

• 论 著 •

血清 α_1 -MG 和 NGAL 在狼疮肾炎早期诊断中的临床价值马 珍¹, 杨朝美^{2△}

重庆市第四人民医院/重庆市急救医疗中心: 1. 感染与疾病预防控制科; 2. 检验科, 重庆 400014

摘要:目的 探讨血清 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG) 和中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)在狼疮肾炎(LN)早期诊断中的临床价值。方法 选取 2019 年 3 月至 2021 年 4 月该院收治的 LN 患者 102 例作为 LN 组, 另选择同期健康体检者 114 例作为对照组。比较两组血清 α_1 -MG、NGAL、尿素(Urea)、肌酐(Cr)、尿酸、胱抑素 C(Cys C)水平; 分析 LN 发生的影响因素; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估血清 α_1 -MG、NGAL 对 LN 的诊断价值。结果 LN 组血清 α_1 -MG、NGAL、Urea、Cr、Cys C 水平与对照组比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示, 血清 α_1 -MG、NGAL 水平升高是 LN 发生的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, α_1 -MG 诊断 LN 的曲线下面积(AUC)为 0.723, 灵敏度为 64.7%, 特异度为 93.0%; NGAL 诊断 LN 的 AUC 为 0.814, 灵敏度为 73.5%, 特异度为 86.0%, 两项联合检测的 AUC 为 0.842, 灵敏度为 73.5%, 特异度为 86.3%。结论 血清 NGAL 和 α_1 -MG 水平升高是 LN 发生的独立危险因素, 且二者对 LN 的诊断价值较高, 可作为诊断 LN 的有效生物标志物。

关键词:狼疮肾炎; α_1 -微球蛋白; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 系统性红斑狼疮

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.23.023

中图法分类号:R593.242

文章编号:1673-4130(2022)23-2933-04

文献标志码:A

Clinical value of serum α_1 -MG and NGAL in the early diagnosis of lupus nephritisMA Zhen¹, YANG Chaomei^{2△}

1. Department of Infection and Disease Control; 2. Department of Clinical Laboratory, The Fourth People's Hospital of Chongqing/Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum α_1 -microglobulin (α_1 -MG) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the early diagnosis of lupus nephritis (LN). **Methods** A total of 102 patients with LN admitted to the hospital from March 2019 to April 2021 were selected as the LN group, and 114 healthy people underwent physical examination in the same period were selected as the control group. The serum levels of α_1 -MG, NGAL, Urea, creatinine (Cr), uric acid and cystatin C (Cys C) were compared between the two groups. The influencing factors for the occurrence of LN were analyzed. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to evaluate the diagnostic value of serum α_1 -MG and NGAL for LN. **Results** The levels of serum α_1 -MG, NGAL, Urea, Cr and Cys C in the LN group were significantly different from those in the control group ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that increased serum α_1 -MG and NGAL levels were independent risk factors for the occurrence of LN ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under curve (AUC) of α_1 -MG in the diagnosis of LN was 0.723, the sensitivity was 64.7%, and the specificity was 93.0%. The AUC of NGAL in the diagnosis of LN was 0.814, the sensitivity was 73.5%, and the specificity was 86.0%. The AUC of the two combined detection was 0.842, the sensitivity was 73.5%, and the specificity was 86.3%. **Conclusion** Elevated serum levels of NGAL and α_1 -MG are risk factors for the occurrence of LN, and they have high diagnostic value for LN and can be used as effective biomarkers for the diagnosis of LN.

