

中性粒细胞绝对值、尿肾损伤分子1与经皮冠状动脉介入治疗后缺血再灌注急性肾损伤的相关性

张小薇 李洋 黄杰

[摘要] 目的 探讨中性粒细胞绝对值(ANC)、尿肾损伤分子1(KMI-1)与急性心肌梗死(AMI)患者经皮冠状动脉介入治疗(PCI)后缺血再灌注急性肾损伤(AKI)的相关性。方法 纳入行PCI的114例AMI患者为研究对象,根据患者PCI术后72 h内是否发生AKI分为AKI组和非AKI组。比较两组一般资料、PCI后2 h的ANC、尿KMI-1与其他实验室指标,分析ANC、尿KMI-1与AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的关系。记录患者术后3个月心血管不良事件,分析ANC、尿KMI-1水平与心血管不良事件发生的关系。结果 AKI组病变冠状动脉支数 ≥ 3 支占比、ANC、C反应蛋白(CRP)、肌酐(Cr)、尿KMI-1水平均高于非AKI组,淋巴细胞绝对值(ALC)低于非AKI组,差异有统计学意义($Z=3.50$, t 分别=3.67、2.12、6.24、8.36、2.96, P 均 <0.05)。经logistic回归分析结果显示,ANC、Cr、尿KMI-1与AMI患者PCI后缺血再灌注AKI有关(OR 分别=5.04、1.32、1.36, P 均 <0.05);ANC、尿KMI-1单独及联合模型预测的曲线下面积(AUC)为0.74、0.91、0.93。随访3个月发现,随着ANC、尿KMI-1升高,PCI后短期MACE发生率也随着升高(χ^2 分别=13.77、9.36, P 均 <0.05)。结论 ANC、尿KMI-1与AMI患者行PCI后缺血再灌注AKI有关,同时可提示AMI患者行PCI后短期预后情况,其机制与炎症反应有关。

[关键词] 急性心肌梗死; 经皮冠状动脉介入治疗; 急性肾损伤; 中性粒细胞绝对值

Relationship between absolute neutrophil count, urinary kidney injury molecule 1 and acute kidney injury after ischemia-reperfusion after PCI ZHANG Xiaowei, LI Yang, HUANG Jie. Department of Clinical Laboratory, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between absolute neutrophil count (ANC), urinary kidney injury molecule-1 (KMI-1) and acute kidney injury (AKI) after ischemia-reperfusion after percutaneous coronary intervention (PCI) in acute myocardial infarction (AMI) patients. **Methods** Totally 114 AMI patients who underwent PCI were included as the study subjects, and they were divided into AKI group and non AKI group according to the occurrence of AKI within 72 hours after PCI. The general data, ANC, urinary KMI-1 and other laboratory indexes in 2h after PCI were compared between the two groups, and the relationships between ANC, urinary KMI-1 and ischemia-reperfusion AKI after PCI in AMI patients were analyzed. Cardiovascular adverse events were recorded in 3 months after operation, and the relationships between ANC and urinary KMI-1 levels and cardiovascular adverse events were analyzed. **Results** The proportion of coronary artery branches ≥ 3 , ANC, C-reactive protein (CRP), and creatinine (Cr) level and urinary KMI-1 in the AKI group were higher than those in the non AKI group, and the absolute value of lymphocytes (ALC) was lower than that in the non AKI group, with statistically significant differences ($Z=3.50$, $t=3.67, 2.12, 6.24, 8.36, 2.96, P<0.05$). Logistic regression analysis showed that ANC, Cr and urinary KMI-1 were related to ischemia-reperfusion AKI in AMI patients after PCI ($OR=5.04, 1.32, 1.36, P<0.05$). The areas under the curve (AUC) of ANC, urinary KMI-1, combined detection were 0.74, 0.91, 0.93, respectively. After a 3-month follow-up, it was found that as the ANC and urinary KMI-1 increased, the short-term MACE incidence rate after PCI also increased ($\chi^2=13.77, 9.36, P<0.05$). **Conclusion** ANC and urinary KMI-1 are related to ischemia-reperfusion AKI in AMI patients after PCI, and can indicate the short-term prognosis of AMI patients after PCI. The mechanism is related to inflammatory response.

DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.004.005

作者单位: 323000 浙江丽水, 丽水市中心医院检验科
(张小薇、李洋), 心内科(黄杰)

[Key words] acute myocardial infarction; percutaneous coronary intervention therapy; acute kidney injury; absolute neutrophil count

急诊经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)虽然可恢复冠状动脉血流灌注,但心肌缺血再灌注损伤可激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统与全身性炎症反应^[1,2],大量活化中性粒细胞聚集于心肌微血管内并浸润至心肌组织中,造成术后急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)^[3],降低患者生存率。据统计,急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)患者AKI发生率可达30%左右。中性粒细胞绝对值(absolute neutrophil count, ANC)为非特异性指标,其应用价值有限。肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)是存在于肾小管上皮细胞细胞膜上的一种I型跨膜糖蛋白,KIM-1基因在多种肾脏疾病中均上调^[4],在肾脏损伤早期即可在尿液中检出;同时炎症因子释放可加重肾小管上皮细胞损伤,促使KIM-1表达增加^[5]。因此,本研究从心肌缺血再灌注炎症损伤角度分析ANC、尿KIM-1与AMI患者行PCI后缺血再灌注AKI的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本次研究经丽水市中心医院医学伦理委员会审核批准。回顾性纳入2021年1月至2023年1月丽水市中心医院收治的114例AMI患者,纳入标准为:①符合《急性心肌梗死诊断和治疗指南》^[6]中AMI相关诊断标准;②胸痛持续 ≥ 30 min,且口服硝酸酯类药物不能缓解,胸痛症状发病24 h内接受PCI治疗;③首次行PCI^[7];④心肌损伤标志物水平超出正常值高限;⑤患者对本研究知情并签署知情同意书。排除标准为:①病情不稳定无法耐受手术;②存在陈旧性心肌梗死病史或进行过介入治疗;③近3个月出现过严重外伤或接受过重大手术;④正使用或既往长时间使用精神类、激素类等对ANC影响较大的药物;⑤术前近1个月内注射过造影剂;⑥PCI后72 h内服用非甾体抗炎药物;⑦术前伴有肾脏疾病;⑧出院后失访;⑨PCI前转院。

1.2 方法

1.2.1 收集患者一般资料:收集两组患者入院时性别、年龄、Killip心功能分级、合并症(高血压、糖尿病)、病变冠状动脉支数、PCI手术时间等。

1.2.2 ANC、尿KIM-1及其他实验室指标检测:于患者PCI后2 h采集患者外周静脉血2~3 ml,测定外周血ANC、淋巴细胞绝对值(absolute lymphocyte count, ALC)、白细胞计数(white blood cell, WBC)、血小板计数(platelet, PLT)、红细胞计数(red blood

cell, RBC);采用全自动化学发光仪(由美国雅培生产)测定总胆固醇(total cholesterol, TC)、三酰甘油(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、B型脑钠肽(B-type brain natriuretic peptide, BNP)、肌酐(creatinine, Cr)。同时于患者PCI后2 h留取其新鲜尿液标本5 mL,采用酶联免疫吸附法测定尿KIM-1水平。

1.2.3 记录主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events, MACE):患者自治疗开始进行为期3个月的随访,截止时间到2023年4月30日,以发生MACE或至随访截止时间为终点。MACE包括再发心肌梗死、恶性心律失常、心肌梗死后心绞痛、全因死亡等。

