

KIM-1 表达水平对高尿酸肾结石患者 CR、UREA、GFR、Cys-C 的影响

胡赛峰 胡安定 钱挺照 胡春

[摘要] **目的** 研究肾损伤分子-1(KIM-1)表达水平对高尿酸肾结石患者肌酐(CR)、尿素(UREA)、肾小球滤过率(GFR)和胱抑素C(Cys-C)的影响。**方法** 选取94例肾结石患者,根据尿酸水平分为高尿酸血症(HUA)组46例和正常血尿酸组(非HUA组)48例,另外选取健康成人30例作为对照组。检测三组尿液KIM-1及肾功能指标CR、UREA、GFR和Cys-C的水平,采用Pearson法分析不同血尿酸水平的肾结石患者KIM-1表达与肾功能指标之间的相关性。**结果** HUA组尿液KIM-1水平高于非HUA组和对照组(t 分别=14.34、13.82, P 均 <0.05),非HUA组和对照组KIM-1比较,差异无统计学意义($t=0.33$, $P>0.05$)。HUA组CR、UREA和Cys-C水平均高于非HUA组和对照组,GFR水平低于非HUA组和对照组(t 分别=14.90、10.48、21.69、13.25、11.36、21.34、-18.42、-13.59, P 均 <0.05),非HUA组和对照组之间CR、UREA、Cys-C、GFR比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.70、1.73、1.03、0.49, P 均 >0.05)。Pearson相关性结果显示,KIM-1水平与CR、UREA和Cys-C水平均呈正相关(r 分别=0.52、0.46、0.65, P 均 <0.05),与GFR水平呈负相关($r=-0.52$, $P<0.05$)。**结论** 高尿酸水平的肾结石患者尿液KIM-1水平明显升高。KIM-1影响肾功能指标的表达,并与高尿酸水平肾结石患者的肾功能下降程度相关。

[关键词] 尿酸; 肾损伤分子-1; 肾结石; 肌酐; 尿素; 肾小球滤过率; 胱抑素

Effect of KIM-1 expression level on CR, UREA, GFR, and Cys-C in patients with high uric acid kidney stones

HU Saifeng, HU Anding, QIAN Tingzhao, et al. Department of Urology Surgery, Zhejiang Yongkang Traditional Chinese Medicine Hospital, Yongkang 321300, China.

[Abstract] **Objective** To study the effect of kidney injury molecular-1 (KIM-1) expression level on creatinine (CR), urea (UREA), glomerular filtration rate (GFR), and cystatin C (Cys-C) in patients with high uric acid kidney stones. **Methods** A total of 94 patients with kidney stones were selected and divided into hyperuricemia (HUA) group (46 cases) and normal uric acid (non-HUA) group (48 cases) according to uric acid level, and 30 healthy adults were selected as control group. The levels of urine KIM-1 and renal indexes CR, UREA, GFR and Cys-C in the three groups were detected, and the correlation between KIM-1 expression and renal indexes in patients with renal stones with different serum uric acid levels was analyzed by Pearson correlation. **Results** The urine KIM-1 level in HUA group was higher than that in non-HUA group and control group ($t=14.34, 13.82, P<0.05$), but there was no statistical difference between non-HUA group and control group ($t=0.33, P>0.05$). The levels of CR, UREA, and Cys-C in the HUA group were higher than those in the non-HUA group and the control group, while the GFR level was lower than those in the non-HUA group and the control group ($t=14.90, 10.48, 21.69, 13.25, 11.36, 21.34, -18.42, -13.59, P<0.05$). But there was no statistical difference between the non-HUA group and the control group ($t=1.70, 1.73, 1.03, 0.49, P>0.05$). Pearson correlation results showed that KIM-1 level was positively correlated with CR, Cys-C, UREA and Cys-C levels ($r=0.52, 0.46, 0.65, P<0.05$), but negatively correlated with GFR level ($r=-0.52, P<0.05$). **Conclusion** The urine KIM-1 level is significantly increased in patients with renal stones with high uric acid level. KIM-1 affects the expression of renal function indexes, which is associated with the degree of renal function decline in patients with renal stones with high uric acid level.

