

## 论著·临床研究

## 血脂蛋白磷脂酶A2和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在诊断早期糖尿病肾病中的价值

张佳思<sup>1,2</sup>, 邹春波<sup>3</sup>, 卢宇<sup>2</sup>, 陈茜<sup>2</sup>, 张伟亚<sup>1,2</sup>, 何姣姣<sup>1,2</sup>

1. 大连医科大学, 大连 116000; 2. 江苏省泰州市人民医院内分泌科, 泰州 225300; 3. 江苏省泰州市人民医院肾内科, 泰州 225300

**[摘要]** **目的**·探讨血脂蛋白磷脂酶A2 (lipoprotein phospholipase A2, Lp-PLA2) 和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 在诊断早期糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 中的价值。**方法**·选取2017年1月—2019年4月在泰州市人民医院内分泌科确诊的2型糖尿病患者219例, 检测所有患者Lp-PLA2、NGAL、尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rate, UAER)、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿酸 (uric acid, UA)、胱抑素C (cystatin C, Cys-C)、血糖、血脂等水平。按UAER将患者分为3组: 正常白蛋白尿 (normal albuminuria, NA) 组75例, 微量白蛋白尿 (microalbuminuria, MA) 组73例, 大量白蛋白尿 (heavy albuminuria, HA) 组71例。将MA组和HA组归为DN组。比较NA组、MA组和HA组间上述指标的差异, 采用Pearson线性相关、多元线性回归、二元Logistic回归及受试者操作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线分析Lp-PLA2、NGAL与DN的关系。**结果**·与NA组和MA组相比, HA组的Lp-PLA2、NGAL、BUN、SCr、UA、Cys-C的水平均明显升高 (均 $P<0.05$ ); 但与NA组相比, MA组中仅Lp-PLA2和NGAL的水平明显升高 (均 $P<0.05$ )。相关性分析发现, Lp-PLA2、NGAL水平与UAER ( $r=0.397$ ,  $r=0.511$ )、BUN ( $r=0.274$ ,  $r=0.411$ )、SCr ( $r=0.237$ ,  $r=0.419$ )、Cys-C ( $r=0.278$ ,  $r=0.436$ ) 均呈正相关 (均 $P=0.000$ ), 与肾小球滤过率呈负相关 ( $r=-0.170$ ,  $r=-0.366$ ;  $P=0.013$ ,  $P=0.000$ )。多元线性回归分析表明, UAER的影响因素为Lp-PLA2、NGAL和Cys-C。二元Logistic回归分析显示, 经血压、血脂、糖尿病病程、糖化血红蛋白校正后, Lp-PLA2和NGAL仍是DN的独立风险因子 ( $OR=1.012$ ,  $OR=1.024$ ;  $P=0.009$ ,  $P=0.000$ )。Lp-PLA2、NGAL及两者联合检测DN的ROC曲线下面积 (area under the curve, AUC) 依次为0.700、0.855、0.871; 单项检测时NGAL的敏感度 (81.2%) 和特异度 (80.0%) 均较高, Lp-PLA2和NGAL联合检测时诊断效能最大 (AUC=0.871)。**结论**·血Lp-PLA2和NGAL水平均与DN患者肾脏损害程度密切相关; 二者作为DN的独立风险因子在早期DN时已明显升高, 相比传统肾脏功能指标能更好地反映早期DN的出现。Lp-PLA2和NGAL联合检测可发挥其最大诊断效能, 为早期DN的诊断提供新的方法。

**[关键词]** 脂蛋白磷脂酶A2; 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 糖尿病肾病; 2型糖尿病; 尿白蛋白排泄率

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.06.011 **[中图分类号]** R587.2; R692.9 **[文献标志码]** A

## Value of blood lipoprotein phospholipase A2 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in the diagnosis of early diabetic nephropathy

ZHANG Jia-si<sup>1,2</sup>, ZOU Chun-bo<sup>3</sup>, LU Yu<sup>2</sup>, CHEN Xi<sup>2</sup>, ZHANG Wei-ya<sup>1,2</sup>, HE Jiao-jiao<sup>1,2</sup>

1. Dalian Medical University, Dalian 116000, China; 2. Department of Endocrinology, Taizhou People's Hospital, Jiangsu Province, Taizhou 225300, China; 3. Department of Nephrology, Taizhou People's Hospital, Jiangsu Province, Taizhou 225300, China

