

尿 KIM-1 和 NGAL 在评估慢性肾脏病肾小管间质损伤中的作用*

李晨晨, 张蓓茹[△], 何平, 赵自霞, 白瑜, 田密, 张永哲

(中国医科大学附属盛京医院肾内科, 辽宁沈阳 110004)

摘要:目的 测定慢性肾脏病(CKD)患者尿液中的肾损伤分子-1(KIM-1)及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)的水平,评估 KIM-1 及 NGAL 在 CKD 肾小管间质损伤患者中的治疗价值。方法 选取中国医科大学附属盛京医院 2017 年 2—9 月诊断为 CKD 的患者作为分析样本,同时,通过肾脏病理组织检查将其中确定存在肾小管间质损伤患者 103 例设为试验组。在此基础上,对肾小管间质病变进行半定量分级,并参照 Banff 病理评价标准将患者细分为 3 个不同的试验组,即重度、轻-中度和轻度损伤组。同时选取该院体检中心体检健康者 17 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定尿 KIM-1 以及 NGAL 的水平,收集试验组患者各项临床指标,包括血红蛋白、24 h 尿蛋白定量等,评估 KIM-1 与 NGAL 与各项指标及肾小管间质病变的相关性。结果 3 个不同试验组与健康对照组之间年龄、性别构成比差异无统计学意义($P>0.05$)。尿 KIM-1 在健康对照组与轻度损伤组,轻-中度损伤组与重度损伤组组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),其他两组之间通过对比发现基本都具有统计学意义($P<0.05$)。比较轻-中度损伤组、轻度损伤组的尿 NGAL 差异不具有统计学意义($P>0.05$),但是,剩余两组之间则有显著性差异($P<0.05$)。另外,尿 KIM-1 与 eGFR ($r=-0.33, P=0.001$)、血红蛋白具有显著的负相关关系($r=-0.25, P=0.01$);与肾小管间质损伤程度($r=0.60, P<0.001$)、胱抑素 C($r=0.26, P=0.01$)等指标之间具有显著的正相关关系;尿 NGAL 与 eGFR($r=-0.64, P<0.001$)、血红蛋白($r=-0.43, P<0.001$)呈负相关性。与肾小管间质损伤程度($r=0.76, P<0.001$)、肌酐($r=0.63, P<0.001$)、尿素氮($r=0.62, P<0.001$)、胱抑素 C($r=0.37, P<0.001$)呈正相关性。尿 KIM-1 诊断肾小管间质损伤的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积为 0.88,最佳临界点为 2.13 ng/mL,而尿 NGAL 曲线下面积为 0.97,最佳临界点为 4.62 ng/mL。尿 KIM-1 在轻度损伤组的 ROC 曲线下特异度和灵敏度分别为 88%、68%,而曲线下面积为 0.80,但是,尿 NGAL 曲线下面积为 0.94,灵敏度为 95%,特异度为 88%。结论 尿 KIM-1 与尿 NGAL 测定均可以评估 CKD 患者肾小管间质损伤程度,而 NGAL 对肾小管间质损伤程度,尤其针对早期损伤具有更好的评估价值。

关键词:慢性肾脏病; 肾小管间质损伤; 肾损伤分子-1; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.05.008 **中图法分类号:**R692.6;R446.1

文章编号:1673-4130(2019)05-0540-06 **文献标识码:**A

Role of urinary KIM-1 and NGAL in evaluating tubulointerstitial injury in chronic kidney disease*

LI Chenchen, ZHANG Beiru[△], HE Ping, ZHAO Zixia, BAI Yu, TIAN Mi, ZHANG Yongzhe

(Department of Nephrology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang, Liaoning 110004, China)

Abstract: Objective To determine the levels of kidney injury molecule-1 (KIM-1) and neutrophil gelatinase-related lipid carrier protein (NGAL) in urine of patients with chronic kidney disease (CKD). To study the value of treatment of KIM-1 and NGAL in renal tubulointerstitial injury of CKD. **Methods** The CKD diagnosis results of Shengjing Hospital affiliated to China Medical University from February to September 2017 were selected as analysis samples. At the same time, 103 patients in the samples with renal tubulointerstitial injury confirmed by renal biopsy were set as experimental group. According to Banff's pathological scoring criteria, renal tubulointerstitial lesions were semi-quantitatively graded, the patients were divided into mild injury group, mild-moderate injury group and severe injury group. At the same time, 17 healthy persons in the physical examination center of the hospital were selected as healthy control group. The levels of urinary KIM-1 and

