, 均 $P>0.05$); 糖尿病并发肾病组 NGAL, Cr, BUN, RBP 和 Cys-C 水平均高于正常对照组、单纯糖尿病组, 差异具有统计学意义($t=2.131\sim2.326$, 均 $P<0.05$); 糖尿病并发肾病组和糖尿病并发肾衰组血清 NGAL 水平明显高于正常对照组、单纯糖尿病组, 差异具有统计学意义($t=2.913\sim3.011$, 均 $P<0.01$)。各组 Cr, BUN, RBP 和 Cys-C 检测异常率方面, 糖尿病并发肾病组异常率分别为 53.1%, 62.5%, 71.8% 和 81.3%, 均显著高于正常对照组和单纯糖尿病组, 差异有统计学意义($\chi^2=9.682\sim13.625$, $P<0.01$), 但其幅度低于糖尿病并发肾病组的 NGAL 异常率(87.5%), 特别是糖尿病并发肾病组 Cr, BUN 的异常率远低于 NGAL 的异常率($\chi^2=12.322\sim13.253$, 均 $P<0.01$); 糖尿病并发肾衰组的 NGAL, Cr, BUN, RBP 和 Cys-C 异常率略有差异, 无统计学意义($P>0.05$)。结论 血清 NGAL 的检测在糖尿病肾病早期诊断中具有重要的意义, 特别是联合肾功其它指标的检测为临床诊断糖尿病早期肾脏损害以及损害的程度提供重要依据。

关键词:糖尿病; 早期肾脏损害; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾功检测指标

中图分类号: R587.2; R446.112 文献标志码: A 文章编号: 1671-7414(2016)04-100-04

doi: 10.3969/j.issn.1671-7414.2016.04.028

Application of Combined Detection of Serum NGAL and Cr, BUN, RBP and Cys C in Early Diagnosis of Diabetic Nephropathy

ZHAN Jie, ZHANG Hua, YAN Fu-tang,

YUAN Jun, LIU Wen-kang, LÜ Xiao-li, HU Shu-ling, 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 Cr, BUN, RBP and Cys-C in diabetic patients with early renal damage. **Methods** Selected 116 cases of diabetic patients diagnosed clinically, which could be divided into simple diabetes group, diabetic nephropathy group and diabetes with renal failure group, and while 100 cases of healthy persons was as normal control group. The serum NGAL, Cr, BUN, RBP and Cys-C 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, Cr, BUN, RBP and Cys-C in each group, the simple diabetes group and the normal control group were not statistically significant($t=0.812\sim1.402$, $P>0.05$). The levels of NGAL, Cr, BUN, RBP and Cys-C in the diabetic nephropathy group were higher than the normal control group and the simple diabetes group, and the difference was statistically significant ($t=2.131\sim2.326$, $P<0.05$). The levels of serum NGAL in diabetic nephropathy group and diabetic with renal failure group were significantly higher than that in normal control group and the simple diabetes group ($t=2.913\sim3.011$, $P<0.01$). In the positive rates of Cr, BUN, RBP and Cys-C in each group, those of the diabetic nephropathy group were 53.1%, 62.5%, 71.8% and 81.3% respectively, and significantly higher than the normal control group and the simple diabetic group ($\chi^2=9.682\sim13.625$, $P<0.01$), but lower than the positive rate of NGAL in diabetic nephropathy group (87.5%), especially, the rates of Cr, BUN in diabetic nephropathy group were far lower than the rate of NGAL ($\chi^2=12.322\sim13.253$, all $P<0.01$). The positive rates of the serum NGAL, Cr, BUN, RBP and Cys-C in the diabetes with renal failure groups had slight difference, but no statistical significance ($P>0.05$). **Conclusion** Detection of serum NGAL is of great significance for the early diagnosis of diabetic nephropathy, especially to provide an important basis for early renal damage and the degree of renal damage combined with other detection index of renal function.

