

• 临床研究 •

# 激素耐药型肾病综合征患儿血清和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白检测的意义\*

陈锦华, 黄琪述, 周沃联  
(广东省东莞市望牛墩医院 523200)

**摘要:**目的 探讨血清和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在激素耐药型肾病综合征(SRNS)患儿中的诊断价值。方法 取原发性肾病综合征(PNS)患儿血清和尿标本检测 NGAL 水平,比较 SRNS 与激素敏感型肾病综合征(SSNS)患儿 NGAL 水平差异。结果 SSNS 与 SRNS 患儿 24 h 尿蛋白、血清肌酐(Cr)、血清尿素(BUN)、血清清蛋白(Alb)、胆固醇(TC)差异无统计学意义( $P>0.05$ );SRNS 患儿在激素治疗 0 周、4 周时血清、尿 NGAL 水平高于 SSNS 患儿,差异有统计学意义( $P<0.05$ );SRNS 患儿血清、尿 NGAL 水平与 24 h 尿蛋白水平呈正相关( $r=0.743, 0.571, P<0.05$ );血清、尿 NGAL 评估 SRNS 受试者工作特征曲线下面积分别为 0.851(95%置信区间:0.620~0.899,  $P=0.025$ )与 0.796(95%置信区间:0.653~0.874,  $P=0.030$ )。结论 SSNS 患儿血清、尿 NGAL 水平明显升高,并且与 24 h 尿蛋白水平呈正相关,早期检测对 SSNS 有一定诊断价值。

**关键词:**中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 激素耐药; 肾病综合征

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2016.12.040

**文献标识码:**A

**文章编号:**1673-4130(2016)12-1693-02

原发性肾病综合征(PNS)是儿童常见泌尿系肾小球疾病,主要临床特征是大量蛋白尿、低蛋白血症,以及不同程度的高脂血症、水肿。糖皮质激素被认为是目前治疗 PNS 的最基本药物之一,所以 PNS 患儿对激素治疗是否敏感是其转归的重要因素。经激素治疗后,绝大部分 PNS 患儿会获得缓解,但是研究数据显示有 10%~20% PNS 患儿因对激素耐药而治疗效果欠佳<sup>[1]</sup>。临床根据 PNS 患儿对激素是否敏感分为激素敏感型肾病综合征(SSNS)和激素耐药型肾病综合征(SRNS),对 SRNS 患儿尽早调整治疗方案会使患儿获得理想转归<sup>[2]</sup>。所以通过特异性指标对 SRNS 进行预测,是治疗该病的关键环节。本研究分析了 SSNS、SRNS 患儿血清和尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平差异,以评价其对 SRNS 的预测价值。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 本院 2014 年 1 月至 2016 年 1 月收治的 62 例 PNS 患儿,其中男 49 例,女 13 例,年龄 1~13 岁,平均(4.7±6.1)岁。SSNS 诊断标准:确诊 PNS 患儿以足量泼尼松每天 2 mg/kg,最大剂量 60 mg/d,分次口服。治疗 4 周后尿蛋白仍未转阴者纳入 SRNS 组,共 16 例,男 11 例,女 5 例,年龄 1~12 岁,平均(4.5±6.7)岁。激素治疗 4 周后尿蛋白转阴者纳入 SSNS 组,共 46 例,男 38 例,女 8 例,年龄 1~13 岁,平均(4.8±6.2)岁。同期,本院健康体检中心 30 例体检健康儿童纳入健康对照组,男 22 例,女 8 例,年龄 1~13 岁,平均(4.5±6.4)岁。排除标准:(1)伴有遗传或者感染因素所导致的 PNS 患儿;(2)非典型链球菌感染后肾炎、紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、及药源性肾炎等引起的类 PNS 样表现者;(3)发病前 3 个月内有进行大剂量、长时间激素治疗患儿。2 组患儿与健康对照组儿童在年龄、性别等一般资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。本研究由本院医院伦理委员会批准,患儿家属对本研究知情同意。

**1.2 仪器与试剂** Immage800 特种蛋白分析仪购自美国贝克曼库尔特有限公司;7600 全自动生化分析仪购自日立(日本)

公司;NGAL 测定采用 ELISA 成品试剂盒,由上海基免实业有限公司提供。

**1.3 检测方法** 患儿激素治疗 0 周和治疗 4 周时间点取清晨空腹静脉血 3~5 mL,3 500 r/min 离心 5 min,取上层血清于 -20 °C 保存备用;同一时间点取清晨首次清洁中段尿 5 mL,3 500 r/min 离心 5 min,取上层尿液于 -20 °C 保存备用。血清和尿标本 NGAL 水平检测采用 ELISA 法,严格按照试剂盒说明书进行操作;24 h 尿蛋白采用特种蛋白分析仪定量检测;尿、血清肌酐(Cr),血清尿素(BUN),血清清蛋白(Alb),胆固醇(TC)等检测采用全自动生化分析仪。尿标本 NGAL 水平均经同步 Cr 水平校正。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计学分析,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析;诊断价值采用 ROC 曲线分析;以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 SSNS 组与 SRNS 一般实验室指标比较** 两组患儿 24 h 尿蛋白、Alb、Scr、BUN、TC 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

