

高血压早期肾损害肾虚血瘀证与血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白水平相关性研究

——附 50 例临床资料

包伟 黄晓佳 顾宁

(南京市中医院, 江苏南京 210022)

摘要 目的:探讨高血压早期肾损害肾虚血瘀证与血清中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平的相关性。方法:选取符合纳入标准的高血压早期肾损害患者100例,根据中医证型分组,肾虚血瘀证组50例,非肾虚血瘀证组50例,检测2组患者血NGAL水平、尿常规、肾功能及与肾脏早期损害相关的多项指标,并分析肾虚血瘀证组与非肾虚血瘀证组各项指标的差异。结果:高血压早期肾损害患者血清NGAL与血视黄醇结合蛋白(RBP)、血胱抑素C(CysC)、血肌酐(Scr)均呈正相关($0 < r < 1, P < 0.05, P < 0.001$),与肾小球滤过率(eGFR)呈负相关($-1 < r < 0, P < 0.001$);肾虚血瘀证组患者血清NGAL水平高于非肾虚血瘀证组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。2组患者血Scr、eGFR、尿微量白蛋白(UmALB)、尿 β -2微球蛋白(尿 β 2-MG)、尿 α 1微球蛋白(尿 α 1-MG)、血RBP、血CysC指标无统计学差异($P > 0.05$)。结论:血清NGAL可作为高血压早期肾损害的敏感检测指标之一;血清NGAL水平与高血压早期肾损害患者肾功能的变化有一定相关性;血清NGAL水平与中医肾虚血瘀证可能具有一定的相关性。

关键词 高血压;肾损害;肾虚血瘀;脂质运载蛋白

中图分类号 R259.441 **文献标志码** A **文章编号** 1672-397X(2021)05-0031-04

基金项目 第二批江苏省中医药领军人才培养项目(苏中医科教[2018]4号);南京市名中医工作室建设项目(宁卫中医[2017]8号)

肾损害是高血压的严重并发症之一,根据国内外的流行病学显示,高血压已经成为继肾小球肾炎、糖尿病之后,又一导致终末期肾病(ESRD)的重要病因^[1],中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)是1993年发现的能与中性粒细胞明胶酶相结合的一种分泌蛋白,近几年研究发现可作为一种新的肾损伤标志物^[2]。有学者提出肾虚血瘀是高血压早期肾损害的基本病机^[3]。本研究通过观察分析高血压早期肾损害肾虚血瘀证与血清NGAL水平的相关性,为高血压早期肾损害的中医辨证提供一定客观化依据。

1 临床资料

1.1 研究对象 100例高血压早期肾损害患者均来自于2017年3月至2017年12月间在南京市中医院心血管科、肾内科住院及门诊就诊病人,按照就诊先后顺序纳入中医肾虚血瘀证患者50例、非肾虚血瘀证患者50例。所有患者都知情同意,自愿参加本研究。肾虚血瘀证组中男29例,女21例;年龄56~91岁,平

均年龄(72.06 ± 13.27)岁;平均病程(25.09 ± 14.13)年;入组时平均收缩压(140.14 ± 16.48) mmHg、平均舒张压(82.48 ± 9.89) mmHg。非肾虚血瘀证组中男29例,女21例;年龄56~91岁,平均年龄(70.90 ± 12.59)岁;平均病程(23.37 ± 12.54)年;入组时平均收缩压(143.68 ± 12.50) mmHg、平均舒张压(82.16 ± 9.19) mmHg;中医证候分布:肝火亢盛证12例(男4例,女8例)、阴阳两虚证14例(男9例,女5例)、阴虚阳亢证11例(男8例,女3例)、痰湿壅盛证13例(男8例,女5例)。2组患者性别、年龄、病程、入组时血压水平等一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 西医诊断标准 参考《实用内科学》第14版及有关文献资料,高血压早期肾损害的诊断标准如下:(1)有原发性高血压5年以上病史;(2)尿微量白蛋白增高,尿 α -1微球蛋白增高,尿 β 2微球蛋白增高或尿N-乙酰- β -D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)增高,或血清胱抑素C(CysC)增高;(3)少量红细胞