* 基金项目:辽宁省博士科研启动基金(201501005)。

作者简介:李晨晨,女,在读研究生,主要从事肾损伤小管间质疾病研究。 [△] 通信作者, E-mail: xiaopeil973@aliyun.com。

本文引用格式:李晨晨,张蓓茹,何平,等.尿 KIM-1 和 NGAL 在评估慢性肾脏病肾小管间质损伤中的作用[J].国际检验医学杂志,2019,40(5):540-546.

NGAL were measured by ELISA. The clinical indicators including Hemoglobin, 24h urine protein, etc. to evaluate the correlation between KIM-1 and NGAL with various indicators and tubulointerstitial lesions. **Results** There was no significant difference in age and sex composition between the experimental group and the healthy control group ($P > 0.05$). Urine KIM-1 has no statistical significance in comparison between the control group and mild injury group, between the light and moderate injury group and severe injury group ($P > 0.05$). There was significant difference between the other two groups ($P < 0.05$). Comparing the difference of urinary NGAL between mild and moderate injury group and mild injury group ($P > 0.05$), which is not statistically significant, but there is significant difference between the remaining two groups ($P < 0.05$). In addition, urine KIM-1 has a significant inverse proportional relationship with eGFR ($r = -0.33, P = 0.001$) and hemoglobin ($r = -0.25, P = 0.01$); There is a significant positive proportional relationship with the indexes of tubulointerstitial injury degree ($r = 0.60, P < 0.001$), cystatin C ($r = 0.26, P = 0.01$). Urine NGAL was negatively correlated with eGFR ($r = -0.64, P < 0.001$), hemoglobin ($r = -0.43, P < 0.001$), and positively correlated with tubulointerstitial injury ($r = 0.76, P < 0.001$), creatinine ($r = 0.63, P < 0.001$), urea nitrogen ($r = 0.62, P < 0.001$), cystatin C ($r = 0.37, P < 0.001$). The area under the ROC curve of urinary KIM-1 for diagnosis of tubulointerstitial injury was 0.88, the optimal threshold was 2.13 ng/mL, while the area under urinary NGAL curve was 0.97 and the optimal threshold was 4.62 ng/mL. In mild injury group, the area under ROC curve of urinary KIM-1 was 0.80, the sensitivity was 68%, the specificity was 88%, but the specificity and sensitivity of urine NGAL curve were 88% and 95% respectively, while the area was 0.94. **Conclusion** Both urinary KIM-1 and urinary NGAL can evaluate the severity of tubulointerstitial lesion in CKD patients. NGAL has better value in evaluating the severity of tubulointerstitial injury, especially for early injury.

Key words: chronic kidney disease; renal tubulointerstitial injury; kidney injury molecule-1; neutrophil gelatinase-related lipid carrier protein

近年来,肾小管间质病变在慢性肾脏病(CKD)进展中的作用越来越得到广泛的关注。大量研究表明,肾小管间质病变是所有肾脏疾病发展至终末期肾脏病的必要途径,其严重程度与 CKD 进展速度和预后密切相关,影响程度甚至超过了肾小球疾病本身^[1-2]。然而肾脏病理活检虽然具有诊断肾小管间质病变程度的能力,可是由于它是一种侵入性穿刺检查,其临床应用受到多方面条件限制,故寻找可评估 CKD 患者肾小管间质损伤的早期无创生物标志物将有利于早期诊断,具有重要的临床意义。近年来在临床当中已经确定了多种反映肾小管间质损伤的生物标志物^[3],其中最为关注的是肾损伤分子-1(KIM-1)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)。但是这些研究数据大多数来自于不同病因导致的急性肾损伤模型,而且在不同的疾病状态下各个指标的临床意义具有一定的差异性^[4]。在 CKD 肾小管间质损伤中 KIM-1 和 NGAL 是否同样具有预测价值尚不明确。因此,本研究通过测定尿液中 KIM-1 及 NGAL 水平,评估它们在 CKD 患者中对肾小管间质损伤的预测价值,尤其是早期预测价值,以指导临床。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取在中国医科大学附属盛京医院肾脏内科 2017 年 2—9 月确定诊断为 CKD,且住院期间经过肾脏病理活检存在肾小管间质病变的患者 103 例作为试验组,除外在肾穿刺之前应用糖皮质激素、

