

早期糖尿病肾病血清 NGAL 与致动脉硬化指数的关系

杨朝菊¹, 赵培¹, 张明明¹, 申艳梅², 高哲¹, 帖彦清¹

(1. 河北省人民医院检验科, 河北省石家庄市 050051; 2. 石家庄市第二医院检验科, 河北省石家庄市 050000)

[关键词] 糖尿病肾病; 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 致动脉硬化指数

[摘要] **目的** 观察在早期糖尿病肾病(DN)患者血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)水平的变化, 探讨 NGAL 与致动脉硬化指数(AIP)的关系。**方法** 选取尿微量白蛋白/肌酐<300 mg/g 的糖尿病患者 120 例为糖尿病组, 根据尿微量白蛋白/肌酐分为正常白蛋白尿组和早期 DN 组, 另选取健康体检者 60 例作为对照组。检测各组血清甘油三酯(TG)、胆固醇(CHOL)、高密度脂蛋白(HDL)、NGAL、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)等, 并计算致动脉硬化指数; 分析 3 组 NGAL、hs-CRP、AIP 的变化。按照 AIP 三分位数将所有研究对象分成低、中、高水平 3 组, 分析其 NGAL 和 hs-CRP 的变化。对所有变量进行简单线性相关和多元线性逐步回归分析。**结果** 与对照组比较, 正常白蛋白尿组和早期 DN 组 NGAL、hs-CRP、AIP 水平明显升高($P<0.001$); 与正常白蛋白尿组比较, 早期 DN 组 NGAL、hs-CRP、AIP 水平明显升高($P<0.001$)。血清 NGAL 水平随 AIP 上升而明显上升($P<0.001$)。AIP 与 hs-CRP、NGAL 呈正相关($r=0.296, 0.313, P<0.05$); NGAL、hs-CRP 为 AIP 的独立影响因素。**结论** 血清 NGAL 是监测糖尿病早期肾损伤的指标。NGAL 是一个急性时相反应蛋白, 参与了糖尿病肾病动脉粥样硬化的发生发展。

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

The relationship between serum neutrophil gelatinase associated lipocalin and atherogenic index of plasma in diabetic nephropathy

YANG Chao-Ju¹, ZHAO Pei¹, ZHANG Ming-Ming¹, SHEN Yan-Mei², GAO Zhe¹, TIE Yan-Qing¹

(1. Clinical Laboratory of Hebei General Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050051, China; 2. Clinical Laboratory of Second Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

[KEY WORDS] Nephropathy; Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Atherogenic index of plasma

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the clinical value of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the early diabetic nephropathy (DN), and further explore the relationship of NGAL and atherogenic index of plasma. **Methods** 120 cases of patients with diabetes mellitus were divided into 2 groups according to the urinary albumin creatinine ratio (UA/Cr). In addition, there is a control group including 60 cases of healthy subjects. NGAL, hypersensitive c-reactive protein (hs-CRP) and lipid related indicators of all cases were measured and the atherogenic index of plasma (AIP) was calculated. The changes of NGAL, hs-CRP, AIP were compared and analyzed. All cases were divided into three groups according to the three digits of AIP. The changes of NGAL and hs-CRP were analyzed. Simple linear correlation and multiple linear regression analysis were performed for all variables. **Results** The level of NGAL, AIP and hs-CRP in normal albuminuria group and DN group was significantly increased compared with control group ($P<0.001$). The level of NGAL, AIP and hs-CRP in DN group was significantly increased compared with normal albuminuria group ($P<0.001$). Serum NGAL level increased obviously as the rise of the AIP three digits. AIP were positively correlated with hs-CRP and NGAL ($r=0.296, 0.313, P<0.05$). Independent influencing factors for AIP were NGAL and hs-CRP. **Conclusion** NGAL is an index for early DN. NGAL is an acute phase reaction protein which is involved in the development of atherosclerosis in diabetic nephropathy.

