

- [9] Ke X, Fei F, Chen Y, et al. Hypoxia upregulates CD147 through a combined effect of HIF-1 α and Sp1 to promote glycolysis and tumor progression in epithelial solid tumors[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(8):1598-1607.
- [10] Le Floch R, Chiche J, Marchiq I, et al. CD147 subunit of lactate/H⁺ symporters MCT1 and hypoxia-inducible MCT4 is critical for energetics and growth of glycolytic tumors[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(40):16663-16668.
- [11] Huang Q, Li J, Xing J, et al. CD147 promotes reprogramming of glucose metabolism and cell proliferation in HCC cells by inhibiting the p53-dependent signaling pathway[J]. J Hepatol, 2014, 61(8):859-866.
- [12] Wu J, Ru NY, Zhang Y, et al. HAB18G/CD147 promotes epithelial-mesenchymal transition through TGF- β signaling and is transcriptionally regulated by Slug[J]. Oncogene, 2011, 30(40):4410-4427.
- [13] Li QQ, Wang WJ, Xu JD, et al. Up-regulation of CD147 and matrix metalloproteinase-2, -9 induced by P-glycoprotein substrates in multidrug resistant breast cancer cells[J]. Cancer Sci, 2007, 98(17):1767-1774.
- [14] Ke X, Li L, Dong HL, et al. Acquisition of anoikis resistance through CD147 upregulation: A new mechanism underlying metastasis of hepatocellular carcinoma cells [J]. Oncol Lett, 2012, 3(12):1249-1254.
- [15] Qin Z, Dai L, Bratova M, et al. Cooperative roles for emmprin and LYVE-1 in the regulation of chemoresistance for primary effusion lymphoma[J]. Leukemia, 2011, 25(15):1598-1609.
- [16] Zhou S, Liao L, Chen C, et al. CD147 mediates chemoresistance in breast cancer via ABCG2 by affecting its cellular localization and dimerization [J]. Cancer Lett, 2013, 337(2):285-292.
- [17] Wang B, Xu YF, He BS, et al. RNAi-mediated silencing of CD147 inhibits tumor cell proliferation, invasion and increases chemosen-
- sitivity to cisplatin in SGC7901 cells in vitro[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2010, 29(1):61.
- [18] Vetrivel KS, Zhang X, Meckler X, et al. Evidence that CD147 modulation of beta-amyloid (A β) levels is mediated by extracellular degradation of secreted A β [J]. J Biol Chem, 2008, 283(28):19489-19498.
- [19] Zhuang T, Jap BK, Sanders CR. Solution NMR approaches for establishing specificity of weak heterodimerization of membrane proteins[J]. J Am Chem Soc, 2011, 133(50):20571-20580.
- [20] Trachtenberg A, Pushkarsky T, Heine S, et al. The level of CD147 expression correlates with cyclophilin-induced signalling and chemotaxis[J]. BMC Res Notes, 2011, 4:396.
- [21] Yang SH, Li YT, Du DY. Oxidized low-density lipoprotein-induced CD147 expression and its inhibition by high-density lipoprotein on platelets in vitro[J]. Thromb Res, 2013, 132(7):702-711.
- [22] Geng JJ, Zhang K, Chen LN, et al. Enhancement of CD147 on M1 macrophages induces differentiation of Th17 cells in the lung interstitial fibrosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(17):1770-1782.
- [23] Jin A, Chen H, Wang C, et al. Elevated expression of CD147 in patients with endometriosis and its role in regulating apoptosis and migration of human endometrial cells[J]. Fertil Steril, 2014, 101(15):1681-1687.
- [24] Khaddam M, Huet E, Vallee B, et al. EMMPRIN/CD147 deficiency disturbs ameloblast-odontoblast cross-talk and delays enamel mineralization[J]. Bone, 2014, 66(2):256-266.
- [25] Wei M, Li H, Shang Y, et al. Increased CD147 (EMMPRIN) expression in the rat brain following traumatic brain injury[J]. Brain Res, 2014, 1585(1):150-158.

