

尿液 KIM-1 及血浆 PAPP-A 水平检测与妊娠期高血压疾病患者早期肾损伤的相关性研究

王 碧, 陈 霏

(陕西省核工业二一五医院检验科, 陕西咸阳 712000)

摘要: 目的 探讨尿液肾损伤分子-1(kidney injury molecule-1, KIM-1)及妊娠相关血浆蛋白 A(pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A)水平与妊娠期高血压疾病(pregnancy induced hypertension, PIH)患者早期肾损伤的相关性。方法 选择2017年2月~2019年2月在陕西省核工业二一五医院就诊的123例PIH患者作为研究对象,依据病情状况将患者分为妊娠早期高血压组(A组,43例),轻度子痫前期组(B组,35例)和重度子痫前期组(C组,45例),选择40例同期孕检正常者作为对照组。采用酶联免疫吸附法检测尿液KIM-1和血浆PAPP-A水平,采用免疫比浊法检测尿液微量清蛋白(microalbuminuria, mAlb)水平,所有研究对象均接受肾脏超声检查,检测肾动脉收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV),舒张末期流速(endsystolic velocity, EDV),搏动指数(pulsatility index, PI)和阻力指数(resistance index, RI),比较分析以上指标的变化与PIH早期肾损伤的相关性。结果 在对照组, A组, B组和C组中, KIM-1(ng/L), PAPP-A(U/L)和mAlb(mg/L)水平分别为 5.23 ± 1.57 , 7.61 ± 1.86 , 9.25 ± 2.61 和 11.36 ± 3.50 ; 22.19 ± 6.13 , 39.28 ± 7.96 , 72.30 ± 12.56 和 102.46 ± 16.53 ; 10.37 ± 6.25 , 28.23 ± 13.21 , 66.09 ± 17.23 和 129.65 ± 31.21 。对照组, A组, B组和C组的KIM-1, PAPP-A及mAlb水平依次增高,其差异均有统计学意义($F=19.35 \sim 45.17$, 均 $P=0.000$)。在B组和C组中,尿液KIM-1及血浆PAPP-A水平分别与RI, PI及mAlb水平呈正相关性,而与EDV呈负相关性($r_{\text{KIM-1}}=0.813, 0.836, 0.853, -0.807, P<0.01$; $r_{\text{PAPP-A}}=0.826, 0.837, 0.865, -0.820, P<0.01$)。另外,在A组中,尿液KIM-1及血浆PAPP-A水平分别与mAlb水平呈正相关性($r_{\text{KIM-1}}=0.757, P<0.01$; $r_{\text{PAPP-A}}=0.769, P<0.01$)。结论 检测尿液KIM-1和血浆PAPP-A水平能评价PIH患者早期的肾损伤状况,监测PIH患者的病情进展,并为PIH的治疗提供参考依据。

关键词: 妊娠期高血压; 早期肾损伤; 肾脏超声; 微量清蛋白; 肾损伤分子-1; 妊娠相关血浆蛋白 A

中图分类号: R714.246; R446 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2020) 04-079-04

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.04.019

Correlation between the Levels of Urinary KIM-1 and Plasma PAPP-A and Early Renal Injury in Patients with Pregnancy Induced Hypertension

WANG Bi, CHEN Fei (Department of Clinical Laboratory, 215 Hospital of Nuclear Industry of Shaanxi Province, Shaanxi Xianyang 712000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between the levels of kidney injury molecule-1 (KIM-1), pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) and pregnancy induced hypertension(PIH). **Methods** 123 PIH pregnant women were selected from February 2017 to February 2019. According to the condition, the patients were divided into three groups: pregnancy hypertension group (Group A, 43 cases), mild preeclampsia group (group B, 35 cases) and severe preeclampsia group (group C, 45 cases). Forty normal pregnant women were selected as the control group. The levels of urine KIM-1 and plasma PAPP-A were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The levels of microalbuminuria (mAlb) were measured by immunoturbidimetry. All subjects were examined by renal ultrasound. Peak systolic velocity (PSV), end diastolic velocity (EDV), pulsatility index (PI) and resistance index (RI) in the renal artery were measured. The correlation between the changes of the above indexes and the early renal injury of PIH was analyzed. **Results** In the control group, group A, group B and group C, the levels of KIM-1 (ng/L), PAPP-A (U/L) and mAlb(mg/L) were 5.23 ± 1.57 , 7.61 ± 1.86 , 9.25 ± 2.61 and 11.36 ± 3.50 ; 22.19 ± 6.13 , 39.28 ± 7.96 , 72.30 ± 12.56 and 102.46 ± 16.53 ; 10.37 ± 6.25 , 28.23 ± 13.21 , 66.09 ± 17.23 and 129.65 ± 31.21 , respectively. The levels of KIM-1, PAPP-A and mAlb in control group, group A, group B and group C were increased in turn, and the differences were statistically significant($F=19.35 \sim 45.17$, all $P=0.000$). In Group B and C, the levels of urinary KIM-1 and

