

肾损伤分子-1 对肝硬化继发肾功能损害早期预测的价值

罗俊华, 吴 娜(广州军区武汉总医院干部病房一科, 武汉 430070)

【摘要】 目的 探讨肾损伤分子-1(KIM-1)在肝硬化继发肾功能损害早期预测的价值。**方法** 选取肝硬化患者 104 例, 其中合并肝肾综合征(HRS)32 例。所有患者按肝功能 Child-Pugh 积分分级, A 级 22 例, B 级 32 例, C 级 50 例。另选取健康体检者 20 例作为对照组。测定外周血 KIM-1 水平, 进行 KIM-1 诊断 HRS 的 ROC 曲线分析, 并将 KIM-1 与估算肾小球滤过率(eGFR)、胱抑素-C(Cys-C)、血肌酐(Scr)进行相关性分析。**结果** 肝硬化患者随着 Child-Pugh 分级的上升, eGFR 逐渐下降, 血 KIM-1 的水平逐渐升高($P<0.05$)。肝硬化并 HRS 患者血 KIM-1 水平明显高于单纯肝硬化患者($P<0.01$)。KIM-1 诊断 HRS 的 ROC 曲线下面积为 0.850 ($P<0.01$)。KIM-1 与 Cys-C、Scr 呈正相关(r 分别为 0.178、0.129, $P<0.01$), 与 eGFR 呈负相关($r=-0.396$, $P<0.01$)。**结论** 血 KIM-1 有助于肝硬化继发肾功能损害的早期监测, 对预防 HRS 的发生、发展具有重要的临床价值。

【关键词】 肝硬化; 肾功能不全; 肾损伤分子-1

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2015.02.020 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2015)02-0188-03

Value of serum kidney injury molecule-1 level in early predicting renal dysfunction secondary to liver cirrhosis LUO

Jun-hua, WU Na (First Department of Cadres Wards, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Region, Wuhan, Hubei 430070, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical value of serum kidney injury molecule-1(KIM-1) lever in the early prediction of renal dysfunction secondary to liver cirrhosis. **Methods** 104 patients with liver cirrhosis, including 32 cases of complicating hepatorenal syndrome(HRS), were selected and divided into the grade A (22 cases), grade B (32 cases) and grade C (50 cases) based on the Child-Pugh cirrhosis classification. 20 individuals of healthy physical examination were selected as the control group. Serum KIM-1 level was measured by the enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Area under the receiver operating characteristic curve (AUROC) was constructed to analyze the accuracy rate of serum KIM-1 level for the diagnosis of HRS. At the same time, the correlation analysis between KIM-1 with eGFR, Cys-C and Scr was performed. **Results** Along with the elevation of levels of liver cirrhosis classification, eGFR was gradually decreased and serum KIM-1 level was increased gradually ($P<0.05$). The serum KIM-1 level of the patients with cirrhosis complicating HRS was significantly higher than that of the patients with simple cirrhosis ($P<0.01$). The AUROC of serum KIM-1 for diagnosis of HRS secondary to liver cirrhosis was 0.850 ($P<0.01$). The correlation analysis showed that the positive correlation between KIM-1 with Cys-C and Scr respectively ($r=0.178, 0.129, P<0.01$) and the negative correlation between KIM-1 with eGFR ($r=-0.396, P<0.01$) were found. **Conclusion** Serum KIM-1 conduces to early monitoring the renal dysfunction secondary to liver cirrhosis and has the important clinical value for preventing the occurrence and development of HRS.

【Key words】 liver cirrhosis; renal dysfunction; kidney injury molecule-1

肝硬化患者随着疾病进展, 常不同程度地出现肾功能异常, 若不能早期、准确地诊断与干预, 最终必导致肝肾综合征(HRS)。因此准确掌握肝硬化患者的肾功能状态具有重要的临床意义。肾损伤分子-1(KIM-1)是早期肾损伤的敏感、特异的生物标志物之一^[1]。本研究检测肝硬化患者血 KIM-1 的水平, 探讨血 KIM-1 在肝硬化继发肾功能损害时的早期诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集本院 2012 年 2 月至 2013 年 10 月在感染内科及干部病房就诊的肝硬化患者 104 例, 诊断符合 2000 年 9 月第十一次全国病毒性肝炎会议所定标准^[2]。所有入选者均经临床实验室及影像学或活检等证实无肾脏疾病, 所有患者未使用肾毒性药物。其中男 76 例, 女 28 例, 年龄 32~86 岁, 平均(54.8±15.2)岁。单纯肝硬化者(非 HRS 组)72 例, 肝硬化并 HRS 者(HRS 组)32 例。按肝功能 Child-Pugh 分

