

· 临床检验研究论著 ·

NGAL 与急性有机磷农药中毒急性肾损伤相关性研究

张 可

(四川省成都市第六人民医院检验科 610051)

摘要:目的 探讨血清明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)检测在急性有机磷农药中毒(AOPP)所致急性肾损伤(AKI)诊断、病情判断中的临床价值。方法 根据临床症状、乙酰胆碱酯酶活力及浓度将 105 例 AOPP 患者分为轻度组(35 例)、中度组(38 例)、重度组(32 例),以 50 例体检健康者作为对照组。分别检测对照组及不同中毒程度组入院时、入院后 1、3、5 d 血清 NGAL、肌酐(Scr)水平,分析 AOPP 患者 NGAL 阳性率、诊断 AKI 灵敏度和特异度,及其与中毒程度、持续时间的相关性。结果 AOPP 患者 AKI 发病率为 86.7%;入院后 1 d 内 NGAL 阳性率高达 76.2%,与中毒程度呈正相关($P < 0.05$)。NGAL 水平在入院后 1 d 达峰值,随后开始下降。结论 AOPP 患者 AKI 发病率高;NGAL 是诊断 AOPP 早期 AKI 的理想指标,特异度为 100.0%,灵敏度也较高;NGAL 浓度、阳性率与 AOPP 中毒程度呈正相关。

关键词:急性有机磷农药中毒; 急性肾损伤; 中性粒细胞明胶酶相关蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2012.05.010

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2012)05-0532-03

Correlation between NGAL and acute kidney injury caused by acute organophosphorus pesticide poisoning

Zhang Ke

(Department of Clinical Laboratory, the NO. 6 People's Hospital of Chengdu, Chengdu Sichuan 610051, China)

Abstract: **Objective** To explore the clinical value of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) for the diagnosis and the evaluation of pathogenetic condition of acute kidney injury(AKI) caused by acute organophosphate pesticide poisoning (AOPP). **Methods** 105 patients with AOPP were divided into three groups, including moderate group ($n = 35$), midrange group ($n = 38$) and severity group ($n = 32$), according to clinical symptom and the activity and concentration of acetylcholinesterase (AChE). Fifty healthy subjects were enrolled as control group. Serum NGAL and creatinine were detected in control group, and in patient groups on the admission and 1, 3 and 5 d after admission. The positive rate of NGAL in patients with AOPP, the diagnostic sensitivity and specificity of NGAL for AKI and the correlation between NGAL and the degree and persistence time of intoxication were analyzed. **Results** The incidence of AKI caused by AOPP was 86.7%. The positive rate of NGAL, detected 1 d after admission, was 76.2%, and was positively related with intoxication degree. Serum level of NGAL raised to the peak value in 1 d after admission then decreased. **Conclusion** Incidence of AKI caused by AOPP is 86.7%. The incidence rate of AKI caused by AOPP might be high. NGAL could be ideal indicator for the diagnosis of AKI in patients with AOPP, with specificity of 100.0% and high sensitivity. The concentration and positive rate of NGAL could be positively related with the intoxication degree of AOPP.

Key words: acute organophosphate pesticide poisoning; acute kidney injury; neutrophil gelatinase-associated lipocalin

急性有机磷农药中毒(AOPP)起病急,病情变化快,治疗不及时易导致患者因昏迷和呼吸衰竭而死亡;主要发病机制是抑制乙酰胆碱酯酶(AChE),导致乙酰胆碱蓄积,引起胆碱能神经传导功能障碍,出现一系列中毒症状。AOPP所致肾损伤及其预后相关报道较少,可能与肾脏具有强大代偿能力和缺乏灵敏的检测指标有关。急性肾衰竭(ARF)是AOPP患者死亡、致残的重要原因^[1]。有文献报道,AOPP患者血尿、蛋白尿、氮质血症可同时存在,死亡率达50%^[2-4]。因此,AOPP所致急性肾损伤(AKI)的及时诊治对改善预后极其重要。近年来国际肾脏病和急救医学界趋向将ARF改称为AKI,其出发点是实现这一综合症的早期诊断,避免病情进展至肾衰竭时才得以诊治。目前AKI的主要诊断指标是血肌酐(Scr),但Scr水平在肾功能下降50%后才出现异常改变,而且受患者脱水状态的影响较大,对AKI早期诊断的灵敏度和准确性较差^[5]。中性粒细胞明胶酶相关蛋白(NGAL)是相对分子质量较小的多肽,能直接从尿中检出,其代谢不受年龄、性别、肌肉含量、炎症反应、肿瘤、饮食等因素影响。与Scr相比,NGAL对肾脏缺血或毒性损害的诊断灵敏度和特异度更高,标本用量更少,且

