

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.027

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.027>

血清NGAL在糖尿病肾病中的研究进展

赵艳云 综述 李艳波 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院内分泌科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 糖尿病(diabetes mellitus, DM)已成为危害人类健康的主要疾病之一。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最重要的微血管并发症之一,并且是终末期肾病的常见原因。微量白蛋白尿水平的变化长期以来被认为是DN发展的标志,但一些糖尿病患者发生肾脏病理改变,而微量白蛋白尿在正常范围。这表明微量白蛋白尿不是早期发现DN理想的指标。国内外研究表明,血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(serum neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein, sNGAL)与DN的发生发展密切相关,在微量白蛋白尿出现之前可以检测到sNGAL水平的增加,比微量白蛋白尿更敏感和特异。因此,sNGAL有望成为诊断早期DN新的生物学标志物。

[关键词] 血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白; 2型糖尿病; 糖尿病肾病; 早期诊断

Research progress of serum NGAL in diabetic nephropathy

ZHAO Yanyun, LI Yanbo

(Department of Endocrinology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Diabetes mellitus (DM) has become one of the major diseases that endanger human health. Diabetic nephropathy (DN) is one of the most main microvascular complications of diabetes and is a common cause of end-stage renal disease. Change in microalbuminuria level has long been considered a hallmark of DN development, but some diabetic patients have renal pathological changes, while microalbuminuria is in the normal range. This suggests that microalbuminuria is not an ideal indicator for early detection of DN. Studies at home and abroad have shown that serum neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein (sNGAL) is closely related to the development of DN, sNGAL can be detected before the appearance of microalbuminuria and is more sensitive and specific than microalbuminuria. Therefore, sNGAL is expected to become a new biomarker for the diagnosis of early DN.

Keywords serum neutrophil gelatinase-associated apolipoprotein; type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy; early diagnosis

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是一组以高血糖为特征的代谢疾病。随着社会的发展,人们生活方式和饮食习惯的改变、体力活动的缺乏和肥胖的增加导致2型糖尿病的发病率迅速增加。国际

糖尿病联合会(International Diabetes Federation, IDF)估计,如果不采取措施,全球糖尿病患者人数到2040年将增加到6.42亿,增长率为50%^[1]。糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病最

收稿日期 (Date of reception): 2018-10-10

通信作者 (Corresponding author): 李艳波, Email: liyanbo65@163.com

基金项目 (Foundation item): 中华国际医学交流基金会。This work was supported by the China International Medical Exchange Foundation.

重要的微血管并发症之一, 约20%~40%的DN患者不可避免地发展为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD), 需要以透析或肾移植的形式进行昂贵的肾替代治疗^[2-3]。微量白蛋白尿水平的变化长期以来被认为是DN发展的标志。然而, Kern等^[4-5]提出一些糖尿病患者出现微量白蛋白尿之前已经有肾小管损伤, 表明微量白蛋白尿不是早期发现DN的理想指标。因此需要寻求更为敏感且特异的生物学指标来发现DN的发生发展。

1 糖尿病肾病

DN的发病机制极其复杂, 尚未完全阐明。许多代谢和血流动力学紊乱、遗传因素和炎症反应在DN的肾结构和功能变化中起重要作用, 与疾病的发生发展密切相关^[6]。DN的研究以往主要集中在肾小球及其成分, 并认为肾小球滤过功能障碍导致尿白蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)增加是DN的早期征兆, 肾小管损伤仅是肾小球病变的继发性改变。然而, 近期越来越多的报道认为: 肾小管损伤在DN的早期就已出现, 且早于肾小球损伤^[7], 贯穿于整个DN的进展, 包括降低重吸收、管腔变形、早期肾小管肥大和晚期萎缩、基底膜增厚与断裂、肾小管上皮细胞向间质细胞转化、脂质沉积等; 其损伤影响肾小球滤过、导致氧化应激、缺氧、慢性炎症及纤维化, 并能预测DN的进展^[8]。近年来, 很多肾小管损伤标志物已被研究, 而且愈来愈多的研究证据支持这些标志物可以作为DN的早期预测指标, 如中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)、肾损伤分子-1(kidney injury molecule 1, KIM-1)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂(Cysc)、N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl- β -D-glucosaminidase, NAG)等水平显著升高, 对肾损伤具有高度特异性和敏感度^[5,9-11]。

2 DN临床常用评价指标

血肌酐(serum creatinine, SCr), 尿素氮(blood urea nitrogen, BUN), 微量白蛋白尿和UAER, 估计肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)等是目前临床上用于评估DN存在和发展常用的指标。然而, 这些指标容易受其他因素干扰, 直接影响测量结果, 并且对肾功能的早期变化相对不敏感。SCr浓度主要由肾小球滤过功

