

血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素-C 和尿酸检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用价值

张佳思^{1,2}, 邹春波³, 卢宇², 陈茜², 张伟亚^{1,2}, 何姣姣^{1,2}, 杨淑芳²

1. 大连医科大学, 辽宁 大连 116000;

2. 泰州市人民医院内分泌科, 江苏 泰州 225300;

3. 泰州市人民医院肾内科, 江苏 泰州 225300

【摘要】 目的 探讨血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素-C(Cys-C)和尿酸(UA)检测在糖尿病肾病(DN)早期诊断中的应用价值。方法 回顾性分析2017年1月至2018年12月在泰州市人民医院确诊的193例2型糖尿病(T2DM)患者的临床资料,根据尿微量白蛋白排泄率(UAER)分为正常白蛋白尿(NA)组65例,微量白蛋白尿(MA)组66例和临床肾病(CN)组62例。检测并比较三组患者的血清NGAL、Cys-C和UA水平。采用Pearson直线相关、多元逐步回归及Logistic回归分析各指标与DN的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标诊断DN的诊断效能。结果 NA组患者的NGAL、Cys-C、UA水平分别为49.83(25.79, 66.84) ng/mL、(0.93±0.17) mg/L、(301.37±75.02) μmol/L, MA组分别为81.56(64.20, 100.71) ng/mL、(1.06±0.32) mg/L、(305.77±70.34) μmol/L, CN组分别为158.59(104.97, 221.18) ng/mL、(1.89±0.77) mg/L、(375.00±115.87) μmol/L, 多组间比较差异均有统计学意义(P<0.05),但与NA组相比,MA组中只有NGAL水平明显升高,差异有统计学意义(P<0.05),而Cys-c和UA组间比较差异无统计学意义(P>0.05);Pearson相关分析结果显示,血清NGAL、Cys-C、UA与UAER、尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)均呈正相关(r=0.502、0.414、0.417;r=0.574、0.421、0.480;r=0.414、0.421、0.567),与肾小球滤过率(eGFR)呈负相关(r=-0.360、-0.420、-0.430, P<0.05);多元逐步回归分析结果显示,NGAL、Cys-C、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)是UAER的影响因素(P<0.05);Logistic回归分析表明,NGAL和Cys-C是早期DN的独立危险因素(P<0.05);UA、Cys-C、NGAL、NGAL+UA、NGAL+Cys-C、NGAL+Cys-C+UA诊断早期DN的ROC曲线下面积分别为0.608、0.724、0.873、0.871、0.889、0.890,单项检测时NGAL敏感度高(79.8%),Cys-C特异性高(98.5%),三项联合检测时诊断效能最大(AUC=0.890)。结论 血清NGAL、Cys-C和UA均可反映糖尿病患者肾损伤的程度,但只有NGAL能够早期诊断及评估DN。NGAL是DN早期稳定的独立危险因素,NGAL单项检测诊断早期DN的诊断效能高,可作为早期DN肾脏损害的敏感指标用于临床检测。

【关键词】 糖尿病肾病;中性粒细胞明胶酶相关性脂质运载蛋白;胱抑素-C;尿酸;2型糖尿病;尿微量白蛋白排泄率

【中图分类号】 R587.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2021)04-0420-05

基金项目:江苏省泰州市人民医院临床青年技术人才诊疗新技术项目(编号:ZL201706)

通讯作者:卢宇, E-mail: luyu_666@126.com

参考文献

[1] 廖刃,刘进. 华西围术期输血指征评分——以临床需求为目标的输血评分[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2014, 21(2): 145-146.

[2] 罗志强, 蒋筱强. 输血不足与输血过量对外科患者的影响[J]. 中国实用外科杂志, 2007, 27(2): 116-118.

[3] 王量, 刘继巍, 王凤莲, 等. 防范输血风险保证输血安全[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2009, 22(5): 559-560.

