

• 临床研究 •

尿液胱抑素 C 和 NGAL 联合检测在 IgA 肾病诊断中的应用*

张春雷, 曾学辉, 李忠新

(深圳市中医院检验科, 广东深圳 518083)

摘要:目的 探讨尿胱抑素 C(Cys C)和嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白(NGAL)联合检测在 IgA 肾病诊断中的应用。方法 选择 IgA 肾病患者 71 例, Lee 氏分级为 I 级 12 例、II 级 20 例、III 级 17 例、IV 级 13 例、V 级 9 例; 同时选取 65 例健康体检者为健康对照组。酶联免疫吸附试验(ELISA)测定尿 NGAL 水平, 免疫比浊法检测尿 Cys C 水平。结果 IgA 肾病早期患者尿 Cys C 及 NGAL 水平升高, 与健康对照组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$); 随着 IgA 肾病的进展, 尿 Cys C 及 NGAL 水平逐渐增高, 且各组间差异均有统计学意义($P < 0.05$); 尿 Cys C 水平与血液肌酐水平呈正相关($r = 0.782, P < 0.01$); 尿 NGAL 水平与血液肌酐水平呈正相关($r = 0.701, P < 0.01$)。结论 尿 Cys C 和 NGAL 水平不但可以早期诊断 IgA 肾病的发生, 还可以监测 IgA 肾病的进展。

关键词: IgA 肾病; 胱抑素 C; 嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.027

文献标识码: A

文章编号: 1673-4130(2016)06-0783-02

IgA 肾病是最为常见的一种原发性肾小球疾病, 典型 IgA 肾病患者临床表现为反复发作性肉眼血尿或镜下血尿, 可伴有不同程度蛋白尿, 部分患者可以出现严重高血压或者肾功能不全, 但大部分患者早期并没有表现出相应的临床症状, 造成了临床 IgA 肾病的漏诊, 其真实发病率可能更高^[1]。IgA 肾病患者预后差, 20%~40% 的患者在 10~20 年的时间内会进行性发展为终末期肾病, IgA 肾病患者病死率约是正常人群死亡率的 2 倍^[2-3], 早期准确的诊断对于临床治疗和患者预后具有重要意义。

为探讨 IgA 肾病的实验诊断手段, 本文通过对尿液中胱抑素 C(Cys C)和嗜中性粒细胞明胶酶相关脂质转运蛋白(NGAL)的检测, 对其在 IgA 肾病早期诊断中的应用价值进行探讨。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 6 月至 2013 年 11 月在本院诊治并经肾活体确诊的 71 例 IgA 肾病患者, 其中男 45 例, 女 26 例; 年龄 22~65 岁, 平均(46.2±12.5)岁; Lee 氏分级: I 级 12 例, II 级 20 例, III 级 17 例, IV 级 13 例, V 级 9 例。排除各种原发性及继发性肝病、病毒性肝病、急性肾衰竭和肾移植术后患者。同时选取 65 例健康人为健康对照组, 其中男 42 例, 女 23 例; 年龄 27~65 岁, 平均(41.4±9.5)岁。健康对照组与各组研究对象在性别、年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 试剂与仪器 检测 NGAL 的酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒购于美国 R&D 公司; 检测 Cys C 采用北京利德曼生化股份有限公司试剂; 血肌酐(SCr)、尿肌酐(Ucr)检测采用 Roche 原装试剂, 检测仪器为 Roche-cobas6000 全自动生化分析仪检测。

1.3 方法 留取清晨研究对象的新鲜尿液标本, 以 1 000×g 离心 15 min, 取上清液置于一 80 °C 冰箱保存集中检测。采用 ELISA 检测尿液 NGAL 的浓度, 实验步骤严格按试剂盒说明书进行操作; 尿液 Cys C 免疫比浊法检测; SCr、Ucr 采用酶法检测。尿 NGAL 和 Cys C 检测结果同步 Ucr 校正后表示。

1.4 统计学处理 用 SPSS19.0 软件包进行统计处理。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 *t* 检验或秩和检验; 相关性用

