

论著·临床研究

妊娠中期母体血清 NGAL 和 Cys C 水平对子痫前期的预测价值*

卢帅军, 朱长玲, 张步荣, 王卫华

(宁波大学医学院附属医院, 浙江宁波 315020)

摘要:目的 分析妊娠母体 26 孕周血清中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白(NGAL)和半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)水平对子痫前期的预测价值。方法 回顾性收集该院近三年子痫前期患者 60 例, 同期 60 例健康妊娠孕妇作为对照组。应用酶联免疫吸附实验(ELISA)法、胶乳增强免疫浊度法和酶法分别检测血清中 NGAL、Cys C 和血清肌酐(Scr)浓度。应用 ROC 曲线评估 NGAL 和 Cys C 对子痫前期患者早期诊断价值。结果 子痫前期组 26 孕周血清 NGAL、Cys C 和 Scr 水平分别为 (222.18 ± 40.80) ng/mL、 (0.92 ± 0.14) mg/L 和 (56.03 ± 8.13) μ mol/L; 正常妊娠组 26 孕周血清 NGAL、Cys C 和 Scr 水平分别为 (137.99 ± 24.42) ng/mL、 (0.84 ± 0.12) mg/L 和 (55.50 ± 8.67) μ mol/L。与正常妊娠组比较, 子痫前期组母体血清 NGAL 和 Cys C 平均水平明显升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 血清 NGAL 水平升高更明显, 差异有统计学意义($P < 0.05$), Scr 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。血清 NGAL、Cys C 和 Scr 水平的受试者工作曲线(ROC)曲线下面积分别是 0.96、0.69 和 0.55。结论 妊娠中期母体血清 NGAL 水平可作为子痫前期的预测指标。

关键词: 中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白; 半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C; ROC 曲线; 子痫前期

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.17.017

中图分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2018)17-2137-03

文献标识码: A

Predictive value of maternal serum NGAL and Cys C levels in the mid-term pregnancy on preeclampsia*

LU Shuaijun, ZHU Changling, ZHANG Burong, WANG Weihua

(The Affiliated Hospital of Medical School of Ningbo University, Ningbo, Zhejiang 315020, China)

Abstract: **Objective** To analyze the predictive value of serum NGAL and Cystatin C levels for preeclampsia in the 26 gestation weeks. **Methods** 60 cases of preeclampsia in our hospital in recent three years were retrospectively collected, and 60 normal pregnant women in the same period served as control group. The concentration of serum NGAL, Cystatin C and Scr were detected by ELISA, latex enhanced immunoturbidimetry and enzyme method. ROC curve was used to evaluate the early diagnostic value of NGAL and Cys C in preeclampsia. **Results** Serum NGAL, Cystatin C and Scr levels were (222.18 ± 40.80) ng/mL, (0.92 ± 0.14) mg/L and (56.03 ± 8.13) μ mol/L in preeclampsia of 26 gestation weeks, Serum NGAL, Cystatin C and Scr levels were (137.99 ± 24.42) ng/mL, (0.84 ± 0.12) mg/L and (55.50 ± 8.67) μ mol/L in 26 gestation weeks of normal pregnancy group. Compared with the normal pregnancy group, the serum NGAL and Cys C levels in the preeclampsia group increased significantly ($P < 0.05$), the serum NGAL level increased more significantly ($P < 0.05$), and there was no significant difference in Scr level ($P > 0.05$). The area under the ROC curve of serum NGAL, Cys C and Scr levels were 0.96, 0.69 and 0.55, respectively. **Conclusion** The serum NGAL level in the middle trimester of pregnancy can be used as a predictor of preeclampsia.

