

• 论 著 •

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与 β_2 -微球蛋白 对糖尿病肾病早期预测的临床价值

唐西怀, 樊 凡, 刘 佳

(陕西省第二人民医院检验科, 西安 710005)

摘要:目的 研究中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)与 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)对糖尿病肾病(DN)的预测价值。方法 选择 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在该院接受治疗的 DN 患者 78 例(观察组),选择同期该院体检健康志愿者 50 例(健康对照组),比较 2 组研究对象的 NGAL、 β_2 -MG、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)及肾小球滤过率(eGFR)水平,并进行阳性率和相关性分析。结果 观察组患者 NGAL 与 β_2 -MG 分别为 (473.21 ± 127.09) ng/mL、 (2.76 ± 0.45) mg/L,显著高于健康对照组的 (61.36 ± 14.230) ng/mL、 (0.81 ± 0.14) mg/L;观察组 NGAL 与 β_2 -MG 阳性检出率分别为 96.15%(75/78)、91.03%(71/78),均显著高于健康对照组的 2.00%(1/50)、6.00%(3/50);观察组 BUN、SCr 也显著高于健康对照组,但 eGFR 水平显著低于健康对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。NGAL、 β_2 -MG 与 BUN、SCr 呈正相关($R = 0.812, P = 0.000; R = 0.728, P = 0.001; R = 0.748, P = 0.001; R = 0.685, P = 0.021$),与 eGFR 呈负相关($R = -0.415, P = 0.000; R = -0.371, P = 0.000$)。结论 DN 患者 NGAL 与 β_2 -MG 显著升高,两者还与 BUN 等存在明显的相关性,具有临床价值。

关键词:糖尿病肾病; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; β_2 -微球蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.19.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)19-2692-03

Neutrophil gelatinase associated lipocalin and β_2 microglobulin clinical value for the early prediction of diabetic nephropathy

TANG Xihuai, FAN Fan, LIU Jia

(Department of Clinical Laboratory, Shaanxi Province Second People's Hospital Laboratory, Xi'an, Shaanxi 710005, China)

Abstract: Objective To explore the neutral grain cell gelatinase associated lipid lipocalin(NGAL) and β_2 microglobulin(β_2 -MG) predictive value of diabetic nephropathy(DN). **Methods** From January 2015 to April 2016 in the hospital for 78 cases of DN patients recorded as the observation group, and then 50 cases of healthy volunteers were chosen as the control group at the same period. NGAL, β_2 -MG, BUN, SCr and GFR levels were compared in the two groups. And the positive rate and correlation were analyzed. **Results** The levels of NGAL and β_2 -MG in the observation group were (473.21 ± 127.09) ng/mL, (2.76 ± 0.45) mg/L, which were significantly higher than that in the control group (61.36 ± 14.230) ng/mL, (0.81 ± 0.14) mg/L, respectively. The positive rate of NGAL and β_2 -MG in the observation group were 96.15%(75/78), 91.03%(71/78), which were significantly higher than that of the control group of 2%(1/50), 6%(3/50). While the BUN, SCr in observation groups were significantly higher than that in the control group, while the level of eGFR was significantly lower than that of the control group, the differences were statistically significant (both $P < 0.05$). NGAL, β_2 -MG and BUN, SCr showed positive correlation ($R = 0.812, P = 0.000; R = 0.728, P = 0.001; R = 0.748, P = 0.001; R = 0.685, P = 0.021$), and eGFR showed a negative correlation ($R = -0.415, P = 0.000; R = -0.371, P = 0.000$). **Conclusion** The level of NGAL and β_2 -MG in DN patients is significantly increased, NGAL, β_2 -MG levels are significantly correlated with BUN.

Key words: diabetes nephropathy; neutrophil gelatinase associated lipocalin; β_2 microglobulin

糖尿病是遗传与环境相互作用条件下形成的以血糖异常代谢的疾病,主要表现为胰岛素分泌缺陷及胰岛素抵抗^[1]。由糖尿病引发的糖尿病肾病(DN)是严重的并发症之一,主要对微血管产生严重影响。其不仅造成高致残率和病死率,而且对家庭及社会形成极大的危害^[2]。DN 早期给予适当的干预治疗能有效缓解病情,但中晚期由于病情过度恶化导致不可逆转,所以早期准确的诊断、预测显得极为重要。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)与 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)是 2 种诊断 DN 较为敏感的指标,通过其水平确定预测价值^[3]。现探讨 DN 患者的 NGAL 与 β_2 -MG 水平并进行分析,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2016 年 5 月在该院接受