1.2.4 AKI的判定 PCI后72 h内评估AKI情况,术后48 h内Cr上升 ≥ 0.3 mg/dL(或Cr ≥ 26.5 μ mol/L)或术后72 h内Cr较基线水平增加1.5倍或尿量持续6 h < 0.5 mL \cdot kg⁻¹ \cdot h⁻¹则判定为术后AKI^[8]。

1.3 统计学方法 采用SPSS 27.0统计学软件分析数据,符合正态分布计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和检验。影响因素以logistic回归分析;绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,以曲线下面积(area under curve, AUC)评估指标预测AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的价值。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 114例患者中AKI组25例,非AKI组89例。两组一般资料及实验室指标比较见表1。

表1 两组患者一般资料及实验室指标比较

指标	AKI组(n=25)	非AKI组(n=89)
性别/例(%)		
男	14(56.00)	53(59.55)
女	11(44.00)	36(40.45)
合并高血压/例(%)	13(52.00)	54(60.67)
合并糖尿病/例(%)	8(32.00)	23(25.84)
Killip心功能分级/例(%)		
1级	14(56.00)	61(68.54)
2级	7(28.00)	17(19.10)
3级	4(16.00)	11(12.36)

续表 表1 两组患者一般资料及实验室指标比较

指标	AKI组(n=25)	非AKI组(n=89)
病变冠状动脉支数/例(%)		
1支	5(20.00)	48(53.93)
2支	6(24.00)	22(24.72)
≥3支	14(56.00)*	19(21.35)
年龄/岁	61.84± 3.62	62.17± 4.03
PCI手术时间/min	82.60±14.68	83.04±15.11
ANC×10 ⁹ /L	7.52± 1.26*	6.53± 1.19
ALC×10 ⁹ /L	1.30± 0.28*	1.49± 0.27
WBC×10 ⁹ /L	8.01± 1.22	7.88± 1.24
PLT×10 ⁹ /L	207.61±18.49	208.11±18.63
RBC×10 ¹² /L	4.22± 1.03	4.37± 1.08
TC/mmol/L	4.20± 1.11	4.31± 1.07
TG/mmol/L	1.38± 0.36	1.40± 0.43
HDL-C/mmol/L	1.02± 0.24	1.01± 0.22
LDL-C/mmol/L	2.14± 0.27	2.18± 0.24
CRP/mg/L	8.17± 2.01*	7.26± 1.86
BNP/ng/L	220.25±54.17	215.63±41.25
Cr/μ mol/L	95.58±14.55*	76.65± 8.12
尿KMI-1/ng/mL	1.14± 0.23*	0.73± 0.20

注：*：与非AKI组比较， $P < 0.05$ 。

由表1可见，与非AKI组相比，AKI组病变冠状动脉支数≥3支占比、ANC、CR、Cr、尿KMI-1水平更高，ALC值更低，差异均有统计学意义($Z=3.50$ ， t 分别=3.67、2.12、6.24、8.36、2.96， P 均 <0.05)。两

表3 ANC、尿KMI-1预测AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的价值

指标	AUC	P	95%CI	截断值	灵敏度	特异度	约登指数
ANC	0.74	<0.05	0.63~0.86	7.04×10 ⁹ /L	0.73	0.80	0.53
尿KMI-1	0.91	<0.05	0.85~0.96	0.91 ng/mL	0.88	0.82	0.70
二者联合	0.93	<0.05	0.89~0.98	-	0.84	0.89	0.73

由表3可见，ANC、尿KMI-1预测AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的AUC分别为0.74、0.91，二者联合预测的AUC为0.93。

2.4 患者PCI后短期MACE发生情况 随访3个月，AKI组MACE发生率为20.00%（其中3例严重心律失常、1例再次血运重建、1例心源性猝死），明显高于非AKI组3.37%（其中2例充血性心力衰竭、1例严重心律失常），差异有统计学意义($\chi^2=5.92$ ， $P < 0.05$)。根据ANC、尿KMI-1三分位数水平进行分组，结果显示随着ANC、尿KMI-1升高，患者PCI后短期MACE发生率也随着升高(χ^2 分别=13.77、