免疫抑制剂等治疗药物,近期有急性肾损伤,或具有重症感染、心肺功能不全、恶性肿瘤等全身性疾病患者。其中女性患者和男性患者分别为 47 例、56 例,平均年龄(45.15 ± 13.58)岁。根据肾小管间质病变程度将试验组患者进一步分为轻度损伤组、轻-中度损伤组和重度损伤组。肾脏病理种类包括:乙型肝炎相关性肾小球肾炎 1 例,高血压肾损伤 1 例,紫癜肾炎 2 例,抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎 3 例,局灶节段硬化性肾小球肾炎 4 例,局灶节段硬化性肾小球肾炎 4 例,糖尿病肾病 5 例,狼疮性肾炎 5 例,系膜增生性肾小球肾炎 6 例,微小病变肾小球肾炎 6 例,IgA 肾病 29 例,特发性膜性肾病 41 例。所有参与试验患者均知情同意。同时选取在本院体检中心体检的健康体检者 17 例作为健康对照组,其中男 8 例,女 9 例,平均(39.18 ± 12.76)岁。

1.2 方法

1.2.1 检测指标 收集试验组和健康对照组的一般资料,包括性别、年龄。试验组在肾穿刺当日早晨完善尿常规检查,同时,空腹采血,采用常规方法检测各项生化指标,包括血肌酐、血尿素、血尿酸、血胱抑素 C、血红蛋白、血清蛋白、血糖、三酰甘油、胆固醇。留取肾穿刺前 1 周内的 3 次 24 h 尿蛋白定量,计算平均值。根据 CKD-EPI 公式估算肾小球滤过率(eGFR)^[5]。

1.2.2 病理资料 所有试验组患者采取俯卧位,在

超声引导下进行经皮肾穿刺活检,标本常规采用 HE、PASM、PAS 及 Masson 染色,进行光镜及免疫荧光检查,同时完善电镜检查。肾小管间质病变涵盖急性病变,临床特征为灶性坏死、上皮细胞萎缩变性等,而慢性病变的临床特征为炎细胞浸润等。在对肾小管间质病变进行半定量分级时充分结合 Banff 病理评分标准^[6]:无肾小管间质损伤为 0 分,损伤范围 0%~5% 为 1 分,损伤范围 6%~25% 为 2 分,损伤范围 26%~50% 为 3 分,损伤范围>50% 为 4 分,分为轻度损伤、轻-中度损伤、中度损伤及中-重度损伤 4 组。由于本试验组评分 3 分仅 12 例,4 分仅 14 例,所以,将中-重度和中度损伤组都统一划分到重度损伤组的范畴内。

1.2.3 尿 KIM-1 以及 NGAL 测定 肾穿刺活检前 1 天试验组患者留取清洁中段晨尿 10 mL,对照组在体检当日清晨留取中段尿 10 mL。所有尿液标本留取后在当日室温下静置 30 min 后,于离心机中以 1 000 g 离心 20 min,在过滤掉沉淀物之后,使用无菌管收取上清液,将其储存在-80℃的冰箱内等待后期化验。人 KIM-1 和人 NGAL 的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购自博士德生物技术公司。采用 ELISA 方法检验尿液 KIM-1 以及 NGAL 的水平,实验中完全遵循相关要求展开。

