

高血压肾病患者血清尿调节蛋白和胱抑素 C 水平与临床病理特征及预后的相关性研究

顾树江^{1a}, 张春铭^{1b}, 盛利^{1a}, 付祎帆^{1a}, 张艳^{1c}, 韩呈武²

(1.北京市昌平区中医医院 a 检验科;b.脾胃病科;c.病理科,北京 112200;2.中日友好医院检验科,北京 100029)

摘要:目的 探讨高血压肾病患者血清尿调节蛋白(UMOD)和胱抑素 C(Cys C)水平特点,分析 UMOD, Cys C 与临床病理特征和预后的关系。方法 选择 2016 年 2 月 1 日~2019 年 12 月 31 日北京市昌平区中医医院收治的 149 例高血压肾病患者(肾病组)和 92 例体检志愿者(对照组),检测血清 UMOD, Cys C, 尿素氮(BUN)和血肌酐(SCr)水平,计算肾小球滤过率(eGFR),分析 UMOD, Cys C 与 BUN, SCr, eGFR 之间的相关性。肾病组给予 B 超引导下肾穿刺活检获取肾组织病理学特征,比较不同病理特征间血清 UMOD, Cys C 水平差异。随访肾病组患者, Kaplan-Meier 绘制不同 UMOD, Cys C 水平下高血压肾病患者生存曲线, Cox 比例风险模型分析影响高血压肾病患者发生终末期肾病(ESRD)的因素。结果 肾病组血清 UMOD ($126.49 \pm 32.15 \text{ ng/ml}$ vs $158.26 \pm 45.92 \text{ ng/ml}$), eGFR ($60.35 \pm 16.31 \text{ ml/min/1.73m}^2$ vs $121.38 \pm 12.06 \text{ ml/min/1.73m}^2$) 低于对照组 ($t=5.291, 28.449$, 均 $P < 0.05$), Cys C ($2.43 \pm 0.65 \text{ ng/ml}$ vs $0.73 \pm 0.29 \text{ ng/ml}$), BUN ($35.26 \pm 6.32 \text{ mmol/L}$ vs $13.02 \pm 2.43 \text{ mmol/L}$) 和 SCr ($165.23 \pm 25.16 \mu\text{mol/L}$ vs $25.11 \pm 5.07 \mu\text{mol/L}$) 水平均高于对照组 ($t=22.758, 31.344, 52.292$, 均 $P < 0.05$), 差异有统计学意义。UMOD 水平与 BUN, Scr 呈负相关 ($r=-0.769, -0.795$, 均 $P < 0.05$), 与 eGFR 呈正相关 ($r=0.842, P < 0.05$), Cys C 水平与 BUN, SCr 呈正相关 ($r=0.767, 0.757$, 均 $P < 0.05$), 与 eGFR 呈负相关 ($r=-0.812, P < 0.05$)。新月体形成、中重度肾小管萎缩/间质纤维化患者血清 UMOD 水平低于无新月体形成、轻度肾小管萎缩/间质纤维化患者 ($t=12.056, 18.081$, 均 $P < 0.05$), 肾小球球性硬化、肾小球节段硬化、肾小球缺血皱缩患者血清 Cys C 水平高于无肾小球球性硬化、无肾小球节段硬化、无肾小球缺血皱缩患者 ($t=26.665, 19.508, 17.985$, 均 $P < 0.05$), 差异有统计学意义。低水平 UMOD, 高水平 Cys C 患者肾脏存活率低于高水平 UMOD, 低水平 Cys C 患者 ($\text{Log Rank } \chi^2=7.960, 4.683$, 均 $P < 0.05$)。肾小管萎缩和间质纤维化、低 UMOD, 高 Cys C 是高血压肾病患者发生 ESRD 的危险因素 (均 $P < 0.05$)。结论 高血压肾病患者血清 UMOD 水平降低, Cys C 水平升高, UMOD, Cys C 均与肾组织病理特征以及 ESRD 的发生有关。

关键词: 尿调节蛋白; 胱抑素 C; 高血压肾病; 病理特征

中图分类号: R587.2; R446.112 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414(2022)01-061-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2022.01.013

