

青年无症状高尿酸血症患者血清 NGAL 水平与肾功能损害的关系*

杨渝伟, 陈小红, 胡冬, 彭玲, 刘运双, 俸家富[△]

(绵阳市中心医院检验科, 四川绵阳 621000)

摘要:目的 探讨青年无症状高尿酸血症(HUA)患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)血清水平与其肾功能损害的关系。方法 连续性纳入 2017 年 3—12 月青年无症状 HUA 患者 261 例(病例组), 同期随机选取青年健康对照 86 例(对照组), 采用多元线性回归分析血清 NGAL 水平与相关生化指标[即血清尿酸(UA)、血清尿素(Urea)、肌酐(Cr)、胱抑素 C(CysC)、肾小球滤过率(eGFR)和尿微量清蛋白与肌酐比值(ACR)]水平的关系程度, 多项 logistic 回归分析 NGAL 异常率与肾功能分期(G1、G2 和 G3a 期)和清蛋白尿分组(I、II 和 III 组)的关系。结果 病例组血清 NGAL 水平(151.0 μg/L)高于对照组(100.8 μg/L), 差异有统计学意义($Z=9.476, P<0.05$); 病例组肾功能减退($eGFR<60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$)和清蛋白尿($ACR \geq 30 \text{ mg/gCr}$)的发生率(6.1%和 7.7%), 与对照组相比, 差异有统计学意义($\chi^2=4.221$ 和 $5.653, P<0.05$)。6 个相关生化指标中, 仅 ACR、UA 和 eGFR 与 NGAL 关系密切($r=0.214, 0.179$ 和 $-0.110, P<0.05$), 但相互之间关系密切程度的差异均无统计学意义($Z=0.478 \sim 1.402, P>0.05$)。经多项 logistic 回归分析, NGAL 异常是患者肾功能减退和清蛋白尿的危险因素[优势比(OR)=3.618、4.319, 校正 $OR=2.657, 5.814$]。结论 无症状 HUA 患者存在一定程度的肾损伤, 且与 UA 水平关系密切。血清 NGAL 水平异常, 可以作为患者肾功能损害的预测因子, 控制 NGAL 升高有利于防止疾病向 CKD 进展。

关键词: 无症状高尿酸血症; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾功能减退; 清蛋白尿

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2018.14.004

中图法分类号: R446.11

文章编号: 1673-4130(2018)14-1675-05

文献标识码: A

Relationship of serum ngal levels with kidney impairment in young patients with asymptomatic hyperuricemia*

YANG Yuwei, CHEN Xiaohong, HU Dong, PENG Ling, LIU Yunshuang, FENG Jiafu[△]

(Department of Clinical Laboratory, Mianyang Central Hospital, Mianyang Sichuan 621000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum neutrophil gelatinase associated lipocalin (NGAL) levels with kidney impairment in young patients with asymptomatic hyperuricemia (HUA). **Methods** 261 young patients with asymptomatic HUA from March to December in 2017 were continuously included as the case group, and 86 young health controls in the same period were randomly selected as the control group. The degree of relationship between serum NGAL levels and related biochemical indexes, including serum uric acid (UA), serum urea (Urea), creatinine (Cr), Cystatin C (CysC), glomerular filtration rate (eGFR) and urinary microalbumin creatinine ratio (ACR) levels, were analyzed by multivariate liner regression, and the relationship between NGAL abnormal rate and kidney function stages (G1, G2 and G3a stage) and albuminuria groups (I, II and III group) were analyzed by multivariate logistic regression. **Results** The serum NGAL levels in the patient group (151.0 μg/L) were higher than in the control group (100.8 μg/L), their difference was statistically significant ($Z=9.476, P<0.05$). The incidences of kidney dysfunction ($eGFR<60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$) and albuminuria ($ACR \geq 30 \text{ mg/gCr}$) in the patient group (6.1% and 7.7%), had a statistically significant difference compared with the control group ($\chi^2=4.221$ and $5.653, P<0.05$). Of these 6 related biochemical indexes, only ACR, UA and eGFR were closely related to NGAL ($r=0.214, 0.179$ and $-0.110, P<0.05$), but in the degree of close relationship, the difference had no statistical significance between each other ($Z=0.478 \sim 1.402, P>0.05$). After multivariate logistic regression analysis, abnormal NGAL showed to be the risk factor of kidney dysfunction and albuminuria ($OR=3.618$ and 4.319 , adjusted

* 基金项目: 国家重点基础研究发展(973)计划子课题(2015CB755400); 2015 年四川省科技支撑项目(2015SZ0117)。

作者简介: 杨渝伟, 男, 副主任技师, 主要从事临床检验诊断工作。 [△] 通信作者, E-mail: jiafufeng@aliyun.com。

本文引用格式: 杨渝伟, 陈小红, 胡冬, 等. 青年无症状高尿酸血症患者血清 NGAL 水平与肾功能损害的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(14): 1675-1678.