Key words: lupus nephritis; α_1 -microglobulin; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; systemic lupus erythematosus

系统性红斑狼疮(SLE)是一种自身免疫介导的多器官、系统损害的结缔组织病, 肾脏是其损伤的主

要靶器官之一, 部分 SLE 患者早期或病程中可出现狼疮肾炎(LN)。SLE 患者 LN 的发病率为 50% ~

70%, LN 是 SLE 患者死亡的常见原因^[1]。LN 是最常见的继发性肾小球肾炎,如能早期发现并采取积极的治疗措施,将有助于 LN 患者肾功能的恢复^[2]。中性粒细胞膜脂酶相关载脂蛋白(NGAL)是脂质运载蛋白家族成员之一,主要表达于中性粒细胞、巨噬细胞、脂肪细胞,由肾脏代谢。有研究表明,在肾损伤的早期,血、尿 NGAL 水平开始升高,因此 NGAL 在预测肾损伤方面具有较高的特异度和灵敏度^[3]。血清 α_1 -微球蛋白(α_1 -MG)是肝细胞和淋巴细胞产生的一种糖蛋白,其水平可反映肾小球滤过功能,并可早期诊断肾损伤^[4]。本研究通过分析 LN 患者血清 α_1 -MG、NGAL 水平变化,探讨其对 LN 的早期诊断价值,以助于临床早期发现 LN 并积极采取治疗措施改善 SLE 患者的预后。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 3 月至 2021 年 4 月本院收治的 LN 患者 102 例作为 LN 组,其中男 11 例,女 91 例;年龄 20~52 岁,平均(32.27±7.11)岁。另选择同期本院健康体检者 114 例作为对照组,其中男 13 例,女 101 例;年龄 22~54 岁,平均(31.71±7.26)岁。LN 组与对照组性别、年龄比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准:(1)SLE 诊断符合 2019 年欧洲抗风湿病联盟更新的《系统性红斑狼疮管理指南》标准^[5];(2)LN 诊断符合《中国狼疮肾炎诊断和治疗指南》标准^[6],在 SLE 基础上出现以下 1 项及以上临床和实验室检查异常时,即可诊断为 LN,①尿蛋白持续 >0.5 g/24 h,或随机尿蛋白+++ ,或尿蛋白肌酐比值 >50 mg/mmol;②活动性尿沉渣(除尿路感染外,尿白细胞 >5 个/高倍镜视野,尿红细胞 >5 个/高倍镜视野),或红细胞管型,或白细胞管型;③细胞管型包括红细胞管型、颗粒管型、血红蛋白管型、管

状管型或混合管型;④肾穿刺活检病理结果为免疫复合物介导的肾小球肾炎;(3)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他自身免疫性疾病;(2)合并原发性肾小球疾病或其他继发性肾脏病;(3)合并高血压、糖尿病、肿瘤;(4)合并血液系统疾病;(5)合并泌尿系统感染等其他影响肾功能的炎症性疾病;(6)哺乳期或妊娠期女性。

1.3 仪器与试剂 贝克曼 AU5821 全自动生化分析仪购自美国贝克曼库尔特公司;血清尿素(Urea)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、胱抑素 C(Cys C)检测试剂由宁波瑞源生物科技有限公司提供; α_1 -MG、NGAL 检测试剂由四川新健康成生物股份有限公司提供。

1.4 方法 对所有研究对象抽取清晨空腹静脉血 3~4 mL,采血管为促凝管,3 000 r/min 离心 5 min,取血清检测 Urea、Cr、UA、Cys C、 α_1 -MG、NGAL 水平。

1.5 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,两组比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用多因素 Logistic 回归进行影响因素分析;相关性分析采用 Pearson 相关;绘制受试者工作特征(ROC)曲线进行诊断效能评价。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 α_1 -MG、NGAL、Urea、Cr、UA、Cys C 水平比较 LN 组血清 α_1 -MG、NGAL、Urea、Cr、Cys C 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$);两组血清 UA 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