**[Abstract]** **Objective**·To examine the role of blood lipoprotein phospholipase A2 (Lp-PLA2) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in the diagnosis of early diabetic nephropathy (DN). **Methods**·A total of 219 participants with type 2 diabetes mellitus diagnosed in the Department of Endocrinology of Taizhou People's Hospital from January 2017 to April 2019 were enrolled. The levels of Lp-PLA2, NGAL, urinary albumin excretion rate (UAER), blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (Scr), uric acid (UA), cystatin C (Cys-C), blood glucose, and blood lipid in all participants were detected. All diabetics were classified into three groups based on UAER: normal albuminuria (NA) group ( $n=75$ ), microalbuminuria (MA) group ( $n=73$ ) and heavy albuminuria (HA) group ( $n=71$ ). The MA group and HA group were classified as DN group. The differences of the above indicators among each group were compared, and the relationship of Lp-PLA2, NGAL and DN were analyzed by Pearson linear correlation, multiple linear regression, Logistic regression and receiver operator characteristic curve. **Results**·Compared with the NA group and MA group, the levels of Lp-PLA2, NGAL, BUN, SCr, UA and Cys-C in the HA group were significantly increased ( $P<0.05$ ). However, compared with the NA group, only Lp-PLA2 and NGAL levels in the MA group were significantly increased ( $P<0.05$ ). Correlation analysis found the Lp-PLA2 and NGAL were positively correlated with UAER ( $r=0.397$ ,  $r=0.511$ ), BUN ( $r=0.274$ ,  $r=0.411$ ), SCr ( $r=0.237$ ,  $r=0.419$ ), and Cys-C ( $r=0.278$ ,  $r=0.436$ ) (all  $P=0.000$ ), whereas negatively correlated with

**[基金项目]** 泰州市人民医院临床青年技术人才诊疗新技术项目 (ZL201706)。

**[作者简介]** 张佳思 (1995—), 女, 硕士生; 电子信箱: 978056893@qq.com。

**[通信作者]** 卢宇, 电子信箱: luyu\_666@126.com。

**[Funding Information]** Taizhou People's Hospital Clinical Young Technical Talents Diagnosis and Treatment New Technology Project (ZL201706)。

**[Corresponding Author]** LU Yu, E-mail: luyu\_666@126.com。

**[网络首发]** <https://kns.cnki.net/kcms/detail/31.2045.R.20210528.1719.020.html> (2021-05-31 17:18:02)。



the estimate glomerular filtration rate ( $r=-0.170$ ,  $r=-0.366$ ;  $P=0.013$ ,  $P=0.000$ ). Multiple linear regression analysis showed that Lp-PLA2, NGAL and Cys-C were related factors of UAER. Binary Logistic regression analysis found that Lp-PLA2 and NGAL were still risk factors of kidney injury in DN after adjustment for blood pressure, lipids, glycosylated hemoglobin and duration of diabetes ( $OR=1.012$ ,  $OR=1.024$ ;  $P=0.009$ ,  $P=0.000$ ). The area under the curve (AUC) of Lp-PLA2, NGAL and their combination in diagnosis of DN were 0.700, 0.855 and 0.871. NGAL demonstrated high sensitivity (81.2%) and specificity (80.0%). Lp-PLA2- and NGAL-combined detection had the highest diagnostic efficiency ( $AUC=0.871$ ). **Conclusion** Both blood Lp-PLA2 and NGAL levels are closely associated with the renal damage in participants with DN. As independent risk factors of DN, Lp-PLA2 and NGAL have been highly expressed in early DN, which could better reflect the occurrence of early DN, compared with traditional renal function indicators. Lp-PLA2- and NGAL-combined detection could demonstrate its maximum diagnostic efficacy, providing a new method for the diagnosis of early renal injury.

