

• 论 著 •

高血压肾病患者血清同型半胱氨酸及中性粒细胞明胶酶 相关脂质运载蛋白检测的意义

陈 端

(黄石市临床检验中心,湖北黄石 435000)

摘 要:目的 分析血清同型半胱氨酸(Hcy)和尿液中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)对高血压肾病的诊断价值,并探讨尿清蛋白排泄率(UAER)与 Hcy、NGAL 水平的关系。**方法** 选取 2012 年 1 月至 2014 年 1 月黄石市中心医院肾内科和心血管内科门诊高血压患者 103 例,分为大量蛋白尿组 36 例,微量蛋白尿组 35 例,尿蛋白正常组 32 例。另外,在体检中心随机选择 33 例体检健康者作为对照组。检测上述纳入研究者的血清 Hcy、NGAL 水平及 UAER。**结果** 大量蛋白尿组和微量蛋白尿组血清 Hcy 和 NGAL 水平均高于尿蛋白正常组和对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。大量蛋白尿组和微量蛋白尿组血清 Hcy 和 NGAL 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。尿蛋白正常组和对照组血清 Hcy 和 NGAL 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。高血压肾病患者 UAER 与血清 Hcy、NGAL 水平均呈正相关(r 分别为 0.792、0.658, $P<0.05$)。**结论** 监测高血压肾病患者血清 Hcy 和尿液 NGAL 水平有助于了解其病情变化。

关键词:高血压肾病; 同型半胱氨酸; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 尿蛋白排泄率

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.20.019

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)20-2967-02

The significance of serum homocysteine and neutrophil gelatinase associated lipocalin detection in patients with hypertensive nephropathy

Chen Duan

(Huangshi Clinical Examination Center, Huangshi, Hubei 435000, China)

Abstract: **Objective** To analyse the clinical significance of serum homocysteine(Hcy) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) in patients with hypertensive nephropathy, and explore the relationship between serum homocysteine, NGAL concentration and Urinary albumin excretion rate(UAER). **Methods** 103 patients with hypertension treated in renal and cardiovascular department of Huangshi Central Hospital from January 2012 to June 2014 were enrolled in the study and were divided into 3 groups: macroalbuminuria group (36 cases), microalbuminuria group (35 cases) and negative albuminuria group (32 cases). In addition to that, 33 healthy people were recruited as control group. Serum homocysteine, NGAL concentration and UAER were measured for the people enrolled in the study. **Results** Serum homocysteine and NGAL concentration of macroalbuminuria group and microalbuminuria group were much higher than negative albuminuria group and control group ($P<0.05$). Serum homocysteine and NGAL concentrations compared between macroalbuminuria group and microalbuminuria group were significantly different ($P<0.05$). Serum homocysteine and NGAL concentrations of negative albuminuria group and control group were not significantly different ($P>0.05$). UAER was positively correlated with serum homocysteine and NGAL concentration ($r=0.792, 0.658, P<0.05$). **Conclusion** The detection of serum homocysteine and NGAL are helpful in understanding the changes of disease in patients with hypertensive nephropathy.

Key words: hypertensive nephropathy; homocysteine; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; urinary albumin excretion rate

原发性高血压是一种临床上表现为体循环动脉压持续升高的心血管疾病,是心脑血管疾病发生与导致患者死亡的独立危险因素。肾脏既是引起高血压的重要器官,也是高血压损伤的靶器官。流行病学研究显示,高血压导致的慢性肾脏疾病患者例数呈逐年增多的趋势。本研究旨在通过观察高血压肾病患者血清同型半胱氨酸(Hcy)和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的水平来探讨两者与疾病严重程度的关系,为高血压肾病的临床诊断和治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取黄石市中心医院 2012 年 1 月至 2014 年 1 月肾内科和心血管内科门诊高血压患者 103 例,其中男 58 例、女 45 例,年龄 30~67 岁,平均(45.3±4.0)岁。原发性高血压的诊断标准参考 2010 年版《中国高血压防治指南》:患者高血压病史不少于 5 年,收缩压不低于 140 mm Hg,舒张压不

