

尿调节素在妊娠期高血压疾病合并急性肾损伤患者外周血中的表达及临床意义

赵丽娟

作者单位:430010 湖北 武汉,武汉市第八医院妇产科

作者简介:毕业于华中科技大学同济医学院,本科,主治医师,主要研究方向为妇科内分泌紊乱疾病、多囊卵巢综合征的诊治

【摘要】目的 观察尿调节素(uromodulin, UMOD)在妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者外周血中的表达,并探讨其临床意义。**方法** 选择武汉市第八医院妇产科2017年1月至2019年10月住院治疗的92例HDCP患者作为研究对象,根据入院7d内是否出现AKI分为AKI组(35例)和非AKI组(57例),采用酶联免疫吸附法检测各组患者血清UMOD表达水平,同时检测各组患者入院时尿量、血清肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、胱抑素C(Cystatin C, CysC)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)等指标。采用Logistic回归模型分析HDCP患者发生AKI的危险因素,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清UMOD早期预测AKI发生的临床价值。**结果** 两组患者年龄、孕周、孕次、体质指数等临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),AKI组患者尿量、GFR及UMOD均低于非AKI组,SCr、BUN、CysC、NGAL均高于非AKI组($P < 0.05$);血清UMOD、SCr、BUN、CysC、NGAL均为影响HDCP患者入院7d内发生AKI的独立因素($P < 0.05$);血清UMOD诊断HDCP患者入院72h内发生AKI的AUC明显优于其他指标($P < 0.05$)。**结论** HDCP患者早期发生AKI时血清UMOD表达水平明显降低,在早期诊断HDCP合并AKI发生方面具有较高的临床价值。

【关键词】 尿调节素;妊娠期高血压疾病;急性肾损伤

【中图分类号】R 714.24⁺⁶;R 714.258 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2020)11-085-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2020.11.23

Expression and clinical significance of uromodulin in peripheral blood of patients with hypertensive disorder complicating complicating pregnancy combined with acute kidney injury

ZHAO Lijuan

Department of Gynecology, the NO. 8 Hospital of Wuhan, Wuhan Hubei 430010, P. R. China

【Abstract】Objective To observe the expression of uromodulin (UMOD) in peripheral blood of patients with hypertensive disorder complicating pregnancy (HDCP) complicated with acute kidney injury (AKI), and explore its clinical significance.

Methods 92 HDCP patients hospitalized in the Obstetrics and Gynecology Department of the No. 8 Hospital of Wuhan from January 2017 to October 2019 were selected and divided into AKI group (35 cases) and non-AKI group (57 cases) according to the presence of AKI within 7 days after admission. The level of UMOD was measured by ELISA, at the same time, urinary volume, SCr, BUN, GFR, CysC, NGAL were measured. The risk factors of AKI in HDCP patients were analyzed by Logistic regression model, and the clinical value of UMOD in predicting AKI was analyzed by ROC curve. **Results** There was no significant difference in age, gestational

age, pregnant times and body mass index between the two groups ($P > 0.05$). The urinary volume, GFR and UMOD in AKI group were significantly lower than those in non-AKI group, but the levels of SCr, BUN, CysC, NGAL were significantly higher than those in non-AKI group ($P < 0.05$). Serum UMOD, SCr, BUN, CysC, and NGAL were independent factors that affect the occurrence of AKI within 7 days of admission of HDCP patients ($P < 0.05$); AUC of serum UMOD diagnosis of HDCP patients with AKI within 72 hours of admission was significantly better than other indicators. **Conclusion** The serum UMOD expression level of HDCP patients is significantly reduced when AKI occurs early, and it has high clinical value in the early diagnosis of HDCP combined with AKI.

【Key words】 uromodulin; hypertensive disorder complicating pregnancy; acute renal injury

妊娠期高血压疾病(hypertensive disorder complicating pregnancy, HDCP)是一种妊娠与高血压并存的一组疾病,严重危害母婴健康^[1]。随着疾病病情的持续发展,部分 HDCP 患者可出现急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)等严重并发症,从而导致孕产妇流产、早产甚至死亡^[2]。早期诊断 AKI 并采取积极有效的治疗措施可有效逆转肾脏损伤,但目前血清肌酐(serum creatinine, SCr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)等常规肾功能实验室指标检测结果易受到多种因素影响干扰,难以早期准确诊断 AKI,使患者错失最佳治疗时机^[3,4]。尿调节素(uromodulin, UMOD)是一种广泛存在于尿液中的抗炎性蛋白,与家族性幼年高尿酸血症肾病、肾髓质囊性病 2 型和肾小球囊肿等疾病的发生存在密切的联系^[5]。近年研究证实,血清 UMOD 在肾脏损伤相关疾病中也发挥着十分重要的作用,其评估肾功能状态尤其预测早期肾功能损伤的临床价值明显高于其他实验室指标^[6]。但目前尚无应用于早期诊断 HDCP 合并 AKI 的文献报道,因此本研究拟观察 UMOD 在 HDCP 合并 AKI 患者外周血中的表达,并探讨其临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2017 年 1 月至 2019 年 10 月武汉市第八医院妇产科住院治疗的 92 例 HDCP 患者作为研究对象,年龄 26 ~ 34 岁,孕周 28 ~ 32 周,孕次 0 ~ 2 次,根据入院 7 d 内是否出现 AKI 分为 AKI 组(35 例)和非 AKI 组(57 例)。本研究方案经医院伦理委员会审核批准。

