



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.022

· 继续教育园地 ·

尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白与糖尿病肾脏疾病早期诊断相关性的研究进展

冯艳丽 杨杨

[摘要] 糖尿病慢性微血管并发症可累及全身各组织器官。早期发现糖尿病肾损害并严格控制相关危险因素,可明显改善糖尿病肾脏疾病(DKD)患者预后。DKD的早期病理损害主要在肾小管,同时,炎症在糖尿病并发症的进展中起到了关键作用,长期抑制早期轻度炎症或许可改善DKD患者对降糖药物的敏感性。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在肾脏主要由肾小管上皮细胞分泌,其可早期发现糖尿病肾损伤及肾损伤程度并预测患者预后。本文针对尿NGAL对糖尿病肾损害的早期诊断价值进行综述。

[关键词] 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 糖尿病肾脏疾病; 炎症指标; 白蛋白尿; 早期诊断

[中图分类号] R587.1

[文献标识码] A

糖尿病是由于机体对胰岛素产生抵抗和(或)胰岛素分泌不足,引起以慢性高血糖为特征的代谢性疾病,我国约有11%的人口患有糖尿病,同时还有很大一部分人未被诊断,目前我国糖尿病患者数量远超其他国家^[1]。患者高血糖状态可严重影响机体物质代谢,三大营养物质代谢长期紊乱可引发各种急性慢性并发症,其中慢性微血管并发症对机体损害尤以肾脏病变和视网膜损害最为重要。糖尿病患者肾损害早期病理改变多为可逆性,早期发现糖尿病肾损伤后,积极有效地控制相关危险因素可明显改善糖尿病肾脏疾病(DKD)患者预后,如改变生活方式及健康饮食,戒烟并改善胰岛素抵抗,监测并积极控制血糖、血压水平,采用饮食甚至药物调整血脂,控制体重等。

一、DKD概述

DKD属于糖尿病最常见的微血管并发症,以慢性炎症为特征,我国的糖尿病患者约有1/3患有DKD^[2]。我国DKD发病率呈上升趋势,一线城市DKD已成为慢性肾脏病的首要病因^[3]。由于DKD存在复杂的代谢紊乱,肾脏损伤进入到大量蛋白尿期时,DKD进展为慢性肾功能衰竭的速度将远超其他类型肾脏疾病。早期明确DKD诊断并积极干预相关危险因素,对提高患者存活率,改善其生活质量具有重要意义。世界各国肾脏病理学家制定了DKD病理诊断标准,规范了DKD的病理诊断及肾小管间质血管评分标准^[4],从该诊断及评分标准可见,糖尿病早期肾小管损害明显,甚至可能早于肾小球损害。

二、DKD的发病机制及诊断指标

DKD的发病机制较为复杂,目前考虑与遗传易感性、胰岛

素不敏感、血糖水平过高、血管内皮细胞功能紊乱及慢性低度炎症状态、凝血异常等多种因素相关^[5]。致病途径大致包括细胞内高糖诱导损伤介质增多与激活的多元醇通路,形成晚期糖基化终末产物,从而导致蛋白尿及血管内脂质沉积;激活己糖胺通路及蛋白激酶C途径。同时机体血糖过高时,可导致线粒体电子传递链产生过量的过氧化物,引起的氧化应激也可导致DKD进一步进展。DKD的肾小球损伤机制主要在于高血糖症及氧化应激对内皮细胞的损伤,脂质也可诱导细胞因子大量释放,加重炎症损伤^[6]。电荷屏障及物理屏障共同组成了肾小球的基本滤过屏障,而对于白蛋白等小分子物质而言,肾小球滤过膜的电荷屏障作用更加明显,硫酸乙酰肝素是糖萼中最丰富的糖胺聚糖,其主要参与肾小球的电荷屏障,在发育过程中硫酸乙酰肝素对肾小球的电荷选择作用不明显,但在疾病环境中,硫酸乙酰肝素降解酶肝素酶可诱导蛋白尿的生成,而高糖诱导的活性氧及血管紧张素Ⅱ可使肝素酶过表达,从而引起蛋白尿的发生。有学者通过诱导糖尿病小鼠模型,对早期DKD肾小管进行组织病理学分析发现肾小管存在缺陷,表现为空泡状的核酸结构,PAS阳性物质的聚集和对应激的快速反应等,这些缺陷主要局限于近端肾小管,并不存在于肾小球病变,推断近端肾小管缺陷是DKD发展的初始病理形态,早期发现并控制肾小管损伤进展可能是DKD临床治疗的有效防治策略之一^[7]。此外,DKD早期肾小球滤过率升高,高滤过物质通过肾小管内吞作用重吸收,过度摄取糖尿病致病物质形成糖基化终末产物,晚期糖基化终末产物通过非酶糖基化反应形成由葡萄糖和血浆蛋白组成的羰基化合物,引起近端小管自溶酶体功能障碍,从而对肾小管细胞造成糖毒性^[8]。有学者通过研究DKD患者的炎症指标,相信炎症通路对DKD的病期进展起着重要作用,长期抑制早期轻度炎症或许可改善DKD患者对降糖药物的敏感性,对炎症通路中炎症分子进行靶向处理可能起到DKD的早期预防作用^[9]。