[4] REEH M, GHADBAN T, DEDOW J, et al. Allogenic blood transfusion is associated with poor perioperative and long-term outcome in esophageal cancer [J]. World J Surg, 2017, 41(1): 208-215.

[5] 伍文芳, 唐桂阳, 王爱民. 临床外科围手术期输血的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2005, 21(4): 439-440.

[6] 张帆, 朱昭琼, 刘德行. 围术期输血指征评分安全性与有效性研究[J]. 遵义医学院学报, 2012, 35(4): 298-301.

[7] 金夏, 廖刃, 刘进. 应用围术期输血指征评分的非心脏择期手术患者围术期输注红细胞的安全性[J]. 中国输血杂志, 2018, 31(3): 251-254.

[8] 刘德行, 张秋英, 张帆, 等. 改良限制性输血策略指导急诊围术期红细胞输注初探[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(9): 1106-1109.

[9] LIU DX, LIU J, ZHANG F, et al. Randomized controlled study on safety and feasibility of transfusion trigger score of emergency operations [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(13): 1801-1808.

[10] 张惠明, 刘宏敏, 倪宏云, 等. 自体血液回收机应用于急诊大出血手术的临床观察[J]. 临床血液学杂志: 输血与检验, 2015, 28(6): 1043-1046.

[11] 刘娜, 马庆杰, 金华. 血栓弹力图用于脊柱外科手术中自体血回输的监测[J]. 海南医学, 2018, 29(8): 1151-1153.

[12] 胡如雪, 徐坚强, 卢根杰. 预存联合术中回收式自体输血对择期手术患者的临床研究[J]. 中华全科医学, 2017, 15(6): 158-161.

[13] 杨文丽, 王英. 异位妊娠术中洗涤式自体输血的应用研究[J]. 临床血液学杂志(输血与检验), 2016, 10(5): 799-801.

[14] 陈铮立, 李建荣, 王树超, 等. 神经外科手术出血量的统计分析和输血策略[J]. 中国输血杂志, 2014, 27(4): 400-402.

(收稿日期:2020-08-16)

Value of serum neutrophils gelatinase-associated lipocalin, cystatin-C, and uric acid in the early diagnosis of diabetic nephropathy. ZHANG Jia-si^{1,2}, ZOU Chun-bo³, LU Yu², CHEN Xi², ZHANG Wei-ya^{1,2}, HE Jiao-jiao^{1,2}, YANG Shu-fang². 1. Dalian Medical University, Dalian 116000, Liaoning, CHINA; 2. Department of Endocrinology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu, CHINA; 3. Department of Nephrology, Taizhou People's Hospital, Taizhou 225300, Jiangsu, CHINA

