

论著·临床研究      doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.19.015

网络首发    [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200827.1549.020.html\(2020-08-28\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20200827.1549.020.html(2020-08-28))

# 血清 NGAL、Cystatin C 与慢性肾小球肾炎病理的相关性研究<sup>\*</sup>

孙蔚倩,胡 屏,贺海东,唐余燕,吴佳君,徐旭东<sup>△</sup>

(复旦大学附属闵行医院/上海市闵行区中心医院肾脏科,上海 201199)

**[摘要]** **目的** 探讨慢性肾小球肾炎(CGN)患者的血清中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(NGAL)、半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)水平与其肾脏病理的相关性。**方法** 选择初次诊治经肾穿刺,病理诊断符合 CGN 的患者 34 例,根据 CKD-EPI 公式计算肾小球滤过率(eGFR),根据 eGFR 结果分为 eGFR 正常组 23 例(eGFR>90 mL/min)和低 eGFR 组 11 例(eGFR 60~90 mL/min),同时选取 15 例健康体检者作为对照组。应用 ELISA 法检测血清 NGAL 和 Cystatin C 水平,分析其与肾脏病理之间的相关性;应用受试者操作特征(ROC)曲线评估血清 NGAL 对 CGN 病理改变的敏感度。**结果** CGN 组患者血清 NGAL、Cystatin C 水平均高于健康对照组,且与 eGFR 呈负相关( $r=0.442,0.696,P<0.01$ )。组间配对  $t$  检验发现,eGFR 下降的 CGN 组血清 NGAL 高于 eGFR 健康对照组( $P<0.05$ )。ROC 曲线表明,血清 NGAL 反映早期肾小球病变的敏感度优于 Cystatin C,ROC 曲线下面积分别为 0.670 和 0.358,血清 NGAL 评估肾脏小管间质损伤的敏感度更高于其他指标。**结论** 血清 NGAL、Cystatin C 与 eGFR 密切相关,血清 NGAL 评估 CGN 的病理损伤更敏感,更能反映肾小管间质损伤的损伤程度。

**[关键词]** 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白;半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C;慢性肾小球肾炎;肾脏病理

**[中图法分类号]** R692.31      **[文献标识码]** A      **[文章编号]** 1671-8348(2020)19-3211-05

## Study on the correlation between serum NGAL, Cystatin C and the pathological mechanism of chronic glomerulonephritis<sup>\*</sup>

SUN Weiqian, HU Ping, HE Haidong, TANG Yuyan, WU Jiajun, XU Xudong<sup>△</sup>

(Department of Nephrology, Minhang Hospital Affiliated to Fudan University/  
Shanghai Minhang District Central Hospital, Shanghai 201199, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the relationship between serum levels of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL)and Cystatin C and pathological features of chronic glomerulonephritis (CGN). **Methods** A total of 34 cases of biopsy proven chronic glomerulonephritis without immunosuppression therapy were enrolled in the study. Calculate glomerular filtration rate(eGFR)by formula(CKD-EPI). Under the results of eGFR, the patients were divided into two groups, normal eGFR group(eGFR>90 mL/min,  $n=23$ ) and declining eGFR group(eGFR<90 mL/min,  $n=11$ ), at the same time, 15 healthy subjects were selected as the control group. Use ELISA method to detect serum NGAL and Cystatin C values, and analyze their correlation with renal pathology; Use ROC curve to evaluate the sensitivity of serum NGAL to the pathological changes of chronic glomerulonephritis. **Results** NGAL and Cystatin C in CGN group were higher than healthy persons( $P<0.05$ ), NGAL and Cystatin C were negatively correlated with eGFR ( $r=-0.442$  and  $-0.696$ ,  $P<0.01$ ). Paired  $t$ -test between groups found that the serum NGAL of the declining eGFR group was higher than that of the normal eGFR group ( $P<0.05$ ). ROC indicated that NGAL was more sensitivity on reflecting the pathological lesions, the areas under ROC curve were 0.670, 0.358 respectively. **Conclusion** NGAL and Cystatin C were closely related with eGFR. NGAL was more sensitivity and specific on reflecting the pathological lesions in CGN, especially in renal tubule and interstitial. The results suggested that NGAL could be sensitivity markers to evaluate renal damage in CGN.