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2022.002.006

作者单位:321300 浙江永康,永康市中医院泌尿外科

[Key words] uric acid; kidney injury molecular-1; renal calculus; creatinine; urea; glomerular filtration rate; cystatin C

肾结石是一种较为常见的多因素泌尿系统疾病,以尿液成分异常和脱水为主要特征^[1]。目前术后肾结石复发率高的问题尚未解决^[2]。多次复发的结石会导致肾功能丧失,因此,需要针对可改变的危险因素来预防肾结石患者的肾功能损伤^[3]。高尿酸血症(hyperuricemia, HUA)是与血液中过量代谢物有关的代谢紊乱综合征,通常与肾脏疾病以及全身炎症有关^[4]。HUA与肾结石的形成有着密切关系。已有研究表明,血尿酸水平和肾结石的发生风险呈正比^[5]。本次研究旨在探讨肾损伤分子-1(kidney injury molecular-1, KIM-1)的表达水平对不同尿酸水平的肾结石患者相关肾功能指标的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年9月至2021年8月永康市中医院收治的肾结石患者进行研究,所有患者的病史、实验室和影像学检查均符合肾结石诊断标准;患者及家属知晓研究并签署书面知情同意书。并剔除:①除肾结石外在心肝肾等器官方面患有重大疾病的患者;②患有肾移植或恶性肿瘤病史的患者;③近期1个月内服用过降尿酸、肾毒性以及免疫抑制类药物的患者。按照上述条件共筛选出232例肾结石患者,根据患者血尿酸水平分为高尿酸血症组^[6](HUA组)114例,正常血尿酸组(非HUA组)118例。同时另外选取在本院体检的健康成人60例作为对照组。三组在年龄、性别、体重指数等

一般情况比较见表1。三组比较,差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表1 三组临床基本资料比较

组别	<i>n</i>	性别 (男/女)	年龄/岁	体重指数/kg/m ²
HUA组	114	74/40	45.83 ± 6.55	23.35 ± 3.03
非HUA组	118	64/54	48.85 ± 8.21	23.07 ± 3.47
对照组	60	35/25	46.63 ± 7.64	22.85 ± 3.24

1.2 方法 患者入院后隔夜禁食至少8 h后于清晨静脉采血5 ml,静置,自然凝固30 min后在离心机上以3 000 r/min离心15 min,置于-70 ℃冰箱内保存待测。采用全自动生化分析仪检测肾功能指标水平,指标包括肌酐(creatinine, CR)、尿素(urea, UREA)、肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)和胱抑素C(cystatin C, Cys-C)。同时,取患者晨起中段尿液标本10 ml,离心机以3 500 r/min离心10 min,分离留取上清液,置于-70 ℃冰箱内保存待测。采用酶联免疫吸附测定法检测尿液中的KIM-1水平。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计学软件进行数据分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。计量资料比较采用方差分析,两两比较采用LSD- t 检验;计数资料比较采用 χ^2 检验。采用Pearson进行相关性分析。设 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组间尿液KIM-1及肾功能指标水平比较见表2

表2 各组间尿液KIM-1、CR、UREA、GFR和Cys-C水平比较

组别	KIM-1/ng/L	CR/ μ mol/L	UREA/mmol/L	GFR/ml/min	Cys-C/mg/L
HUA组	78.11 ± 19.73*#	83.83 ± 14.37*#	8.35 ± 2.43*#	76.32 ± 12.58*#	2.94 ± 0.96*#
非HUA组	49.17 ± 8.81	57.90 ± 12.07	5.48 ± 1.64	103.42 ± 9.57	0.94 ± 0.21
对照组	48.72 ± 8.16	54.58 ± 12.75	5.08 ± 1.36	98.85 ± 10.04	0.92 ± 0.22*