**2.2 血清、尿 NGAL 水平比较** SSNS 组及 SRNS 组患儿血清、尿 NGAL 水平在未进行激素治疗前均明显高于健康对照组,差异有统计学意义( $P<0.05$ );SRNS 组患儿血清 NGAL 水平在激素治疗 0 周和 4 周明显高于 SSNS 组患儿,差异有统计学意义( $P<0.05$ );尿 NGAL 水平通过尿 Cr 进行校正,SRNS 组患儿在激素治疗 0 周和 4 周也都明显高于 SSNS 组患儿,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。见表 2。

**2.3 SRNS 组血清、尿 NGAL 水平与 24 h 尿蛋白相关性** 采用激素治疗 4 周时测定血清、尿 NGAL 水平与 24 h 尿蛋白做相关性分析。血清 NGAL 水平与 24 h 尿蛋白量呈正相关( $r=0.743, P=0.001$ ),尿 NGAL 水平与 24 h 尿蛋白量呈正相关( $r=0.571, P=0.021$ )。

表 1 SSNS 组与 SRNS 一般实验室指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	24 h 尿蛋白(mg/kg)	Alb (g/L)	血清 Cr( $\mu$ mol/L)	BUN(mmol/L)	TC(mmol/L)
SSNS 组	46	121.91±49.16	18.21±8.32	46.61±15.28	4.15±1.20	9.88±2.42
SRNS 组	16	126.85±55.37	17.33±8.06	42.89±16.37	4.08±1.17	9.61±2.53
t		2.001	1.792	2.319	0.915	0.874
P		0.083	0.106	0.072	0.683	0.719

\* 基金项目:东莞市医疗卫生科技计划一般项目(2016105101267)。

表 2 血清、尿 NGAL 水平比较(̄x±s)

组别	n	血清 NGAL(μg/L)		尿 NGAL(μg/mol)	
		0 周	4 周	0 周	4 周
健康对照组	30	25.74±6.42	—	1.02±0.59	—
SSNS 组	46	65.16±13.92 <sup>#</sup>	48.21±12.97 <sup>#</sup>	1.72±0.67 <sup>#</sup>	1.46±0.58 <sup>#</sup>
SRNS 组	16	69.36±15.81 <sup>#</sup>	67.85±15.63 <sup>#</sup>	1.95±0.88 <sup>#</sup>	1.93±0.91 <sup>#</sup>
t*		4.031	8.669	3.852	7.263
P*		0.027	0.001	0.031	0.001

注：\* 为 SSNS 组与 SRNS 比较值；— 无数据；<sup>#</sup> 与健康对照组比较，P<0.05。

**2.4 血清、尿 NGAL 诊断 SRNS 价值分析** 血清 NGAL 选择最佳截断值为 71.38 μg/L, 尿 NGAL 选择最佳截断值 1.99 μg/mol, 血清 NGAL 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 0.867、0.903、0.811、0.724, 灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 0.827、0.921、0.803、0.751, 尿 NGAL 血清 NGAL 及尿 NGAL 的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.851[95%置信区间(CI): 0.620~0.899, P=0.025]与 0.796(95%CI: 0.653~0.874, P=0.030)。

**3 讨 论**

由于激素仍然是目前治疗 PNS 的首选方案, SRNS 是 PNS 患儿的治疗难题, 所以 SRNS 患儿预后往往较差, 发展为终末期肾病概率高。SRNS 病理可表现为局灶节段性肾小球硬化、系膜增生性肾小球肾炎、IgA 肾病等, 据国外学者的研究报道, 微小病变型肾病综合征占 SRNS 的 73%<sup>[3]</sup>。患儿体内糖皮质激素受体异常表达可能是 SRNS 发病的主要原因, 除此之外, 免疫紊乱、病理分型、遗传等也是不可忽视的因素。通过穿刺行病理检查预测 SRNS 是较好方式, 但是临床操作有一定难度。中华医学会儿科学分会肾脏病学组 2014 年发布的一项多中心调查结果显示, 对 SRNS 患儿尽早调整方案, 如大剂量甲泼尼龙冲击治疗或使用环孢素、他克莫司、环磷酰胺等细胞毒药物可能会使患儿取得较好疗效。所以对 SRNS 患儿早期预测是治疗该病的关键环节。