**[Key words]** neutrophil gelatinase-associated lipocalin; cystatin C; chronic glomerulonephritis; pathological lesions

<sup>\*</sup> **基金项目:**国家自然科学基金项目(81774060);上海市闵行区中心医院院级课题项目(2017MHL09);上海市闵行区自然科学基金项目(2019MHZ056)。 **作者简介:**孙蔚倩(1983—),主治医师,硕士,主要从事肾内科工作。 <sup>△</sup> **通信作者,** E-mail: xxdmzx@sina.com。

肾组织穿刺病理活检是诊断慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)的金指标,可以明确肾脏损伤程度,同时为治疗、疗效判断等提供参考依据。但作为有创伤检查,对穿刺风险较大或治疗效果欠佳的 CKD 患者,临床治疗上很难通过重复活检再次评估疗效。半胱氨酸蛋白酶抑制剂 C(Cystatin C)是内源性小分子蛋白质,相对分子质量仅为  $1.3\times 10^4$ ,且不受年龄、性别、摄食和炎症影响,稳定性好,在评估肾小球滤过率(glomerular filtration rate,eGFR)敏感度高于血肌酐<sup>[1]</sup>。中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin,NGAL)是 Lipocalin 家族蛋白,当肾脏早期缺血损伤或接触肾毒性物质后,皮质肾小管、血液、尿液中会出现 NGAL 大量蓄积,是诊断急性肾损伤有效的生物学标志物之一<sup>[2]</sup>。最新研究证实,慢性肾病患者中,血、尿 NGAL 含量亦高于健康人群,NGAL 也可作为早期诊断的标志物,具有较高的敏感性<sup>[2-3]</sup>。本研究探讨血清 NGAL、Cystatin C 与慢性肾小球肾炎(CGN)的关系,并结合肾脏病理,评价其对 CGN 诊治和预后判断的价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择 2016—2017 年本院肾内科住院的 CGN 患者 34 例(CGN 组),初次诊治且经肾穿刺活检,病理类型为原发性肾小球肾炎,未经激素或免疫抑制剂治疗者。排除标准:(1)狼疮性肾炎、强直性脊柱炎、过敏性紫癜性肾炎、干燥综合征等自身免疫性疾病累及肾脏损害;(2)肿瘤、肝炎、感染或代谢性疾病,如糖尿病、高血压等引起的肾脏损害;(3)Alport、Fabry 等遗传性肾脏疾病;(4)合并严重心脑血管疾病、肝脏或肺部疾病者;(5)结合临床及肾穿刺病理结果,排除缺血、中毒等原因造成的急性肾损伤。同时收集年龄、性别相匹配的,无肾脏疾病的健康者 15 例作为对照组。

1.2 方法

1.2.1 资料收集

采集患者的一般资料,收集实验室数据:血常规、血糖、肝功能(清蛋白)、肾功能[尿素氮、肌酐(Scr)、尿酸(UA)]、血脂[胆固醇、三酰甘油(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)]、电解质( $K^+$ 、 $Na^+$ 、 $Cl^-$ )、无机离子( $Ca^{2+}$ 、 $P^{+}$ )、iPTH、 $CO_2CP$ 、CRP 等指标。评估肾脏损伤程度作为基线值:24 h 蛋白定量、尿微量清蛋白、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿转铁蛋白、尿 IgG 蛋白、尿常规+沉渣、尿微量清蛋白/肌酐比(ACR)等指标。根据血 Scr 结果以 CKD-EPI 公式计算 eGFR: $eGFR=141\times (sCr/k)^{\alpha}\times (sCr/k)-1.209\times 0.993 \text{ 年龄}\times 1.018(\text{女})$ ,sCr 的单位 mg/dL,k=0.7(女)或 0.9(男), $\alpha=-0.329(\text{女})$ 或 $-0.411(\text{男})$ <sup>[4]</sup>。根据 eGFR 结果分为 eGFR 正常组 23 例(eGFR>90 mL/min)和低 eGFR 组 11 例

(eGFR 60~90 mL/min)。

1.2.2 肾脏病理

病例组研究对象均于 B 超引导下肾穿刺活检,取得的肾小球总数均在 10 个以上,所有肾组织均由上海长征医院肾脏病研究所行 HE、PAS、PASM、Masson 等常规染色。肾小球、肾小管间质及血管损伤程度进行半定量积分,评价标准参考 Katafuchi 评分<sup>[5]</sup>,总积分 1~27 分,肾小球损伤 1~12 分(系膜增殖、节段损害、球性硬化)、肾间质损伤 0~9 分(间质纤维化、炎性细胞浸润、小管萎缩)、血管病变 0~6 分(血管壁增厚、透明变性)。