Key words: neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Cystatin C; ROC curve; preeclampsia

子痫前期(PE)是人类妊娠期特有的多系统功能紊乱综合征, 主要表现为孕 20 周后出现的高血压和蛋白尿^[1-2]。近来研究表明血管内皮损伤是导致 PE 患者出现一系列临床表现的主要原因, 前期研究发现胎盘血管重塑异常和胎盘组织缺血缺氧、氧化应激、血管生成因子失衡及血管内皮保护调节机制的破坏

等因素都可导致血管内皮的损伤^[3-4]。中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白(NGAL)是新近确定的脂肪细胞因子, 现已证实 NGAL 与氧化应激有关, 炎症、感染、肿瘤、缺血、肾损伤、烧伤、手术等都能使其表达上调^[5-6]。本文旨在通过检测 PE 患者 26 孕周血清 NGAL、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cys C)及血清

* 基金项目: 宁波大学医学科研项目(XYY2014024)。

作者简介: 卢帅军, 男, 硕士, 主管技师, 主要从事临床检验工作。

本文引用格式: 卢帅军, 朱长玲, 张步荣, 等. 妊娠中期母体血清 NGAL 和 Cys C 水平对子痫前期的预测价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(17): 2137-2139.

肌酐(Scr)水平,探讨其在 PE 患者中的发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择近 3 年来本院产科建卡孕妇作为研究对象,收集并追踪其临床资料直至分娩。60 例健康孕妇为对照组,中位年龄 29 岁(20~39 岁);60 例 PE 患者(39 例轻度 PE、21 例重度 PE)为研究组,中位年龄 30 岁(19~43 岁)。所有研究对象均为初产妇,并排除基础心、肝、肾、糖尿病、高血压等病史,亦无多胎、肥胖、吸烟和胎儿有先天性异常等。本研究所有 PE 病例均为 26 孕周后临床确诊病例,PE 诊断标准依据谢幸主编妇产科学第 8 版^[7],即妊娠 20 周后血压大于或等于 140 mm Hg/90 mm Hg,尿蛋白定性(+)。研究组与对照组一般情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 检查方法 NGAL 检测采用酶联免疫吸附法(ELISA),试剂盒由丹麦 bioporto 公司提供,仪器为 TECAN 全自动酶标仪;Cys C 检测采用胶乳增强免疫浊度法,试剂由上海申索佑福生物有限公司提供;Scr 检测采用酶法,试剂由上海东方顺宇科技有限公司提供;室内质控品由 BIO-RAD 公司提供,仪器为贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪。各项检测均严格按照标准操作规程操作,每日对仪器进行保养、做室内质控,每年 2 次参加卫生部生物化学室间质评 PT 均为 100%,每次更换试剂批号立即进行校准并做室内质控保证结果准确可靠。

1.3 统计学处理 应用 SPSS19.0 统计软件进行处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用 t 检验,受试者操作特征曲线(ROC)状态变量为分组变量,0 为对照组,1 为研究组;检验变量分别为 NGAL、Cys C 和 Scr 血清水平。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 NGAL、Cys C 和 Scr 水平比较 与对照组比较,研究组 26 孕周母体血清 NGAL 和 Cys C 平均水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),血清 NGAL 水平升高更明显,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 对照组和研究组血清 NGAL、Cys C 和 Scr 水平比较($\bar{x}\pm s, n=60$)

组别	NGAL(ng/mL)	Cys C(mg/L)	Scr(μ mol/L)
对照组	137.99 \pm 24.42	0.84 \pm 0.12	55.50 \pm 8.67
研究组	222.18 \pm 40.80	0.92 \pm 0.14	56.03 \pm 8.13
t	14.275	3.675	1.274
P	0.000	0.001	0.208

2.2 ROC 曲线下面积的比较 进一步对 26 孕周血清 NGAL、Cys C 和 Scr 水平作 ROC 分析,母体 26 孕周血清 NGAL 的 ROC 曲线下面积为 0.96,95% 可信区间为(0.92~0.99),对 PE 预测有较高的准确性;母体 26 孕周血清 Cys C 的 ROC 曲线下面积 0.69,

95% 可信区间(0.59~0.79),对 PE 预测有一定的参考价值;母体 26 孕周 Scr 的 ROC 曲线下面积 0.55,95% 可信区间(0.45~0.66),对 PE 预测的准确性较差,见图 1。