**[Key words]** lipoprotein phospholipase A2; neutrophil gelatinase-associated lipocalin; diabetic nephropathy; type 2 diabetes mellitus; urinary albumin excretion rate

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是2型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 常见且严重的血管并发症之一, 多发生于病程超过10年的糖尿病患者。研究<sup>[1]</sup>表明, DN早期的肾脏肥大和血流动力学改变是可逆的, 一旦进入中晚期则提示病情不可逆转。DN发病隐匿, 致病机制复杂。传统观念认为DN主要与肾小球病变相关, 目前临床上多应用反映肾小球损伤的指标尿白蛋白排泄率 (urinary albumin excretion rate, UAER) 对DN进行诊断和分期。UAER的升高 ( $UAER \geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ ) 意味着DN的出现; 临床上将  $20 \leq UAER \leq 200 \mu\text{g}/\text{min}$  称为微量白蛋白尿 (microalbuminuria, MA), 即早期DN期; 将  $UAER > 200 \mu\text{g}/\text{min}$  称为大量白蛋白尿 (heavy albuminuria, HA), 即临床DN期。研究<sup>[2]</sup>显示, DN可引起肾小球硬化、肾小管及肾间质纤维化甚至全肾病变, 而且肾小管损害往往先于肾小球损伤。因此人们致力于寻找高灵敏度、高特异度的新型生物学标志物, 以便于及时诊断、早期干预DN, 从而提高DN患者的长期预后和生存概率。

脂蛋白相关磷脂酶A2 (lipoprotein phospholipase A2, Lp-PLA2) 为已存在的或即将形成的易破裂斑块的新型生物标志物, 它通过促炎分子促进动脉粥样硬化<sup>[3]</sup>, 且可以反映内皮细胞及巨噬细胞的功能<sup>[4]</sup>, 而肾脏血管的内皮功能和炎症状态与肾脏微血管损伤密切相关<sup>[5]</sup>。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 是反映肾小管损伤的新型糖蛋白<sup>[6]</sup>, 在肾脏损伤时活性增高, 能够准确判断肾功能的情况及预后<sup>[7]</sup>。本研究通过检测不同UAER水平T2DM患者血液Lp-PLA2和NGAL的水平, 探讨二者在诊断早期DN中的价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取219例2017年1月—2019年4月在泰州市人民医

院内内分泌科确诊的T2DM患者。采用1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准<sup>[8]</sup>进行诊断。按UAER水平将研究对象分为正常白蛋白尿 (normal albuminuria, NA) 组 (75例,  $UAER < 20 \mu\text{g}/\text{min}$ )、MA组 (73例,  $20 \mu\text{g}/\text{min} \leq UAER \leq 200 \mu\text{g}/\text{min}$ )、HA组 (71例,  $UAER > 200 \mu\text{g}/\text{min}$ )。将MA组和HA组统称为DN组 ( $UAER \geq 20 \mu\text{g}/\text{min}$ )。排除标准: ①其他类型糖尿病。②急、慢性感染。③既往有心脑血管意外。④严重的心、肝、肺功能不全。⑤其他原因引起的肾功能减退。本研究得到泰州市人民医院伦理委员会批准 (伦理编号: KY202008701)。所有患者均签署书面的知情同意书。

### 1.2 临床资料与试验方法

入院时收集研究对象的人口统计学和临床参数, 包括性别、年龄、糖尿病病程、体质量指数 (body mass index, BMI)、腰围、臀围、收缩压 (systolic blood pressure, SBP)、舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 等。所有患者空腹8 h以上抽取静脉血, 采用双抗体夹心免疫层析法 (试剂盒购自北京热景生物技术有限公司) 检测NGAL和Lp-PLA2; 采用高效液相色谱法检测糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c); 葡萄糖 (glucose, GLU)、果糖胺、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿酸 (uric acid, UA)、胱抑素C (cystatin C, Cys-C)、总胆固醇 (total cholesterol, TC)、三酰甘油 (triacylglycerol, TAG)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C) 的检测均采用全自动生化分析仪 (上海德赛日立7600)。留取1次上午7时至次日上午7时的24 h尿液, 记录尿液总量; 取5 mL尿液送检, 使用免疫比浊法测定UAER。使用Zeiss VISUCAM 200免散瞳数码眼底照相仪行眼底照相评估糖尿病视网膜病变 (diabetic retinopathy, DR)。估算的肾小球滤过率 (estimate glomerular filtration rate, eGFR)

使用2006年我国肾脏病膳食改良试验(modification of diet in renal disease, MDRD)公式计算,即 $eGFR=175\times SCr^{-1.234}\times \text{年龄}^{-0.179}\times (\text{女性}\times 0.79)$  [9]。

1.3 统计学分析

采用SPSS 23.0软件对数据进行统计学处理。定性资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验进行。正态分布的定量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用方差分析(analysis of variance, ANOVA)和独立样本 $t$ 检验进行。非正态分布的定量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis和Mann-Whitney  $U$ 检验进行。运用Pearson线性相关、多元线性回归及二元Logistic回归进行NGAL、Lp-PLA2与DN相关性的分析研究。以DN为状态变量,Lp-PLA2、NGAL及联合检测概率为检验变量,绘制受试者操作特征(receiver operator characteristic,