基金项目:湖北省卫生健康委员会联合基金项目(WJ2019H235)

作者单位:430064 武汉,武汉科技大学附属天佑医院内分泌科

通讯作者:杨杨, E-mail: yangyang1003@wust.edu.cn

DKD 诊断为排他性临床诊断缺乏统一的标准,尿微量白蛋白在以往研究中均提示可反映糖尿病患者早期肾损害,但临床工作中予以治疗后可转为阴性,故不能作为 DKD 进展指标^[10],目前关于早期肾损害研究指标较多,如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)、肝型脂肪酸结合蛋白(L-FABP)、视黄醇结合蛋白 4(RBP-4)、尿微量白蛋白、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)、胱抑素 C(Cys-C)及尿转铁蛋白等^[11-12]。胡军红等^[13]研究发现 DKD 早期的各指标检出率:血肌酐 13.33%、尿 NGAL 73.33%、Cys-C 66.67%,尿 NGAL 联合 Cys-C 检出率可达 93.3%,表明各指标联合检测后对诊断早期 DKD 敏感性优于各指标单项检测^[14]。国外学者提出尿 NGAL 诊断 DKD 的临界值为 21.4 ng/ml,敏感度为 94.67%,特异度为 26.67%,表明尿 NGAL 可作为早期肾损伤标志物,但特异性不高,需结合其他 DKD 相关检测指标或临床表现综合考虑^[15]。

三、NGAL 与肾损伤的相关研究进展

NGAL 又称人脂质运载蛋白 2,是脂质运载蛋白家族的成员之一,最早在研究中性粒细胞明胶酶时发现,后来发现在肾小管、心肌细胞、神经元、内皮细胞及各种免疫细胞中也有不同程度的表达^[16-17]。NGAL 具有多种作用,因其结构特点可结合某些蛋白质,使某些细胞外基质成分降解,从而参与组织重构机制,在炎症反应中,NGAL 有促炎和趋化作用。NGAL 作为生长因子还能促进各类组织分化和增殖,一项研究通过敲除小鼠 NGAL 基因并诱导 DKD,发现 NGAL 对肾脏具有保护作用,主要体现为降低氧化应激对肾脏的损伤,延缓肾脏纤维化^[18]。与传统的标记物,如血肌酐、尿素氮或 Cys-C 相比,NGAL 不被认为是肾功能受损的标记物,而是反映肾脏细胞的结构损伤,有效循环血容量下降时,肾缺血损伤可导致 NGAL 的合成在肾小管中上调,因此敏感度较高。

现有研究表明炎症及免疫应答反应在 DKD 的发生发展中具有重要作用,而 NGAL 可能参与该免疫炎症性损害过程。NGAL 主要由肾脏的近曲小管分泌并释放入血,急性肾损伤时,NGAL 在极短的时间内会迅速升高,2~4 h 最为明显。蛋白尿阴性或轻度升高的糖尿病患者 NGAL 表达增高,其升高可能与微量蛋白尿无关,有效循环血容量下降时,肾脏缺血缺氧损伤可导致 NGAL 的合成增加,说明 NGAL 可成为敏感的早期急性肾损伤的生物标志物^[19]。终末期肾病患者血清 NGAL 升高,肾脏移植手术后肾功能逐渐恢复正常,此时可见血清 NGAL 明显下降,尿 NGAL 可预测术后肾脏是否需要继续透析治疗及肾脏功能恢复情况,说明 NGAL 可以评估肾损伤预后。

