

DOI: 10.13376/j.cblls/2019015

文章编号: 1004-0374(2019)01-0099-07

## NGAL与肾脏疾病相关性的研究进展

车春红, 朱国贞\*

(山西医科大学, 太原 030001)

**摘要:** 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (NGAL) 作为载脂蛋白家族的新成员, 通过调节肾间充质细胞向肾小管上皮细胞转化、抑制肾脏纤维化、清除氧自由基参与肾脏的损伤修复。国内外研究报道, 揭示了在急性肾损伤 (AKI) 及慢性肾脏病 (CKD) 等多种肾脏疾病发生发展中, 在传统肾功能指标变化之前, 尿液及血液中即可检测到 NGAL 浓度的变化, 可见通过检测 NGAL 浓度对多种肾脏疾病的早期诊断、治疗及预后具有重要意义。

**关键词:** 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 肾脏疾病; 急性肾损伤; 慢性肾脏病; 早期诊断

中图分类号: R446.1 文献标志码: A

### Research progress on the correlation between NGAL and kidney disease

CHE Chun-Hong, ZHU Guo-Zhen\*

(Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, China)

**Abstract:** Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), a novel member of the apolipoprotein family, can participate in the repair of kidney damage by means of regulating the transformation of renal mesenchymal cells into renal tubular epithelial cells, inhibiting kidney fibrosis, and clearing oxygen free radicals. Studies in the domestic and abroad have revealed that during the initiation and development of kidney disease such as acute kidney injury (AKI) and chronic kidney disease (CKD), changes in NGAL levels can be detected in urine and blood before the change of traditional renal function index. It can be seen that the detection of changes in NGAL concentration is of great significance for the early diagnosis, treatment and prognosis of multiple kidney diseases. The biological characteristics of NGAL and its relationship with kidney disease are reviewed.

**Key words:** neutrophil gelatinase-associated lipocalin; kidney disease; acute kidney injury; chronic kidney disease; early diagnosis

随着人口老龄化、生活方式以及疾病谱的改变, 肾脏疾病的发病率及死亡率呈明显上升趋势, 已成为目前急需解决的重大公共卫生问题之一, 对肾脏疾病进行早期诊断并给予有效的治疗尤为重要。传统评价肾功能降低的指标多采用内生肌酐清除率、菊粉清除率、血清胱抑素等, 这些指标受诸如种族、年龄、饮食、肌肉含量、运动等多种因素的影响, 且在肾小球滤过功能或肾小管吸收功能明显降低之后才出现升高, 这无疑会造成肾脏疾病功能诊断的延迟并使患者死亡率、住院时间以及治疗成本都明显上升。因此, 寻找可早期诊断肾损伤的生物标志物对于临床医师具有十分重要的意义<sup>[1]</sup>。

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL) 是 1993 年丹麦 Kjeldsen 等<sup>[2]</sup>在对中性粒细胞的明胶酶 (gelatinase B, 基质金属蛋白酶 9/MMP-9) 进行电泳时发现的蛋白质条带, 故将其命名为中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白。近年来关于 NGAL 与肾脏疾病的关系成为研究热点, 其被认为在早期诊断肾损伤方面具有明显优势, 本文就 NGAL 的生物学特征及其与肾脏疾病的关系进行综述。

收稿日期: 2018-07-22; 修回日期: 2018-08-20

\*通信作者: E-mail: zhuguozen74@126.com; Tel: 13620610939

## 1 生物学特征

### 1.1 分子特征与表达形式

人类 NGAL 基因定位于第 9 号染色体长臂 (9q34), 单拷贝, 全长约 5 869 bp<sup>[3]</sup>, 编码产物由 198 个氨基酸残基组成, 相对分子质量约  $25 \times 10^3$ 。NGAL 拥有“载脂蛋白折叠”结构, 即 N 末端为 310 螺旋, C 末端为  $\alpha$  螺旋, 而中间由 8 段反平行式  $\beta$  折叠连接构成  $\beta$  折叠桶 ( $\beta$  barrel) 状保守结构, 故该蛋白质是载脂蛋白家族的新成员<sup>[4]</sup>。

