

# 尿 NGAL 在妊娠高血压肾损伤疾病中的表达和意义

李伟宁 魏殿军 宁莉

作者单位:300211 天津市,天津医科大学第二医院检验科

**【摘要】** 目的 探讨尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)水平与妊娠期高血压肾损伤疾病病情进展的关系。**方法** 选择我院 2013 年 9 月-2014 年 4 月间住院治疗并分娩的妊娠高血压综合征患者 105 例,其中妊娠期高血压患者 30 例,轻度子痫前期患者 30 例,重度子痫前期患者 30 例,子痫期患者 15 例;并选择 40 例同期健康孕妇作为对照组。受试者均于入院 24 h 内和产后 72 h 采集尿标本和血标本,检测尿 NGAL 和血肌酐(creatinine, Cr)水平,分析其与疾病及其严重程度的关系。**结果** 受试者入院 24 h 内血 Cr 和尿 NGAL 的浓度较产后 72 h 明显增高,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ );各组间比较发现,随着疾病的进展,血 Cr 水平和尿 NGAL 水平均增高,除妊娠期高血压组与轻度子痫前期组血 Cr 水平比较,差异无统计学意义外,其余各组间两两比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关分析显示,妊娠高血压综合征患者尿 NGAL 水平与血 Cr 水平呈正相关( $r = 0.916, P = 0.000$ )。**结论** 通过检测尿 NGAL 值可及早发现和诊断妊娠期高血压肾功能损害,动态监测其变化可评价妊娠高血压疾病的治疗效果及病情发展,对于指导临床决策、降低母子子痫前期相关严重并发症的发生有重要意义。

**【关键词】** 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白;血肌酐;妊娠;高血压;肾损伤

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2014.03.008

## The expression and significance of urine NGAL in pregnancy hypertensive renal injury diseases

LI Wei-ning, WEI Dian-jun, NING Li. Department of Clinical Laboratory, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) level and gestational hypertension of renal injury disease progression. **Methods** 105 cases pregnancy-induced hypertension syndrome patients in our hospital from September 2013 to April 2014 were selected. Which including 30 cases of patients with gestational hypertension, 30 cases of mild preeclampsia, 30 cases of severe preeclampsia and 15 cases eclampsia. 40 cases healthy pregnant women as control group at the same time. Urinary and blood samples were collected when subjects were admitted to hospital within 24 h and 72 h postpartum. Urine NGAL and serum creatinine (Cr) levels were detected, and the relationship with the disease and its severity were analyzed. **Results** Levels of blood Cr and urinary NGAL in subjects admitted within 24 h were all higher than that of 72 h postpartum, and the differences all had statistical significance ( $P < 0.05$ ). Comparison between each two group, with disease progression, levels of blood Cr and urinary NGAL were increased, and the differences all had statistical significance ( $P < 0.05$ ), excepted level of blood Cr between gestational hypertension group and mild preeclampsia group. Pearson correlation analysis showed that levels of blood Cr and urinary NGAL in pregnancy-induced hypertension syndrome patients had positive correlation ( $r = 0.916, P = 0.000$ ). **Conclusion** Detect urinary NGAL level can find and diagnose gestational hypertension with impaired renal function early, dynamic monitoring of the changes can evaluate either disease progression and treatment of gestational hypertension of renal injury, and have importance significance for guiding clinical decision making, reduce mother son preeclampsia associated serious complications.