表 1 两组血清 α_1 -MG、NGAL、Urea、Cr、UA、 β_2 -MG、Cys C 水平比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	<i>n</i>	Urea(mmol/L)	Cr(μ mol/L)	UA(μ mol/L)
LN 组	102	7.20(4.81,14.10)	84.00(66.50,322.00)	306.00(221.00,350.50)
对照组	114	4.80(3.40,6.60)	57.00(51.00,66.00)	234.00(207.00,321.00)
<i>Z</i>		-3.487	-4.298	-1.599
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.110
组别	<i>n</i>	Cys C(μ mol/L)	α_1 -MG(mg/L)	NGAL(ng/mL)
LN 组	102	1.31(0.88,3.56)	38.90(32.70,59.15)	269.70(218.00,421.25)
对照组	114	0.79(0.69,0.87)	17.10(14.90,18.70)	135.20(111.50,185.60)
<i>Z</i>		-4.492	-4.343	-4.590
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 LN 发生的影响因素分析 将表 1 中两组比较

差异有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归

分析模型,结果显示,血清 α_1 -MG、NGAL 水平升高是 LN 发生的独立危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2 LN 发生的多因素 Logistic 回归分析结果

指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
Urea	-0.361	0.423	0.729	0.393	0.697	0.304~1.596
Cr	-0.051	0.051	0.978	0.323	0.951	0.860~1.051
Cys C	-10.285	5.751	3.198	0.074	0.000	0.000~2.682
α_1 -MG	-0.121	0.061	3.986	0.046	0.886	0.786~0.998
NGAL	-0.025	0.011	5.418	0.020	0.975	0.954~0.996

2.3 LN 患者血清 α_1 -MG 和 NGAL 水平的相关性分析 Pearson 相关分析结果显示, LN 患者血清 α_1 -MG、NGAL 水平呈正相关($r=0.749, P<0.05$)。

2.4 血清 α_1 -MG、NGAL 对 LN 的诊断效能 ROC 曲线分析结果显示, α_1 -MG 诊断 LN 的曲线下面积(AUC)为 0.723,灵敏度为 64.7%,特异度为 93.0%。NGAL 诊断 LN 的 AUC 为 0.814,灵敏度为 73.5%,特异度为 86.0%。两项联合检测的 AUC 为 0.842,灵敏度为 73.5%,特异度为 86.3%。见表 3、图 1。

表 3 血清 α_1 -MG、NGAL 诊断 LN 的效能

指标	AUC	灵敏度 (%)	特异度 (%)	95%CI	最佳截断值
α_1 -MG	0.723	64.7	93.0	0.645~0.801	28.75 mg/L
NGAL	0.814	73.5	86.0	0.753~0.874	193.00 ng/mL
α_1 -MG+NGAL	0.842	73.5	83.3	0.788~0.897	—

注:—表示无数据。

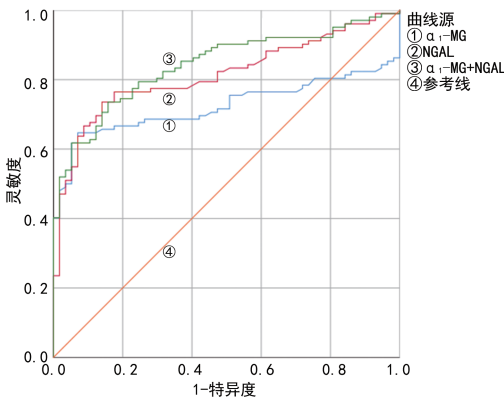


图 1 血清 α_1 -MG、NGAL 诊断 LN 的 ROC 曲线

3 讨论

LN 主要由循环或原位免疫复合物沉积导致肾小球固有细胞增生、基底膜破坏和炎症细胞浸润所致,是最常见的继发性免疫性肾小球疾病^[7]。相关文献显示,有 75%~90% 的 SLE 患者伴有不同程度的肾损伤,其中有 21% 左右可进展为尿毒症^[8]。肾穿刺活检是明确 LN 病理类型的“金标准”,但侵入性操作难度大、风险高,患者难以接受,不利于密切跟踪 LN 进展情况。探讨引起 LN 的危险因素,寻找灵敏度高、