OR=2.657 and 5.814). **Conclusion** In asymptomatic HUA patients, there is a certain degree of kidney injury, which is closely related to the UA level. Abnormal serum NGAL level can be served as predictors of kidney dysfunction and albuminuria in patients, and controlling NGAL elevation is beneficial to prevent disease progression to CKD.

Key words: asymptomatic hyperuricemia; neutrophil gelatinase associated lipocalin; kidney dysfunction; albuminuria

高尿酸血症(HUA)是指嘌呤代谢紊乱或排泄障碍,导致血液中尿酸(UA)浓度增高。由于雌激素的影响,国际上将 HUA 的判断标准定为女性 >6.0 mg/dL(即 $357.0 \mu\text{mol/L}$),男性 >7.0 mg/dL(即 $416.5 \mu\text{mol/L}$)^[1]。自 20 世纪 80 年代开始,随着人民生活水平提高,HUA 发病率逐渐增高,并出现年轻化趋势^[2]。青年患者大多数无临床症状,因此未引起医生和患者的重视。有研究表明,HUA 是慢性肾脏疾病(CKD)的独立危险因素^[3],但其致病机制尚存争议^[4-5]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是 2013 年急性透析质量控制倡议组织(ADQI)第十届国际共识会议首要推荐的急性肾损伤(AKI)标志物,并逐渐作为新兴的早期肾损伤标志物而广为认知。然而迄今为止,其与无症状 HUA 患者的关系罕有报道。因此,本文旨在探讨血清 NGAL 与无症状 HUA 患者肾功能损害的关系,为临床防治患者向 CKD 进展提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 连续性纳入绵阳市中心医院 2017 年 3—12 月青年无症状高尿酸血症患者 261 例作为病例组,其中男 179 例,女 82 例;选取同期正常尿酸的健康体检者 86 例作为对照组,其中男 54 例,女 32 例。入选标准:年龄 18~45 岁;患者 UA 水平超过 $357.0 \mu\text{mol/L}$ (女性)或 $416.5 \mu\text{mol/L}$ (男性),且从未发生过尿酸性肾结石、痛风结节和急性痛风性关节炎等临床症状。排除标准:合并感染、糖尿病、高血压、肝胆疾病、心脑血管疾病、血液系统疾病、自身免疫疾病、原发性及其他继发性肾炎患者,并且标本采集前 1 周内服用抗菌药物及非甾体抗炎药等任何肾毒性药物史。

1.2 仪器与试剂 血清尿素(Urea)采用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法、肌酐(Cr)采用肌酐酸-HMMPs[即 N-(3-磺丙基)-3-甲氧基-5-甲基苯胺]法、胱抑素 C(CysC)、NGAL 采用透射比浊法和 UA 采用尿酸酶法,试剂盒均购自四川迈克生物科技股份有限公司;尿液清蛋白(Alb)采用免疫比浊法和 Cr 采用肌氨酸氧化酶法,试剂盒购自重庆博士泰生物技术有限公司。主要仪器包括 LST008 型全自动生化分析仪(Hitachi,日本)和 A25 型全自动特种蛋白分析仪(BioSystems,西班牙)。

1.3 样本采集与检测 所有受试者于清晨空腹,用

BD Vacutainer® SST II Advance 管抽取静脉血至刻度,静置约 30 min,以 $3\ 000$ r/min 离心 15 min,分离血清,2 h 内测定其血清 UA、NGAL、Cr、Urea 和 CysC 水平。采血后嘱受试者用一次性尿杯采集尿液样本,收样后立即分装到离心管中, $3\ 000$ r/min 离心 10 min,吸取上清液,2 h 内完成尿中 Alb 和 Cr 水平测定,并计算尿微量清蛋白肌酐比值(ACR),以 mg/gCr 为单位。