能决定, 并受感染、肌肉量和膳食结构等因素的影响。当肾小球滤过率降至50%以上时, SCr开始快速上升, 因此当SCr显著高于正常时, 它通常表明肾功能已严重受损。BUN水平受许多因素的影响, 如高烧、脱水、感染、胃肠道出血、饮食等, 因此BUN既不敏感也不能准确估计肾功能。微量白蛋白尿和UAER因剧烈运动、发热、体位改变、尿液量不准、储存不当等都会影响其检测结果; 其次, 需要留取24 h尿液, 操作不便而且繁琐; 此外, 一些患者在检测白蛋白尿前显示GFR下降^[4-5]。eGFR是肾滤过功能的重要指标, 同样受一些因素的影响, 使其准确率降低。另外, 肾活检使广大肾病患者的诊断率、治疗率得到了极大的提高, 已经成为肾病诊断的金标准。然而, 该项检查除了费用比较高以外, 它是一种有创检查, 可能出现腰痛、感染、血肿等不良反应, 所以患者害怕、甚至拒绝行肾穿刺活检术。

3 NGAL的生物学特性

NGAL是分泌性糖蛋白, 属于脂质运载蛋白超家族的成员, 相对分子量25 kD, 是Zytko等^[12]在研究中性粒细胞基质金属蛋白酶(MMP-9)时新发现的蛋白。它含有198个氨基酸残基, 包括在N端由20个氨基酸组成的信号肽序列和含有178个氨基酸残基的肽片段。它可以自聚合成46 kD的同源二聚体, 也可以与MMP-9聚合成135 kD的异二聚体。NGAL有特定颗粒的成分, 不仅存在于嗜中性粒细胞, 同时在支气管、胸腺、肺、消化道及肾等上皮组织中也有不同程度的表达。在生理情况下, NGAL在人类许多组织呈低表达状态(如肾), NGAL在肾中的表达主要集中于肾近曲小管, 肾小球及肾单位的其他部分均不表达, 这表明NGAL与肾小管有紧密联系^[13]。NGAL可促进肾祖细胞分化为肾小管上皮细胞, 并在肾的生长和发育中起重要作用。在病理情况下, 当发生缺血-再灌注损伤、炎症刺激、免疫等反应时表达会显著增强。它与机体的炎症、免疫应答等存在一定的联系, 并行使铁转运功能, 协调肾间质细胞和肾小管上皮细胞的生长和转化, 诱导肾小管上皮细胞的再生和成熟, 从而改善肾功能^[14-15]。在DN的早期, MMP-9表达增加, 其在降解系膜区域的细胞外基质和减少基质沉积中起作用, 而NGAL是MMP-9的重要活化物, 可能也参与DN纤维化过程^[13]。它还参与抗菌防御机制, 损伤的肾小管上皮细胞表达的NGAL可诱导肾小管间质中浸润

的中性粒细胞发生凋亡、抑制及减少炎症损害肾脏。目前对NGAL的生物学功能有了进一步的认识, NGAL除作为载脂家族成员, 具有结合并运输疏水性小分子功能外, 还参与炎症反应、免疫应答、信号转导、铁代谢及某些肿瘤的发展过程。

4 血清NGAL检测在DN诊断中的应用

最初NGAL与急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的研究^[16]发现急性缺血-再灌注损伤引起的急性肾衰竭2 h内检测sNGAL和uNGAL水平均明显升高。除受到缺血损伤后在近曲小管中的表达上调被广泛用于评估AKI外^[16-17], 相继发现在心血管疾病、感染和恶性肿瘤等其他疾病中sNGAL水平也升高^[18-20]。然而, 近几年对NGAL有了更深入的认识和研究, 发现在DN的发生和进展过程中机体血液中NGAL水平会发生明显改变, 可以预测早期肾损害。1)NGAL是一种新的急性期反应蛋白, 参与DN的发展^[13]; 2)Wang等^[21]发现在临床实验的检测中sNGAL与高血糖、肥胖、胰岛素抵抗、高脂血症呈正相关; 与正常小鼠相比, sNGAL在肥胖或糖尿病小鼠的肝和脂肪组织中大量表达, 提示sNGAL在肥胖、胰岛素抵抗、葡萄糖和脂质代谢的影响下, 中性粒细胞释放大量的NGAL, 同时, 它诱导机体肝等高表达NGAL, 与DN的发生和发展关系密切; 3)在DN的早期阶段, 受损的肾必然使肾小球滤过率受到破坏, 从而降低对NGAL的清除。DN患者sNGAL升高的机制和通过肾小管损伤导致DN发展的机制需要更进一步的研究来论述。