尿, 偶见管型; (4) 微量尿蛋白/尿肌酐比值 (ACR) 增加; (5) 排除各种原发性肾脏疾病及其他继发性肾脏疾病。诊断条件 (1)、(5) 项必备, (2)、(3)、(4) 项至少具备 1 项。

1.3 中医辨证标准 参照 2002 年国家中医药管理局颁布的《中药新药临床研究指导原则 (试行)》^[4], 同时根据对高血压早期肾损害病因的认识, 将本病分为肾虚血瘀、肝火亢盛、阴虚阳亢、痰湿壅盛、阴阳两虚 5 型。本研究制订肾虚血瘀证辨证标准: 主症 (头晕、头痛、腰酸膝软、夜尿多), 次症 (失眠、健忘、耳鸣、面色晦黯、肌肤甲错、舌黯、脉细涩)。具备眩晕、头痛主症之一和腰酸膝软、夜尿多主症之一, 次症具备至少 2 项, 同时参考舌脉, 即可诊断。非肾虚血瘀证指排除肾虚血瘀证之外的 4 种证型。

1.4 排除标准 继发性高血压患者; 恶性高血压患者; 入院时已规律透析患者; 伴有严重精神类疾病、严重心力衰竭及严重消化系统、呼吸系统、血液系统疾病和恶性肿瘤、感染性疾病等的患者。

2 研究方法

2.1 生化指标检测 所有纳入研究的 100 例病人血液标本均为空腹静脉血, 由南京市中医院检验科统一检测视黄醇结合蛋白 (RBP)、胱抑素 C (CysC)、肌酐 (Scr), 计算肾小球滤过率 (eGFR), eGFR 采用 MDRDC 公式: $eGFR = 175 \times (Scr)^{-1.234} \times (\text{年龄})^{-0.179} \times 0.79$ (如女性)。

2.2 尿蛋白检测 所有纳入研究的 100 例患者留取第 1 次晨尿。采用免疫速率散射比浊法检测尿微量白蛋白 (mALB)、尿 $\beta 2$ 微球蛋白 ($\beta 2$ -MG)、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白 ($\alpha 1$ -MG)。

2.3 血清 NGAL 检测 所有纳入研究的 100 例患者清晨空腹状态下取肘静脉血 5 mL, 离心 5 min, 取上层清液, 采用酶联免疫吸附法检测, 操作严格按照说明书完成。试剂来源: 上海西唐生物科技有限公司。操作由同一人完成。根据文献报道, 血清 NGAL 指标小于 126 ng/mL 为正常参考值^[5]。

2.4 统计学方法 全部数据使用 Microsoft Excel 表建立相关信息数据库, 导入 SPSS 21.0 版统计软件。计量数据结果以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 2 组间比较符合正态性者采用 *t* 检验, 不符合正态性者采用非参数检验; 计数资料的总体率或构成比的分布, 采用卡方检验; 相关性分析采用线性相关及回归分析。 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 、 $P < 0.01$ 分别表示差异无统计学意义、有统计学意义、有高度统计学意义。 $0 < r < 1$, 表示正相关; $-1 < r < 0$, 表示负相关。

3 研究结果

3.1 血清 NGAL 与血 RBP、血 CysC 指标相关性分析 血清 NGAL 指标与血 RBP 呈正相关 ($r = 0.208$, $P = 0.038$), 与血 CysC 呈正相关 ($r = 0.585$, $P < 0.001$) 见图 1、图 2。