1.2.3 标本留取、储存和检测

采集所有受试者清晨空腹静脉血 3 mL,室温自然凝固 10~20 min,在 24 h 内将采集的样本转移至离心管内,离心大于或等于 5 min(2 500 r/min),收集上清液,-80 ℃低温冰箱冻存待测。

1.2.4 血清 NGAL、Cystatin C 水平检测

ELISA 试剂盒为上海威奥生物科技有限公司(EH0267、EH0153),实验采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法。血清 NGAL 结果,根据所测标本在 450 nm 的 OD 值,NGAL 浓度与 OD 值呈正比,通过绘制标准曲线求出标本中 NGAL 浓度。血清 Cystatin C 用免疫速率散射比浊法测定,严格按说明书进行操作。

1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计学软件进行分析,呈正态分布的计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,组间差异采用独立样本 *t* 检验,相关性分析采用 Pearson 相关分析。多元线性回归检测血 NGAL、Cystatin C 水平与各指标及肾脏病理活动的相关性。绘制受试者作业特征曲线(ROC)评估病理严重程度的敏感度和特异度。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料及血清 NGAL、Cystatin C 比较

eGFR 正常组与健康对照组比较,两者 eGFR>90 mL/min,前者血清 NGAL、Cystatin C 水平高于健康对照组( $P<0.05$ )。实验室资料、血清 NGAL 和 Cystatin C 结果见表 1。两组 CGN 患者血清 NGAL、Cystatin C 水平比较,发现随 eGFR 下降血清 NGAL、Cystatin C 水平增高,见图 1。

表 1 各组一般资料及血清 NGAL、Cystatin C 比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目          | CGN 组                       |                             | 健康对照组<br>( <i>n</i> =15) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|             | eGFR 正常组<br>( <i>n</i> =23) | 低 eGFR 组<br>( <i>n</i> =11) |                          |
| 年龄(岁)       | 44.35±11.40                 | 40.82±13.78                 | 39.16±10.37              |
| Scr(μmol/L) | 62.22±12.05                 | 105.00±39.80                | 51.48±16.35              |
| Hb(g/L)     | 135.26±18.90                | 120.00±21.14                | 132.65±16.72             |
| Hct(%)      | 39.55±4.89                  | 35.24±5.21                  | 38.45±4.68               |
| TG(mmol/L)  | 5.33±1.77                   | 5.01±1.29                   | 5.41±1.69                |

续表 1 各组一般资料及血清 NGAL、Cystatin C 比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 项目                  | CGN 组              |                    | 健康对照组<br>(n=15) |
|---------------------|--------------------|--------------------|-----------------|
|                     | eGFR 正常组<br>(n=23) | 低 eGFR 组<br>(n=11) |                 |
| TC(mmol/L)          | 1.96±1.50          | 2.22±1.56          | 1.97±1.65       |
| LDL-C(mmol/L)       | 3.47±1.25          | 3.09±0.89          | 3.39±1.23       |
| HDL-C(mmol/L)       | 1.19±0.38          | 1.20±0.25          | 1.21±0.36       |
| UA(μmol/L)          | 297.65±81.11       | 368.27±85.06       | 312.84±76.57    |
| Ca(mmol/L)          | 2.06±0.14          | 2.07±0.14          | 2.04±0.19       |
| P(mmol/L)           | 1.05±0.17          | 1.19±0.19          | 1.06±0.15       |
| iPTH(ng/dL)         | 42.10±17.28        | 46.45±19.90        | 43.21±18.66     |
| 血清 NGAL(ng/mL)      | 74.14±52.43        | 122.08±85.02       | 52.60±18.43     |
| 血清 Cystatin C(mg/L) | 0.94±0.24          | 1.78±0.73          | 0.86±0.23       |
| eGFR-EPI(mL/min)    | 111.25±14.19       | 69.67±19.97        | 112.51±13.26    |
| ACR(mg/g)           | 16.89±22.64        | 17.02±15.79        | 6.92±1.95       |

