本文引用:董金菊,周宇涵. 子痫前期并发急性肾损伤孕妇尿液中肾损伤分子-1和β_2-微球蛋白水平的变化[J]. 新乡医学院学报,2015,32(9):833-835,838.

【临床研究】

子痫前期并发急性肾损伤孕妇尿液中肾损伤分子-1和β_2-微球蛋白水平的变化

董金菊, 周宇涵
(湖北医药学院附属襄阳医院妇产科,湖北 襄阳 441000)

摘要: 目的 探讨子痫前期并发急性肾损伤(AKI)患者尿液中肾损伤分子-1(KIM-1)、β_2-微球蛋白(β_2-MG)的水平变化及其临床意义。**方法** 选择2012年1月至2014年7月湖北医药学院附属襄阳医院收治的子痫前期并发AKI患者40例为观察组,另选择健康孕妇40例为对照组,分别于孕30、32、34、36周测定血肌酐(SCr)水平、尿液中KIM-1和β_2-MG水平及尿量。**结果** 观察组患者孕36周时SCr水平显著高于孕30周($P<0.01$),对照组在孕30、32、34、36周时SCr水平两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组患者孕36周时SCr水平显著高于对照组($P<0.05$)。观察组患者孕36周时尿量显著少于孕30周($P<0.01$),对照组孕30、32、34、36周时尿量两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组患者36周时尿量显著少于对照组($P<0.05$)。观察组患者孕32、34、36周时尿KIM-1水平显著高于孕30周($P<0.05$,$P<0.01$),对照组孕30、32、34、36周时尿KIM-1水平两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组患者孕32、34、36周时尿KIM-1水平显著高于对照组($P<0.05$)。观察组患者孕34、36周时尿β_2-MG水平显著高于孕30周($P<0.05$,$P<0.01$),对照组孕30、32、34、36周时尿β_2-MG水平两两比较差异均无统计学意义($P>0.05$),观察组孕34、36周时尿β_2-MG水平显著高于对照组($P<0.05$)。**结论** 子痫前期并发AKI患者尿液中KIM-1、β_2-MG水平改变早于SCr和尿量改变,在子痫前期孕妇产前监控中,尿KIM-1、β_2-MG水平检测有利于早期诊断肾损伤。

关键词: 子痫前期;肾损伤;肾损伤分子-1;β_2-微球蛋白
中图分类号: R714 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2015)09-0833-04

Changes of kidney injury molecules-1 and β_2-microglobulin in urine of pregnant women with preeclampsia complicated with acute kidney injury

DONG Jin-ju, ZHOU Yu-han
(*Department of Gynaecology and Obstetrics, Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Xiangyang* 441000, *Hubei Province, China*)

Abstract: Objective To investigate the clinical significance of the changes of kidney injury molecules-1(KIM-1) and β_2-microglobulin(β_2-MG) in urine of pregnant women with preeclampsia complicated with acute kidney injury(AKI). **Methods** Forty patients with preeclampsia complicated with AKI(observation group) and forty healthy pregnant women(control group) were selected in Xiangyang Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine from January 2012 to July 2014. The levels of serum creatinine(SCr), KIM-1, β_2-MG in urine and urine volume were detected at 30, 32, 34 and 36 weeks after pregnancy. **Results** The SCr level at 36 weeks after pregnancy was significantly higher than that at 30 weeks in observation group($P<0.01$). There was no significant difference in SCr level among 30, 32, 34 and 36 weeks after pregnancy in control group($P>0.05$). The SCr level at 36 weeks after pregnancy in observation group was significantly higher than that in control group($P<0.05$). The urine volume at 36 weeks after pregnancy was significantly less than that at 30 weeks in observation group($P<0.01$). There was no significant difference in urine volume among 30, 32, 34 and 36 weeks after pregnancy in control group($P>0.05$). The urine volume at 36 weeks after pregnancy in observation group was significantly higher than that in control group($P<0.05$). The level of KIM-1 in urine at 32, 34 and 36 weeks was significantly higher than that at 30 weeks in observation group($P<0.05$, $P<0.01$). There was no significant difference in the level of KIM-1 in urine among 30, 32, 34 and 36 weeks after pregnancy in control group($P>0.05$). The level of KIM-1 in urine at 32, 34 and 36 weeks after pregnancy in observation group was significantly higher than that in control group($P<0.05$). The level of β_2-MG in urine at 34 and 36 weeks after pregnancy was significantly higher than that at 30 weeks in observation group($P<0.05$, $P<0.01$). There was no