**【Key words】** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; Serum creatinine; Pregnancy; Hypertensive; Renal injury

妊娠高血压综合征典型的肾脏病理损害是肾小球内皮细胞肿胀、纤维素蛋白沉积、基底膜增厚<sup>[1]</sup>。

随着病情进一步加重,肾小球受损情况严重、受损数量增多,则造成肾损害甚至诱发肾功能衰竭<sup>[2]</sup>。中性

粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 是脂质运载蛋白家族的成员之一, 于 1993 年由 Kjeldsen 等<sup>[3]</sup>在人类中性粒细胞中发现并分离出来。在生物体内, NGAL 有三种存在方式: 相对分子质量为  $25 \times 10^3$  的单体、自身聚合形成相对分子质量为  $46 \times 10^3$  的同源二聚体及与 MMP-9 聚合形成相对分子质量为  $135 \times 10^3$  的异源二聚体<sup>[4]</sup>。生理状态下, NGAL 在人肾脏、肺脏、胃、结肠组织中有极微量的表达, 当上皮细胞受损时可被诱导大量表达, 尤其是肾脏组织。在肾脏, NGAL 主要由远端肾小球合成并由髓祥升支粗段和集合管分泌入尿, 成为尿液中 NGAL 蛋白的主要来源。本文对尿 NGAL 与妊娠高血压肾损伤疾病及病情进展的关系进行研究, 旨在探讨尿 NGAL 在妊娠高血压肾损伤中的临床意义。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选择我院 2013 年 9 月-2014 年 4 月期间住院治疗并分娩的妊娠高血压综合征患者 105 例(疾病组), 中位年龄 29.00 岁。其中妊娠期高血压患者 30 例, 轻度子痫前期患者 30 例, 重度子痫前期患者 30 例, 子痫期患者 15 例。另选择 40 例同期健康体检孕妇作为对照组, 中位年龄 27.95 岁。各组均排除慢性高血压史、糖尿病史、肝肾疾病及免疫性疾病史。

**1.2 方法** 受检对象均于入院 24 h 内和产后 72 h 采集尿标本和血标本。清晨空腹抽取肘静脉血 3 ml, 置于含有分离胶的真空采血管中混匀离心, 收集上层血清, 尿和血清标本均置于无菌管中,  $-70^\circ\text{C}$  冻存待测。

**1.3 仪器与试剂** 尿 NGAL 浓度检测采用 NGAL ELISA 试剂盒(美国 TSZ 公司), 按说明书操作(正常范围:  $1 \sim 40 \mu\text{g/L}$ ), 显色后再通过酶标仪(BIO-RAD Model 680)于 450 nm 波长处测定各孔的 OD 值。血肌酐(creatinine, Cr)采用肌氨酸氧化酶法(正常范围:  $17.7 \sim 107 \mu\text{mol/L}$ ), 使用深圳迈瑞 BS2000M 全自动生化分析仪测定。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS 13.0 统计软件对数据进行分析, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 两样本均数间比较采用配对 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析,

相关性分析采用 *Pearson* 相关分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 受试者入院 24 h 内和产后 72 h 血 Cr 和尿 NGAL 结果比较** 对照组和疾病组入院 24 h 血 Cr 水平及尿 NGAL 水平均高于产后 72 h, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 1。

**2.2 受试者各组间血 Cr、尿 NGAL 含量比较** 各組间血 Cr、尿 NGAL 水平比较差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。对照组与妊娠高血压综合征各分期组间血 Cr 水平比较, 除妊娠期高血压组与轻度子痫前期组比较差异无统计学意义外, 其余各组间两两比较, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。各组间尿 NGAL 水平两两比较, 差异均有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ), 见表 2。

表 2 对照组与各疾病组血 Cr、尿 NGAL 含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血 Cr( $\mu\text{mol/L}$ )	尿 NGAL( $\mu\text{g/L}$ )
对照组	40	43.21 $\pm$ 5.83	13.36 $\pm$ 5.01
妊娠期 高血压组	30	52.68 $\pm$ 10.49*	18.81 $\pm$ 6.80*
轻度子痫 前期组	30	53.73 $\pm$ 9.98*	23.69 $\pm$ 7.60* $\Delta$
重度子痫 前期组	30	67.81 $\pm$ 16.54* $\Delta$ #	35.29 $\pm$ 8.91* $\Delta$ #
子痫组	15	97.56 $\pm$ 13.78* $\Delta$ # $\circ$	68.51 $\pm$ 14.35* $\Delta$ # $\circ$
<i>F</i> 值	-	48.645	36.547
<i>P</i> 值	-	0.000	0.000