1.4 肾功能减退和清蛋白尿判断标准 采用基于中国人群开发的方程计算估算肾小球滤过率(eGFR)^[6]: $e\text{GFR}=78.64 \times \text{CysC}^{-0.964}$ 。根据美国改善全球肾脏病预后组织(KDIGO) 2012 版 CKD 指南^[7],所有受试者按 GFR 分期标准分为 4 组:G1 期($e\text{GFR} \geq 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,即肾功能表现正常),G2 期($60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq e\text{GFR} < 90 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,即肾功能降低),G3 期($45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2} \leq e\text{GFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,即肾功能减退)和未发现有 $e\text{GFR} < 45 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 者;所有受试者按指南推荐的 ACR 分类标准和青年人群参考值^[7]分为 4 组:Ⅰ组($\text{ACR} < 10 \text{ mg/gCr}$,即正常清蛋白尿),Ⅱ组($10 \text{ mg/gCr} \leq \text{ACR} < 30 \text{ mg/gCr}$,轻微清蛋白尿),Ⅲ组($30 \text{ mg/gCr} \leq \text{ACR} < 100 \text{ mg/gCr}$,清蛋白尿),未发现有 $\text{ACR} \geq 100 \text{ mg/gCr}$ 者。肾功能减退定义为 $e\text{GFR} < 60 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$,清蛋白尿定义为 $\text{ACR} \geq 30 \text{ mg/gCr}$ 。

1.5 统计学处理 采用 SPSS19.0 和 MedCalc11.5 统计软件进行数据处理。正态分布计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布采用 $M(\text{min}, \text{max})$ 表示,两组间差异分别采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验。计数资料采用 $n(\%)$ 或 $n/N(\%)$ 表示,两组间差异采用连续校正卡方检验。血清 NGAL 水平与 UA 和其他肾脏标志物的关系,采用多元线性回归分析,用偏相关系数来表示。NGAL 异常率与 GFR 分期或 ACR 分组的关系,采用多项 logistic 回归分析,以优势比(OR)代表其风险程度。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者数据特征 经检验,本组受试者年龄、Urea、Cr、UA 和 eGFR 均呈正态分布($z = 0.886 \sim 1.344, P > 0.05$),而 CysC、NGAL 和 ACR

均呈非正态分布($z=2.214\sim 4.880, P<0.01$)。病例组与对照组性别和年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)；病例组血清 UA、NGAL、Urea、Cr、CysC 和尿液 ACR 水平高于对照组，而 eGFR 水平显著低于对

照组，差异有统计学意义($P<0.05$)；病例组肾功能减退和清蛋白尿的发生率分别为 6.1%和 7.7%，与对照组相比，差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组受试者数据特征

观察指标	对照组($n=86$)	病例组($n=261$)	$\chi^2/t/z$	P
男/女(n/n)	54/32	179/82	0.739	0.390
年龄(岁)	33.1 \pm 7.3	32.2 \pm 8.4	1.853	0.065
UA($\mu\text{mol/L}$)	301.8 \pm 59.8	468.2 \pm 83.4	-20.144	<0.001
Urea(mmol/L)	4.87 \pm 1.04	5.16 \pm 1.35	-2.112	0.036
Cr($\mu\text{mol/L}$)	61.7 \pm 13.1	72.3 \pm 16.0	-5.596	<0.001
CysC(mg/L)	0.71(0.52,1.07)	0.82(0.51,1.61)	6.534	<0.001
eGFR($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	111.4 \pm 17.3	95.5 \pm 18.5	7.044	<0.001
NGAL($\mu\text{g/L}$)	100.8(50.6,165.4)	151.0(52.3,668.3)	9.476	<0.001
ACR(mg/gCr)	4.77(0.02,14.45)	5.11(0.07,94.36)	2.450	0.014
肾功能减退[$n(\%)$]	0(0.0)	16(6.1)	4.221	0.040
清蛋白尿[$n(\%)$]	0(0.0)	20(7.7)	5.653	0.017

2.2 血清 NGAL 水平与其他相关生化指标水平的关系 经多元线性回归分析,结果显示,与 NGAL 水平关系密切程度由强到弱的依次为 ACR、UA 和 eGFR,而 Urea、Cr 和 CysC 则与 NGAL 水平则关系不密切($P>0.05$)。ACR、UA 和 eGFR 与 NGAL 相互之间 r_p 的差异均无统计学意义 (ACR vs. UA: $z=0.478, P=0.633$; ACR vs. eGFR: $z=1.402, P=0.161$; eGFR vs. UA: $z=0.925, P=0.355$)。见表 2。