特异性强、非侵入性、便于监测的新型生物标志物,对 LN 早期诊断、临床治疗效果评估等具有重要意义。

近年来,实验室早期诊断肾损伤的新型生物标志物越来越多^[9]。NGAL 是一种相对分子质量为 25×10^3 的小分子分泌蛋白,其 mRNA 可在人体中的很多组织和器官中表达,当肝脏、肾脏的上皮细胞受到损伤时会释放核转录因子(NF)- κ B 诱导 NGAL 产生并进入血液。有研究发现,在正常生理状态下,在肾组织中 NGAL 几乎不表达,且肾脏的滤过清除作用可以使血液中的 NGAL 水平保持相对稳定^[10-11],但是肾脏在发生缺血性损伤或肾毒性药物损伤后,血清及尿液中 NGAL 水平可明显升高,在肾损伤发生 2 h 达高峰,其水平变化早于 Urea、Cr 等生物标志物,能更早地预测肾损伤^[12]。NGAL 在血液和尿液中的水平变化可早期反映肾小球滤过功能有无损伤,其临床价值已在多种类型肾损伤的临床研究中得到证实,被认为是研究最广泛的肾损伤早期诊断生物标志物之一^[13-14]。相关研究表明,血清及尿 NGAL 水平与 LN 肾损伤指数有关,在活动性 LN 中其水平显著升高,提示 NGAL 在早期诊断 LN、预测 LN 的发生方面具有潜在价值^[15]。 α_1 -MG 主要是由淋巴细胞和肝脏恒定产生的一种糖蛋白,能自由通过肾小球滤过膜,绝大部分在肾近曲小管被重吸收并代谢,当肾脏重吸收功能障碍或肾近曲小管受损时,血清 α_1 -MG 水平快速升高,可作为早期肾损伤的一个特异性标志物,同时 α_1 -MG 既有不易受实验检测因素干扰的优势,又可反映肾脏基底膜通透性及肾小球滤过膜损伤程度^[16]。

本研究结果显示, LN 组血清 Urea、Cr、Cys C、 α_1 -MG、NGAL 水平与对照组比较,差异有统计学意义($P<0.05$),提示上述指标在 LN 患者中表达水平异常,可能可作为 LN 的诊断标志物,但其中部分指标受食物、药物等外源性因素影响较大,用于 LN 早期诊断的价值有限。如早期肾损伤时,血清 Cr、Urea 水平往往要在 24~72 h 后才缓慢升高;血清 Cys C 水平尽管与性别、种族、肌肉质量和水合状态无关,但可能受甲状腺功能障碍、吸烟、炎症、某些癌症和糖皮质激素的影响,在肾小球病变早期其诊断灵敏度低于 NGAL^[17]。UA 是嘌呤代谢的终末产物,其由受损细胞产生,可促进免疫炎症反应,受内外源性因素干扰较大,有关研究报道,不同程度肾损伤的 SLE 患者血清 UA 水平差异明显,较高的血清 UA 水平会增加 SLE 患者发生肾损伤的风险,合并高尿酸血症的 SLE 患者常伴有严重的肾损伤^[18]。本研究中, LN 组血清 UA 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$),提示血清 UA 作为 LN 诊断指标的效果可能并不理想。

本研究中,多因素 Logistic 回归分析结果显示,

血清 α_1 -MG、NGAL 水平升高是 LN 发生的独立危险因素 ($P < 0.05$), 此外, LN 患者血清 α_1 -MG 与 NGAL 水平呈正相关 ($P < 0.05$)。有研究证实, 在糖尿病肾病中血清 NGAL 和 α_1 -MG 水平也存在高度相关性, 二者对辅助诊断早期肾损伤有重要价值^[11,16,19]。ROC 曲线分析结果显示, 血清 α_1 -MG、NGAL 联合检测对 LN 有较高的诊断效能, 优于各指标单独检测。