注: \*与对照组比较,  $P < 0.05$ ;  $\Delta$ 与妊娠高血压组比较,  $P < 0.05$ ; #与轻度子痫前期组比较,  $P < 0.05$ ;  $\circ$ 与重度子痫前期组比较,  $P < 0.05$

**2.3 尿 NGAL 浓度与疾病严重程度的相关性分析** 由于妊娠高血压肾损伤的严重程度与 Cr 的含量相关, Cr 越高则提示疾病越重, 对母儿有严重危害, 所以我们采用 *Pearson* 分析法, 对尿 NGAL 与 Cr 做相关性分析, 结果显示: 尿 NGAL 与 Cr 呈正相关( $r = 0.916$ ,  $P = 0.000$ ), 认为尿 NGAL 与疾病严重程度相关, 见图 1。

## 3 讨论

妊娠高血压综合征是指妊娠 20 w 后出现的血压持续性升高伴蛋白尿、水肿以及全身炎症反应, 产

表 1 受试者在入院 24 h 内和产后 72 h 血 Cr、尿 NGAL 含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	血 Cr( $\mu\text{mol/L}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	尿 NGAL( $\mu\text{g/L}$ )		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		入院 24 h	产后 72 h			入院 24 h	产后 72 h		
对照组	40	53.18 $\pm$ 6.82	16.36 $\pm$ 5.84	9.136	0.000	33.24 $\pm$ 4.83	10.35 $\pm$ 4.17	2.437	0.038
疾病组	105	73.09 $\pm$ 22.39	28.25 $\pm$ 12.34	8.361	0.000	52.65 $\pm$ 8.36	11.26 $\pm$ 4.23	7.137	0.000

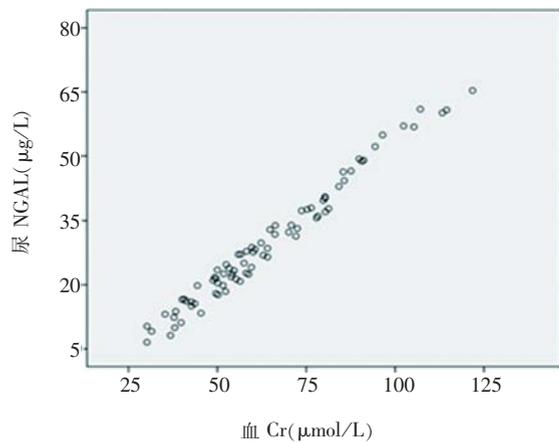


图 1 尿 NGAL 和血 Cr 的相关性分析

后即消失<sup>[5]</sup>。而妊娠期高血压常见的并发症之一为肾脏损伤。本文研究对 105 例妊娠期高血压综合征患者和 40 例健康孕妇进行血 Cr 和尿 NGAL 水平检测, 结果显示, 所有受试者入院 24 h 血 Cr 和尿 NGAL 水平均高于产后 72 h, 差异均有统计学意义 ( $P$  均  $< 0.05$ )。说明妊娠高血压综合征导致的肾损伤是一过性的, 伴随妊娠的结束, 妊娠高血压综合征的减轻和消除, 肾功能逐渐恢复正常。对照组产后血 Cr 和尿 NGAL 表达较产前均有所降低, 且差异均有统计学意义, 但产前和产后的血 Cr 和尿 NGAL 水平均在正常范围内, 说明妊娠对妇女的肾功能会造成一定影响, 但不会造成肾损伤。

研究<sup>[6]</sup>显示, NGAL 与肾脏疾病的进展密切相关。Feldkamp 等<sup>[7]</sup>认为, 尿 NGAL 水平不受其他因素的影响, 对诊断妊娠高血压肾损伤比血 Cr 更有优势。本文研究结果显示, 妊娠高血压综合征肾损伤各期患者尿中均有 NGAL 的表达, 与对照组比较尿 NGAL 水平和血 Cr 水平均显著升高, 除妊娠期高血压组与轻度子痫前期组血 Cr 水平差异无统计学意义外, 其余各组间两两比较差异均有统计学意义。