【Abstract】 Objective To evaluate the role of serum neutrophils gelatinase-associated lipocalin (NGAL), cystatin-C (Cys-C), and uric acid (UA) in the early diagnosis of diabetic nephropathy (DN). **Methods** The clinical data of 193 cases with type 2 diabetes mellitus (T2DM) confirmed in Taizhou People's Hospital from January 2017 to December 2018 were retrospectively analyzed. According to the urinary albumin excretion rate (UAER), those patients were classified into normal albuminuria (NA) group ($n=65$), microalbuminuria (MA) group ($n=66$), and clinical nephropathy (CN) group ($n=62$). Serum NGAL, Cys-C, and UA levels were measured and compared among the three groups. Pearson's linear analysis, multiple regression analysis, and logistic regression analysis were used to analyze the association between each index and DN. ROC curve was used to analyze the diagnostic efficiency for DN. **Results** The mean values of NGAL, Cys-C, and UA were 49.83 (25.79, 66.84) ng/mL, (0.93 ± 0.17) mg/L, (301.37 ± 75.02) $\mu\text{mol/L}$ in NA group, 81.56 (64.20, 100.71) ng/mL, (1.06 ± 0.32) mg/L, (305.77 ± 70.34) $\mu\text{mol/L}$ in MA group, and 158.59 (104.97, 221.18) ng/mL, (1.89 ± 0.77) mg/L, and (375.00 ± 115.87) $\mu\text{mol/L}$ in CN group, respectively; the differences were statistically significant ($P < 0.05$). However, compared with the NA group, only NGAL level was significantly increased in the MA group ($P < 0.05$), while there was no significant difference for Cys-C and UA ($P > 0.05$). Pearson's linear analysis found that the serum NGAL, Cys-C, and UA levels were positively correlated with UAER, urea nitrogen (BUN), creatinine (SCr) ($r=0.502, 0.414, 0.417; r=0.574, 0.421, 0.480; r=0.414, 0.421, 0.567$), while negatively with eGFR ($r=-0.360, -0.420, -0.430$), $P < 0.05$. The NGAL, Cys-C, triglyceride (TG), and low density lipoprotein-C (LDL-C) were significantly related to UAER based on multiple regression analysis ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that NGAL and Cys-C were independent risk factors for early DN ($P < 0.05$). The area under the ROC curve for UA, Cys-C, NGAL, NGAL+UA, NGAL+Cys-C, and NGAL+Cys-C+UA in early DN were 0.608, 0.724, 0.873, 0.871, 0.889, 0.890, respectively. The single detection found that the sensitivity of NGAL was 79.8%, the specificity of Cys-C was 98.5%, and the combined detection showed the highest diagnostic efficiency (AUC=0.890). **Conclusion** Serum NGAL, Cys-C, and UA could demonstrate the renal injury degree in diabetics, but only NGAL could be used for early diagnosis and evaluation of DN. As a stable independent risk for early DN, NGAL has a high diagnostic efficiency in single detection, and could be used as a sensitive indicator for early DN detection.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Neutrophils gelatinase-associated lipid delivery protein; Cystatin-C; Uric acid; Type 2 diabetes; Urinary microalbumin excretion rate

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是一种与葡萄糖代谢相关,以微血管病变为特征的慢性肾功能损害,我国20%~40%的糖尿病患者合并有不同程度的肾脏损害^[1]。DN是西方发达国家终末期肾病最主要的病因,也是中国终末期肾病的主要原因之一^[2]。在DN的早期,肾脏的病理改变是可逆的,然而一旦进入临床肾病,肾脏损伤则不可恢复。尿微量白蛋白排泄率(UAER)是目前诊断DN的金标准,此方法需留取24 h尿液,有留取麻烦、费时、稳定性差等缺点,且不能同时反映肾小球和肾小管的损伤程度。因此,临床上亟需一种可以早期、有效、便捷评价DN的新型生物标志物。本研究通过检测不同UAER水平糖尿病患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、胱抑素C(Cys-C)和尿酸(UA)水平,探讨各单项指标和联合检测在DN早期诊断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2017年1月至2018年12月在泰州市人民医院确诊的193例2型糖尿病(T2DM)患者的临床资料,所有患者均符合1999年世界卫生组织(WHO)糖尿病诊断标准^[1]。根据UAER分

为正常白蛋白尿(NA)组65例,UAER<20 $\mu\text{g}/\text{min}$;微量蛋白尿(MA)组66例,UAER 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$;临床肾病(CN)组62例,UAER>200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 。排除标准:严重感染、贫血、发热、恶性肿瘤、甲状腺功能异常、严重心功能不全、冠心病、肝功能异常、风湿系统疾病、脑梗死及其他因素引起的肾脏疾病。本研究通过泰州市人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 观察指标与检验方法 收集研究对象的一般情况,如病史、收缩压(SBP)、舒张压(DBP)、身高、体质量、腰围、臀围、体质量指数(BMI)等基本指标。入院后留取24 h尿液(上午7点至次日上午7点),测量尿液总量,取尿液5 mL送检,使用免疫比浊法测定UAER。入院时留取中段尿测定Cys-C、血尿素氮(BUN)、肌酐(SCr)、UA等指标。抽取入院次日空腹静脉血测定血清NGAL、Cys-C、BUN、SCr、UA、血糖、果糖胺、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C)、低密度脂蛋白(LDL-C)、糖化血红蛋白(HbA1c)等指标。采用双抗体夹心免疫层析法(北京热景生物技术有限公司)测定NGAL。UAER、Cys-C、BUN、SCr、UA、血糖、果糖胺、血脂均使用全自动生化