1.3 统计学处理 在处理和研究数据时采用 SPSS22.0 软件,以 $\bar{x} \pm s$ 来表示计量资料,用百分比来表示计数资料,利用单因素方差研究正态连续变量的特点,根据多个独立样本的非参数 H 来检验非正态连续资料,运用 χ^2 来检验正态分类变量计数资料组间的差异性比较,同时,借助 LSD- t 方法来比较两组间的差异性,结合非参数 Spearman 探究肾小管损伤程度与 KIM-1 等指标间的相关性,而在检验肾小管损伤程度跟其他指标之间的关系时则充分利用 Pear-

son 相关来分析两两组间是否存在相关性。评估 KIM-1、NGAL 水平对肾小管间质损伤的预测价值采用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析,计算灵敏度、特异度、曲线下面积(AUC)及其 95% CI 。所有检验均为双侧检验,检验水平 $\alpha=0.05$,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 试验组不同程度肾小管间质损伤组与健康对照组一般临床资料的比较 试验组共纳入 103 例 CKD 患者,其中肾小管间质轻度损伤组 41 例,轻-中度损伤组 36 例,重度损伤组 26 例。从年龄、性别这两项指标上看,健康对照组与不同程度损伤组之间的差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 试验组不同程度肾小管间质损伤组各指标的比较 轻度损伤组、轻-中度损伤组和重度损伤组各临床指标比较发现,清蛋白、三酰甘油等小组之间的差异无统计学意义($P>0.05$),除此以外,剩余指标的差异均有统计学意义($P<0.05$)。进一步分析发现,伴随着肾小管间质损伤程度的加重,eGFR 水平进行性下降,血肌酐、尿素、胱抑素 C 水平呈上升趋势,而血红蛋白呈下降趋势,见表 2。

表 1 试验组不同程度肾小管间质损伤组与健康对照组临床资料组间比较

组别	<i>n</i>	性别[男, <i>n</i> (%)]	年龄($\bar{x} \pm s$,岁)
重度损伤组	26	17(65.39)	44.12±15.29
轻-中度损伤组	36	20(55.56)	45.39±12.72
轻度损伤组	41	19(46.34)	45.59±13.49
健康对照组	17	8(47.06)	39.18±12.76
<i>P</i>		0.479	0.532
χ^2/F		3.491	0.794

表 2 试验组不同程度肾小管间质损伤组各指标的比较($\bar{x} \pm s$)

指标	重度损伤组(<i>n</i> =26)	轻-中度损伤组(<i>n</i> =36)	轻度损伤组(<i>n</i> =41)	<i>P</i> ₃	<i>P</i> ₂	<i>P</i> ₁	<i>P</i>
血红蛋白(g/L)	115.69±25.12	132.28±21.66	135.70±15.44	<0.01	<0.01	0.55	0.01
尿素氮(mmol/L)	10.79±5.79	6.63±3.06	4.92±1.81	<0.01	<0.01	0.04	<0.01
胆固醇(mmol/L)	5.75±1.96	5.60±2.05	6.66±2.24	0.79	0.09	0.03	0.04
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	43.98±35.01	81.37±23.52	106.00±24.94	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01
血糖(mmol/L)	4.87±0.88	4.85±0.70	5.00±0.92	0.93	0.53	0.44	0.73
肌酐(μmol/L)	239.00±179.61	94.39±30.73	75.00±63.27	<0.01	<0.01	0.40	<0.01
三酰甘油(mmol/L)	2.37±1.34	2.24±1.40	2.30±1.72	0.75	0.86	0.86	0.95
清蛋白(g/L)	31.84±7.57	31.84±9.46	27.91±8.87	1.00	0.77	0.53	0.90
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	5.51±4.14	3.86±3.67	5.87±4.44	0.12	0.72	0.04	0.04
胱抑素 C(mg/L)	2.65±1.34	1.76±2.07	1.11±0.63	0.02	<0.01	0.05	<0.01
尿酸(μmol/L)	454.90±159.74	392.40±115.51	365.24±131.00	0.07	<0.01	0.38	0.03

注: P 、 P_1 、 P_2 、 P_3 分别代表的是单因素方差分析 3 组间比较、轻度损伤组与轻-中度损伤组比较、轻度损伤组与重度损伤组比较、轻-中度损伤组与重度损伤组比较

