

血清抗中性粒细胞胞浆抗体及相关炎症因子检测对糖尿病肾病的诊断价值*

杨宏秀, 刘丽, 张会芬, 袁宝军, 夏彦东
(唐山开滦总医院检验科, 河北唐山 063000)

摘要:目的 探讨血清抗中性粒细胞胞浆抗体(ACA)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及超敏C-反应蛋白(hs-CRP)的检测对糖尿病肾病(DN)的诊断价值。方法 选择2型糖尿病患者176例,依据尿微量清蛋白排泄率(UACR)分为单纯糖尿病组(DM组)、早期糖尿病肾病组(EDN组)和临床糖尿病肾病组(CN组),同时选取健康体检者60例作为对照组(NC组)。采用间接酶联免疫法检测ACA,免疫比浊法分析血清NGAL和hs-CRP水平。结果 与NC组比较,DM组NGAL,hs-CRP及ACA-IgM水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);EDN组NGAL,hs-CRP,ACA-IgG和ACA-IgA水平升高,差异均有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);CN组NGAL,hs-CRP,ACA-IgG和ACA-IgA水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与DM组比较,EDN组NGAL和hs-CRP水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$),CN组NGAL,hs-CRP和ACA-IgA水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与EDN组比较,CN组NGAL和hs-CRP水平升高,差异有统计学意义($P<0.01$)。NGAL,hs-CRP及ACA-IgA分别与ACR呈正相关($r=0.510, 0.366, 0.206$,均 $P<0.01$)。结论 血清NGAL,hs-CRP和ACA-IgM可提示早期肾损害,NGAL,hs-CRP及ACA可作为DN病情进展过程中的监测指标。

关键词:抗中性粒细胞胞浆抗体;中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;超敏C反应蛋白;糖尿病肾病
中图分类号:R587.2;R392.11 **文献标志码:**A **文章编号:**1671-7414(2018)05-095-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2018.05.025

Diagnostic Value of Detection Anti-Cardiolipin Antibodies and Related Inflammatory Factors in Diabetic Nephropathy

YANG Hong-xiu, LIU Li, ZHANG Hui-fen, YUAN Bao-jun, XIA Yan-dong

(Department of Clinical Laboratory, Kailuan General Hospital, Hebei Tangshan 063000, China)

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL), hyper-sensitive C-reactive protein(hs-CRP) and anti-cardiolipin antibodies(ACA) in diabetic nephropathy (DN). **Methods** 176 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were divided into three groups according to an urinary albumin to creatinine ratio (ACR): diabetic mellitus group (DM group), early diabetic nephropathy group (EDN group) and clinic diabetic nephropathy group (CN group). 60 healthy subjects in the same period determined by physical examination were enrolled as the control group (NC group). Analyzed ACA levels among 4 groups by indirect immunofluorescence, while NGAL and hs-CRP were measured by immunoturbidimetry. **Results** Compared with NC group, NGAL, hs-CRP and anti-cardiolipin antibodies immune globulin M (ACA-IgM) levels in DM group were increased, and levels of NGAL, hs-CRP, anti-cardiolipin antibodies immune globulin G (ACA-IgG) and anti-cardiolipin antibodies immune globulin A (ACA-IgA) in EDN group and CN group were higher than those in NC group, the differences had statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$). Compared with DM group, levels of NGAL and hs-CRP in EDN group were increased, while levels of NGAL, hs-CRP and ACA-IgA in CN group were also increased, the differences had statistical significance ($P<0.05$ or $P<0.01$), and CN group compared with EDN group, NGAL and hs-CRP levels were increased, the differences had statistical significance ($P<0.01$). ACR was negatively correlated with NGAL, hs-CRP and ACA-IgA ($r=0.510, 0.366, 0.206$, $P<0.01$). **Conclusion** Levels of NGAL, hs-CRP and ACA-IgM can remind early renal damage, while levels of NGAL, hs-CRP and ACA can monitor the progress of DN.

Keywords: anti-cardiolipin antibodies; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; hypersensitive C-reactive protein; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病重要的微血管并发症之一, DN发病可能与炎症反应、氧化应激、细胞因子、肾血流动力学改变等多种因素有关^[1]。中性

粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是肾小管损伤的敏感标志物,与肾损伤的严重程度相关^[2];超敏C-反应蛋白(hs-CRP)与DN的血管炎

* 作者简介:杨宏秀(1985—),女,大学本科,学士学位,主管检验师,主要从事临床检验医学的研究。

通讯作者:袁宝军, E-mail: ybj25999@163.com.