DOI:10.7683/xxyxyxb.2015.09.011
收稿日期:2015-05-11
作者简介:董金菊(1975-),女,湖北钟祥人,硕士,副主任医师,研究方向:妊娠期肾损伤。

significant difference in the level of β_2-MG in urine among 30, 32, 34 and 36 weeks after pregnancy in control group ($P > 0.05$). The level of β_2-MG in urine at 36 weeks after pregnancy in observation group was significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The changes of KIM-1 and β_2-MG in urine are earlier than SCr in patients with preeclampsia complicated with AKI. Detecting urine KIM-1 and β_2-MG levels are beneficial to early diagnosis of renal injury during the prenatal monitoring in preeclampsia pregnant women.

Key words: preeclampsia; kidney injury; kidney injury molecules-1; β_2-microglobulin

妊娠期高血压疾病是妊娠期特有的疾病之一，据世界卫生组织统计，全球范围内每年有 5 ~ 6 万例孕妇死于子痫前期，是导致孕妇及围生儿高发病率、高病死率的主要原因之一[1]。子痫前期并发急性肾损伤(acute kidney injury，AKI)是危及母婴生命的高危疾病之一。据报道，子痫和子痫前期是导致妊娠期 AKI 最常见的原因，占 74.5%；而 AKI 也是子痫前期的严重并发症之一，占 1.4% ~ 5.1%[2]，孕妇病死率达 7% ~ 30%[3]。因此，早期发现 AKI 并及时给予有效的干预措施对改善子痫前期患者预后尤为重要。本研究旨在探讨尿液中肾损伤分子-1(kidney injury molecules-1，KIM-1)和 β_2-微球蛋白(β_2-microglobulin，β_2-MG)水平检测对子痫前期患者 AKI 的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般对象 选择 2012 年 1 月至 2014 年 7 月湖北医药学院附属襄阳医院收治的子痫前期并发 AKI 患者 40 例为观察组，年龄 20 ~ 42 岁，平均(27.6 ± 1.4)岁；均符合子痫前期的诊断标准及子痫前期并发 AKI 的诊断标准[4]，并排除高血脂、心脏病、糖尿病、原发性高血压、肾脏病、肝肾功能不全患者。另选择健康孕妇 40 例为对照组，年龄 21 ~ 40 岁，平均(27.1 ± 1.6)岁。2 组孕妇均为单胎、初产，且年龄比较差异无统计学意义($P > 0.05$)，具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准，所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 血清肌酐(serum creatinine，SCr)水平测定 分别于孕 30、32、34、36 周采集孕妇外周静脉血 4 mL，4 ℃、2 000 r · min^{-1}离心 10 min，取其上清液置 -80 ℃冰箱保存。采用罗氏 P800 全自动生物化学分析仪检测 SCr 水平。

1.2.2 尿液中 KIM-1 和 β_2-MG 水平测定 分别于孕 30、32、34、36 周采集孕妇中段尿 4 mL，4 ℃、2 000 r · min^{-1}离心 10 min，取其上清液置 -80 ℃冰箱保存。采用酶联免疫吸附测定法检测尿液中 KIM-1 和 β_2-MG 水平；KIM-1 检测试剂盒购自美国 ADL 公司，β_2-MG 检测试剂盒购自大连泛邦化工技术开发有限公司。

1.2.3 尿量测定 分别于孕 30、32、34、36 周采集孕妇 24 h 尿量，从早晨 7 时膀胱排空后开始，用干净的容器收集尿液，到第 2 天早晨 7 时将膀胱内的尿液排入容器后截止，统计 24 h 尿量，再计算孕妇每千克体质量每小时的平均尿量。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 13.0 软件进行统计学处理，计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示，两两比较采用 t 检验，$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组受试者 SCr 水平比较 结果见表 1。观察组患者孕 36 周时 SCr 水平显著高于孕 30 周($P < 0.01$)，观察组患者孕 30、32、34 周时 SCr 水平两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组孕 30、32、34、36 周时 SCr 水平两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者孕 36 周时 SCr 水平显著高于对照组($P < 0.05$)；孕 30、32、34 周时 2 组患者 SCr 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 2 组受试者 SCr 水平比较