Keywords: diabetes; NGAL; early kidney damage; detection index of renal function

* 作者简介: 詹 颖(1971—), 女, 大学本科, 主管技师, 擅长临床血液、体液检验及临床化学检验。

通讯作者: 闫福堂, 主任技师, 擅长临床化学、免疫学检验及实验室管理, E-mail: YFT2398@126.com。

由于糖尿病糖代谢异常为主因所致的肾小球硬化并伴尿蛋白含量超过正常,称为糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN),它是糖尿病引起的严重和危害性最大的一种慢性并发症,是糖尿病全身性微血管病变表现之一,临床特征为蛋白尿,渐进性肾功能损害、高血压、水肿、晚期出现严重肾功能衰竭,而该病亦是糖尿病患者的主要死亡原因之一。当肾功能早期损伤(AKI)时,血清肌酐(Cr)、尿素(BUN)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、尿中的中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(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)^[1],尿中的NGAL浓度检测虽然标本收集方便,但影响因素较多。本研究旨在通过检测血清NGAL,并与Cr, BUN, RBP, Cys-C等指标进行比较,观察NGAL在DN早期诊断中的临床价值,现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择116例经临床确诊的糖尿病患者,同时根据尿蛋白排泄率、B超和尿素、肌酐升高情况将其分为糖尿病无肾病组58例、糖尿病并发肾病组32例和糖尿病并发肾衰组26例,其中男性78例,女性38例,年龄23~79岁,平均年龄51岁。同时选择100例健康查体者作为对照,男性69例,女性31例,年龄21~76岁,平均年龄49岁。

1.2 方法

1.2.1 样本收集:清晨采集受试者空腹静脉血液3~5 ml,置入含有促凝剂的试管中,以3 000 r/min离心5~10 min分离血清备用。

1.2.2 仪器和试剂:应用日立7170A全自动生化分析仪检测血清NGAL, Cr, BUN, RBP和Cys-C水平。NGAL和Cys-C采用乳胶增强免疫比浊法测定,试剂由北京九强生物技术股份有限公司提

供;RBP采用免疫比浊法测定,试剂由上海北加公司提供;Cr采用苦味酸法,BUN采用尿素酶法测定,试剂由北京中生北控生物科技股份有限公司提供。

1.2.3 结果判读:将各组检测值高于正常对照者计作异常。

1.3 统计学分析 实验结果计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验及相关分析;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 各组血清NGAL, Cr, BUN, RBP和Cys-C的检测 results 比较 见表1。单纯糖尿病组与正常对照组血清NGAL, Cr, BUN, RBP和Cys-C之间差异无统计学意义($t=0.812 \sim 1.402$, 均 $P>0.05$);糖尿病并发肾病组血清Cr, BUN, RBP和Cys-C与正常对照组和单纯糖尿病组差异具有统计学意义($t=2.131 \sim 2.326$, 均 $P<0.05$);而糖尿病并发肾病组和糖尿病并发肾衰组血清NGAL与正常对照组、单纯糖尿病组差异具有统计学意义($t=2.913 \sim 3.011$, 均 $P<0.01$)。

2.2 各组血清NGAL, Cr, BUN, RBP和Cys-C的检测 results 异常率比较 见表2。糖尿病并发肾病组的Cr, BUN, RBP和Cys-C的异常率均显著高于正常对照组和单纯糖尿病组,差异有统计学意义($\chi^2=9.682 \sim 13.625$, 均 $P<0.01$),但其异常率却远低于糖尿病并发肾病组的NGAL异常率(87.5%),特别是糖尿病并发肾病组的Cr和BUN异常率远低于NGAL的异常率($\chi^2=12.322 \sim 13.253$, 均 $P<0.01$)。而糖尿病并发肾衰组的NGAL, Cr, BUN, RBP和Cys-C异常率略有差异,但均无统计学意义($\chi^2=0.102 \sim 0.362$, $P>0.05$)。