血NGAL浓度升高与肾损伤程度呈正比^[6-11]。本研究旨在分析血清NGAL检测对NGAL的诊断阳性率、灵敏度及特异度,及其与中毒程度的相关性,以提高AOPP所致AKI的诊断阳性率,为疾病诊治提供依据,提高AOPP抢救成功率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2008年1月至2009年12月成都市第六人民医院、成华区人民医院共收治AOPP患者200例,乐果中毒78例、甲胺磷中毒52例、敌敌畏中毒58例、1605中毒12例,发病时间20 min~20 h,平均5.1 h。符合下列要求者纳入本研究:(1)有有机磷农药接触史,自觉不适和(或)AChE降低,确诊为有机磷农药中毒;(2)无泌尿系统疾病、严重心血管病、糖尿病、肝脏疾病、自身免疫疾病、肿瘤及近期感染病史;(3)中毒24 h内入院,未行血液灌流治疗,入院时及入院后1、3、5 d接受血清NGAL、Scr检测。共纳入受试对象105例(AOPP组),年龄(39.9 ± 15.6)岁、发病时间(6.0 ± 2.5) h,各中毒组AChE有明显差异($P < 0.01$)。根据《内科学(第6版)》AOPP中毒程度分级标准,将105例纳入对象分为轻度组35例、中度组38例、重度组32例;各组间年龄、发病时间比较差异无统计学意义(P

>0.05), AchE 水平差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。以本院同期体检健康者 100 例为对照组, 男 65 例、女 35 例, 年龄 15~70 岁, 平均 36.14 岁。不同中毒程度组和对照组年龄和性别构成比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 NAGL 检测试剂购自美国 ADL 公司, 全自动生化分析仪及配套 AchE、Scr 检测试剂购自罗氏公司, 全自动免疫分析仪购自美国雅培公司。

1.3 方法 检测对照组体检时及各中毒组入院时和入院后 1、3、5 d 血清 NGAL、Scr 水平。AchE、Scr、NGAL 检测分别采用速率法、酶法及酶联免疫吸附法。各指标正常参考范围: Scr 59~104 $\mu\text{mol/L}$ (男)、45~84 $\mu\text{mol/L}$ (女), NGAL < 1.5 ng/mL; NGAL 超出正常参考范围上限为阳性。等级相关系数 (r_s) 判断标准: $r_s < 0.4$ 为低度相关, $0.4 < r_s < 0.7$ 为中度相关, $r_s > 0.7$ 为高度相关。诊断指标计算公式: 阳性率 = 样本阳性例数/样本总例数 $\times 100\%$, 灵敏度 = 1 - 试验组假阴性率, 特异度 = 1 - 对照组假阳性率。

1.4 统计学处理 使用 SPSS13.0 软件进行数据统计分析。多样本均数两两比较采用方差分析中的 q 检验, 率的比较采用行列表资料的卡方检验, 可用等级资料表示的原始数据的相关性采用等级相关分析; 检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

2 结 果

2.1 AOPP 患者泌尿系统损伤表现 AOPP 患者泌尿系统损伤表现包括: (1) 尿量减少(标准如前所述); (2) 血尿、蛋白尿、非细菌性白细胞尿; (3) 入院后 48 h 内 Scr 水平较入院时升高 25 $\mu\text{mol/L}$ 或升高超过 50%; (4) Scr 阳性, 甚至出现氮质血症; (5) 其他提示 AKI 的血清标志物 [NGAL、胱抑素 C(Cys-C) 阳性]。符合 AKI 诊断标准者 91 例, 发病率为 86.7%(91/105); 轻度组主要表现为 (1) + (3), 中、重度组的主要表现为 (1) + (3) + (4)。

