

· 论 著 ·

# 原发性肾病综合征尿 NGAL 与肾小管间质病理损伤的相关性

车春红<sup>1</sup>, 朱国贞<sup>2</sup>, 赵宁<sup>1</sup>

1. 山西医科大学, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第二医院肾内科, 山西 太原 030001

**摘要:** **目的** 通过检测原发性肾病综合征(PNS)患者尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL),探讨其与肾小管间质病理损伤的关系。**方法** 以2017年3月至2018年7月确诊为PNS并行肾穿刺活检的患者81例(观察组)和健康志愿者60例(对照组)为对象进行回顾性研究,收集两组的一般及临床资料,对所有研究对象行尿NGAL检测。观察组依据肾小球疾病分类标准包括微小病变(MCD)、膜性肾病(MGN)、局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)、系膜增生性肾小球肾炎(MSPGN)、膜增生性肾小球肾炎(MPGN)5种病理类型;根据肾小管间质损伤程度分为轻、中、重度组;比较不同组别患者尿NGAL水平,探讨PNS患者尿NGAL与肾小管间质病理损伤程度的关系,并分析尿NGAL与各临床指标[尿视黄醇结合蛋白(RBP)、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白( $\alpha 1$ -MG)、尿N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、24h尿蛋白定量]的相关性。**结果** 观察组尿NGAL水平为(39.37 $\pm$ 29.33)ng/ml,明显高于对照组的(9.77 $\pm$ 8.15)ng/ml( $t=8.646, P<0.01$ )。观察组中,MCD、MGN、FSGS、MSPGN、MPGN患者的肾小管间质评分组间比较[(1.60 $\pm$ 0.74)、(1.55 $\pm$ 0.74)、(2.33 $\pm$ 0.66)、(2.22 $\pm$ 0.83)、(2.29 $\pm$ 0.76)分, $F=5.070, P<0.01$ ]、尿NGAL组间比较[(24.63 $\pm$ 21.36)、(24.57 $\pm$ 22.73)、(51.59 $\pm$ 28.69)、(61.03 $\pm$ 28.85)、(67.66 $\pm$ 19.49)ng/ml, $F=9.271, P<0.01$ ],差异有统计学意义。轻、中、重度肾小管间质损伤患者的尿NGAL比较[(18.92 $\pm$ 12.14)、(43.13 $\pm$ 22.23)、(70.94 $\pm$ 22.67)ng/ml],差异有统计学意义( $F=46.475, P<0.01$ )。绘制对PNS肾小管间质病理损害诊断效能的ROC曲线,发现尿NGAL曲线下面积( $AUC=0.845$ )明显大于尿NAG、尿RBP和尿 $\alpha 1$ -MG( $AUC=0.81, 0.746, 0.723$ )。Pearson直线相关分析显示,尿NGAL与尿RBP、尿 $\alpha 1$ -MG、NAG、血Scr、血BUN和24h尿蛋白定量分别呈正相关( $r=0.399, 0.360, 0.493, 0.461, 0.422, 0.348, P$ 均 $<0.05$ ),而与肾小球滤过率呈负相关( $r=-0.364, P<0.05$ )。**结论** 尿NGAL与PNS患者肾小管间质病理损伤密切相关,在临床预测肾小管间质病理损伤程度上有一定价值。

**关键词:** 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;原发性肾病综合征;肾小管间质损伤;尿液

中图分类号: R 692 文献标识码: A 文章编号: 1674-8182(2019)10-1315-04

## Correlation between urinary NGAL and tubulointerstitial pathological damage in primary nephrotic syndrome

CHE Chun-hong\*, ZHU Guo-zhen, ZHAO Ning

\* Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: ZHU Guo-zhen, E-mail: zhuguozen74@126.com

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) and renal tubulointerstitial pathological damage in patients with primary nephrotic syndrome (PNS). **Methods** A retrospective analysis was made on the data of 81 patients with PNS undergoing renal biopsy from March 2017 to July 2018 (observation group) and 60 healthy volunteers (control group) at the same time. Urinary NGAL was detected in all the subjects. According to the classification criteria of glomerular diseases, there were five pathological types: MCD, MGN, FSGS, MSPGN and MPGN. According to the degree of tubulointerstitial injury, the patients were divided into mild-, moderate- and severe- group. The relationship between urinary NGAL and pathological damage degree of renal tubulointerstitium and the associations of urinary NGAL with urinary retinol binding protein (RBP), urinary alpha 1 microglobulin ( $\alpha 1$ -MG), urinary N-acetyl-beta-D-glucosaminidase (NAG), serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen

(BUN), 24-hour urinary protein quantification were analyzed among the groups. **Results** The level of urinary NGAL in observation group was significantly higher than that in control group [ (39.37 ± 29.33) ng/ml vs (9.77 ± 8.15) ng/ml,  $t = 8.646, P < 0.01$  ]. In observation group, there were statistical differences in tubulointerstitial lesions scores [ (1.60 ± 0.74), (1.55 ± 0.74), (2.33 ± 0.66), (2.22 ± 0.83), (2.29 ± 0.76),  $F = 5.070, P < 0.01$  ] and urine NGAL levels [ (24.63 ± 21.36) ng/ml, (24.57 ± 22.73) ng/ml, (51.59 ± 28.69) ng/ml, (61.03 ± 28.85) ng/ml, (67.66 ± 19.49) ng/ml,  $F = 9.271, P < 0.01$  ] among the patients with MCD, MGN, FSGS, MSPGN and MPGN. There were significant differences in urine NGAL levels [ (18.92 ± 12.14) ng/ml, (43.13 ± 22.23) ng/ml, (70.94 ± 22.67) ng/ml,  $F = 46.475, P < 0.01$  ] among mild-, moderate-, and severe-group. ROC curves drawn for diagnostic efficacy of pathological damage of PNS tubulointerstitium showed that the area-under-the-curve (AUC) of urinary NGAL ( $AUC = 0.845$ ) was significantly larger than urinary NAG ( $AUC = 0.81$ ), urinary RBP ( $AUC = 0.746$ ), and urinary  $\alpha 1$ -MG ( $AUC = 0.723$ ). Pearson linear correlation analysis showed that urinary NGAL was positively correlated with urinary RBP, urinary  $\alpha 1$ -MG, urinary NAG, blood Scr, BUN and 24-hour urinary protein quantification ( $r = 0.399, 0.360, 0.493, 0.461, 0.422, 0.348$ , all  $P < 0.05$ ) respectively, and was negatively correlated with estimated glomerular filtration rate ( $r = -0.364, P < 0.05$ ). **Conclusion** Urinary NGAL is closely related to tubulointerstitial pathological damage in PNS patients and has a certain value in predicting the degree of tubulointerstitial pathological damage in clinic.

**Key words:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Primary nephrotic syndrome; Tubulointerstitial damage; Urine

**Fund program:** Shanxi International Science and Technology Cooperation Program (2015081036)

肾病综合征(NS)是以尿蛋白定量  $> 3.5 \text{ g/d}$ 、血浆白蛋白  $< 30 \text{ g/L}$ 、伴或不伴水肿及血脂升高为特征的一种临床综合征。NS 患者病理改变以肾小球为主,常伴肾小管间质、血管病变,后者对 NS 预后发挥着重要作用<sup>[1]</sup>。肾穿刺活检是明确肾脏病理损伤的诊断手段,该操作有较高的技术要求,在基层医院不易开展,且作为有创性操作往往不易被患者接受<sup>[2]</sup>。因此,寻找一种早期、无创、简便、快捷反映肾脏病理损伤的指标对临床医师判断疾病及指导治疗至关重要。研究发现,中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)作为反映肾小管间质损伤的新型生物标志物,可通过抑制肾间质纤维化而减慢疾病进展<sup>[3]</sup>。本研究探讨原发性肾病综合征(PNS)患者尿 NGAL 水平与肾小管间质病理损伤的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 采用回顾性研究方法,选取本院 2017 年 3 月至 2018 年 7 月行肾穿刺活检的 PNS 患者作为观察组(81 例)。纳入标准:(1)所有患者经临床指标确诊为 PNS;(2)于本院行肾穿刺活检术;(3)初发型 PNS;(4)肾穿刺活检前未行激素、免疫抑制剂治疗。排除标准:(1)糖尿病、过敏性紫癜、系统性红斑狼疮、病毒性肝炎、多发性骨髓瘤、肿瘤等导致继发性肾病综合征者;(2)合并各种急、慢性感染者;(3)伴有严重心、肝、肺、脑及恶性疾病者;(4)孕妇。按病理类型分为:微小病变(MCD)15 例、膜性肾病(MGN)29 例、局灶性节段性肾小球硬化症(FSGS)21 例、系膜增生性肾小球肾炎(MSPGN)9 例、膜增生性

肾小球肾炎(MPGN)7 例;按肾小管间质损伤评分分为:轻度组 30 例,中度组 28 例,重度组 23 例。选择本院同期健康体检人群作为对照组(60 例)。患者均知情同意并签署知情同意书。