注:*:与对照组比较, $P < 0.05$;#:与非HUA组比较, $P < 0.05$ 。

由表2可见,三组患者的尿液KIM-1水平和CR、UREA、GFR和Cys-C水平比较,差异均有统计学意义(F 分别=149.13、148.29、83.59、205.52、358.28, P 均 <0.05)。HUA组尿液KIM-1水平高于非HUA组和对照组(t 分别=14.34、13.82, P 均 <0.05),非HUA组和对照组比较,差异无统计学意义($t=0.33$, $P > 0.05$)。HUA组CR、UREA和Cys-C水平均高于非HUA组和对照组(t 分别=14.90、10.48、21.69、13.25、11.36、21.34, P 均 <0.05),而GFR水平低于非HUA组和对照组($t=-18.42$ 、 -13.59 , $P <$

0.05),非HUA组和对照组之间比较,差异均无统计学意义(t 分别=1.70、1.73、1.03、0.49, P 均 >0.05)。

2.2 HUA组KIM-1与CR、UREA、GFR及Cys-C水平相关性 KIM-1水平与CR、UREA和Cys-C水平均呈正相关(r 分别=0.52、0.46、0.65, P 均 <0.05),与GFR水平呈负相关($r=-0.52$, $P < 0.05$)。

3 讨论

肾结石的发生发展是多因素共同作用下的结果,代谢异常是在肾结石发病中起主导作用的其中一种机制。尿酸代谢的失衡是导致血清尿酸水平

高于正常水平从而引起 HUA 的直接原因。越来越多的流行病学证据表明血尿酸水平和肾结石密切相关,同时高尿酸水平也被认为是肾损伤的危险因素。尿酸除了可以影响肾小球功能外,对肾小管功能也有可能造成损害^[7]。已知肾尿酸的产生和重吸收主要发生在肾小管处,这表明尿酸可以直接影响肾脏的这一部分功能。肾小管上皮细胞是肾损伤发生和发展的重要靶点,因此,肾小管损伤的生物标志物可以明显提高肾损伤的早期检测率^[8]。KIM-1 作为近年来值得研究的肾小管损伤生物标志物,与其他肾功能指标之间是否存在关联也值得研究。

CR、UREA 和 GFR 可以通过可重复的静脉血检测进行监测,具有方便廉价的优势,是评估肾功能的传统指标^[9]。但这些指标易受肌肉新陈代谢和饮食的影响,而且由于肾脏的代偿功能,起始肾损伤和肾功能丧失之间存在滞后时间,在肾损伤 24 ~ 36 h 后指标水平才会明显增加,很大程度上延误仅限于早期阶段的有效治疗。Cys-C 是一种由所有有核细胞合成的半胱氨酸蛋白酶抑制剂,通常由肾小球自由过滤并在肾小管完全代谢^[10]。CR 出现异常前,Cys-C 在血液中的浓度已经迅速升高,对早期急性肾损伤有较好的诊断敏感性和特异性,也是一个独立的不良预后和死亡率预测因子^[11]。目前,有大量研究证明尿酸与肾结石和肾损伤有密切联系,HUA 患者往往存在尿液酸化和尿液浓缩,在患有肾结石的基础上,尿液中更高水平的尿酸和致石代谢产物增加了肾结石的严重程度^[12]。此外,HUA 通过诱发炎症、氧化应激、血流动力学的一系列异常变化引起肾小管微结构改变,肾脏的结构改变有助于草酸钙晶体的黏附和肾结石的发展。肾脏是泌尿生殖系统中最常受伤的器官,肾结石和 HUA 两种病症相互作用明显增加了肾脏损伤的概率。本次研究结果显示,与非 HUA 组和对照组比较,HUA 组患者的 CR、UREA 和 Cys-C 水平明显上升,GFR 明显下降(P 均 < 0.05),而非 HUA 组和对照组之间比较,差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),表明肾结石患者的尿酸水平会影响肾脏功能,提示高尿酸水平的肾结石患者更易发生肾损伤。