一些前瞻性研究^[5, 22-24]表明sNGAL可以作为早期DN诊断的新标志物。Kaul等^[5]研究表明sNGAL的AUC为0.993($P < 0.001$), 最佳临界值为78.73 ng/mL, 灵敏度为95.1%, 特异性为100.0%。1)正常蛋白尿的糖尿病患者的sNGAL值显著高于对照组, 其发生在微量白蛋白尿之前, 即肾小管损伤先于肾小球损伤; 2)在糖尿病患者中sNGAL水平与对照组相比差异有统计学意义, 表明即使血清肌酐在正常范围内, sNGAL可能作为DN发作的有用指标; 3)三组T2DM患者的比较显示差异有统计学意义, 大量白蛋白尿组最高, 正常白蛋白尿组最低, 表示sNGAL与白蛋白尿呈正相关, 并与肾受累的严重程度相关。因此sNGAL不仅可能用于诊断DN还可能用于标记不同阶段的DN。Bacci等^[22]在研究中发现sNGAL与肾功能不全呈正相关, 并且通过ROC曲线分析得出在没有肾功能障碍的T2DM患者中, sNGAL与其他标志物相比

更敏感。sNGAL的AUC为0.621($P < 0.001$), 灵敏度为75%, 特异性为53.06%。Mahfouz等^[23]研究ROC曲线显示: 区分DM患者有无肾病的最佳截断值sNGAL为91.5 ng/mL, 灵敏度为87%, 特异性为74%, AUC为0.881。与对照组相比, T2DM合并微量和大量白蛋白尿的患者sNGAL水平显著升高, 表明作为肾小管损伤的标志物sNGAL先于作为肾小球损伤的标志物微量白蛋白尿出现; sNGAL与尿白蛋白肌酐比率呈正相关, 与GFR呈负相关。因此, sNGAL随着蛋白尿的逐渐增加而升高, 与DN的进展呈正相关。孙丽等^[24]研究表明: T2DM患者较对照组sNGAL升高, 微量白蛋白尿及大量蛋白尿较正常白蛋白组显著升高, T2DM患者sNGAL与Scr呈正相关, 这一结果表明sNGAL水平可反映DN受损程度。因此, 预计sNGAL的检测是早期DN肾小管损伤的更敏感和可靠的生物标志物。但是sNGAL和uNGAL之间没有相关性, 并且NGAL与肾功能如eGFR和肌酐没有相关性^[25-26]。

5 结语

大量研究表明肾小管损伤与DN的发生有关, 并且发生在肾小球损伤之前, 是DN早期的关键组成部分。肾小管损伤的标志物sNGAL出现在DN早期并在微量白蛋白尿出现之前就已经升高, 可用作DN的早期诊断、分期和进展的非侵入性工具。sNGAL为早期诊断DN提供了新的依据, 并能尽早采取措施来预防疾病发生或者延缓病程进展。但是有少量研究显示在DM患者中sNGAL与肾功能没有相关性, 针对这一结果分析得出可能是该项研究有一定的局限性, 是一个单中心的研究, 并且其队列研究相对较小。总之, 仍需要进一步行大规模的多中心的前瞻性研究来证实其在临床中的实用性。

参考文献

1. 国际糖尿病联合会. 全球糖尿病概览(第7版)发布[J]. 糖尿病文摘, 2015(12): 7.
International Diabetes Federation. Publication of global diabetes overview (7th ed)[J]. Diabetes Abstracts, 2015(12): 5-5.
2. Satirapoj B, Aramsaowapak K, Tangwonglert T, et al. Novel tubular biomarkers predict renal progression in type 2 diabetes mellitus: a prospective cohort study[J]. J Diabetes Res, 2016, 2016: 3102962.
3. Fiseha T, Tamir Z. Urinary markers of tubular injury in early diabetic