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

组别	n	NGAL($\mu\text{g/L}$)	Cr($\mu\text{mol/L}$)	BUN(mmol/L)	RBP(mg/L)	Cys-C(mg/L)
正常对照组	100	60.8 \pm 12.9	49.3 \pm 9.6	4.52 \pm 0.96	47.02 \pm 12.26	0.86 \pm 0.37
单纯糖尿病组	58	66.7 \pm 13.2	51.2 \pm 8.9	5.68 \pm 2.01	51.16 \pm 16.14	1.02 \pm 0.45
糖尿病并发肾病组	32	174.3 \pm 39.5	89.1 \pm 21.7	8.62 \pm 3.29	78.32 \pm 21.63	2.29 \pm 1.23
糖尿病并发肾衰组	26	226.2 \pm 98.6	158.2 \pm 31.6	16.9 \pm 6.15	92.51 \pm 23.98	5.39 \pm 3.81

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

组别	n	NGAL	Cr	BUN	RBP	Cys-C
正常对照组	100	5.0(5)	2.0(2)	3.0(3)	2.0(2)	4.0(4)
单纯糖尿病组	58	13.8(8)	5.2(3)	3.4(2)	6.9(4)	8.6(5)
糖尿病并发肾病组	32	87.5(28)	53.1(17)	62.5(20)	71.9(23)	81.3(26)
糖尿病并发肾衰组	26	100.0(26)	92.3(24)	96.2(25)	100.0(26)	100.0(26)

3 讨论 目前认为在 DN 早期,肾脏的病理改变大多可逆,如果能进行早期诊断并及时治疗,可延缓蛋白尿的出现,阻止病情向不可逆的阶段发展,可将肾脏并发症的发生推迟长达 24 年,减少透析、肾移植率达 60%,延长预期寿命约 14 年^[2]。故对于糖尿病患者肾脏损害的早期诊断与治疗尤为重要。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)是一个只有 25KDa 的属于 lipocalin 超家族的小分子分泌蛋白,又是脂质运载蛋白家族的一个新成员,所以 NGAL 也称为脂质运载蛋白-2(Lipocalin-2)^[3,4],和其他评估肾脏损伤的生物标志物相比,其更敏感,能更早期地发现肾脏损伤^[5]。

在本实验中,糖尿病并发肾病组血清 Cr, BUN, RBP 和 Cys-C 与正常对照组和糖尿病无肾病组差异均有统计学显著性意义($P < 0.05$),而糖尿病并发肾病组和糖尿病并发肾衰组血清 NGAL 与正常对照组、糖尿病无肾病组差异均有统计学显著性意义($P < 0.01$),提示 NGAL 在糖尿病并发肾病患者血清中的水平远远大于 Cr, BUN 和 RBP,而 NGAL 与 Cys-C 升高的幅度基本相当。故检测血清 NGAL 的水平特别是和 Cys-C 同时检测有助于糖尿病并发肾病,尤其是糖尿病肾脏早期损害的诊断。就其检测的异常率来看,虽然糖尿病并发肾病组的 Cr, BUN, RBP 和 Cys-C 的异常率均显著高于正常对照组和糖尿病无肾病组($P < 0.01$),但却远低于糖尿病并发肾病组的 NGAL 异常率(NGAL, Cr 和 BUN 依次为 87.5%, 53.1% 和 62.5%),即糖尿病并发肾病组的 NGAL 异常率与 Cr, BUN 比较差异有统计学意义($P < 0.01$),说明传统检测指标 BUN 和 Cr 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。其与相关报道基本一致^[6]。

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。Cys-C 是一种低分子量蛋白质,能够自由通过肾小球,肾小管不分泌排泄 Cys-C,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^[7],当肾脏早期损伤但无临床症状时,Cys-C 已发生一些较大的变化,如 Cys-C 已达到了 50% 以上,而此时患者却未出现任何症状,血 BUN, Cr 的变化也不明显,此时尿蛋白定性也常为阴性^[8]。故 Cys-C 可反映肾脏的早期损害,特别是肾小球的滤过情况,而 NGAL 则更多反映的是肾小管的损害程度。大量的研究表明,在继发性肾脏疾病中肾小球病变不是

