

β_2 -MG、ET-1 与 KIM-1 联合检测对子痫前期肾损伤的预测价值

陕西省渭南市妇幼保健院 王琳 郝明^{1*}, 渭南 714000

关键词 β_2 -微球蛋白; 内皮素-1; 尿肾损伤分子-1; 子痫前期

中图分类号 R714.24⁺5; R692

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20180123

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期特有的高血压疾病,常发生于妊娠 20 周以后,该病以高血压,蛋白尿和肾、肝、脑、心等多器官系统损害为主要表现,常导致胎儿宫内发育迟缓或胎儿死亡^[1]。PE 最常累及肾脏,引起肾小球毛细血管通透性增高,尿蛋白增加等肾功能损害^[2]。本研究探讨血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)、内皮素-1(endothelin-1, ET-1)和尿肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)对子痫前期早期肾损伤诊断的预测价值,报道如下。

资料与方法

一般资料 选取 2014 年 9 月~2016 年 2 月在陕西省渭南市妇幼保健院住院的孕妇 200 例,均为单胎妊娠,年龄 22~35 岁,孕 24~39 周。PE 孕妇 100 例为试验组,根据血压分为重度 PE(severe pre-eclampsia, SPE)50 例(SPE 组)即收缩压(163 ± 14) mmHg,舒张压(102 ± 9) mmHg;轻度 PE(mild pre-eclampsia, MPE)50 例(MPE 组)即收缩压(136 ± 11) mmHg,舒张压(93 ± 8) mmHg。同期住院足月分娩的健康孕妇 100 例为对照组即收缩压(114 ± 8) mmHg,舒张压(73 ± 5) mmHg。

纳入标准 轻度子痫前期:妊娠 20 周后出现收缩压 ≥ 140 mmHg 和/或舒张压 ≥ 90 mmHg;重度子痫前期:血压持续升高,收缩压 ≥ 160 mmHg 和/或舒张压 ≥ 110 mmHg^[3]。

排除标准 孕前有高血压、系统性红斑狼疮、类风湿等风湿免疫性疾病,肝脏、肾脏等全身性疾病或慢性消耗性疾病,糖尿病、甲状腺功能亢进、原发性甲状旁腺功能亢进等其他内分泌疾病;肿瘤、结核等病史,长期吸烟饮酒,子痫前期确诊前服用降压及

改善心血管功能的药物;妊娠合并肾脏疾病、妊娠期糖尿病、胎儿畸形。

方法 收集孕妇清晨中段尿 20 mL 置于无菌容器,4℃ 3 000 r/min 离心 15 min 分离去除沉渣。制备的上清液每 1.5 mL 分装于无菌的离心管中,加入 5 μ L 蛋白酶抑制剂存储在 -80℃ 冰箱中待测。收集 5.0 mL 空腹血,4℃ 1 500 r/min,离心 15 min。血清置于无菌的离心管中 -80℃ 储存待测。

血清 ET-1 采用免疫浊度法,利用雅培 C 13 000 全自动生化分析仪进行测定。 β_2 -MG 和尿 KIM-1 采用 ELISA 试剂盒测定,在 450 nm 处由 Multiskan 公司 Mirco 酶标仪测定并与标准曲线比较。

研究指标 各组均常规测量收缩压、舒张压、肾功能(血尿素、尿酸、肌酐、eGFR)、24 h 尿蛋白总量和尿蛋白/肌酐比值。

统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差(ANOVA)分析,并对有统计学意义的因素进行多因素的逐步 logistic 回归分析,应用 Pearson 相关分析 β_2 -MG、ET-1、尿 KIM-1 与其他指标的相关性,根据各单项血清指标的预测界值应用 logistic 方程建立联合预测因子并绘制 ROC 曲线,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 3 组之间年龄无统计学差异($P > 0.05$);PE 组分娩孕龄和肾小球滤过率均低于对照组(均 $P < 0.05$);身体质量指数(BMI)、尿蛋白、尿蛋白/肌酐比值、尿素氮、丝氨酸和尿酸水平均高于对照组(均 $P < 0.05$);尿蛋白、尿蛋白/肌酐比值和尿素氮、尿酸均高于 MPE 组,肾小球滤过率、丝氨酸和尿酸均低于 MPE 组(均 $P < 0.05$),见表 1。表明与健康孕妇比较,子痫前期早期肾损伤的孕妇分娩孕龄时间缩短,肾小球滤过率降低,体重增加,尿蛋白、尿素氮、丝氨酸和尿酸水平均升高。