作者简介: 王碧(1984-),女,本科学历,主管检验师,研究方向:妊娠疾病的实验室诊断, E-mail: 3432936789@qq.com。

通讯作者: 陈霏(1985-),女,本科学历,主管检验师,研究方向:妊娠疾病的实验室诊断, E-mail: 3435077084@qq.com。

plasma PAPP-A were positively correlated with RI, PI and mAlb levels, respectively, and was negatively correlated with EDV ($r_{\text{KIM-1}}=0.813, 0.836, 0.853, -0.807, P<0.01$; $r_{\text{PAPP-A}}=0.826, 0.837, 0.865, -0.820, P<0.01$). In addition, in group A, the levels of urine KIM-1 and plasma PAPP-A were positively correlated with the level of mAlb ($r_{\text{KIM-1}}=0.757, P<0.01$; $r_{\text{PAPP-A}}=0.769, P<0.01$). **Conclusion** The detection of the levels of urine KIM-1 and plasma PAPP-A can evaluate the early renal injury of PIH patients, monitor the progress of PIH, and provide reference for the treatment of PIH.

Keywords: pregnancy induced hypertension (PIH); early renal injury; renal ultrasound; mAlb; kidney injury molecule-1(KIM-1); pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A)

妊娠期高血压疾病 (pregnancy induced hypertension, PIH) 是妊娠期的一种并发症。妊娠期的高血压常常导致患者的肾功能出现损伤^[1]。相关研究表明, 妊娠相关血浆蛋白 A (pregnancy-associated plasma protein A, PAPP-A) 和肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, KIM-1) 与 PIH 患者早期的肾损伤密切相关^[2-3]。本研究通过分析 PIH 患者尿液 KIM-1 及血浆 PAPP-A 水平的变化, 进一步评价 PIH 患者早期的肾损伤状况, 并为 PIH 的治疗提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选择 2017 年 2 月 ~ 2019 年 2 月在陕西省核工业二一五医院就诊的 123 例 PIH 患者作为研究对象, 所有孕妇产后 12 周继续接受血压监测以确诊。依据病情状况将患者分为妊娠期高血压组 (A 组) 43 例, 轻度子痫前期组 (B 组) 35 例和重度子痫前期组 (C 组) 45 例。诊断标准^[4]: 妊娠期高血压: 妊娠首次出现收缩压 / 舒张压 $\geq 140/90$ mmHg, 并与产后 12 周恢复正常, 无蛋白尿; 轻度子痫前期: 妊娠首次出现收缩压 / 舒张压 $\geq 140/90$ mmHg, 尿蛋白 ≥ 0.3 g/24 h 或随机尿蛋白 (+), 伴或不伴有上腹不适合头痛等症状; 重度子痫前期: 妊娠首次出现收缩压 / 舒张压 $\geq 140/90$ mmHg, 尿蛋白 ≥ 2.0 g/24 h 或随机尿蛋白 (++), 肌酐 > 106 mmol/L, 血小板 $< 100 \times 10^9$ /L, 丙氨酸氨基转移酶、天冬氨酸氨基转移酶持续升高, 伴有头痛或其他神经或视觉障碍, 持续性上腹不适。A 组年龄 23 ~ 35 岁, 平均年龄 31.29 ± 2.38 岁, 孕周 25 ~ 36 周, 平均 31.29 ± 3.17 周; B 组年龄 25 ~ 35 岁, 平均年龄 30.61 ± 2.63 岁, 孕周 26 ~ 37 周, 平均 31.07 ± 3.52 周; C 组年龄 23 ~ 37 岁, 平均年龄 31.90 ± 2.49 岁, 孕周 25 ~ 37 周, 平均 31.25 ± 3.72 周。选择 40 例同期孕检正常者作为对照组, 年龄 24 ~ 36 岁, 平均年龄 30.93 ± 2.46 岁, 孕周 24 ~ 35 周, 平均 31.20 ± 3.27 周。纳入标准: 经临床明确诊断为 PIH; 孕周在 20 周以上; 血压在 140/90 mmHg 以上、伴水肿及蛋白尿表现、单胎妊娠、无原发性肾脏疾病; 无其他急慢性炎症。排除妊娠前高血压、子痫、其他疾病导致的肾脏损伤、自身免疫系统障碍、恶性肿瘤、糖尿病、心律失常、脑血管疾病、冠心病等。各组患者的年龄和孕周比较, 差异无统计学意