治疗的 DN 患者 78 例,作为观察组,男 41 例,女 37 例,年龄 38~71 岁,平均年龄 (56.2 ± 4.28) 岁。选择同期该院体检的健康志愿者 50 例,作为健康对照组,男 28 例,女 22 例,年龄 35~70 岁,平均年龄 (55.2 ± 4.23) 岁。2 组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 仪器与试剂 日立 7180 全自动生化分析仪检测肌酐(SCr)、尿素氮(BUN)、NGAL、 β_2 -MG 水平,试剂及校准品由上海科华生物工程股份有限公司提供。

1.3 方法 抽取所有研究对象的肘部静脉血注入含 EDTA-K₂ 的真空抗凝管中,颠倒混匀,3 000 r/min 离心 15 min,分离血浆,采用胶乳增强免疫比浊法检测 NGAL。将肘部静脉血

注入生化管,室温置 2 h 后,3 000 r/min 离心 15 min,分离血清,采用肌氨酸氧化酶法检测 SCr,速率法检测 BUN,胶乳增强免疫比浊法检测 β_2 -MG。

1.4 检测指标及评定标准^[4-5] 男性 SCr>104 $\mu\text{mol/L}$ 为异常,女性 SCr>84 $\mu\text{mol/L}$ 为异常;BUN>8.2mmol/L 为异常。计算患者肾小球滤过率(eGFR),NGAL \geq 250.0 ng/mL、 β_2 -MG \geq 2.2 mg/L 均判定为阳性。

1.5 统计学处理 采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,计数资料比较使用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较应用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组研究对象 NGAL 与 β_2 -MG 水平结果比较 观察组患者 NGAL 与 β_2 -MG 水平均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 2 组研究对象 NGAL 与 β_2 -MG 水平结果比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	NGAL(ng/mL)	β_2 -MG(mg/L)
观察组	78	473.21 \pm 127.09	2.76 \pm 0.45
健康对照组	50	61.36 \pm 14.23	0.81 \pm 0.14
<i>t</i>		22.791	29.697
<i>P</i>		0.000	0.000

2.2 2 组研究对象 NGAL 与 β_2 -MG 阳性检出率结果比较 观察组患者 NGAL 与 β_2 -MG 阳性检出率均显著高于健康对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 2。

表 2 2 组研究对象 NGAL 与 β_2 -MG 阳性检出率结果比较[<i>n</i> (%)]			
组别	<i>n</i>	NGAL(ng/mL)	β_2 -MG(mg/L)
观察组	78	75(96.15)	71(91.03)
健康对照组	50	1(2.00)	3(6.00)
χ^2		111.978	90.313
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 2 组研究对象 BUN、SCr 及 GFR 水平结果比较 观察组患者 BUN、SCr 显著高于健康对照组,而 eGFR 水平显著低于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

表 3 2 组研究对象 BUN、SCr 及 GFR 水平				
结果比较 ($\bar{x} \pm s$)				
组别	n	BUN ($\mu\text{mol/L}$)	SCr ($\mu\text{mol/L}$)	eGFR ($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)
观察组	78	10.84 \pm 2.05	185.39 \pm 35.04	69.26 \pm 9.36
健康对照组	50	4.71 \pm 1.21	56.21 \pm 10.42	108.27 \pm 16.17
t		19.103	25.329	17.283
P		0.000	0.000	0.000

2.4 NGAL 和 β_2 -MG 与各指标的相关性分析 NGAL、 β_2 -MG 与 BUN、SCr 呈正相关($R=0.812,P=0.000;R=0.728,P=0.001;R=0.748,P=0.001;R=0.685,P=0.021$),与 eGFR 呈负相关($R=-0.415,P=0.000;R=-0.371,P=$

0.000)。见表 4。

表 4 NGAL 和 β_2 -MG 与各指标的相关性分析				
临床指标	NGAL		β_2 -MG	
	<i>R</i>	<i>P</i>	<i>R</i>	<i>P</i>
BUN	0.812	0.000	0.748	0.001
SCr	0.728	0.001	0.685	0.021
eGFR	-0.415	0.000	-0.371	0.000

