

高血压早期肾损伤患者血清尿调节素变化及临床意义*

艾文婷¹ 符莹莹¹ 姜保周²

[摘要] 目的:探讨血清尿调节素(UMOD)检测在原发性高血压病患者早期肾损伤中的诊断价值。方法:选择2017-01—2018-01期间在我科治疗的236例原发性患者纳入研究,按照肾小球滤过率(GFR)将患者分为3组,中度及以上肾功能损伤组[A组,GFR<60 ml/(min·1.73 m²)],轻度肾功能损伤组[B组,60 ml/(min·1.73 m²)≤GFR<90 ml/(min·1.73 m²)]和肾功能正常组[C组,GFR≥90 ml/(min·1.73 m²)]。另选择100例同期于我院行健康体检志愿者作为对照组(D组)。采用酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测各组标本UMOD水平。结果:A组血清UMOD水平显著低于B组及C组,B组血清UMOD水平明显低于C组(均P<0.05)。血清UMOD与GFR呈正相关关系(r=0.387,P<0.01),与尿素氮、尿酸、肌酐、胱抑素C和尿微量白蛋白均呈负相关关系(r=-0.206,-0.175,-0.318,-0.352,-0.284,均P<0.05)。根据受试者工作特征(ROC)曲线,血清UMOD诊断原发性高血压患者早期肾损伤的最佳临界点为127.3 mg/ml,对应敏感性、特异性分别为72.5%和83.8%,ROC曲线下面积为0.816。结论:血清UMOD可能成为原发性高血压患者早期肾损伤新的诊断指标之一。

[关键词] 尿调节素;原发性高血压;肾功能损伤;ROC曲线分析

doi:10.13201/j.issn.1009-5918.2018.09.006

[中图分类号] R544.1 **[文献标识码]** A

The changes of serum uromodulin of early renal damage in patients with essential hypertension and its clinical significance

AI Wenting¹ FU Yingying¹ JIANG Baozhou²

(¹Department of Cardiology, Shaanxi People's Hospital, Shaanxi, Xi'an, 710068, China; ²Department of Emergency Internal, Shaanxi People's Hospital)

Corresponding author: JIANG Baozhou, E-mail: jbxjedu@126.com

Abstract Objective: To observe the diagnostic value of serum Uromodulin(UMOD) on early renal damage in patients with essential hypertension. **Method:** Two hundred and thirty-six essential hypertension patients in our hospital from January 2017 to January 2018 were selected into this study. According the glomerular filtration rate, they were divided into 3 groups, group of moderate and above renal damage[A group, GFR<60 ml/(min·1.73 m²)], group of mild renal damage[B group, 60 ml/(min·1.73 m²)≤GFR<90 ml/(min·1.73 m²)] and group of normal kidney function[C group, GFR≥90 ml/(min·1.73 m²)]. Meanwhile, 100 healthy volunteers were also selected into this study as control(D group). ELISA was used to detect serum levels of UMOD. **Result:** The serum UMOD level in the A group was lower than those of in B group and C group(both P<0.05). The serum UMOD level in the B group was also lower than that of C group(P<0.05). The serum UMOD level was significantly positively related to GFR(r=0.387, P<0.01). Meanwhile, serum UMOD level was significantly inversely associated with Urea nitrogen, uric acid, creatinine, cystatin C and urinary microalbumin(r=-0.206, -0.175, -0.318, -0.352, -0.284, all P<0.05). Based on the ROC curve, the boundary value of serum UMOD was 127.3 mg/ml for diagnosing early renal damage in patients with essential hypertension. The sensitivity and specificity of serum UMOD in diagnosis of early renal damage were 72.5% and 83.8%, respectively. The area under the ROC curve was 0.816 of serum UMOD in diagnosis of early renal damage in patients with essential hypertension. **Conclusion:** The serum UMOD may be applied to burst diagnosis of early renal damage in patients with essential hypertension.