导致肾病发展的决定性因素。而肾小管改变才是决定其发展的主要因素^[9]。

本实验揭示 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 的测定均优于血 Cr, BUN 和 RBP。检测血浆 NGAL 与血清 Cys-C 水平有望成为诊断 DN 早期更敏感、更可靠的生物学指标,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^[10]。所以,血清 NGAL 与 Cys-C 联合检测对 DN 早期诊断具有重要意义,可作为肾功能受损的常规监测指标,结合肾功传统指标 Cr 和 BUN 等的检测有利于判断肾脏损害的严重程度,这样既丰富了临床辅助诊断信息,进一步提高了诊断水平,同时又减轻了患者的身心及经济负担。

参考文献:

- [1] 姚于鸿,陈慎仁,李恩民.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与肾脏疾病[J].实用医学杂志,2007,23(6):925-927.
Yao YH, Chen SR, Li EM. Neutrophils gelatinases related lipid carrier protein and kidney diseases[J]. Journal of Practical Medicine, 2007, 23(6):925-927.
- [2] Fukuoka M, Wu YI, Thongprasert S, et al. Biomarker analyses and final overall survival results from a phase III, randomized, open-label, first-line study of gefitinib versus carboplatin/paclitaxel in clinically selected patients with advanced non-small-cell lung Cancer in Asia (IPASS) [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(21):2866-2874.
- [3] Cowland JB, Sorensen OE, Sehested M, et al. Neutrophil gelatinase associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta but not by TNF-alpha [J]. J Immunol, 2003, 171(12):6630-6639.
- [4] Hanai J, Mammoto T, Seth P, et al. Lipocalin 2 diminishes invasiveness and metastasis of Ras-transformed cells [J]. J Biol Chem, 2005, 280(14):13641-13647.
- [5] Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, et al. Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in children with chronic renal diseases [J]. Pediatr Int, 2010, 52(4):563-568.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 李熙建,谭同均,朱国文,等.胱抑素 C 与微量蛋白

及尿酶联合检测在不同程度肾病中的应用价值[J]. 现代检验医学杂志, 2008, 23(6): 70-73.

Li XJ, Tan TJ, Zhu GW, et al. Application of serum cystatin C, urinary microprotein and urinary enzyme in the degree of nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2008, 23(6): 70-73.

- [9] 朱新兴, 王永文, 郑红英, 等. 肾小管损害各种早期诊断指标的评价[J]. 检验医学, 2005, 20(3): 271-273.

Zhu XX, Wang YW, Zheng HY, et al. Evaluation of various kinds of early diagnosis index for renal tubular damage[J]. Laboratory Medicine, 2005, 20(3): 271-273.

- [10] Trof RJ, Di Maggio F, Leemreis J, et al. Biomarkers of acute renal injury and renal failure[J]. Shock, 2006, 26(3): 245-253.

收稿日期: 2016-03-28

修回日期: 2016-05-15

(上接 99 页) 压素系统和下丘脑-垂体-肾上腺轴激活, 可导致相关神经内分泌因子短期内大量合成增加, 进而导致机体多器官及系统功能紊乱; ② 诱发神经-内分泌系统异常激活, 导致免疫-炎症调控网络紊乱, 最终导致神经细胞缺血缺氧现象加重^[14]。

综上所述, 血浆和肽素水平与脑外伤患者病情严重程度具有相关性, 可用于临床预后预测。但需要注意研究中排除并发脏器功能障碍及糖尿病患者, 这些因素是否会对血浆和肽素预测脑外伤预后效能产生影响还有待进一步研究证实。

参考文献:

- [1] 陶治鹤, 田少斌, 陈劲松. 颅脑外伤患者血浆抵抗素水平的变化及其临床意义[J]. 临床和实验医学杂志, 2013, 12(15): 1244-1245.