Tab. 1 Comparison of SCr level between the two groups

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

组别	n	SCr/(μmol · L^{-1})			
		孕 30 周	孕 32 周	孕 34 周	孕 36 周
对照组	40	56.6 ± 14.1	58.1 ± 11.9	59.5 ± 13.1	60.7 ± 12.3
观察组	40	60.2 ± 19.6	65.0 ± 21.9	68.8 ± 28.2	83.4 ± 34.2^{ab}

注：与同组孕 30 周时比较$^{a}P < 0.01$；与对照组比较$^{b}P < 0.05$。

2.2 2 组受试者尿量比较 结果见表 2。观察组患者孕 36 周时尿量显著少于孕 30 周($P < 0.01$)；孕 30、32、34 周时尿量两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。对照组孕 30、32、34、36 周时尿量两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者孕 36 周时尿量显著少于对照组($P < 0.05$)；孕 30、32、34 周时 2 组尿量比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 2　2 组受试者尿量比较

Tab. 2　Comparison of urine volume between the two groups　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿量/(mL · kg^{-1} · h^{-1})			
		孕 30 周	孕 32 周	孕 34 周	孕 36 周
对照组	40	0.8 ± 0.2	0.8 ± 0.3	0.9 ± 0.3	0.8 ± 0.3
观察组	40	0.7 ± 0.3	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.2	0.4 ± 0.1^{ab}

注:与同组孕 30 周时比较$^{a}P < 0.01$;与对照组比较$^{b}P < 0.05$。

2.3　2 组受试者 KIM-1 水平比较　结果见表 3。观察组患者孕 32、34、36 周时尿 KIM-1 水平显著高于孕 30 周($P < 0.05$,$P < 0.01$)。对照组孕 30、32、34、36 周时尿 KIM-1 水平两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者孕 32、34、36 周时尿 KIM-1 水平显著高于对照组($P < 0.05$);孕 30 周时 2 组患者尿 KIM-1 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 3　2 组受试者尿 KIM-1 水平比较

Tab. 3　Comparison of urine KIM-1 level between the two groups　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿 KIM-1/(μg · L^{-1})			
		孕 30 周	孕 32 周	孕 34 周	孕 36 周
对照组	40	2.26 ± 1.11	2.70 ± 1.23	2.61 ± 1.03	2.78 ± 1.46
观察组	40	2.71 ± 1.16	3.36 ± 1.48^{ac}	3.78 ± 1.59^{ac}	6.06 ± 2.43^{bc}

注:与同组孕 30 周时比较$^{a}P < 0.05$,$^{b}P < 0.01$;与对照组比较$^{c}P < 0.05$。

2.4　2 组受试者尿 β_2-MG 水平比较　结果见表 4。观察组患者孕 34、36 周时尿 β_2-MG 水平显著高于孕 30 周($P < 0.05$,$P < 0.01$)。对照组孕 30、32、34、36 周时尿 β_2-MG 水平两两比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。观察组患者孕 34、36 周时尿 β_2-MG 水平显著高于对照组($P < 0.05$);孕 30、32 周时 2 组患者尿 β_2-MG 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

表 4　2 组受试者尿 β_2-MG 水平比较

Tab. 4　Comparison of urine β_2-MG level between the two groups　($\bar{x} \pm s$)

组别	n	β_2-MG/(mg · L^{-1})			
		孕 30 周	孕 32 周	孕 34 周	孕 36 周
对照组	40	1.05 ± 0.07	1.07 ± 0.06	1.08 ± 0.06	1.06 ± 0.06
观察组	40	1.05 ± 0.08	1.08 ± 0.09	1.39 ± 0.07^{ac}	1.81 ± 0.09^{bc}

注:与同组孕 30 周时比较$^{a}P < 0.05$,$^{b}P < 0.01$;与对照组比较$^{c}P < 0.05$。

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,这些改变在同时合并其他妊娠合并症时更容易发生 AKI[5]。目前,AKI 的诊断和分级主要依靠尿量的变化以及 SCr 水平的升高。肾功能损害时,SCr、血尿素氮、血尿酸均升高,SCr 升高的程度与病情严重程度成正相关。但由于肾脏具有强大的储备能力,尿量的变化可以被多种临床因素所影响;肾小球滤过率下降时,SCr 升高水平也受许多非肾性因素影响,如性别、年龄、肌肉含量、营养摄入量等;因此,常规的肾功能检测手段灵敏度较低,不足以早期反映肾脏损害[6-7]。寻找可靠且便于临床检验的生物学标志物评估 AKI 是非常必要的,不仅有助于疾病的早期诊断,还有助于评估治疗效果,而且可以指导新型治疗药物的开发[8]。