级, A 级 22 例, B 级 32 例, C 级 50 例。另随机选取同期体检健康者 20 例作为健康对照组, 其中男 14 例, 女 6 例, 平均(51.6±14.7)岁。本研究符合广州军区武汉总医院伦理委员会所制订的伦理学标准并获得批准, 受试者均签署知情同意书。

1.2 检测指标 所有受试者取清晨空腹肘静脉血, 由本院生化室 HITACHI7080 全自动生化分析仪测定血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN), 根据年龄、性别和 Scr 按照改良的 MDRD 公式估算肾小球滤过率(eGFR)^[3]。同时采用酶联免疫吸附法检测血 KIM-1、Cys-C 水平(试剂盒均购自武汉博士德生物工程公司, 按试剂盒说明操作)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立标本 t 检验, 多组间均数比较采用方差分析及 Welch 检验。运用受试者工作特征曲线(ROC)计算曲线下面积(AUC)及其 95% 可信区间, 计算敏

敏感性和特异性。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 不同 Child 分级的肝硬化患者 Scr、BUN、eGRF 及 KIM-1、Cys-C 的比较 与健康对照组比较,肝硬化 Child-Pugh B、C 级患者 eGRF 明显下降,血 KIM-1、Cys-C 显著升高,差异均有统计学意义($P<0.01, P<0.05$)。Child-Pugh B 级患者 eGRF 明显低于 A 级,而血 KIM-1、Cys-C 较 A 级明显升高,差异均

有统计学意义($P<0.05$);Child-Pugh C 级患者 eGRF 较 B 级又进一步下降,差异均有统计学意义($P<0.05$),而血 KIM-1、Cys-C 较 B 级又进一步升高,差异均有统计学意义($P<0.05$)。肝硬化 Child-Pugh A、B 级患者 Scr 水平与健康对照组比较差异无统计学意义,Child-Pugh C 级患者 Scr 水平明显高于健康对照组,差异均有统计学意义($P<0.01$)。见表 1。

表 1 不同 Child-Pugh 分级的肝硬化患者 Scr、BUN、eGRF 及 KIM-1、Cys-C 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)	eGRF ($\text{mL}/(\text{min}\cdot 1.73\text{ m}^2)$)	KIM-1 (pg/mL)	Cys-C (mg/L)
健康对照组	20	70.55±16.02	5.48±1.42	104.25±11.02	42.53±11.21	0.74±0.31
Child-Pugh A 级	22	73.08±24.13	5.62±1.58	98.68±9.04	46.14±10.56	0.91±0.20
Child-Pugh B 级	32	95.88±34.25	6.15±2.51	76.84±8.15 ^{bd}	54.42±12.08 ^{bd}	1.68±0.36 ^{bd}
Child-Pugh C 级	50	132.86±47.52 ^{ace}	7.64±2.78	43.52±7.85 ^{ace}	65.41±13.15 ^{ace}	2.30±0.59 ^{ace}

注:与对照组比较,^a $P<0.01$,^b $P<0.05$;与 A 级比较,^c $P<0.01$,^d $P<0.05$;与 B 级比较,^e $P<0.05$ 。

2.2 单纯肝硬化患者与肝硬化并 HRS 患者 KIM-1、Cys-C 的比较 肝硬化并 HRS 患者(HRS 组)KIM-1、Cys-C 水平明显高于单纯肝硬化患者(非 HRS 组),差异有统计学意义($P<0.01$)。见表 2。

表 2 单纯肝硬化与肝硬化并 HRS 患者 KIM-1、Cys-C 的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	KIM-1(pg/mL)	Cys-C(mg/L)
非 HRS 组	72	49.07±11.89 ^a	1.35±0.28 ^a
HRS 组	32	72.18±17.24	3.28±0.61

注:与 HRS 组比较,^a $P<0.01$ 。

2.3 血清 KIM-1 诊断肝硬化患者 HRS 的 ROC 曲线 KIM-1 的 AUC 为 0.850 ($P<0.01$),95%置信区间为 0.745~0.972。血清 KIM-1 浓度为 54.4 ng/mL 时,敏感性和特异性分别为 82.74%和 79.91%。见图 1。

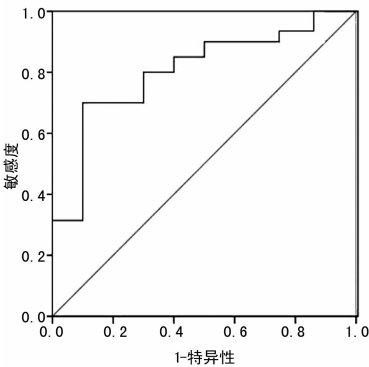


图 1 血 KIM-1 诊断肝硬化患者 HRS 的 ROC 曲线

2.4 血清 KIM-1 与 Cys-C、Scr、eGRF 的相关性分析 肝硬化患者 KIM-1 水平与 Cys-C、Scr 呈正相关,Spearman 相关系数分别为 0.178($P<0.01$)、0.129($P=0.0094$),与 eGFR 呈负相关,Spearman 相关系数为-0.396($P<0.01$)。