四、尿 NGAL 在 DKD 中的应用前景

NGAL 参与肾急性缺血缺氧损害的发病机制研究较多,作为早期急性肾损伤的诊断标志物得到大家共识,但其参与慢性肾损伤的相关机制研究较少。DKD 早期肾损伤发生在肾小管,故肾小管标志物 NGAL 也可考虑作为 DKD 的早期诊断标志物,尤其是若能排除其他原因导致肾功能不全时则意义更大,大量临床试验研究结果发现,大量蛋白尿组糖尿病患者 NGAL 较微量蛋白尿组及正常对照组均明显升高,微量蛋白尿组较正常对照组升高^[20],考虑 NGAL 可预测糖尿病早期肾损伤,因 DKD 可导致机

体严重代谢紊乱,NGAL 参与 DKD 的发病机制目前仍不清楚,且特异性欠佳,因此尿 NGAL 作为 DKD 的早期诊断标志物用于临床仍存在争议。NGAL 与肥胖、糖耐量异常呈正相关,与高密度脂蛋白胆固醇呈负相关,NGAL 缺乏可导致胰岛素抵抗的发生率明显升高^[21],由此可见,NGAL 参与糖尿病的发生发展,在确诊为 DKD 的患者中,NGAL 水平可预示 DKD 的疾病进展,作为 DKD 进展的危险因素,具体机制可能与参与线粒体氧化相关。

尿液在肾脏中形成,尿液中分子的表达在一定程度上预示着肾脏损伤情况,因此尿液生物标志物对肾脏损伤的判断更加准确,且尿液标本采集无创且操作简单,对判断肾脏受损程度的变化实际操作更方便。肾小管性蛋白尿的发生早于肾小球的微量白蛋白尿,肾小管损伤而不是肾小球损伤是 2 型糖尿病最早发生肾功能损害和蛋白尿的原因^[22]。目前普遍认为尿微量蛋白可揭示肾脏的损伤情况,尿白蛋白水平与肾损害程度呈正比,是检测早期 DKD 的可靠指标。王姗姗等^[23]对糖尿病患者每 3~4 个月随访 1 次,共随访 2 年,发现随访前后尿 NGAL 均与尿微量白蛋白呈正相关,并与病情严重程度呈正比。

早期 DKD 患者的肾小球滤过率下降,血 NGAL 升高,肾小管重吸收功能下降,尿 NGAL 升高,尿 NGAL 与白蛋白尿的正相关性大于血 NGAL 与白蛋白尿的正相关性。国外学者同样发现在 DKD 早期诊断中尿 NGAL 的效能最佳,其次为血清 NGAL,尿 NGAL 能够很好地预测早期 DKD 肾功能损害,提示尿 NGAL 的敏感度优于血 NGAL^[24]。

五、展望

临床试验证实尿 NGAL 有望成为早期 DKD 的诊断标志物,尿 NGAL 即时检测(POCT)作为一种定性实验可快速判断尿 NGAL 是否升高,为 DKD 的早期快速筛查提供很大帮助。相关产品已出现在市场上,其特点为操作简单,结果读取方便快捷,相较实验室检测成本更低,因此易于推广。尿 NGAL 参与 DKD 的发病机制较为复杂,仍需更深入的研究进行探讨,尿 NGAL 诊断临界值目前无统一标准,后期需要更多更大样本量的临床试验进行研究,同时尿 NGAL 即时检测的敏感度仍需通过大量的临床试验加以验证。

参考文献

- [1] Ma Ronald CW. Epidemiology of diabetes and diabetic complications in China[J]. Diabetologia, 2018, 61(6): 1249-1260.
- [2] Jia W, Weng J, Zhu D, et al. Standards of medical care for type 2 diabetes in China 2019[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2019, 35(6): e3158.
- [3] Zhang L, Long J, Jiang W, et al. Trends in Chronic Kidney Disease in China[J]. N Engl J Med, 2016, 375(9): 905-906.
- [4] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 556-563.
- [5] Zhang C, Zhu X, Li L, et al. A small molecule inhibitor MCC950 ameliorates kidney injury in diabetic nephropathy by inhibiting NLRP3 inflammasome activation[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2019, 12: 1297-1309.
- [6] Rayego-Mateos S, Morgado-Pascual JL, Opazo-Ríos L, et al. Pathogenic Pathways and Therapeutic Approaches Targeting Inflammation in Diabetic Nephropathy[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(11): 3798.
- [7] Buonafina M, Martinez-Martinez E, Jaisser F. More than a simple biomarker: the role of NGAL in cardiovascular and renal diseases[J]. Clin Sci, 2018, 132(9): 909-923.
- [8] Haraguchi R, Kohara Y, Matsubayashi K, et al. New Insights into the Pathogenesis of Diabetic Nephropathy: Proximal Renal Tubules Are Primary Target of Oxidative Stress in Diabetic Kidney[J]. Acta Histochem Cytochem, 2020, 53(2): 21-31.
- [9] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy[J]. Clin Sci (Lond), 2013, 124(3): 139-152.
- [10] 王蕊, 左力. 糖尿病肾病诊治专家共识解读[J]. 临床内科杂志,

