

中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白在慢性肾病新分期中的临床意义^{*}

兰亚婷, 张洪瑞, 向代军, 王成彬[△] (解放军总医院临床检验科, 北京 100853)

【摘要】 目的 探讨中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)在不同分期慢性肾病(CKD)中的临床价值。**方法** 选取 2012 年 5 月至 2013 年 12 月解放军总医院明确诊断为 CKD 的患者 240 例,按照美国肾脏病与透析患者生存质量指南(K/DOQI)制订的 CKD 分期标准分为 6 组,即 CKD 1 期组、CKD 2 期组、CKD 3a 期组、CKD 3b 期组、CKD 4 期组、CKD 5 期组,应用胶乳增强免疫比浊法测定血液 NGAL(sNGAL)浓度,对 sNGAL 在 CKD 中的应用价值进行横断面研究。**结果** 在 CKD 各分期中,随着病变程度的增加,eGFR 的减少,sNGAL 浓度呈明显升高趋势($P<0.01$)。sNGAL 与 eGFR 呈明显负相关($P<0.05$)。sNGAL 浓度在 CKD 3b 期组明显高于 CKD 3a 期组($P<0.05$)。在 ROC 曲线分析中,诊断肾功能轻中度损伤时,血清标本 sNGAL 同 CysC、 $s\beta_2$ -MG 曲线下面积相似(0.903、0.945、0.937),在诊断肾功能轻度损伤中,血清 sNGAL、CysC、 $s\beta_2$ -MG 水平 ROC 曲线下面积相似(0.819、0.899、0.900)。sNGAL 在 CKD 3~5 期的临床诊断界值为 CKD 3a 期 189.5 g/L、CKD 3b 期 222.0 g/L、CKD 4 期 259.0 g/L、CKD 5 期 317.5 g/L。**结论** NGAL 对 CKD 患者的肾损伤程度有一定的诊断价值。

【关键词】 中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白; 慢性肾病; 诊断

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.22.001 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)22-3291-03

Clinical significance of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in new stages of chronic kidney disease^{*} LAN Ya-ting, ZHANG Hong-rui, XIANG Dai-jun, WANG Cheng-bin[△] (Department of Clinical Laboratory, General Hospital of PLA, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To explore the clinical value of the neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) in different stages of chronic kidney disease(CKD). **Methods** According to the criteria of CKD stage formulated by KDOQI/KDIGO, 240 patients with CKD in our hospital from May 2012 to December 2013 were divided into 6 groups including the CKD stage 1, 2, 3a, 3b, 4 and 5. The serum NGAL level was tested by the latex-enhanced immunoturbidimetric assay. The application value of sNGAL in CKD was performed the cross-sectional study. **Results** The NGAL level showed the significantly increasing trend with the increase of the CKD severity and the decline of the eGFR($P<0.01$). The sNGAL level was negatively correlated with eGFR($P<0.05$). The sNGAL level in the CKD 3b stage group was significantly higher than that in the CKD 3a stage group($P<0.05$). In the ROC curve analysis, for diagnosing mild and moderate renal function impairment, serum sample sNGAL was similar to the areas under curve (AUC) of CysC and $s\beta_2$ -MG(0.903, 0.945, 0.937), for diagnosing mild renal function impairment, serum sNGAL, CysC and $s\beta_2$ -MG levels had similar AUC of ROC curve(0.819, 0.899, 0.900). The clinical diagnostic values of sNGAL were 189.5 g/L for CKD 3a stage, 222.0 g/L for CKD 3b stage, 259.0 g/L for CKD 4 stage and 317.5 g/L for CKD 5 stage. **Conclusion** NGAL has certain diagnostic value for the renal function impairment degree of CKD.