Key words uromodulin; essential hypertension; renal damage; ROC curve

我国是一个高血压大国,有流行病学研究结果显示原发性高血压患者超过1亿人,其中约有40%

以上高血压患者在中晚期合并高血压肾病,10%~15%将进展为慢性肾衰竭^[1-2]。早期识别预测高血压患者肾功能损伤情况,及时加以干预可有效减少肾功能损伤。尿调节素(uromodulin,UMOD)又称Tamm-Horsfall蛋白,广泛存在于尿液中,既往研

* 基金项目:陕西省重点研发计划(No:2017SF-039)

¹ 陕西省人民医院心内科(西安,710068)

² 陕西省人民医院急诊内科

通信作者:姜保周, E-mail: jbxjedu@126.com

究中因具有抗菌作用为人所熟知^[3]。近年来不断有研究证据显示 UMOD 参与肾脏疾病、动脉粥样硬化等机体病理生理过程^[4-6]。然而,目前鲜有研究探讨高血压患者早期肾损伤时血清中 UMOD 表达水平的变化。本研究旨在对比不同 GFR 水平原发性高血压患者血清 UMOD 及各主要肾功能指标的差异,探讨血清 UMOD 在高血压早期肾损伤中的诊断价值,为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2017-01—2018-01 期间在我科住院治疗的原发性高血压患者纳入研究。入组标准:①年龄 45~80 岁;②首次诊断高血压,且未应用任何药物治疗,高血压诊断符合 2010 年中国高血压防治指南^[7];③临床资料完整,了解并同意加入本研究。排除标准:①有明确原因的继发性高血压;②合并多囊肾、马蹄肾、肾萎缩等肾脏疾病;③合并糖尿病;④合并严重感染、自身免疫性疾病、血液系统疾病、肝脏等重要脏器功能障碍或恶性肿瘤病史;⑤妊娠期女性。本研究共纳入原发性高血压患者 236 例,其中男 155 例,女 81 例;平均年龄(57.7±8.2)岁。按照 GFR 结果将入选的高血压患者分为中度及以上肾功能损伤组[A 组,GFR<60 ml/(min·1.73 m²)],轻度肾功能损伤组[B 组,60 ml/(min·1.73 m²)≤GFR<90 ml/(min·1.73 m²)]和肾功能正常组[C 组,GFR≥90 ml/(min·1.73 m²)]。另外选择同期在我院体检的同年龄段健康志愿者 100 例作为对照组(D 组),其中男 60 例,女 40 例,平均年龄(57.0±8.4)岁。

本研究通过我院伦理委员会审核批准,所有入组人员或家属充分了解研究内容,并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 一般临床资料采集 包括入组成员年龄、性别、体重指数、基线血压,以及空腹血糖、血脂、尿素氮、尿酸、肌酐、胱抑素 C 等生化指标;留取 24 h 尿液,采用快速免疫比浊法检测尿微量白蛋白水平。

1.2.2 GFR 检测 采用^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像法测定 GFR,通过测定肾脏摄取示踪剂的放射性计数,或不同时相血液中示踪剂的放射性活度,应用相应的数学公式计算出 GFR。

1.2.3 血清 UMOD 检测 所有入组成员采集清晨空腹时外周静脉血,所有血标本抽取后置于无抗凝的真空管中混匀,3 000 r/min 离心 5 min 留取上清液置于-20℃冰箱保存备用。取备用上清液采用 ELISA 法测定血清 UMOD 浓度,ELISA 试剂盒购自美国 Euroimmun 公司,严格按照说明进

行操作。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 统计软件分析处理,计量资料结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间均数比较采用方差分析,组间两两比较用 SNK-q 检验。计数资料结果以构成百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。绘制血清 UMOD 诊断原发性高血压患者合并早期肾损伤的 ROC 曲线,计算曲线下面积(area under curve,AUC),确定诊断 cut-off 值及对应的敏感度和特异度。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特征比较

