

## 西安地区健康人群血清 NGAL 参考值范围的调查\*

施瑞洁, 闫福堂, 刘文康, 张 华, 袁 军, 弥 鹏, 胡淑玲, 郑 霄  
(陕西省人民医院检验科, 西安 710068)

**摘要:**目的 建立西安地区健康人群血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的参考区间。方法 选取2014年3月~2016年10月于陕西省人民医院体检中心健康查体者2665例(年龄6~95岁,男性1370例,女性1295例);来医院预防接种的学龄前儿童682例(年龄0~6岁,男性356例,女性326例)。采用胶乳增强免疫比浊法在Beckman-AU5800全自动生化分析流水线上测定血清NGAL浓度,检测数据进行统计学分析,然后建立西安地区人群不同年龄、性别血清NGAL参考值范围。结果 血清NGAL水平在健康人群中呈偏态分布,其中6岁以下学龄前儿童为 $37.66 \pm 23.12$  ng/ml,6~15岁为 $39.25 \pm 25.34$  ng/ml,16~49岁为 $46.68 \pm 27.06$  ng/ml,50~69岁为 $57.82 \pm 29.13$  ng/ml,前二者与后者比较差异有统计学意义( $t=0.589$ ,  $P<0.05$ );而70岁以上为 $61.87 \pm 32.64$  ng/ml,15~49岁与70~91岁比较差异有统计学显著性意义( $t=8.529$ ,  $P<0.01$ )。同时经相关性分析,血清NGAL与年龄较为密切( $r=0.298$ ,  $P<0.01$ )。而男女之间血清NGAL水平的差异无统计学意义( $t=0.263 \sim 0.542$ , 均  $P>0.05$ )。以50岁为分界年龄,以87.0 ng/ml为参考值上限。结论 血清NGAL水平与年龄有关,且随着年龄的增长而呈上升趋势,而与性别无关。

**关键词:**血清;中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白;健康人群;参考值

中图分类号:R446.112 文献标志码:A 文章编号:1671-7414(2017)04-130-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2017.04.037

### Investigation on the Serum NGAL Reference Range of Healthy Populations in Xi'an

SHI Rui-jie, YAN Fu-tang, LIU Wen-kang,

ZHANG Hua, YUAN Jun, MI Peng, HU Shu-ling, ZHENG Xiao

(Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China)

**Abstract:** Objective To establish serum NGAL reference range of healthy populations in Xi'an Area. **Methods** 2665 cases (aged 6 to 95 years old, male 1370, female 1295) of health-check people were collected from March 2014 to October 2016 in Medical Examination Center of Shaanxi Provincial People's Hospital, and 682 cases (aged 0 to 6 years old, male 356, female 326) were collected from preschool children of prevention. Serum NGAL concentration of them were analysed by immunoturbidimetry method with the Automatic Biochemical Analysis Assembly Line of Beckman-AU5800, and the detection data for statistical analysis. Then established the reference range of serum NGAL population of different age and different sex in Xi'an. **Results** The serum NGAL levels in healthy subjects showed a skewed distribution, which were preschool children under 6 years of age  $37.66 \pm 23.12$  ng/ml, 6~15 years  $39.25 \pm 25.34$  ng/ml, 16~49 years  $46.68 \pm 27.06$  ng/ml, and 50~69 years  $57.82 \pm 29.13$  ng/ml. Compared the first two with the latter, there was a significant difference ( $t=0.589$ ,  $P<0.05$ ). The serum NGAL levels of over 70 years were  $61.87 \pm 32.64$  ng/ml, and there was a significant difference between the ages of 15 and 49 and over 70 years ( $t=8.529$ ,  $P<0.01$ ). At the same time, the serum NGAL was closely correlated with age ( $r=0.298$ ,  $P<0.01$ ). But there was no significant difference in serum NGAL level between male and female ( $t=0.263 \sim 0.542$ , all  $P>0.05$ ). 87ng/ml was the upper limit of the reference value for the age of 50 years. **Conclusion** The level of serum NGAL was related to age and increased with age, but not with gender.