Hb: 血红蛋白; Hct: 红细胞压积; TG: 总胆固醇; PTH: 甲状旁腺激素。

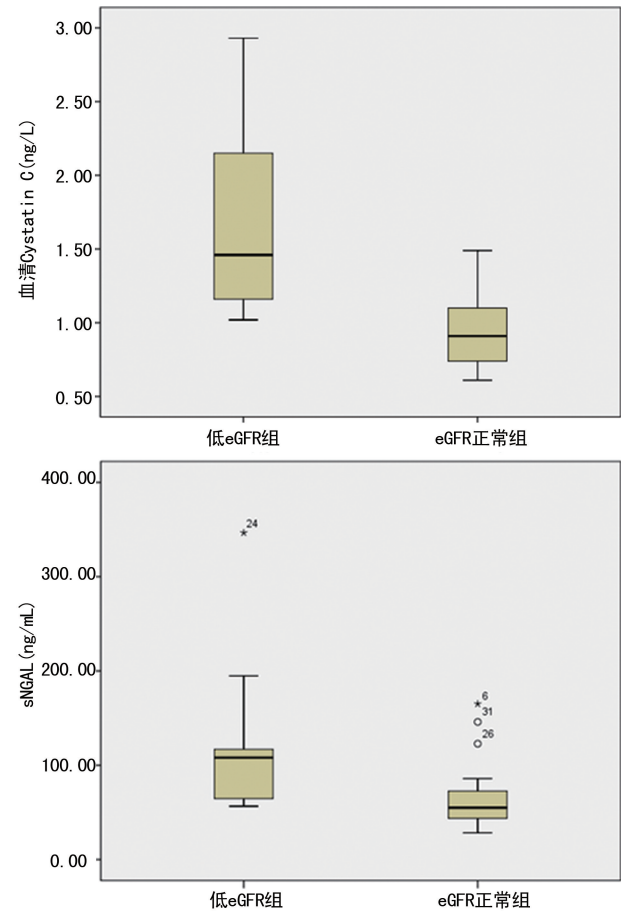


图 1 两组 CGN 患者血清 NGAL、Cystatin C 水平比较

2.2 血清 NGAL、Cystatin C 水平与 eGFR 的相关性比较

血清 NGAL、Cystatin C 水平进行 Ln 函数转换,使之呈正态分布,再与 eGFR(EPI)进行相关性分析。结果发现:血清 NGAL 与 eGFR(EPI)呈负相关( $r=0.422, P<0.01$ ),血清 Cystatin C 与 eGFR(EPI)呈

负相关( $r=0.696, P<0.01$ ),回归方程: $\ln(\text{血清 NGAL})=-0.010\times\text{eGFR(EPI)}+5.245$ ;由结果分析,在评价肾小球滤过率血清 Cystatin C 优于血清 NGAL。两者与 eGFR 的直线回归见图 2。