3 讨 论

DN 主要表现为糖代谢紊乱、血压升高等引起的血流动力学变化,在病程延长的过程中病情更为严重^[6-7]。现阶段对 DN 最可信的检测手段是组织病理学,但由于取材、后期操作及对患者造成的 2 次创伤导致实施效果下降,尤其是在发病早期取材更有难度,临床急需方便、高效的检测方法。NGAL 作为脂质运载蛋白在肾器官发育过程中起着重要的作用, β_2 -MG 是一种低分子蛋白,两者对肾功能都有一定反映,因此临床通过其水平预测早期 DN 的发病情况^[8]。

本研究结果表明,观察组患者 NGAL 与 β_2 -MG 水平均显著高于健康对照组,且 NGAL 与 β_2 -MG 阳性检出率也显著高于健康对照组($P<0.05$),与魏宇鹏等^[9]和梁雅灵等^[10]的报道相符。说明 DN 患者 NGAL 与 β_2 -MG 高水平表达,且表达阳性率较高。肠菌素是 NGAL 与亚铁离子(Fe^{2+})形成复合物的中介,复合得到的物质催化铁离子(Fe^{3+})运转于细胞内,同时对肾脏细胞在早期肾小管上皮细胞的分化有诱导作用。当 DN 发生后,NGAL 作为一种保护性物质再次诱导肾小管上皮细胞修复、再生,对肾脏功能起到极大的保护作用。 β_2 -MG 是一种血清蛋白质,存在于血浆、尿液及脑脊液等,机体正常情况下 β_2 -MG 稳定,当出现肾功能衰退、肿瘤、关节炎等其水平会显著增加。正常情况下 β_2 -MG 会被肾小管吸收后逐渐降解为氨基酸,DN 时肾小管功能受到抑制,导致 β_2 -MG 无法被正常吸收,从而显著升高。与 eGFR 比较, β_2 -MG 对肾功能的反映也更为敏感, β_2 -MG 排除常规尿蛋白在检测过程中受泌尿系统的影响,能更准确地诊断 DN。本研究结果显示,观察组患者 BUN、SCr 显著高于健康对照组,eGFR 水平显著低于健康对照组($P<0.05$),NGAL、 β_2 -MG 与 BUN、SCr 呈明显的正相关,与 eGFR 呈显著负相关,与李易等^[11]和魏岱林等^[12]报道相同。提示 NGAL、 β_2 -MG 与机体中 BUN、SCr 及 GFR 存在显著的相关性,有助于临床诊断。BUN、SCr 作为早期预测 DN 的敏感指标,因其使用条件过多,受药物、蛋白质摄入量等影响,且敏感性不够高,所以临床应用逐渐减少。DN 主要是肾小管出现病变,而表现的就是 eGFR 显著变化。通过 BUN、SCr、eGFR 三者的联合检测,能更好地反映早期肾损害程度,降低预测的错误率。

综上所述,DN 患者的 NGAL 与 β_2 -MG 水平明显升高,且两者检测的阳性率高。联合 BUN、SCr、eGFR 三者检测能提高预测效果,具有较大的临床应用价值。

参考文献

[1] 张春雷,曾学辉,李忠新,等.尿 KIM-1 和 NGAL 在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J].现代检(下转第 2696 页)

表 3 结果显示,2008~2014 年各科室的用血需求差异很大,数据提示,心外科、血液科和骨科的使用一直居于前列,这与该院优势学科的发展密切相关。中心 ICU 承接急诊科的部分业务,使其用量逐年上升而急诊科用量逐年下降,说明该科在救治病患的过程中发挥了较大的作用。另外,2011 年该院消化内科的红细胞用血量大幅度上升,之后保持相当的水平,原因可能为该科随着学科的发展,诊断与治疗水平不断提高,在 2010 年晋级为“卫生部国家临床重点专科”,成为该市的消化中心,吸引大量的重病患者前来就医。实际工作中,该科临床医师积极与输血科沟通,及时更新和掌握用血知识,确保血液合理使用。

该院血小板输注是临床重要治疗措施之一,主要为预防性输注,用于血液科的白血病患者,比例达血小板总用量的 62.77%(见表 4),心外科体外循环手术患者和中心 ICU 也是主要的应用科室。血液科收治的患者病情重,病程长,需要反复输注血小板防止颅内出血以维持生命,心外科的体外循环直接导致血小板数量减少和功能降低,因此需要补充血小板。中心 ICU 血小板的应用主要为治疗性输注,大部分有出血的临床表现,另外血小板用于肿瘤化疗患者呈增长的趋势,因此血小板比例大,与魏晴等^[10]报道一致。

综上所述,该院 2008~2014 年临床输血较为科学合理,尤其是就诊疗数快速上升,且用血总量相应增加,但人均用血量不增反降,说明该院临床用血管理控制良好,这与长期坚持临床用血法律法规及各学科临床输血适应证的掌握有关,但在新技术和新应用方面存在空白。目前我国献血与用血例数存在较大逆差,需加强公众的献血意识,纠正部分不正确的献血观念,同时开发及开展血液替代品的试用与推广也具有重要的临床意义^[11]。

参考文献

[1] 杨成民,李家增,季阳. 基础输血学[M]. 北京:中国科学

技术出版社,2001:1-14.