**Keywords:** serum; NGAL; healthy population; reference value

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL),又称人脂质运载蛋白2(lipocalin 2, Ln2)或噬铁蛋白(siderocalin),是人脂质运载蛋白家族中的一个新成员<sup>[1]</sup>。是一个由中性粒细胞和某些上皮细胞如肾小管所表达的微量蛋白。缺血性或肾毒性肾损伤时,NGAL由肾脏大量表达,并被释放到尿液和

血浆。NGAL含量在损伤发生后2h内升高,使之成为早期且敏感的肾损伤生物标志物,所以NGAL作为一种新的肾损伤标志物近年来倍受关注<sup>[2]</sup>。研究NGAL在体内的代谢和在血液中的水平,特别是确定正常人群血清NGAL参考范围,对于判断和评估肾脏疾病患者的肾脏损伤程度和疗效观察具有重要意义。本研究旨在确定西安地区

\* 作者简介:施瑞洁(1971—),女,主管检验师,擅长临床生化、临床体液和血液检验及相关研究,E-mail: xasrj001@163.com。

通讯作者:张 华,女,主管检验师,擅长临床生化、免疫检验及相关研究,E-mail: zhanghua@126.com。

正常人群血清 NGAL 水平,并揭示其与年龄和性别的关系。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选取西安地区完全健康的人群,自2014年3月~2016年8月来陕西省人民医院体检中心健康查体者2665例,年龄6~95岁,其中男性1370例,女性1295例。来医院预防接种的学龄前儿童682例(男性356例,女性326例,年龄<6岁)。

1.2 试剂和仪器 检测仪器为 Beckman-AU5800 全自动生化分析流水线,采用胶乳增强免疫比浊方法,试剂盒由北京九强生物工程有限公司提供。

## 1.3 方法

1.3.1 操作方法:清晨采集受试者空腹静脉血3~5 ml于含有促凝剂的干燥试管中,37℃水浴静置30 min后,3000 r/min离心5 min,分离血清后及时测定血清 NGAL 浓度。

1.3.2 结果判读:将各组检测值高于正常对照者计作异常。

1.4 统计学分析 采用 SPSS19.0 统计学软件处理、分析实验结果,计量资料以均数 $\pm 2 \times$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用  $t$  检验及相关分析,以 $\alpha=0.05$ 为水准检验差异有无统计学意义。

2 结果 受试者血清 NGAL 检测结果见表1和表2。

表1 不同年龄组人群血清 NGAL 检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

年龄(岁,A)	n	NGAL(ng/ml)
<6	682	37.66 $\pm$ 23.12
6 $\leq$ A<16	586	39.25 $\pm$ 25.34
16 $\leq$ A<50	725	46.68 $\pm$ 27.06
50 $\leq$ A<70	788	57.82 $\pm$ 29.13
$\geq 70$	566	61.87 $\pm$ 32.64

表2 各年龄组不同性别人群血清检测结果( $\bar{x} \pm s$ )

年龄(A)	男	NGAL(ng/ml)	女	NGAL(ng/ml)
<6	356	38.06 $\pm$ 21.59	326	36.98 $\pm$ 24.21
6 $\leq$ A<16	302	40.19 $\pm$ 24.31	284	39.63 $\pm$ 25.92
16 $\leq$ A<50	368	47.21 $\pm$ 26.85	357	46.84 $\pm$ 28.13
50 $\leq$ A<70	359	59.02 $\pm$ 27.94	429	56.87 $\pm$ 29.87
$\geq 70$	259	63.27 $\pm$ 33.52	307	60.92 $\pm$ 31.23