2.3 健康对照组和试验组不同程度肾小管间质损伤 组尿 KIM-1 和 NGAL 的水平 尿 KIM-1 水平不同

组别之间差异有统计学意义($P<0.05$),但是在轻度损伤组中虽然测定水平较健康对照组有所上升,但是差异无统计学意义($P>0.05$),而轻-中度损伤组和重度损伤组均较健康对照组明显上升($P<0.05$),另外不同肾小管间质损伤各组比较,仅见重度损伤组较轻度损伤组明显上升($P<0.05$)。而尿 NGAL 水平在不同组别间差异较为显著,与健康对照组相比较,在轻度损伤组已经出现水平明显上升,且差异有统计学意义($P<0.05$),而且 NGAL 水平随着肾小管间质损伤程度的加重而明显上升,仅在轻度损伤组和轻-中度损伤组之间差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 尿 KIM-1 和尿 NGAL 水平组间比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	NGAL(ng/mL)	KIM-1(ng/mL)
重度损伤组	26	104.96±64.06△*§	9.44±9.38△*
轻-中度损伤组	36	37.96±29.96△	4.53±2.41△
轻度损伤组	41	19.88±14.35△	2.85±1.50
健康对照组	17	1.25±0.92	1.44±1.28
<i>P</i>		<0.01	<0.01
χ^2		58.085	52.320

注:与健康对照组间比较,△ $P<0.05$;与轻度损伤组间比较,* $P<0.05$;与轻-中度损伤组间比较,§ $P<0.05$

2.4 尿 KIM-1 和尿 NGAL 水平与临床指标及肾小管间质损伤之间的相关性分析 进一步分析尿 KIM-1 和尿 NGAL 与临床各项指标及肾小管间质损伤程度的相关性发现,尿 KIM 水平与肾功能呈负相关性,即伴随着 eGFR 水平的下降,血肌酐水平和血胱抑素 C 水平的上升,尿 KIM-1 水平升高。同样尿 NGAL 水平也与肾功能呈负相关性。另外两者与血红蛋白水平均呈负相关性。在分析两者与肾小管间质损伤程度之间的相关性时再次证明,尿 KIM-1 及尿 NGAL 均与肾小管间质损伤程度呈密切的正相关性,即肾小管间质损伤程度越重,尿 KIM-1 和 NGAL 水

平越高,见表 4。

2.5 尿 KIM-1 与尿 NGAL 对 CKD 肾小管间质损伤及轻度肾小管间质损伤的 ROC 曲线分析 在判断有无肾小管间质损伤的 ROC 曲线分析中可见,尿 KIM-1、尿 NGAL 的 ROC 曲线下面积分别为 0.88、0.97;二者对应的最佳临界点为 2.13 ng/mL、4.62 ng/mL;前者的灵敏度、特异度分别为 80%、88%,而后者的灵敏度、特异度分别为 96%、88%。为进一步评估两个指标在判断早期肾小管间质损伤中的临床意义,又针对无或有轻度肾小管间质损伤进行了 ROC 曲线分析,发现尿 KIM-1、尿 NGAL 的 ROC 曲线下面积分别为 0.80、0.94;二者对应的最佳临界点为 2.13 ng/mL、4.62 ng/mL;前者的灵敏度、特异度分别为 68%、88%;后者的灵敏度、特异度为 95%、88%。见表 5。

指标	尿 KIM-1		尿 NGAL	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
血红蛋白(g/L)	-0.25	0.01	-0.43	<0.001
尿酸(μmol/L)	0.12	0.24	0.15	0.13
尿素氮(mmol/L)	0.18	0.09	0.62	<0.001
肌酐(μmol/L)	0.26	0.01	0.63	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	-0.33	0.001	-0.64	<0.001
24 h 尿蛋白定量(g/24 h)	0.22	0.02	0.13	0.21
肾小管间质损伤	0.60	<0.001	0.76	<0.001
胱抑素 C(mg/L)	0.26	0.01	0.37	<0.001
三酰甘油(mmol/L)	0.17	0.09	0.11	0.26
血糖(mmol/L)	-0.10	0.33	0.02	0.82
清蛋白(g/L)	-0.13	0.19	0.08	0.43
胆固醇(mmol/L)	0.13	0.20	-0.04	0.68