Correlation Study on Serum Uromodulin and Cystatin C Levels with Clinicopathological Characteristics and Prognosis in Patients with Hypertensive Nephropathy

GU Shu-jiang^{1a}, ZHANG Chun-ming^{1b}, SHENG Li^{1a}, FU Yi-fan^{1a}, ZHANG Yan^{1c}, HAN Cheng-wu²

(1a. Department of Laboratory Medicine; 1b. Department of Spleen and Stomach Diseases; 1c. Department of Pathology, Beijing Changping District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102200, China; 2. Department of Laboratory Medicine, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 102200, China)

Abstract: Objective To investigate the characteristics of serum uromodulin (UMOD) and cystatin C (Cys C) levels in patients with hypertensive nephropathy, and analyze the relationship between UMOD and Cys C, and clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** 149 patients with hypertensive nephropathy who were admitted to the Beijing Changping District Hospital of Traditional Chinese Medicine from February 1 to 2016 and December 31, 2019 (nephropathy group) and 92 volunteers (control group) were selected. Serum levels of UMOD, Cys C, urea nitrogen (BUN) and serum creatinine (SCR) were detected, and the glomerular filtration rate (eGFR) was calculated. The correlation between UMOD, Cys C and BUN, SCR and EGFR were analyzed. Kidney biopsy guided by B-ultrasound was performed in the nephropathy group to obtain the histopathological characteristics of the kidney, and the differences in serum UMOD and Cys C levels among different

作者简介: 顾树江(1981-), 男, 研究生, 副主任技师, 研究方向: 临床免疫、生化、出凝血检验, E-mail: gshujiang1981@sina.com。

pathological characteristics were compared. Patients in the nephropathy group were followed up. Kaplan-Meier drew survival curves of patients with different UMOD and Cys C levels, and Cox proportional risk model was used to analyze the factors affecting the occurrence of end-stage renal disease (ESRD) in patients with nephropathy. **Results** The levels of serum UMOD ($126.49 \pm 32.15 \text{ ng/ml}$ vs $158.26 \pm 45.92 \text{ ng/ml}$) and eGFR ($60.35 \pm 16.31 \text{ ml/min/1.73m}^2$ vs $121.38 \pm 12.06 \text{ ml/min/1.73m}^2$) in nephropathy group were lower than those in control group ($t=5.291, 28.449$, all $P < 0.05$), and the levels of Cys C ($2.43 \pm 0.65 \text{ ng/ml}$ vs $0.73 \pm 0.29 \text{ ng/ml}$), BUN ($35.26 \pm 6.32 \text{ mmol/L}$ vs $13.02 \pm 2.43 \text{ mmol/L}$) and Scr ($165.23 \pm 25.16 \mu\text{mol/L}$ vs $25.11 \pm 5.07 \mu\text{mol/L}$) were higher than those in control group ($t=22.758, 31.344, 52.292$, all $P < 0.05$), the differences were statistically significant, respectively. UMOD level was negatively correlated with BUN and Scr ($r=-0.769, -0.795, P < 0.05$), and positively correlated with EGFR ($r=0.842, P < 0.05$). Cys C level was positively correlated with BUN and Scr ($r=0.767, 0.757$, all $P < 0.05$), and negatively correlated with EGFR ($r=-0.812, P < 0.05$). The serum UMOD level in patients with crescent formation and moderate to severe tubulopathy/interstitial fibrosis was lower than that in patients without crescent formation, and in patients with mild tubulopathy/interstitial fibrosis ($t=12.056, 18.081$, all $P < 0.05$), the level of serum Cys C in patients with glomerular sclerosis, segmental sclerosis and glomerular ischemia wrinkle was higher than that in patients without glomerular sclerosis, segmental sclerosis and glomerular ischemia wrinkle ($t=26.668, 19.508, 17.985$, all $P < 0.05$), the differences were statistically significant, respectively. The renal survival rate of patients with low level of UMOD and high level of Cys C was lower than that of patients with high level of UMOD and low level of Cys C (Log Rank $\chi^2=7.960, 4.683$, all $P < 0.05$). Tubule atrophy, interstitial fibrosis, low UMOD and high Cys C were risk factors for ESRD in patients with hypertensive nephropathy (all $P < 0.05$). **Conclusion** The level of serum UMOD decreased and Cys C increased in patients with hypertensive nephropathy. Both UMOD and Cys C are related to the pathological characteristics of renal tissue and the occurrence of ESRD.