(收稿日期:2015-02-15)

• 综 述 •

生物标记物 NGAL 实验室检测诊断急性肾损伤研究进展^{*}

郜乐乐¹, 王红专², 申绯翡¹, 刘洪利¹, 姚佳¹, 刘笑梦¹ 综述, 孙建勋^{1#△} 审校

(1. 洛阳职业技术学院检验系, 河南洛阳 471000 2. 河南省焦作武陟县检察院, 河南焦作 454950)

关键词: 急性肾损伤; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 生物标记物; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2015.14.058

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2015)14-2083-04

急性肾损伤(AKI)是以肾功能在短时间内突然迅速下降为主要特点并同时伴有一系列严重并发症的肾脏疾病,是住院患者死亡的独立危险因素之一。AKI在住院患者中的发生率可达到5%,在重症监护室(ICU)患者中的发生率甚至高达30%,据估计在亚洲每年大约有200万人死于AKI,而且对于那些即使能够从AKI恢复的患者,在日后也有较高的风险发展为慢性肾脏病(CKD)^[1]。因此早期诊断和及时治疗能够明显降低AKI患者的病死率,并极大提高患者的预后。但目前依靠传统的血肌酐检测来诊断AKI有很大的局限性及滞后性^[2],这就要求必须寻找新的能够快速、准确诊断AKI的实验室指标来代替传统检测手段。新近研究发现中性粒细胞明

胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)可能有希望成为AKI的早期检测指标,也更适合在临床上广泛使用^[3-4]。本文就近年来NGAL检测对于诊断AKI的相关研究作一综述。

1 NGAL的生化特性

NGAL是一个由178个氨基酸构成,相对分子质量为25×10³的小分子蛋白,为脂质运载蛋白超家族的一员,主要负责结合并转运一些小的疏水性的分子基团^[5]。它由N端的310-螺旋,C端的 α 螺旋和中间的8段反平行 β 折叠构成了一个 β 折叠桶结构,这也是NGAL的结合域。NGAL能与受体结合例如铁载体。当NGAL与受体结合后,在细胞内被内部化为独立蛋白(Apo-NGAL)或者为与铁结合的复合物(Ho-

^{*} 基金项目:河南省医学教育教学改革和研究项目资助课题,项目编号:WJLX2014098。 作者简介:郜乐乐,女,讲师,主要从事检验医学教学与研究工作。 [#] 共同第一作者。 [△] 通讯作者,E-mail:。

lo-NGAL), 内体小泡俘获 Holo-NGAL 并转运到细胞质内, 释放含铁复合物, 从而激活铁依赖的信号通路。相反的 Apo-NGAL 能够结合细胞内的铁并转运到细胞间隙, 从而导致胞浆内的铁离子消耗, 在特殊情况下, 甚至能够导致细胞的凋亡。另外基于 NGAL 能够与细菌铁载体的特异性结合, 对于一些细菌 NGAL 能够发挥抑制细菌繁殖的作用, 因此也可以认为 NGAL 参与了人体的自然免疫过程。

当肾脏发生损伤时, 肾小管上皮细胞能产生和分泌一些与免疫炎症反应有关的生物物质, NGAL 即是其中之一。在对大鼠肾脏缺血性模型的研究中发现, NGAL 是表达量最高的基因, 蛋白质组学分析也表明 NGAL 的表达量最高。在一些针对大鼠肾脏缺血再灌注模型的研究也表明 NGAL 在损伤早期即可有高度上调, 而且在肾脏缺血 2 h 以后尿液中即可检测到 NGAL^[6]。而在肾小管损伤时 NGAL 的表达能升高 1 000 倍, 这都决定了 NGAL 预测 AKI 的快速性、敏感性及准确性。

正常生理情况下, NGAL 似乎也对肾脏具有一定的保护作用, 它可以通过降低肾小管上皮细胞的凋亡, 促进细胞增生来减轻肾脏损伤。由于 NGAL 具有生长因子样的作用, 因此 NGAL 在动物肾脏缺血再灌注模型中也发挥了肾保护作用。Mishra 等^[7]对小鼠建立肾脏缺血再灌注模型, 在实施肾脏缺血前期、中期、后期均通过静脉给予实验组高纯度的重组 NGAL, 结果发现, 肾脏的形态及功能较对照组均有明显的改善, 而且实验组肾小管上皮细胞凋亡减少, 细胞再生能力增强。这些结果都表明 NGAL 在应激条件下可能对肾脏损伤具有一定的防御作用。