ROC)曲线,获得2项指标的敏感度、特异度和临界值。 $P<0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者的一般资料及临床特征分析

各组在性别、年龄、臀围、DBP、果糖胺、TC等方面差异均没有统计学意义(均 $P>0.05$ )。与NA和MA组相比,HA组的Lp-PLA2、NGAL、UAER、BUN、SCr、Cys-C、UA、糖尿病病程、腰围、SBP、LDL-C的水平均明显升高, $eGFR$ 和HDL-C水平下降(均 $P<0.05$ )。但与NA组相比,MA组中仅有Lp-PLA2、NGAL、UAER、DR患病率、GLU和TAG的水平明显升高(均 $P<0.05$ )。见表1。

表1 各组T2DM患者的一般临床指标

Tab 1 General characteristics of patients with T2DM in each group

Index	NA group ( $n=75$ )	MA group ( $n=73$ )	HA group ( $n=71$ )	$\chi^2$ value	$F$ value	$P$ value
Gender (male/female)/ $n$	43/32	42/31	41/30	0.003	—	0.999
Age/year	57.67±8.40	57.56±12.49	57.87±11.55	—	0.015	0.985
Duration of diabetes/year	5 (2, 10)	7 (3, 10)	10 (5, 16) <sup>③⑧</sup>	16.961	—	0.000
BMI/( $\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$ )	24.97±3.59	24.61±3.13	26.07±3.88 <sup>⑨</sup>	—	3.270	0.040
Waist circumference/cm	91.90±8.77	92.47±9.20	95.65±9.84 <sup>⑤</sup>	—	3.066	0.049
Hip circumference/cm	98.07±8.59	97.68±6.55	100.12±6.59	—	2.014	0.136
SBP/mmHg	134.17±17.28	139.19±19.96	147.86±22.71 <sup>③⑩</sup>	—	8.656	0.000
DBP/mmHg	82.91±9.44	84.90±12.87	85.32±11.19	—	0.974	0.379
DR/ $n(\%)$	12 (16.00)	22 (30.14) <sup>①</sup>	28 (39.44) <sup>⑥</sup>	10.051	—	0.007
GLU/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	7.45±2.21	8.49±2.91 <sup>②</sup>	8.95±3.42 <sup>⑥</sup>	—	5.236	0.006
Fructosamine/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	331.88±83.84	346.15±72.06	337.71±83.66	—	0.539	0.584
HbA1c/%	8.78±2.58	9.50±2.05	9.72±2.21 <sup>⑦</sup>	—	3.383	0.036
TC/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	4.49±1.14	4.59±1.32	4.53±1.26	—	0.142	0.867
TAG/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1.43±0.70	2.26±1.14 <sup>③</sup>	2.21±1.07 <sup>③</sup>	—	16.394	0.000
HDL-C/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	2.77±1.03	2.49±0.86	2.16±0.96 <sup>③⑪</sup>	—	7.124	0.001
LDL-C/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	1.00±0.34	1.14±0.37	2.29±1.11 <sup>③⑫</sup>	—	73.132	0.000
UAER/( $\mu\text{g}\cdot\text{min}^{-1}$ )	6.20±3.00	57.74±23.21 <sup>③</sup>	673.96±375.31 <sup>③⑫</sup>	—	217.929	0.000
BUN/( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	5.25±1.55	5.60±1.27	7.87±2.91 <sup>③⑫</sup>	—	35.476	0.000
SCr/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	58.13±14.43	63.82±21.18	93.64±36.28 <sup>③⑫</sup>	—	40.461	0.000
$eGFR$ [ $\text{mL}\cdot(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)^{-1}$ ]	134.02 (114.41, 156.13)	126.40 (96.64, 153.57)	77.38 (54.95, 119.94) <sup>③⑫</sup>	44.094	—	0.000
UA/( $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ )	303.59±75.58	307.37±68.20	373.73±108.57 <sup>③⑫</sup>	—	15.244	0.000
Cys-C/( $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$ )	0.94±0.20	1.03±0.29	1.81±0.77 <sup>③⑫</sup>	—	66.390	0.000
Lp-PLA2/( $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	120.20±48.71	140.47±53.46 <sup>④</sup>	197.07±73.64 <sup>③⑫</sup>	—	31.641	0.000
NGAL/( $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ )	51.09±30.64	83.37±38.19 <sup>③</sup>	166.40±70.58 <sup>③⑫</sup>	—	105.382	0.000