正常妊娠时, 血容量增多、血液稀释、心排出量增加, 导致有效肾血浆流量增加, 比非孕期增加 30%~50%, 肾小球滤过率增高, 滤过系数升高, 血 Cr 和尿素氮水平下降<sup>[8]</sup>。与正常妊娠相比, 妊娠高血压肾脏血流灌注减少和肾小球滤过率下降<sup>[9,10]</sup>。大多数子痫前期患者, 肾的灌注量和肾小球滤过率存在轻至中度减少, 在重症患者中二者大大低于正常状态, 而相应的血 Cr 水平显著增加, 重度子痫前期患者血 Cr 水平可较正常妊娠升高 2 倍甚至超过 2~3 mg/dL, 若伴肾皮质坏死, 肾功能损伤将无法逆转<sup>[11]</sup>。血 Cr 是检测肾脏疾病损伤程度的金标准, 因此本文对尿 NGAL 和血 Cr 的相关性进行分析, 结果表明尿

NGAL 与血 Cr 呈正相关 ( $r = 0.916, P = 0.000$ )。说明尿 NGAL 与妊娠高血压患者的肾脏损伤严重程度高度相关, 进一步表明尿 NGAL 与疾病严重程度高度相关。

Mori 等<sup>[12]</sup>研究显示, NGAL 可诱导血红素加氧酶-1 的高表达, 保护肾小管上皮细胞中的 N-钙黏蛋白, 从而发挥保护肾小管上皮细胞功能的作用; NGAL-铁细胞-铁形成的复合物还能够为受损的肾小管细胞提供修复所需的铁元素, 并能够抑制细胞凋亡。推测尿 NGAL 可能在妊娠高血压综合征中保护肾小管功能, 减轻肾功能损伤, 从而发挥防御作用, 但其具体机制尚待进一步研究。

#### 4 参考文献

- 甄锦壮, 欧阳辉, 李建萍, 等. 妊娠高血压患者血尿酸、尿微量白蛋白检测的临床意义. 吉林医学, 2011, 32: 4307-4308.
- Xiong X, Fraser WD. Impact of pregnancy-induced hypertension on birthweight by gestational age. Paediatr Perinat Epidemiol, 2004, 18: 186-191.
- Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeliv H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. J Biol Chem, 1993, 268: 10425-10432.
- Tong Z, Wu X, Ovcharenko D, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a survival factor. Biochem J, 2005, 391: 441-448.
- 乐杰, 主编. 妇产科学. 第 7 版. 北京: 人民卫生出版社, 2008, 94.
- Nishida M, Kawakatsu H, Okumura Y, et al. Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in children with chronic renal diseases. Pediatr Int, 2010, 52: 563-568.
- Feldkamp T, Bienholz A, Kribben A. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) for the detection of acute kidney injury after orthotopic liver transplantation. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26: 1456-1458.
- Bennett MR, Piyaphanee N, Czech K, et al. NGAL distinguishes steroid sensitivity in idiopathic nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 2012, 27: 807-812.
- Devarajan P. Review: neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a troponin-like biomarker for human acute kidney injury. Nephrology, 2010, 15: 419-428.
- Koyer JL, Vaidya VS, Bennett MR, et al. Urinary biomarkers in the clinical prognosis and early detection of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5: 2154-2165.
- Niemann CU, Walia A, Waldmann J, et al. Acute kidney injury during liver transplantation as determined by neutrophil gelatinase-associated lipocalin. Liver Transpl, 2009, 15: 1852-1860.
- Mori K, Lee HT, Rapoport D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-siderophore-iron complex rescues the kidney from ischemia-reperfusion injury. J Clin Invest, 2005, 115: 610-621.

(收稿日期: 2014-06-17)

(本文编辑: 李霖)