

病理特征,对治疗方案的选择及预后判断均有重要意义。

综上所述,HE4、CA125 联合检测在卵巢癌早期诊断、病理属性判断等方面均有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 蔡晶,王泽华. 肿瘤标志物预测卵巢癌预后的价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(3):226-229.
- [2] 高永良. 肿瘤标志物在卵巢癌诊治中的应用[J]. 国际妇产科学杂志,2010,37(5):299-301.
- [3] 陈玉梅,王丽,钟丽红,等. 肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的应用进展[J]. 当代医学,2012,18(20):12-13.
- [4] 杨永彬,徐伟,陈建利,等. 卵巢癌肿瘤标志物研究进展[J]. 国外医学:妇产科学分册,2004,4(8):229-232.
- [5] 马二玲,刘越飞,刘晓旭,等. HE4 作为卵巢癌肿瘤标志物

的研究进展[J]. 河北医药,2012,1(5):112-115.

- [6] 侯松林,向斌. 4 种肿瘤标志物的检测对卵巢癌的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2012,4(4):418-419.
- [7] 栾晓蕊,李卫平,狄文. 卵巢癌早期诊断的血清肿瘤标志物研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2009,36(6):458-461.
- [8] 张丽萍,刘学公,曹玉萍,等. 肿瘤标志物联合检测在卵巢癌诊断中的意义[J]. 安徽医学,2011,32(4):437-438.
- [9] 侯娟娟,虎淑妍,刘婷婷,等. 血清肿瘤标志物在卵巢癌早期诊断中的临床价值[J]. 中国免疫学杂志,2014,38(8):1101-1104.
- [10] 涂彬彬,吴令英,李宁. 血清肿瘤标志物诊断早期卵巢癌的相关研究进展[J]. 癌症进展,2014,12(4):346-350.

(收稿日期:2016-12-28 修回日期:2017-02-21)

慢性肾脏病合并急性肾小管间质损伤患者血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平变化及临床意义

石 健

(山东省枣庄矿业集团中心医院输血科 277100)

摘要:目的 探讨慢性肾脏病(CKD)继发急性肾小管间质损伤(ATIL)患者血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)和尿肾损伤分子-1(KIM-1)水平的变化及临床意义。方法 随机选择 CKD 患者 167 例,根据是否继发 ATIL 分为 CKD 继发 ATIL 组(106 例)和 CKD 未继发 ATIL 组(61 例),根据肾小管间质损伤程度将 CKD 继发 ATIL 患者分为轻度组(35 例)、中度组(49 例)和重度组(22 例)。以 40 例体检健康者作为对照组。收集研究对象临床资料,采用酶联免疫吸附法检测血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平。结果 CKD 继发 ATIL 组血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平高于 CKD 未继发 ATIL 组和对照组,CKD 未继发 ATIL 组高于对照组($P < 0.05$)。CKD 继发 ATIL 患者中,重度组血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平高于中度组和轻度组,且中度组高于轻度组($P < 0.05$)。CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL 水平与血清胱抑素 C、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白和尿 N-乙酰 β -D 氨基葡萄糖苷酶呈正相关,相关系数分别为 0.382、0.415、0.331($P < 0.05$);尿 KIM-1 水平与上述 3 个指标亦呈正相关,相关系数分别为 0.295、0.307、0.452($P < 0.05$)。血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平与 CKD 继发 ATIL 患者病情严重程度呈正相关,相关系数分别为 0.611、0.577($P < 0.05$)。血清 NGAL 预测 CKD 继发 ATIL 的受试者工作特征曲线(ROC 曲线)下面积为 0.852,临界值为 98.15 ng/mL 时,灵敏度为 72.6%,特异度为 80.3%;尿 KIM-1 预测 CKD 继发 ATIL 的 ROC 曲线下面积为 0.749,临界值为 0.83 ng/mL 时,灵敏度为 70.1%,特异度为 78.2%;二者联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.877,灵敏度为 91.5%,特异度为 70.5%。结论 CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平均升高,且与患者病情严重程度有关,可作为 CKD 继发 ATIL 的预测指标。