KIM-1 是一种 1 型跨膜糖蛋白,一般细胞中不表达,在正常人和大鼠的肾组织中检测阴性,但在多种疾病引起肾损伤的肾小管上皮细胞表面上 KIM-1 mRNA 转录水平增加[9-10]。研究显示,在反映肾损伤时,尿液中 KIM-1 水平检测优于 SCr 和血尿素氮。国外有学者认为,KIM-1 是一种敏感性和特异性都较高的肾小管早期损伤的标志物,尿液中 KIM-1 水平和肾组织损害程度呈正相关[11],被认为是敏感、特异的早期肾损伤生物学标志物[12-13]。本研究结果显示,观察组患者孕 32、34、36 周时尿 KIM-1 水平显著高于孕 30 周,对照组孕 30、32、34、36 周时尿 KIM-1 水平两两比较差异均无统计学意义,观察组患者孕 32、34、36 周时尿 KIM-1 水平显著高于对照组;提示子痫前期并发 AKI 患者尿液中 KIM-1 水平升高,尿液中 KIM-1 水平检测是诊断早期肾损伤的良好指标。

β_2-MG 是全身存在的一种多肽,从肾小球滤过并大部分在肾小管被重吸收和酶解,因此在尿液中含量较少[14]。肾小球损伤和肾小管重吸收功能降低均会导致尿液中 β_2-MG 水平升高。Ditterle 等[14]发现 β_2-MG 是灵敏的肾小球损伤标志物。另外,β_2-MG 还是反映近端肾小管重吸收功能的良好指标。本研究结果显示,观察组患者孕 34、36 周时尿 β_2-MG 水平显著高于孕 30 周,对照组孕 30、32、34、36 周时尿 β_2-MG 水平两两比较差异均无统计学意义,观察组患者孕 34、36 周时尿 β_2-MG 水平显著高于对照组;提示子痫前期并发 AKI 患者尿液中 β_2-MG 水平升高,β_2-MG 是诊断早期肾损伤的敏感指标。

本研究结果还发现,尿液中 KIM-1 水平在孕 32 周显著升高,β_2-MG 水平在孕 34 周显著升高,而 SCr 水平和尿量改变在孕 36 周才出现显著变化;说明子痫前期并发 AKI 患者尿液中 KIM-1、β_2-MG 水平变化较 SCr 水平、尿量改变提前;提示尿液中

(下转第 838 页)

Id1 在肾癌组织中呈高表达,在癌旁组织低表达或不表达,表达阳性率与肿瘤发展阶段、病理分级呈正相关。本研究采用免疫组织化学法检测胃癌组织中 Id1 蛋白的表达情况,结果显示 Id1 蛋白在胃癌组织中的表达率显著高于相应癌旁组织,并且其表达阳性率与胃癌淋巴结转移、临床分期、浸润深度以及大体类型有关,提示 Id1 蛋白过表达与胃癌的恶性生物学行为相关,为进一步揭示 Id1 在各种肿瘤的发生、发展及浸润转移中的具体作用提供了理论依据。但本研究未发现 Id1 高表达与胃癌的分化程度有关,这可能是由于本研究收集的胃癌标本例数过少,导致实验结果存在一定局限性,还需扩大样本量,增加观察指标进一步加以研究证实。

参考文献:

[1] Benezra R, Davis R L, Lockshon D, *et al*. The protein ID: a negative regulator of helix-loop-helix DNA binding proteins [J]. *Cell*, 1990, 61(1): 49-59.

[2] Han S, Guo C, Hong L, *et al*. Expression and significance of Id1 helix-loop-helix protein over expression in gastric cancer [J]. *Cancer Lett*, 2004, 216(1): 63-71.

[3] Coppe J P, Ltahana Y, Moore D H, *et al*. ID1 and ID2 proteins as molecular markers for human prostate cancer progression [J]. *Clin Caner Res*, 2004, 10(6): 2044-2051.

[4] Langlands K, Down G A, Kealey T, *et al*. ID proteins are dynamically expressed in normal epidermis and dysregulated in squamous cell carcinoma [J]. *Cancer Res*, 2000, 60(21): 5929-5933.

[5] 李晓莉,赵艳滨,孙立春,等. ID 基因在多种肺癌细胞中的表达及意义[J]. 现代生物医学进展,2006,6(2):36-38.