KIM-1 是在近端肾小管细胞中表达的 I 型跨膜糖蛋白,正常肾组织几乎检测不到 KIM-1,当机体处于缺血、缺氧或存在肾毒性损伤的状态时,其在近

端肾小管细胞管腔膜上的表达大量增加,并释放进入尿液^[13]。KIM-1 在肾损伤的过程中,通常作为磷脂酰丝氨酸的受体,通过增加凋亡和坏死小体的摄取起到修复作用,同时促进巨噬细胞向受损的肾小管细胞迁移从而参与肾小管细胞的再生和增殖,因此,尿液中 KIM-1 水平被认为是肾脏损伤程度的标志物^[14]。与其他传统肾损伤标志物比较,KIM-1 在肾小管损伤后不久即在尿液中大量增加,并且不会受药物、尿路感染和慢性肾脏疾病的明显影响,是早期近曲小管损伤的特异性和敏感性生物标志物。在本次研究结果显示,HUA 组尿液 KIM-1 水平高于非 HUA 组和对照组(P 均 < 0.05),非 HUA 组和对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),表明高尿酸水平肾结石患者尿液 KIM-1 存在高表达,表明患者已经存在肾小管损伤,与覃天资等^[5]的研究结果相符。本次研究进一步与肾功能指标进行分析,结果显示 KIM-1 水平与 CR、UREA 和 Cys-C 水平均呈正相关,与 GFR 水平呈负相关(P 均 < 0.05)。提示 KIM-1 与 CR、UREA 等肾功能指标关系密切,可以推测 KIM-1 水平与高尿酸水平肾结石患者的肾功能下降程度相关。

综上所述,高尿酸水平的肾结石患者尿液 KIM-1 水平明显升高。KIM-1 影响肾功能指标的表达,并与高尿酸水平肾结石患者的肾功能下降程度相关。在临床上应关注肾结石患者的尿酸水平并联合 KIM-1 的检测,通过采取相关治疗措施进行及时干预以降低尿酸和 KIM-1 水平,从而降低肾结石患者发生肾损伤的风险。但是本次研究未对以上指标作用机制进行探讨,还需后续分子机制研究以及临床研究进行进一步分析。

参考文献

- 1 Yang YJ, Deng YM, Wang YX. Major geogenic factors controlling geographical clustering of urolithiasis in China[J]. Sci Total Environ, 2016, 571(15): 1164-1171.
- 2 王斌,陶佳意,汪兴旺,等. 肾结石患者术后泌尿系感染与结石复发的相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(13): 3026-3027.
- 3 段中阳,李昕. 肾结石形成解剖学因素研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2018, 6(1): 3.
- 4 胡艳,陶敏,潘星,等. 慢性肾脏病人中高尿酸血症的患病率及危险因素研究[J]. 中华全科医学, 2020, 18(12): 1989-1993.

(下转第 126 页)

较心电图提示无缺血改变组和药物治疗组有显著差异(P 均 <0.05)。表明心电图动态缺血改变冠心病心力衰竭患者PCI血运重建治疗效果显著,中长期预后较好,患者可获得更多的生存效益。但LVEF及LVEDD恢复相对滞后可能是因为抑制心肌及冬眠心肌在血运重建治疗后所需的恢复时间相对较长^[10]。

综上所述,与药物保守治疗比较,为冠心病心力衰竭患者选择行PCI治疗,可改善心肌供血,挽救顿抑心肌,尤其在心电图提示缺血性改变患者中治疗效果更显著,值得临床推广应用。但由于本次研究是单中心研究,数据样本量小,在统计分析过程中可能会出现偏倚,存在一定的局限性,有待进一步扩大样本量和更长时间的随访观察。