NGAL mRNA 主要在未成熟的中性粒细胞表达, NGAL 则大量存在于成熟的中性粒细胞过氧化物酶阴性的颗粒中。NGAL 以 3 种不同的形式存在: 25 kD 单体、45 kD 同源二聚体以及 135 kD 异源二聚体<sup>[5]</sup>。2010 年, Cai 等<sup>[6]</sup>对临床不同疾病患者的尿液标本进行 Western-blot 检测, 发现单体及异源二聚体形式 NGAL 主要由肾小管上皮细胞产生, 而同源二聚体形式 NGAL 则由中性粒细胞特异产生。由此可大胆推测, 利用 NGAL 不同分子形式组织来源不同的特点, 有望通过检测尿液中 NGAL 的分子形式对临床疾病进行鉴别诊断。

### 1.2 生理功能

2013 年, Singer 等<sup>[4]</sup>研究表明, NGAL 与免疫应答、脂质代谢、细胞分化及凋亡、胚胎发育、炎症反应、氧化应激、组织重构等机体重要的生理活动均有关。

#### 1.2.1 NGAL 与机体免疫、脂质代谢、肿瘤的关系

NGAL 对抗病原微生物的机理包括: 抑制了具有铁需求的细菌生长<sup>[5]</sup>; 诱导白细胞释放细胞内颗粒来消灭致病菌; NGAL 存在于与防御病原微生物有关的人体细胞 (如小肠潘氏细胞) 中, 参与宿主防御; NGAL 可由淋巴结滤泡生发中心细胞及胸腺上皮细胞形成的赫氏小体表达, 提示可能与 B 细胞及 T 细胞的发育有关。相关研究也证实, NGAL 拷贝基因缺陷的小鼠对革兰氏阴性杆菌感染更为敏感, 比其野生型更易频繁地死于脓毒症, 可见 NGAL 与机体免疫应答具有密切联系<sup>[6-8]</sup>。

NGAL 的“载脂蛋白折叠”结构可为 NGAL 运输疏水性小分子提供结合位点<sup>[4]</sup>, 为 NGAL 在脂质代谢的病理生理过程中发挥重要作用提供基础。2011 年, Auguet 等<sup>[9]</sup>研究发现, 在 90 例受试者中 BMI > 40 kg/m<sup>2</sup> 较 BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> 的人群体内 NGAL 水平更高, 血清 NGAL 水平与人体脂肪细胞的直径呈正相关。

研究表明, MMP-9 可通过降解细胞外基质参与肿瘤细胞的浸润与转移<sup>[7]</sup>, NGAL 与 MMP-9 形成异源二聚体后, 可增强 MMP-9 降解细胞基底膜的活性<sup>[10]</sup>。并且在动物实验中发现, NGAL 的小鼠同源物 (24p3) 和大鼠同源物 (neutrophil related lipocalin, NRL) 分别在诱导小鼠白血病和大鼠乳腺癌发生过程中发挥重要的作用<sup>[11]</sup>, 从而证实 NGAL 与肿瘤的发生、浸润和转移等生物学行为密切相关。

#### 1.2.2 NGAL 与肾脏损伤修复的关系

NGAL 与肾脏的损伤修复密切相关, 主要包括以下方面: NGAL 的铁结合能力促进铁进入细胞中, 通过参与调节铁敏感基因而在哺乳动物肾单位肾间充质细胞向肾小管上皮细胞转化过程中发挥重要作用<sup>[5]</sup>; NGAL 还可以通过诱导上皮细胞形成输尿管芽分泌因子, 而实现对肾间充质细胞向肾小管上皮细胞的转化过程的调控<sup>[12]</sup>; NGAL 可抑制肾小管上皮细胞的表型转化作用, 减缓肾脏纤维化的发展; NGAL 可清除氧自由基, 抑制活性氧引起的氧化应激反应, 从而减轻对机体肾组织、细胞的损伤<sup>[13]</sup>。综上所述, NGAL 与肾脏的损伤修复密切相关, 有望通过深入研究 NGAL 与肾脏疾病的内在联系, 发现其在多种肾脏疾病方面的临床应用价值。