### 1.2 方法

**1.2.1 临床资料收集** 记录受试者一般临床资料:性别、年龄、体重、身高等;并记录观察组尿视黄醇蛋白(RBP)、尿  $\alpha 1$  微球蛋白( $\alpha 1$ -MG)、尿 N-乙酰- $\beta$ -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)、血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、24 h 尿蛋白等临床资料(尿 RBP、 $\alpha 1$ -MG 和 NAG 由本院肾内科实验室检测,血 Scr、血 BUN、24 h 尿蛋白定量由本院检验科检测);运用 MDRD 公式计算肾小球滤过率估算值(eGFR)。

**1.2.2 尿液 NGAL 检测** 留取肾活检当天 10 ml 晨尿,离心后留取上清液,利用双抗体夹心酶联免疫吸附法(ELISA 法),并按照试剂盒使用步骤测定尿 NGAL 水平(试剂盒购自上海西唐生物科技)。

**1.2.3 肾脏病理** 所有入选患者肾穿刺活检标本,作病理石蜡切片,均进行常规染色,光镜观察肾脏病理损伤。病理类型按照 WHO 发表的第二版肾小球疾病分类标准诊断,PNS 患者分为 MCD、MGN、FSGS、MSPGN、MPGN。肾小管间质病变包括肾小管变性、坏死、管型、萎缩和消失,肾间质水肿、出血、炎症细胞浸润、纤维化等<sup>[4]</sup>,据 Banff 病理分类分级系统,对每张切片肾小管间质损伤占标本的比例进行评分:损伤范围 0% ~ 5%、6% ~ 25%、> 25% 分别评为 1、2、3 分,分为轻、中、重度组。

**1.3 统计学方法** 用 SPSS 22.0 软件处理数据。计

量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用成组  $t$  检验,三组比较采用方差分析及两两比较的 LSD- $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验;NGAL 与临床指标的关系用 Pearson 相关分析;诊断效能评价用 ROC 曲线分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组研究对象一般资料及尿 NGAL 水平的比较  
观察组与对照组性别、年龄、体质指数比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );观察组患者尿 NGAL 水平显著高于对照组( $t = 8.646, P < 0.01$ )。见表 1。

2.2 不同病理类型 PNS 患者肾小管间质损伤程度、尿 NGAL 水平的比较  
81 例 PNS 患者中, MCD、MGN、FSGS、MSPGN、MPGN 患者一般资料比较差异

无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );FSGS、MSPGN、MPGN 患者肾小管间质损伤评分、尿 NGAL 水平明显高于 MCD、MGN 患者( $P$  均  $< 0.05$ )。见表 2。

2.3 不同肾小管间质病理损伤的 PNS 患者尿 NGAL 水平比较  
在 81 例 PNS 患者中,轻度、中度、重度肾小管间质病理损伤组一般资料比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ );不同肾小管间质病理损伤组间尿 NGAL 水平不同( $F = 46.475, P < 0.01$ )。见表 3。

表 1 两组间一般资料及尿 NGAL 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数(男/女)	年龄(岁)	体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	NGAL(ng/ml)
观察组	81(45/36)	44.09 ± 14.09	24.59 ± 3.92	39.37 ± 29.33
对照组	60(30/30)	43.22 ± 11.27	24.50 ± 1.83	9.77 ± 8.15
$\chi^2/t$ 值	0.431	0.407	0.190	8.646
$P$ 值	0.513	0.685	0.850	0.000

表 2 不同病理类型的 PNS 患者一般资料、肾小管间质评分及尿 NGAL 水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄(岁)	体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	肾小管间质损伤评分(分)	尿 NGAL(ng/ml)
MCD 组	15	9/6	43.13 ± 14.79	25.80 ± 3.86	1.60 ± 0.74	24.63 ± 21.36
MGN 组	29	14/15	43.69 ± 12.65	25.05 ± 3.58	1.55 ± 0.74	24.57 ± 22.73
FSGS 组	21	13/8	44.10 ± 16.15	23.42 ± 3.92	2.33 ± 0.66 <sup>ab</sup>	51.59 ± 28.69 <sup>ab</sup>
MSPGN 组	9	5/4	44.67 ± 13.25	24.60 ± 7.35	2.22 ± 0.83 <sup>ab</sup>	61.03 ± 28.85 <sup>ab</sup>
MPGN 组	7	4/3	47.00 ± 16.53	23.57 ± 1.67	2.29 ± 0.76 <sup>ab</sup>	67.66 ± 19.49 <sup>ab</sup>
$\chi^2/F$ 值	0.132	0.097	1.047	5.070	9.271	
$P$ 值	0.998	0.983	0.389	0.001	0.000	

注:与 MCD 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 MGN 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