¹陕西省渭南市第二医院

* 通信作者:郝明, E-mail: haoming2072199@163.com

表 1 3 组患者一般资料比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	例	年龄 (岁)	分娩孕龄 (周)	BMI (kg/m ²)	24h 尿蛋白 (g)	肾小球滤过率 [mL/(min · 1.73m ²)]	尿蛋白/ 肌酐比值	尿素氮 (mmol/L)	丝氨酸 (μmol/L)	尿酸 (mmol/L)
SPE 组	50	33.8 ± 4.7	32.4 ± 2.3*	25.7 ± 2.4*	7.4 ± 4.5* [▲]	75.8 ± 17.9* [▲]	3.9 ± 1.0* [▲]	5.3 ± 1.9*	56.1 ± 15.6* [▲]	396.6 ± 115.0* [▲]
MPE 组	50	32.4 ± 5.8	34.4 ± 5.5*	25.4 ± 2.7*	1.7 ± 0.6*	94.3 ± 22.4*	1.3 ± 0.4*	4.9 ± 1.7*	84.9 ± 13.9*	371.4 ± 98.7*
对照组	100	32.0 ± 4.4	38.1 ± 4.7	24.2 ± 4.0	0.1 ± 0.1	126.3 ± 50.5	0.2 ± 0.1	4.4 ± 1.3	51.2 ± 8.2	269.2 ± 67.5

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 MPE 组比较,[▲] $P < 0.05$

血 β_2 -MG、ET-1 水平和尿 KIM-1 水平 PE 组血 β_2 -MG、ET-1 和尿 KIM-1 水平均高于对照组;且 MPE 组均高于 SPE 组(均 $P < 0.05$),见表 2。表明与健康孕妇比较,子痫前期早期肾损伤的孕妇血 β_2 -MG、ET-1 和尿 KIM-1 水平都增加了。

表 2 3 组患者 β_2 -MG、ET-1 和 KIM-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	β_2 -MG (ng/mL)	ET-1 (mg/L)	KIM-1 (ng/mL)
SPE 组	17.6 ± 2.7* [▲]	1.6 ± 0.5* [▲]	9.6 ± 1.6* [▲]
MPE 组	15.5 ± 2.3*	1.4 ± 0.6*	8.3 ± 1.6*
对照组	11.1 ± 3.1	0.9 ± 0.1	4.6 ± 1.4

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与 MPE 组比较,[▲] $P < 0.05$

PE 危险因素的 logistics 分析 BMI、肾小球滤过率、尿蛋白/肌酐比值、尿酸、血 β_2 -MG、ET-1 和尿 KIM-1 是 PE 发生的独立危险因素(均 $P < 0.05$),见表 3。

表 3 子痫前期危险因素的 logistic 分析

指标	OR	B	P	95% CI
年龄	0.096	0.23	0.266	0.862 ~ 1.158
BMI	0.705	1.47	0.036	1.291 ~ 13.27
肾小球滤过率	2.746	-5.376	0.035	1.216 ~ 33.86
尿蛋白/ 肌酐比值	0.491	1.83	0.017	0.455 ~ 0.962
尿酸	0.006	0.023	0.031	1.112 ~ 1.145
尿素氮	0.253	-0.299	0.228	0.738 ~ 1.206
丝氨酸	0.884	0.559	0.673	0.883 ~ 1.162
β_2 -MG	1.559	1.193	0.018	0.941 ~ 1.347
ET-1	5.192	12.736	0.034	1.887 ~ 2.954
KIM-1	1.525	1.499	0.011	1.7452 ~ 9.132