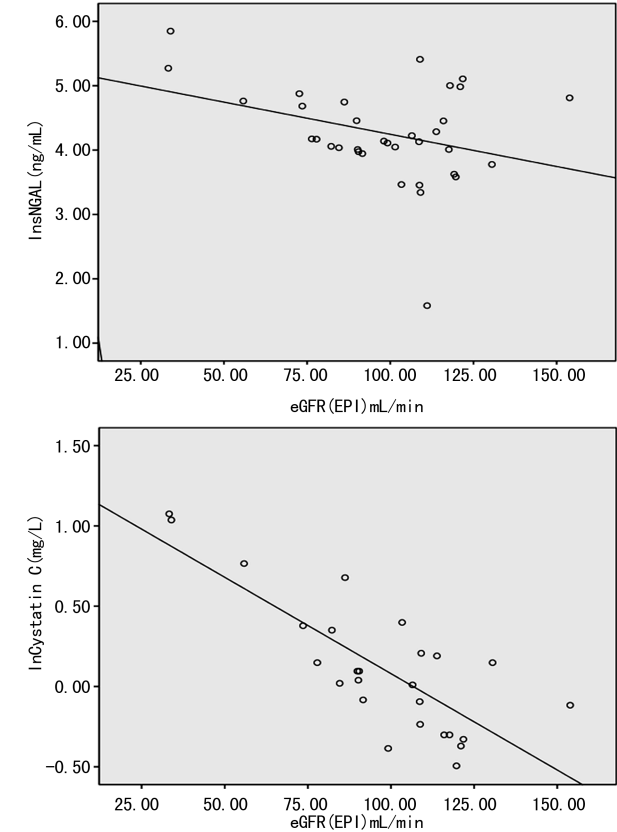


图 2 血清 NGAL 及 Cystatin C 与 eGFR 的相关分析

2.3 不同病理类型的 CGN 患者血清 NGAL、Cystatin C 水平比较

CGN 组 34 例患者经肾穿刺活检,病理类型分别为局灶节段硬化性肾炎(FSGS)、IgA 肾病(IgAN)、膜性肾病(MN)和系膜增殖性肾小球肾炎(MSPGN),所有病理结果未见合并急性小管、间质病变,排除急性肾损伤,符合 CGN 诊断标准。不同的病理类型患者血清 NGAL 和 Cystatin C 水平比较,FSGS 组血清 NGAL、Cystatin C 水平高于其他 3 组( $P<0.05$ ),其他组间比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 不同病理类型的 CGN 血清 NGAL、Cystatin C 水平比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 病理类型  | n  | NGAL(ng/mL) | Cystatin C(mg/L) |
|-------|----|-------------|------------------|
| FSGS  | 6  | 142.08±113  | 1.76±0.99        |
| IgAN  | 13 | 75.58±44.68 | 1.01±0.29        |
| MN    | 10 | 70.27±31.95 | 0.94±0.21        |
| MSPGN | 5  | 70.58±41.91 | 1.54±0.41        |

2.4 血清 NGAL、Cystatin C 与肾脏病理相关性研究

血清 NGAL、Cystatin C 水平与肾小球损伤(节段损害、球性硬化)、肾间质损伤(间质纤维化、炎症细



胞浸润和小管萎缩)程度显著相关( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。血清 NGAL 与系膜增殖程度呈负相关( $r=-0.521, P<0.01$ )。两者与血管病变无相关性( $P>0.5$ ),见表 3。

表 3 肾脏病理与血清 NGAL、Cystatin C 的相关性分析

| 项目     |     | NGAL   | Cystatin C |
|--------|-----|--------|------------|
| 间质损伤   |     |        |            |
| 半定量积分  | $r$ | 0.699  | 0.460      |
|        | $P$ | 0.000  | 0.006      |
| 间质纤维化  | $r$ | 0.556  | 0.498      |
|        | $P$ | 0.003  | 0.003      |
| 炎性细胞浸润 | $r$ | 0.533  | 0.452      |
|        | $P$ | 0.005  | 0.007      |
| 小管萎缩   | $r$ | 0.543  | 0.368      |
|        | $P$ | 0.004  | 0.032      |
| 小球损伤   |     |        |            |
| 系膜增殖   | $r$ | -0.160 | -0.521     |
|        | $P$ | 0.435  | 0.002      |
| 节段损害   | $r$ | 0.627  | 0.355      |
|        | $P$ | 0.001  | 0.040      |
| 球性硬化   | $r$ | 0.634  | 0.419      |
|        | $P$ | 0.001  | 0.014      |
| 血管损伤   |     |        |            |
| 血管壁增厚  | $r$ | 0.351  | -0.009     |
|        | $P$ | 0.079  | 0.961      |
| 透明变性   | $r$ | 0.218  | 0.043      |
|        | $P$ | 0.284  | 0.809      |

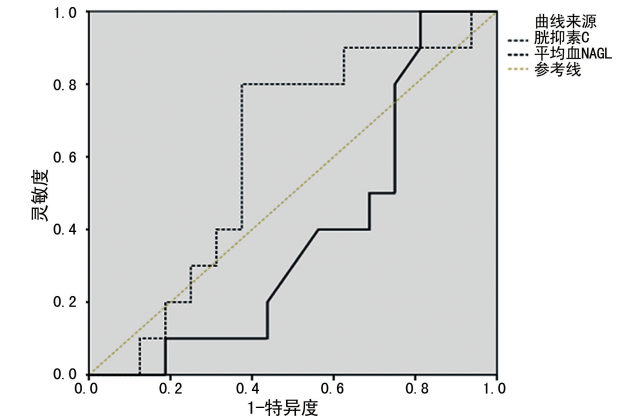


图 3 血清 NGAL、Cystatin C 水平的 ROC 曲线

2.5 血清 NGAL、Cystatin C 水平的 ROC 曲线

因 NGAL、Cystatin C 水平与肾脏血管病变无显著相关性,故以肾小球、间质损伤的病变程度,分别绘制血清 NGAL、Cystatin C 水平的 ROC 曲线。当小球病变程度较轻时( $\leq 3$  分),血清 NGAL 的 ROC 曲线下面积大于 Cystatin C,面积为 0.670、0.358,见图 3。随着肾小球病变加重,血清 Cystatin C 的 ROC 曲