关键词:慢性肾脏病; 急性肾小管间质损伤; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾损伤分子-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.11.050

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)11-1565-03

慢性肾脏病(CKD)患者已存在一定程度的肾损伤,在多种因素诱导下容易发生急性肾损伤,尤其是急性肾小管间质损伤(ATIL),损伤肾小管及间质组织,甚至威胁患者生命^[1]。因此,CKD 继发 ATIL 的早期诊治对改善患者预后具有重要意义。临床常用肾功能检测指标,如尿量、尿素氮、血肌酐等,无法反映 CKD 继发 ATIL 早期病变^[2]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是脂质运载蛋白家族之一,具有相对分子量小、性质稳定等特点,具有抗菌及调控氧化应激反应等作用^[3]。正常肾脏组织低表达 NGAL,肾毒性物质或肾损伤则可导致 NGAL 表达及外周血水平升高,且变化时间早于肌酐、 $\beta 2$ 微球蛋白等其他指标^[4]。肾损伤分子-1(KIM-1)是一种 I 型跨膜蛋白,在肾脏病变组织中的表达水平较高,是诊断肾损伤的参考指标之一^[5]。本研究分析了 CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平变化特征,探讨了二者在疾病早期诊断和病情判断中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 2 月至 2016 年 3 月于本院肾内科行

肾穿刺术的 CKD 患者 167 例,男 103 例、女 64 例,平均年龄(35.7 \pm 8.2)岁;慢性肾小球肾炎 43 例,IgA 肾病 16 例,肾盂肾炎 13 例,间质性肾炎 30 例,隐匿性肾炎 7 例,紫癜性肾炎 5 例,原发性肾病综合征 28 例,狼疮性肾炎 14 例,糖尿病肾病 11 例。所有患者血压控制良好,排除冠心病、严重心功能不全、肝脏疾病、全身水肿、慢性肾炎急性发作、恶性肿瘤、其他原因所致急性肾损伤。同期于本院体检健康者 40 例纳入对照组,男 24 例、女 16 例,平均年龄(34.2 \pm 7.9)岁。本研究经医院伦理委员会审核批准,所有研究对象均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 收集临床资料 收集研究对象性别、年龄等一般情况,以及实验室指标检测结果,包括血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)、血清总蛋白(TP)、清蛋白(Alb)、胱抑素 C(CysC)、尿 $\alpha 1$ -微球蛋白($\alpha 1$ -MG)、尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿 N-乙酰 β -D 氨基葡萄糖苷酶(NAG)等。

1.2.2 血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平检测 采集研究对象晨起空腹静脉血 6 mL,室温静置 60 min,2 500 r/min 离心 15

min, 分离血清标本, 采用上海拜力生物科技公司酶联免疫吸附法试剂盒检测血清 NGAL 水平。采集研究对象随机尿标本 10 mL, 2 h 内采用上海信裕生物科技有限公司酶联免疫吸附法试剂盒检测尿 KIM-1 水平。所有操作均按试剂盒说明进行。

1.2.3 肾组织活检 对所有患者进行肾组织穿刺, 常规方法制备组织标本, 进行苏木精-伊红、六胺银和马松染色, 显微镜下观察。根据 Banff 病理学分类标准对肾小管间质进行半定量评分^[6]: 肾小管间质无病变计为 0 分, 0%~5% 的组织发生病变计为 1 分, 6%~25% 的组织发生病变计为 2 分, 25%~50% 的组织发生病变计为 3 分, 超过 50% 的组织发生病变计为 4 分。根据是否继发 ATIL 将 CKD 患者分为 CKD 继发 ATIL 组和 CKD 未继发 ATIL 组, 根据评分标准将 CKD 继发 ATIL 患者分为轻度组、中度组和重度组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据处理和统计