Spearman 相关分析; 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 尿 Cys C 和 NGAL 水平与 IgA 肾病进展关系 IgA 肾病 I 级患者尿液 Cys C 和 NGAL 水平出现升高, 且与健康对照组相比差异均有统计学意义($P < 0.05$); 随着 IgA 肾病病情的发展, Cys C 和 NGAL 逐步升高, 各组间相比差异均有统计学意义($P < 0.05$)。表明尿液 Cys C 和 NGAL 是肾脏早期损害的标志物, 并随着病情的进展而进行性的升高。结果见表 1。

表 1 尿 Cys C 和 NGAL 水平与 IgA 肾病进展关系($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NGAL/Ucr(ng/mg)	Cys C/Ucr(mg/g)
健康对照组	65	6.3±1.9	0.61±0.12
IgA 肾病 I 级	12	11.2±2.6 ^a	1.23±0.37 ^a
IgA 肾病 II 级	20	17.4±3.5 ^{ab}	2.24±0.4 ^{ab}
IgA 肾病 III 级	17	24.6±4.2 ^{abc}	2.76±0.68 ^{abc}
IgA 肾病 IV 级	13	28.8±4.6 ^{abcd}	4.02±0.94 ^{abcd}
IgA 肾病 V 级	9	33.6±5.1 ^{abcde}	6.22±1.36 ^{abcde}

^a: $P < 0.05$, 与健康对照组比较; ^b: $P < 0.05$, 与 IgA 肾病 I 级比较; ^c: $P < 0.05$, 与 IgA 肾病 II 级比较; ^d: $P < 0.05$, 与 IgA 肾病 III 级比较; ^e: $P < 0.05$, 与 IgA 肾病 IV 级比较。

2.2 尿 Cys C 和 NGAL 水平与 SCr 相关性分析 Spearman 相关性分析显示, 尿 Cys C 水平与 SCr 呈正相关($r = 0.782, P < 0.01$); 尿 NGAL 水平与 SCr 呈正相关($r = 0.701, P < 0.01$)。

3 讨论

IgA 肾病诊断的金标准是肾穿刺活检, 但肾活检为一项有创性检查, 重复肾活检患者较难接受, 不便于经常性检测, 其临床应用受到限制, 也是部分早期无典型临床症状患者漏诊的主要原因^[1], 影响了临床早期诊断和疗效监控。因此寻找能反映 IgA 肾病病变程度和预后的无创生物标志物具有重要意义。

Cys C 是一种小相对分子质量的胱氨酸蛋白酶抑制剂, 在所有有核细胞表达并持续性分泌, 不依赖任何外来因素如性别、年龄、饮食的影响。循环中的 Cys C 仅经肾小球滤过而被清除, 并在近曲小管重吸收, 但重吸收后被完全代谢分解, 无肾

* 基金项目: 广东省深圳市科技计划项目(201402076)。

小管分泌,是一种反映肾小球滤过率变化的内源性标志物^[4]。尿液中 Cys C 的浓度不仅与血清 Cys C 和 SCr 具有良好的相关性,而且测定尿液中 Cys C 方便、快捷、无创伤,适合反复取样检查。本研究结果显示,IgA 肾病各组尿液 Cys C 水平与健康对照组相比显著升高,并随着病程的进展而进行性升高。表明尿液 Cys C 水平对 IgA 肾病患者早期肾损害有重要的诊断价值,并且其水平与血液肌酐水平有着良好的相关性,同时检测可为临床肾功能的评估和治疗方案的确定提供更可靠的诊疗依据。

NGAL 又被称为脂质运载蛋白-2,为一种分泌性糖蛋白,NGAL 基因位于常染色体 9q34 上,全长 5 869 bp,NGAL 蛋白由一条多肽链构成,含有 178 个氨基酸残基,相对分子质量为 25×10^3 。有研究发现 NGAL 与肾脏关系密切,其主要表达于近端小管^[5]。在肾脏急、慢性病变过程中,NGAL 因肾小管上皮细胞受到损伤性刺激大量分泌,通过诱导肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡以保护肾组织免受炎性细胞的侵害,同时可诱导肾小管上皮细胞再生修复。多项研究表明 NGAL 可以作为急性肾损伤早期可靠的诊断指标^[6-8],其正常情况下肾脏组织很少表达,在肾脏急性缺血再灌注后,肾小管上皮细胞产生并分泌一系列与免疫反应相关的物质,其中 NGAL 浓度迅速升高,可能与肾小管间质中浸润的中性粒细胞发生凋亡有关^[9-10]。本研究结果显示:尿 NGAL 水平在 IgA 肾病 I 级开始升高,并随着 IgA 肾病的进展而逐步增加,组间差异有统计学意义($P < 0.05$),并且其水平与 SCr 水平有着良好的相关性,同时检测可为临床肾功能的评估和治疗方案的确定提供更可靠的诊疗依据。

