

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.010
文章编号: 1005-8982(2020)10-0050-04

脓毒症急性肾损伤患者血清尿调节素水平及临床意义

王敏佳, 徐靓

(浙江医院 重症医学科, 浙江 杭州 310013)

摘要: 目的 探讨脓毒症急性肾损伤(AKI)患者血清尿调节素水平及临床意义。**方法** 选取2017年1月—2017年12月浙江医院收治的脓毒症AKI患者80例作为AKI组, 同期脓毒症无AKI患者80例作为非AKI组。收集两组临床资料和生化指标, 采用酶联免疫吸附试验测定血清尿调节素水平。**结果** AKI组急性生理与慢性健康状况评估II(APACHE II)评分、血清肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)、胱抑素C(CysC)高于非AKI组($P < 0.05$), 而肾小球滤过率(eGFR)、尿调节素低于非AKI组($P < 0.05$)。II、III期AKI患者血清尿调节素水平低于I期($P < 0.05$), 且III期AKI患者血清尿调节素水平低于II期($P < 0.05$)。死亡组血清尿调节素水平低于存活组($P < 0.05$)。AKI患者血清尿调节素水平与Scr、BUN、CysC呈负相关($r = -0.612$ 、 -0.426 和 -0.523 , 均 $P = 0.000$), 而与eGFR呈正相关($r = 0.631$, $P = 0.000$)。血清尿调节素诊断脓毒症AKI的敏感性为61.00%(95%CI: 0.546, 0.675), 特异性为64.00%(95%CI: 0.584, 0.693); BUN诊断脓毒症AKI的敏感性为60.00%(95%CI: 0.542, 0.637), 特异性为69.00%(95%CI: 0.641, 0.732); Scr诊断脓毒症AKI的敏感性为85.00%(95%CI: 0.826, 0.874), 特异性为83.00%(95%CI: 0.802, 0.861)。**结论** 脓毒症AKI患者血清尿调节素水平降低, 其水平在脓毒症AKI严重程度和预后评估中具有一定价值, 在脓毒症AKI诊断中也具有一定价值。

关键词: 脓毒症; 肾疾病; 尿调节素; 预后

中图分类号: R589.9

文献标识码: A

Level of serum uromodulin in patients with sepsis associated acute kidney injury and its clinical significance

Min-jia Wang, Liang Xu

(Department of Critical Care Medicine, Zhejiang Hospital, Hangzhou, Zhejiang 310013, China)

Abstract: Objective To investigate the serum uromodulin level and its clinical significance in patients with sepsis associated acute kidney injury (AKI). **Methods** Totally 80 patients with sepsis associated AKI from January 2017 to December 2017 in Zhejiang Hospital were selected as the AKI group, and 80 septic patients with AKI-free were selected as the non-AKI group during the same period. Clinical data and biochemical indicators were collected. Enzyme-linked immunosorbent assay was used to determine serum uromodulin level. **Results** The APACHE II score, creatinine, urea nitrogen and cystatin C (CysC) in the AKI group were higher than those in the non-AKI group ($P < 0.05$), and the glomerular filtration rate (eGFR) and uromodulin were lower than those in the non-AKI group ($P < 0.05$). Serum uromodulin levels in patients with AKI stage II and III were lower than those in stage I ($P < 0.05$). Serum uromodulin levels in patients with AKI stage III were lower than those in stage II ($P < 0.05$). The level of serum uromodulin in the death group was lower than that in the survival group ($P < 0.05$). AKI patients' serum uromodulin level was negatively correlated with creatinine level ($r = -0.612$), urea nitrogen level ($r = -0.426$)

收稿日期: 2019-12-16

and CysC level ($r = -0.523$), and was positively correlated with eGFR water ($r = 0.631$) (all $P < 0.05$). The sensitivity of serum uromodulin to diagnose AKI in sepsis was 61.00% (95% CI: 0.546, 0.675) and the specificity was 64.00% (95% CI: 0.584, 0.693); the sensitivity of urea nitrogen for the diagnosis of sepsis AKI was 60.00% (95% CI: 0.542, 0.637) and the specificity was 69.00% (95% CI: 0.641, 0.732); the sensitivity of creatinine to diagnose AKI in sepsis was 85.00% (95% CI: 0.826, 0.874) and the specificity was 83.00% (95% CI: 0.802, 0.861). **Conclusion** The level of serum uromodulin in patients with sepsis AKI is reduced, and its level has a certain value in the evaluation of the severity and prognosis of sepsis associated AKI, and also has a certain value in the diagnosis of sepsis associated AKI.