【Key words】 neutrophil gelatinase-associated lipocalin; chronic kidney disease; diagnosis

慢性肾脏疾病(CKD)已成为当今世界日益严重的公共卫生问题之一,多个流行病学调查研究显示,CKD 人群的患病率约为 10.3%~16.3%,且呈逐年上升趋势^[1-3]。中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)最初是在中性粒细胞中被发现的一种小分子分泌性糖蛋白,正常生理条件下在人体的一些组织中低水平表达^[4-5]。大量研究已证实 NGAL 是最具有应用前景的急性肾损伤的早期标志物^[6-7]。最近有关 NGAL 在 CKD 中的意义也已经受到很多学者的关注^[8-9],需要通过不断深入的研究,进一步地明确 NGAL 作为 CKD 的生物标志物。本研究检测不同分期的 CKD 患者血浆 NGAL 水平,以明确 NGAL 与肾脏损伤的相关关系,并评价 NGAL 作为 CKD 诊断

标志物的临床价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2012 年 5 月至 2013 年 12 月解放军总医院门诊和住院患者中明确诊断为 CKD 的患者 240 例,其中男 98 例、女 142 例,年龄 18~75 岁、平均(43±14)岁。所有病例均符合 2002 年美国肾脏病与透析患者生存质量指南(K/DOQI)制订的 CKD 临床诊断标准:肾脏损伤(病理学检查异常或者有肾损害的指标,包括血尿成分、影像学检查异常)≥3 个月,或者肾小球滤过率(GFR)<60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹持续 3 个月以上,有或无肾脏损伤的其他表现^[10]。伴发肝功能异常、恶性肿瘤、甲状腺患者、器官移植、免疫抑制治疗、

^{*} 基金项目:国家科技支撑计划(2013BAI17B05);全军医学技术研究“十二五”重大专项研究课题(AWS11Z005-4)。

作者简介:兰亚婷,女,主管技师,本科,主要从事临床检验工作。 [△] 通讯作者,E-mail:wangcb301@126.com。

妊娠者、严重感染、透析患者排除在入选范围外。240 例 CKD 患者中慢性肾小球肾炎 90 例(活检证实 85 例),慢性间质性肾炎 44 例,多囊肾病 37 例,糖尿病肾病 12 例,IgA 肾病 33 例,膜性肾病 11 例,13 例不明病因患者。

1.2 分组 根据 2009 年以 Levey 等^[11]参加的美国慢性肾脏病教育计划(NKDEP)协作组发布的基于溯源到同位素稀释质谱法(ID-MS)的血清肌酐估算的肾小球滤过率(eGFR)估算的新方程,即 CKD Epidemiology Collaboration(CKD-EPI)方程。将 240 例研究对象按照 K/DOQI 制定的 CKD 分期^[12]分为 6 组,即 CKD 1 期组 48 例,其中男 30 例、女 18 例,平均(38.08±16.6)岁;CKD 2 期组 55 例,其中男 33 例、女 22 例,平均(42.0±12.7)岁;CKD 3a 期组 25 例,其中男 15 例、女 10 例,平均(42.5±10.4)岁;CKD 3b 期组 30 例,其中男 18 例、女 12 例,平均(42.8±10.6)岁;CKD 4 期组 34 例,其中男 14 例、女 20 例,平均(47.0±15.6)岁;CKD 5 期组 48 例,其中男 32 例、女 16 例,平均(47.4±16.6)岁。

1.3 仪器与试剂 采用迈瑞 BS-380 全自动生化分析仪测定,试剂均由迈瑞公司提供;采用 Roche Cobas 501 全自动生化分析仪检测血 NGAL(sNGAL)、血清肌酐(Scr)、尿素氮(Urea)、血清胱抑素 C(Cys C),所用试剂购自上海科华生物科技有限公司。使用西门子公司 BN-Ⅱ特种蛋白分析仪测定血 β₂-微球蛋白(sβ₂-MG),所用试剂为该公司生产的专用检测试剂。

表 1 CKD 患者一般临床资料[($\bar{x}\pm s$)或 M(Q1~Q3)]