β_2 -MG、ET-1 与 KIM-1 在 PE 早期肾损伤中的特点和诊断效能分析 以血 β_2 -MG、ET-1、尿 KIM-1 和联合检测因子(β_2 -MG + ET-1 + KIM-1)作为检验变量,以 PE 肾损伤[eGFR < 90 mL/(min · 1.73m²)]作为状态变量绘制 ROC 曲线,得出预测价值最高的总阻力分值作为 PE 诊断的临界值,结果显示,血 β_2 -MG、ET-1、尿 KIM-1 和联合检测因子的 ROC 曲线下面积分别为 0.722 (95% CI 0.575 ~ 0.780, $P < 0.01$)、0.644 (95% CI 0.541 ~ 0.753, $P < 0.01$)、0.761 (95% CI 0.614 ~ 0.892, $P < 0.01$)、0.857

(95% CI 0.771 ~ 0.867, $P < 0.01$), β_2 -MG、ET-1、KIM-1 和联合预测因子对 PE 早期肾损伤均有预测价值($P < 0.01$),联合预测因子的敏感性和特异性明显高于血 β_2 -MG、ET-1 和尿 KIM-1,见表 4。

表 4 β_2 -MG、ET-1、KIM-1 和联合检测因子的诊断效能评价

指标	Cut-off 值 (ng/mL)	敏感性 (%)	特异性 (%)
β_2 -MG	13.6	87.8	74.5
ET-1	1.1	75.4	69.2
KIM-1	6.7	82.2	71.6
联合检测因子	0.4	95.7	85.3

讨 论

肾损伤是子痫前期最常见的病理改变,子痫前期患者全身小血管痉挛和血液浓缩使血管内有效循环血容量不足,引起肾血流量减少,肾小球滤过率下降、肾小球缺血、肾小管坏死、肾小球毛细血管内皮细胞增生或伴有系膜及基底膜增生、局灶性节段性肾小球硬化等病理改变,这些改变合并其他妊娠合并症时更容易发生早期肾损伤^[4]。

血 β_2 -MG 是被肾小球滤过并被肾小管重新吸收利用的,所以在尿液中不会存在很多^[5],并且正常情况下合成跟被酶分解的速度是稳定的,只有在肾损伤的情况下会出现尿液中含量增加。Amodio 等^[6]研究发现这种多肽能够作为判断肾小球功能异常的指标,并且还能够将肾小管对其重新吸收和酶解的水平反应出来。本研究 β_2 -MG 含量在 PE 组中高于对照组,说明早期的子痫患者由于肾功能损伤引起基膜和糖原反应不充足的产物沉淀,降低肾小球的过滤功能,造成血浆中 β_2 -MG 含量增加,与 Justyna 等^[7]的研究结果一致。

ET-1 是 Amjad 等^[8]通过对猪的主动脉内皮细胞进行培养其上清液并且分离纯化得到的,它对血管能够起到强大且持久的收缩作用,并且属于有丝分裂原,会导致细胞不断生长的炎性作用,它的收缩血管能力比血管紧张素高很多,比尿中紧张素弱一些。肾功能损伤过程中 ET-1 的主要作用就是在血管平滑肌、内皮细胞、肾小球上皮细胞、巨噬细胞等

合成并表达 ET 受体,利用自分泌或者旁分泌的方式发挥生理病理作用^[9]。本研究结果显示,ET-1 含量在 PE 组中高于对照组。这表明,ET-1 不仅可通过增加血管平滑肌细胞中的含钙量收缩肾血管起到调节血流量的作用,还能够使外基质细胞增殖来增加对肾小管中 Na⁺ 的重新吸收^[10]。

KIM-1 蛋白属于跨膜类的,在正常情况下肾脏没有它的表达作用,肾损伤患者中 KIM-1 增加会非常明显^[11]。尿液能够排出 KIM-1 发生分裂之后的产物,所以,KIM-1 在尿液的浓度能够作为肾功能损伤的参考^[12]。本研究中 KIM-1 含量在 PE 组中高于对照组,说明肾小管间质损伤以及胶原 III 沉淀都与 KIM-1 有关系,而导致肾功能损伤则有可能跟 kinase 活性被激活的 p38 MAR 有关,KIM-1 的表达增加也许能够降低肾小球的硬化程度。另外,本研究中早期的 PE 肾损伤评估中 β_2 -MG、KIM-1、ET-1 和联合预测因子都有起到作用,并且联合预测因子的灵敏度准确度更有优势。