Keywords: sepsis; kidney diseases; uromodulin; prognosis

脓毒症是全身性危重疾病, 病死率高。脓毒症患者非常容易并发多系统脏器损伤, 其中并发急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的风险比较高, 且脓毒症 AKI 患者预后更差、病死率更高。脓毒症 AKI 的发生机制尚不十分清楚, 目前认为脓毒症时微血栓形成、严重炎症反应、肾小管细胞死亡等多种因素为引起 AKI 的核心机制^[1]。早期诊断并及时治疗脓毒症 AKI 可有效缓解 AKI 进展, 降低病死率。诊断脓毒症 AKI 的指标主要为血清肌酐 (serum creatinine, Scr), 但 Scr 水平容易受其他因素影响, 且评估时限长, 在临床脓毒症 AKI 的诊断中具有局限性^[2]。所以探讨其他早期诊断指标具有重要价值。尿调节素在尿液中广泛存在, 研究发现尿调节素具有抗菌作用, 在动脉粥样硬化、肾脏疾病等病理生理过程中发挥重要作用^[3-5]。但其在脓毒症 AKI 患者早期肾损伤时的水平及意义尚不清楚, 本文对脓毒症 AKI 患者血清尿调节素水平及其临床意义进行研究, 探讨其在脓毒症 AKI 中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月—2017 年 12 月浙江医院收治的脓毒症 AKI 患者 80 例作为 AKI 组, 同期脓毒症无 AKI 患者 80 例作为非 AKI 组。脓毒症诊断标准: 参照 2012 年拯救脓毒症运动指南的脓毒症诊断标准^[6]。AKI 诊断和分期标准采用 2012 年改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) 中 AKI 的诊断和分期标准^[7], AKI 患者分为 I 期 25 例、II 期 33 例、III 期 22 例。根据 AKI 患者不同预后结果, 分为存活组 66 例和死亡组 14 例。排除标准: ①恶性肿瘤; ②既往有慢性肾脏疾病; ③妊娠期和哺乳期女性、儿童; ④自身免疫性疾病; ⑤肝脏等重要脏器疾病。

1.2 方法

收集患者资料, 包括年龄、性别、体重指数 (BMI)、

急性生理与慢性健康状况评估 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II) 评分、Scr、尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、胱抑素 C (Cystatin C, CysC) 等临床和生物化学指标, 计算肾小球滤过率 (glomerular filtration rate, eGFR)。

血清尿调节素水平测定: 抽取患者入院第 2 天空腹静脉血, 离心留取血清, 采用酶联免疫吸附试验测定血清尿调节素水平, 试剂盒购自美国 Sigma 公司。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 22.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验或方差分析, 进一步两两比较用 LSD- t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验, 相关分析用 Pearson 法, 绘制受试者工作特征曲线 (ROC) 曲线, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料和血清尿调节素水平比较

两组年龄、性别、BMI 比较, 经 t 或 χ^2 检验, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 而 APACHE II 评分、Scr、BUN、CysC、eGFR、尿调节素比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), AKI 组 APACHE II 评分、Scr、BUN、CysC 高于非 AKI 组, 而 eGFR、尿调节素低于非 AKI 组。见表 1。

2.2 不同分期 AKI 患者血清尿调节素水平比较

I、II、III 期 AKI 患者血清尿调节素水平分别为 (73.26 ± 12.05)、(63.13 ± 11.68)、(51.27 ± 10.94) mg/ml, 经方差分析, 差异有统计学意义 ($F = 21.023$, $P = 0.000$), II、III 期 AKI 患者低于 I 期 ($P < 0.05$), 且 III 期低于 II 期 ($P < 0.05$)。

2.3 不同预后 AKI 患者血清尿调节素水平比较

存活组与死亡组血清尿调节素水平分别为 (69.73 ± 11.12) 和 (53.26 ± 10.67) mg/ml, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($t = 5.067$, $P = 0.000$), 死亡组低于存活组。

表 1 两组一般资料和血清尿调节素水平比较 (n=80)

组别	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	男 / 女 / 例	BMI / (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 ($\bar{x} \pm s$)	Scr / (mg/dl, $\bar{x} \pm s$)
无 AKI 组	42.35 ± 13.24	51/29	23.42 ± 2.15	24.36 ± 2.18	0.84 ± 0.19
AKI 组	44.57 ± 12.94	53/27	23.27 ± 2.36	27.51 ± 1.95	1.47 ± 0.24
t/χ ² 值	1.073	0.110	0.420	9.633	18.408
P 值	0.285	0.740	0.675	0.000	0.000