## 2 NGAL 在肾脏疾病中的诊断价值

正常生理状态下, NGAL 在肾组织中主要表达于亨氏袢及远端小管, 可被肾小球滤过, 大部分经巨蛋白依赖的内吞作用在近端小管被重吸收, 因此, 健康人群尿液中只有极低水平的 NGAL 可被检测到。在肾缺血或急性肾毒性损害早期, 肾小管升支粗段大量分泌 NGAL 并释放进入血液、尿液, 并且受损的近端肾小管重吸收功能降低, 从而导致轻微的“亚临床”型肾损害, 尿液及血液中亦可检测到 NGAL 浓度的变化<sup>[14]</sup>。

### 2.1 NGAL 与急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)

AKI 在病理上以急性肾小管和肾间质的病变较为常见, 如果不能得到及时有效的诊治, 可转化为急性或慢性肾功能衰竭而走向肾脏替代治疗的道路。相关研究也证实, AKI 在住院患者, 尤其是 ICU 患者中的发病率高达 30%, 这不仅会增加患者的死亡率, 而且即使 AKI 可恢复, 在日后发展为慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 的概率也远远高于其他未发生 AKI 的人群<sup>[15]</sup>, 可见尽早诊断 AKI 并给予早期干预具有重要的临床意义。在动物试验已经证实, NGAL 不仅可早期诊断 AKI, 并且

随着肾脏损伤程度的增加,NGAL水平呈上升趋势<sup>[4]</sup>。2011年,Paragas等<sup>[16]</sup>将荧光报告基因插入NGAL基因座来产生NGAL报告基因小鼠模型,在小鼠肾动脉夹闭后的3~6h,发光增加10倍,在缺血后12h,NGAL表达增加25~80倍,可见NGAL基因表达活性随肾脏缺血时间变化呈剂量依赖性显著升高。2012年,Han等<sup>[17]</sup>通过脂多糖诱导的肾损伤大鼠模型,发现3~12h后NGAL mRNA在肾小管上皮中表达显著上调,血清和尿液NGAL水平也同时升高。

### 2.1.1 NGAL与肾前性、肾性和肾后性AKI

临床上AKI的病因多样,根据解剖部位的不同,AKI可分为肾前性、肾性和肾后性。一般认为因机体有效循环血容量不足导致的肾衰竭(如血肌酐升高或尿量减少)即为肾前性AKI,肾性AKI为肾毒性药物、食物以及高血压、糖尿病等导致的肾实质损伤,肾后性AKI则继发于急性尿路梗阻,临床上针对肾前性AKI、肾性AKI和肾后性AKI的治疗具有显著差异,因此,早期鉴别AKI的病因对指导治疗意义非凡。2011年,Singer等<sup>[18]</sup>通过检测145名经临床确诊为AKI患者的尿液NGAL水平,发现尿液NGAL水平 $> 104 \mu\text{g/L}$ 时,表示存在肾性AKI,而在尿液NGAL水平 $< 47 \mu\text{g/L}$ 时,肾性AKI可能则明显降低,尿液NGAL水平在区分肾前性和肾性AKI的ROC曲线下面积为0.87,提示尿液NGAL在辅助鉴别肾前性和肾性AKI中具有重要作用。临床很多药物具有肾毒性,可引起肾性AKI,主要包括非甾体类抗炎药、抗生素、造影剂及抗癌药等。2018年,一项关于磺黏菌素(colistimethate sodium, CMS)治疗多重耐药的革兰氏阴性杆菌感染所引起的肾性AKI的研究,该研究评估了109名经CMS治疗的患者,发现血浆NGAL水平在56h检测出AKI的曲线下面积为0.796,敏感性和特异性分别为69.2%和90%,可见血浆NGAL是预测CMS引起的药物性AKI的早期生物标志物,可用于预防急性肾衰竭的发生,减少肾脏替代治疗的可能性<sup>[19]</sup>。造影剂引起的AKI是经皮冠状动脉介入治疗(PCI)的严重并发症,通过分析168例接受择期PCI的稳定型心绞痛患者2、6、12、24、36、48h的尿液NGAL水平,发现发生AKI的20例患者尿液NGAL在2h和6h即显著增加,可见NGAL有助于造影剂AKI的早期诊断<sup>[20]</sup>。2014年,Urbchat等<sup>[21]</sup>分析53例输尿管结石继发肾后性AKI患者和52例年龄匹配的健康对照者的血液及尿液NGAL