组患者性别、合并高血压、合并糖尿病、Killip心功能分级、年龄、PCI手术时间、WBC、PLT、RBC、TC、TG、HDL-C、LDL-C、BNP比较，差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.10、0.61、0.37， $Z=1.10$ ， t 分别=0.37、0.13、0.48、0.12、0.58、0.45、0.22、0.16、0.88、0.46， P 均 >0.05)。

2.2 AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的影响因素 logistic回归分析见表2

表2 AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的影响因素 logistic回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
病变冠状动脉支数	-	-	1.16	>0.05	-	-
1支	Ref.					
2支	-0.64	1.91	0.11	>0.05	0.53	0.01 ~ 22.46
≥3支	1.17	1.45	0.65	>0.05	3.22	0.19 ~ 54.57
ANC	1.62	0.65	6.16	<0.05	5.04	1.41 ~ 18.07
ALC	-4.61	3.16	2.13	>0.05	0.01	0.01 ~ 4.88
CRP	0.13	0.44	0.09	>0.05	1.14	0.48 ~ 2.72
Cr	0.27	0.10	7.56	<0.05	1.32	1.08 ~ 1.60
尿KMI-1	1.21	0.46	6.83	<0.05	3.36	1.35 ~ 8.33

由表2可见，ANC、Cr、尿KMI-1与AMI患者PCI后缺血再灌注AKI有关(OR分别=5.04、1.32、3.36， P 均 <0.05)。

2.3 ANC、尿KMI-1预测AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的价值见表3

9.36， P 均 <0.05)。

3 讨论

AKI是AMI常见的继发性肾脏损害，也是AMI患者PCI后病死的独立危险因素^[9]。研究显示除了造影剂造成的AKI外，缺血再灌注损伤不仅可导致心肌功能损害，还可能引起远处器官包括肾功能损害。AKI后机体可启动一系列免疫反应和炎症反应，促使炎症细胞和免疫细胞的聚集，释放大量炎症介质和氧化应激物，加重肾脏组织损伤^[10]。目前临床认为炎症是AKI进展的主要因素之一^[11]。同样炎症在心肌缺血阶段即被激活，再灌注则显著加剧心

肌炎症反应;且有研究指出心肌缺血后可引起AKI,并伴有肾脏炎症级联反应^[12]。故临床实践中从炎症角度出发分析PCI后AKI的情况,对防治AKI有益。

越来越多证据表明以中性粒细胞浸润为主的炎症是引起心肌缺血再灌注损伤的主要机制之一^[13,14]。本研究中,AKI组ANC明显高于非AKI组,且logistic回归分析也显示,ANC是AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的影响因素,也证实了上述研究。其可能涉及的机制为:①在缺血再灌注损伤中,中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs)诱导肾小管上皮细胞凋亡;同时中性粒细胞与血小板作用促使肾小管周围毛细血管形成血栓,进一步触发其他NETs形成,释放的大量组蛋白和细胞因子进入血液循环后加剧远端器官功能障碍,进而增加AKI风险^[15]。有研究显示通过抑制NETs形成可一定程度上防治AKI^[16]。可见NETs在缺血再灌注AKI形成中发挥重要机制。②激活的中性粒细胞可释放多种蛋白酶(如肝素酶、明胶酶)直接造成缺血再灌注损伤,进一步加重炎症反应,可能引起肾组织炎症反应,导致肾小管上皮细胞坏死和凋亡。相关研究也证实了中性粒细胞介导的内皮细胞损伤与蛋白酶有关^[17]。因此,中性粒细胞可通过释放蛋白酶加重缺血再灌注损伤从而诱导AKI。故中性粒细胞可通过炎症反应直接或间接增加AKI风险。但是ANC在多种炎症疾病中可呈升高趋势,其特异性较低,且本研究分析的是PCI术后2h的ANC情况,无法排除手术原因导致其应激性升高,导致其临床应用价值有效。