分期	<i>n</i>	Scr (μmol/L)	GFR [mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹]	sNGAL (μg/L)	Cys C (mg/L)	sβ ₂ -MG (mg/dL)	Urea (mmol/L)
1	53	53.7±24.0	113.5±19.5	84.7±41.4	0.9±0.2	0.23(0.18~0.45)	3.5±1.4
2	63	88.9±35.0	74.6±9.7	127.7±76.7	1.3±0.4	0.30(0.26~0.55)	5.8±2.1
3a	27	123.1±20.2	50.4±4.8	165.9±62.7	1.7±0.4	0.39(0.33~0.64)	7.7±2.8
3b	32	204.8±31.0	36.8±5.7	234.3±67.3	2.0±0.5	0.51(0.45~0.66)	11.0±5.9
4	40	341.4±46.5	22.5±3.7	312.4±80.4	2.9±1.0	1.20(0.74~1.60)	13.8±6.6
5	51	635.1±273.5	8.8±3.1	555.2±85.2	5.6±1.9	1.96(1.25~2.28)	22.1±8.7
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

2.2 肾功能指标与 eGFR 相关性比较 在单因素分析中,eGFR 与 sNGAL 呈负相关($r=-0.739,P<0.01$),Cys C($r=-0.701,P<0.01$),sβ₂-MG($r=-0.649,P<0.01$),Urea($r=-0.68,P<0.01$)。年龄、性别、BMI 等与 eGFR 相关性无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 sNGAL 水平与肾功能检测指标在 CKD 2~3 期中的对比分析 CKD 3b 期组只有 sNGAL、Cys C、sβ₂-MG 3 个指标的浓度明显高于 CKD2 期组($P<0.05$),而这 3 个指标在 CKD 3a 期组和 CKD 2 期组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。只有 sNGAL 浓度在 CKD 3b 期组高于 CKD 3a 期组,差异有统计学意义($P<0.05$),而其他指标在两组间的差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.4 sNGAL 在 CKD 中的 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析用来评估检测指标在 CKD 损伤分级中的诊断性能。结果显示,在诊断肾功能轻中度恶化中,即 eGFR<60 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹时,血浆标本 sNGAL、Cys C、sβ₂-MG 这 3 个指标在 ROC 曲线下的面积(AUC)分别为 0.908、0.945、0.937;

1.4 标本采集与处理 清晨取静脉血 5 mL,4℃ 218×g 离心 10 min,取上清液,上清液再次 4℃ 706×g 离心 10 min,取上清液,-80℃ 保存。

1.5 病历资料收集 记录患者的性别、年龄、身高、体质量、住院号、病因及功能诊断、病程、收缩压和舒张压、血红蛋白、尿量。血压取患者入院当日平静、卧床所测数值(mm Hg)。血常规和生化指标取患者入院后首次清晨空腹所测数值。

1.6 统计学处理 采用 SPSS16.0 统计分析软件进行数据处理。正态分布数值资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间均数比较采用 *t* 检验,多组均数比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),方差分析有统计学意义则采用 *q* 检验(SNK 法,Student-Newman-Keuls 法)。非正态分布计量资料以中位数四分位间距(Q1~Q3)^[13]表示(本研究中 sβ₂-MG 为非正态分布)。分类变量采用 χ^2 检验。ROC 曲线分析用来评估检测指标在 CKD 损伤分级中的诊断效能。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般临床指标 CKD 不同分期患者的性别、体质量指数(BMI)、血压比较差异无统计学意义。在 CKD 各分期中,随着病变程度的增加,Scr、Urea、Cys C、sβ₂-MG、sNGAL 浓度呈明显升高趋势,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

在诊断肾功能轻度损害中,即 eGRF 60~89 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ vs. eGFR>90 mL·min⁻¹·(1.73 m²)⁻¹ 时,血浆标本的 sNGAL、Cys C、sβ₂-MG 检测指标表现出相似的诊断性能,ROC_{AUC} 均处在 0.8~0.9 诊断价值中等阶段。见表 2。

表 2 不同 eGFR 的 NGAL、Cys C、sβ₂-MG 的 AUC[M(Q1~Q3)]