分析仪(上海德赛日立 7600)进行检测。采用 2006 年中国人改良的简化 MDRD 公式计算肾小球滤过率(eGFR)= $175 \times \text{Scr} - 1.234 \times \text{年龄} - 0.179 \times (\text{女性} \times 0.79)$ 。

1.3 统计学方法 应用 SPSS23.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 *t* 检验;非正态分布的计量资料以中位数和四分位间距[M (QL, QU)]表示,采用非参数秩和检验进行比较(检验值用 χ^2 表示)。采用 Pearson 直线相关、多元逐步回归及 Logistic 回归分析各指标与 DN 的关系;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标诊断 DN 的

敏感度、特异性和诊断效能。以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者的一般临床指标比较 与 NA 组和 MA 组比较, CN 组患者的 NGAL、UAER、BUN、SCr、UA、Cys-C、糖尿病病程、腰围、SBP、葡萄糖、TG、LDL-C 的水平明显升高, eGFR 和 HDL-C 水平下降, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。但与 NA 组比较, MA 组中仅 NGAL 水平明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 Cys-C 和 UA 水平组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), NGAL 在糖尿病肾病早期就开始出现变化, 见表 1。

表 1 三组患者的一般临床指标比较 [$\bar{x} \pm s$, M (QL, QU)]

指标	NA 组	MA 组	CN 组	F/ χ^2 值	P 值
男/女(例)	38/27	36/30	37/25	0.188	0.829
年龄(岁)	57.92 \pm 7.81	57.36 \pm 12.86	57.50 \pm 11.65	0.046	0.968
糖尿病病程(年)	5 (2, 10)	7 (3, 10)	10 (5, 16) ^{ab}	9.945	0.007
BMI (kg/m ²)	24.59 \pm 3.49	24.65 \pm 3.19	25.94 \pm 4.09 ^{ab}	2.790	0.064
腰围(cm)	90.87 \pm 8.69	92.43 \pm 9.43	95.52 \pm 10.08 ^a	3.679	0.027
臀围(cm)	97.49 \pm 8.74	97.15 \pm 7.88	99.70 \pm 7.51	1.678	0.190
SBP (mmHg)	134.14 \pm 16.86	138.15 \pm 19.84	148.18 \pm 23.34 ^{ab}	8.147	0.001
DBP (mmHg)	82.94 \pm 9.68	83.85 \pm 11.37	84.60 \pm 11.08	0.381	0.684
葡萄糖(mmol/L)	7.77 \pm 2.59	8.60 \pm 2.91	9.31 \pm 3.60 ^a	4.075	0.018
果糖胺(mmol/L)	337.82 \pm 83.73	346.82 \pm 72.34	352.37 \pm 85.80	0.500	0.607
HbA1c (%)	9.02 \pm 2.41	9.65 \pm 2.12	9.92 \pm 2.26 ^a	2.601	0.077
TC (mmol/L)	4.59 \pm 1.11	4.55 \pm 1.32	4.43 \pm 1.20	0.272	0.762
TG (mmol/L)	1.40 \pm 0.63	2.24 \pm 1.19 ^a	2.42 \pm 1.74 ^a	10.118	0.001
HDL-C (mmol/L)	2.83 \pm 0.77	2.60 \pm 0.78	2.12 \pm 0.94 ^{ab}	11.738	0.001
LDL-C (mmol/L)	1.05 \pm 0.24	1.09 \pm 0.35	2.13 \pm 1.05 ^{ab}	57.803	0.001
UAER ($\mu\text{g}/\text{min}$)	5.70 (4.10, 7.95)	49.40 (31.81, 71.06) ^a	650.45 (344.10, 910.89) ^{ab}	168.792	0.001
BUN (mmol/L)	5.32 \pm 1.54	5.58 \pm 1.31	7.80 \pm 2.99 ^{ab}	27.456	0.001
SCr ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	57.65 \pm 14.65	59.97 \pm 20.27	90.94 \pm 30.71 ^{ab}	42.270	0.001
eGFR [mL/(min \cdot 1.73 m ²)]	64.25 \pm 16.09	60.31 \pm 18.68	41.85 \pm 16.77 ^{ab}	30.410	0.001
UA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	301.37 \pm 75.02	305.77 \pm 70.34	375.00 \pm 115.87 ^{ab}	13.625	0.001
Cys-C (mg/L)	0.93 \pm 0.17	1.06 \pm 0.32	1.89 \pm 0.77 ^{ab}	67.598	0.001
NGAL (ng/mL)	49.83 (25.79, 66.84)	81.56 (64.20, 100.71) ^a	158.59 (104.97, 221.18) ^{ab}	103.207	0.001