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, 组间两两比较采用 LSD-*t* 检验。计数资料以百分率表示, 组间比较采用卡方检验。计量资料相关性分析采用 Pearson 相关分析, 等级资料相关性分析采用 Spearman 相关分析。采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 分析血清 NGAL 和尿 KIM-1 对 CKD 继发 ATIL 的预测价值。P<0.05 为比较差异或分析参数有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料组间比较 CKD 继发 ATIL 组、CKD 未继发 ATIL 组年龄、性别、TP、Alb 与对照组比较差异无统计学意义 (P>0.05); CKD 继发 ATIL 组 BUN、Scr、CysC、 α 1-MG、RBP 和 NAG 水平高于 CKD 未继发 ATIL 组和对照组, CKD 未继发 ATIL 组 α 1-MG、RBP 和 NAG 水平高于对照组 (P<0.05), 见表 1。

表 1 临床资料组间比较 ($\bar{x} \pm s$ 或 n/n)

组别	n	年龄(岁)	性别(男/女)	TP(g/L)	Alb(g/L)	BUN(mmol/L)
CKD 继发 ATIL 组	106	36.1±8.3	69/37	55.43±8.52	36.24±9.12	12.33±5.94*#
CKD 未继发 ATIL 组	61	35.2±7.7	35/26	51.31±7.72	31.84±7.23	4.35±1.64
对照组	40	34.2±7.9	24/16	63.54±11.42	42.11±10.53	3.91±1.34

续表 1 临床资料组间比较 ($\bar{x} \pm s$ 或 n/n)

组别	n	Scr(μ mol/L)	CysC(mg/L)	α 1-MG(mg/L)	RBP(μ g/L)	NAG(U/L)
CKD 继发 ATIL 组	106	138.21±16.73*#	19.84±4.23*#	98.27±28.65*#	1.61±0.78*#	73.81±38.64*#
CKD 未继发 ATIL 组	61	74.62±12.64	1.41±0.63	10.34±5.97*	1.11±0.62*	35.95±24.37*
对照组	40	72.83±9.91	1.24±0.32	5.83±2.71	0.79±0.31	12.86±7.53

注: 与对照组比较, * P<0.05; 与 CKD 未继发 ATIL 组比较, # P<0.05。

2.2 血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平组间比较 CKD 继发 ATIL 组血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平高于 CKD 未继发 ATIL 组和对照组, 且 CKD 未继发 ATIL 组高于对照组 (P<0.05); CKD 继发 ATIL 患者中, 重度组血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平高于中度组和轻度组, 且中度组高于轻度组 (P<0.05), 见表 2。

表 2 血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平组间比较 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)

组别	n	血清 NGAL	尿 KIM-1
对照组	40	53.82±17.63	0.19±0.08
CKD 未继发 ATIL 组	61	86.31±22.84*	0.77±0.41*
CKD 继发 ATIL 组	106	123.90±35.42*#	1.31±0.52*#
轻度组	35	97.25±18.52	0.89±0.32
中度组	49	127.41±26.23 Δ	1.35±0.52 Δ
重度组	22	158.92±30.64 Δ ∇	1.71±0.49 Δ ∇

注: 与对照组比较, * P<0.05; 与 CKD 未继发 ATIL 组比较, # P<0.05; 与轻度组比较, Δ P<0.05; 与中度组比较, ∇ P<0.05。

2.3 血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平与其他指标相关性 Pearson 相关分析结果显示, CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL 水平与 CysC、 α 1-MG 和 NAG 呈正相关, 相关系数分别为 0.382、0.415、0.331 (P<0.05), 尿 KIM-1 水平与上述 3 个指标亦呈正相关, 相关系数分别为 0.295、0.307、0.452 (P<0.05)。Spearman 相关分析结果显示, CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL、尿 KIM-1 水平均与病情严重程度呈正相关, 相关系数分别为 0.611、0.577 (P<0.05)。