NGAL 为脂质运载蛋白超家族成员, 主要在单个核巨噬细胞、中性粒细胞、脂肪细胞等表达, 也可少量表达于肝实质细胞、血管内皮细胞、肾小管上皮细胞等。NGAL 不但可与维生素 A、花生四烯酸、类固醇等脂类配体结合, 还可通过与基质金属蛋白酶 MMP9 形成复合体来延缓其降解, 促进血管损伤。Paragas 等<sup>[4]</sup>通过动物实验证实, NGAL 主要通过受损的远端肾小管和集合管分泌, 并且大部分被重吸收于近端肾小管。所以 NGAL 水平与肾脏损伤程度有一定关系。NGAL 多被应用于临床急性肾脏损伤的预测。Yang 等<sup>[5]</sup>的一项回顾性分析显示, 重度烧伤患者血清和尿 NGAL 高水平是急性肾损伤和入院 48 h 内死亡的独立危险因素。相关文献首先报道 PNS 患儿 NGAL 在血清和尿中水平平均高于健康儿童, 在激素治疗后尿蛋白转阴患儿 NGAL 水平明显下降<sup>[6]</sup>。提示 NGAL 水平与肾病综合征患儿激素灵敏度有一定关系, 但是目前这方面研究仍较少。

本研究对血清、尿 NGAL 水平与 SRNS 的关系进行了前瞻性研究, 结果显示 PNS 患儿无论是在血清还是在尿液中 NGAL 水平均高于健康体检儿童, 差异有统计学意义(P>0.05), 表明 NGAL 水平与肾脏损伤有一定关系。SSNS 组与 SRNS 组患儿入院后一般实验室检测指标比较, 24 h 尿蛋白、Alb、血清 Cr、BUN、TC 差异均无统计学意义(P>0.05), 提示 SRNS 患儿并不会通过普通实验室指标体现。在激素治疗 0 周时, SRNS 患儿血清 NGAL 水平明显高于 SSNS, 在激素治疗 4 周后, SSNS 患儿血清 NGAL 水平明显下降, 但是 SRNS 患儿却无明显改变, 在尿 NGAL 水平的比较中也是类似结果。

提示 NGAL 血清和尿持续高水平可能是 SRNS 的体现, 早期检测 NGAL 对 SRNS 有一定预测作用, 与韩婷婷等<sup>[8]</sup>的研究结果相符合。尿蛋白转阴是 PNS 治疗效果重要的评价指标, 高蛋白尿可形成蛋白管型使肾小管堵塞, 同时导致肾小管上皮细胞空泡变性、凋亡及转化成肌成纤维细胞, 进一步加重肾脏损伤。

本结果显示激素治疗 4 周时 SRNS 患儿 NGAL 在血清、尿中水平与 24 h 尿蛋白量呈正相关(P<0.05), 表明 NGAL 在血清、尿中高水平与 SRNS 有一定关系。本研究还分析了在激素治疗 0 周时 NGAL 在血清、尿水平对 SRNS 的诊断价值, 采用约登指数选择血清 NGAL 最佳截断值为 71.38 μg/L, 尿 NGAL 最佳截断值为 1.99 μg/mol, 其中血清 NGAL 灵敏度为 0.867, 特异度为 0.903, AUC 为 0.851(95%CI: 0.620~0.899); 尿 NGAL 灵敏度为 0.827, 特异度为 0.921, AUC 为 0.796(95%CI: 0.653~0.874)。提示在治疗前血清、尿 NGAL 水平检测可以对 SRNS 有较好的诊断价值。

综上所述, NGAL 高水平与 SRNS 发生有关, 早期检测 NGAL 在血清、尿中的水平对 SRNS 有早期诊断价值, 有利于 PNS 患儿激素耐药的预测, 及时调整治疗方案, 提高临床治疗效果。

**参考文献**

- [1] Takakura M, Shimizu M, Inoue N, et al. Iodine-induced non-autoimmune hypothyroidism in a patient with steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(5): 1055-1056.
- [2] Kamei K, Ishikura K. Rituximab treatment for refractory steroid-resistant nephrotic syndrome[J]. *Pediatr Nephrol*, 2016, 31(2): 337-338.
- [3] Gargah T, Labassi A, Goucha-Louzir R, et al. Histopathological spectrum of childhood idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in Tunisia[J]. *Tunis Med*, 2011, 89(3): 258-261.
- [4] Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The Ngal reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time[J]. *Nat Med*, 2011, 17(2): 216-222.
- [5] 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 lipoca[J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): R151.
- [6] 韩婷婷, 张碧丽. 血清和尿转化生长因子 β1、白细胞介素-18、中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白水平对激素耐药型肾病综合征的预测作用[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2015, 30(5): 389-391.