2 NGAL 生物标记物与 AKI

目前实验室能够用来检测 AKI 的生物标记物有胱抑素-C(Cys-C)、NGAL、肾损伤分子-1(KIM-1)、Na⁺/H⁺ 交换器同工酶 3 (NHE-3)、N-乙酰-β-D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)和白介素-18(IL-18)等。但这些标记物中只有 Cys-C 和 NGAL 比较常用^[3]。对于 NGAL 的发现最早是源于在发生 AKI 的动物尿液中, NGAL 水平明显升高, 而且检测方便, 随后便被用做评价人体是否发生 AKI 的非侵入性生物标记物。其他指标可能受到检测方法或者检测费用的局限, 目前临床还未大规模投入使用。多种研究结果均提示 NGAL 与 AKI 具有很高的相关性。最近的一项荟萃分析搜集了 339 篇已发表的关于 NGAL 与 AKI 相关性的临床研究文章, 在排除了 160 篇不合格文章后进行荟萃分析, 分析结果表明血、尿 NGAL 的检测在预测各种病因导致的 AKI 方面具有较高的特异度和灵敏度^[4]。特别是在心外手术、急诊室、ICU 等危重病集中地方, 早期、及时检测 NGAL 对预测及诊断 AKI 都有很大的优势, 能够明显降低 AKI 高风险人群的发病率和病死率。

3 NGAL 检查的适应症

来自临床的研究结果均表明检测血液及尿液中的 NGAL 特别适用于预测急诊和 ICU 病房中危重患者、脓毒症、感染性休克、肝硬化、对比剂肾病、心肺分流术、多发伤、重度烧伤及心外科手术患者的 AKI 发病率^[8-10]。NGAL 的检测在临床随机对照试验中也可以用来评价早期干预 AKI 的疗效及预后。尿液 NGAL 检测可以用来区别 AKI 患者的发生原因, 如肾前性原因或者 CKD 继发的 AKI。对比剂肾病是院内获得性 AKI 的常见原因之一, 特别是在冠状动脉造影之后及增强 CT 检查之后, 对比剂肾病发生率可高达 8.51%。Filiopoulos 等^[11]针对院内进行增强 CT 的患者开展了一项前瞻性的研究, 在静脉

注射造影剂之前, 检测血 NGAL 的基线值, 同时在增强 CT 结束后 6 h 再次检测血 NGAL, 结果发现, 与基线值血 NGAL 比较, 6 h 点检测的血 NGAL 均有不同程度的升高。因此, 他们建议针对院内拟行静脉注射造影剂检查的患者常规检测血 NGAL, 以观察患者是否有 AKI 的发生, 可以达到提前预判和及时干预, 提高患者预后。同样的研究也发现 NGAL 在一些非肾脏病条件下, 比如脑部肿瘤、炎性肠病、子痫前期甚至在急性高山病中也会升高^[12]。

一些临床研究和系统综述结果也支持 NGAL 应当被看做一个诊断和判断肾损伤预后的可靠指标^[13-16], 与传统检测指标血肌酐相比, NGAL 能够更早地提示临床医生 AKI 的发生。最近一项针对 2 322 例成人及儿童危重病例的多中心数据合并分析结果发现, 将近 20% 的患者出现了血 NGAL 浓度升高, 但是血肌酐却处于正常水平。而且对这 20% 患者进行亚组分析发现这些患者病死率、透析治疗、ICU 住院率及总体住院率都明显升高^[17]。因此, 血、尿 NGAL 的检测在临床中适应症非常广泛, 除肾脏科外, 急诊、ICU、冠心病监护室(CCU)等危重患者集中的科室均可检测, 不受病种影响、临床怀疑 AKI 时即可检测, 其结果也具有较高的灵敏度和特异度。

4 NGAL 检测方法 & 影响因素

最早对于血、尿标本中的 NGAL 检测方法是用酶联免疫吸附试验(ELISA)或者免疫印迹法来检测的。但这些都是靠人工操作, 无法标准化, 检测周期较长而且费用昂贵, 因此并不被推荐用于临床实践, 仅仅用于科学研究。目前所使用的检测 NGAL 的 ELISA 试剂盒既可用于手工检测, 也可用于自动化分析, 提高了实验室检测效率。Pedersen 等^[18]最近对这种试剂盒进行了评估分析, 最终结果发现该试剂盒的检测结果比较稳定, 而且其误差范围可以接受。另外现在也有使用基于免疫印迹的荧光反应方法可以快速检测全血或者血浆标本中的 NGAL, 检测时间大约 30 min, 这种方法可以检测到标本中低至 60 ng/mL 的 NGAL, 检测上限为 1 300 ng/mL。但必须注意的是运用血、尿标本检测 NGAL 都有自己的优势和局限性。血液标本可以快速获得并进行即时检测, 时间仅需要 20~30 min, 但是血液标本中的 NGAL 不能排除其他肾外疾病所导致的 NGAL 的升高。尿液标本比起血液标本虽然受肾外疾病的影响较小, 但是对于很多危重患者而言, 往往会出现少尿甚至无尿的情况, 从而使其快速检测受到很大的限制。此外, 水化及利尿剂可能会影响尿液中 NGAL 浓度。