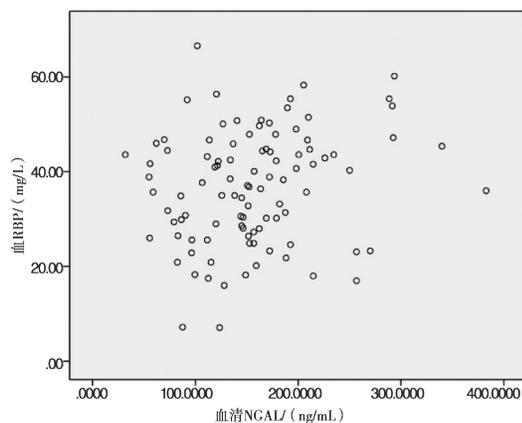


图 1 血清 NGAL 指标与血 RBP 相关性

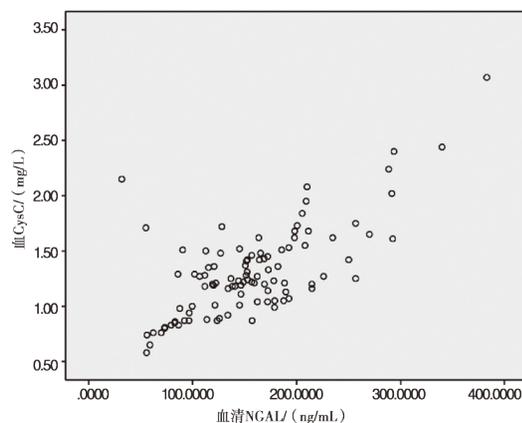


图 2 血清 NGAL 指标与血 CysC 相关性

3.2 血清 NGAL 与血 Scr、血 eGFR 指标相关性分析 血清 NGAL 指标与血 Scr 呈正相关 ($r = 0.343$, $P < 0.001$), 与 eGFR 呈负相关 ($r = -0.389$, $P < 0.001$), 见图 3、图 4。

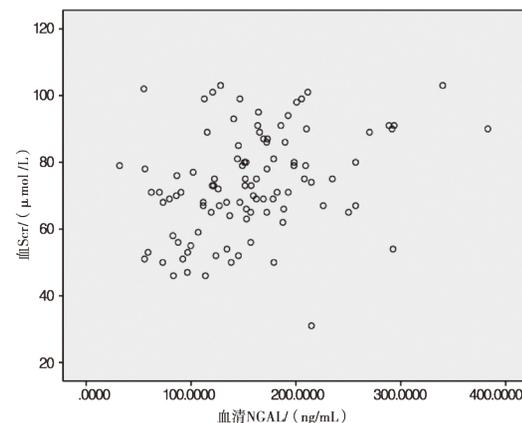


图 3 血清 NGAL 水平与血 Scr 相关性

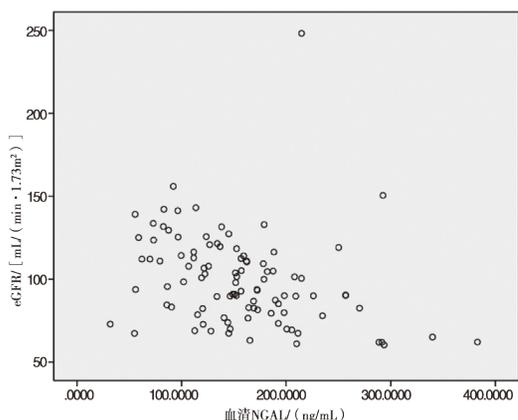


图4 血清NGAL水平与eGFR相关性

3.3 2组患者eGFR、血RBP、血CysC、血清NGAL指标比较 经检验,2组患者eGFR、血RBP、血CysC比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$),肾虚血瘀证组患者血清NGAL指标高于非肾虚血瘀证组,差异有统计学意义 ($P<0.05$),见表1。

表1 肾虚血瘀证组与非肾虚血瘀证组患者eGFR、血RBP、血CysC、血清NGAL指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

指标	肾虚血瘀证组 (n=50)	非肾虚血瘀证组 (n=50)	P值
血清NGAL/(ng/mL)	173.44±73.90	139.56±48.35*	0.025
血RBP/(mg/L)	37.20±12.00	36.24±12.18	0.694
血CysC/(mg/L)	1.36±0.46	1.26±0.36	0.248
eGFR/[mL/(min·1.73 m ²)]	101.16±31.57	97.89±22.76	0.377

注:与肾虚血瘀证组比较,* $P<0.05$ 。

3.4 2组患者尿蛋白指标比较 经检验,2组患者尿mALB、尿 β 2-MG、尿 α 1-MG指标比较,差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表2。

表2 肾虚血瘀证组与非肾虚血瘀证组患者尿mALB、尿 β 2-MG、尿 α 1-MG指标比较 单位:例(%)