参数	AUC GFR< 60 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹	AUC GFR 60~89 vs. GFR> 90 mL·min ⁻¹ ·(1.73 m ²) ⁻¹
sNGAL	0.908(0.861~0.936)	0.819(0.750~0.876)
Cys C	0.945(0.918~0.973)	0.899(0.841~0.941)
sβ ₂ -MG	0.937(0.901~0.972)	0.900(0.842~0.942)

2.5 sNGAL 在 CKD 分期中的诊断阈值 以 sNGAL 水平作 ROC 曲线分析,结果显示在各期中的 AUC>0.81,诊断灵敏度大于 71%,特异性大于 87%,见表 3。

表 3 sNGAL 在 CKD 分期中的诊断阈值

分期	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异性(%)	约登指数	临界值(mg/L)	P
2	0.819	0.750~0.876	71.4	87.5	0.587	128.5	>0.05
3a	0.903	0.861~0.936	73.1	92.7	0.658	189.5	>0.05
3b	0.936	0.905~0.966	78.4	94.2	0.92	222.0	<0.05
4	0.921	0.883~0.959	75.3	95.6	0.709	259.0	>0.05
5	0.948	0.916~0.979	85.1	91.1	0.76	317.5	<0.01

3 讨 论

关于 GFR 大小的判断,国际上公认核素测量的 GFR 为“金标准”,但由于其操作极不方便,所以目前绝大部分文献仍采用多参数计算法进行计算 GFR。在本研究中采用 eGFR 用于 GFR 的判断,这也是国际通用的做法。

本研究相关性分析结果显示 sNGAL 与 eGFR 呈明显负相关($P<0.05$),这与 Cys C、s β_2 -MG、Urea 与 eGFR 呈负相关一致。分析其原因可能是随着炎症细胞浸润、肾间质的纤维化及肾小管上皮细胞损伤的加重,NGAL 可能反馈性升高,以加速炎症细胞的凋亡、肾小管上皮细胞再生,减少肾小管上皮细胞表型的转化,增加对肾损伤的保护,减轻病情^[14-15],同时 Scr 也会随之增高,而 GFR 会逐渐下降。

新的国际肾病分期指南将 3 期分为 3a 期与 3b 期,3b 期与心血管事件及肾病的快速进展至终末期有较大的相关性,及时对 3a、3b 期的患者进行治疗,有利于肾病患者生存质量的保障^[16-18]。本研究中探讨了 sNGAL 与肾功能检测指标在 CKD 2、3a、3b 期中的对比分析,结果发现 sNGAL 同 Cys C、s β_2 -MG 的浓度在 CKD 3b 期组明显高于 CKD 2 期组($P<0.05$),而这 3 个指标在 CKD 3a 期组和 CKD 2 期组之间差异无统计学意义($P>0.05$)。说明血浆 NGAL 有可能成为区分 CKD 3a、3b 期的重要诊断指标。

综上所述,本次对 NAGL 在 CKD 中的作用进行了横断面研究,研究表明检测 CKD 患者的 sNGAL 水平可以反映肾小球滤过功能、肾小管间质损伤程度、肾脏疾病的严重程度,是适用于 CKD 患者肾损伤程度判断的诊断标志物。

参考文献

[1] Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States[J]. JAMA, 2007, 298(17):2038-2047.

[2] Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(8):2275-2284.

[3] Grzyb J, Latowski D, Strzałka K. Lipocalins -a family portrait[J]. J Plant Physiol, 2006, 163(9):895-915.

[4] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818):815-822.

[5] Makris K, Rizos D, Kafkas N, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new biomarker in laboratory medicine[J]. Clin Chem Lab Med, 2012, 50(9):1519-1532.

[6] Devarajan P. NGAL for the detection of acute kidney injury

in the emergency room[J]. Biomark Med, 2014, 8(2): 217-219.

[7] El Housseini Y, Schmidtke J, Meier P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a new diagnostic tool for acute kidney injury[J]. Rev Med Suisse, 2013, 9(406): 2101-2106.

[8] Bolognani D, Lacquaniti A, Coppolino G, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) and progression of chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(2):337-344.