糖尿病(diabetes mellitus, DM)肾病属于糖尿病 最常见的微血管并发症。中性粒细胞明胶酶相关

[收稿日期] 2017-06-26

[修回日期] 2017-10-01

[基金项目] 河北省医学科学研究重点课题(20160080)

[作者简介] 杨朝菊, 硕士, 主管检验师, 研究方向为糖脂代谢, E-mail 为 yangchaoju1981@163.com。

载脂蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)是载脂蛋白家族的成员,是急、慢性肾脏疾病的重要标志物之一^[1]。以往研究表明,NGAL与白介素6(interleukin-6, IL-6)、超敏C反应蛋白(hypersensitive C reactive protein, hs-CRP)等多种炎症因子存在明显相关关系^[2-3]。而动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是在脂代谢紊乱基础上形成的血管内皮损伤导致的慢性持续性炎症反应性血管疾病。致动脉硬化指数(atherogenic index of plasma, AIP)是甘油三酯(triglyceride, TG)与高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)比值的对数转换值 $\log(TG/HDL)$,可以判断机体动脉硬化的易患性。NGAL与炎症因子相关,提示其可能参与了As的病理过程。然而,在早期糖尿病肾病患者中NGAL和AIP的关系尚不清楚。因此,本课题通过观察2型糖尿病患者血清NGAL、hs-CRP和AIP值的变化,探讨NGAL与糖尿病早期肾损伤的关系以及影响机体动脉粥样硬化的可能机制,为临床预防与诊疗早期糖尿病肾病并发动脉粥样硬化提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料

糖尿病组选取2015年3月至10月在本院就诊的糖尿病患者120例,其中男58例,女62例,年龄 53.8 ± 11.9 岁;所有患者均符合1999年WHO推荐DM诊断标准,均接受降糖治疗,血糖控制满意,尿微量白蛋白/肌酐 <300 mg/g,均排除恶性肿瘤、合并急性并发症如感染、酮症酸中毒、高血糖高渗状态,排除既往合并肾脏疾病史。对照组选取同期健康体检者60例,其中男性30例,女性30例,年龄 50.7 ± 10.8 岁;血压、血糖、血脂均正常,无肝、肾功能损害,排除心血管系统疾病,排除妊娠期及哺乳期。两组对象年龄、性别构成无差异。该研究经本院伦理委员会批准,并经全部研究对象知情同意。

1.2 分组说明

参照文献[4]诊断标准,根据尿微量白蛋白肌酐比值(urinary albumin creatinine ratio, UA/Cr)的水平将120例糖尿病组患者分为正常白蛋白尿组58例(UA/Cr <30 mg/g)和早期DN组(300 mg/g $>$ UA/Cr >30 mg/g)62例。

AIP计算出来后,根据AIP水平三分位数将所有研究对象分成低AIP组(AIP <0.10)、中AIP组(AIP $0.10\sim 0.21$)和高AIP组(AIP >0.21)。

1.3 标本采集和指标检测

清晨采集受试者空腹静脉血3 mL,离心取上清,即时测hs-CRP、血脂相关指标等,余下血清于 -70°C 冰箱冻存批量检测NGAL。收集清晨中段尿10 mL,离心取上清,即时测定微量白蛋白和肌酐。在日立7600全自动生化仪上严格按照标准操作规程,用酶法检测血脂相关指标,免疫比浊法测微量白蛋白。酶联免疫法测NGAL(武汉博士德生物公司)。在西门子BN2特种蛋白分析仪上采用免疫比浊法测定hs-CRP。AIP值由公式计算得出:AIP = $\log(TG/HDL)$ 。

1.4 统计学处理

用SPSS17.0软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用LSD-*t*检验。变量相关关系采用简单线性相关和多元线性逐步回归分析,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组NGAL、AIP和hs-CRP水平的比较

与对照组比较,正常白蛋白尿组和早期DN组NGAL、hs-CRP、AIP水平均明显升高($P<0.001$)。与正常白蛋白尿组比较,早期DN组NGAL、hs-CRP、AIP水平均明显升高($P<0.001$;表1)。