义 ($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经陕西省核工业二一五医院医学伦理委员会批准; 所有入选对象对本研究均知情同意。

1.2 仪器和试剂 PAPP-A 试剂盒购自上海双赢生物科技有限公司。KIM-1 试剂盒购自美国 ADL 公司。采用罗氏 MODULARP800 全自动生化分析仪及其配套试剂盒测定尿液 mAlb 水平。肾脏超声检查采用 Philipsie33GE730 超声诊断仪。

1.3 方法 采用酶联免疫吸附法检测尿液 KIM-1 和血浆 PAPP-A 水平, 采用免疫比浊法测定尿液微量清蛋白 (microalbuminuria, mAlb) 水平, 所有操作均严格按照试剂说明书执行。

1.3.1 标本采集: 所有研究对象于清晨采集尿液 5ml, 经离心处理后留取上层尿液, 用于检测 KIM-1 水平。采集所有研究对象的外周静脉血 5 ml, 采用枸橼酸钠抗凝, 以 3 000 r/min 离心 15 min 后, 分离血浆于 -20°C 保存, 用于检测 PAPP-A 水平。

1.3.2 肾脏超声检查: 采用 Philipsie33GE730 超声诊断仪, 频率 3.5 ~ 6.0MHz, 获取血流频谱, 取连续波形, 测定患者肾动脉收缩期峰值流速 (peak systolic velocity, PSV), 舒张末期流速 (endsystolic velocity, EDV), 搏动指数 (pulsatility index, PI) 和阻力指数 (resistance index, RI)。

1.3 统计学分析 实验数据采用 SPSS21.0 软件进行分析。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。KIM-1, mAlb 及 PAPP-A 水平及 PSV, EDV, PI, RI, 年龄和孕周的组间比较采用单因素方差分析和 q 检验分析。相关性分析采用 Pearson 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PIH 患者肾脏超声检查分析 见表 1。与对照组和 A 组比较, B 组和 C 组的 RI 和 PI 明显增高, 其中 C 组增高更显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。与对照组和 A 组比较, B 组和 C 组的 EDV 明显降低, 其中 C 组降低更显著, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。A 组与对照组的 PSV, EDV, RI 和 PI 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。B, C 组和对照组间的 PSV 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.2 PIH 患者尿液 KIM-1, mAlb 及血浆 PAPP-A 水平分析 见表 2。对照组、A 组、B 组和 C 组的

KIM-1, PAPP-A 及 mAlb 水平依次增高, 其差异均有统计学意义 (均 $P < 0.01$)。

表 1 PIH 患者肾脏超声检查分析 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组 ($n=40$)	A 组 ($n=43$)	B 组 ($n=35$)	C 组 ($n=45$)	F 值	P 值
PSV(cm/s)	84.36 ± 22.37	85.67 ± 22.91 ^a	85.99 ± 21.63 ^{ac}	84.86 ± 21.09 ^{ac}	0.73	0.986
EDV(cm/s)	40.28 ± 8.39	38.96 ± 8.10 ^a	31.97 ± 6.25 ^{bc}	25.67 ± 5.12 ^{bed}	17.67	0.000
RI	0.59 ± 0.04	0.61 ± 0.05 ^a	0.73 ± 0.07 ^{bc}	0.79 ± 0.09 ^{bed}	79.63	0.000
PI	1.13 ± 0.10	1.14 ± 0.12 ^a	1.20 ± 0.19 ^{bc}	1.27 ± 0.20 ^{bed}	45.18	0.000

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

表 2 PIH 患者尿液 KIM-1, mAlb 及血浆 PAPP-A 水平分析 ($\bar{x} \pm s$)

项 目	对照组 ($n=40$)	A 组 ($n=43$)	B 组 ($n=35$)	C 组 ($n=45$)	F 值	P 值
KIM-1(ng/L)	5.23 ± 1.57	7.61 ± 1.86 ^a	9.25 ± 2.61 ^{ab}	11.36 ± 3.50 ^{abc}	45.17	0.000
PAPP-A (U/L)	22.19 ± 6.13	39.28 ± 7.96 ^a	72.30 ± 12.56 ^{ab}	102.46 ± 16.53 ^{abc}	19.35	0.000
mAlb(mg/L)	10.37 ± 6.25	28.23 ± 13.21 ^a	66.09 ± 17.23 ^{ab}	129.65 ± 31.21 ^{abc}	33.93	0.000