在一项对 426 例实施体外循环的成人研究实验中发现, 无论患者有没有发生 AKI, 尿 NGAL 都有明显的升高, 研究者分析其原因可能是体外循环启动了炎症反应, 同时也激活中性粒细胞而导致 NGAL 的升高^[19]。另一项体外研究也发现, 血液中 NGAL 可以被透析膜吸附, 因此也会降低血中 NGAL 水平^[20]。Pedersen 等^[18]的研究结果表明, 红细胞溶解会明显干扰血液标本 NGAL 的检测, 但是对标本的反复冻融、4℃保存 48 h 或者-80℃冷冻均不会影响 NGAL 的检测, 血中 NGAL 在-80℃条件下至少可以保存 11 个月, 而且性质稳定。

5 NGAL 与其他生物标记物联合检测

目前在众多针对 AKI 的生物标记物中, NGAL 是最有可能与其他生物标记物联合检测 AKI 的指标, 这些联合的诊断指标也就是所谓的“AKI 诊断谱”。在过去 10 年里, 由于诊断心肌梗死的“心肌酶谱”等指标的建立, 使得心肌梗死病死率明显降低, 预后大为改善, 因此一些研究者也认为有必要建立“AKI 诊断谱”来提高对 AKI 的诊断和预测^[21-24]。Haase-

Fielitz 等^[25]检测了 100 例实施心外手术的成人血 NGAL、Cys-C 及血尿素氮,血肌酐,结果发现与传统血肌酐和尿素氮相比,血 NGAL 及 Cys-C 联合检测对于预测 AKI 更有优势,是 AKI 的独立预测因素。同样的结果也提示 NGAL、NAG、KIM-1 的联合检测也能提高早期诊断 AKI 的准确度和灵敏度^[26-29]。另一项多中心的前瞻性研究是检测了急诊 971 例怀疑为败血症患者的血液标本中能够预测临床预后的一组生物标记物,结果发现血浆 NGAL、蛋白质 C 及白介素-1(IL-1)受体拮抗剂三者联合是休克及死亡的强烈预测因子^[30]。但目前针对 AKI 指标联合检测的研究仍较少,患者也期待能够有更多的、前瞻性的有关联合生物标记物诊断 AKI 的临床研究来提供充足的证据,以建立一套完善、可行、精确的“AKI 诊断谱”。

6 NGAL 生物标记物的局限性

尽管目前大家都对 NGAL 在诊断 AKI 方面的灵敏度和特异度都给予了很高的评价,但是也必须认识到 NGAL 的局限性:(1)大量的结果只是来自于单中心针对同类型患者的研究;(2)大多数研究并未包含 CKD,仅仅针对 AKI;(3)仅有少部分的研究报告了其在 AKI 的严重程度,发病率和病死率的预测价值;(4)单单仅靠一个生物标记物诊断 AKI 并不具有充足的说服力,因此多种生物标记物的联合检测可能会进一步提高 AKI 的诊断及预后判断。正如 Makris 等^[31]的观点:虽然将血、尿 NGAL 检测作为一个临床评价 AKI 发生的敏感生物标记物,但是还必须清醒地认识到,NGAL 同其他的内源性生物标记物一样,并不是由一种单一类型的细胞所产生,除了肾小管上皮细胞可以分泌 NGAL 外,体内免疫细胞、肝细胞均可产生 NGAL,而且 NGAL 也并不是以一种分子结构存在,其亚型结构代表的临床意义还不甚清楚。一些研究也发现不同的疾病也可能参与该分子的生成与分泌过程中,比如肿瘤、贫血、妊娠、心血管疾病、心肾综合征及慢性肾脏病等。目前针对血、尿 NGAL 酶的检测方法并不标准,并且 NGAL 不同的分子亚型结构及不同疾病状态下的表达也使得其在临床结果判定方面更为复杂化,因此,临床医生仍需结合临床认真对待 NGAL 的检测结果。