注:与 NA 组比较,^a $P < 0.05$;与 MA 组比较,^b $P < 0.05$, 1 mmHg=0.133 kPa。

2.2 T2DM 患者 NGAL、Cys-C、UA 与肾脏指标的相关性 经 Pearson 相关性分析显示, NGAL、Cys-C、UA 水平均与 UAER、BUN、SCr 水平呈正相关, 与 eGFR 呈负相关, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 NGAL、Cys-C、UA 与肾脏指标的相关性

指标	NGAL		Cys-C		UA	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
	UAER	0.502	0.000	0.574	0.000	0.399
BUN	0.414	0.000	0.421	0.000	0.484	0.000
SCr	0.407	0.000	0.480	0.000	0.567	0.000
eGFR	-0.360	0.000	-0.420	0.000	-0.430	0.000

2.3 UAER 影响因素的多元逐步回归分析 以 UAER 为因变量, 以腰围、SBP、葡萄糖、TG、LDL-C、HDL-C、BUN、SCr、UA、Cys-C、NGAL 为自变量, 行

多元逐步回归分析发现, NGAL、UA、TG 和 LDL-C 均是 UAER 的影响因素, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 以 UAER 为因变量的多元线性回归分析

因素	非标准系数		标准系数	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	95%CI
	B	SE				
常量	0.187	0.447		0.417	0.677	-0.697~1.070
NGAL	0.005	0.001	0.444	7.942	0.000	0.004~0.006
Cys-c	0.353	0.077	0.280	4.568	0.000	0.200~0.506
TG	0.106	0.036	0.146	2.976	0.003	0.036~0.177
LDL-C	0.121	0.060	0.112	2.003	0.047	0.002~0.240

2.4 DN 影响因素的 Logistic 回归分析 以 UAER $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 为界点, 将患者分为 NA 组和 DN 组 (MA 组+CN 组), 以 DN 有序分组为因变量, 以 BUN、

SCr、UA、Cys-C、NGAL为自变量,行Logistic回归分析。结果显示,未校正时NGAL和Cys-C是DN发生的独立危险因素(OR=1.042, $P=0.000$; OR=9.417, $P=0.011$)。通过血压、血脂进行校正后,仍获得相似的结果(NGAL: OR=1.045, $P=0.000$; Cys-C: OR=15.942, $P=0.005$),说明NGAL和Cys-C是早期DN较稳定的独立预测因素,差异有统计学意义($P<0.05$),见表4。

表4 DN影响因素的Logistic回归分析

项目	β	SE	Wald χ^2 值	df	P 值	OR	95%CI
模型1							
NGAL	0.041	0.008	25.834	1	0.000	1.042	1.026~1.059
Cys-C	2.242	0.880	6.497	1	0.011	9.417	1.679~52.816
模型2							
NGAL	0.042	0.008	25.776	1	0.000	1.043	1.026~1.059
Cys-C	2.167	0.887	5.974	1	0.015	8.735	1.536~49.665
模型3							
NGAL	0.044	0.009	21.579	1	0.000	1.045	1.026~1.064
Cys-C	2.769	0.988	7.854	1	0.005	15.942	2.299~110.550