Note: <sup>①</sup> $P=0.041$ , <sup>②</sup> $P=0.029$ , <sup>③</sup> $P=0.000$ , <sup>④</sup> $P=0.047$ , <sup>⑤</sup> $P=0.020$ , <sup>⑥</sup> $P=0.002$ , <sup>⑦</sup> $P=0.014$ , compared with the NA group; <sup>⑧</sup> $P=0.001$ , <sup>⑨</sup> $P=0.015$ , <sup>⑩</sup> $P=0.010$ , <sup>⑪</sup> $P=0.045$ , <sup>⑫</sup> $P=0.000$ , compared with the MA group. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 NGAL、Lp-PLA2与肾脏功能指标的相关性分析

Pearson线性相关性分析发现，Lp-PLA2和NGAL水平与UAER、BUN、SCr、Cys-C水平均呈正相关（均 $P=0.000$ ），而与eGFR呈负相关（ $P=0.013$ ， $P=0.000$ ），见表2。

2.3 UAER影响因素的多元线性回归分析

以UAER为因变量，以腰围、SBP、GLU、BUN、SCr、UA、Cys-C、NGAL、Lp-PLA2为自变量，多元线性回归分析表明，UAER的相关因素为Lp-PLA2、NGAL和Cys-C（均 $P<0.05$ ），见表3。

表3 T2DM患者UAER影响因素的多元线性回归分析

Tab 3 Multiple linear regression analysis of the influencing factors of UAER in T2DM patients

Index	Non-standardized coefficient		Standardized coefficient	t value	P value	95%CI of $\beta$
	$\beta$	SE				
Constant	-0.207	0.425	-	-0.487	0.627	-1.046-0.632
Lp-PLA2	0.002	0.001	0.186	3.439	0.001	0.001-0.004
NGAL	0.005	0.001	0.431	7.494	0.000	0.004-0.006
Cys-C	0.347	0.077	0.260	4.486	0.000	0.194-0.499

2.4 DN危险因素的Logistic回归分析

以DN作为状态变量，以BUN、SCr、UA、Cys-C、NGAL和Lp-PLA2为自变量，二元Logistic回归分析显示，Lp-PLA2和NGAL均是DN的独立风险因子（ $OR=$

表2 T2DM患者Lp-PLA2、NGAL与肾脏功能指标的相关性分析

Tab 2 Pearson linear analysis for Lp-PLA2, NGAL and renal function index in T2DM patients

Index	Lp-PLA2		NGAL	
	r value	P value	r value	P value
UAER	0.397	0.000	0.511	0.000
BUN	0.274	0.000	0.411	0.000
SCr	0.237	0.000	0.419	0.000
Cys-C	0.278	0.000	0.436	0.000
eGFR	-0.170	0.013	-0.366	0.000

1.012， $P=0.005$ ； $OR=1.028$ ， $P=0.000$ ）。校正血脂、血压、HbA1c和糖尿病病程的影响后，Lp-PLA2和NGAL仍是DN的独立风险因子（ $OR=1.012$ ， $P=0.009$ ； $OR=1.024$ ， $P=0.000$ ）。见表4。

表4 DN影响因素的Logistic回归分析

Tab 4 Logistic regression analysis of influencing factors for DN

Index	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ value	P value	OR	95%CI
Model 1						
Lp-PLA2	0.012	0.004	8.059	0.005	1.012	1.004-1.020
NGAL	0.027	0.006	20.774	0.000	1.028	1.016-1.040
Model 2						
Lp-PLA2	0.012	0.004	7.988	0.005	1.012	1.004-1.021
NGAL	0.024	0.006	14.332	0.000	1.024	1.012-1.037
Model 3						
Lp-PLA2	0.013	0.005	8.102	0.004	1.013	1.004-1.022
NGAL	0.024	0.006	14.226	0.000	1.024	1.012-1.037
Model 4						
Lp-PLA2	0.012	0.005	6.737	0.009	1.012	1.003-1.021
NGAL	0.023	0.007	12.782	0.000	1.024	1.011-1.037

Note: Model 1, unadjusted. Model 2, adjusted for TC, TAG. Model 3, adjusted for TC, TAG, SBP and DBP. Model 4, adjusted for TC, TAG, SBP, DBP, HbA1c and duration of diabetes.