7 小 结

NGAL 有望成为早期诊断 AKI 的生物标记物,而且也能够作为临床常规检测手段被广泛使用。尽早检测 NGAL 能够帮助临床医师识别可能产生不良后果的亚临床型 AKI,使得临床医师可以及时采取有效的干预措施。在今后也期望能够有更多的针对不同疾病背景以及不同人群的 NGAL 研究,以优化其临床实用性,同时形成一个检验科和肾内科关于 NGAL 诊断 AKI 的共识以指导临床。同时也应该重视联合多种指标检测在诊断 AKI 方面的重要性,也期待更多的、大样本的联合研究,尽快建立一个快速、准确、易操作的“AKI 诊断谱”。

参考文献

- [1] Jha V, Chugh KS. Community-acquired acute kidney injury in Asia [J]. *Semin Nephrol*, 2008, 28(4): 330-347.
- [2] McCullough PA, Haapio M, Mankad S, et al. Prevention of cardio-renal syndromes; Workgroup statements from the 7th ADQI Consensus Conference [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(16): 1777-1784.
- [3] Cruz DN, Goh CY, Palazzuoli A, et al. Laboratory parameters of cardiac and kidney dysfunction in cardio-renal syndromes [J]. *Heart Fail Rev*, 2011, 16(6): 545-551.

- [4] Peacock WF, Maisel A, Kim J, Ronco C. Neutrophil gelatinase associated lipocalin in acute kidney injury [J]. *Postgrad Med*, 2013, 125(1): 82-93.
- [5] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: A promising biomarker for human acute kidney injury [J]. *Biomark Med*, 2010, 4(2): 265-280.
- [6] Mishra J, Ma Q, Prada A, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2003, 14(25): 2534-2543.
- [7] 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(30): 3073-3082.
- [8] Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, et al. Urinary Biomarkers and Progression of AKI in Patients with Cirrhosis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(18): 1857-1867.
- [9] Yang HT, Yim H, Cho YS, et al. Assessment of biochemical markers in the early post-burn period for predicting acute kidney injury and mortality in patients with major burn injury: comparison of serum creatinine, serum cystatin-C, plasma and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin [J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): 1-8.
- [10] Makris K, Markou N, Evodia E, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as an early marker of acute kidney injury in critically ill multiple trauma patients [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2009, 47(1): 79-82.
- [11] Filiopoulos V, Biblakis D, Vlassopoulos D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker of contrast-induced nephropathy after computed tomography [J]. *Ren Fail*, 2014, 36(6): 979-986.
- [12] Mellor A, Boos C, Stacey M, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: Its response to hypoxia and association with acute mountain sickness [J]. *Dis Markers*, 2013, 35(5): 537-542.
- [13] Vermi AC, Costopoulos C, Latib A, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of acute kidney injury after transcatheter aortic valve implantation [J]. *Hellenic J Cardiol*, 2014, 55(1): 77-79.
- [14] Patel M, Sachan R, Gangwar R, et al. Correlation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin with acute kidney injury in hypertensive disorders of pregnancy [J]. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 2013, 2(6): 181-186.
- [15] Akrawinthewong K, Shaw MK, Kachner J, et al. Urine catalytic iron and neutrophil gelatinase-associated lipocalin as companion early markers of acute kidney injury after cardiac surgery: A prospective pilot study [J]. *Cardiorenal Med*, 2013, 3(1): 7-16.
- [16] Tasanarong A, Hutayanon P, Piyayotai D. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts the severity of contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures [J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14(5): 270.
- [17] Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)-positive sub-clinical acute kidney injury: A multicenter pooled analysis of prospective studies [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 57(17): 1752-1761.
- [18] Pedersen KR, Ravn HB, Hjortdal VE, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): Validation of commercially available ELISA [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2010, 70(5): 374-382.
- [19] Wagener G, Gubitosa G, Wang S, et al. Urinary neutrophil gelati-

nase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(3): 425-433.

[20] Bobek I, Gong D, DeCal M, et al. Removal of neutrophil gelatinase-associated lipocalin by extracorporeal therapies[J]. Hemodial Int, 2010, 14(3): 302-307.

[21] Ho E, Fard A, Maisel A. Evolving use of biomarkers for kidney injury in acute care settings[J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(5): 399-407.

[22] Soni SS, Ronco C, Katz N, et al. Early diagnosis of acute kidney injury: The promise of novel biomarkers[J]. Blood Purif, 2009, 28(3): 165-174.

[23] Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury[J]. Pediatr Nephrol, 2008, 23(12): 2151-2157.

[24] Liangos O, Tighiouart H, Perianayagam MC, et al. Comparative analysis of urinary biomarkers for early detection of acute kidney injury following cardiopulmonary bypass[J]. Biomarkers, 2009, 14(6): 423-431.