注:模型1,未予以校正;模型2,以SBP、DBP进行校正;模型3,以SBP、DBP、TC、TG校正。

2.5 血清NGAL、Cys-C、UA及联合检测诊断早期DN的ROC曲线分析 以UAER $\geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ 为界

点,绘制UA、Cys-C、NGAL、NGAL+UA、NGAL+Cys-C、NGAL+Cys-C+UA的ROC曲线判断各指标诊断早期DN的预测价值。单项检测时NGAL敏感度高(79.8%),Cys-C特异性高(98.5%),三项联合检测时诊断效能最大(AUC=0.890)。当约登指数最大时,UA、Cys-C、NGAL的切点值分别为299 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 、1.21 mg/L 、70.10 ng/L ,见图1和表5。

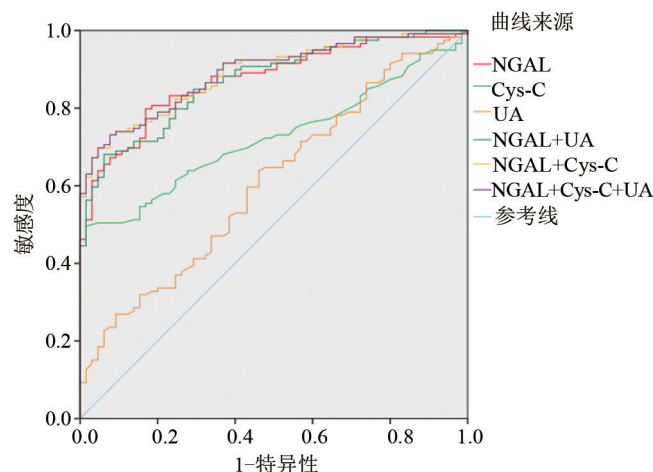


图1 UA、Cys-C、NGAL及联合检测诊断早期DN的ROC曲线

表5 血NGAL、Cys-C和UA联合检测AUC

变量	AUC	SE	P 值	95%CI	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数	切点值
UA ($\mu\text{mol}/\text{L}$)	0.608	0.043	0.015	0.525~0.692	63.9	53.8	0.177	299.00
Cys-C (mg/L)	0.724	0.036	0.000	0.653~0.795	49.6	98.5	0.481	1.21
NGAL (ng/L)	0.873	0.025	0.000	0.824~0.922	79.8	83.1	0.629	70.10
NGAL+UA	0.871	0.025	0.000	0.822~0.920	68.1	93.8	0.619	0.75
NGAL+Cys-C	0.889	0.023	0.000	0.843~0.934	73.1	92.3	0.654	0.69
NGAL+Cys-C+UA	0.890	0.023	0.000	0.845~0.935	73.1	92.3	0.654	0.68

3 讨论

糖尿病肾病(DN)是与糖尿病慢性病程相关的微血管病变,病变晚期可造成肾脏功能严重减退,在1型糖尿病(T1DM)死亡原因中居首位,在T2DM死亡原因中仅次于心脑血管疾病^[1]。DN初期主要表现为糖脂代谢紊乱、动脉粥样硬化等导致的肾脏血流动力学异常(高灌注状态)及肾脏体积增大等结构性改变,随着糖尿病病程的延长,肾脏组织损伤逐渐加重,直至出现持续性微量白蛋白尿,则提示肾脏损害进入不可逆阶段^[4]。因此,早期发现DN并及时进行干预非常重要。传统观点认为DN主要是肾小球损害造成的,近年的研究显示在DN发生发展过程中肾小管间质的损害扮演了重要的角色^[5],且可能早于肾小球的损害。传统的肾功能生物学指标SCr、BUN、eGFR、 β_2 微球蛋白、 α_1 微球蛋白等项目均不够准确,且易受年龄、性别、饮食状况、其他疾病等多种因素的影响,导致其敏感度、特异性差,当这些指标出现异常时,DN往往已经进入不可逆阶段,错失了早期的最佳干预时机。目前