线面积逐渐增大,当小球损伤积分大于或等于 5 分,血清 Cystatin C ROC 曲线面积大于 NGAL,面积分别为 0.750、0.352(图 4)。在评估间质损伤中,血清 NGAL 的 ROC 曲线下面积均大于 Cystatin C,当评分大于 6 分时,两者 ROC 曲线下面积分别为 0.478、0.203(图 5)。在评估间质纤维化、炎症细胞浸润上,血清 NGAL 较 Cystatin C 更展示了良好的敏感度和特异度。

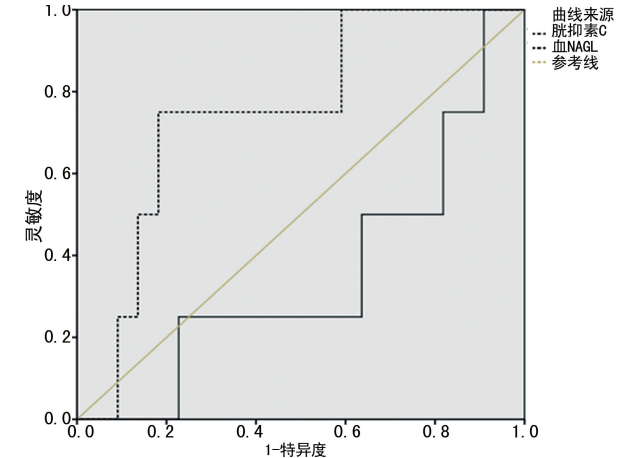


图 4 血清 NGAL、Cystatin C 水平的 ROC 曲线

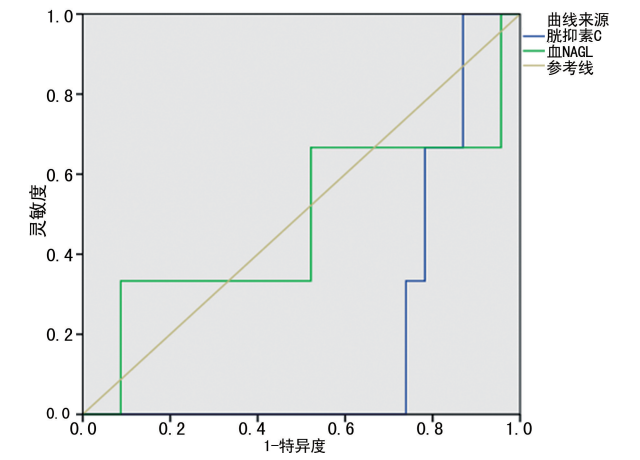


图 5 血清 sNGAL、Cystatin C 的 ROC 曲线图(间质损伤)

3 讨论

NGAL 是 Lipocalin<sup>[6]</sup> 家族蛋白之一,由一条多肽链构成,相对分子质量为  $2.5\times 10^4$ 。目前研究已证实 NAGL 参与细胞内铁离子转运、炎症反应和肿瘤细胞转移,通常在肾、肺、胃肠道中低水平表达。生理状态下,NGAL 可促进肾脏祖细胞转化为肾小管上皮细胞,是肾脏生长发育的重要保障。当肾脏发生缺血损伤或接触肾毒性物质时,肾小管上皮细胞通过分泌 NGAL,诱导修复和减少凋亡,在 2~3 h 内,血、尿和肾组织中的 NGAL 水平显著增高,对于早期诊断、评估疾病的严重程度,有着重要的临床价值和意义,是 AKI 新的预测标志物之一,具有较高的敏感度和特异度<sup>[7-9]</sup>。

近期研究发现,糖尿病肾病、IgA 肾病、多囊肾等慢性肾脏疾病中,血、尿及肾组织中的 NGAL 水平增

高,且随着 eGFR 下降、尿蛋白排泄增多而增高<sup>[10-12]</sup>,机制复杂目前尚不清楚。可能与活动性慢性损伤刺激下,NGAL 分泌表达增加,诱导间质浸润的中性粒细胞凋亡以保护肾组织免受炎症细胞、因子的损伤,同时促进肾小管上皮细胞的再生<sup>[13-14]</sup>。

本研究选取初次未经糖皮质激素诊治的 CGN 患者,排除炎症、脂质代谢异常、肿瘤等其他可能导致 NGAL 水平增高的疾病,结果发现在 eGFR>90 mL/min 时,CGN 患者的血清 NGAL、Cystatin C 水平已高于健康对照组,其水平与 eGFR-EPI 呈负相关( $P<0.001$ )。众所周知,血清 Cystatin C 具有稳定性好、敏感度高等特点,是理想的评估早期肾功能损害的生物学标志物之一,其价值优于血肌酐、肌酐清除率等其他指标<sup>[15-16]</sup>。因此,血清 NGAL 水平亦可早期反映肾小球滤过功能有无损伤。