低于 90 mm Hg。根据尿清蛋白排泄率(UAER)将高血压肾病患者分为 3 组:大量蛋白尿组(UAER≥300 mg/24 h)36 例,微量蛋白尿组(UAER 30~299 mg/24 h)35 例,尿蛋白正常组(UAER<30 mg/24 h)32 例。同时在本院体检中心随机选取 33 例健康志愿者作为对照组,男 19 例、女 14 例,年龄 30~65 岁,平均(43.8±3.0)岁。以上 4 组患者年龄、性别比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有受试者准确留取 24 h 尿液(10 mL 苯甲酸防腐剂),混匀后记录总尿量,取 10 mL 标本送检,测定 UAER;同时收集第 3 天晨起清洁中段尿 5 mL,置于清洁试管中,4 000 r/min 离心 10 min,取上清液检测 NGAL。所有受试者清晨空腹抽取静脉血 5 mL,肝素抗凝 1 h,于 4℃ 2 000 r/min 离心 10 min,分离血浆,立即送检,测定 Hcy 水平。UAER 的测定采用放射免疫法,血浆 Hcy 检测采用酶循环法(检测试剂

为宁波美康生物科技股份有限公司产品,用罗氏 Cobas 8000 全自动化学分析仪进行检测)。尿液 NGAL 水平采用酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测,试剂盒购自美国 R&D 公司,试验操作按照试剂盒说明书进行。根据所测标本的吸光度值,由标准曲线可计算出相应的 NGAL 浓度。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计分析;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;数据间相关性分析用双变量 Pearson 相关分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 大量蛋白尿组和微量蛋白尿组血清 Hcy 和尿液 NGAL 水平高于尿蛋白正常组和对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。大量蛋白尿组和微量蛋白尿组血清 Hcy 和尿液 NGAL 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。尿蛋白正常组和对照组间血清 Hcy 和尿液 NGAL 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组间血清 Hcy 和尿液 NGAL 水平的比较				
组别	<i>n</i>	Hcy ($\mu\text{mol/L}$)	NGAL ($\mu\text{g/L}$)	UAER (mg/24 h)
对照组	33	6.83 \pm 1.52	7.89 \pm 0.47	12.18 \pm 3.64
高血压肾病组				
大量蛋白尿组	36	16.86 \pm 5.78* Δ	78.95 \pm 9.67* Δ	236.89 \pm 16.45
微量蛋白尿组	35	12.41 \pm 3.67* Δ	49.58 \pm 6.83* Δ	55.47 \pm 10.47
尿蛋白正常组	32	8.36 \pm 2.84	18.65 \pm 3.92	13.86 \pm 4.03

*: $P < 0.05$,与微量蛋白尿组比较;#: $P < 0.05$,与尿蛋白正常组比较; Δ : $P < 0.05$,与对照组比较。

2.2 相关性分析 高血压肾病患者 UAER 与血清 Hcy 和尿液 NGAL 水平均呈正相关(r 分别为 0.792、0.658, $P < 0.05$)。

3 讨 论

高血压肾病是由原发性高血压导致的肾实质或肾小动脉的损伤,以良性小动脉性肾硬化为主,临床上表现为蛋白尿和肾功能受损。UAER 增加表明肾小球滤过率增加和尿液浓缩功能减退,它发生于高血压肾病的早期,在肾脏病理学结构改变之前可以检出。

有研究表明 Hcy 作为一种血管损伤性氨基酸,与高血压肾损伤相关。Hcy 是一种具有细胞毒性和基因毒性的内源性致病因素,通过多种途径引起血管损伤,导致动脉粥样硬化^[1]。肾脏不仅是 Hcy 的排泄器官,同时也是代谢器官。高水平 Hcy 与高血压患者肾功能损伤是相互作用的。高水平 Hcy 对高血压肾病的影响可能有以下几个方面的因素:(1)高水平 Hcy 可引起血管内皮细胞损伤和功能障碍,导致血管基底膜增厚,微血管通透性增加,使血管收缩导致缺氧;(2)高水平 Hcy 促使血管平滑肌细胞增殖并参与动脉粥样硬化的形成;(3)Hcy 的活化形式可促使血小板黏附和聚集,促进凝血和血栓形成,使血液黏稠度升高,血流缓慢,导致慢性缺氧。血液 Hcy 水平增高可通过以上环节使高血压患者肾小球微血管内皮损伤、血栓形成、微循环障碍、组织缺氧并导致肾小球滤过率下降,肾小球滤过膜电荷选择性及孔径发生改变,肾小球内压升高导致高血压肾病的微血管病变,最终导致微量清蛋白尿的形成,从而促进高血压肾病的发展^[2]。本研究发现,大量蛋白尿和微量蛋白尿高血压肾病患者血清 Hcy 水平中明显高于高血压肾病尿蛋白正常者和体检健康者($P < 0.05$),并且 Hcy 水平随着 UAER 的增加而升高。大量蛋白尿组患者的血清 Hcy 水平明显高于微量蛋白尿组($P < 0.05$)。高血压肾病患者中尿蛋白正常者的血清 Hcy 水平与健康体检者比较差异无统计