2.3 患者 GFR 分期与 NGAL 的关系 以超过参考值上限为异常,病例组 G1、G2 和 G3 期患者中,血清 NGAL 异常率分别为 43.7%、62.8%和 62.5%，而对照组 G1 和 G2 期受试者,血清 NGAL 异常率分别为 4.1%和 16.7%，无肾功能降低至 G3 期者。NGAL 异常是患者肾功能减退的危险因素 [$OR=3.618(1.269,10.319)$]。调整性别、年龄及其他观察指标后,与 G1 期相比较,G2 期和 G3 期的 OR 值分别为 2.027和 2.657。见表 3。

2.4 患者 ACR 分组与 NGAL 的关系 以超过参考值上限为异常,病例组 I、II 和 III 组患者中,血清

NGAL 异常率分别为 46.0%、63.4%和 70.0%，而对照组 I 和 II 组受试者,血清 NGAL 异常率分别为 2.9%和 16.7%，无发生清蛋白尿者纳入 III 组者。NGAL 异常是患者清蛋白尿的危险因素 [$OR=4.319(1.607,11.609)$]。调整性别、年龄及其他观察指标后,与 I 组相比较,II 组和 III 组的 OR 值分别为 2.606 和 5.814。见表 4。

表 2 血清 NGAL 水平与其他相关生化指标水平的多元回归分析($n=347$)

	回归系数	标准误	偏相关系数(r_p)	t	P
Urea(mmol/L)	2.808	2.823	0.054	0.995	0.321
Cr($\mu\text{mol/L}$)	-0.406	0.309	-0.071	-1.316	0.189
CysC(mg/L)	-45.015	57.151	-0.043	-0.788	0.431
eGFR($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot 1.73\text{m}^{-2}$)	-1.191	0.584	-0.110	-2.039	0.042
UA($\mu\text{mol/L}$)	0.138	0.041	0.179	3.362	0.001
ACR(mg/gCr)	1.087	0.269	0.214	4.042	<0.001

表 3 受试者血清 NGAL 异常与 GFR 分期的 logistic 分析

GFR 分期	NGAL 异常[$n/N(\%)$]*		校正前			校正后#		
	病例组	对照组	OR(95%CI)	Wald	P	OR(95%CI)	Wald	P
G1 期	73/167(43.7)	3/74(4.1)	—	—	—	—	—	—
G2 期	49/78(62.8)	2/12(16.7)	2.839(1.726,4.670)	16.890	<0.001	2.027(1.161,3.539)	6.180	0.013
G3 期	10/16(62.5)	—	3.618(1.269,10.319)	5.785	0.016	2.657(1.011,8.427)	3.947	0.047

注: * n 、 N 和 % 分别表示 NGAL 异常例数、该期总例数和 NGAL 异常率; # 校正性别、年龄及除 eGFR 外的其他观察指标; — 表示无数据

表 4 受试者血清 NGAL 异常与 ACR 分组的 logistic 分析

ACR 分组	NGAL 异常[n/N(%)]*		校正前			校正后#		
	病例组	对照组	OR(95%CI)	Wald	P	OR(95%CI)	Wald	P
I组	92/200(46.0)	2/68(2.9)	—	—	—	—	—	—
II组	26/41(63.4)	3/18(16.7)	1.789(1.013,3.160)	4.021	0.045	2.606(1.329,5.110)	7.771	0.005
III组	14/20(70.0)	—	4.319(1.607,11.609)	8.411	0.004	5.814(1.852,18.252)	9.096	0.003

注：* n、N 和 % 分别表示 NGAL 异常例数、该组总例数和 NGAL 异常率；# 校正性别、年龄及除 ACR 外的其他观察指标；— 表示无数据

3 讨 论

HUA 由于常与代谢性疾病(主要是糖尿病、代谢综合征和高脂血症等)、心血管疾病、脑卒中和 CKD 等伴随发生,因此长期以来,仅被认为是嘌呤代谢异常的标志。近 20 年来,经国内外 10 多个前瞻性大规模临床研究证实,HUA 还是上述疾病的独立危险因素。最近一项涉及 16 186 例 HUA 患者的大样本队列研究结果表明,经治疗后 UA 达到目标水平的患者,其肾功能下降的发生率减少 37%,提示 HUA 是肾功能下降的独立危险因素^[8]。但是目前关于 HUA 如何导致 CKD 的机制尚存争议,主要认为有 2 种机制:UA 结晶依赖性途径^[9]和 NADPH 氧化酶途径^[10]。HUA 与 CKD 存在相关性,HUA 不仅是肾病的病因,同时也是肾病的并发症^[11]。