[2] 张容,练正秋,康凯,等. 某院 2007~2011 年临床输血情况调查分析[J]. 检验医学与临床,2013,10(24):3270-3272.

[3] 饶月丽,张伟强. 解放军第 117 医院 2007~2011 年临床输血情况分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版),2013,26(5):701-702.

[4] 徐丹,张健华,胡锋兰,等. 南山人民医院 2007~2011 年临床输血回顾分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版),2013,23(5):696-697.

[5] Wallis JP,Dzik S. Is fresh frozen plasma overtransfused in the United States? [J]. Transfusion,2004,44(11):1674-1675.

[6] 徐伟帆,陈海雁,杨志超. 2006~2010 年医院临床用血回顾分析[J]. 检验医学与临床,2012,9(1):79-81.

[7] 聂华,柴声江,郝世勇. 襄阳市 2002~2010 年临床用血分析[J]. 临床血液学杂志(输血与检验版),2012,25(1):108-109.

[8] 陈稚勇,赵桐茂,张工梁. 中国人 ABO 血型分布[J]. 遗传,1982,4(2):4-7.

[9] 张钦辉. 临床输血学[M]. 上海:上海科学技术出版社,2000:51-58.

[10] 魏晴,田兆嵩. 血小板的临床应用[J]. 中国输血杂志,2008,21(9):732-734.

[11] 孟庆宝. 临床输血管理若干问题及解决策略[J]. 中国输血杂志,2010,23(9):734-736.

(收稿日期:2016-02-26 修回日期:2016-04-26)

(上接第 2693 页)

验医学杂志,2015,30(1):52-54.

[2] 刘婧,扈会整,张勇,等. 糖尿病肾病患者血浆 NGAL 和血清 Cys C 水平改变及其早期诊断价值[J]. 现代生物医学进展,2015,15(30):5945-5947.

[3] 赵元明,李新建,马生聘,等. 联合检测尿中 NGAL、mAlb、 α_1 -MG 在糖尿病肾病中的早期诊断价值[J]. 中华全科医学,2015,13(10):1678-1680.

[4] 谢维当,喻陆,童俊容,等. 糖尿病肾病患者血清 NGAL 和 APN 的改变及其临床意义[J]. 浙江临床医学,2014,16(5):673-675.

[5] 王昱,卜吉梅,鲍晓荣. 糖尿病肾病合并膜性肾病 1 例[J]. 临床内科杂志,2011,28(5):353.

[6] 王依屹,张珏,鲁传翠,等. 血清 NGAL、Cys C 和尿 NAG 联合检测在糖尿病肾病诊断中的临床意义[J]. 检验医学,2015,30(11):1096-1099.

[7] 曾艳,李广胜,李秋月,等. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和 CD4+CD25^{high}Treg 在早期糖尿病肾病大鼠中的表达和意义[J]. 中华肾脏病杂志,2013,29(4):308-

310.

[8] 丁小炼,刘莲叶. 前列地尔脂微球载体制剂对糖尿病肾病患者血清 β_2 -微球蛋白、血栓素 B2 水平的影响[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(7):50-52.

[9] 魏宇鹏,张季,杨金萍. 血胱抑素 C 和尿中 4 种蛋白联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中国临床研究,2011,24(8):722.

[10] 梁雅灵,杨茂君,李衍辉,等. 尿 L-FABP、KIM-1、NGAL 和血清 Cystatin C 在糖尿病肾病中的变化及意义[J]. 国际内分泌代谢杂志,2016,36(2):92-95.

[11] 李易,操轩,胡亚琳,等. 尿 NGAL、尿 L-FABP、血清胱蛋白酶抑制剂 C 检测诊断早期糖尿病肾病的价值[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(32):3604-3606.

[12] 魏岱林,许娟. 依帕司他对早期糖尿病肾病患者尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶与 β_2 -微球蛋白水平的影响[J]. 中国医药,2011,6(7):800-801.

(收稿日期:2016-03-18 修回日期:2016-05-14)