3 讨 论

肝硬化患者随着肝功能减退,多种扩血管物质(如一氧化氮、前列腺素、内毒素等)不能被灭活或门静脉高压时经门体分流进入体循环,引起肾外全身动脉(尤其是内脏动脉)扩张,导

致有效血容量不足,并因此激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统和交感神经系统,引起肾脏血管收缩,诱发肾功能不全^[4]。此时肾功能降低属于功能性损伤,经积极的治疗可以改善甚至一定程度逆转。因此及早发现肝硬化患者肾功能异常并积极处理,具有重要的临床意义。

目前临床上常用微量蛋白尿、BUN、SCr 和肌酐清除量等来判断肝硬化患者的肾功能,但这些指标在临床应用中均存在一定的缺陷,如肌肉总量减少使 Scr 测定值降低,摄食中蛋白质及机体代谢状态不同会影响 BUN 的水平等。肾小球滤过率(GFR)是反映肾功能最好的指标,同位素标记物清除率是目前最可靠的了解 GFR 的方法^[5],但需要特定的仪器,且某些特殊人群如妊娠早期妇女不宜接受测定,限制了其广泛的临床应用。因此迫切需要发现一些新的能及时反映 GFR 变化的客观生物学指标。

KIM-1 是一种跨膜蛋白,作为新的急性肾损伤(AKI)早期诊断标志物,KIM-1 有明显优势。首先敏感性高,其在正常的肾组织中几乎不表达,但是肾缺血及毒性损伤发生早期,即在肾脏近曲小管上皮细胞中高度表达,且与肾损伤严重程度相关。其次特异性强,特别是对缺血性或肾毒性 AKI 特异性更高,在其他器官很少表达。再次稳定性好,因 KIM-1 具备蛋白水解处理区,使得很容易在尿液中被检测。Ichimura 等^[6]发现四氟基左旋半胱氨酸、叶酸和顺铂三种药物诱导的鼠 AKI 模型尿和组织中的 KIM-1 的表达均显著升高,且顺铂干预后的 1~2 h 就可在组织和尿中检测到 KIM-1,明显早于 Scr 的升高。何楠等^[7]也证实检测 KIM-1 有助于 AKI 的早期临床诊断。Liangos 等^[8]通过对 201 例 AKI 患者分组研究中发现,KIM-1 水平越高,需要血液透析治疗率以及病死率就越高。这些研究结果均说明了 KIM-1 是诊断 AKI 及评价 AKI 严重程度和预后的良好标志物。

本研究分析不同时期肝硬化患者的血 KIM-1 水平,探讨 KIM-1 是否适合成为肝硬化患者继发肾功能损害的早期预警性生物学标志物。研究结果显示,肝硬化 Child-Pugh A 级患者 eGRF 基本在正常水平,此时血 KIM-1 水平与健康对照组比较差异无统计学意义。随着 Child-Pugh 分级水平的上升,肝功能损害的加重,患者 eGRF 逐渐下降,Scr、BUN 水平逐渐上升,提示肾脏功能的损害在逐渐加重。Cys-C 作为反映 GFR

变化的理想内源性标志物,能及时、准确预警肾功能损害^[9-10],而本研究显示肝硬化患者血 KIM-1 的变化与 Cys-C 的变化一致。随着 eGRF 水平的下降,Cys-C 水平逐渐上升,血 KIM-1 水平亦明显升高,而血 Scr、BUN 的反应速度不够灵敏,只在 Child-Pugh C 级,肝硬化患者血 Scr 才明显高于正常,BUN 始终差异无统计学意义,此时 GRF 已下降了 50% 以上。提示血 KIM-1 可作为肝硬化早期肾损害诊断的有效指标之一,并可成为病情进展的预警性指标。另外本研究还显示肝硬化并 HRS 患者血 KIM-1、Cys-C 水平明显高于单纯肝硬化患者,KIM-1 诊断肝硬化患者 HRS 的 AUC 为 0.850。同时相关分析发现,KIM-1 与 eGFR 呈负相关,与 Cys-C、Scr 呈正相关,以上结果进一步说明 KIM-1 能灵敏反映肝硬化患者 GFR 水平,从而有效监测患者的肾功能,防止 HRS 的发生。

综上所述,血清 KIM-1 水平对肝硬化患者肾功能损害早期有预测价值。但由于本研究为单中心,且样本量小,受治疗者主观因素及患者经济伦理学等众多因素的影响,导致本研究存在一定局限性。KIM-1 能否成为公认的肝硬化患者早期肾功能损害的诊断性标志物,还需在今后进行大标本、多中心和前瞻性的临床研究而证实。