DING 等<sup>[17]</sup>研究发现,IgA 肾病患者尿液中 NGAL 水平与肾脏病理损伤有关。本研究证实血清 NGAL、Cystatin C 水平与肾小球病变(小球硬化、节段损害)相关,提示血清 NGAL 与 Cystatin C 均是评估早期肾小球病变的有效指标。应用 ROC 曲线,结果发现在肾小球病变早期时,血清 NGAL 的敏感度更优于 Cystatin C。但令人疑惑的是,血清 NGAL 与系膜增殖程度呈负相关( $r=-0.521, P<0.05$ ),需扩大样本量随访复查。肾小管间质损伤程度的加重、肾间质纤维化的进展,肾小管萎缩程度的加重,炎症细胞的浸润,NGAL 表达呈现先高后低的动态过程<sup>[18]</sup>。血清 NGAL 水平在反映 IgA 肾病小管间质病变,较尿液 NGAL、血肌酐和 eGFR 敏感度和特异度要高<sup>[19]</sup>。本研究结果表明,血清 NGAL 的 ROC 曲线下面积均大于 Cystatin C、肌酐、eGFR 等其他指标,更能反映小管间质损伤程度与 NGAL 水平有关。

综上所述,血清 NGAL 不仅是诊断 AKI 敏感标志物之一,具有调节细胞反应、炎症反应和免疫调节的作用,其表达与慢性肾脏病显著相关,为评估肾脏病理的早期改变提供了更敏感、可靠的指标,且检测方法简便、无创伤性。通过动态检测血清 NGAL 的变化,可用作经治疗后疗效的判断,但目前研究未能证实 NGAL 水平的变化,与 CGN 病变进展是否具有相关性<sup>[20]</sup>,需要进一步随访研究。

## 参考文献

- [1] RISCH L, HUBER A R. Assessing the diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of impaired glomerular filtration rate[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39: 661-662.
- [2] BOLIGNANO D, DONATO V, COPPOLINO G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) as a marker of kidney damage[J]. Am J Kidney Dis, 2008, 52(3): 595-605.
- [3] NISHIDA M, KAWAKATSU H, OKUMURA Y. Serum and urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in children with chronic renal disease[J]. Pediatr Int, 2010, 52(4): 563-568.
- [4] LEVEY A S, STEVENS L A, SCHMID C H, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. Amn Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [5] KATAFUCHI R, KIYOSHI Y, OH Y, et al. Glomerular score as a prognosticator in IgA nephropathy: its usefulness and limitation[J]. Clin Nephrol, 1998, 49(1): 1-8.
- [6] JUN-ICHI H, TADANORI R, PANKAJ S, et al. Lipocalin2 diminishes invasiveness and metastasis of ras transformed cells [J]. J Biol Chem, 2005, 280(4): 13641-13647.
- [7] DEVARAJAN P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL): a new marker of kidney disease[J]. Clin Lab Invest Suppl, 2008, 241(1): 89-94.
- [8] 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.
- [9] NICKOLAS T L, O'ROURKE M J, YANG J, et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury [J]. Ann Intern Med, 2008, 148(11): 810-819.
- [10] 童俊容, 何凤, 罗正茂, 等. 血清 NGAL 和 Cystatin C 对糖尿病肾病早期诊断的意义研究[J]. 中国全科医学, 2010, 13(8): 810-812.
- [11] PETERS H P, WAANDERS F, MEIJER E, et al. High urinary excretion of kidney injury molecule-1 is an independent predictor of end stage renal disease in patients with IgA nephropathy [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(11): 3581-3588.
- [12] 薛志强, 童俊容. 慢性肾脏疾病血清和尿液 NGAL 的改变及其临床意义[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2010, 11(5): 440-441.
- [13] METNITZ P G, KRENN C G, STELTZER H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2002, 30: 2051.