组别	BUN / (mmol/l, $\bar{x} \pm s$)	CysC / (μg/dl, $\bar{x} \pm s$)	eGFR/[ml / (min · 1.73m ²), $\bar{x} \pm s$]	尿调节素 / (mg/ml, $\bar{x} \pm s$)
无 AKI 组	5.34 ± 1.52	0.87 ± 0.19	91.25 ± 11.54	138.46 ± 13.24
AKI 组	7.47 ± 1.49	1.43 ± 0.22	42.61 ± 9.47	62.37 ± 11.35
t/χ ² 值	8.951	17.231	29.143	39.026
P 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.4 AKI 患者血清尿调节素水平与 Scr、BUN、CysC、eGFR 的相关性

AKI 患者血清尿调节素水平与 Scr、BUN、CysC 呈负相关 (P<0.05), 而与 eGFR 呈正相关 (P<0.05)。见表 2。

2.5 血清尿调节素水平对脓毒症 AKI 的诊断价值

以 2012 年 KDIGO 对 AKI 的诊断作为金标准, 血清尿调节素水平对脓毒症 AKI 的诊断价值见表 3 和图 1。

表 2 AKI 患者 Scr、BUN、CysC、eGFR 与血清尿调节素水平的相关性

指标	r 值	P 值
Scr	-0.612	0.000
BUN	-0.426	0.000
CysC	-0.523	0.000
eGFR	0.631	0.000

表 3 血清尿调节素和 BUN、Scr 诊断脓毒症 AKI 的 ROC 曲线参数

指标	AUC	95% CI		P 值	敏感性	95% CI		特异性	95% CI	
		下限	上限			下限	上限		下限	上限
BUN	0.721	0.718	0.724	0.000	0.610	0.546	0.675	0.640	0.584	0.693
Scr	0.785	0.782	0.788	0.000	0.600	0.542	0.637	0.690	0.641	0.732
尿调节素	0.833	0.830	0.836	0.000	0.850	0.826	0.874	0.830	0.802	0.861

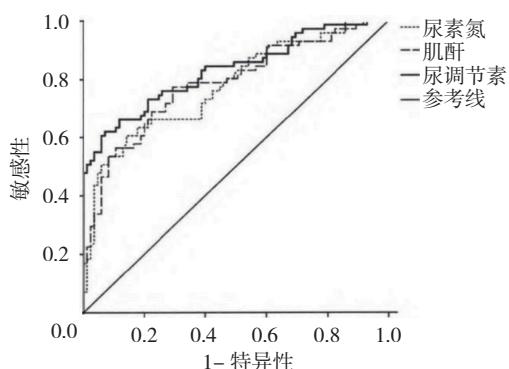


图 1 血清尿调节素和 BUN、Scr 诊断脓毒症 AKI 的 ROC 曲线

3 讨论

AKI 为重症监护室脓毒症患者器官功能衰竭的重

要表现, 早期诊断 AKI 对指导临床采用有效的治疗措施、评估脓毒症的预后具有重要价值; 早期诊断 AKI 可以有效改善患者预后^[8]。肾脏具有较强的代偿功能, 临床常用评价肾功能的指标包括 Scr、BUN、CysC 等, 但这些指标通常在肾功能损伤 >50% 才出现异常, 且容易受感染、食物等因素影响, 在脓毒症 AKI 的早期诊断中具有一定局限性, 故寻找其他简单、实用的早期肾损伤指标具有重要价值^[9]。

尿调节素是一种由远曲小管与肾小管髓袢升支合成的蛋白质, 分子量为 95 kD, 由 640 个氨基酸组成^[10]。研究发现, 尿调节素与尿路感染、肾结石的发生关系密切^[11-12]。随着研究的不断深入, 发现肾小球囊肿病、肾髓质囊性病 2 型、肾小管间质性肾病、家族性幼年高尿酸血症肾病为一类与尿调节素相关的