及肾损伤分子1(Kim-1)水平,发现肾后性AKI组和健康对照血液及尿液NGAL水平明显升高,但Kim-1无显著差异。可见有望通过NGAL的表达水平来辅助鉴别AKI的病因,进一步指导临床治疗。

### 2.1.2 NGAL在儿童AKI预测中的价值

过去10年中,许多研究表明,多种血清及尿液生物标志物可用于早期发现儿童AKI,并且有很好的预后作用。Izadi等<sup>[22]</sup>对37项研究进行荟萃分析发现,在入院前6h内对儿童进行尿液NGAL水平检测可准确预测入院前48h儿童AKI的发生率;而在2016年的另外一项测量血清NGAL水平的荟萃分析中发现,血清NGAL的最佳窗口时间为入院前12h内<sup>[23]</sup>。2018年,Bostan Gayret等<sup>[24]</sup>研究表明,NGAL与肥胖及肥胖相关性肾损伤密切相关,在肥胖导致的早期AKI儿童患者中,尿液NGAL水平明显增加,尿液NGAL水平可作为确定儿童肥胖相关AKI的非侵入性生物标志物。可见尿液及血清NGAL在预测儿童AKI及其预后方面有重要价值,并且尿液NGAL在预测儿童AKI方面更具优势。

### 2.1.3 NGAL在心脏手术后AKI预测中的价值

心脏手术相关的AKI是心脏手术后的常见并发症,由于早期生物标志物的缺乏,长期以来阻碍了在肾脏存在潜在可逆性阶段治疗AKI患者的可能性。Parikh等<sup>[25]</sup>对1219名接受心脏手术的成年人进行了一项前瞻性多中心队列研究,发现尿液及血浆NGAL与手术后AKI相关,并且与住院周期、重症监护病房停留时间及透析或死亡风险明确相关。Antonucci等<sup>[26]</sup>也进一步揭示了NGAL在血清肌酐增加之前的24~48h内即可显著增加,测量心脏手术相关AKI风险的患者尿NGAL水平有助于早期诊断AKI,并为临床医生实施使损伤最小化甚至逆转肾细胞损伤的治疗调整提供临床依据。

### 2.1.4 NGAL在肝硬化患者AKI预测中的价值

AKI是失代偿期肝硬化患者的严重并发症,在肝硬化患者中发病率高达19%~20%<sup>[27]</sup>。Gungor等<sup>[28]</sup>分析了血浆及尿液NGAL水平在肝肾综合征患者中的作用,表明NGAL不仅可早期预测肝硬化患者发生AKI,而且其水平与患者病死率具有显著相关性,提示NGAL在肝肾综合征患者中具有预测能力,有望用于临床检测。

### 2.1.5 NGAL在AKI肾脏替代治疗(renal replacement treatment, RRT)中的价值

AKI经常发生在危重患者中,RRT的早期开始可降低死亡率,但与RRT相关的并发症,如导

管相关血流感染的风险较高,是否及何时选择开始RRT非常重要。Klein等<sup>[29]</sup>对15 928名重症患者评估13种不同生物标志物预测AKI应用RRT进行了系统评价,13种生物标志物包括血清肌酐、胱抑素C、白细胞介素18、半胱氨酸蛋白酶抑制剂C等,发现NGAL是具有最多证据的生物标志物,血液和尿液NGAL预测RRT治疗的ROC曲线下面积分别为0.755和0.72,可见NGAL是预测AKI患者RRT的理想标志物。

## 2.2 NGAL与CKD

发展中国家CKD发病率明显高于发达国家,有调查显示,中国CKD患者总计1.195亿,约占总人口的10.8%<sup>[30]</sup>。Yang等<sup>[31]</sup>报道,NGAL与CKD病理、生理过程相关,是一种可评价肾功能损伤程度及判断CKD进展的生物学标志物。