综上所述,尿 Cys C 和 NGAL 作为新型肾脏疾病生物标志物,与肾小管损伤有密切联系,在 IgA 肾病的早期诊断、监测进展方面有良好的应用前景。

参考文献

[1] Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy[J]. N Engl J Med, 2013, • 临床研究 •

368(25):2402-2414.
 [2] Le W, Liang S, Hu Y, et al. Long-term renal survival and related risk factors in patients with IgA nephropathy: results from a cohort of 1155 cases in a Chinese adult population[J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(4): 1479-1485.
 [3] Knoop T, Vikse BE, Svarstad E, et al. Mortality in patients with IgA nephropathy[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 62(5): 883-890.
 [4] 张知, 舒峤, 廖跃华. 尿液胱抑素 C 与 B-N-乙酰氨基葡萄糖苷酶联合检测对肾小管损伤的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(22): 3053-3054.
 [5] 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(10): 2534-2543.
 [6] Parikh CR, Devarajan P, Zappitelli M, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after pediatric cardiac surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9): 1737-1747.
 [7] Soni S S, Pophale R, Ronco C. New biomarkers for acute renal injury[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49(8): 1257-1263.
 [8] Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(9): 1748-1757.
 [9] Clerico A, Galli C, Fortunato A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: areview of the laboratory characteristics and clinical evidences[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(9): 1505-1517.
 [10] Bagshaw SM, Bellomo R, Devarajan P, et al. Review article: acute kidney injury in critical illness[J]. Can J Anaesth, 2010, 57(11): 985-998.

(收稿日期: 2015-12-26)

HBV 感染者 HBV 血清标志物水平与 HBV DNA 及肝功能的相关性

李惠军, 吴 斌, 李彩东

(兰州市第二人民医院肝病研究所, 甘肃兰州 730046)

摘要:目的 探讨乙型肝炎病毒(HBV)感染者外周血 HBV 免疫学标志物(HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBcAb)定量水平与 HBV DNA 载量和肝功能水平的相关性。方法 收集 HBV 携带者 60 例(ASC 组)、慢性乙型肝炎患者 60 例(CHB 组)、肝硬化患者 60 例(LC 组)、肝癌患者 60 例(HCC 组),运用实时荧光定量 PCR 法检测 HBV DNA 载量,运用化学发光免疫分析法检测血清 HBsAg、HBeAg、HBeAb、HBcAb 定量水平,使用全自动生化分析仪分析肝功能水平,并作相关性分析。结果 HCC 组中 HBsAg 定量水平、HBV DNA 载量、丙氨酸氨基转移酶(ALT)和天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平表达最高,CHB 组 HBsAg 和 HBeAg 水平与 HBV DNA 载量呈正相关($r = 0.342, P = 0.000; r = 0.436, P = 0.000$),HBeAb 定量与 HBV DNA 载量呈负相关($r = -0.227, P = 0.001$),ALT 水平与 HBeAg 定量呈正相关($r = 0.200, P = 0.000$),ALT 水平与 HBeAb 定量呈负相关($r = -0.156, P = 0.001$)。结论 HBV 血清标志物定量水平与 HBV DNA 和 ATL 有一定的相关性,三者结合可作为病情监测的重要指标。

关键词:乙型肝炎病毒; 血清标志物; HBV DNA; 丙氨酸氨基转移酶; 天门冬氨酸氨基转移酶

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2016.06.028

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2016)06-0784-03

乙型肝炎病毒(HBV)感染具有较高发病率和病死率^[1]。目前,血清 HBV DNA 和 HBV 表面抗原(HBsAg)的转归状态