2.4 血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平对 CKD 继发 ATIL 的预测价值 ROC 曲线分析结果显示, 血清 NGAL 水平预测 CKD 继发 ATIL 的 ROC 曲线下面积为 0.852, 95% 置信区间 (95% CI) 为 0.795~0.908, 以 98.15 ng/mL 为临界值时, 预测灵敏度为 72.6%, 特异度为 80.3%; 尿 KIM-1 水平预测 CKD 继发 ATIL 的 ROC 曲线下面积为 0.749, 95% CI 为 0.673~0.824, 以 0.83 ng/mL 为临界值时, 预测灵敏度为 70.1%, 特异度为 78.2%; 二者联合检测时, ROC 曲线下面积为 0.877, 95% CI 为 0.822~0.931, 灵敏度为 91.5%, 特异度为 70.5%, 见图 1。

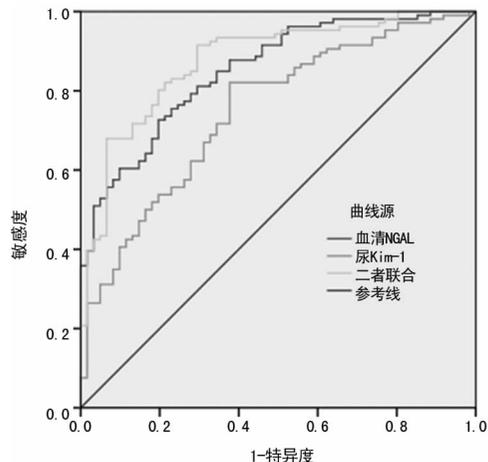


图 1 血清 NGAL 和尿 KIM-1 预测 CKD 继发 ATIL 的 ROC 曲线

3 讨论

CKD 是肾脏常见病, 不同种类 CKD 具有不同的肾组织病

理改变与临床表现。CKD 患者对外界损伤因素较为敏感,易继发 ATIL 而加重病情,甚至危及生命。目前,CKD 继发 ATIL 诊断及病情评断主要依靠肾穿刺活检,但肾穿刺具有创伤性,对操作技术要求高,禁忌证较多,限制了其临床应用^[7]。尿量、BUN、Scr 等常规指标无法反映 CKD 继发 ATIL 的早期病变^[2]。因此,寻找可早期反映肾小管间质损伤病变的敏感的客观指标具有重要意义。

NGAL 是可运输疏水性小分子的脂质运载蛋白家族成员之一,肾损伤可使肾小管分支粗段大量分泌 NGAL,并释放进入血液、尿液和皮质小管内^[8]。KIM-1 则属于免疫调节蛋白,在急性肾小管坏死的近端肾小管上皮细胞和缺血后再生肾脏组织中呈高水平表达,急性肾损伤早期即可在尿液中检出^[9]。本研究显示,CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平均高于 CKD 未继发 ATIL 患者和健康者,CKD 未继发 ATIL 患者高于健康者;在 CKD 继发 ATIL 患者中,重度患者血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平高于中度和轻度患者,中度患者高于轻度患者;CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平均与病情严重程度呈正相关。血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平升高不仅与 CKD 患者继发 ATIL 有关,且与 ATIL 病情严重程度相关,提示血清 NGAL 和尿 KIM-1 可作为评估 CKD 继发 ATIL 患者病情严重程度的参考指标。本研究中,CKD 继发 ATIL 患者 BUN、Scr、CysC、 α 1-MG、RBP 和 NAG 水平高于 CKD 未继发 ATIL 患者和健康者,CKD 未继发 ATIL 患者 α 1-MG、RBP 和 NAG 水平高于健康者;CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平与 CysC、 α 1-MG 和 NAG 呈正相关,说明血清 NGAL 和尿 KIM-1 在一定程度上可反映 CKD 患者肾功能水平,与 Fufaa 等^[10]研究结论一致。