4 组在年龄、性别、体重指数、空腹血糖、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterin,LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterin,HDL-C)、尿素氮、尿酸等方面比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);在收缩压、舒张压、肌酐、胱抑素 C、尿微量白蛋白及 UMOD 等方面比较差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。B、C、D 组血清肌酐及 24 h 尿微量白蛋白水平均显著低于 A 组(均 $P < 0.05$),但 3 组间比较差异无统计学意义(均 $P > 0.05$);B、C、D 组血清胱抑素 C 水平均显著低于 A 组(均 $P < 0.05$),且 C 组和 D 组均低于 B 组(均 $P < 0.05$);B、C、D 组血清 UMOD 水平均显著高于 A 组(均 $P < 0.05$),且 C 组和 D 组均高于 B 组(均 $P < 0.05$)。见表 1。

2.2 血清 UMOD 与主要肾功能指标的相关性分析

血清 UMOD 与 GFR 呈正相关关系($r = 0.387, P < 0.01$),与尿素氮、尿酸、肌酐、胱抑素 C 和尿微量白蛋白均呈负相关关系($r = -0.206, -0.175, -0.318, -0.352, -0.284$,均 $P < 0.05$)。

2.3 血清 UMOD 水平对原发性高血压患者早期肾损伤的诊断价值

以 B 组为肾功能早期损伤组,以 C 组为对照,绘制 6 项指标诊断原发性高血压早期肾损伤的 ROC 曲线(图 1),UMOD、尿素氮、尿酸、肌酐、胱抑素 C 和尿微量白蛋白的 AUC 分别是 0.816 (0.771~0.900)、0.602 (0.588~0.776)、0.611 (0.593~0.794)、0.625 (0.607~0.831)、0.743 (0.646~0.880)和 0.649 (0.615~0.786)。采用 Z 检验比较 UMOD 与其他指标 AUC 大小,结果显示差异均有统计学意义($P < 0.01$)。按照约登指数最大原则,取血清 UMOD 诊断原发性高血压早期肾损伤的 cut-off 值分别为 127.3 mg/ml,对应敏感性、特异性分别为 72.5%和 83.8%。

表 1 各组一般临床特征比较

指标	A 组 (n=38)	B 组 (n=38)	C 组 (n=38)	D 组 (n=38)	F/ χ^2	P
年龄/岁	58.2±8.7	57.6±8.0	57.7±8.1	57.0±8.4	0.246	0.868
男/例(%)	25(65.8)	68(61.8)	62(70.5)	60(60.0)	2.565	0.464
体重指数	23.7±4.2	23.3±3.7	23.2±3.8	23.6±4.0	0.279	0.845
收缩压/mmHg	164.3±19.8	157.1±17.2 ¹⁾	151.6±17.7 ¹⁾²⁾	132.4±18.2 ¹⁾²⁾³⁾	45.871	0.000
舒张压/mmHg	97.6±19.2	91.3±17.6	88.4±17.4 ¹⁾	84.3±16.5 ¹⁾²⁾	6.194	0.000
空腹血糖/(mmol·L ⁻¹)	5.1±1.1	4.9±0.7	4.8±0.8	4.8±0.7	1.752	0.157
三酰甘油/(mmol·L ⁻¹)	1.8±1.4	1.9±1.1	2.0±1.2	1.8±1.3	0.471	0.702
总胆固醇/(mmol·L ⁻¹)	4.5±1.1	4.4±0.9	4.6±0.8	4.4±0.9	1.050	0.369
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.7±1.1	2.8±0.9	2.8±0.8	2.5±0.8	2.153	0.093
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	1.2±0.4	1.1±0.3	1.1±0.3	1.1±0.3	1.280	0.281
尿素氮/(mmol·L ⁻¹)	5.9±2.3	5.5±2.1	5.3±2.4	5.2±2.0	1.122	0.343
尿酸/(μ mol·L ⁻¹)	334.8±95.7	325.5±88.6	326.9±91.5	319.4±89.6	0.297	0.831
肌酐/(μ mol·L ⁻¹)	87.3±38.2	67.2±18.8 ¹⁾	66.3±14.2 ¹⁾	61.6±13.7 ¹⁾	15.948	0.000
胱抑素 C/(mg·L ⁻¹)	1.3±0.4	0.9±0.2 ¹⁾	0.8±0.2 ¹⁾²⁾	0.7±0.2 ¹⁾²⁾	56.862	0.000
尿微量白蛋白/(mg·24 h ⁻¹)	30.9±12.3	24.8±9.7 ¹⁾	23.9±10.6 ¹⁾	22.3±10.2 ¹⁾	6.433	0.000
UMOD/(mg·ml ⁻¹)	61.4±22.8	87.3±27.2 ¹⁾	141.5±31.0 ¹⁾²⁾	146.3±48.3 ¹⁾²⁾	84.310	0.000