1.2 纳入及排除标准

纳入标准:① 所有患者均符合 HDCP 相关诊断标准^[7], AKI 组患者符合 AKI 相关诊断标准^[8];② 所有患者均为单胎妊娠孕妇;③ 患者均知晓研究方案并签署同意书。排除标准:① 原发性高血压和原发性肾脏疾病的患者;② 伴随心肝脑等脏器功能障碍的患者;③ 伴有自身免疫系统疾病、糖尿病、恶性肿瘤及急慢性炎症感染反应的患者。

1.3 研究方法

所有患者入院后均采集清晨空腹时的肘部静脉血液 5 mL,以 3 000 r/min 转速离心处理 5 min,吸取上层血清,采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者血清 UMOD 表达水平。随后检

测各组患者每日清晨空腹血清 UMOD 表达水平,若住院 7 d 内发生 AKI 则检测至确诊当日,若未发生 AKI 则连续检测 7 d。同时检测各组患者入院时尿量、SCr、BUN、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)、胱抑素 C(Cystatin C, CysC)、中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase associated lipocalin, NGAL)等指标。

1.4 统计学分析

所有数据采用 SPSS 20.0 软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验,计数资料以例(%)表示,比较采用 χ^2 检验,采用 Logistic 回归模型分析 HDCP 患者发生 AKI 的危险因素,采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析血清 UMOD 早期预测 AKI 发生的临床价值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者入院时临床资料比较

两组患者年龄、孕周、孕次、体质量指数等临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),AKI 组患者尿量、GFR 及 UMOD 均低于非 AKI 组,SCr、BUN、CysC、NGAL 均明显高于非 AKI 组,差异有统计学意义($P < 0.05$),详见表 1(见下页)。

2.2 妊娠期高血压疾病患者入院 7 d 内发生急性肾损伤的影响因素分析

将 AKI 作为因变量(AKI 赋值 = 1,非 AKI 赋值 = 0),逐步纳入尿量、GFR、UMOD、SCr、BUN、CysC、NGAL 等变量,采用多因素 Logistic 回归分析 HDCP 患者入院 7 d 内发生 AKI 的危险因素。结果显示,血清 UMOD、SCr、BUN、CysC、NGAL 均为影响 HDCP 患者入院 7 d 内发生 AKI 的独立因素($P < 0.05$),详见表 2(见下页)。

2.3 血清尿调节素早期诊断妊娠期高血压疾病合并急性肾损伤的临床价值分析

35 例 HDCP 合并 AKI 患者中有 22 例入院 72 h 内即发生 AKI,采用 ROC 曲线分析入院当时血清 UMOD、SCr、BUN、CysC、NGAL 等指标早期诊断 HDCP 合并 AKI 的临床价值,结果显示,血清 UMOD 诊断 HDCP 患者入院 72 h 内发生 AKI 的 AUC 明显优于其他指标($P < 0.05$),见表 3 和图 1(见下页)。

3 讨论

HDCP发病时全身小血管出现异常痉挛及收缩现象,使得周围血管阻力明显增大,进而脏器组织血液灌注总量显著性减少,最终导致脏器组织受到严重损伤,尤其肾脏功能受损最为常见,严重者甚至发展为肾功能衰竭,对母婴生命安全造成不利影响^[4,9]。故早期准确诊断HDCP患者合并AKI,有助于医务人员实施早期干预治疗,对于改善母婴结局有十分重要的意义^[10]。目前临床主要通过实验室检测血清SCr、BUN表达水平变化诊断肾功能是否出现损伤,但上述指标仅间接反映肾小球滤过功能的损伤严重程度,且易受到肌肉总量及每日蛋白质摄取总量等因素的影响,检测结果存在较大的误差^[11]。此外当血清SCr、BUN表达水平升高时,肾功能受损程度已较严重,从而失去早期诊断及治疗AKI的最佳时机^[12]。近年,尿量、GFR、CysC、NGAL也用于早期