[6] Hu Y C, lam K Y, law S, *et al*. Identification of differentially expressed genes in esophageal squamous cell carcinoma by CDNA expression array: over expression of Fra-1, Neogenin, ID1 and CDC25B genes in ESCC [J]. *Clin Cancer Res*, 2001, 7(8): 2213-2221.

[7] Lee T K, Man K, Ling M T, *et al*. Over expression of ID1 induces cell proliferation in hepatocellular carcinoma through inactivation of P16/RB pathway [J]. *Carcinogenesis*, 2003, 24(11): 1729-1736.

[8] Sablitzky F, Moore A, Bromley M, *et al*. Stage and subcellular specific expression of ID proteins in male germ and sertoli cells implicates distinctive regulatory roles for ID proteins during meiosis, spermatogenesis, and Sertoli cell function [J]. *Cell Growth Differ*, 1998, 9(12): 1015-1024.

[9] Zhao Z R, Zhang Z Y, Zhang H, *et al*. Over expression of ID1 protein is a marker in colorectal cancer progression [J]. *Oncol Rep*, 2008, 19(2): 419-424.

[10] Mcallister S D, Christian R T, Horowitz M P, *et al*. Cannabidiol as a novel inhibitor of ID1 gene expression in aggressive breast cancer cells [J]. *Mol Cancer Ther*, 2007, 6(11): 2921-2927.

[11] Li X, Zhang Z, Xin D, *et al*. Prognostic significance of ID1 and its association with EGFR in renal cell cancer [J]. *Histopathology*, 2007, 50(4): 484-490.

(本文编辑:王 燕 英文编辑:王 燕)

(上接第 835 页)

KIM-1、β_2-MG 水平能更敏感地反映肾损伤情况,可作为诊断子痫前期并发早期肾损伤的生物标志物。

参考文献:

[1] Telang M A, Bhutkar S P, Hirwani R R. Analysis of patents on preeclampsia detection and diagnosis: a perspective [J]. *Placenta*, 2013, 34(1): 2-8.

[2] Holston A M, Qian C, Yu K F, *et al*. Circulating angiogenic factors in gestational proteinuria vithout hypertension [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2009, 200(4): 392.

[3] Prakash J. The kidney in pregnancy: a journey of three decades [J]. *Indian J Nephrol*, 2012, 22(3): 159-167.

[4] 李晓琚,庄守纲. 发展中国家急性肾损伤的发病特点和治疗[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2014,15(5):466-468.

[5] 魏晓存,刘慧姝,何玉甜. 重度子痫前期并发急性肾损伤临床分析[J]. 中华产科急救电子杂志,2013,2(4):280-283.

[6] 张萍,肖燕,严茹红. 尿微量蛋白检测在肾脏疾病中的诊断价值[J]. 苏州大学学报:医学版,2007,27(2):285-286.

[7] Urbschat A, Obermüller N, Haferkamp A. Biomarkers of kidney injury[J]. *Biomarkers*, 2011, 16(Suppl 1): S22-S30.

[8] Biesen W V, Vanholder R, Lam iere N. Defining acute renal failure: RIFLE and beyond[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2006, 1(6): 1314-1319.

[9] Ichimura T, Asseldonk E J, Humphreys B D, *et al*. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers aphagocytic phenotype on epithelial cells[J]. *Clin Invest*, 2008, 118(5): 1657-1668.

[10] 黄倩,韩子明,赵德安,等. 硫化氢对大鼠肾间质单核/巨噬细胞表面特异性标志抗原和肾损伤分子-1 表达的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2013,28(23):1812-1816.

[11] Andrea B K, Mirjan M, Van Timmeren M M, *et al*. Reduction of Proteinuria in adriamycin-induced nephropathy is associated with-reduction of renal kidney injury molecule(KIM-1) over time[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2009, 296(5): 1136-1145.

[12] 胡中慧,王全军,廖明阳. 肾损伤的生物标志物研究进展[J]. 毒理学杂志,2009,23(6):490-493.

[13] 张小佛. 急性肾损伤患儿血抗增殖蛋白联合尿中性粒细胞明胶相关脂质运载蛋白、肾损伤分子-1 检测的意义[J]. 中华实用儿科临床杂志,2014,29(10):769-772.

[14] Dieterle F, Perenes E, Cordier A, *et al*. Urinary clusterin, cystatin C, β_2-microglobulin and total protein as markers to detect drug-induced kidney ingury[J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28(5): 463-469.

(本文编辑:徐自超 英文编辑:徐自超)