### 2.2.1 NGAL在CKD诊治中的应用

NGAL不仅是AKI的早期标志物,而且有望为包括IgA肾病、糖尿病肾病、狼疮性肾炎、慢性肾小球肾炎等CKD的早期发现、疗效评估等提供价值<sup>[32]</sup>。Woo等<sup>[33]</sup>分析了31例CKD患者及36例健康者的尿液NGAL水平,发现CKD患者尿液NGAL水平要明显高于健康者,并且尿液NGAL水平与肾小球滤过率(GFR)呈显著负相关。Rheeh等<sup>[34]</sup>检测了121名经临床病理确诊为IgA肾病患者的血清及尿液NGAL水平,发现在肾活检时血清和尿液高NGAL水平可独立预测肾脏进展(肾脏进展定义为eGFR<50%或进展至终末期肾病),揭示NGAL可作为早期预测IgA肾病病情进展的敏感指标。糖尿病肾病是糖尿病微血管并发症之一,约占需要肾脏替代治疗人群的20%~40%,在对144例2型糖尿病患者及54例对照人群尿液及血清NGAL水平的随访研究中发现,NGAL可预测蛋白尿,并可作为糖尿病肾病早期诊断、分期、进展的非侵入性工具<sup>[35]</sup>。系统性红斑狼疮患者肾脏受累与死亡率密切相关,肾小管间质损害对预测狼疮性肾炎的进展具有重要作用。研究表明,NGAL可作为区分系统性红斑狼疮患者有无肾炎的新型生物标志物,其最佳临界值为13.66 ng/mL,敏感性为92%,特异性为75%<sup>[36]</sup>。Satirapoj等<sup>[37]</sup>的研究进一步揭示NGAL作为一种反映肾小管间质损害的生物学指标,是除血清补体C3外,最好的可作为狼疮性肾炎患者诱导治疗后反映疗效的标志物,并且有可能预测诱导治疗后的不良反应。Kraydaschenko等<sup>[38]</sup>对81例临床确诊为慢性肾小球肾炎(chronic

glomerulonephritis, CGN)的患者分别进行血清和尿液NGAL测定以及肾组织病理检查发现,CGN合并高血压的患者肾脏病理损伤更为严重,肾间质小管纤维化的程度与血清及尿液NGAL水平呈正相关,且血清NGAL在反映肾间质小管纤维化上具有更明显的优势。既往研究揭示在肥胖儿童中高血压与糖尿病是诱发肾损伤及终末期肾功能衰竭的重要危险因素,更有研究表明,NGAL是肥胖患者CKD进展的独立预测因子<sup>[39]</sup>。综上所述,NGAL与多种慢性肾脏病的发生、发展密切相关,通过对NGAL更加深入的研究,有望在早期诊断并干预慢性肾脏病,从而达到预防或减缓疾病进展的目的。

### 2.2.2 NGAL与肾间质纤维化

各种原因导致的慢性肾脏病晚期均会发生肾间质纤维化,NGAL可通过抑制肾间质纤维化而减慢疾病进展。研究发现,尿液NGAL可特异性提示肾小管间质损伤,且小管间质损伤程度与尿液NGAL水平具有显著相关性<sup>[40]</sup>。在一项对109例狼疮性肾炎和50例健康人群的临床研究中也进一步证实,活动性肾小管间质病变的患者尿液NGAL水平明显高于仅有慢性病变的患者,尿液NGAL是诊断活动性肾小管间质病变的良好指标<sup>[41]</sup>。目前,肾穿刺活检是明确肾脏病理损伤程度的金标准,但该操作在基层医院不易开展,且作为有创性检查不易被患者接受<sup>[42]</sup>。因此,NGAL作为一种早期、无创、简便、快捷的生物标志物反映肾小管间质病变,对临床医生及患者而言均具有重要意义。

### 2.2.3 NGAL与终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)

ESRD是慢性肾脏病的最终阶段,其主要的治疗方法是透析(腹膜透析、血液透析)和肾移植。长期腹膜透析的主要并发症为腹膜炎,是导致患者再次住院、治疗失败、死亡率增加的主要原因,早期发现并采取有效的措施至关重要,NGAL作为一种在先天性免疫中起关键作用的生物标志物被证明可早期诊断腹膜炎。Martino等<sup>[43]</sup>分析了182例腹膜透析患者腹膜透析液中NGAL、C反应蛋白、降钙素原、白细胞对腹膜炎的预测价值,结果发现只有白细胞和NGAL是腹膜炎的独立预测因子,联合检测白细胞及NGAL预测特异性为96%。黄文等<sup>[44]</sup>随访了150例维持性血液透析患者,发现NGAL水平与患者血液透析是否充分具有明显相关性,随着透析次数的增加,NGAL水平呈上升趋势,猜测可能与血液透析导致的体内微炎症状态有关。相关研