本试验以青年无症状 HUA 为研究对象,并尽可能排除所有 HUA 相关的合并疾病。试验结果表明,无症状 HUA 患者血清 NGAL 水平高于健康人群,差异有统计学意义($P < 0.05$),并与 ACR、UA 和 eGFR 关系密切,而此三者与 NGAL 关系密切程度的差异无统计学意义($P > 0.05$)。有研究报道 NGAL 是肾损伤而非肾功能的标志物^[12],结合本试验结果,可以推测无症状 HUA 患者与 NGAL 水平密切相关的 3 个标志物(即 ACR、UA 和 eGFR)中,高 UA 水平可能是导致 NGAL 水平升高的原因,其机制极可能与 UA 结晶依赖性途径^[9]或 NADPH 氧化酶途径^[10]所致肾损伤有关;而无症状 HUA 患者出现清蛋白尿(ACR 增高)和肾功能减退(eGFR 降低)的原因,则可能是高 UA 所致肾损伤后的继发事件。试验结果提示,即使在诱发痛风、尿酸性肾结石和急性痛风性关节炎等临床疾病之前,无症状 HUA 患者同样存在一定程度的肾损伤,并可导致患者肾功能降低,临床上应考虑予以积极的个体化分析而分层治疗。

国内专家在 HUA 治疗上已达成共识,对于无症状 HUA 患者,应该根据有无心血管疾病危险因素或是否患心血管病及代谢性疾病的情况,积极进行降 UA 治疗和生活指导。但其治疗依据尚需不断验证、完善和补充。本次试验结果发现,无症状 HUA 患者出现肾功能减退的总体发生率为 6.1%,出现清蛋白尿的总体发生率为 7.7%;但是如若伴有 NGAL 异常,无症状 HUA 患者肾功能损害的风险明显增加:(1)当以 eGFR 分期来评价患者肾功能损害时,与 G1

期患者相比,NGAL 异常的无症状 HUA 患者,其 eGFR 降低至 G3 期较 G2 期的风险更大,分别为 3.618 倍和 2.839 倍,说明 NGAL 异常的无症状 HUA 患者 eGFR 下降较快;(2)当以 ACR 分组来评价患者肾功能损害时,与 I 组患者相比,NGAL 异常的无症状 HUA 患者,其 ACR 增加至 III 组水平较增加至 II 组水平的风险更大,分别达 4.319 倍和 1.789 倍,说明 NGAL 异常的无症状 HUA 患者 ACR 增加较快,可能出现清蛋白尿。

4 结 论

血清 NGAL 检测不仅能够敏感地反映出无症状 HUA 患者的肾损伤状况,同时也可作为预测患者肾功能损害的指标。因此,对无症状 HUA 患者积极监测血清 NGAL,有利于临床及早干预,提高患者生存和生活质量,防止病情恶化向 CKD 或 AKI 发展。

参考文献

- [1] MARTÍNEZ—CASTELAO A, GÓRRIZ J L, SEGURA-DE LA MORENA J, et al. Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease[J]. Nefrologia, 2014, 34(2): 243-262.
- [2] RODENBACH K E, SCHNEIDER M F, FURTH S L, et al. Hyperuricemia and progression of CKD in children and adolescents: the chronic kidney disease in children (CKiD) cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(6): 984-992.
- [3] LI L, YANG C, ZHAO Y, et al. Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies[J]. BMC Nephrol, 2014, 15(1): 122.
- [4] VARGAS-SANTOS A B, NEOGI T. Management of gout and hyperuricemia in CKD[J]. Am J Kidney Dis, 2017, 70(3): 422-439.
- [5] VARRIER M, OSTERMANN M. Novel risk factors for acute kidney injury[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2014, 23(6): 560-569.
- [6] FENG J F, QIU L, ZHANG L, et al. Multicenter study of creatinine-and/or cystatin C-based equations for estimation of glomerular filtration rates in Chinese patients with chronic kidney disease[J]. PLoS One, 2013, 8(3): e57240.
- [7] STEVENS P E, LEVIN A. Kidney disease: improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of(下转第 1682 页)

肾病、评估疾病严重程度、调整治疗方案和预测疾病转归上的重要价值。抗 PLA2R 抗体阳性的原发性膜性肾病患者临床上肾病综合征的表现更突出,肾组织中 C3 沉积较多,需要使用免疫抑制治疗的可能性更大。

参考文献

[1] BECK L H, BONEGIO R G, LAMBEAU G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(1):11-21.