Keywords: uromodulin; cystatin c; hypertensive nephropathy; pathological features

高血压可导致心、脑、肾等多种靶器官损害, 其中对肾功能损害是原发性高血压最常见的并发症之一, 长期高血压得不到有效控制可引起肾实质损害、肾小球硬化、肾小管萎缩和肾间质纤维化, 甚至肾衰竭和死亡^[1]。尿调节蛋白(uromodulin, UMOD)是一种肾特异性蛋白, 具有抑制抗原诱导的T细胞增殖和体外单核细胞毒性的能力, 能抑制尿路感染, 促进管型的形成以及调节肾外髓钾离子通道活性和钠-钾氯化物转运体, 与慢性肾脏疾病发生密切相关^[2]。胱抑素C(cystatin C, Cys C)是由肾小球过滤, 肾小管重吸收的分泌型碱性非糖化小分子蛋白质, 可稳定反映肾功能损伤和肾微血管病变的敏感指标^[3]。但是UMOD, Cys C与高血压肾病病理特征和预后的报道较为少见, 鉴于此本研究拟检测高血压肾病患者血清UMOD和Cys C水平, 分析其与临床病理特征和预后的关系。

1 材料与方 法

1.1 研究对象 选择2016年2月1日~2019年12月31日北京市昌平区中医医院收治的85例高血压肾病患者(肾病组)。其中男性51例, 女性34例, 年龄54~73岁, 平均年龄 65.27 ± 6.24 岁。高血压病程6~15年, 平均 11.01 ± 3.54 年, 高血压家族史37例, 收缩压135~162mmHg, 平均 $145.24 \pm 10.47 \text{ mmHg}$, 舒张压89~103mmHg, 平均 $95.25 \pm 4.18 \text{ mmHg}$ 。纳入标准: ①符合《中国高血压防治指南》中的诊断要求^[4]; ②蛋白尿、肾功能异常($\text{BUN} > 7.5 \text{ mmol/L}$, $\text{SCr} > 133 \mu\text{mol/L}$),

肾活检提示肾损害病理改变; ③保持随访者。排除标准: ①继发性高血压; ②原发性肾脏疾病; ③糖尿病、高尿酸血症、系统性红斑狼疮等导致的继发性肾损害。另选择同期于我院门诊体检的92例志愿者为对照组, 均排除肾功能损害、原发或继发性肾病。其中男性53例, 女性39例, 年龄51~75岁, 平均年龄 65.89 ± 6.47 岁。两组患者均知情同意, 性别、年龄比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 仪器与试剂 北京普朗DNM-9602A型酶标分析仪, UMOD试剂盒购自北京健乃喜生物技术有限公司。美国雅培公司i2000SR全自动化学发光免疫分析仪, Cys C试剂盒购自美国Epitope Diagnostics公司。西门子ADVIA2400全自动生化分析仪和配套试剂盒。

1.3 方 法

1.3.1 血清UMOD, Cys C水平以及肾功能指标检测: 肾病组入院第2天(体检者体检当日)采集空腹静脉血3ml, 室温静置待血液凝固后取上清液离心(4°C 3000 r/min离心15 min, 离心半径10 cm), 取血清于 -80°C 保存, 48 h内完成待检。采用酶联免疫吸附试验测定UMOD水平, 免疫比浊法测定Cys C水平, 全自动生化分析仪检测血清BUN, SCr, 采用改良MDRD公式估算eGFR, $\text{eGFR}=186 \times (\text{SCr}-1.154) \times (\text{年龄}-0.203) \times (0.742 \text{ 女性})$ ^[5]。