究也发现, 在实行肾移植手术的患者中, 尿液 NGAL 升高的程度与术后肾功能延迟恢复的时间相关, 而且血清 NGAL 的浓度对透析治疗时机的选择具有参考意义。Ramirez-Sandoval 等<sup>[45]</sup>研究发现, 近期内实行肾移植手术的患者或先前有稳定肾功能的肾移植患者, 血清或尿液 NGAL 浓度的升高是 1 年内移植肾功能降低的预测因子。综上所述, NGAL 与终末期肾脏病替代治疗具有明显关系, 有望通过更多大样本研究探索 NGAL 在肾脏替代治疗中的应用价值。

### 3 临床应用

目前多用于检测 NGAL 的方法有: 免疫层析法、乳胶免疫比浊法、酶联免疫吸附法 (ELISA) 等, 但未对各种方法进行深入比较, 故尚未建立适合临床推广的实验方法; Pedersen 等<sup>[46]</sup>对来自 BioPorto Diagnostics 的 NGAL ELISA 试剂盒进行了评估分析, 最终结果发现该试剂盒的检测结果显示比较稳定, 而且其误差范围可以接受。Parikh 等<sup>[47]</sup>对美国两家医院 849 例患者单独血清肌酐与血清肌酐 + 尿液 NGAL 诊断 AKI 进行了成本模拟试验, 结果显示血清肌酐 + 尿液 NGAL 联合检测不仅使延迟诊断和治疗的病人明显减少, 而且总体成本明显下降, 可见使用血清肌酐 + 尿液 NGAL 联合检测具有临床应用的可行性。

界定 NGAL 在健康人群中的正常值可为疾病的诊断、严重程度、疗效评价提供更直接的参考。Cullen 等<sup>[48]</sup>对 174 例年龄在 19~88 岁的健康志愿者进行观察, 发现尿液 NGAL 在健康人群 95% 的可信区间浓度为 107  $\mu\text{g/L}$  (13  $\mu\text{g}/\text{mmol}$ ), 女性稍高于男性, 且随着年龄的增加, NGAL 水平呈上升趋势。更加具体精确的临床参考值仍需大样本的研究予以界定。

NGAL 的检测多采用尿液及血清, 在炎症、肿瘤等多种病理情况下, NGAL 的浓度均会有不同程度升高。Cullen 等<sup>[48]</sup>对 52 例白细胞尿进行分析, 发现白细胞尿中 NGAL 浓度显著较高, 提示白细胞尿严重干扰 NGAL 在诊断 AKI 中的应用。临床医师对 NGAL 的认识仍处于初步了解阶段, 当出现 NGAL 显著升高, 而肌酐、尿素氮等常规表示肾功能的指标尚处正常范围时, 怎样对结果进行分析, 临床该如何进行干预, 目前没有统一认识。同时, 在不同疾病状态下 NGAL 以不同形式存在的特点也使临床应用更为复杂, 仍需要更多的研究。

### 4 结论和展望

综上所述, NGAL 作为一种反映肾小管间质损伤的生物学标志物, 参与了多种肾脏疾病的发生发展过程, 可以为其早期诊断、病情严重程度判断及预后价值评估提供一定的临床参考信息。随着越来越多的研究, NGAL 的价值也在逐步被广大临床工作者所认可, 在临床工作中也会有更广阔的应用前景。