注:血清 NGAL 水平男女之间差异无统计学意义( $t=0.263 \sim 0.542$ ,  $P$ 均 $>0.05$ )。

其中各年龄(岁)组之间:<6和6 $\leq$ A<16年龄组差异无统计学意义( $t=0.589$ ,  $P>0.05$ );6 $\leq$ A<16和16 $\leq$ A<50年龄组差异有统计学意义( $t=1.516$ ,  $P<0.05$ );6 $\leq$ A<50和50 $\leq$ A<70年龄

组( $t=2.252$ ,  $P<0.05$ );50 $\leq$ A<70和 $\geq 70$ 年龄组( $t=0.769$ ,  $P>0.05$ )。而<6和6 $\leq$ A<16组与50 $\leq$ A<70和 $\geq 70$ 组之间比较差异有统计学意义( $t=8.529$ ,  $P<0.01$ )。表2是不同年龄组不同性别人群血清 NGAL 的检测结果,各年龄组中的不同性别之间,差异无统计学意义( $t=0.263 \sim 0.542$ ,  $P$ 均 $>0.05$ )。

## 3 讨论

3.1 NGAL 可用于 AKI 的早期诊断 对儿童 AKI 的诊断效能优于成年人,有文献报道<sup>[3]</sup>,早期急性肾功能损伤(AKI)时血 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),而血清肌酐(sCr)、尿素等传统指标往往要在24~72 h后才明显升高。Mishra 等<sup>[4]</sup>在体外循环术并发 AKI 患儿的队列研究中发现,2 h 尿 NGAL 诊断 AKI 的工作特征曲线下的面积(AUCROC)为0.998,其临界值为50 ng/ml(ELISA法)时,敏感度、特异度分别为100%,98%,而血清 NGAL 诊断 AKI 的 AUCROC 为0.906,其临界值为25 ng/ml时,敏感度、特异度为70%,94%,加之 NGAL 对 AKI 的诊断效能容易受到标本类型、年龄、检测方法等因素影响,故而 NGAL 对儿童 AKI 的诊断效能优于成年人,可能是成年人受到其他慢性疾病等因素影响。所以联合检测血、尿特别是2 h 尿 NGAL 水平是诊断儿童 AKI 的强有力预测因子。

3.2 NGAL 还可以反映肾功能损伤的严重程度

Cruz 等<sup>[5]</sup>报道血清 NGAL 水平的变化有助于监测肾移植后肾功能延迟恢复患者的恢复情况,评估移植后是否需要血液透析治疗的有效指标。用血浆 NGAL 水平来预测是否患者需要肾替代疗法的准确性较高(AUCROC达0.82)。Zappitelli 等<sup>[3]</sup>的前瞻性研究中也类似发现,即 AKI 的严重程度(RIFLE)分级,每升高一个级别,血、尿 NGAL 平均值、最高值都随之增加<sup>[7]</sup>,预示着肾功能的恶化。还有文献报道,NGAL 在 AKI 的预后<sup>[8]</sup>、预测慢性肾病(CKD)的进展<sup>[9]</sup>以及高血压<sup>[10]</sup>、糖尿病的早期<sup>[11]</sup>肾损害诊断中具有重要的临床意义。

3.3 本实验结果显示 NGAL 在健康人群中呈偏态分布,其中新生儿到学龄前儿童(<6)和15岁以下儿童之间差异无统计学意义( $P<0.05$ ),而上述两组与15~49岁比较,其差异有统计学意义( $P<0.05$ ),与50岁以下人群比较差异有统计学非常显著性意义( $P<0.01$ )。同时经相关性分析,血清 NGAL 与年龄较为密切( $r=0.298$ ,  $P<0.01$ )。而男女之间血清 NGAL 水平的差异无统计学意义

( $P>0.05$ )。以 50 岁为分界年龄,以 87.0 ng/ml 为参考值上限。所以血清 NGAL 水平与年龄有关,且随着年龄的增长而呈上升趋势,而血清 NGAL 水平与性别无关。同时其他生理指标也可能影响血清 NGAL 分布,另外仪器、试剂及所检测标本的处理等不同也会使所测 NGAL 范围产生差异,因此各地区、各实验室需建立自己的 NGAL 参考值范围,为临床疾病的诊断提供科学、准确的依据。