[9] Smith ER, Lee D, Cai MM, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin may aid prediction of renal decline in patients with non-proteinuric Stages 3 and 4 chronic kidney disease(CKD) [J]. Nephrol Dial Transplant, 2013, 28(6):1569-1579.

[10] Hallan SI, Stevens P. Screening for chronic kidney disease; which strategy[J]. J Nephrol, 2010, 23(2):147-155.

[11] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate [J]. Ann Intern Med, 2009, 50(9):604-612.

[12] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD[J]. Kidney Int, 2013, Suppl 3:1-150.

[13] Zhou XH, Obuehowski NA, McClish DK. 诊断医学统计学[M]. 宇传华,译. 北京:人民卫生出版社,2005:22-30.

[14] Ito H, Oshikiri K, Mifune M, et al. The usefulness of the revised classification for chronic kidney disease by the KDIGO for determining the frequency of diabetic micro- and macroangiopathies in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2012, 26(4):286-290.

[15] Cui LY, Yang S, Zhang J. Protective effects of neutrophil gelatinase-associated lipocalin on hypoxia/reoxygenation injury of HK-2 cells[J]. Transplant Proc, 2011, 43(10): 3622-3627.

[16] An S, Zang X, Yuan W, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL) may play a protective role against rats ischemia/reperfusion renal injury via inhibiting tubular epithelial cell apoptosis[J]. Ren Fail, 2013, 35(1):143-149.

[17] Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M. (下转第 3296 页)

统计学意义($P<0.05$),48 h 测定值与即刻值比较有统计学意义($P<0.05$)。采用配对样本 t 检验,比较相同采血管在同一测定时间分离组和未分离组的结果,24 h 时普通真空采血管、肝素锂抗凝真空采血管的分离组和未分离组测定值差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。

3 讨 论

人体内 Hcy 的水平与心血管疾病密切相关。据调查,相当大比例的人群面临高 Hcy 血症的危险,因此必须要注意 Hcy 浓度测定的准确性^[5]。本次试验使用循环酶法测定 Hcy 浓度,Hcy 测定的参考方法是高效液相色谱法(HPLC),但是其操作复杂,耗时且费用较高^[6]。循环酶法有多种优点,能满足大批量标本的自动化检测,并且与目前临床上常用的测定 Hcy 浓度的荧光偏振免疫分析法(FPIA)结果一致^[7]。

本次试验通过对 4 种不同的采血管比较,结果显示使用肝素锂抗凝真空采血管、EDTA-K₂ 抗凝真空采血管与使用普通真空采血管和促凝真空采血管测定 Hcy 的结果之间差异均有统计学意义,即血清标本测定的 Hcy 浓度明显高于血浆标本,可能与离心前从血液凝固到离心测定需一定时间,血细胞释放 Hcy 到血清中有关^[8],也可能是血液凝固后释放血小板因子到血清中,对 Hcy 测定产生干扰而导致假性增高。而血浆标本测定的 Hcy 结果则与临床实际较符合^[9]。研究证明,即使是使用最佳方法制备的血清较血浆而言,其值也稍高^[10],并且血清标本中可能有纤维蛋白遗留及分离过程中血液有形成分发生破坏等缺点,推荐使用血浆标本测定 Hcy 浓度。目前采用何种标本类型测定 Hcy 浓度争议较大,也有文献证明可以用血清标本测定 Hcy 浓度。若实验室使用血清测定 Hcy 浓度应建立参考范围。

Hcy 可从血细胞释放入血清或血浆,室温下健康人体的 Hcy 水平每小时增高 5%~15%,这种增高与血液 Hcy 原水平无关^[11]。实验结果显示 4 种采血管在室温或冷藏条件放置,3、6、9 h 测定值与即刻值相比差异无统计学意义,但差异越来越大,9 h 内 Hcy 浓度呈时间依赖性增加。临床工作中应尽快测定 Hcy 浓度,测定时间越晚,所测 Hcy 浓度可信度就越低。用相同采血管在 3、6 h 测定 Hcy 浓度,比较室温组与冷藏组结果差异均无统计学意义,而在 9 h 测定 Hcy 浓度,比较室温组与冷藏组结果差异有统计学意义,若标本不能立即测定,需短时间保存,在 2~8 ℃ 冰箱中存放比室温条件下存放更稳定,但不要超过 9 h。