[2] MCQUARRIE E P. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies in primary membranous nephropathy-10 key points [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2018, 33(2):212-213.

[3] POURCINE F, DAHAN K, MIHOUT F, et al. Prognostic value of PLA2R autoimmunity detected by measurement of anti-PLA2R antibodies combined with detection of PLA2R antigen in membranous nephropathy: A single-centre study over 14 years [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173201.

[4] KANIGICHERLA D, GUMMADOVA J, MCKENZIE E A, et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2013, 83(5):940-948.

[5] AKIYAMA S, AKIYAMA M, IMAI E, et al. Prevalence of anti-phospholipase A2 receptor antibodies in Japanese patients with membranous nephropathy [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19(4):653-660.

[6] 韩丹诺, 谌贻璞, 王艳艳, 等. 特发性膜性肾病中血清磷脂酶 A2 受体抗体的临床意义 [J]. *中国实用内科杂志*, 2015(4):351-354.

[7] 杨书光, 窦艳娜, 王春燕, 等. M 型磷脂酶 A2 受体相关检测在成人特发性膜性肾病诊断中的应用 [J]. *中国现代医学杂志*, 2017, 27(5):42-46.

[8] TOMAS N M, BECK L H, MEYER-SCHWESINGER C,

et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371(24):2277-2287.

[9] DEBIEC HANNA, LEFEU F, KEMPER M J, et al. Early-childhood membranous nephropathy due to cationic bovine serum albumin [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(22):2101-2110.

[10] PRUNOTTO M, CARNEVALI M L, CANDIANO G, et al. Autoimmunity in membranous nephropathy targets aldose reductase and SOD2 [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2010, 21(3):507-519.

[11] DEBIEC H, GUIGONIS V, MOUGENOT B, et al. Antenatal membranous glomerulonephritis due to anti-neutral endopeptidase antibodies [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(26):2053-2060.

[12] HOFSTRA J M, BECK L H, BECK D M, et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(6):1286-1291.

[13] RADICE A, TREZZI B, MAGGIORE U, et al. Clinical usefulness of autoantibodies to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) for monitoring disease activity in idiopathic membranous nephropathy (IMN) [J]. *Autoimmun Rev*, 2016, 15(2):146-154.

[14] DEBIEC H, RONCO P. Immunopathogenesis of membranous nephropathy: an update [J]. *Semin Immunopathol*, 2014, 36(4):381-397.

[15] 马亚龙. 补体系统在特发性膜性肾病发病机制研究进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2016, 17(10):930-932.

[16] 李珺, 刘刚, 赵明辉. 补体参与特发性膜性肾病发病机制的研究进展 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2010, 26(12):934-938.

[17] 高尚, 解汝娟. 补体与特发性膜性肾病研究进展 [J]. *医学综述*, 2016, 22(9):1676-1679.

(收稿日期:2018-01-30 修回日期:2018-04-06)

(上接第 1678 页)

the kidney disease; improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830.

[8] LEVY G D, RASHID N, NIU FANG, et al. Effect of urate-lowering therapies on renal disease progression in patients with hyperuricemia [J]. *J Rheumatol*, 2014, 41(5):955-962.

[9] HAASE M, BELLOMO R, DEVARAJAN P A, et al. Accuracy of neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(6):1012-1024.

[10] HAHN K, KANBAY M, LANASPA M A, et al. Serum uric acid and acute kidney injury: A mini review [J]. *Journal of Advanced Research*, 2017, 8(5):529-536.

[11] JOHNSON RJ, NAKAGAWA T, JALAL D, et al. Uric acid and chronic kidney disease; which is chasing which? [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(9):2221-2228.

[12] RONCO C, LEGRAND M, GOLDSTEIN S L, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated lipocalin; ready for routine clinical use? An international perspective [J]. *Blood Purif*, 2014, 37(4):271-285.

(收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-04-12)