2.5 Lp-PLA2、NGAL及联合检测诊断DN的ROC曲线分析

以UAER $\geq 20$   $\mu\text{g}/\text{min}$ 为界值作为判断DN的依据，ROC曲线下面积（area under the curve，AUC）依次为：0.871（NGAL+Lp-PLA2）、0.855（NGAL）、0.700（Lp-

PLA2）。单项检测时NGAL的敏感度（81.2%）和特异度（80.0%）均较高，最佳切点值为70.10  $\text{ng}/\text{mL}$ ；Lp-PLA2的敏感度（65.9%）和特异度（66.7%）稍差，最佳切点值为130.17  $\mu\text{g}/\text{mL}$ ；二者联合检测时可发挥最大的诊断效能，特异度（89.3%）最高。见表5、图1。





表5 T2DM患者血液Lp-PLA2、NGAL及联合诊断DN的AUC

Tab 5 AUC of blood Lp-PLA2, NGAL and their combination in diagnosis of T2DM

Index	AUC	SE	P value	95%CI	Sensitivity/%	Specificity/%	Youden index	Cut off
Lp-PLA2	0.700	0.036	0.000	0.629–0.770	65.9	66.7	0.326	130.17 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$
NGAL	0.855	0.026	0.000	0.804–0.906	81.2	80.0	0.612	70.10 $\text{ng}\cdot\text{mL}^{-1}$
NGAL+Lp-PLA2	0.871	0.025	0.000	0.823–0.920	76.1	89.3	0.654	0.64

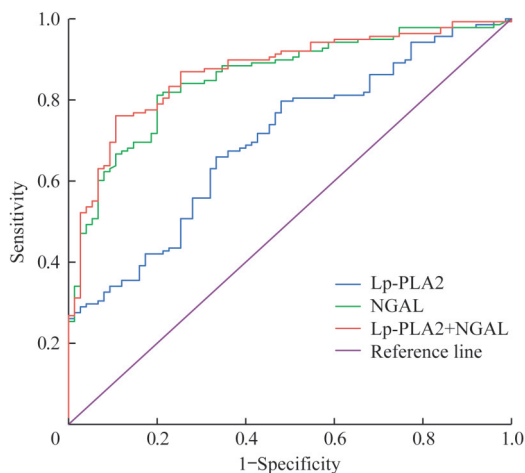


图1 血液Lp-PLA2、NGAL及联合检测诊断DN的ROC曲线

Fig 1 ROC curve of blood Lp-PLA2, NGAL and their combination in diagnosis of DN

### 3 讨论

DN是致死率和致残率均较高的糖尿病并发症之一，占尿毒症期患者的30%~50%<sup>[10]</sup>。在过去的30余年里，MA是该并发症的主要筛查方法。尽管该检测方法相对便宜且易实施，但由于血压、水合状态、运动状态、发热等情况，个体白蛋白排泄差异较大<sup>[11]</sup>。而且，研究<sup>[2]</sup>表明肾小管和肾小球损害均参与了DN。Perkins等<sup>[12]</sup>证实，在12年的随访研究中，只有52.2%的晚期DN患者出现蛋白尿，因此该方法并不是诊断早期DN的理想选择。BUN、SCr、eGFR和UA等传统肾脏功能指标易受机体代谢状态的影响，敏感度较低，且主要反映肾小球的损害。因此，积极探寻某些能准确评估肾小管损伤的灵敏指标，对DN的早期诊断及进展预测具有重要意义。

Lp-PLA2是一种促炎症酶，可将氧化的低密度脂蛋白水解成促炎症产物，这些产物与内皮功能障碍和斑块炎症有关<sup>[13]</sup>。目前已有试验证实，Lp-PLA2在血管炎症相关疾病（主要是动脉粥样硬化）过程中发挥重要作用<sup>[14]</sup>。Zhang等<sup>[15]</sup>研究指出，Lp-PLA2水平随冠状动脉病变分支数目的增加而升高。Svarovskaya等<sup>[16]</sup>还发现，缺血性心脏病患者经皮冠状动脉介入治疗后Lp-PLA2水平明显下降，因此Lp-PLA2可用于冠状动脉粥样硬化性