指标	范围/(mg/L)	肾虚血瘀证组 (n=50)	非肾虚血瘀证组 (n=50)	P值
尿mALB	<10.8	23 (46.0%)	21 (42.0%)	0.495
	10.8~30.0	16 (32.0%)	21 (42.0%)	
	>30.0	11 (22.0%)	8 (16.0%)	
尿 β 2-MG	<0.217	28 (56.0%)	22 (44.0%)	0.095
	0.217~0.227	2 (4.0%)	1 (2.0%)	
	>0.227	20 (40.0%)	27 (54.0%)	
尿 α 1-MG	<5.2	10 (20.0%)	12 (24.0%)	0.172
	5.2~12.0	18 (36.0%)	21 (42.0%)	
	>12.0	22 (44.0%)	17 (34.0%)	

4 讨论

高血压可归属于中医学“眩晕”“头痛”等范畴,出现肾损害者属“尿浊”“水肿”“淋证”乃至“虚劳”等范畴。肾虚,是高血压发病的基础,《内经》云“肾病多虚证”,“肾为先天之本,主藏精生髓,髓聚而充脑”;《医学从众录·眩晕》云“究之肾为肝之母,肾

主藏精,精虚则脑海空而头重”。故《内经》以肾虚及髓海不足立论。高血压合并肾损害,多因病程迁延,或肝气失疏、气滞血瘀、阻于肾络,或阳亢化火、灼伤肾络,或肾阴不足、肾络失养,以上病因最终均致络脉瘀阻,正如《叶氏医案存真》云:“久发频发之恙,必伤及络,络乃聚血之所,久病必瘀闭。”肾虚血瘀是高血压早期肾损害发生发展的重要中医病机之一。

流行病学显示高血压已成为当前导致ESRD的重要疾病,由原发性高血压导致的肾脏损害多存在数年的高血压病史,当高血压患者诊断为高血压肾损害时,往往已超过了早期阶段,或肾损害已难以逆转,出现了肾功能衰退。因此,研究能够正确检测早期肾损害的理化指标对于防止或延缓肾损害具有重要意义。随着对高血压肾损害研究的不断深入,高血压肾损害的检测指标已从早期的反映肾功能减退的指标发展到反映肾小管浓缩功能和肾小球滤过功能的指标^[6]。

用菊粉检测的GFR是评价肾脏功能的常用指标,能较好地反映肾功能,但因其操作复杂,价格昂贵,临床不易推广。本次研究中2组患者eGFR都在正常范围,表明eGFR对早期肾损害敏感性较低,不能及时反映肾损害。视黄醇结合蛋白(RBP)是由肝脏合成的低分子蛋白,把维生素A转运至视网膜,然后由肾小球滤过,在肾小管被重新吸收,当肾小球滤过功能受损,RBP便会蓄积在血液中^[7]。CysC作为一种小分子蛋白,产生恒定,可自由通过滤过膜,是反映GFR的重要标志物^[8],本研究观察2组患者血CysC均值都超过正常值,说明CysC是高血压早期肾损害的敏感标志物。但RBP、CysC 2组间差异无统计学意义,提示这些早期肾损害检测指标与中医肾虚血瘀证是否具有相关性有待进一步的探索研究。尿mALB是反映肾小球滤过功能损伤的标志物,尿 β 2-MG、尿 α 1-MG主要反映肾小管的损伤,且尿 α 1-MG更稳定^[9]。中医学认为尿中微量蛋白是人体精微物质的流出,多与脾肾两虚有关,本研究发现2组患者均有一定量的尿蛋白流出,但2组间无明显差异,需进一步研究。NGAL是中性粒细胞中的一种特殊颗粒组分,主要由肾小管髓祥升支粗段和集合管分泌。在生理状态下,肾小管上皮细胞少量分泌NGAL与含铁细胞结合,作用于基质细胞及早期原始上皮,促进细胞增殖、肾脏发育。研究发现,当高血压患者肾脏发生缺血性改变,肾小管重吸收功能受损,肾小管上皮细胞分泌大量NGAL,血NGAL、尿NGAL即会升高^[10]。高血压早期肾损害具有一定可

逆性,早期发现、及时治疗能一定程度延缓其进展,但高血压早期肾损害患者往往无特异性临床症状,易错过最佳治疗时机。因此,控制高血压原发病、寻找良好的实验室指标监测高血压患者的肾脏功能,对逆转肾损害具有深远意义。另有研究表明,NGAL水平的升高要快于血肌酐水平,其较其他指标(如 $\beta 2$ -微球蛋白、N-乙酰-P-D-葡萄糖苷酶等)更早出现异常增高,在肾功能损伤诊断中有较高的敏感度^[1],故可作为早期肾损害的诊断指标,因此NGAL作为高血压早期肾损害标志物具有一定研究依据及重要意义。