表1. 各组NGAL、AIP和hs-CRP水平的比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1. Comparison of NGAL, AIP and hs-CRP levels in each group($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	AIP 值	NGAL ($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP (mg/L)
对照组	60	0.09 \pm 0.07	131.90 \pm 33.09	0.85 \pm 0.27
正常白蛋白尿组	58	0.19 \pm 0.16 ^a	211.05 \pm 107.35 ^a	1.76 \pm 0.78 ^a
早期DN组	62	0.25 \pm 0.22 ^{ab}	343.87 \pm 135.39 ^{ab}	3.17 \pm 1.63 ^{ab}

a为 $P<0.001$,与对照组比较;b为 $P<0.001$,与正常白蛋白尿组比较。

2.2 不同AIP水平组NGAL水平的比较

各组血清NGAL水平随AIP升高而升高,趋势检验有统计学意义($P<0.001$;表2)。

2.3 相关性分析

AIP与hs-CRP、NGAL呈正相关($r=0.296, 0.313, P<0.05$), NGAL与hs-CRP呈正相关($r=0.362, P<0.05$)。以AIP为因变量,年龄、尿微量白蛋白/肌酐、NGAL、hs-CRP为自变量作线性回归分析发现,NGAL、hs-CRP为AIP的独立影响因素(均 $P<0.05$)。

表 2. 不同 AIP 水平组 NGAL 水平的比较($\bar{x}\pm s$)
Table 2. Comparison of NGAL among AIP groups with different levels($\bar{x}\pm s$)

分组	n	NGAL($\mu\text{g/L}$)	hs-CRP (mg/L)
低 AIP 组	60	153.14 \pm 42.09	0.85 \pm 0.27
中 AIP 组	60	208.22 \pm 103.19 ^a	1.84 \pm 0.97 ^a
高 AIP 组	60	350.65 \pm 133.04 ^{ab}	3.14 \pm 1.61 ^{ab}

a 为 $P<0.001$, 与低 AIP 组比较; b 为 $P<0.001$, 与中 AIP 组比较。

3 讨论

随机尿微量白蛋白/肌酐检测可以代替 24 h 尿微量白蛋白检测^[5]。因此,本研究依据尿微量白蛋白/肌酐水平分组来分析早期糖尿病肾病中 NGAL 与 AIP 的变化。NGAL 有多种生物学作用,参与炎症、免疫应答等,其作用机制尚未完全阐明。大量研究发现,NGAL 与急慢性肾损伤有关^[6-8]。Yang 等^[9]发现糖尿病肾病患者血清 NGAL 显著升高,提示 NGAL 是监测糖尿病早期肾损伤的敏感指标。本研究结果与此一致。其机制可能是:NGAL 能调节基质金属蛋白酶活性,抵抗氧化应激损伤;NGAL 还有类似转铁蛋白的作用可促进铁的循环利用,有利于肾小管上皮细胞修复再生、减轻铁过度堆积超负荷引起的肾小管损害^[10-11]。

除此之外,本研究还纳入了 AIP 和 hs-CRP 两个指标。AIP 是 TG 与 HDL 比值的对数转换值。Dobiasova 等^[12]研究发现 AIP 与 LDL 颗粒直径具有很好的相关性。AIP 是一个反映糖尿病患者发生动脉粥样硬化危险性最有判断价值的指标^[13-14]。hs-CRP 是临床上普遍使用的监测炎症反应的非特异性指标,与动脉粥样硬化的发展直接相关,是导致动脉粥样硬化斑块发生的重要炎症因子之一。本研究发现 AIP 和 hs-CRP 随着糖尿病肾损伤的出现而升高,提示糖尿病肾病与炎症状态、动脉粥样硬化相关。动脉粥样硬化的启动可能伴随着糖尿病微血管病变的发生。