#### [参 考 文 献]

- [1] Tsigou E, Psallida V, Demponeras C, et al. Role of new biomarkers: functional and structural damage. *Crit Care Res Pract*, 2013, 2013: 361078
- [2] Kjeldsen L, Johnsen AH, Sengeløv H, et al. Isolation and primary structure of NGAL, a novel protein associated with human neutrophil gelatinase. *J Biol Chem*, 1993, 268: 10425-32
- [3] Cowland JB, Borregaard N. Molecular characterization and pattern of tissue expression of the gene for neutrophil gelatinase-associated lipocalin from humans. *Genomics*, 1997, 45: 17-23
- [4] Singer E, Markó L, Paragas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: pathophysiology and clinical applications. *Acta Physiol (Oxf)*, 2013, 207: 663-72
- [5] Virzi GM, Clementi A, de Cal M, et al. Genomics and biological activity of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in several clinical settings. *Blood Purif*, 2013, 35: 139-43
- [6] Cai L, Rubin J, Han W, et al. The origin of multiple molecular forms in urine of HNL/NGAL. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010, 5: 2229-35
- [7] 龚淑文, 沈水娟, 何剑零. NGAL 的结构功能及其在慢性肾脏病的作用. *中国中西医结合肾病杂志*, 2013, 14: 354-6
- [8] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: new paths for an old shuttle. *Cancer Ther*, 2007, 5: 463-70
- [9] Auguet T, Quintero Y, Terra X, et al. Upregulation of lipocalin 2 in adipose tissues of severely obese women: positive relationship with proinflammatory cytokines. *Obesity (Silver Spring)*, 2011, 19: 2295-300
- [10] Nuntagowat C, Leelawat K, Tohtong R. NGAL knockdown by siRNA in human cholangiocarcinoma cells suppressed invasion by reducing NGAL/MMP-9 complex formation. *Clin Exp Metastasis*, 2010, 27: 295-305
- [11] 蒋奶贵, 许丽艳, 郭明洲, 等. 肿瘤相关蛋白 NGAL 的生物学特征. *胃肠病学和肝病杂志*, 2010, 19: 297-301
- [12] Yang J, Goetz D, Li JY, et al. An iron delivery pathway mediated by a lipocalin. *Mol Cell*, 2002, 10: 1045-56
- [13] Roudkenar MH, Kuwahara Y, Baba T, et al. Oxidative stress induced lipocalin 2 gene expression: addressing its expression under the harmful conditions. *J Radiat Res*, 2007, 48: 39-44
- [14] Adiyanti SS, Loho T. Acute kidney injury (AKI) biomarker. *Acta Med Indones*, 2012, 44: 246-55