2.2 对照组与 AOPP 患者入院后 1 d NGAL、Scr 检测结果 对照组与不同中毒程度组患者入院后 1 d NGAL、Scr 检测结果比较详见表 1。

2.3 不同中毒程度组 NGAL 阳性率比较 重度组、中度组、轻度组 NGAL 阳性率分别为 100.0%(32/32)、78.9%(30/

38)、51.4%(18/35), 组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 NGAL 诊断 AKI 灵敏度及特异度 NGAL 诊断 AKI 灵敏度及特异度分析见 2。

表 1 对照组与 AOPP 患者入院后 1 d NGAL、Scr 检测结果比较

组别	NAGL(ng/mL)	Scr($\mu\text{mol/L}$)
轻度组	3.84 ± 1.32 Δ	75.29 ± 20.76 ∇ (男性)
		70.11 ± 11.06 ∇ (女性)
中度组	7.90 ± 1.02 Δ^*	79.11 ± 20.20 ∇^{\blacktriangle} (男性)
		75.21 ± 19.30 ∇^{\blacktriangle} (女性)
重度组	9.55 ± 1.05 Δ^{**}	139.9 ± 55.62 Δ^{**} (男性)
		102.2 ± 50.14 Δ^{**} (女性)
对照组	1.15 ± 0.55	75.88 ± 20.21(男性)
		68.97 ± 15.31(女性)

Δ : 与对照组(同性别)检测结果比较, $P < 0.05$; * : 与轻度组(同性别)检测结果比较, $P < 0.05$; ** : 与中度组(同性别)检测结果比较, $P < 0.05$; ∇ : 与对照组(同性别)检测结果比较, $P > 0.05$; \blacktriangle : 与轻度组(同性别)检测结果比较, $P > 0.05$ 。

2.5 NGAL 与中毒程度及时间变化关系 NGAL 浓度与中毒程度呈高度正相关 ($r_s = 0.72, P < 0.05$), 阳性率与中毒程度亦呈高度正相关 ($r_s = 0.74, P < 0.05$)。不同时间点 NGAL 检测结果及阳性率见表 3。

表 2 NGAL 诊断 AKI 灵敏度及特异度分析

组别	n	AKI(n)	NGAL 阳性(n)	灵敏度(%)	特异度(%)
轻度组	35	24	18	75.0	—
中度组	38	35	30	85.7	—
重度组	32	32	32	100.0	—
合计	105	91	80	87.9	—
对照组	50	0	0	—	100.0

—: 无数据。

表 3 不同时间点 NGAL 检测结果及阳性率

分组	n	入院时		1 d		3 d		5 d	
		浓度(ng/mL)	阳性率(%)	浓度(ng/mL)	阳性率(%)	浓度(ng/mL)	阳性率(%)	浓度(ng/mL)	阳性率(%)
轻度组	35	3.34 ± 1.52	65.7	4.16 ± 1.49	68.6	1.28 ± 0.26	0.0	1.00 ± 0.42	0.0
中度组	38	7.05 ± 0.99	79.0	7.27 ± 0.75	78.9	2.49 ± 0.26	21.1	1.30 ± 0.18	5.3
重度组	32	8.35 ± 1.05	100.0	8.31 ± 0.93	100.0	3.73 ± 2.38	31.3	2.17 ± 1.06	12.5

3 讨 论

中毒是 AKI 主要诱因之一, 其中 AOPP 占中毒患者总数的 80%~90%。ARF 是有机磷农药中毒患者死亡、致残的重要原因。AKI 患者发展至终末期肾脏病的风险性随年龄增加而升高^[12]。本研究中 AOPP 患者均为青壮年, 不同中毒程度组年龄分布无差异, 可排除年龄因素对各组患者预后的影响。