#### 参考文献:

- [1] 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.
- [2] Parikh CR, Jani A, Mishra J, et al. Urine NGAL and IL-18 are predictive biomarkers for delayed graft function following kidney transplantation[J]. Am J Transplant, 2006, 6(7): 1639-1645.
- [3] Zappitelli M, Washburn KK, Arikan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective cohort study[J]. Crit Care, 2007, 11(4): R84.
- [4] Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery[J]. Lancet, 2005, 365(9466): 1231-1238.
- [5] Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(3): 444-451.
- [6] 李萍珠, 徐炜新. 脓毒血症并发急性肾损伤早期诊断标志物的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2010, 33(6): 492-496.
- [7] Li PZ, Xu WX. Prediction of acute kidney injury complicated by sepsis with neutrophil gelatinase associated lipocalin as an early marker[J]. Chin J Lab Med, 2010, 33(6): 492-496.
- [8] Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as an early biomarker of nephropathy in diabetic patients[J]. Kidney Blood Press Res, 2009, 32(2): 91-98.
- [9] Cernaro V, Bolignano D, Donato V, et al. NGAL is a precocious marker of therapeutic response[J]. Curr Pharm Des, 2011, 17(8): 844-849.
- [10] Wheeler DS, Devarajan P, Ma Q, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock[J]. Crit Care Med, 2008, 36(4): 1297-1303.
- [11] 张华, 詹颢, 苏宝凤, 等. 血清 NGAL 与肾功能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[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 54-57.
- [12] Zhang H, Zhan J, Su BF, et al. Application of detecting serum NGAL combined with other renal function index in early diagnosis of essential hypertension nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 54-57.
- [13] 詹颢, 张华, 闫福堂, 等. 血清 NGAL 与 Gr, BUN, RBP, Cys-C 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 现代检验医学杂志, 2016, 31(4): 100-103.
- [14] Zhan J, Zhang H, Yan FT, et al. Application of combined detecting of serum NGAL and Cr, Bun, RBP and Cys-C in early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2016, 31(4): 100-103.
- [15] 收稿日期: 2017-03-29  
修回日期: 2017-05-06
- [16] (上接 129 页)
- [17] Al-Tahan J, Sola R, Ruiz JR, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase 677CT polymorphism and cobalamin, folate, and homocysteine status in Spanish adolescents[J]. Ann Nutr Metab, 2008, 52(4): 315-321.
- [18] Papandreou D, Mavromichalis I, Makedou A, et al. Reference range of total serum homocysteine level and dietary indexes in healthy Greek schoolchildren aged 6~15 years[J]. Br J Nutr, 2006, 96(4): 719-724.
- [19] Huemer M, Vonblon K, Födinger M, et al. Total homocysteine, folate, and cobalamin, and their relation to genetic polymorphisms, lifestyle and body mass index in healthy children and adolescents[J]. Pediatr Res, 2006, 60(6): 764-769.
- [20] Shen MH, Chu NF, Wu DM, et al. Plasma homocysteine, folate and vitamin B(12) levels among school children in Taiwan: The Taipei Children Heart Study[J]. Clin Biochem, 2002, 35(6): 495-498.
- [21] Akanji AO, Thalib L, Al-Isa AN. Folate, vitamin B12 and total homocysteine levels in Arab adolescent subjects: reference ranges and potential determinants[J]. Nutr Metab Cardiovasc Dis, 2012, 22(10): 900-906.
- [22] Thomas NE, Cooper SM, Baker JS, et al. Homocysteine, folate, and vitamin B12 status in a cohort of Welsh young people aged 12-13 years old[J]. Res Sports Med, 2008, 16(4): 233-243.
- [23] 收稿日期: 2017-02-03  
修回日期: 2017-03-13