- [15] Jha V, Chugh KS. Community-acquired acute kidney injury in Asia. *Semin Nephrol*, 2008, 28: 330-47
- [16] Paragas N, Qiu A, Zhang Q, et al. The NGAL reporter mouse detects the response of the kidney to injury in real time. *Nat Med*, 2011, 17: 216-22
- [17] Han M, Li Y, Liu M, et al. Renal neutrophil gelatinase-associated lipocalin expression in lipopolysaccharide-induced acute kidney injury in the rat. *BMC Nephrol*, 2012, 13: 25
- [18] Singer E, Elger A, Elitok S, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin distinguishes pre-renal from intrinsic renal failure and predicts outcomes. *Kidney Int*, 2011, 80: 405-14
- [19] Park SY, Eom JS, Lee JS, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a predictor of acute kidney injury in patients during treatment with colistimethate sodium. *Infect Chemother*, 2018, 50: 128-37
- [20] Ning L, Li Z, Wei D, et al. Urinary semaphorin 3A as an early biomarker to predict contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Braz J Med Biol Res*, 2018, 51: e6487
- [21] Urbchat A, Gauer S, Paulus P, et al. Serum and urinary NGAL but not Kim-1 raises in human postrenal AKI. *Eur J Clin Invest*, 2014, 44: 652-9
- [22] Izadi A, Yousefifard M, Nakhjavan-Shahraki B, et al. Diagnostic value of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in detection of pediatric acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr*, 2016, 4: 3875-95
- [23] Izadi A, Yousefifard M, Nakhjavan-Shahraki B, et al. Value of plasma/serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin in detection of pediatric acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr*, 2016, 4: 3815-36
- [24] Bostan Gayret Ö, Taşdemir M, Erol M, et al. Are there any new reliable markers to detect renal injury in obese children?. *Ren Fail*, 2018, 40: 416-22
- [25] Parikh CR, Coca SG, Thiessen-Philbrook H, et al. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22: 1748-57
- [26] Antonucci E, Lippi G, Ticinesi A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a promising biomarker for the early diagnosis of acute kidney injury (AKI). *Acta Biomed*, 2014, 85: 289-94
- [27] Belcher JM. Acute kidney injury in liver disease: role of biomarkers. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2015, 22: 368-75
- [28] Gungor G, Ataseven H, Demir A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in prediction of mortality in patients with hepatorenal syndrome: a prospective observational study. *Liver Int*, 2014, 34: 49-57
- [29] Klein SJ, Brandtner AK, Lehner GF. Biomarkers for prediction of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2018, 44: 323-36
- [30] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. *Lancet*, 2012, 379: 815-22
- [31] Yang HN, Boo CS, Kim MG, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin: an independent predictor of adverse outcomes in acute kidney injury. *Am J Nephrol*, 2010, 31: 501-9
- [32] 曾健英, 童俊容, 何凤, 等. 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白对糖尿病肾病早期诊断的意义. *中国糖尿病杂志*, 2011, 19: 27-30
- [33] Woo KS, Choi JL, Kim BR, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in comparison with glomerular filtration rate for evaluation of renal function in patients with diabetic chronic kidney disease. *Diabetes Metab J*, 2012, 36: 307-13
- [34] Rhee H, Shin N, Shin MJ, et al. High serum and urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels are independent predictors of renal progression in patients with immunoglobulin a nephropathy. *Korean J Intern Med*, 2015, 30: 354-61
- [35] Kaul A, Behera MR, Rai MK, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: as a predictor of early diabetic nephropathy in type 2 diabetes mellitus. *Indian J Nephrol*, 2018, 28: 53-60
- [36] El Shahawy MS, Hemida MH, Abdel-Hafez HA, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker for disease activity in lupus nephritis. *Scand J Clin Lab Invest*, 2018, 78: 264-8
- [37] Satirapoj B, Kitiyakara C, Leelahavanichkul A, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin to predict renal response after induction therapy in active lupus nephritis. *BMC Nephrol*, 2017, 18: 263
- [38] Kraydaschenko OV, Abramov AV, Dolinnaya MA. Role of biomarkers in estimation of renal tubulointerstitial tissue damage in patients with chronic glomerulonephritis. *Lik Sprava*, 2015, 3-4: 61-5
- [39] Goknar N, Oktem F, Ozgen IT, et al. Determination of early urinary renal injury markers in obese children. *Pediatr Nephrol*, 2015, 30: 139-44
- [40] 张科, 刘彧, 张春, 等. 尿NGAL与CKD肾小管间质损伤的相关性研究. *检验医学*, 2015, 4: 327-30
- [41] Ding Y, Nie LM, Pang Y, et al. Composite urinary biomarkers to predict pathological tubulointerstitial lesions in lupus nephritis. *Lupus*, 2018, 27: 1778-89
- [42] 李惊子, 王素霞, 秦小棋, 等. IgA肾病尿沉渣谱与肾脏病理改变的相关关系. *中华肾脏病杂志*, 2015, 31: 91-6
- [43] Martino F, Scalzotto E, Giavarina D, et al. The role of NGAL in peritoneal dialysis effluent in early diagnosis of peritonitis: case-control study in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2015, 35: 559-65
- [44] 黄文, 李占园, 周志宏, 等. 维持性血透患者血清NGAL水平与透析充分性及微炎症状态的相关性. *实用医学杂志*, 2012, 28: 3079-81
- [45] Ramirez-Sandoval JC, Herrington W, Morales-Buenrostro LE. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in kidney transplantation: a review. *Transplant Rev (Orlando)*, 2015, 29: 139-44
- [46] Pedersen KR, Ravn HB, Hjortdal VE, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): validation of

- commercially available ELISA. *Scand J Clin Lab Invest*, 2010, 70: 374-82
- [47] Parikh A, Rizzo JA, Canetta P, et al. Dose NGAL reduce costs? A cost analysis of urine NGAL (uNGAL) & serum creatinine (sCr) for acute kidney injury (AKI) diagnosis. *PLoS One*, 2017, 12: e0178091
- [48] Cullen MR, Murray PT, Fitzgibbon MC. Establishment of a reference interval for urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Ann Clin Biochem*, 2012, 49: 190-3