与 A 组比较,¹⁾P<0.05;与 B 组比较,²⁾P<0.05;与 C 组比较,³⁾P<0.05。

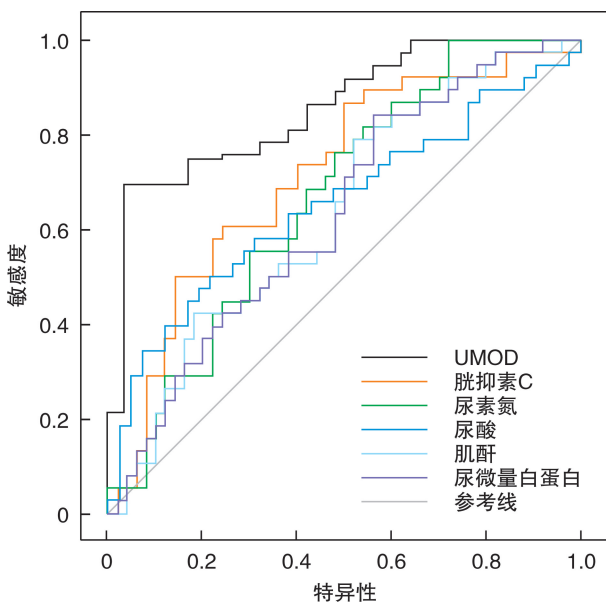


图 1 不同指标诊断原发性高血压患者早期肾损伤的 ROC 曲线

3 讨论

有研究结果显示高血压肾病是排在肾小球肾炎、糖尿病肾病之后发病率第三的肾脏疾病,占老年慢性肾功能不全发病原因的第一位,且在高血压肾病早期缺乏特异性临床症状,发现时病程多已发展至晚期,肾功能损伤不可逆转。因此,早期识别诊断肾功能损伤,及时加以干预治疗,对控制高血压肾病具有重要意义。肾脏具有极强的代偿功能,目前常用评价肾功能的指标,包括血尿素氮、肌酐、胱抑素 C、尿微量球蛋白等,通常是在肾功能损伤

50%以上时才能表现异常,且这些指标多易受食物、感染等因素影响^[8-9],所以亟需寻找一种简易、实用、可显示早期肾损伤的指标。

UMOD 是一种由肾小管髓祥升支与远曲小管合成的蛋白质,有 640 个氨基酸组成,总分子量为 95 kDa。长期以来,人们仅发现 UMOD 可能与肾结石及尿路感染发生相关^[3];随着分子生物学发展,有研究发现一类与 UMOD 相关的染色体显性遗传病,包括家族性幼年高尿酸血症肾病,肾髓质囊性病 2 型及肾小球囊肿病,统称为尿调节素贮积病^[10]。此外,还有一项纳入 41343 例参与者的全基因组相关性研究结果显示 UMOD 基因存在单核苷酸多态位点与慢性肾脏疾病和 GFR 存在重要关联性^[11],提示 UMOD 可能存在更多的生理学功能有待进一步发现。近年来,不断有研究证据显示尿调节素血清水平可用于评价肾脏功能,且对早期慢性肾功能不全的预测价值高于常用指标^[12-13]。本研究结果与既往多数研究相似,合并肾功能损伤的原发性高血压患者血清 UMOD 水平显著低于肾功能正常的高血压患者,且中度及以上肾功能损伤患者血清 UMOD 水平明显低于轻度肾功能损伤患者。另外,本研究还就血清 UMOD 水平与其他常用肾功能指标的相关性进行分析,结果显示血清 UMOD 与血尿素氮、肌酐、胱抑素 C、尿微量球蛋白均呈负相关关系。