诊断HDCP合并AKI患者,但仍缺乏较高的敏感性^[13],故寻找早期诊断HDCP合并AKI的敏感性指标成为研究的热点。

UMOD是一种640个氨基酸构成,分子量约为95 kDa的糖蛋白,主要由肾小管髓祥升支及远曲小管细胞合成和释放,在正常尿液中呈高表达状态^[14-15]。既往研究发现UMOD与肾结石、尿路感染之间存在密切的相关性^[16];随着研究的逐渐深入,发现一类与UMOD相关的染色体显性遗传病,被研究人员称之为UMOD贮积病^[17]。此外在一项大样本量基因研究中发现,UMOD基因中的单核苷酸多态位点与慢性肾脏疾病、GFR之间有着密切的联系,提示UMOD在预测肾功能方面可能具有重要的临床价值^[18]。近年的较多研究证实,血清UMOD水平可用于评估患者肾脏生理功能状态,且预测早期慢性肾功能不全的临床价值高于其他实验室常用指标^[19-21]。

表1 两组患者入院时临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	孕次(次)	体质量指数(kg/m ²)	尿量[mL/(kg·h)]	SCr(μmol/L)
AKI组	35	30.77 ± 1.21	30.21 ± 0.82	1.54 ± 0.51	24.72 ± 1.75	1.57 ± 0.35	130.63 ± 43.92
非AKI组	57	30.62 ± 1.15	30.33 ± 0.75	1.62 ± 0.55	24.81 ± 1.63	1.86 ± 0.40	92.78 ± 35.18
t值		0.798	0.845	0.872	0.715	3.015	7.389
P值		0.407	0.373	0.360	0.537	0.016	0.000

组别	BUN(mmol/L)	GFR(mL/min)	CysC(mg/L)	NGAL(μg/L)	UMOD(mg/L)
AKI组	10.67 ± 1.42	75.13 ± 17.45	2.26 ± 0.43	18.46 ± 5.57	93.25 ± 24.04
非AKI组	9.51 ± 1.15	89.09 ± 18.64	1.51 ± 0.37	9.52 ± 4.94	165.96 ± 53.17
t值	3.825	3.228	13.084	11.027	14.751
P值	0.000	0.007	0.000	0.000	0.000

表2 HDCP患者入院7d内发生AKI的影响因素分析

指标	系数	OR值	95%CI	P值
常量	0.785	0.221	0.071-0.458	<0.001
尿量	0.889	0.917	0.582-1.374	0.167
GFR	0.995	1.289	0.740-2.026	0.079
UMOD	2.814	15.908	5.374-40.162	<0.001
SCr	1.372	2.103	1.038-4.413	0.031
BUN	1.423	2.516	1.241-4.877	0.025
CysC	1.807	3.013	2.309-5.745	0.014
NGAL	1.577	2.851	1.864-4.980	0.020

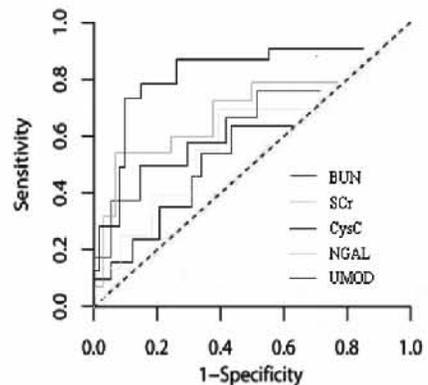


图1 血清UMOD早期诊断HDCP合并AKI的ROC曲线图

表3 血清UMOD早期诊断HDCP合并AKI的临床价值分析

指标	截断值	敏感度(%)	特异度(%)	约登指数	AUC	P值
UMOD	110.72 mg/L	90.9	78.6	0.695	0.876	0.000
SCr	124.83 μmol/L	68.2	60.0	0.282	0.557	0.027
BUN	10.36 mmol/L	63.6	58.6	0.222	0.539	0.030
CysC	1.75 mg/L	72.7	62.9	0.356	0.703	0.007
NGAL	13.65 μg/L	77.3	71.4	0.487	0.776	0.002

还有研究发现,胰腺炎合并 AKI 患者在疾病早期阶段血清 UMOD 表达水平即出现明显降低的趋势^[22],提示位于肾脏皮髓交界部位处的小管细胞已出现严重损伤,使得 UMOD 合成和释放明显减少,故血清 UMOD 可作为早期预测 AKI 发生的标记物。本研究显示,AKI 组患者尿量、GFR 及 UMOD 均明显低于非 AKI 组,而 SCr、BUN、CysC、NGAL 均明显高于非 AKI 组,提示血清 UMOD 与其他实验室常规指标在 AKI 组及非 AKI 组患者中均存在着差异性,将上述指标纳入多因素 Logistic 回归分析 HDCP 患者入院 7 d 内发生 AKI 的危险因素,结果显示,血清 UMOD、SCr、BUN、CysC、NGAL 均为影响 HDCP 患者入院 7 d 内发生 AKI 的独立因素,提示血清 UMOD 与 SCr、BUN、CysC、NGAL 等指标在预测 HDCP 合并 AKI 患者均具有一定的临床价值。