临床上诊断DN多使用UAER,但是该方法有留取麻烦、费时、稳定性差等缺点,且该指标仅能反映肾小球功能,不能反映肾小管功能,难以准确评估DN肾脏损害的严重程度。因此,需要寻找一种可以早期、有效、便捷、且可以同时评估肾小球功能和肾小管功能的新生物标志物来诊断DN。

NGAL是一种损伤诱导的铁转运蛋白,在正常人体内几乎无表达。当肾脏发生低灌注或损伤时,肾小管上皮细胞受到刺激并分泌大量NGAL,从而保护肾组织免遭破坏并促进肾小管上皮细胞再生修复^[6]。ADEDEJI等^[7]指出,NGAL对肾小管损伤高度敏感,因此被视为是反映肾小管损伤的新型生物学标志物。既往研究发现,NGAL与急性肾损伤、肾小球肾炎、狼疮性肾炎等多种肾脏疾病密切相关^[8-10]。本文主要对NGAL与糖尿病肾病进行研究,数据分析后发现,血清NGAL可反映T2DM患者肾脏损伤的程度,且可以预测早期DN的出现。

Cys-C是一种半胱氨酸蛋白酶抑制剂,可由肾小

球全部滤过并被肾小管重吸收和降解,不会再次进入体循环,且肾小管也不会分泌,因此Cys-C被认为是检测肾小球功能的可靠指标^[11]。在DN晚期肾脏组织受多种病理性因素的影响,肾脏滤过功能严重减退,未能清除的Cys-C被重吸收进入循环,血液中Cys-C浓度随之升高^[12],与本研究趋势保持一致。

UA是嘌呤的代谢产物之一,主要经由肾脏排泄^[13],不仅可反映体内嘌呤代谢的状况,还与糖脂代谢密切相关^[14]。PAFILI等^[15]实验表明,高尿酸血症可促进糖尿病肾损伤的发生发展,是DN的独立风险因子。ZHANG等^[16]研究发现,胰岛素抵抗可干扰尿酸的正常代谢,从而使血尿酸水平升高。这是一个恶性循环的代谢紊乱过程,因此早期诊断、及时干预DN则极其重要。

本研究发现,T2DM患者血清NGAL、Cys-C和UA水平均随UAER增加而增加,且差异有统计学意义($P<0.05$)。与NA、MA组比较,CN组NGAL、Cys-C、UA及传统肾脏指标(BUN、SCr)水平均明显上升,但与NA组相比,MA组中只有NGAL水平明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),说明在DN早期,只有血清NGAL出现异常增加,提示肾小管损伤在DN早期即已出现,血清NGAL可作为一种可靠、敏感的指标用于早期DN的诊断和评估。Pearson相关分析显示,T2DM患者NGAL、Cys-C、UA与UAER、BUN、SCr均呈正相关,与eGFR呈负相关,差异有统计学意义($P<0.05$),说明NGAL、Cys-C、UA与DN的发生发展密切相关。多元逐步回归分析发现,NGAL、Cys-C、TG、LDL-C是UAER的影响因素,差异有统计学意义($P<0.05$)。Logistic回归分析表明,经各种因素校正后,NGAL仍是早期DN稳定的独立预测因素($OR=1.045, P=0.000$),与ANDERSON等^[17]研究结果一致。经ROC曲线分析,UA、Cys-C、NGAL、NGAL+UA、NGAL+Cys-C、NGAL+Cys-C+UA诊断早期DN的ROC曲线下面积分别为0.608、0.724、0.873、0.871、0.889、0.890,单项检测时NGAL敏感度高(79.8%),Cys-C特异性高(98.5%),三项联合检测时诊断效能最大($AUC=0.890$),说明联合检测提高了DN诊断的敏感度和特异性,可对诊断早期DN提供有效的科学依据。UA、Cys-C、NGAL三项指标的切点值分别为299 $\mu\text{mol/L}$ 、1.21 mg/L 、70.10 ng/L 。