本研究采用 ROC 曲线分析比较 UMOD、血尿素氮、尿酸、肌酐、胱抑素 C 和尿微量白蛋白等指标对原发性高血压患者合并早期肾功能损伤的诊断价值。结果显示血清 UMOD 诊断早期肾功能损伤

的 AUC 为 0.816, 与其他 5 种指标比较, UMOD 的 AUC 面积显著大于其他 5 种指标, 表明血清 UMOD 相对于其他指标对原发性高血压患者早期肾功能损伤的诊断价值更高。按照约登指数最大原则处理, cut-off 值为 127.3 mg/ml, 对应的敏感度和特异度分别为 72.5% 和 83.8%, 表明应用血清 UMOD 诊断原发性高血压患者早期肾损伤特异性较高, 而敏感性稍差, 提示在对高血压患者进行早期肾损伤筛查时仍需结合患者临床表现, 参考其他相关指标变化。

综上所述, 本研究发现原发性高血压患者合并肾功能损伤时血清 UMOD 水平显著降低, 有可能成为原发性高血压患者合并肾功能损伤早期诊断的新指标。当然, 本研究也存在诸多不足之处: 首先, 本研究为单中心小样本研究, 所得到的结果可能与真实世界存在偏差; 其次, 由于 UMOD 相关研究较少, UMOD 参与慢性肾脏疾病的具体机制, 及其与 GFR 之间的内在联系尚不明确, 有待后续研究进一步揭示。

参考文献

- [1] 陈李萨, 李萍萍, 刘健. 原发性高血压合并慢性肾脏病的危险因素分析[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2013, 22(3): 213-218.
- [2] Cui J, Wan J, You D, et al. Interstitial complement C3 activation and macrophage infiltration in patients with hypertensive nephropathy[J]. Clin Nephrol, 2017, 88(12): 328-337.
- [3] Dominik S, Matthias B, Victor H, et al. Plasma Uromodulin Correlates With Kidney Function and Identifies Early Stages in Chronic Kidney Disease Patients: [J]. Medicine, 2016, 95(10): e3011.
- [4] Devuyt O, Olinger E, Rampoldi L. Uromodulin: from physiology to rare and complex kidney disorders[J]. Nat Rev Nephrol, 2017, 13(9): 525-544.
- [5] Satanovskij R, Bader A, Block M, et al. A new missense mutation in UMOD gene leads to severely reduced serum uromodulin concentrations-A tool for the diagnosis of uromodulin-associated kidney disease. [J]. Clin Biochem, 2017, 50(3): 155-158.
- [6] Leiherer A, Muendlein A, Saely C H, et al. Serum uromodulin is associated with impaired glucose metabolism[J]. Medicine, 2017, 96(5): e5798.
- [7] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南 2010[J]. 中华心血管病杂志, 2011, 39(7): 701-708.
- [8] 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, 2017, 36(1): 110-118.
- [9] 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.
- [10] 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.
- [11] Köttgen A, Glazer N L, Dehghan A, et al. Multiple loci associated with indices of renal function and chronic kidney disease. [J]. Nat Genet, 2009, 41(6): 712-717.
- [12] 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.
- [13] Kuśnierczabala B, Galabądzka 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): E988.

(收稿日期: 2018-07-03)