表 3 不同肾小管间质病理损伤的 PNS 患者一般资料及尿 NGAL 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	男/女	年龄(岁)	体质指数(kg/m <sup>2</sup> )	尿 NGAL(ng/ml)
轻度组	30	15/15	41.43 ± 13.91	24.77 ± 3.51	18.92 ± 12.14
中度组	28	15/13	47.07 ± 14.55	24.97 ± 5.05	43.13 ± 22.23 <sup>a</sup>
重度组	23	15/8	43.91 ± 13.65	23.90 ± 2.77	70.94 ± 22.67 <sup>ab</sup>
$\chi^2/F$ 值	1.290	1.167	0.514	46.475	
$P$ 值	0.525	0.317	0.600	0.000	

注:与轻度组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与中度组比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

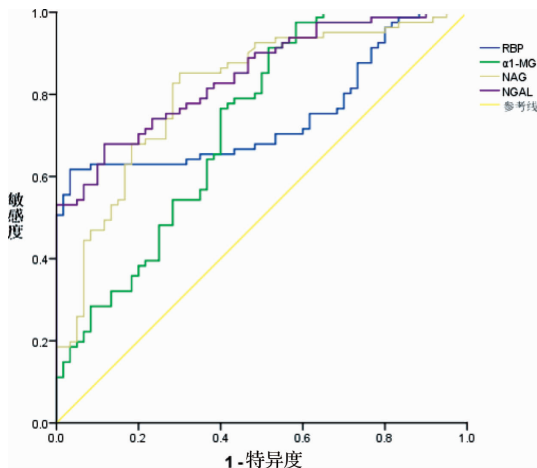


图 1 尿 NGAL 与 NAG、RBP、 $\alpha 1$ -MG 对 PNS 肾小管间质损伤诊断效能的 ROC 曲线

2.4 尿 NGAL 诊断 PNS 肾小管间质损害的 ROC 曲线  
本研究绘制了尿 NGAL 及 NAG、RBP、 $\alpha 1$ -MG 对 PNS 肾小管间质病理损害诊断效能的 ROC 曲线,发现尿 NGAL 曲线下面积( $AUC = 0.845$ )明显大于尿 NAG、尿 RBP、尿  $\alpha 1$ -MG ( $AUC = 0.810, 0.746, 0.723$ )。见图 1。

2.5 尿 NGAL 与各临床指标的相关性  
采用 Pearson 直线相关分析,发现在观察组 PNS 患者中,尿 NGAL 与尿 RBP、尿  $\alpha 1$ -MG、尿 NAG、血 Scr、血 BUN 和 24 h 尿蛋白定量呈正相关( $r$  值分别为 0.399, 0.360, 0.493, 0.461, 0.422, 0.348,  $P$  均  $< 0.05$ ),而与 eGFR 呈负相关( $r = -0.364, P < 0.05$ )。

## 3 讨论

PNS 是一种常见肾脏疾病,以大量蛋白尿为主要临床表现,经肾小球漏出的蛋白尿在肾小管重吸收,从而导致肾小管损伤、炎细胞浸润,纤维母细胞和肌成纤维细胞活化,诱发肾间质纤维化<sup>[5-6]</sup>,与此同时,肾脏疾病进展导致的局部血管病变会进一步加重所供应的肾小管间质损伤,加速纤维化进展<sup>[7]</sup>。相关研究也表明,肾小管间质损伤在 NS 患者疾病进展中起重要作用,与疾病的严重程度及预后密切相关<sup>[1]</sup>。

因此,早期发现 NS 患者肾小管间质损伤程度并予以干预对于 NS 患者具有重要意义。本研究观察到 PNS 患者除肾小球病变外,可伴有肾小管变性萎缩、肾间质炎性细胞浸润等病理改变。

NGAL 是近年来发现的新型生物标志物,作为载脂蛋白家族的新成员,具有分子量小、性质稳定等特点,生理状态下,在肾组织中少量表达,而在损伤的肾小管上皮细胞表达明显增多<sup>[8]</sup>,一方面促使局部细胞再生、修复,另一方面也可诱导浸润于肾小管间质中的中性粒细胞凋亡,从而保护肾功能<sup>[9]</sup>。NGAL 在急性肾损伤中的重要价值已被证实<sup>[10]</sup>,而与肾间质小管病理损伤的关系鲜有报道。动物实验中,通过对单侧输尿管梗阻小鼠模型肾活检标本进行 NGAL 基因微阵列分析,发现随着肾小管间质纤维化的进展,NGAL 基因表达呈明显上升趋势,利用基因表达谱进行评分后绘制 ROC 曲线,得出 NGAL 基因对诊断肾小管间质纤维化具有较高准确度<sup>[11]</sup>。故本研究探讨其与 PNS 患者在肾小管间质病理损伤方面的相关性,以期分析尿 NGAL 对 PNS 肾小管间质损伤的预测价值。