对普通真空采血管和肝素锂抗凝真空采血管,分离血细胞后 48 h 测定 Hcy 值与即刻值比较差异无统计学意义,不分离血细胞 48 h 测定 Hcy 浓度与即刻值比较差异有统计学意义;在 24 h 比较相同采血管分离组和未分离组测定值,结果差异均有统计学意义。可能是因为不分离血细胞,血细胞中的 Hcy 逐渐释放到血清及血浆中^[12]。若某些医疗单位无检测条件需

将标本送至专业检测机构测定 Hcy 浓度,或因某些特殊情况在 24 h 以后测定 Hcy 浓度,建议分离血细胞层。分离细胞层后冷藏放置至少可以稳定 48 h,而不分离细胞层冷藏放置,24 h 测定 Hcy 浓度与分离细胞层后测定结果比较,差异较大,48 h 测定 Hcy 浓度临床意义已经不明显。

综上所述,不同的血样采集管、不同存放时间及不同存放温度都会影响 Hcy 的测定结果,在测定过程中,应积极采取恰当措施,防止干扰临床的诊断。

参考文献

- [1] 鞠洪艳. 同型半胱氨酸的临床研究进展[J]. 中国医疗前沿, 2010, 5(20): 25-26.
- [2] 汪兴周. 血浆同型半胱氨酸测定与老年痴呆患者相关性研究[J]. 实验与检验医学, 2014, 32(3): 336-339.
- [3] 周冬梅, 柴文慧, 李健, 等. 高同型半胱氨酸血症与老年人轻度认知功能障碍的关系[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(2): 772-773.
- [4] 李晨辉, 王淑媛. 同型半胱氨酸浓度变化与妊娠高血压综合征患者的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 20(3): 140.
- [5] 金蕾, 杜娟, 韩继啸, 等. 中老年人群同型半胱氨酸分布特点及其健康教育[J]. 健康研究, 2014, 34(6): 605-607.
- [6] 高静, 董振南, 田亚平. 循环酶法测定血清同型半胱氨酸的临床应用研究[J]. 中华检验医学杂志, 2006, 29(3): 199-202.
- [7] 王兴宁, 雷光星, 李慧, 等. 循环酶法测定同型半胱氨酸试剂盒评价[J]. 标记免疫分析与临床, 2014, 21(3): 318-320.
- [8] 潘志雄, 刘晓峰, 刘丹. 不同采血管对同型半胱氨酸测定结果的影响[J]. 实验与检验医学, 2012, 30(4): 400-402.
- [9] 王永峰, 田宇. 同型半胱氨酸两种不同类型标本测定结果比较[J]. 检验医学与临床, 2008, 5(20): 1259-1260.
- [10] Refsum H, Smith AD, Ueland PM, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion[J]. Clin Chem, 2004, 50(1): 3-32.
- [11] Andersson A, saksson A, Hultberg B. Homocysteine export from erythrocytes and its implication for plasma sampling[J]. Clin Chem, 1992, 38(7): 1311-1315.
- [12] 彭军, 谭海明. 4 种不同血样采集管对同型半胱氨酸项目测定结果的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(10): 1301-1302.

(收稿日期: 2015-06-25 修回日期: 2015-09-10)

(上接第 3293 页)

et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons[J]. Kidney Int, 2009, 75(3): 285-294.

- [18] Heise D, Rentsch K, Braeuer A, et al. Comparison of urinary neutrophil glucosaminidase-associated lipocalin, cys-

tatin C, and $\alpha 1$ -microglobulin for early detection of acute renal injury after cardiac surgery[J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2011, 39(1): 38-43.

(收稿日期: 2015-05-13 修回日期: 2015-09-01)