目前关于 NGAL 和 AIP 的关系临床研究较少。本研究中以 AIP 三分位数将研究对象分组,发现血清 NGAL、hs-CRP 水平随着 AIP 三分位数的增高而升高,提示血 NGAL、hs-CRP 与 AIP 关系密切。进一步相关分析表明,NGAL、hs-CRP 和 AIP 均呈正相关,是反映 AIP 的独立影响因素。这亦提示 NGAL 和 hs-CRP 都与动脉粥样硬化有关。NGAL 是一个新的急性时相反应蛋白,参与全身系统性微炎症状态的形成^[15]。在炎症相关疾病中,均有 NGAL 呈高表达状态。NGAL 可诱导白细胞内颗粒释放,募集炎症细胞,起抗炎抑菌的作用。

而炎症反应贯穿于 As 的启动、形成和发展,是 As 过程中机体病理生理改变的共同基础。因此,NGAL 和 hs-CRP 可能通过调节慢性炎症反应参与了糖尿病患者动脉粥样硬化的病理过程。

综上所述,血清 NGAL、hs-CRP、AIP 是监测糖尿病早期肾损伤的指标。NGAL、hs-CRP 是反映动脉粥样硬化危险性的指标。NGAL 与 hs-CRP 类似,是一个新的急性时相反应蛋白,参与了糖尿病肾病动脉粥样硬化的发生发展。

[参考文献]

- [1] 李 蓓, 黄金. NGAL 与代谢综合征的关系研究进展[J]. 中南大学学报: 医学版, 2015, 40(11): 1 264-269.
- [2] Cowland JB, Sørensen OE, Sehested M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin is up-regulated in human epithelial cells by IL-1 beta, but not by TNF-alpha[J]. J Immunol, 2003, 171(12): 6 630-639.
- [3] Aigner F, Maier HT, Schwelberger HG, et al. Lipocalin-2 regulates the inflammatory response during ischemia and reperfusion of the transplanted heart[J]. Am J Transplant, 2007, 7(4): 779-788.
- [4] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2008; 1 424.
- [5] 冯绍华. 尿微量清蛋白/尿肌酐比值临床意义新探讨[J]. 国际检验医学杂志, 2012, 33(7): 864-865.
- [6] Çiçek EA, Rota S, Dursun B, et al. Evaluation of serum NGAL and hepcidin levels in chronic kidney disease patients [J]. Ren Fail, 2016, 38(1): 35-39.
- [7] 彭 云, 庄君灿, 梁 茶. 中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白在小儿烧伤急性肾损伤中的意义[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(5): 746-749.
- [8] 刘新龙, 岳锦熙, 苏美仙. 血 NGAL、CysC 检测对外科重症急性肾损伤患者的早期诊断价值[J]. 重庆医学, 2015, 44(18): 2 506-508.
- [9] Yang YH, He XJ, Chen SR, et al. Changes of serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type-2 diabetic patients with nephropathy: one year observational follow-up study[J]. Endocrine, 2009, 36(1): 45-51.
- [10] Helanova K, Spinar J, Parenica J. Diagnostic and prognostic utility of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in patients with cardiovascular diseases-review[J]. Kidney Blood Press Res, 2014, 39(6): 623-629.
- [11] 马小峰, 李招兵, 刘 扬, 等. 冠心病患者血清 NGAL 和 MMP-9 的表达及临床意义[J]. 中南医学科学杂志, 2011, 39(2): 210-212.
- [12] Dobiasova M. Atherogenic index of plasma [log (triglycerides/HDL-cholesterol)]; theoretical and practical implications[J]. Clin Chem, 2004, 50(7): 1 113-115.
- [13] 叶桂云, 胡望平, 张忠源, 等. 2 型糖尿病患者血浆致动脉硬化指数与其他几种动脉硬化指数的应用价值比较[J]. 检验医学, 2009, 24(9): 663-666.
- [14] 王 莹, 贾海英, 司少艳, 等. 男性维生素 D 水平与血浆致动脉硬化指数关系的研究[J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(5): 515-518.
- [15] 李 兴, 肖 扬, 钟 慧, 等. 新诊断 2 型糖尿病患者血浆中性粒细胞明胶酶相关脂蛋白与颈总动脉内膜中膜厚度的关系 [J]. 中国动脉硬化杂志, 2015, 23(2): 149-152.

(此文编辑 朱雯霞)