2020, 37(9): 675-678.

- [11] Abbasi F, Moosaie F, Khaloo P, et al. Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin and Retinol-Binding Protein-4 as Biomarkers for Diabetic Kidney Disease[J]. Kidney Blood Press Res, 2020, 45(2): 222-232.
- [12] 石彩凤, 周阳, 杨俊伟. 糖尿病肾病早期诊断生物标志物的研究进展[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1254-1257.
- [13] 胡军红, 谢建红, 曾利球, 等. 尿 NGAL 与血清 Cys-C 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 实验与检验医学, 2017, 35(6): 921-923.
- [14] 钟开义, 黎宝仁, 张祖文, 等. 尿 NGAL、L-FABP 及 RBP 与老年 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(10): 1226-1244.
- [15] Sueud T, Hadi NR, Abdulameer R, et al. Assessing urinary levels of IL-18, NGAL and albumin creatinine ratio in patients with diabetic nephropathy[J]. Diabetes Metab Syndr, 2019, 13(1): 564-568.
- [16] 熊政, 张阳扬, 李群星, 等. 中性粒细胞相关脂质运载蛋白、中性粒细胞相关脂质运载蛋白/基质金属蛋白酶-9 复合物在心血管疾病中的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(2): 142-144.
- [17] 毛颖佳, 王晓红, 李连友, 等. 血清 NGAL、BNP 水平在多重耐药菌血流感染早期诊断中的价值分析[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(2): 167-171, 177.
- [18] Liu X, Zhao X, Duan X, et al. Knockout of NGAL aggravates tubuloint-

erstitial injury in a mouse model of diabetic nephropathy by enhancing oxidative stress and fibrosis[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(4): 321.

- [19] Thakur V, Chattopadhyay M. Early Urinary Markers for Diabetic and Other Kidney Diseases[J]. Curr Drug Targets, 2018, 19(7): 825-831.
- [20] 马续祥, 王道洋, 纵晓英, 等. 尿 KIM-1, NGAL 及 β_2 -MG 在糖尿病肾脏疾病早期诊断中价值研究[J]. 现代医药卫生, 2021, 37(23): 4004-4007.
- [21] 吴丹萍, 杨玲, 袁国跃. NGAL 与 2 型糖尿病及其血管并发症的研究进展[J]. 中南医学科学杂志, 2022, 50(1): 26-28.
- [22] 章瑛之. 早期糖尿病肾病血清 NGAL、Cys C 和尿 NAG/Crea 水平变化及临床意义[J]. 医学检验与临床, 2020, 31(3): 62-64.
- [23] 王姗姗, 徐晓东, 楼雪勇. 早期糖尿病肾病的发生发展与尿 KIM-1、NGAL 相关性的随访研究[J]. 中国现代医生, 2019, 57(5): 5-8.
- [24] Zhang D, Ye S, Pan T. The role of serum and urinary biomarkers in the diagnosis of early diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. Peer J, 2019, 7: e7079.

(收稿日期: 2022-03-24)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.05.023

• 病例报告 •

T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病合并系统性红斑狼疮、肺结节病一例

丁叶利 郝玉秋 杨俊玲

[关键词] 发热; 粒细胞减少; 系统性红斑狼疮; 肺结节病; T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病