染色体显性遗传病, 统称为尿调节素贮积病, 尿调节素在这类疾病的发病中发挥重要作用^[13]。也有研究发现, 尿调节素基因启动子区单核苷酸多态性和慢性肾病关系密切^[14]。尿调节素在肾功能评价中具有重要价值, 对慢性肾功能不全的预后价值较常用指标高。LEIHERER 等^[15]研究发现, 尿调节素为预测肾功能下降的新血清标志物。BOSTOM 等^[16]研究发现, 血清尿调节素水平为肾脏移植失败的生物标志物。王宇涵等^[17]研究发现, 血清尿调节素对急性胰腺炎早期 AKI 的发生具有一定预测价值。本研究发现, 脓毒症 AKI 患者血清尿调节素水平降低, 随着 AKI 分期的升高尿调节素水平逐渐降低。死亡患者尿调节素水平低于存活者, 表明尿调节素参与脓毒症 AKI 的发病过程, 其水平与脓毒症 AKI 的肾脏损伤程度和预后关系密切, 监测血清尿调节素水平在脓毒症 AKI 的严重程度和预后评估中具有一定价值。本研究还发现, AKI 患者血清尿调节素水平与 Scr、BUN、CysC 呈负相关, 而与 eGFR 呈正相关, 进一步表明尿调节素可用于反映肾功能损伤程度。本文采用 ROC 曲线分析 BUN、Scr、尿调节素对脓毒症 AKI 的诊断价值, 发现血清尿调节素和 BUN、Scr 诊断脓毒症 AKI 的 AUC 为 0.721、0.785 和 0.833。表明尿调节素在脓毒症 AKI 的早期诊断中价值大于 BUN 和 Scr, 在临床脓毒症 AKI 的早期诊断中具有一定指导价值。

综上所述, 脓毒症 AKI 患者血清尿调节素水平降低, 尿调节素有望成为脓毒症 AKI 早期诊断、病情评价和预后评估的新指标。

参 考 文 献:

- [1] SKUBE S J, KATZ S A, CHIPMAN J G, et al. Acute kidney injury and sepsis[J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(2): 216-224.
- [2] HOLLINGER A, WITTEBOLE X, FRANÇOIS B, et al. Proenkephalin A 119-159 (Penkid) is an early biomarker of septic acute kidney injury: the kidney in sepsis and septic shock (kid-sss) study[J]. Kidney Int Rep, 2018, 3(6): 1424-1433.
- [3] DEVUYST O, OLINGER E, RAMPOLDI L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(9): 525-544.
- [4] DELGADO G E, KLEBER M E, SCHARNAGL H, et al. Serum uromodulin and mortality risk in patients undergoing coronary angiography[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(7): 2201-2210.
- [5] CHANG C C, CHEN C Y, HUANG C H, et al. Urinary glycosylated uromodulin in diabetic kidney disease[J]. Clin Sci (Lond), 2017, 131(15): 1815-1829.
- [6] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(2): 165-228.
- [7] KHAWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- [8] LIMA A, van ROOIJ T, ERGIN B, et al. Dynamic contrast-enhanced ultrasound identifies microcirculatory alterations in sepsis-induced acute kidney injury[J]. Crit Care Med, 2018, 46(8): 1284-1292.
- [9] JEEHA R, SKINNER D L, de VASCONCELLOS K, et al. Serum procalcitonin levels predict acute kidney injury in critically ill patients[J]. Nephrology (Carlton), 2018, 23(12): 1090-1095.
- [10] TOKONAMI N, TAKATA T, BEYELER J, et al. Uromodulin is expressed in the distal convoluted tubule, where it is critical for regulation of the sodium chloride cotransporter NCC[J]. Kidney Int, 2018, 94(4): 701-715.
- [11] GARIMELLA P S, SARNAK M J. Uromodulin in kidney health and disease[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2017, 26(2): 136-142.
- [12] TOKONAMI N, OLINGER E, DEBAIX H, et al. The excretion of uromodulin is modulated by the calcium-sensing receptor[J]. Kidney Int, 2018, 94(5): 882-886.
- [13] 乔盼盼, 任红, 杨俐, 等. 常染色体显性遗传性肾小管间质性肾病一家系 UMOD 基因突变研究 [J]. 内科理论与实践, 2019, 14(2): 71-76.
- [14] 徐金升, 白亚玲, 张文博, 等. UMOD 基因启动子区单核苷酸多态性与慢性肾脏病患者肾存活率的关系 [J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(5): 391-392.
- [15] LEIHERER A, MUENDLEIN A, SAELY C H, et al. The value of uromodulin as a new serum marker to predict decline in renal function[J]. J Hypertens, 2018, 36(1): 110-118.
- [16] BOSTOM A, STEUBL D, GARIMELLA P S, et al. Serum uromodulin: a biomarker of long-term kidney allograft failure[J]. Am J Nephrol, 2018, 47(4): 275-282.
- [17] 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): 958-962.

(唐勇 编辑)

本文引用格式: 王敏佳, 徐靓. 脓毒症急性肾损伤患者血清尿调节素水平及临床意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(10): 50-53.