性反应有关,其水平在 DN 患者中明显升高^[3];抗心磷脂抗体(ACA)可加重血管损伤,与 DN 的高凝状态有关,ACA 水平越高,发生血栓性疾病的可能性越大^[4]。本文通过检测在 DN 的进展过程中血清 NGAL,hs-CRP 及 ACA 的水平,探讨其诊断 DN 的价值。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2016 年 1 月~2017 年 1 月于我院内分泌科就诊的 2 型糖尿病(T2DM)患者 176 例作为研究对象,其中男性 99 例,女性 77 例,年龄 39~58(47.1±4.8)岁,所选病例均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准^[5]。所有标本依据尿微量清蛋白排泄率(UACR)的结果分为 3 组,其中 UACR<30 μg/mg 为单纯糖尿病组(DM 组),共 59 例,男性 32 例,女性 27 例,年龄 39~52(45.7±5.4)岁;30 μg/mg≤UACR≤300 μg/mg 为早期糖尿病肾病组(EDN 组),共 57 例,男性 34 例,女性 23 例,年龄 42~55(48.9±4.2)岁;UACR>300 μg/mg 为临床肾病组(CN 组),共 60 例,男性 32 例,女性 28 例,年龄 45~55(50.1±5.8)岁。选取我院同期健康体检者 60 例作为对照组(NC 组),其中男性 31 例,女性 29 例,年龄 33~55(46.1±7.2)岁,所有病例均排除内分泌、心血管及泌尿系统疾病。四组成员性别比例、年龄间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 试剂和仪器 NGAL 检测使用北京九强生物技术有限公司的试剂,hs-CRP 检测使用日本关东化学株式会社试剂,ACA 检测使用深圳亚辉龙公司试剂,血清 NGAL,hs-CRP 及 ACA 检测均在日立 7600 全自动生化分析仪上。

1.3 方法 受检者空腹 8 h 以上于清晨抽取静脉促凝血 3 ml,静置 20 min 后 3 000 r/min 离心 10 min 分离血清,置 -20℃ 冷冻保存,之后检测 NGAL,hs-CRP 和 ACA。NGAL 采用胶乳增强免疫比浊法检测,hs-CRP 采用超敏胶乳增强免疫比浊法检测,ACA 采用间接酶联免疫法检测。

1.4 统计学分析 使用 SPSS17.0 统计软件处理数据,正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,将偏态分布的 ACA-IgM 结果转换平方根后以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间结果比较采用 t 检验,多组间均数比较采用单因素方差分析(ANOVA),指标的两两相关性分析采用 Pearson 相关性分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清 NGAL 及 hs-CRP 水平比较 见表 1。各组间血清 NGAL 及 hs-CRP 结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。DM 组血清 NGAL 及 hs-CRP 水平高于 NC 组,差异有统计学意义($t=8.907,3.775,P<0.01$);EDN 组血清 NGAL 及 hs-CRP 水平高于 NC 组,差异有统计学意义($t=10.092,4.899,P<0.01$);CN 组血清 NGAL 及 hs-CRP 水平也高于 NC 组,差异有统计学意义($t=11.540,5.299,P<0.01$);EDN 组血清 NGAL 及 hs-CRP 水平高于 DM 组,差异有统计学意义($t=3.873,1.553,P<0.05$);CN 组血清 NGAL 及 hs-CRP 水平高于 DM 组,差异有统计学意义($t=7.354,3.266,P<0.01$);CN 组血清 NGAL 及 hs-CRP 水平均高于 EDN 组,差异有统计学意义($t=3.990,1.408,P<0.01$)。

表 1 各组血清 NGAL 及 hs-CRP 水平比较($\bar{x}\pm s$)

项 目	NC 组($n=60$)	DM 组($n=59$)	EDN 组($n=57$)	CN 组($n=60$)	F 值	P 值
NGAL(ng/ml)	114.80±27.91	158.81±51.39 ^a	200.31±96.67 ^{ab}	292.49±95.38 ^{acd}	63.324	0.000
hs-CRP(mg/L)	1.29±1.56	6.12±1.96 ^a	11.26±3.34 ^{ab}	19.42±3.92 ^{acd}	11.069	0.000