综上所述, 血清 NGAL 和 α_1 -MG 水平升高是 LN 发生的独立危险因素, 且二者对 LN 的诊断价值较高, 可作为早期诊断 LN 的有效生物标志物。但由于本研究为单中心研究, 结果可能存在一定偏倚, 结果有待后续多中心、大样本量的临床研究进一步证实。

参考文献

- [1] YU F, HAASM, GLASSOCK R, et al. Redefining lupus nephritis: clinical implications of pathophysiologic subtypes[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(8): 483.
- [2] ZHU D, QU Z, TAN Y, et al. Acute kidney injury in Chinese patients with lupus nephritis: a large cohort study from a single center[J]. *Lupus*, 2011, 20(14): 1557-1565.
- [3] PARIKH A, RIZZO J A, CANETTA P, et al. Does NGAL reduce costs? A cost analysis of urine NGAL (uNGAL) & serum creatinine (SCr) for acute kidney injury (AKI) diagnosis[J]. *PLoS One*, 2012(5): e0178091.
- [4] CHA S W, SHIN I S, KIM D G, et al. Effectiveness of serum beta-2 microglobulin as a tool for evaluating donor kidney status for transplantation[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 8109.
- [5] 张晓慧, 张卓莉. 2019 年欧洲抗风湿病联盟更新系统性红斑狼疮管理指南[J]. *中华风湿病学杂志*, 2019, 23(11): 790-792.
- [6] 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南编写组. 中国狼疮肾炎诊断和治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(44): 3441-3442.
- [7] ALBUQUERQUE B C, SALLES V B, TAJRA R D P, et al. Outcome and prognosis of patients with lupus nephritis submitted to renal transplantation[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 11611.
- [8] OOI B S, OOI Y M, PESCE A J, et al. Antibodies to beta 2 microglobulin in the sera of patients with systemic lupus erythematosus[J]. *Immunology*, 1977, 33(4): 535-541.
- [9] ALLEGRETTI A S, PARADA X V, ENDRES P, et al. Urinary NGAL as a diagnostic and prognostic marker for acute kidney injury in cirrhosis: a prospective study[J]. *Clin Transl Gastroenterol*, 2021, 12(5): e00359.
- [10] KATAGIRI D, DOI K, MATSUBARA T, et al. New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5): 564-570.
- [11] WANG W, LI Z, CHEN Y, et al. Prediction value of serum NGAL in the diagnosis and prognosis of experimental acute and chronic kidney injuries[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7): 981.
- [12] 徐德超, 高翔, 梅长林. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白与慢性肾脏病[J]. *第二军医大学学报*, 2015, 36(3): 304-308.
- [13] THONGPRAYOON C, HANSRIVIJIT P, KOVVURU K, et al. Diagnostics, risk factors, treatment and outcomes of acute kidney injury in a new paradigm[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 1104.
- [14] SHAH R, LE F K, LABROO A, et al. Contrast-associated acute kidney injury[J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2020, 10(4): 891-894.
- [15] 张丽敏, 王淑君, 梁东, 等. 狼疮性肾炎合并急性肾损伤相关危险因素及预防的研究进展[J]. *中国免疫学杂志*, 2019, 35(12): 1533-1538.
- [16] GARCÍA-CARRO C, VERGARA A, BERMEJO S, et al. How to assess diabetic kidney disease progression? from albuminuria to GFR[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(11): 2505.
- [17] SONG X, CAI D, ZHANG B. Clinical values of serum NGAL combined with NT-proBNP in the early prognosis of type 1 cardiorenal syndrome[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(4): 3363-3368.
- [18] MORELL M, PÉREZ-CÓZAR F, MARAÑÓN C. Immune-related urine biomarkers for the diagnosis of lupus nephritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 7143.
- [19] RONCO C. Biomarkers for acute kidney injury: is NGAL ready for clinical use? [J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 680.

(收稿日期: 2022-01-25 修回日期: 2022-06-20)