1.3.2 肾脏病理评估: 肾病组患者均给予B超引导下肾穿刺活检, 由两位肾脏病理医师采用双盲

法进行半定量和定性独立评价,取一致性意见。评估内容包括:①肾小球病变:如肾小球球形硬化(记录有无)、节段硬化(记录有无)、缺血皱襞(记录有无)、新月体(记录有无)等。②肾小管间质病变,根据Banff分级标准^[6],肾间质纤维化面积进行肾小管萎缩和间质纤维化分级:轻度纤维化<25%,中度纤维化25%~50%,重度纤维化>50%。③肾小血管和微血管病变:如洋葱皮样改变(记录有无)、动脉平滑肌细胞增生(0级,无,1级轻微增生,2级中度增生)、小叶间动脉硬化(0级,无,1级内膜增厚管腔无受累,2级管腔狭窄<25%,3级管腔狭窄25%~50%,4级管腔狭窄>50%)等。

1.3.3 随访:所有患者出院后定期门诊复查和电话随访,统计随访期间进入终末期肾病(ESRD)情况,ESRD定义为:肾小球滤过率(eGFR)<15 ml/min/1.73m²或行持续性肾脏替代治疗^[7]。以ESRD

为终点事件,统计高血压肾病患者肾脏存活率。

1.4 统计学分析 SPSS 25.00 进行数据分析, K-S 法检验计量资料拟合优度,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示正态分布计量资料,采用独立样本 *t* 检验。以 *n*(%) 表示计数资料,采用 χ^2 检验。Pearson 相关系数描述 UMOD, Cys C 与 BUN, SCr, eGFR 之间的相关性。Kaplan-Meier 生存分析不同 UMOD, Cys C 水平下高血压肾病患者肾脏存活率, Log-Rank 检验存活率的差异。Cox 回归分析影响高血压肾病患者发生 ESRD 的危险因素。以 *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组血清 UMOD, Cys C, BUN, SCr 水平和 eGFR 比较 见表 1。肾病组血清 UMOD, eGFR 水平低于对照组, Cys C, BUN, SCr 水平高于对照组, 差异均有统计学意义 (*P* < 0.05)。

表 1 两组血清 UMOD, Cys C, BUN, SCr 和 eGFR 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

项目	肾病组 (n=85)	对照组 (n=92)	<i>t</i>	<i>P</i>
UMOD (ng/ml)	126.49 ± 32.15	158.26 ± 45.92	5.291	0.000
Cys C (ng/ml)	2.43 ± 0.65	0.73 ± 0.29	22.758	0.000
BUN (mmol/L)	35.26 ± 6.32	13.02 ± 2.43	31.344	0.000
SCr (μmol/L)	165.23 ± 25.16	25.11 ± 5.07	52.292	≤ 0.000
eGFR(ml/min/1.73 m ²)	60.35 ± 16.31	121.38 ± 12.06	28.449	0.000

2.2 肾病组血清 UMOD, Cys C 水平与 BUN, SCr, eGFR 相关性分析 肾病组血清 UMOD 水平与 BUN, Scr 呈负相关 (*r* = -0.769, -0.795, 均 *P* < 0.05), 与 eGFR 呈正相关 (*r* = 0.842, *P* < 0.05), Cys C 水平与 BUN, SCr 呈正相关 (*r* = 0.767, 0.757, 均 *P* < 0.05), 与 eGFR 呈负相关 (*r* = -0.812, *P* < 0.05)。

重度肾小管萎缩/间质纤维化患者血清 UMOD 水平低于无新月体形成、轻度肾小管萎缩/间质纤维化患者 (*t* = 12.056, 18.081, 均 *P* < 0.05), 肾小球球形硬化、肾小球节段硬化、肾小球缺血皱缩患者血清 Cys C 水平高于无肾小球球形硬化、无肾小球节段硬化、无肾小球缺血皱缩患者 (*t* = 26.668, 19.508, 17.985, 均 *P* < 0.05)。其它病理特征间 UMOD, Cys C 水平比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。

2.3 不同临床病理特征高血压肾病患者血清 UMOD, Cys C 水平比较 见表 2。新月体形成、中

表 2 不同临床病理特征高血压肾病患者血清 UMOD, Cys C 水平差异 (n=85, $\bar{x} \pm s$)