综上所述, β_2 -MG、ET-1 和 KIM-1 水平能反映子痫前期早期肾损伤程度,对子痫前期早期肾损伤具有一定的诊断价值。此外, β_2 -MG、ET-1 和 KIM-1 三者联合更能预测子痫前期早期肾损伤。

参考文献

- 1 Liang MM, Niu JM, Zhang L, et al. Gene expression profiling reveals different molecular patterns in G-protein coupled receptor signaling pathways between early- and late-onset preeclampsia [J]. Placenta, 2016, 34: 3412-2417.
- 2 Hu BH, Yang JY, Huang Q, et al. Cyclosporin A significantly improves preeclampsia signs and suppresses inflammation in a rat model [J].

Cytokine, 2016, 25: 387-394.

- 3 Daniel W. Skupski, Sonja Nelson, Ania Kowalik, et al. Multiple gestations from in vitro fertilization; Successful implantation alone is not associated with subsequent preeclampsia [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 52: 1754-1763.
- 4 Donna S. Dizon-Townson, Lesa M. The factor V Leiden mutation may predispose women to severe preeclampsia [J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 47: 1754-1766.
- 5 Junji A, Shin A, Toshiya K, et al. Marked elevation of urinary β_2 -microglobulin in patients with reversible splenic lesions; A small case series [J]. J Neurol Sci, 2016, 22: 368-376.
- 6 Amodio P, Gatta A, Ruol A. Beta 2-microglobulin concentration in plasma and production in liver cirrhosis. [J]. Journal of clinical chemistry and clinical biochemistry [J]. J Clin Chem Clin Biochem, 1984, 22(2): 147-151.
- 7 Justyna T, Anna W, Robert M. Urine NGAL and KIM-1 in children and adolescents with hyperuricemia [J]. Pediatr Nephrol, 2013, 28(9): 1863-1869.
- 8 Amjad S, Zaid A, Hoda A, et al. Urinary NGAL and KIM-1: potential association with histopathologic features in patients with renal cell carcinoma [J]. World J Urol, 2013, 31(6): 1541-1545.
- 9 Kuddus RH, Nalesnik MA, Subbotin VM, et al. Enhanced synthesis and reduced metabolism of endothelin-1 (ET-1) by hepatocytes—an important mechanism of increased endogenous levels of ET-1 in liver cirrhosis [J]. J Hepatol, 2000, 33(5): 725-32.
- 10 Drimal J, Knezl V, Drimal J, et al. Cardiac effects of endothelin-1 (ET-1) and related C terminal peptide fragment: increased inotropy or contribution to heart failure [J]. Physiol Res, 2003, 52(6): 701-708.
- 11 庞静, 韩林, 黄敏燕, 等. 乌司他丁对脓毒症急性肾损伤患者尿 NGAL、KIM-1、L-FABP 水平的影响 [J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(2): 133-135.
- 12 Soon HK, Moo YP, Jin SJ, et al. KIM-1 expression predicts renal outcomes in IgA nephropathy [J]. Clin Exp Nephrol, 2013, 17(3): 359-64.

(2016-08-19 收稿 2017-03-13 修回)

《神经损伤与功能重建》杂志 2018 年征订启事

《神经损伤与功能重建》杂志由中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,国家级神经科学期刊。为中国科技核心期刊、中国科技论文统计源期刊,被中国知网、万方数据、重庆维普、超星集团、台湾华艺等数据库收录,在“中国知网”优先数字出版。发表论文速度快,为优质论文开辟绿色通道。

刊号 CN42-1759/R, ISSN1001-117X。邮发代号:38-47, 欢迎在各邮局订阅,漏订者可汇款至武汉市解放大道 1095 号同济医院内《神经损伤与功能重建》编辑部补订。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院内,邮编:430030,电话(传真):027-83662639

E-mail: sjssgncj@foxmail.com 或 sjssgncj@vip.163.com。