表 5 肾小管间质损伤及轻度损伤的 ROC 曲线结果						
损伤	指标	ROC	Cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
肾小管间质损伤	KIM-1	0.88	2.13	80	88	0.78~0.97
	NGAL	0.97	4.62	96	88	0.93~1.00
轻度肾小管间质损伤	KIM-1	0.80	2.13	68	88	0.68~0.94
	NGAL	0.94	4.62	95	88	0.88~1.00

3 讨 论

CKD 目前已经逐渐成为影响人类健康的重要病因。急性肾损伤可以导致 CKD,反之,CKD 是急性肾损伤的重要危险因素,各种致病因素导致肾小管上皮细胞损伤而引起无肾小管性肾小球,进而加速了肾脏病的进展,这也提示肾小管间质损伤在 CKD 的进展中具有重要的作用^[7-8]。在以肾小球损伤为主的糖尿

病肾病的研究中发现,在各种致病因素,如蛋白尿、糖基化终末产物等作用下出现肾小管上皮细胞的损伤,其损伤程度与糖尿病肾病进展密切相关^[9],而在一项针对原发性局灶节段肾小球硬化的研究中同样提示,肾小管间质损伤程度与治疗的反应密切相关^[10]。在本研究中同样发现肾小管间质病变的程度与肾功能呈现密切的正相关性,即肾小管间质病变越重,肌酐

水平越高, eGFR 水平越低, 也再次证明肾小管间质病变促进肾脏病的进展。正是因为这些研究结果使得临床医生在各种原因所致 CKD 中逐渐关注肾小管间质的损伤, 希望寻找敏感的生物标志物便于早期发现肾小管间质病变, 帮助评估疾病进展, 指导临床干预。

目前在临床中已证实多个生物学标志物在不同的疾病状态下能够反应肾小管间质损伤的程度, 比如白细胞介素-18、肝脏脂肪酸结合蛋白、胰岛素样生长因子结合蛋白-7、尿 β_2 微球蛋白、尿 N-乙酰- β -D 氨基葡萄糖苷酶、KIM-1 和 NGAL 等^[3], 其中 KIM-1 和 NGAL 是比较受关注的生物标志物。KIM-1 是一种在肾小管上皮细胞表达的受体膜蛋白, 在正常肾组织不表达, 但是当肾小管上皮细胞发生损伤, 如肾毒性急性肾损伤或急性缺血/再灌注损伤, KIM-1 在早期就会出现明显的表达增强^[11]。而且 KIM-1 水平的检测针对急性肾损伤具有一定的诊断和辅助判断预后的价值, 甚至优于血清肌、尿 NAG 酶等^[12-13]。NGAL 是最初在激活的中性粒细胞中发现的属于脂质运载蛋白超家族的蛋白质, 同样在肾小管受到损伤时会在数个小时内表达上调, 早于血肌酐水平的变化^[14]。而且近些年来随着研究的深入, 发现两者不但在急性肾损伤中表达明显增加, 在一些 CKD 伴肾小管间质损伤, 如 IgA 肾病、糖尿病肾病中同样具有一定的临床意义^[15-16]。因此, 本研究通过在各种原因所致 CKD 患者中检测尿液 KIM-1 和 NGAL 水平, 评估两者对肾小管间质损伤, 尤其早期病变的预测价值, 为临床提供指导。在研究中发现, 无论尿 KIM-1 还是尿 NGAL 水平均与肾小管间质损伤呈密切相关性, 随着肾小管间质病变的加重, 两者水平均呈现上升趋势, 而且在进行相关分析时也再次证明了这一结论, 与其他研究结果相同。另外在相关分析中还提示尿 KIM-1 和尿 NGAL 水平同样与肾功能状态呈正相关性, 伴随着肌酐的升高和 eGFR 水平的下降, 尿 KIM-1 和 NGAL 呈现上升趋势。尽管这个研究仅观察了在完善肾脏病理时尿 KIM-1 和 NGAL 水平与肾功能的相关性, 但是仍然提示两者的检测可能帮助预测肾功能的进展和判断患者的长期预后。实际目前已有研究观察了 KIM-1 的检测在 CKD 患者中对长期预后的影响。在 IgA 肾病患者中, 尿 KIM-1 水平与每年 eGFR 下降呈正相关性^[17], 而且是 IgA 肾病发展为终末期肾病的独立预测因素^[18]。在糖尿病肾病的研究中同样证实 KIM-1 水平可预测患者进入终末期肾病的风险^[19]。因此, 根据本研究的结果提示, 在临床中可以通过这种无创的检测方式帮助医生更好地判断患者预后。