[25] Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study[J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 553-560.

[26] Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery[J].

Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(5): 873-882.

[27] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. The diagnostic accuracy of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the prediction of acute kidney injury in emergency department patients with suspected sepsis[J]. Ann Emerg Med, 2010, 56(1): 52-59.

[28] Heise D, Rentsch K, Braeuer A, et al. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cystatin C, and alpha (1)-microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(1): 38-43.

[29] Koyner JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(12): 2154-2165.

[30] Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, et al. A prospective, multi-center derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis[J]. Crit Care Med, 2009, 37(1): 96-104.

[31] Makris K1, Rizos D, Kafkas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(9): 1519-1532.

(收稿日期: 2015-02-20)

• 综 述 •

心肌型脂肪酸结合蛋白的新近研究进展*

袁海生 综述, 杨立顺 审校

(天津市北辰区中医医院检验科, 天津 300400)

关键词: 心肌型脂肪酸结合蛋白; 急性冠脉综合征; 肺栓塞; 心力衰竭
DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4130. 2015. 14. 059 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-4130(2015)14-2086-04

心肌型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是一种低相对分子质量可溶性蛋白,在心肌细胞胞浆中含量丰富。具有组织特异性,心肌损伤后血浆中 H-FABP 水平变化有时间规律性,且血浆 H-FABP 水平与心肌损伤程度呈正相关,故 H-FABP 可作为诊断早期心肌缺血的生化标志物,近年受到广泛关注。

1 H-FABP 及其检测方法

H-FABP 是小分子细胞内蛋白,由 132 个氨基酸构成,相对分子质量仅为(14~15)×10³,大量存在于心肌组织中,并具有心肌特异性,参与细胞内脂肪酸的摄取、转运和代谢,为心肌收缩提供能量。当心肌细胞缺血、缺氧时动员脂肪酸供能,心肌细胞膜的通透性增加,导致心肌细胞内 H-FABP 升高,在急性冠脉综合征(ACS)早期(3 h 以内)即可检测到,是近年来临床研究并受到广泛关注的心肌损伤的早期指标之一。

H-FABP 的检测早期应用放射免疫法,最近几年研发出许多检测速度越来越快,灵敏度也越来越高的方法。目前有以下几种方法检测:酶联免疫吸附法(ELISA)、时间分辨免疫荧光测定法(TRIFMA)、在线流动替换免疫试验、光栅耦合传感器技术、乳胶微粒增强免疫浊度法、免疫胶体金技术等。

临床上常用免疫胶体金法、ELISA 法及乳胶微粒增强免疫比浊法检测,胶体金法适用于急诊床旁快速检测,ELISA 法

适用于临床研究大量标本的检测,而免疫比浊法可以在全自动生化分析仪上进行,降低了手工劳动强度,自动化程度高,适用于大样本的检测。

2 H-FABP 在心、肺疾病中的应用

2.1 ACS 的早期诊断 ACS 的早期诊断对降低患者病死率、改善预后有着极其重要的作用。在急性心肌梗死(AMI)早期,许多患者的临床症状并不明显常表现为不典型胸痛,特别是在非 ST 段抬高心肌梗死(NSTEMI)患者中。H-FABP 在 AMI 后 3 h 内升高,8 h 达峰值,24 h 内恢复正常,因此在心肌梗死的早期诊断中具有明显的优势。林高贵等^[1]研究发现,在胸痛发病 3 h 内,AMI 组 H-FABP 水平为(56.13±19.17) ng/mL,明显高于疑似组[(11.46±4.85) ng/mL]和健康对照组[(3.14±1.52) ng/mL],差异有统计学意义($P<0.01$);并且其灵敏度(91.11%)、特异度(98.33%)、阳性预测值(98.80%)和阴性预测值(88.24%)均明显优于心肌肌钙蛋白 I(cTnI)的 13.33%、96.67%、85.71%、43.48%和肌酸激酶同工酶(CK-MB)的 21.11%、95.00%、86.36%、48.80%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。而 cTnI 及 CK-MB 水平在发病 6 h 后 AMI 组才明显高于疑似组和健康对照组($P<0.01$)。McMahon 等^[2]对 1 128 例胸痛患者进行研究,按胸痛发作到就诊时间分为 0~

* 基金项目:天津市北辰区科技发展计划项目(bcws2011-08)。 作者简介:袁海生,男,主管检验师,主要从事临床生化、免疫检验研究。