本研究结果表明,PNS 患者的尿 NGAL 水平显著高于健康人群,且随着肾小管间质损伤程度加重,尿 NGAL 呈明显上升趋势,提示尿 NGAL 可反映肾小管间质病理损伤程度。同时也发现,肾小管间质病理损伤较轻的 MCD、MGN 组患者尿 NGAL 亦明显低于肾小管间质病理损伤较重的 FSGS、MSPGN 和 MPGN 组,进一步说明,尿 NGAL 水平能较好地反映肾小管间质病理损伤程度。相关研究发现,传统的肾小管功能指标如 NAG、RBP 及  $\alpha 1$ -MG 可反映肾小管间质病理损伤程度<sup>[12-13]</sup>,本研究通过直线相关分析观察到,尿 NGAL 水平与 RBP、 $\alpha 1$ -MG、NAG 呈正相关;绘制尿 NGAL 及 NAG、RBP、 $\alpha 1$ -MG 对 PNS 肾小管间质病理损伤诊断效能的 ROC 曲线,提示 NGAL 的曲线下面积明显高于 RBP、 $\alpha 1$ -MG、NAG,可以认为,尿液 NGAL 对 PNS 患者肾小管间质损伤具有较高的诊断价值,推测 NGAL 参与了 PNS 肾小管间质损伤的发生发展,可作为 PNS 病情的评价指标,这与张颖等<sup>[14]</sup>研究成果基本一致。直线相关分析结果还提示,尿 NGAL 与血 Scr、BUN、24 h 尿蛋白定量呈正相关,与 eGFR 呈负相关,故推测尿 NGAL 不仅可作为反映肾小管功能的指标,还可能与肾小球功能密切相关。

综上所述,尿 NGAL 检测可间接反映 PNS 患者

肾小管间质病理损伤程度,在预估 PNS 病情严重程度及预后方面具有临床参考价值。

## 参考文献

- [1] Bieniaś B, Zajączkowska M, Borzęcka H, et al. Early markers of tubulointerstitial fibrosis in children with idiopathic nephrotic syndrome: preliminary report [J]. *Medicine ( Baltimore)*, 2015, 94(42): e1746.
- [2] Santangelo L, Netti GS, Giordano P, et al. Indications and results of renal biopsy in children: A 36-year experience [J]. *World J Pediatr*, 2018, 14(2): 127-133.
- [3] Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil Gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications [J]. *Acta Physiol ( Oxf)*, 2013, 207(4): 663-672.
- [4] 邹万忠. 肾活检病理学 [M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2006.
- [5] 周栋, 傅海燕. 细胞外基质的产生、重塑与肾脏纤维化 [J]. *江苏医药*, 2015, 41(8): 936-938.
- [6] Lim AI, Tang SC, Lai KN, et al. Kidney injury molecule-1: more than just an injury marker of tubular epithelial cells? [J]. *J Cell Physiol*, 2013, 228(5): 917-924.
- [7] Kurella Tamura M, Xie DW, Yaffe K, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort ( CRIC) study [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2011, 6(2): 248-256.
- [8] Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, et al. Role of new biomarkers: functional and structural damage [J]. *Crit Care Res Pract*, 2013, 2013: 361078.
- [9] 童俊容, 何凤, 张虹, 等. 糖尿病肾病患者尿液中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白及肾损伤分子-1 水平变化及意义 [J]. *中国全科医学*, 2012, 15(24): 2785-2787.
- [10] Park SY, Eom JS, Lee JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of acute kidney injury in patients during treatment with colistimethate sodium [J]. *Infect Chemother*, 2018, 50(2): 128-137.
- [11] Nakagawa S, Nishihara K, Miyata H, et al. Molecular markers of tubulointerstitial fibrosis and tubular cell damage in patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136994.
- [12] Zhang QY, Jiang CM, Tang TF, et al. Clinical significance of urinary biomarkers in patients with primary focal segmental glomerulosclerosis [J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(4): 314-321.
- [13] 吴昱, 苏涛, 杨莉. 药物相关肾小管间质性肾炎患者几种尿标志物与肾脏病理的相关性 [J]. *中华内科杂志*, 2010, 49(7): 568-571.
- [14] 张颖, 唐敏, 施婧, 等. 原发性肾病综合征患者中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的变化及意义 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2013, 29(7): 493-497.

收稿日期: 2019-01-13 修回日期 2019-02-10 编辑: 石嘉莹