[中图分类号] R563.9

[文献标识码] B

患者, 女, 52 岁, 因“进行性咳嗽、气短 6 个月伴间断发热 1 周”于 2019 年 8 月 12 日入院。6 个月前患者无明显诱因出现进行性咳嗽、气短, 未系统治疗。1 周前无明显诱因出现间断发热, 自测最高体温 39.2℃, 伴干咳, 自觉咽部有痰、难以咳出, 伴晨起头痛、气短、乏力, 于当地医院就诊, 诊断为肺炎, 行抗感染治疗发热症状缓解, 但咳嗽、气短、乏力仍然无好转, 为求进一步治疗遂来我院。既往史: 高血压疾病史 20 余年(未规律用药); 癫痫病史 13 年, 一直规律口服开浦兰(早 0.25 g, 晚 0.5 g), 病情控制尚可, 2 年未发作。否认特殊物品接触史、食物药物过敏史及特殊家族史。体格检查: T 37.4℃、P 75 次/分、R 109 次/分, Bp 122/83 mmHg, 一般状态尚可, 左侧肘部及右腰部各见 1 个大小约 3 cm × 3 cm 的暗紫色结节, 全身各浅表淋巴结未触及肿大; 律齐, 各瓣膜听诊区未闻及杂音, 肺呼吸音粗, 可闻及散在细湿啰音, 倾向于爆裂音。腹软, 肝脾肋下未触及。实验室检查: 血常规: WBC 计数 $2.1 \times 10^9/L$ ($4.0 \sim 10.0 \times 10^9/L$, 括号内为正常参考值范围, 以下相同), 淋巴细胞百分比 77.5% ($20.0\% \sim 40.0\%$), 单核细胞百分比 16.3% ($3.0\% \sim 8.0\%$), 中性粒细胞百分比 5.7% ($50.0\% \sim 70.0\%$), 中性粒细胞计数 $0.38 \times 10^9/L$

($1.80 \sim 6.30 \times 10^9/L$), RBC 计数 $3.46 \times 10^{12}/L$ ($4.30 \sim 5.80 \times 10^{12}/L$), 血红蛋白 105 g/L ($120 \sim 160$ g/L), 未成熟网织红细胞比率 0.079% ($0.500\% \sim 1.500\%$), 网织红细胞计数 $92 \times 10^8/L$ ($24 \sim 84 \times 10^8/L$); 尿蛋白 +; 肝肾功能: ALT 214 U/L ($0 \sim 40$ U/L), 尿酸 $399 \mu\text{mol}/L$ ($< 357 \mu\text{mol}/L$), AST 195 U/L ($0 \sim 40$ U/L), 直接胆红素 $7.85 \mu\text{mol}/L$ ($0 \sim 6.80 \mu\text{mol}/L$), 间接胆红素 $18.25 \mu\text{mol}/L$ ($0 \sim 12.00 \mu\text{mol}/L$), 总胆红素 $26.1 \mu\text{mol}/L$ ($1.7 \sim 17.0 \mu\text{mol}/L$); 肾小球滤过率 $56.6 \text{ ml}/\text{min}$ ($90.0 \sim 120.0 \text{ ml}/\text{min}$); 降钙素原、真菌 D-葡聚糖、结核杆菌斑点试验检查均为阴性; 自身免疫检查: 高敏 C 反应蛋白 $29.3 \text{ mg}/L$ ($< 5.0 \text{ mg}/L$), 补体 C3 $84.3 \text{ g}/L$ ($0 \sim 81.2 \text{ g}/L$), 补体 C4 $15.2 \text{ g}/L$ ($90.0 \sim 360.0 \text{ g}/L$), 抗核抗体 (ANA): 1:320, 抗心磷脂抗体 $35 \text{ RU}/\text{ml}$ ($0 \sim 20 \text{ RU}/\text{ml}$); 抗链球菌溶血素 O (ASO) $149 \text{ IU}/\text{ml}$ ($0 \sim 116 \text{ IU}/\text{ml}$), 轻链、自身免疫性肝病检查结果未见异常。气管镜下未见明显异常。气管镜下肺组织病理检查结果 (图 1): 可见上皮细胞肉芽肿改变, 抗酸染色阴性。皮肤暗紫色结节病理检查结果 (图 2): 表皮轻度增生, 真皮中上部可见致密的上皮细胞肉芽肿改变, 抗酸染色阴性; 主要为“裸结节”, 并见较多多核巨细胞; 提示结节病。骨髓及外周血细胞学检查结果: 血涂片: WBC 总数下降, 粒细胞占 10%, 成熟红细胞大小不一; 计数 100 个 WBC 未见有核红细胞, 淋巴细胞占 86%, 血小板散在、易见。骨髓涂片: 骨髓增生减低,

作者单位: 130000 长春, 吉林大学第二医院呼吸与危重症医学科

通讯作者: 杨俊玲, E-mail: junling@jlu.edu.cn