- nephropathy[J]. *Int J Nephrol*, 2016, 2016: 4647685.
4. Kern EF, Erhard P, Sun W, et al. Early urinary markers of diabetic kidney disease: a nested case-control study from the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)[J]. *Am J Kidney Dis*, 2010, 55(5): 824-834.
 5. Kaul A, Behera MR, Rai MK, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: as a predictor of early diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Indian J Nephrol*, 2018, 28(1): 53-60.
 6. Siddiqi Z, Karoli R, Kaul A, et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin and cystatin C as early markers of diabetic nephropathy[J]. *Ann Afr Med*, 2017, 16(3): 101-106.
 7. Gilbert RE, Cooper ME. The tubulointerstitium in progressive diabetic kidney disease: more than an aftermath of glomerular injury[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(5): 1627-1637.
 8. 张朝云. 糖尿病肾病中的近端肾小管损伤机制[J]. *中华糖尿病杂志*, 2015, 7(11): 661-663.
ZHANG Chaoyun. Mechanism of proximal tubular injury in diabetic nephropathy[J]. *Chinese Journal of Diabetes*, 2015, 7(11): 661-663.
 9. Tonkonogi A, Carlsson AC, Helmersson-karlqvist J, et al. Associations between urinary kidney injury biomarkers and cardiovascular mortality risk in elderly men with diabetes[J]. *Ups J Med Sci*, 2016, 121(3): 174-178.
 10. Chen H, Li H. Clinical implication of cystatin C and β 2-microglobulin in early detection of diabetic nephropathy[J]. *Clin Lab*, 2017, 63(2): 241-247.
 11. Zhang X, Zhou H, Li Y. Combined detection of urinary micro albumin, α 1-microglobulin and N-acetyl- β -D-glucosaminidase in the early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. *Pak J Med Sci*, 2017, 33(6): 1324-1327.
 12. Żyłka A, Gala-Błądzińska A, Dumnicka P, et al. Is urinary NGAL determination useful for monitoring kidney function and assessment of cardiovascular disease? A 12-month observation of patients with type 2 diabetes[J]. *Dis Markers*, 2016, 2016: 8489543.
 13. 沈东惠, 杨贤明, 杨毅华. NGAL: 糖尿病肾病的早期标志物[J]. *国际检验医学杂志*, 2010, 31(11): 1289-1291.
SHEN Donghui, YANG Xianming, YANG Yihua. NGAL: an early marker of diabetic nephropathy[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2010, 31(11): 1289-1291.
 14. Malyszko J, Tesar V, Macdougall IC. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and hepcidin: what do they have in common and is there a potential interaction?[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2010, 33(2): 157-165.
 15. Katagiri D, Doi K, Matsubara T, et al. New biomarker panel of plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin and endotoxin activity assay for detecting sepsis in acute kidney injury[J]. *J Crit Care*, 2013, 28(5): 564-570.
 16. Mori K, Nakao K. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as the real-time indicator of active kidney damage[J]. *Kidney Int*, 2007, 71(10): 967-970.
 17. Bennett M, Dent CL, Ma Q, et al. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3(3): 665-673.
 18. Sivalingam Z, Larsen SB, Grove EL, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a risk marker in cardiovascular disease[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2017, 56(1): 5-18.
 19. Yun BA, Yang EM, Kim CJ. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of renal parenchymal involvement in infants with febrile urinary tract infection: a preliminary study[J]. *Ann Lab Med*, 2018, 38(5): 425-430.
 20. Xu H, Sun X, Sun WJ. Expression and clinical correlation of NGAL and VEGF in endometrial carcinoma[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(3): 632-636.
 21. Wang Y, Lam KS, Kraegen EW, et al. Lipocalin-2 is an inflammatory marker closely associated with obesity, insulin resistance, and hyperglycemia in humans[J]. *Clin Chem*, 2007, 53(1): 134-141.
 22. Bacci MR, Chehter EZ, Azzalis LA, et al. Serum NGAL and cystatin C comparison with urinary albumin-to-creatinine ratio and inflammatory biomarkers as early predictors of renal dysfunction in patients with type 2 diabetes[J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2(2): 152-158.
 23. Mahfouz MH, Assiri AM, Mukhtar MH. Assessment of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and retinol-binding protein 4 (RBP4) in type 2 diabetic patients with nephropathy[J]. *Biomark Insights*, 2016, 11(11): 31-40.
 24. 孙丽, 牛国平. 血浆NGAL和血清CysC在糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(9): 1182-1184.
SUN Li, NIU Guoping. Clinical value of plasma NGAL and serum CysC in early diagnosis of diabetic nephropathy[J]. *International Journal of Laboratory Medicine*, 2015, 36(9): 1182-1184.
 25. Lacquaniti A, Donato V, Pintauro B, et al. "Normoalbuminuric" diabetic nephropathy: Tubular damage and NGAL[J]. *Acta Diabetol*, 2013, 50(6): 935-942.
 26. Zachwieja J, Soltysiak J, Fichna P, et al. Normal-range albuminuria does not exclude nephropathy in diabetic children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(8): 1445-1451.

本文引用: 赵艳云, 李艳波. 血清NGAL在糖尿病肾病中的研究进展[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(1): 171-174. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.027

Cite this article as: ZHAO Yanyun, LI Yanbo. Research progress of serum NGAL in diabetic nephropathy[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2019, 39(1): 171-174. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2019.01.027