注:与 NC 组比较^a $P<0.01$;与 DM 组比较^b $P<0.05$,^c $P<0.01$;与 EDN 组比较^d $P<0.01$ 。

2.2 各组血清 ACA 水平比较 见表 2。各组间血清抗心磷脂抗体免疫球蛋白 G(ACA-IgG)、抗心磷脂抗体免疫球蛋白 A(ACA-IgA)及抗心磷脂抗体免疫球蛋白 M(ACA-IgM)结果比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。与 NC 组比较,DM 组 ACA-IgM 水平升高,差异均有统计学意义($t=2.097,P<0.05$),ACA-IgG 和 ACA-IgA 水平也升高,但差异无统计学意义($t=1.716,0.760,P>0.05$),EDN 组 ACA-IgG 和 ACA-IgA 水平升高,差异有统计学意义($t=4.014,2.664,P<0.05$),

ACA-IgM 水平无明显变化($t=1.897,P>0.05$),CN 组 ACA-IgA 和 ACA-IgG 水平升高,差异有统计学意义($t=2.475,2.253,P<0.05$ 或 $P<0.01$),ACA-IgM 水平无明显变化($t=0.872,P>0.05$);与 DM 组比较,EDN 组 ACA-IgG,ACA-IgA 和 ACA-IgM 水平均无明显变化,差异无统计学意义($t=1.895,1.724,-0.210,P>0.05$),CN 组 ACA-IgA 水平升高,差异有统计学意义($t=2.363,P<0.05$),ACA-IgG 和 ACA-IgM 水平均无明显变化($t=1.678,-1.377,P>0.05$);CN 组

与 EDN 组比较, ACA-IgG, ACA-IgA 和 ACA-IgM 水平均无明显变化, 差异无统计学意义 ($t=0.714, 0.305, -1.179, P>0.05$)。

表 2 各组血清 ACA 免疫球蛋白水平比较 (U/L)

项 目	NC 组 ($n=60$)	DM 组 ($n=59$)	EDN 组 ($n=57$)	CN 组 ($n=60$)	F 值	P 值
ACA-IgG	3.42 ± 0.13	3.44 ± 0.52	3.45 ± 0.61^a	3.45 ± 0.83^a	2.026	0.112
ACA-IgA	1.12 ± 0.45	1.35 ± 0.53	1.50 ± 0.37^a	1.650 ± 0.96^{bc}	4.710	0.003
ACA-IgM	1.34 ± 0.67	1.50 ± 0.68^a	1.44 ± 0.60	1.42 ± 0.73	0.332	0.802

注:与 NC 组比较^a $P<0.05$,^b $P<0.01$;与 DM 组比较^c $P<0.05$ 。

2.3 各指标与 ACR 的相关性分析 采用 Pearson 相关分析法得出, NGAL, hs-CRP 及 ACA-IgA 分别与 ACR 呈正相关 ($P<0.01$), r 值分别为 0.510, 0.366, 0.206; ACA-IgG 和 ACA-IgM 与 ACR 不相关, r 值分别为 0.051 和 -0.015。

3 讨论 NGAL 是一种脂质运载蛋白, 在正常生理状态下只在肾脏、胃、肝脏和结肠等组织低水平表达^[6], 当肾脏受到损伤时, NGAL 被诱导, 水平升高, 目前发现 NGAL 可预测早期肾损伤的程度^[7]。本研究中, 随着 DM 的病情进展, 血清 NGAL 升高 ($P<0.01$), 因此血清 NGAL 是监测 DN 病情进展的良好指标, 同时其也是诊断早期肾损害的较好指标。