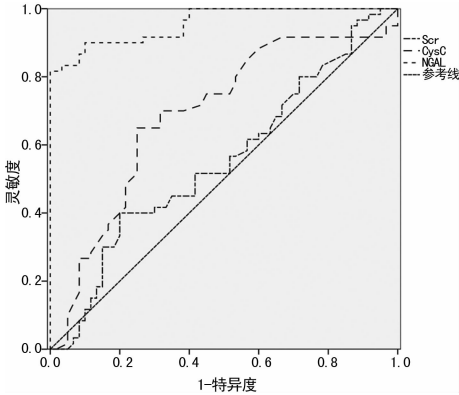


图 1 母体 26 孕周血清 NGAL、Cys C 和 Scr 水平的 ROC 曲线

3 讨 论

目前,PE 的病因和病理学机制尚不清楚。临床主要参考第 8 版谢幸主编《妇产科学》PE 的诊断标准^[7],即妊娠 20 孕周后出现高血压和蛋白尿等相关症状。相关学者通过对 PE 患者肾脏活检已证实:PE 患者病理性蛋白尿的出现意味着肾脏损伤已发生在数周或数月前,且蛋白尿的动态变化与母儿并发症和预后相关^[8]。临床工作中,随机蛋白尿的检测影响因素较多,很难反映患者实际体征;而 24 h 尿蛋白定量往往需要 1~2 d 才可以准确评估病情,PE 患者一旦出现临床症状后入院,病情很难控制,临床多以终止妊娠为治疗手段,因而死产和新生儿致死率大大增加。

NGAL 是 lipocalin 家族的成员,为一种小分子量分泌性蛋白,存在于中性粒细胞过氧化物酶颗粒中^[9]。目前了解到 NGAL 可能与免疫炎症反应、肿瘤细胞增殖及肾脏发育有关^[10-11]。NGAL 作为急性肾损伤的新型检测指标,在临床已得到广泛认可。Cys C 是一种非糖基化碱性蛋白产物,现已证实肾脏作为清除循环 Cys C 唯一场所,不受年龄、性别、体质量、饮食和炎症等因素的影响^[12]。本文回顾性分析本院近三年收到较完整的 PE 患者相关资料,检测数据发现:与同期健康妊娠组相比,PE 患者血清 NGAL 水平显著升高且 ROC 曲线下面积达到 0.96,对 PE 的预测具有较高的准确性;Cys C 血清水平变化对 PE 的早期诊断具有一定的参考价值;Scr 水平变化对 PE 诊断没有参考价值。

查阅国内外相关文献,有关 NGAL 与 PE 相关报道很少。MOYAKE 等^[13]提出健康妊娠晚期妇女体内 NGAL 水平出现升高,分娩后迅速增加,这可能由于妊娠与分娩作为一种应激状态引起体内 NGAL 水平的升高。KARAMPAS 等^[14]检测早中期 PE 患者血液中 NGAL 水平,提示 PE 患者体内血液 NGAL

水平在早中孕期可能出现升高。本研究证实了上述观点。临床中, Cys C 作为肾损伤的监测指标已常规开展, 如龚时鹏等^[15]在回顾性评估中晚期孕妇 Cys C 血清水平时表明, Cys C 血清水平从中孕期至晚孕期有升高趋势, 且 Cys C 血清水平在重度 PE 患者体内水平显著高于中孕期; 本研究结果一定程度上支持以上观点。从本文 PE 患者 26 孕周血清 NGAL、Cys C 及 Scr 水平 ROC 曲线下面积已表明, NGAL 对 PE 的预测有较高的准确性。

4 结 论

本研究通过对妊娠中期 PE 患者血清 NGAL、Cys C 和 Scr 水平的测定, 发现血清 NGAL 水平为临床对 PE 患者早期评估、延缓疾病的发展、监测疾病的治疗效果及改善母儿预后提供一个可靠的依据, Cys C 血清水平的变化对早期 PE 患者的预测和评估提供一定的参考。

参考文献

- [1] 卢帅军, 厉倩, 朱长玲, 等. 妊娠母体血清 hPL、uE3 水平与子痫前期的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(13): 1574-1575.
- [2] TUCKER K L, TAYLOR K S, CRAWFORD C, et al. Blood pressure self-monitoring in pregnancy: examining feasibility in a prospective cohort study[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1): 442.
- [3] LU S, ZHU C, LONG A, et al. Effect of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid on biological behavior of human villous trophoblasts and uterine vascular smooth muscle cells[J]. Mol Med Rep, 2014, 9(5): 1889-1894.
- [4] SCHNEIDER H. Placental dysfunction as a key element in the pathogenesis of preeclampsia[J]. Dev Period Med, 2017, 21(4): 309-316.
- [5] VALERIA B, MARIAGRAZIA G. Novel insights into the role of NF- κ B p50 in astrocyte-mediated fate specification of adult neural progenitor cells[J]. Neu Reg Res, 2017, 12(3): 354-357.