学意义($P > 0.05$)。高同型半胱氨酸血症与高血压肾病有关,被认为是引起 UAER 升高的独立因素^[3]。本研究检测了不同 UAER 的高血压肾病患者的 Hcy 水平,观察到随着肾小球滤过功能损伤的程度加重,Hcy 水平升高,UAER 与 Hcy 呈正相关($r = 0.792, P < 0.05$)。

NGAL 最初是在中性粒细胞中被发现的,肾小管上皮细胞受到炎症损伤刺激后,NGAL 被诱导高表达。NGAL 可作为早期检测到肾脏急性缺血-再灌注损伤的指标^[4]。在肾脏疾病发展的过程中,NGAL 促进间充质祖细胞的上皮样分化,形成肾小球、近端小管、Henle 髓袢及远端小管,在受损肾脏上皮组织中,NGAL 的表达明显上调,可能是通过核因子(NF)- κ B 介导,后者在控制细胞的增殖与分化上起了决定作用^[5]。在肾脏组织损伤过程中,NGAL 抑制凋亡,促进增殖,这种保护机制依赖于其与有毒铁质的螯合及其对铁载体和铁的调节。NGAL 可能在慢性肾脏损伤过程中肾小管上皮细胞的适应性损伤中起到了一定的作用。高血压肾病患者的 NGAL 水平的升高,是肾脏在损伤状态下发挥的代偿性防御措施^[6-7]。本研究观察到大量蛋白尿和微量蛋白尿的高血压肾病患者尿液 NGAL 水平比高血压肾病尿蛋白正常患者和体检健康者明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),并且随 UAER 的增加而升高。大量蛋白尿组患者的尿液 NGAL 水平明显高于微量蛋白尿组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。高血压肾病尿蛋白正常患者的尿液 NGAL 水平与体检健康者比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

本研究发现,尿液 NGAL 水平与高血压肾病患者 UAER 呈正相关($r = 0.658, P < 0.05$)。

综上所述,高血压患者 UAER 正常时,血清 Hcy 和尿液 NGAL 水平已经开始轻微升高,随着 UAER 逐渐升高,上述改变更为明显。因此,定期监测高血压患者血清 Hcy 和尿液 NGAL 水平,可以为高血压肾病的早期发现及治疗提供客观依据。

参考文献

[1] 李桂苓,张师梅,王倩.老年 2 型糖尿病肾病患者血浆同型半胱氨酸和 C-反应蛋白变化的意义[J].中国中西医结合肾病杂志,2007,8(10):596-598.

[2] 马为,霍勇.同型半胱氨酸的临床意义[J].中国全科医学,2009,12(1):35-36.

[3] 陈朝霞,吴白平.2 型糖尿病肾病患者血清同型半胱氨酸的检测及其临床意义[J].实用预防医学,2009,16(4):1240-1241.

[4] Bolignano D,Donato V,Coppolino G,et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of kidney damage[J]. Am J Kidney Dis,2008,52(3):595-605.

[5] 刘艳,柳洁.高同型半胱氨酸与糖尿病肾病患者血胱抑素 C 相关性研究[J].中国中西医结合肾病杂志,2008,9(5):436-438.

[6] Bolignano D,Coppolino G,Campo S,et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is associated with severity of renal disease in proteinuric patients[J]. Nephrol Dial Transplant,2008,23(1):414-416.

[7] Kümpers P,Hafer C,Lukasz A,et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Crit Care,2010,14(1):R9.