hs-CRP 是一种肝脏合成的急性时相反应蛋白, 其水平在机体因为高糖导致血管损伤引起血管炎症时升高, 有研究表明, 与血肌酐比较, 血 hs-CRP 可更敏感地反映不同肾病患者的炎症水平^[8]。本研究显示, 在 DN 发展的各个阶段, 血清 hs-CRP 水平均提高, 提示 hs-CRP 是评价 DN 肾损害的敏感指标, 可用来鉴别早期 DN 和临床 DN, 并可用于检测 DN 的进展。ACA 是分为 IgG, IgA 和 IgM 三类, 它是以血小板和内皮细胞上带负电荷的心磷脂为靶抗原的自身抗体, 与血栓形成密切相关。糖尿病的发展进程 ACA 又可加重血管损伤并使前列环素合成减少和血小板聚集, 促使血栓形成, 产生各种慢性并发症, 尤其是血栓并发症^[9]。本研究发现, 随着糖尿病肾损害的加重, ACA-IgG 和 ACA-IgA 逐渐升高, 尤其到 EDN 组和 CN 组分别与 NC 组比较其水平升高, 而 CN 组与 DM 组比较, 其 ACA-IgA 水平也升高, ACA-IgA 与 ACR 呈正相关; DM 组与 NC 组比较, ACA-IgM 水平升高, 后随着肾损害加重 ACA-IgM 水平降低, 但 CN 组仍高于 NC 组, 即 ACA-IgM 在糖尿病肾功能损伤早期即可升高, 提示 DN 早期肾损害。由此可见 ACA 可在 DN 进程中提示糖尿病肾损害的程度, 指导临床及时对症治疗。

本研究提示, 血清 NGAL, hs-CRP 和 ACA-

IgM 水平可提示早期肾损害, NGAL, hs-CRP 和 ACA 可作为 DN 疾病进程的监测指标, 为 DN 的诊断和治疗提供依据, 延缓 DN 的发展, 提高患者的生存质量。

参考文献:

- [1] Reddy MA, Zhang E, Natarajan R. Epigenetic mechanisms in diabetic complications and metabolic memory [J]. Diabetologia, 2015, 58(3): 443-455.
- [2] 王素梅, 刘树业. 2 型糖尿病肾病患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白检测及意义的观察 [J]. 中国糖尿病杂志, 2013, 21(2): 133-135.
Wang SM, Liu SY. Detection and significance of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in patients with type 2 diabetic nephropathy [J]. Chinese Journal of Diabetes, 2013, 21(2): 133-135.
- [3] 何凌志, 龙峥嵘. Cys-C, hs-CRP 和 Hcy 联合检测对糖尿病肾病的早期诊断价值 [J]. 吉林医学, 2017, 38(12): 2335-2337.
He LZ, Long ZR. Early value of combined determination NGAL, Cys-C and Hcy in diabetic nephropathy [J]. Jilin Medical Journal, 2017, 38(12): 2335-2337.
- [4] 马 磊, 王述进, 崔 琳. T2DM 患者 ACL 水平与并发症发生率关系研究 [J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(11): 1534-1536.
Ma L, Wang SJ, Cui L. Study on the relationship between level of ACL and incidence rate of complication in patients with T2DM [J]. Shaanxi Medical Journal 2017, 46(11): 1534-1536.
- [5] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [6] 蒋一航, 王 玮, 胡小鹏, 等. NGAL 与 Cys-C 对于肾移植术后早期肾功能恢复的预测作用 [J]. 中华医学杂志, 2015, 95(2): 112-115.
Jiang YH, Wang W, Hu XP, et al. Application of NGAL and Cys-C in predicting graft function during early period after kidney transplantation [J]. Natl Med J China, 2015, 95(2): 112-115.

(下转 101 页)

(上接 97 页)

- [7] 苏 洋,梅秋雁. 血浆 NGAL,Cys-C 和尿 NAG/Crea 联合检测对早期糖尿病肾病诊断价值的研究[J]. 现代检验医学杂志,2018,33(1):99-101,106.

Su Y, Mei QY. Study on combined determination plasma NGAL, Cys-C and urinary NAG/Crea for the diagnosis of early diabetic nephropathy[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018, 33(1): 99-101, 106.

- [8] 杨晓丽,韩秋霞,邬明辉,等. 糖尿病肾病及其他肾脏疾病患者血浆高敏 C 反应蛋白表达[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2018,32(5):434-436.

Yang XL, Han QX, Wu MH, et al. Expression of pla-

sma high-sensitivity C-reactive protein in diabetic nephropathy and other renal diseases[J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2018, 32(5): 434-436.

- [9] 范莲芝,孙喜明,王桂英,等. 高糖对血管内皮细胞增殖及 HGFm-RNA 表达作用的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2010,8(9):1109-1111.

Fan LZ, Sun XM, Wang GY, et al. Influence of proliferation of vascular endothelial cell and expression of HGFm-RNA by high glucose[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease, 2010, 8(9): 1109-1111.

收稿日期:2018-07-14

修回日期:2018-08-23