有机磷毒物是脂溶性大分子物质, 主要经皮肤及胃肠道、呼吸道黏膜吸收, 吸收后迅速分布至全身各脏器, 以肝内浓度最高, 其次为肾、肺、脾等, 肌肉和脑最少^[13]。也有文献报道有

机磷毒物吸收后泌尿系统浓度最高^[14]。有机磷毒物主要在肝内进行生物转化, 经氧化后毒性增强, 但排泄较快, 吸收后 6~12 h 血中浓度达峰, 24 h 内随尿液排出, 48 h 后完全排出。本研究显示, AOPP 患者 AKI 主要表现为尿量减少、Scr 升高、甚至出现氮质血症, AKI 发病率达 86.7%。AOPP 导致 AKI 的主要原因是肾灌注量减少使肾小球滤过率降低, 引起肾脏局部缺血和再灌注损伤, 但不存在肾实质损伤。及时纠正肾灌注量减少能逆转血流动力学损害, 有助于迅速恢复肾功能, 否则可因细胞明显损伤而导致急性肾小管坏死(ATN)。

本研究中 AOPP 患者发病时间为(6.0±2.5) h,不同中毒程度组发病时间差异无统计学意义。本研究显示,AOPP 患者轻、中、重度组 AKI 发病率依次为68.6%(24/35)、92.1%(35/38)、100.0%(32/32),而血清 NAGL 水平均在入院 1 d 后开始下降,且无 AKI 新发病例。故笔者认为 AOPP 患者可能在入院后 3.5~32.5 h 内发生 AKI。

NGAL 主要参与早期原始肾脏上皮的发生、生长、而不参与其转化,是早期诊断 ATN 的重要标志物。健康成人肾脏组织 NGAL 表达水平较低。肾脏缺血或缺血再灌注损伤后,近曲小管上皮细胞大量表达 NGAL,远曲小管上皮细胞也有少量表达,NGAL 的量与缺血程度、持续时间呈正比。NGAL 具有维持肾小管基底膜极性和完整性的功能,可通过凋亡途径促进肾脏上皮细胞的再生或修复。小鼠体内试验显示,肾近曲小管细胞在损伤后可高表达 NGAL,且体内注射重组 NGAL 可减轻小鼠肾脏缺血和再灌注所引起的肾小管损伤。本研究结果显示,入院时、入院后 1 d 内不同中毒程度组 NGAL 浓度均高于对照组;轻、中、重中毒组 NGAL 阳性率分别是 51.4%、78.9%、100.0%,总阳性率为 76.2%;NGAL 诊断 AKI 的灵敏度分别是 75.0%、85.7%、100.0%,总灵敏度为 87.9%,特异度为 100.0%;NGAL 浓度、阳性率与中毒程度呈高度正相关。说明在 AOPP 患者中,NGAL 诊断 AKI 灵敏度高、特异性强,是早期诊断 AOPP 致 AKI 的良好指标,将其应用于 AOPP 患者可提高早期诊断 AKI 的阳性率。笔者也认为 NGAL 可作为 AOPP 中毒程度分级指标,指导 AOPP 患者的抢救治疗。

本研究显示,NGAL 浓度、阳性率在 AOPP 患者入院后 1 d 达峰值,随后开始下降,表明入院 1 d 后随患者病情控制,肾组织修复、功能好转。轻度组患者入院 3 d 后 NAGL 阳性者,表明 AOPP 轻度患者 AKI 病情轻、恢复快。随时间推移,不同中毒程度组 NGAL 浓度及阳性率下降幅度较大,提示肾小管损伤再修复,且修复功能强大。

综上所述,AOPP 患者 AKI 发病率高,NGAL 是诊断 AOPP 早期 AKI 的理想指标,特异度可达 100.0%,灵敏度也较高,且 NGAL 水平、阳性率与中毒程度呈正相关。