Suri等^[18]研究发现,KIM-1在近曲小管细胞中的表达可以诱导明显的表型,其将上皮细胞转化为吞噬细胞;KIM-1介导的吞噬作用在肾脏损伤发生后的凋亡细胞清除过程中发挥作用。该研究表明,KIM-1在肾脏损伤急性期的活化可以封锁促炎症信号通路和缓解疾病。因此,KIM-1可能通过调节炎症机制来参与AKI发生、发展进程。本研究结果显示,AKI组尿KIM-1明显高于非AKI组,且logistic回归分析也显示,尿KIM-1是AMI患者PCI后缺血再灌注AKI的影响因素。一般机体发生AKI时,肾小管上皮细胞KIM-1表达上调,且KIM-1细胞外机构脱落入肾小管中,尿液中KIM-1浓度可明显升高^[19]。因此,尿KIM-1水平异常升高可提示AKI。由此可见尿KIM-1也可反映AKI的严重程度,调节KIM-1活性可能可作为急性和慢性肾脏损伤的治疗靶点

之一。

本研究结果同时也显示,Cr也与AMI患者行PCI后出现缺血再灌注AKI有关。Cr是目前评估缺血再灌注AKI的主要依据,但其受到性别、年龄、容量负荷等多种因素干扰,可影响评估准确性,应用价值受限。本研究进一步绘制预测PCI后缺血再灌注AKI的ROC曲线发现,ANC预测的效能较低,再次说明了ANC属于非特异性指标,但尿KIM-1及联合预测的AUC较高,这一结果表明了ANC、尿KIM-1联合预测AMI患者PCI后缺血再灌注AKI具有一定可行性。

因缺血再灌注AKI可影响PCI患者预后,本研究观察了患者短期MACE发生情况发现,AKI组MACE发生率高于非AKI组,也证实了临床以往的相关研究。进一步对ANC、尿KIM-1进行分层分析发现,AMI患者ANC、尿KIM-1越高则其PCI后发生MACE的风险越高。这一结果提示了PCI术后并发AKI的AMI患者短期预后较差,且ANC、尿KIM-1可作为评估其短期预后的重要因素,与郑瑜等^[20]、朱龙银等^[21]研究结果相似。

综上所述,ANC、尿KIM-1与AMI患者行PCI后缺血再灌注AKI有关,同时可提示AMI患者行PCI后短期预后情况,其机制与炎症反应有关,为AKI预防与治疗提供了更多的可能。

参考文献

- 1 Kakavand H, Aghakouchakzadeh M, Coons JC, et al. Pharmacologic prevention of myocardial ischemia-reperfusion injury in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2021, 77(4):430-449.
- 2 Tseng WC, Lee PY, Tsai MT, et al. Hypoxic mesenchymal stem cells ameliorate acute kidney ischemia-reperfusion injury via enhancing renal tubular autophagy[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1):367.
- 3 熊号峰,刘景院.中性粒细胞胞外诱捕网与急性肾损伤研究进展[J].医学综述,2022,28(12):2315-2319.
- 4 张丽娟,薛晓霞,邓正定.肾损伤分子-1与胱抑素C对老年原发性肾病综合征所致急性肾损伤早期诊断价值[J].中国急救复苏与灾害医学杂志,2022,17(4):495-497,506.
- 5 Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): A multifunctional glycoprotein and biological marker (review)[J]. Sovrem Tekhnologii Med, 2021, 13(3):64-78.