心脏病的风险分级和预后评估。DR患者体内Lp-PLA2呈高表达模式，Lp-PLA2可能是糖尿病黄斑水肿患者的一个有效的治疗靶点<sup>[17]</sup>。DN与DR同属于糖尿病微血管并发症，二者往往同时出现。本研究发现，与NA组相比，Lp-PLA2水平在早期DN时即出现升高，到达临床肾病时进一步升高 $[(120.20\pm48.71)\text{ ng/mL vs } (140.47\pm53.46)\text{ ng/mL vs } (197.07\pm73.64)\text{ ng/mL}]$ ，提示血管炎症和内皮损伤参与了DN的发生和发展过程，并且Lp-PLA2可用于诊断早期DN。Pearson相关分析表明，Lp-PLA2与UAER、BUN、SCr、Cys-C均呈正相关 $(r=0.397, r=0.274, r=0.237, r=0.278; \text{均 } P=0.000)$ ，与eGFR呈负相关 $(r=-0.170, \text{均 } P=0.013)$ ，可作为评估DN敏感的生物标志物。多元线性回归显示，Lp-PLA2是UAER的相关因素。Logistic回归显示，Lp-PLA2是早期DN的独立危险因素 $(OR=1.012, P=0.005)$ 。ROC曲线分析显示，Lp-PLA2诊断早期DN的敏感度(65.9%)、特异度(66.7%)和诊断效能 $(AUC=0.700)$ 均一般，切点值为 $130.17\text{ }\mu\text{g/mL}$ 。该结果表明Lp-PLA2对DN的早期诊断及发展趋势的评估有一定的价值。

NGAL是在活化中性粒细胞中发现的一种脂质运载蛋白<sup>[18]</sup>，生理状态下体内含量很低。研究证实NGAL可用于诊断早期急性肾损伤<sup>[19]</sup>。假设急性肾损伤对NGAL生理平衡的影响同样适用于慢性肾脏损害，持续受损的肾小管细胞为促进自身再生修复也高度表达NGAL<sup>[20]</sup>。因此，NGAL被证明是具有较好应用前景的早期肾损伤标志物。既往研究<sup>[21]</sup>发现，NGAL与高血糖、胰岛素抵抗、肥胖等代谢紊乱关系密切，因此推测NGAL可能参与了早期DN的发生和发展。结果显示，与NA组相比，NGAL水平在早期DN时即出现升高，到达临床肾病时进一步升高 $[(51.09\pm30.64)\text{ ng/mL vs } (83.37\pm38.19)\text{ ng/mL vs } (166.40\pm70.58)\text{ ng/mL}]$ ，而传统肾脏功能指标（如BUN、SCr、UA、Cys-C、eGFR）均在临床上发现肾病时才出现明显变化，诊断节点偏晚。该结果提示肾小管损伤在早期DN即已出现，NGAL可作为一种敏感的指标用于早期DN的诊断和评估。与Lp-PLA2相似，NGAL与传统肾功能评估指标（BUN、SCr、UA、Cys-C、

eGFR) 均有良好的相关性 ( $r=0.511$ ,  $r=0.411$ ,  $r=0.419$ ,  $r=0.436$ ,  $r=-0.366$ ;  $P=0.000$ )。同时 NGAL 也是 UAER 的相关因素和早期 DN 的独立危险因素 ( $OR=1.028$ ,  $P=0.000$ )。NGAL 诊断早期 DN 时还表现出较高的敏感度 (81.2%)、特异度 (80.0%) 和诊断效能 ( $AUC=0.855$ ), 切点值为 70.10 ng/mL。张会芬等<sup>[22]</sup>的研究也得到类似结果, 发现 NGAL 随 UAER 水平的升高而增加, 诊断早期 DN 的 AUC 为 0.759, 表明 NGAL 与 DN 肾脏损伤程度密切相关。以上均提示 NGAL 对早期 DN 有较好的诊断和评估价值, 是 DN 发生和发展重要的动态监测指标。同时

本研究还发现, Lp-PLA2 和 NGAL 联合检测时的 AUC 最大 (0.871), 具有较高的特异度 (89.3%)。这说明二者联合检测可进一步提高诊断早期 DN 的诊断效能。本研究不足之处在于样本量较少, 需更大样本量研究支持。

综上所述, 血 Lp-PLA2 和 NGAL 均是早期 DN 稳定的独立预测因子, 二者在早期 DN 时已明显升高, 可用于诊断早期 DN, 评估糖尿病患者的肾脏损伤程度。单项检测时 NGAL 的诊断效能大于 Lp-PLA2, 二者联合检测对早期 DN 的诊断效能最佳, 对早期 DN 的预防和治疗具有重要意义。