为了更进一步评估尿 KIM-1 和尿 NGAL 检测在 CKD 中对肾小管间质损伤的诊断价值, 又进一步进行了 ROC 曲线分析, 结果发现在针对是否存在肾小

管间质损伤中尿 KIM-1 的 ROC 曲线下面积为 0.88, 诊断的灵敏度和特异度分别为 80% 和 88%, 而尿 NGAL 的 ROC 曲线下面积为 0.97, 诊断的灵敏度和特异度分别为 96% 和 88%, 提示尿 NGAL 对 CKD 肾小管间质损伤的诊断较 KIM-1 更特异。实际本研究在观察不同肾小管间质损伤组中尿 KIM-1 和 NGAL 的水平时发现, 只有重度损伤组较健康对照和轻度损伤组具有统计学意义的增加, 而轻度损伤组尿 KIM-1 水平较健康对照组仅有 2 倍左右的增加, 且差异无统计学意义。然而, 尿 NGAL 在各组之间差别明显, 轻度损伤组水平已经较健康对照组明显增加, 平均值增加近 20 倍, 且随着肾小管间质病变的加重, 增加幅度也明显增多, 在重度损伤组较健康对照组增加近 100 倍, 较轻度损伤组也增加近 5 倍, 也支持了尿 NGAL 对 CKD 肾小管间质损伤的诊断价值优于尿 KIM-1 的说法。由于早期对肾小管间质损伤的诊断在临床中具有重要意义, 本研究又分析了针对早期肾小管间质病变患者的诊断价值。结果提示针对是否存在轻度肾小管间质损伤尿 KIM-1 的 ROC 曲线下面积为 0.80, 诊断的灵敏度和特异度分别为 68% 和 88%, 而尿 NGAL 的 ROC 曲线下面积为 0.94, 诊断的灵敏度和特异度分别为 95% 和 88%, 提示尿 NGAL 对 CKD 肾小管间质损伤的诊断不但特异度优于尿 KIM-1, 灵敏度同样优于 KIM-1。虽然两者在临床中都被证实各种肾损伤中能够反映肾小管间质病变, 但是有一些研究已经提示, 在不同的疾病状态下两者的临床意义有差异, 如在高盐所致大鼠肾损伤模型中伴随着肾损伤的出现尿 NGAL 水平明显升高, 但尿 KIM-1 水平没有发生变化^[20]。然而在氨基糖苷类抗菌药物导致肾毒性损伤模型中发现尿 KIM-1 较 NGAL 是更敏感的指标^[4]。在另一项研究中同样发现, 与尿 NGAL 相比, 大鼠接受低水平的肾毒性药物即可引起尿中 KIM-1 水平增高, 提示 KIM-1 针对急性肾损伤是更敏感的生物标志物^[21]。根据本研究的结果提示, 在 CKD, 尤其是针对各种原发或继发肾小球肾炎所致 CKD 中, 尿 NGAL 针对肾小管间质损伤是更敏感和特异的生物学标志物, 可能是临床更好的选择。

本研究也存在一些不足, 首先, 本试验纳入的 CKD 患者包括各种原发和继发肾小球肾炎, 在不同肾小球肾炎类型中尿 KIM-1 和尿 NGAL 是否具有同样的临床意义尚不能明确。其次, 本研究没有针对患者进行长期的随访, 不能评估尿 KIM-1 和 NGAL 的检测对患者长期预后的判断价值。这些也是今后研究的方向。

4 结 论

尿 KIM-1 与尿 NGAL 测定均可以作为评估 CKD 患者肾小管间质损伤程度的标志物, 尿 NGAL 较尿 KIM-1 对肾小管间质损伤程度, 尤其针对早期损