类别	<i>n</i>	UMOD	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	Cys C(ml/min/1.73m ²)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	
肾小球球形硬化	有	41	126.72 ± 30.15	0.379	0.706	2.93 ± 0.07	26.668	0.000
	无	44	129.21 ± 30.05			2.01 ± 0.21		
新月体形成	有	46	115.15 ± 8.24	12.056	0.000	2.46 ± 0.62	0.602	0.549
	无	39	139.87 ± 10.65			2.39 ± 0.41		
洋葱皮样改变	有	31	125.95 ± 30.28	0.124	0.901	2.47 ± 0.45	0.627	0.533
	无	54	126.80 ± 30.33			2.41 ± 0.41		
动脉平滑肌细胞增生	0级	42	125.52 ± 30.72	0.288	0.774	2.48 ± 0.55	0.886	0.378
小叶间动脉硬化	1~2级	43	127.44 ± 30.69	0.240	0.811	2.38 ± 0.49	0.842	0.402
	0~2级	50	125.83 ± 30.42			2.47 ± 0.57		
	3~4级	35	127.44 ± 30.57			2.37 ± 0.49		
肾小球节段硬化	有	46	126.53 ± 30.21	0.014	0.989	2.83 ± 0.24	19.508	0.000
	无	39	126.44 ± 30.19			1.95 ± 0.16		
肾小球缺血皱缩	有	30	126.67 ± 30.33	0.041	0.968	2.89 ± 0.11	17.985	0.000
	无	55	126.39 ± 30.41			2.18 ± 0.20		
肾小管萎缩/间质纤维化	轻度	39	142.09 ± 8.11	18.081	0.000	2.45 ± 0.58	0.435	0.665
	中重度	46	113.26 ± 6.59			2.40 ± 0.48		

2.4 不同血清 UMOD, Cys C 水平高血压肾病患者预后差异 见图 1。随访截止 2021 年 2 月 1 日, 中位随访 38 (14~60) 月, 期间高血压肾病患者中 17 例 (20.00%) 进入 ESRD。低水平 UMOD 患者 (UMOD < 126.49ng/ml, 44 例) 肾脏存活率为 63.64% (28/44), 低于高水平 UMOD 患者 (UMOD ≥ 126.49ng/ml,

41 例) 的 90.24% (37/41), 高水平 Cys C 患者 (Cys C ≥ 2.43mg/L, 45 例) 肾脏存活率为 66.67% (30/45), 低于低水平 Cys C 患者 (Cys C < 2.43mg/L, 40 例) 的 87.50% (35/40), 差异均有统计学意义 (Log-Rank $\chi^2=7.960, 4.683, P=0.005, 0.031$)。

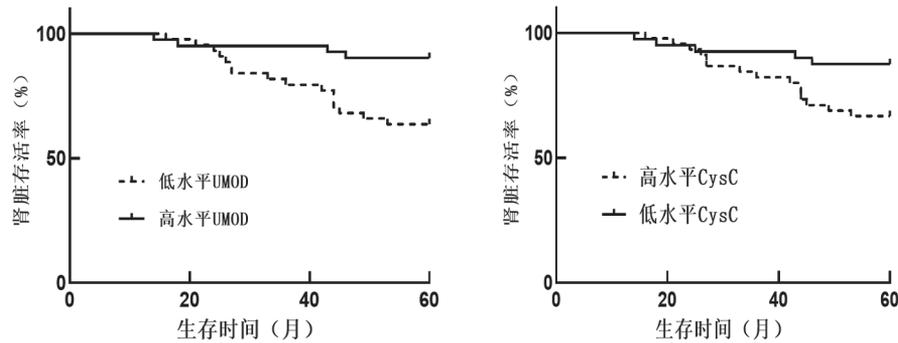


图 1 不同血清 UMOD, Cys C 水平高血压肾病患者肾脏存活曲线

2.5 影响高血压肾病患者发生 ESRD 的因素分析 见表 3, 表 4。以高血压肾病患者发生 ESRD 为因变量 (赋值: 0=无, 1=有), 纳入年龄、性别 (赋值: 0=女, 1=男), 高血压病程、高血压家族史 (赋值: 0=否, 1=是), 收缩压、舒张压、肾小球球性硬化 (赋值: 0=无, 1=有), 肾小球节段硬化 (赋值: 0=无, 1=有), 缺血皱襞 (赋值: 0=无, 1=有), 新月体形成 (赋值: 0=无, 1=有), 肾小管萎缩和间质纤维化 (赋值: 0=轻度, 1=中重度), 洋葱皮样改变 (赋值: 0=无, 1=有), 动脉平滑肌细胞增生 (赋值: 0=0 级, 1=1~2 级), 小叶间动脉硬化 (赋值:

0=0~2 级, 1=3~4 级), BUN, Scr, eGFR, UMOD 和 Cys C 为自变量。单因素 Cox 比例风险回归分析 (Enter 法筛选变量) 结果显示低 eGFR, 肾小球球性硬化、肾小球节段硬化、肾小管萎缩和间质纤维化, 低 UMOD, 高 Cys C 与高血压肾病患者发生 ESRD 有关 ($P < 0.05$)。将单因素分析中有统计学差异项目纳入多因素 Cox 比例风险回归模型 (Enter 法筛选变量), 结果显示肾小管萎缩和间质纤维化, 低 UMOD, 高 Cys C 是高血压肾病患者发生 ESRD 的危险因素 ($P < 0.05$)。

表 3 影响高血压肾病患者发生 ESRD 的单因素 COX 回归模型

变量	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P 值
eGFR	-0.406	0.133	9.319	0.666 (0.513 ~ 0.865)	0.002
肾小球球性硬化	0.408	0.128	10.160	1.504 (1.170 ~ 1.933)	0.000
肾小球节段硬化	0.581	0.195	8.877	1.788 (1.220 ~ 2.620)	0.000
肾小管萎缩和间质纤维化	0.792	0.201	15.526	2.208 (1.489 ~ 3.274)	0.000
UMOD	-0.695	0.154	20.367	0.499 (0.369 ~ 0.675)	0.000
Cys C	0.627	0.166	14.267	1.872 (1.352 ~ 2.592)	0.000

表 4 影响高血压肾病患者发生 ESRD 的多因素 COX 回归模型

变量	β	SE	Wald χ^2	HR(95%CI)	P 值
肾小管萎缩和间质纤维化	0.622	0.195	10.175	1.836 (1.271 ~ 2.730)	0.000
UMOD	-0.535	0.144	13.803	0.586 (0.442 ~ 0.777)	0.000
Cys C	0.502	0.136	13.625	1.652 (1.265 ~ 2.157)	0.000

3 讨论

肾脏是高血压病理生理作用的主要靶器官之一, 长期持续高血压, 肾小球囊内压力逐渐升高, 肾小球逐渐纤维化、萎缩, 并累及肾动脉, 发生硬化, 导致肾实质、肾单位减少、肾功能衰竭。同时肾损

害引起水钠潴留, 肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和血压升高, 形成恶性循环^[8]。由于血压升高程度、病程影响, 高血压对肾脏组织损害程度也不尽相同, 患者预后也大不相同, 因此对高血压肾病患者进行肾活检病理检查有助于评估肾损害程度,

评估预后。分析与高血压肾病病理特征和预后相关的分子生物指标,对于评估病情、指导临床治疗和判断预后十分重要。

UMOD 又称 Tamm-Horsfall 蛋白,是正常尿液中分泌量最丰富的蛋白,表达于 Henle's 环的粗升管的上皮细胞,仅由肾脏产生。在各种病因引起的慢性肾脏病患者中尿 UMOD 排泄水平多会出现降低,且尿 UMOD 水平与肾小管功能降低,肾脏疾病进展和死亡相关^[9]。Cys C 是一类分泌型碱性非糖化小分子蛋白质,由肾小球过滤、肾小管重吸收,由于肾脏是 Cys C 唯一的清除器官,且 Cys C 不受年龄、性别、饮食等因素影响,可稳定反映肾损伤程度,因此 Cys C 被认为是肾脏疾病诊断的敏感指标^[10]。现有研究显示低 UMOD 水平与心脏术后急性肾损伤的发生有关^[11],与 IgA 肾病肾间质纤维化、肾小管萎缩、eGFR 下降以及肾小管间质损伤的严重程度也存在密切关系^[12]。Cys C 水平增高是原发性高血压患者早期肾损害的高危因素^[13],可作为高血压患者早期肾损害的敏感指标^[14]。本研究结果表明,高血压肾病患者血清 UMOD 水平降低,Cys C 水平升高,UMOD 水平与 eGFR 呈正相关,与 BUN, SCr 呈负相关,Cys C 与 eGFR 呈负相关,与 BUN, SCr 呈正相关。NQEBELELE 等人^[15]指出高血压并发慢性肾脏病患者 UMOD 水平降低,与患者年龄、SCr 和收缩压呈负相关,与 eGFR 呈正相关,尿 UMOD 水平降低是高血压患者发生慢性肾脏病的危险因素。汤海波等^[16]人报道显示 Cys C 水平随着 eGFR 的降低而增高,与 eGFR 呈负相关,均与本研究结论一致,说明 UMOD 缺乏,Cys C 水平增高与高血压肾病的发生以及肾功能的下降有关。