参考文献

[1] 郭欣,于永光,王丹,等.急性有机磷农药中毒患者血尿酸抑素 C

的变化及意义[J].中国急救医学,2010,30(2):159-161.
 [2] 庄清武,刘利青.急性有机磷农药中毒对肾脏的影响[J].医师进修杂志,2005,28(9):40-41.
 [3] 徐良志,聂茂伟,张其俊.急性有机磷农药中毒对肾脏损害临床特点分析[J].浙江实用医学,2007,12(3):183-184.
 [4] 钟志强,杨靖,余进胜.168 例急性有机磷农药中毒对肾脏影响的临床探讨[J].中国现代医生,2008,46(11):56-57.
 [5] 李亚琴,胡红莲,马成霞.血清 cys-c 在糖尿病诊断中的意义[J].国际检验医学杂志,2011,32(4):462-463.
 [6] 沈东惠,杨贤明,杨毅华.NGAL 糖尿病肾病的早期标志物[J].国际检验医学杂志,2010,31(9):1289-1290.
 [7] Bolignano D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin reflects the severity of renal impairment in subjects affected by chronic kidney disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2008, 31(4): 255-258.
 [8] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL): a new marker of kidney disease[J]. Scand J Clin Lab Invest Suppl, 2008, 241(1): 89-94.
 [9] Michael Z, Kimberly K, Ayse A, et al. Urine neutrophilgelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children; a prospective cohort study[J]. Critical Care, 2007, 11(4): 84-94.
 [10] Ronco C. N-GAL: Diagnosing AKI as soon as possible[J]. Critical Care, 2007, 11(6): 173-174.
 [11] Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of ischemic acute renal injury by neutrophil gelatinase-associated lipocalin[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(12): 3073-3082.
 [12] Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly[J]. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(1): 223-228.
 [13] 叶任高,陆再英.内科学[M].6 版,北京:人民卫生出版社,2006: 961-962.
 [14] Tarbah FA, Shaheen AM, Benomran FA, et al. Distribution of dimethoate in the body after a fatal organophosphate intoxication [J]. Forensic Sci Int, 2007, 170(2-3): 129-132.

(收稿日期:2011-11-04)

(上接第 531 页)

[2] Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia[J/OL]. Orphanet J Rare Dis, 2010-05-21 [2011-12-10], <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20492708>.
 [3] 代宏剑,温柏平,杨俊逸.地中海贫血的实验诊断进展[J].国际检验医学杂志,2011,32(2):251-252.
 [4] 罗史科,张松,邹汉良,等.应用液态基因芯片技术对 132 例 β-地中海贫血基因检测分析[J].国际检验医学杂志,2009,30(7):647-649.
 [5] 黄烁丹,张惠琴,邹婕,等.广东省梅州地区地中海贫血的分子流行病学调查[J].热带医学杂志,2011,11(7):788-790,798.
 [6] 邓国生,罗宇迪,张宁. SH2020 全自动琼脂糖凝胶电泳仪在地中海贫血筛查中的应用价值[J].中国妇幼保健,2011,26(13):2049-2051.
 [7] 曾桂胜,陈肇杰,李志刚,等.中山市黄圃地区 92 例地中海贫血

者基因型分析[J].热带医学杂志,2011,11(2):171-172,188.
 [8] 蓝柳燕,王君,林漫燕.822 例地中海贫血患者基因检测结果分析[J].实验与检验医学,2011,29(3):212-214.
 [9] 韦莹慧,韦建华.桂西南地区贫血儿童地中海贫血筛查及基因分析[J].中国妇幼保健,2010,25(19):2740-2742.
 [10] 陈碧,唐棣,宋丽君,等.湛江地区地中海贫血基因携带率及产前基因诊断的研究[J].实用医技杂志,2009,16(7):512-513.
 [11] 杨友业,张秀明.临床检验方法学评价[M].北京:人民卫生出版社,2009:352-355.
 [12] 张新华,周英杰,李平萍,等.广西南宁市农村育龄人群地中海贫血筛查及基因型和血液学参数分析[J].中华流行病学杂志,2006,27(9):769-772.

(收稿日期:2011-12-09)