参考文献

- 中华医学会心血管病分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国心力衰竭诊断和治疗指南2018[S].中华心血管病杂志,2018,46(10):769-789.
- 祝秋艳.冠心病合并心衰介入治疗后BNP水平及其对心功能的影响分析[J].中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(11):76-80.
- 邱世锋,冯骞,李丹霞,等.评估存活心肌指导血运重建的临床证据与争议[J].中国循环杂志,2020,35(1):93-97.
- 王昆,石宇杰,张健.心力衰竭型冠心病患者经皮冠状动脉介入治疗效果预测因素分析[J].中国循证心血管医学杂志,2017,7(3):374-377.
- 张春福,梁渝.急性心肌梗死急诊PCI血运重建安全性、有效性临床观察分析[J].新疆医学,2017,47(2):192-194.
- 王中鲁.慢性心衰合并CAD患者PCI治疗及2年随访结果[D].辽宁:大连医科大学,2017.
- Bax JJ, Delgado V. Chronic total occlusion without collateral blood flow does not exclude myocardial viability and subsequent recovery after revascularization[J]. J Nucl Cardiol, 2019, 26(5): 1731-1733.
- 黄明剑,温志浩,潘朝铤,等.经皮冠状动脉介入对老年缺血性心肌病患者心功能的影响[J].微创医学,2016,11(2):154-156.
- 蒲宏伟,陈漠水,吴忠,等.慢性心力衰竭患者血浆脑钠肽水平变化及其对预后的影响研究[J].实用心脑血管病杂志,2015,23(8):15-17.
- Hendel RC, Corbett SJ, CuUom SJ, et al. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: A joint position statement from the American society of nuclear cardiology and the society of nuclear medicine[J]. J Nucl Cardiology, 2002, 9(1): 135-143.

(收稿日期 2021-09-28)

(本文编辑 高金莲)

(上接第118页)

- 覃天资,黄群,吴军,等.肾结石患者血尿酸水平与尿液肾损伤分子-1,NGAL, β_2 -MG水平的关系[J].山东医药,2019,59(21):61-64.
- 丁小强,冯哲,倪兆慧,等.中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017版)[S].中华医学杂志,2017,97(25):1927-1936.
- 李涛,王瑞英,郭红霞.高血压前期合并超重病人尿酸水平与早期肾脏损害的关系探讨[J].中西医结合心脑血管病杂志,2020,18(13):2140-2142.
- 白小梅,乔晞.肾小管损伤在急性肾损伤向慢性肾病转变中的作用[J].医学研究生学报,2020,33(3):317-321.
- Norris KC, Smoyer KE, Rolland C, et al. Albuminuria, serum creatinine, and estimated glomerular filtration rate as predictors of cardio-renal outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and kidney disease: A systematic literature review[J]. BMC Nephrology, 2018, 19(1): 36.
- 方芳,汪宏,耿克明,等.血清Cys C、RBP和尿mALB检测对肾小球滤过功能及肾功能损伤诊断分析[J].现代生物医学进展,2020,20(15):2983-2986.
- 肖琛.血清Cys C、NT-proBNP、CRP、NGAL、RBP和ET-1水平对妊娠高血压急性肾损伤的预测价值[J].山东医药,2020,60(22):79-81.
- 刘兴念,徐畅,张超,等.泌尿系结石形成危险因素的病例-对照研究[J].中国循证医学杂志,2017,17(10):1131-1134.
- Galal HM, El-Rady NM. Aqueous garlic extract suppresses experimental gentamicin induced renal pathophysiology mediated by oxidative stress, inflammation and KIM-1[J]. Pathophysiology, 2019, 26(3-4): 271-279.
- Wajda J, Dumnicka P, Kolber W, et al. The marker of tubular injury, kidney injury molecule-1 (KIM-1), in acute kidney injury complicating acute pancreatitis: A preliminary study[J]. J Clin Med, 2020, 9(5): 1463.

(收稿日期 2021-09-02)

(本文编辑 高金莲)