本研究采用 ROC 曲线分析血清 UMOD 及其他指标诊断 HDCP 患者入院 72 h 内发生 AKI 的临床价值,结果显示,血清 UMOD 诊断 HDCP 患者入院 72 h 内发生 AKI 的 AUC 明显优于其他指标,提示与其他指标比较,血清 UMOD 早期诊断 AKI 的价值更为明显。

综上所述,HDCP 患者早期发生 AKI 时血清 UMOD 表达水平明显降低,在早期诊断 HDCP 合并 AKI 发生方面具有较高的临床价值,但仍需扩大研究样本例数证实血清 UMOD 的临床价值。

【参考文献】

[1] Razak A, Florendo-Chin A, Banfield L, et al. Pregnancy-induced hypertension and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Perinatol*,2017, 38(1):46-53.

[2] Ishimitsu T. Starting the new review series: Pregnancy-induced hypertension [J]. *Hypertens Res*,2017,40(1):3-4.

[3] 翟科一,李晋月,陈艳. 子痫前期患者肾动脉超声参数与肾损害、胎盘缺氧程度的相关性 [J]. *海南医学院学报*,2017,23(11):1541-1543.

[4] Senyu W, Chao X. Assessment of the relationship between red blood cell distribution width and pregnancy hypertension disease [J]. *J Obstet Gynaecol Res*,2016, 42(10):1258-1262.

[5] Devuyst O, Pattaro C. The UMOD locus: Insights into the pathogenesis and prognosis of kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*,2018,29(3):713-726.

[6] 王瑶,王洪亮. 急性肾损伤相关生物标志物研究现状 [J]. *中国急救医学*,2018, 38(2):108-110.

[7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学 [M]. 第 9 版. 北京:人民卫生出版社,2018.

[8] James M, Bouchard J, Ho J, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Am J Kidney Dis*,2013,61(5):673-685.

[9] Eswarappa M, Rakesh M, Sonika P, et al. Spectrum of renal injury in pregnancy-induced hypertension: Experience from a single center in India [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*,2017,28(2):279-284.

[10] 尹智敏,李荣,柳宇,等. 胱抑素 C、同型半胱氨酸检测评估妊娠期高血压综合征患者肾损伤的价值 [J]. *江苏医药*,2016,42(18):2033-2035.

[11] 贾素娟,高菲菲,王丹. 内皮素-1、胱抑素 C 和一氧化氮对妊娠期高血压疾病早期肾损伤的诊断价值 [J]. *河北医药*,2015,37(9):1330-1332.

[12] 刘强,张登洪,杨小梅,等. 尿微量白蛋白/肌酐比值及 β2-微球蛋白联合检测对妊娠期高血压疾病早期肾损伤的临床价值 [J]. *四川医学*,2017,38(1):69-71.

[13] 曹云友,姜玉禄. 胱抑素 C 与其他标志物对早期糖尿病肾病中的诊断效能 [J]. *现代预防医学*,2015,42(14):2669-2671.

[14] Leiberer A, Muendlein A, Saely CH, et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function [J]. *J Hypertens*,2017,36(1):110-118.

[15] Garimella PS, Sarnak MJ. Uromodulin in kidney health and disease [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*,2017,26(2):136-142.

[16] Yoshihara A, Iwasaki M, Miyazaki H, et al. Bidirectional relationship between renal function and periodontal disease in older Japanese women [J]. *J Clin Periodontol*,2016,43(9):720-726.

[17] 石红光,赵学智. 尿调节素相关肾病 [J]. *中华肾脏病杂志*,2013,29(7):542-546.

[18] Kottgen A, Glazer NL, Dehghan A, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease [J]. *Nat Genet*,2009,41(6):712-717.

[19] Risch L, Lhotta K, Meier D, et al. The serum uromodulin level is associated with kidney function [J]. *Clin Chem Lab Med*,2014,52(12):1755-1761.

[20] Kusnierczabala B, Galabadzinska A, Mazurlaskowska M, et al. Serum uromodulin levels in prediction of acute kidney injury in the early phase of acute pancreatitis [J]. *Molecules*, 2017, 22(6):E 988.

[21] 艾文婷,符莹莹,姜保周. 高血压早期肾损伤患者血清尿调节素变化及临床意义 [J]. *临床急诊杂志*,2018,19(9):611-614.

[22] 王宇涵,吴贵恺,郑荣娟,等. 血清尿调节素在急性胰腺炎早期急性肾损伤患者外周血中的表达及临床意义 [J]. *中国急救医学*,2019,39(10):958-960.

(收稿日期:2020-01-12 编辑:杨叶)