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

2.3 相关性分析 在 B 组和 C 组中, KIM-1 及 PAPP-A 水平分别与 RI, PI 及 mAlb 水平呈正相关性, 而与 EDV 呈负相关性 ($r_{\text{KIM-1}}=0.813, 0.836, 0.853, -0.807, P < 0.01$; $r_{\text{PAPP-A}}=0.826, 0.837, 0.865, -0.820, P < 0.01$)。另外, 在 A 组中, KIM-1 及 PAPP-A 水平分别与 mAlb 水平呈正相关性 ($r_{\text{KIM-1}}=0.757, P < 0.01$; $r_{\text{PAPP-A}}=0.769, P < 0.01$)。

3 讨论

PIH 是一种由多种因素引起的疾病, 妊娠期高血压可以引起全身小血管痉挛, 进而导致周围血管阻力明显升高及器官的血液灌注减少, 最终引起脏器功能的损伤, 其中以肾脏受损表现得最为突出^[5]。PIH 包括妊娠期高血压、子痫前期、子痫、慢性高血压并发子痫前期以及妊娠并发慢性高血压^[6]。蛋白尿的产生是 PIH 引起肾损伤的主要表现。临床上已将尿液微量清蛋白作为判断早期肾损伤的常规指标。然而 PIH 患者早期肾损伤的临床症状缺乏典型性且表现不明显^[3,7]。本研究对 PIH 患者肾脏超声的检查结果显示 B 组和 C 组的 RI, PI 及 EDV 与对照组比较有明显的差异 ($P < 0.01$), 而 A 组的 RI, PI 及 EDV 与对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。提示超声检查能发现 PIH 引起的肾损伤, 而对早期的肾损伤缺乏敏感性。KIM-1 是 I 型跨膜糖蛋白, 研究表明, 肾损伤时肾小管上皮细胞释放过量的 KIM-1, 且尿液 KIM-1 水平与肾组织的损伤呈正相关性^[8]。郑美玲等^[9]的研究认为尿液高水平的 KIM-1 可以反映 PIH 患者子痫前期的病情进展及肾损伤的程度。研究表明, PIH 肾损伤患者尿液 KIM-1 水平明显高于肾功能正常者^[5]。本研究对 PIH 患者的研究发现, 对照组、A 组、B 组和 C 组的 KIM-1 水平依次增高 ($P < 0.01$), 相关性分析的结果显示 KIM-1 水

平与 B 组和 C 组的 RI, PI, EDV 及 mAlb 水平有明显相关性, 推测 KIM-1 可能与 PIH 引起的肾损伤有关。进一步地分析显示 KIM-1 与 A 组的 mAlb 水平也有相关性, 提示 KIM-1 水平的变化可以反映 PIH 患者早期的肾损伤状况。

PAPP-A 是一种与妊娠相关的大分子糖蛋白, 妊娠期 PAPP-A 主要由胎盘组织产生^[10-11]。妊娠期的高血压引起的微动脉系统性痉挛可以导致胎盘缺血, 并释放更多的 PAPP-A。研究表明 PAPP-A 水平的升高与孕妇血压呈正相关性, 且 PAPP-A 与 PIH 的病情严重程度呈正相关性^[12]。WANG 等^[12]的研究发现, 应用硫酸镁联合硝苯地平治疗后, PIH 患者血液 PAPP-A 水平明显降低。ZHANG 等^[10]对 PIH 患者的研究发现健康对照组、轻度 PIH 组和重度 PIH 组的 PAPP-A 水平呈上升趋势。另外有研究证实 PIH 孕妇血液 PAPP-A 水平与血清蛋白 / 肌酐比值呈正相关^[2]。本研究发现 PIH 患者 PAPP-A 水平与 Zhang 等的研究有相似的趋势, 进一步地分析显示 PAPP-A 水平与 B 组和 C 组的 RI, PI, EDV 及尿液 mAlb 水平有相关性, 提示 PAPP-A 与 PIH 患者的肾损伤有关。另外, A 组的 PAPP-A 水平高于对照组, 且与 mAlb 水平呈正相关性, 提示检测 PAPP-A 水平对 PIH 患者早期的肾损伤有诊断意义。

综上所述, 检测尿液 KIM-1 和血浆 PAPP-A 水平能评价 PIH 患者早期的肾损伤状况, 监测 PIH 的病情进展, 并为 PIH 的治疗提供参考依据。

参考文献:

- [1] 马善朵, 王维俊, 冯文. Hcy, ET-1 和 mAlb 联合检测用于妊娠高血压疾病患者肾损伤的早期诊断 [J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(1): 120-122.

(下转 161 页)