Tao ZH, Tian SB, Chen JS. Changes of plasma resistin levels of patients with traumatic brain injury and its clinical significance[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2013, 12(15): 1244-1245.

- [2] Dong XQ, Yang SB, Zhu FL, et al. Resistin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury[J]. Crit Care, 2010, 14(5): R190.

- [3] 杨志辉, 张祖勇, 俞文华, 等. 血浆和肽素浓度与脑外伤预后后的相关分析[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(3): 55-58.

Yang ZH, Zhang ZY, Yu WH, et al. Relationship between plasma copeptin concentration and outcomes of traumatic brain injury[J]. Journal of Medical Research, 2013, 42(3): 55-58.

- [4] 周强, 杨晓明, 冯贵龙. 颅脑外伤合并 SIRS 患者血清抵抗素与 C-反应蛋白的动态变化[J]. 中国现代医生, 2010, 48(24): 3-5.

Zhou Q, Yang XM, Feng GL. Variation of serum resistin and C-reaction protein level in brain injury with systemic inflammatory response syndrome[J]. China Modern Doctor, 2010, 48(24): 3-5.

- [5] Dong XQ, Huang M, Yu WH, et al. Change in plasma copeptin level after acute spontaneous basal ganglia hemorrhage[J]. Peptides, 2011, 32(2): 253-257.

- [6] Dong XQ, Huang M, Yang SB, et al. Copeptin is associated with mortality in patients with traumatic brain injury[J]. J Trauma, 2011, 71(5): 1194-1198.

- [7] 夏芳, 汪隆海, 陈启松. 血清和肽素 ELISA 定量测定改良法的建立和应用[J]. 现代检验医学杂志, 2012, 27(3): 57-58.

Xia F, Wang LH, Chen QS. Establishment improvement of ELISA for the quantitative determination of copeptin in serum and its application[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2012, 27(3): 57-58.

- [8] Kosari S, Rathner JA, Badoer E. Central resistin enhances renal sympathetic nerve activity via phosphatidylinositol 3-kinase but reduces the activity to brown adipose tissue via extracellular signal-regulated kinase 1/2[J]. J Neuroendocrinol, 2012, 24(11): 1432-1439.

- [9] Morgenthaler NG. Copeptin: a biomarker of cardiovascular and renal function[J]. Congest Heart Fail, 2010, 16(Suppl 1): S37-44.

- [10] 杨松斌, 王克义, 竹方龙, 等. 重型脑外伤患者血浆抵抗素水平动态变化与预后的关系[J]. 中国临床神经科学, 2011, 19(3): 265-269.

Yang SB, Wang KY, Zhu FL, et al. Dynamic changes of plasma resistin level in patients with serious traumatic brain injury and its association with prognosis[J]. Chinese Journal of Clinical Neurosciences, 2011, 19(3): 265-269.

- [11] Schiele F, Meneveau N, Seronde MF, et al. C-reactive protein improves risk prediction in patients with acute coronary syndromes[J]. Eur Heart J, 2010, 31(3): 290-297.

- [12] Kochanowski J, Grudniak M, Baranowska-Bik A, et al. Resistin levels in women with ischemic stroke[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2012, 33(6): 603-607.

- [13] Katan M, Nigro N, Fluri F, et al. Stress hormones predict cerebro-vascular reevents after transient ischemic attacks[J]. Neurolog, 2011, 76(6): 563-566.

- [14] 梁伟, 张学军, 王东挺. 脑外伤患者意识障碍的评估对其预后的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2012, 11(8): 598-599.

Liang W, Zhang XJ, Wang DT. Study on evaluation of conscious disturbance in patients with cerebral trauma and its influence on prognosis[J]. Journal of Clinical and Experimental Medicine, 2012, 11(8): 598-599.

收稿日期: 2016-06-06