NGAL 和 KIM-1 作为肾小管上皮细胞在缺血缺氧、代谢异常等情况下释放或脱落的物质,在肾小管损伤早期即可出现异常^[11]。CysC、 α 1-MG、RBP 和 NAG 作为传统的反映肾小管功能的指标,仅在肾小管损伤、吸收功能降低之后才出现升高,且晚于形态学改变^[12]。血清 NGAL 预测 CKD 继发 ATIL 的 ROC 曲线下面积为 0.852,临界值为 98.15 ng/mL 时,灵敏度为 72.6%,特异度为 80.3%;尿 KIM-1 预测 CKD 继发 ATIL 的 ROC 曲线下面积为 0.749,临界值为 0.83 ng/mL 时,灵敏度为 70.1%,特异度为 78.2%;二者联合检测的 ROC 曲线下面积为 0.877,灵敏度为 91.5%,特异度为 70.5%,说明血清 NGAL 和尿 KIM-1 是预测 CKD 继发 ATIL 的敏感指标,二者联合检测的预测灵敏度更高。

综上所述,CKD 继发 ATIL 患者血清 NGAL 和尿 KIM-1 水平均升高,且与患者病情严重程度有关,可作为 CKD 继发 ATIL 的预测指标。

参考文献

[1] Abdallah E, Al-Helal B, Asad R, et al. Analysis of histopathological pattern of kidney biopsy specimens in Ku-

wait; a single-center, five-year prospective study[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2015, 26(6): 1223-1231.

- [2] 刘亚红,苑丽华.尿沉渣联合尿 KIM-1,NGAL 在诊断原发性肾脏病合并急性肾小管间质病变中的意义[J].国际泌尿系统杂志,2015,35(2):176-179.
- [3] Ramirez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro LE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: a review[J]. Transplant Rev (Orlando), 2015, 29(3): 139-144.
- [4] Jiang LA, Cui H. Could blood neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin(NGAL) be a diagnostic marker for acute kidney injury in neonates? a systemic review and Meta-analysis[J]. Clin Lab, 2015, 61(12): 1815-1820.
- [5] 李宁,柴成国,吴凤春,等.肾损伤分子 1 在常见肾脏病中的诊断价值[J].中国老年学杂志,2016,36(4): 1683-1684.
- [6] Solez K, Colvin RB, Racusen LC, et al. Banff 07 classification of renal allograft pathology: Updates and future directions[J]. Am J Transplant, 2008, 8(4): 753-760.
- [7] Tomaszewski JJ, Uzzo RG, Smaldone MC. Heterogeneity and renal mass biopsy: a review of its role and reliability [J]. Cancer Biol Med, 2014, 11(3): 162-172.
- [8] Clerico A, Galli C, Fortunato A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as biomarker of acute kidney injury: a review of the laboratory characteristics and clinical evidences[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(9): 1505-1517.
- [9] Rouse R, Min M, Francke S, et al. Impact of pathologists and evaluation methods on performance assessment of the kidney injury biomarker, Kim-1[J]. Toxicol Pathol, 2015, 43(5): 662-674.
- [10] Fufaa GD, Weil EJ, Nelson RG, et al. Association of urinary KIM-1, L-FABP, NAG and NGAL with incident end-stage renal disease and mortality in American Indians with type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia, 2015, 58(1): 188-198.
- [11] Van De Vrie M, Deegens JK, Van Der Vlag JA. Effect of long-term storage of urine samples on measurement of kidney injury molecule 1 (KIM-1) and neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin (NGAL)[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(4): 573-576.
- [12] 杨婷婷,韩梅,苏白海.急性肾损伤患者停止肾脏替代治疗的参考指标:传统与新兴[J].中华危重病急救医学, 2016, 28(3): 281-284.

(收稿日期:2017-01-21 修回日期:2017-03-28)