本研究中2组患者血清NGAL水平均高于正常参考值,且肾虚血瘀证组患者血清NGAL水平高于非肾虚血瘀证组患者,提示肾虚血瘀证高血压患者早期肾损害时血清NGAL检测指标更为敏感,血清NGAL水平与肾虚血瘀证可能具有更明显的相关性。高血压早期肾损害的临床表现为夜尿增多和低渗透压尿,与中医学固摄失司、肾络失养、络脉瘀阻一致。研究表明,高血压导致肾脏血流动力学改变是肾损害的主要发病机制,长期高血压导致肾实质发生缺血性改变的病理表现为肾小动脉的肌内膜肥厚和细小动脉的玻璃样变^[2]。

本研究发现患者血清NGAL指标与血RBP及血CysC指标呈正相关,证实血清NGAL作为高血压早期肾损害的检测指标具有一定临床依据。文献报道在急性肾损伤发展过程中,血清NGAL水平变化与血Scr的变化趋势高度一致^[3],提示血清NGAL水平能反映急性肾损伤(AKI)患者的病情动态变化,可作为评价肾功能的有效指标。本研究分析了在肾脏慢性缺血性改变中血清NGAL与血Scr、eGFR的关系,发现高血压早期肾损害患者血清NGAL水平与血Scr呈正相关,与eGFR呈负相关,提示将血清NGAL作为病程中肾功能受损的监测及参考指标具有一定的临床意义。

综上所述,高血压早期肾损害患者血清NGAL指标是早期肾损害的敏感指标之一,能较好地反映患者肾功能的状态,与既往查阅的文献报道相一致;血清NGAL水平与中医肾虚血瘀证之间可能存在一定的相关性,值得进一步行多中心、大样本的研究探索。

参考文献

[1] 崔方强,赵文景.高血压肾损害诊疗进展[J].中国继续医学教育,2020,12(2):113.
[2] WASUNG M E, CHAWLA L S, MADERO M. Biomarkers of renal function, which and when?[J]. Clin Chim Acta,

2015, 438 : 350.

[3] 毛玉娟,江华,王莉,等.高血压肾损害诊治的研究进展[J].医学综述,2019,25(10):1965.
[4] 郑筱萸.中药新药临床研究指导原则(试行)[N].北京:中国医药科技出版社,2002:73.
[5] 何玮,张寄南.血浆中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白正常参考值初探[C]//浙江省医学会老年医学分会.2015年老年医学学术年会论文汇编,2015:2.
[6] 蔡广研,寇佳,陈香美.高血压肾损害诊治新认识[J].中国实用内科杂志,2013,33(3):173.
[7] 黄小春.老年高血压肾损害和视黄醇结合蛋白的关系研究[J].吉林医学,2019,40(10):2205.
[8] 朱华芳,陈光利,黄娟,等.血清胱抑素c在老年高血压患者早期肾损害中的诊断价值分析[J].临床检验杂志,2019,8(4):19.
[9] 沈飞兰.尿微量白蛋白检测老年高血压早期肾损害的临床意义分析[J].中国全科医学,2019,22(S1):107.
[10] 张洪瑞,王成彬.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)研究进展[J].临床检验杂志(电子版),2014,3(2):587.
[11] 须静,胡晓波.中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白的研究进展[J].检验医学,2012,27(10):871.
[12] 陈香美.高血压病引起的肾脏损害[J].中华肾脏病杂志,2005(10):13.
[13] 徐佳音,朱海燕,徐锦.NGAL和KIM-1检测在儿童脓毒症合并急性肾损伤中的诊断价值[J].复旦学报(医学版),2021,48(1):82.

第一作者:包伟(1992—),男,医学硕士,住院医师,研究方向为中医内科学心血管方向。

通讯作者:顾宁,医学博士,主任医师,教授,博士研究生导师。jsguning@163.com

修回日期:2021-03-26

编辑:傅如海 蔡强