综上所述,血清NGAL、Cys-C和UA均可反映T2DM患者肾损伤的程度,但只有NGAL可反映早期DN的出现,提示在DN早期就已经同时存在肾小球和肾小管的损伤。NGAL是早期DN稳定的独立预测因素。血清NGAL、Cys-C和UA联合检测能够发挥最大诊断效能,可用于DN的诊断和肾损伤程度的评估,对临床工作具有重要的指导意义。

参考文献

- 中国医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2017年)[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(4): 292-344.
- LIN YC, CHANG YH, YANG SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(8): 662-675.
- CHEN CJ, LIAO WL, CHANG CT, et al. Identification of urinary metabolite biomarkers of type 2 diabetes nephropathy using an untargeted metabolomic approach [J]. J Proteome Res, 2018, 17(11): 3997-4007.
- SINGH S, SONKAR SK, SONKAR GK, et al. Diabetic kidney disease: A systematic review on the role of epigenetics as diagnostic and prognostic marker [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(5): e3155.
- 洪宝建, 苏丽艳, 朱月霞, 等. NLRP3 炎性体在糖尿病肾病肾间质炎症反应中的作用[J]. 中华全科医学, 2017, 15(1): 72-75.
- CASSIDY H, SLYNE J, HIGGINS M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is localised to the primary cilium in renal tubular epithelial cells-A novel source of urinary biomarkers of renal injury [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2019, 1865(12): 165532.
- ADEDEJI AO, GU YZ, POURMOHAMAD T, et al. The utility of novel urinary biomarkers in mice for drug development studies [J]. Int J Toxicol, 2020, doi: 10.1177/1091581820970498.
- TAVARES MB, MELO CVB, FERNANDES PN, et al. Biomarkers of acute kidney injury in patients with nephrotic syndrome [J]. J Bras Nefrol, 2020, doi: 10.1590/2175-8239-JBN-2020-0021.
- SKLIENKA P, MACA J, NEISER J, et al. Physiologic risk factors for early acute kidney injury in severely injured patients [J]. Bratisl Lek Listy, 2020, 121(11): 779-785.
- EL-MOHSEN MA, TAWFIK A, BICHARI W, et al. Value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin versus conventional biomarkers in predicting response to treatment of active lupus nephritis [J]. Int J Nephrol, 2020, doi: 10.1155/2020/8855614. eCollection 2020.
- 王梦茹, 张源明. 血清胱抑素C与高血压关系研究进展[J]. 海南医学, 2018, 29(4): 513-516.
- 张关亭. Cys-C、 β -微球蛋白、肌酐、尿素氮在2型糖尿病肾病不同阶段的水平变化及诊断价值[J]. 中华全科医学, 2017, 15(5): 850-852.
- HU YQ, ZHAO HR, LU JM, et al. High uric acid promotes dysfunction in pancreatic β cells by blocking IRS2/AKT signalling [J]. Mol Cell Endocrinol, 2020, 520:111070.
- 白慧华, 周铸, 邓楠. 2型糖尿病患者发生血管并发症的危险因素分析[J]. 海南医学, 2018, 29(13): 1802-1804.
- PAFILI K, KATSIKI N, MIKHAILIDIS DP, et al. Serum uric acid as a predictor of vascular complications in diabetes: an additional case for neuropathy [J]. Acta Diabetol, 2014, 51(5): 893-894.
- ZHANG T, QIU F. Icaritin protects mouse insulinoma min6 cell function by activating the PI3K/AKT pathway [J]. Med Sci Monit, 2020, 26: e924453.
- ANDERSON AH, XIE DW, WANG X, et al. Novel risk factors for progression of diabetic and nondiabetic CKD: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study [J]. Am J Kidney Dis, 2021, 77(1): 56-73.e1.

(收稿日期:2020-05-15)