- ization of clinical RSV isolates in belgium during the winters of 2016 — 2018[J]. *Viruses*, 2019,11(11):1031.
- [6] BILAVSKY E, YARDEN-BILAVSKY H, SHOUVAL D S, et al. Respiratory syncytial virus-positive bronchiolitis in hospitalized infants is associated with thrombocytosis[J]. *Isr Med Assoc J*, 2010,12(1):39-41.
- [7] SHIN J, LEE D H, JUNG N, et al. A cross-sectional retrospective study to analyze the underlying causes and clinical characteristics of children with reactive thrombocytosis at a Korean tertiary medical center[J]. *Blood Res*, 2018,53(3):233-239.
- [8] KUCINE N, CHASTAIN K M, MAHLER M B, et al. Primary thrombocytosis in children[J]. *Haematologica*, 2014,99(4):620-628.
- [9] DEMIDOWICZ E, MOPPERT J, NOWACKA A Z, et al. Essential thrombocythemia and reactive thrombocytosis in children[J]. *EC Paediatrics*, 2016,2:107-115.
- [10] SARANGI R, PRADHAN S, DHANAWAT A, et al. Thrombocytosis in children: clinico-hematological profile from a single centre in Eastern India[J]. *J Lab Physicians*, 2018,10(1):34-37.
- [11] 赵文华. 婴幼儿感染继发性血小板增多症 77 例临床分析[J/CD]. *临床医药文献电子杂志*, 2018,42(5):42.
- [12] 宋禹霏, 王新茹, 俞广程. 小儿继发性血小板增多症的回顾性研究[J]. *科学大众(科学教育)*, 2018(8):194.
- [13] FAWZY A, PUTCHA N, PAULIN LM, et al. Association of thrombocytosis with COPD morbidity: the SPIROMICS and COPD Gene cohorts[J]. *Respir Res*, 2018,19(1):20.
- [14] 李涛, 郑淮武, 黄艳. 支原体肺炎婴幼儿血小板计数检测的临床意义[J]. *热带医学杂志*, 2018,18(6):780-782.
- [15] ZHENG S Y, XIAO Q Y, XIE X H, et al. Association between secondary thrombocytosis and viral respiratory tract infections in children[J]. *Sci Rep*, 2016,6:22964.
- [16] MIDDLETON E A, WEYRICH A S, ZIMMERMAN G A. Platelets in pulmonary immune responses and inflammatory lung diseases[J]. *Physiol Rev*, 2016,96(4):1211-1259.
- [17] KRAAKMAN M J, LEE M K, AL-SHAREA A, et al. Neutrophil-derived S100 calcium-binding proteins A8/A9 promote reticulated thrombocytosis and atherogenesis in diabetes[J]. *J Clin Invest*, 2017,127(6):2133-2147.
- [18] YADAV D, CHANDRA J, SHARMA S, et al. Clinicohematological study of thrombocytosis[J]. *Indian J Pediatr*, 2010,77(6):643-647.
- [19] 姚坤宇. 儿童感染与血小板水平关系的临床分析[D]. 吉林: 吉林大学, 2019.
- [20] 洪淑君, 芦惠. 小儿肺炎和反应性血小板增多症之间的关系[J]. *中国妇幼健康研究*, 2019,30(11):1412-1416.

(收稿日期:2020-02-18 修回日期:2020-05-15)

(上接第 3215 页)

- [14] MORI K, LEE H T, RAPOPORT D, et al. Endocytic delivery of lipocalin-reperfusion injury[J]. *J Clin Invest*, 2005,115(3):610-621.
- [15] LATERZA O F, PRICE C P, SCOTT M G. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate[J]. *Clin Chem*, 2002,48(12):699-707.
- [16] RISCH L, HUBER A R. Assessing the diagnostic accuracy of cystatin C as a marker of impaired glomerular filtration rate[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002,39:661-662.
- [17] DING H, HE Y, LI K, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an early biomarker for renal tubulointerstitial injury in IgA nephropathy[J]. *Clin Immunol*, 2007,123(2):227-234.
- [18] 张颖, 尹忠诚, 施婧, 等. 原发性肾病综合征患者中性粒细胞膜脂酶相关脂质运载蛋白的变化及意义[J]. *中华肾脏病杂志*, 2013,29(7):493-497.
- [19] 陈薪薪, 陈朝生, 陈宇, 等. 血、尿 NGAL 与 IgA 肾病临床与病理的相关性研究[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013,14(3):223-226.
- [20] FASSETT R G, ROBERTSON I K, BALL M J, et al. Effects of atorvastatin on NGAL and cystatin C in chronic kidney disease: a post hoc analysis of the LORD trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2012,27:182-189.

(收稿日期:2020-02-12 修回日期:2020-05-15)