- 6 中国医师协会急诊医师分会,中华医学会心血管病学分会,中华医学会检验医学分会.急性冠脉综合征急诊快速诊疗指南[S].中华急诊医学杂志,2016,25(4):397-404.
- 7 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组,中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国经皮冠状动脉介入治疗指南(2016)[S].中华心血管病杂志,2016,44(5):382-400.
- 8 急性肾损伤专家共识小组.急性肾损伤诊断与分类专家共识[J].中华肾脏病杂志,2006,22(11):661-663.
- 9 Wang WH, Hong YC, Chen HM, et al. Risk factors and outcome of acute kidney injury following acute myocardial infarction—a case series study from 2009 to 2019[J]. J Clin Med, 2022, 11(20):6083.
- 10 Simsek B, Cinar T, Inan D, et al. C-Reactive protein/albumin ratio predicts acute kidney injury in patients with moderate to severe chronic kidney disease and non-ST-segment elevation myocardial infarction[J]. Angiology, 2022, 73(2):132-138.
- 11 申国旗,王珍,仇航,等.系统免疫炎症指数及sdLDL-C对急性STEMI患者急诊PCI术后对比剂急性肾损伤的预测价值[J].中华检验医学杂志,2022,45(7):724-731.
- 12 Meng B, Li B, Zhao ZH, et al. Risk of acute kidney injury in myocardial infarction: New update[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2020, 34(6):2251-2253.
- 13 Reid S, Fine N, Bhosle VK, et al. Inhibition of BRD4 reduces neutrophil activation and adhesion to the vascular endothelium following ischemia reperfusion injury[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(24):9620.
- 14 谭莹,毛雅晶,马楠,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对STEMI再灌注损伤后微血管阻塞的预测价值[J].心血管病学进展,2023,44(1):87-91.
- 15 Saithong S, Saisorn W, Dang CP, et al. Candida administration worsens neutrophil extracellular traps in renal ischemia reperfusion injury mice: An impact of gut fungi on acute kidney injury[J]. J Innate Immun, 2022, 14(5):502-517.
- 16 Hayase N, Doi K, Hiruma T, et al. Recombinant thrombomodulin prevents acute lung injury induced by renal ischemia-reperfusion injury[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):289.
- 17 胡梦婷,王永红.微粒诱导中性粒细胞活化导致血管内皮损伤的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2020,47(4):369-372,383.
- 18 Suri RS, Lee JY, Ban MR, et al. Defective KIM-1 phagocytosis does not predispose to acute graft dysfunction after kidney transplantation in humans[J]. Kidney Int, 2022, 102(2):435-439.
- 19 胡赛峰,胡安定,钱挺照,等.KIM-1表达水平对高尿酸肾结石患者CR、UREA、GFR、Cys-C的影响[J].全科医学临床与教育,2022,20(2):116-118,126.
- 20 郑瑜,李树仁,刘肖,等.比较STEMI患者PPCI术后发生急性肾损伤不同评分的预测价值及远期预后[J].中国循证心血管医学杂志,2021,13(7):854-857.
- 21 朱龙银,王海霞,程伟,等.血浆suPAR及尿NGAL、KIM-1对成人心脏手术相关性急性肾损伤的早期诊断价值[J].解放军医学杂志,2021,46(12):1205-1212.

(收稿日期 2023-11-14)

(本文编辑 葛芳君)

(上接第294页)

为避免减重速度过快对机体造成损害,同时也增加减重者的信心,建议在减重初始时设立体重减轻约每周0.5 kg的目标,但随着机体非脂肪组织的减少,机体对能量变化的反应减弱,需要增加能量消耗或进一步限制能量摄入来继续减轻体重。

在减重过程中应注意自我监测,不仅包括对体重变化的监测,还应包含食物摄入量以及身体活动情况的监测。自我监测可以提高减重者对减重行

为的自我意识,从而有助于减重计划的维持和成功。同时,减重的过程中不只要关注体重的变化,更要关注体脂率和肌肉量的变化,做到减少肌肉的流失,维持机体的肌肉量和基础代谢率。减重者应清楚地了解减重的过程和机体正常的生理变化,循序渐进,逐步减至正常体重。

摘自国卫办食品函[2024]53号