- [6] ZHANG J, HAN J, LIU J, et al. Clinical significance of novel biomarker NGAL in early diagnosis of acute renal injury[J]. Exp Ther Med, 2017, 14(5): 5017-5021.
- [7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 43.
- [8] 张东妹, 颜建英, 施琦阳. 子痫前期患者尿 nephrin 与 podocalyxin 表达水平及意义[J]. 检验医学, 2015, 33(3): 204-206.
- [9] BUONAFINE M, MARTINEZ-MARTINEZ E, AMADOR C, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin from immune cells is mandatory for aldosterone-induced cardiac remodeling and inflammation[J]. J Mol Cell Cardiol, 2018(115): 32-38.
- [10] 王苗苗, 李春盛. 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的特性及临床应用的研究进展[M]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(9): 777-780.
- [11] HAN M Y, NIE J W, LI Y Y, et al. NGAL gene silencing inhibits proliferation and promotes apoptosis of human gastric cancer cells: an in vivo and in vitro study[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(7): 6309.
- [12] 王艳春, 雒雪. 子痫前期患者胱抑素 C、视黄醇结合蛋白、D-二聚体检测的临床应用研究[J]. 实用检验医师杂志, 2016, 8(2): 100-102.
- [13] MOYAKE N, BUCHMANN E, CROWTHER N J. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a diagnostic marker of acute kidney injury in pre-eclampsia[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42(11): 1483-1488.
- [14] KARAMPAS G A, ELEFThERIADES M I, PANOULIS K C, et al. Prediction of pre-eclampsia combining NGAL and other biochemical markers with Doppler in the first and/or second trimester of pregnancy[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016 (205): 153-157.
- [15] 龚时鹏, 蔡叶萍, 苏桂栋. 血清胱抑素 C 在评估重度子痫前期肾功能损害中的价值[J]. 南方医科大学学报, 2013, 33(9): 1386-1389.

(收稿日期: 2018-01-11 修回日期: 2018-04-21)

(上接第 2136 页)

- [8] DI PIERRO F, ADAMI T, RAPACIOLI G, et al. Clinical evaluation of the oral probiotic Streptococcus salivarius K12 in the prevention of recurrent pharyngitis and/or tonsillitis caused by Streptococcus pyogenes in adults[J]. Expert Opin Biol Ther, 2013, 13(3): 339-343.
- [9] LOGAN L K, MCAULEY J B, SHULMAN S T. Macrolide treatment failure in streptococcal pharyngitis resulting in acute rheumatic fever[J]. Pediatrics, 2012, 129(3): 798-802.
- [10] KLEPSE D G, BISANZ S E, KLEPSE M E. Cost-effectiveness of pharmacist-provided treatment of adult pharyngitis[J]. Am J Manag Care, 2012, 18(4): 145-154.
- [11] TIBÉRIO I F, LEICKMALDONADO E A, MIYAHARA L, et al. Effects of neurokinins on airway and alveolar eo-

- sinophil recruitment[J]. Exp Lung Res, 2016, 29(29): 165-177.
- [12] MASTERSON J C, MCNAMEE E N, FILLON S A, et al. Original article: Eosinophil-mediated signalling attenuates inflammatory responses in experimental colitis[J]. Gut, 2015, 64(8): 1236-47.
- [13] HASLE H, OLESEN G, KERNDROP G, et al. Chronic neutrophil leukaemia in adolescence and young adulthood[J]. Br J Haematol, 2015, 94(4): 628-630.
- [14] ZHANG D, CHEN G, DEEPA M, et al. Neutrophil ageing is regulated by the microbiome[J]. Nature, 2015, 525(7570): 528-532.

(收稿日期: 2017-12-06 修回日期: 2018-02-14)