伤具有更好的评估价值。

参考文献

- [1] WORKING GROUP OF THE INTERNATIONAL IGA NEPHROPATHY NETWORK AND THE RENAL PATHOLOGY SOCIETY, CATTRAN D C, COPPO R, et al. The Oxford classification of IgA nephropathy: rationale, clinicopathological correlations, and classification[J]. *Kidney Int*, 2009, 76(5): 534-545.
- [2] YU S M, BONVENTRE J V. Acute kidney injury and progression of diabetic kidney diseases[J]. *Advances in Chronic Kidney Dis*, 2018, 25(2): 166-180.
- [3] 宋琼, 李侃, 吴蓉, 等. 急性肾损伤生物标志物的研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(8): 1087-1089.
- [4] MCWILLIAM S J, ANTOINE D J, JORGENSEN A L, et al. Urinary biomarkers of Aminoglycoside-Induced nephrotoxicity in cystic fibrosis: kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 5094-5102.
- [5] 苏超, 张桂霞, 王瑞峰, 等. CKD-EPI 方程估算中国慢性肾脏病患者肾小球滤过率的适用性评价[J]. *中华疾病控制杂志*, 2013, 17(7): 621-624.
- [6] IKEZUMI Y, SUZUKI T, HAYAFUJI S, et al. The sialoadhesin(CD169) expressing a macrophage subset in human proliferative glomerulonephritis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2005, 20(12): 2704-2713.
- [7] CHEVALIER R L. The proximal tubule is the primary target of injury and progression of kidney disease; role of the glomerulotubular junction[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2016, 311(1): F145-F161.
- [8] SCHNAPER H W. The tubulointerstitial pathophysiology of progressive kidney disease[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2017, 24(2): 107-116.
- [9] GILBERT R E. Proximal tubulopathy: prime mover and key therapeutic target in diabetic kidney disease[J]. *Diabetes*, 2017, 66(4): 791-800.
- [10] ZHANG Q Y, JIANG C M, TANG T F, et al. Clinical significance of urinary biomarkers in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis[J]. *Am J Med Sci*, 2017, 355(4): 314-321.
- [11] VAIDYA V S, RAMIREZ V, ICHIMURA T, et al. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(2): F517-F529.
- [12] VAIDYA V S, OZER J S, DIETERLE F, et al. Kidney injury molecule-1 outperforms traditional biomarkers of kidney injury in multi-site preclinical biomarker qualification studies[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5): 478-485.
- [13] COCA S G, NADKARNI G N, GARG A X, et al. First Post-Operative urinary kidney injury biomarkers and association with the duration of AKI in the TRIBE-AKI cohort[J]. *PLoS One*, 2016, 11(8): 1-11.
- [14] MISHRA J, MORI K, MA Q, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity[J]. *Am J Nephrol*, 2004, 24(3): 307-315.
- [15] YIN C, WANG N. Kidney injury molecule-1 in kidney disease[J]. *Renal Fail*, 2016, 38(10): 1-7.
- [16] WU J, SHAO X H, LU K, et al. Urinary RBP and NGAL levels are associated with nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 42(2): 594-602.
- [17] LIN Q Z, CHEN Y, LV J C, et al. Kidney injury molecule-1 expression in IgA nephropathy and its correlation with hypoxia and tubulointerstitial inflammation[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2014, 306(8): F885-F895.
- [18] PETERS H P, WAANDERS F, MEIJER E, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an Independent predictor of end-stage renal disease in patients with IgA nephropathy[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(11): 3581-3588.
- [19] SABBISSETTI V S, WAIKAR S S, ANTOINE D J, et al. Blood kidney injury molecule-1 is a biomarker of acute and chronic kidney injury and predicts progression to ESRD in type I diabetes[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(10): 2177-2186.
- [20] WASHINO S, HOSOHATA K, JIN D A, et al. Early urinary biomarkers of renal tubular damage by a high-salt intake independent of blood pressure in normotensive rats[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(3): 261-268.
- [21] ZHOU Y Z, VAIDYA V S, BROWN R P, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium[J]. *Toxicol Sci*, 2008, 101(1): 159-170.

(收稿日期: 2018-10-12 修回日期: 2018-11-24)