参考文献

[1] Obermüller N,Geiger H,Weipert C,et al. Current developments in early diagnosis of acute kidney injury[J]. Int Urol Nephrol,2014,46(1):1-7.
[2] 中华医学会传染病与寄生虫病学分会,肝病学会. 病毒性肝炎防治方案[J]. 中华传染病杂志,2001,19(1):56-62.
[3] 马迎春,左力,王梅,等. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志,2006,22(10):

589-595.
[4] Verna EC,Wagener G. Renal interactions in liver dysfunction and failure[J]. Curr Opin Crit Care,2013,19(2):133-141.
[5] Nauta FL,Boertien WE,Bakker SJ,et al. Glomerular and tubular damage markers are elevated in patients with diabetes[J]. Diabetes Care,2011,34(4):975-981.
[6] Ichimura T,Hung CC,Yang SA,et al. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury [J]. Am J Physiol Renal Physiol,2004,286(3):F552-F563.
[7] 何楠,周巧玲,洪学敏. 肾损伤分子 1 在急性肾损伤早期诊断中的意义[J]. 中国血液净化,2010,9(3):129-132.
[8] Liangos O,Perianayagam MC,Vaidya VS,et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure[J]. J Am Soc Nephrol,2007,18(3):904-912.
[9] Wan ZH,Wang JJ,You SL,et al. Cystatin C is a biomarker for predicting acute kidney injury in patients with acute-on-chronic liver failure [J]. World J Gastroenterol,2013,19(48):9432-9438.
[10] Zhang Z,Lu B,Sheng X,et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis [J]. Am J Kidney Dis,2011,58(3):356-365.

(收稿日期:2014-05-14 修回日期:2014-08-22)

(上接第 187 页)
种表现能够将其与乳腺癌淋巴结转移的情况区分开来。

综上所述,非特异性肉芽肿性乳腺炎声像图具有一定的特征性表现。遇到疑似的患者要认真检查,再结合临床资料进行判断,这样能够有效提升超声诊断以及鉴别诊断水平,如有必要还可进行肿块穿刺涂片细胞活检,对临床诊断和治疗均具有重要的临床意义。

参考文献

[1] 张玉,彭炜. 彩色多普勒血流显像对宫内残留物诊断的应用价值[J]. 中国社区医师:医学专业,2011,24(16):741-742.
[2] 李晓霞,刘继凤,张丽明,等. 超声诊断子宫疤痕处妊娠五例分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2009,25(12):847-848.
[3] 马芳,钱梅梅,袁长翻. 下肢深静脉血栓的彩色多普勒超声诊断[J]. 中华全科医学,2011,30(4):69-70.
[4] Ko ES, Lee BH, Kim HA, et al. Triple-negative breast cancer: correlation between imaging and pathological findings[J]. Eur Radiol,2010,24 (5):584-585.
[5] 赵弘,曹满瑞,孙立宏,等. 肉芽肿性乳腺炎的数字钼靶 X 线表现[J]. 放射学实践,2009,10(10):324-325.
[6] 刘佩芳. 浆细胞性乳腺炎和肉芽肿性乳腺炎的影像学诊断及鉴别诊断[J]. 国际医学放射学杂志,2009,28(3):475-476.

[7] 尹益民,任晓萍,潘文倩,等. 高频超声及钼靶 X 线检查在乳腺癌诊断中的应用价值[J]. 西安交通大学学报:医学版,2012,33(5):572-575.
[8] 梁绍诚,吴占领. 乳腺肿块 280 例诊治分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2010,42(5):641-642.
[9] 鲁嘉,刘赫,姜玉新,等. 肉芽肿性乳腺炎的超声表现及临床、病理分析[J]. 中国医学影像技术,2011,30(11):571-572.
[10] 苏学志. 肉芽肿性小叶性乳腺炎 7 例临床病理分析[J]. 中国实用医药,2010,28(33):4756-4757.
[11] 汤兵辉,瞿伟. 肉芽肿性小叶性乳腺炎超声表现[J/CD]. 中华医学超声杂志:电子版,2007,31(5):642-643.
[12] 王洪霞,陈芬,赵君康. 肉芽肿性小叶性乳腺炎的灰阶及彩色多普勒超声显像[J]. 中国超声医学杂志,2007,40(2):750-751.
[13] Kong LW, Ma XJ, Gao HF. Plasma cell mastitis and granulomatous mastitis identification and diagnosis and treatment of breast disease [J]. Chin J (Electronic Edition), 2008,36 (1):910-913.
[14] 杨剑敏,王颀,张安秦,等. 导管周围乳腺炎与肉芽肿性乳腺炎的临床鉴别与处理[J/CD]. 中华乳腺病杂志:电子版,2011,12(3):64-65.

(收稿日期:2014-05-15 修回日期:2014-11-03)