### 参 · 考 · 文 · 献

- [1] Wang Y, Zheng ZJ, Jia YJ, et al. Role of p53/miR-155-5p/sirt1 loop in renal tubular injury of diabetic kidney disease[J]. J Transl Med, 2018, 16(1): 146.
- [2] Thethi TK, Batuman V. Challenging the conventional wisdom on diabetic nephropathy: is microalbuminuria the earliest event? [J]. J Diabetes Complications, 2019, 33(3): 191-192.
- [3] Ling Y, Tang SX, Cao YH, et al. Relationship between plasma lipoprotein-associated phospholipase A2 concentrations and apolipoprotein in stable coronary artery disease patients[J]. Dis Markers, 2020, 2020: 8818358.
- [4] Younus A, Humayun C, Ahmad R, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 and its relationship with markers of subclinical cardiovascular disease: a systematic review[J]. J Clin Lipidol, 2017, 11(2): 328-337.
- [5] Jourde-Chiche N, Fakhouri F, Dou L, et al. Endothelium structure and function in kidney health and disease[J]. Nat Rev Nephrol, 2019, 15(2): 87-108.
- [6] Ahmad T, Jackson K, Rao VS, et al. Worsening renal function in patients with acute heart failure undergoing aggressive diuresis is not associated with tubular injury[J]. Circulation, 2018, 137(19): 2016-2028.
- [7] Kim SY, Jeong TD, Lee W, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of tubular damage in diabetic nephropathy[J]. Ann Lab Med, 2018, 38(6): 524-529.
- [8] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation[J]. Diabet Med, 1998, 15(7): 539-553.
- [9] 顾乡, 方向华. 三种 GFR 计算公式在中老年人群中血管事件预测价值的比较[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2018, 19(11): 974-978.
- [10] Umanath K, Lewis JB. Update on diabetic nephropathy: core curriculum 2018[J]. Am J Kidney Dis, 2018, 71(6): 884-895.
- [11] Hosny SS, Bekhet MM, Hebah HA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin in type 2 diabetes: relation to nephropathy and retinopathy[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(6): 1019-1024.
- [12] Perkins BA, Ficociello LH, Roshan B, et al. In patients with type 1 diabetes and new-onset microalbuminuria the development of advanced chronic kidney disease may not require progression to proteinuria[J]. Kidney Int, 2010, 77(1): 57-64.
- [13] Santoso A, Heriansyah T, Rohman MS. Phospholipase A2 is an inflammatory predictor in cardiovascular diseases: is there any spacious room to prove the causation? [J]. Curr Cardiol Rev, 2020, 16(1): 3-10.
- [14] Huang F, Wang K, Shen J. Lipoprotein-associated phospholipase A2: the story continues[J]. Med Res Rev, 2020, 40(1): 79-134.
- [15] Zhang H, Gao Y, Wu D, et al. The relationship of lipoprotein-associated phospholipase A2 activity with the seriousness of coronary artery disease[J]. BMC Cardiovasc Disord, 2020, 20(1): 295.
- [16] Svarovskaya AV, Teplyakov AT, Gusakova AM, et al. Role of markers of inflammation and endothelial dysfunction in the prognosis of the development of cardiovascular complications in patients with coronary artery disease and metabolic syndrome after coronary stenting[J]. Kardiologiia, 2020, 60(8): 98-105.
- [17] Canning P, Kenny BA, Prise V, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2016, 113(26): 7213-7218.
- [18] 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.
- [19] Beker BM, Corleto MG, Fieiras C, et al. Novel acute kidney injury biomarkers: their characteristics, utility and concerns[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(4): 705-713.
- [20] Satirapoj B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 2852398.
- [21] Eguchi K, Izumi Y, Nakayama Y, et al. Insufficiency of urinary acid excretion of overweight or obese patients with chronic kidney disease and its involvement with renal tubular injury[J]. Nephrology (Carlton), 2019, 24(11): 1131-1141.
- [22] 张会芬, 杨宏秀, 刘丽, 等. 血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、胱抑素 C 及尿白蛋白肌酐比值、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶检测在早期糖尿病肾脏疾病中的应用价值[J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26(4): 309-315.

[收稿日期] 2020-11-27

[本文编辑] 崔黎明