目前少有 UMOD, Cys C 与高血压肾病病理特征的相关性报道,其间关系尚不得知。本研究发现 UMOD 与新月体形成、肾小管萎缩/间质纤维化程度均有关,在新月体形成、中重度肾小管萎缩/间质纤维化患者中 UMOD 水平较低。TACHIBANA 等^[17]人报道指出血清 UMOD 水平与肾小球肾炎患者肾小管间质损伤的严重程度有关。新月体形成是肾小球毛细血管外的增生性病变,肾小管萎缩/间质纤维化与肾血管血流量减少、缺血缺氧有关^[18]。UMOD 主要由远端小管上皮细胞分泌,UMOD 水平受肾小管损伤影响较大,因此新月体形成、肾小管萎缩/间质纤维化均可影响肾小管细胞结构和功能,导致肾小管间质损伤,影响 UMOD 的分泌合成,导致 UMOD 水平下降。血清 Cys C 水平则主要与肾小球球性硬化、肾小球节段硬化、肾小球缺血皱缩有关,表现为肾小球球性硬化、肾小球节段硬化和肾小球缺血皱缩患者血清 Cys C 水平高于无肾

小球球性硬化、无肾小球节段硬化、无肾小球缺血皱缩患者。分析原因为:Cys C 在体内仅经肾小球过滤后清除,Cys C 水平敏感反映肾小球滤过功能,Cys C 升高与肾小球滤过率下降显著相关^[19],2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南中推荐 Cys C 纳入肾小球滤过功能计算公式^[20]。当肾小球硬化或缺血皱缩时 Cys C 滤过明显减少,血清 Cys C 水平显著升高,因此 Cys C 水平与肾小球病变密切相关。

本研究通过随访发现低水平 UMOD,高水平 Cys C 患者肾脏存活率低于高水平 UMOD,低水平 Cys C 患者,回归分析显示低水平 UMOD,高水平 Cys C 均与高血压肾病患者 ESRD 的发生有关。CHEN 等^[21]人研究结果显示 UMOD rs13333226 基因变异与我国汉族人群 ESRD 易感风险增加独立相关。董海芸等^[22]人也指出 Cys C 水平随着慢性肾功能分期(CKD)的增高而升高,Cys C 与慢性肾衰竭的发生密切相关。本研究回归分析结果显示肾小管萎缩和间质纤维化与 ESRD 的发生也存在密切关系,现有研究结果也一致认为肾间质纤维化是导致慢性肾衰竭的主要原因之一,是慢性肾脏病发展为 ESRD 的病理基础和过程^[23]。

综上,高血压肾病患者血清 UMOD 水平降低,Cys C 水平升高,UMOD 与新月体形成、肾小管萎缩/间质纤维化有关,Cys C 与肾小球球性硬化、肾小球节段硬化、肾小球缺血皱缩有关。低水平 UMOD、高水平 Cys C 均与高血压患者进入 ESRD 有关,可作为预后评估的参考指标。

参考文献:

- [1] 汪隆海,张求霞,黄飞,等.尿液 10 项生化指标联合检测及优化对高血压肾病的诊断价值研究[J].现代检验医学杂志,2020,35(4):82-86,112.
WANG Longhai, ZHANG Qiuxia, HUANG Fei, et al. Study on the combined detection and optimization of urine 10 biochemical indexes in the diagnosis value of hypertensive nephropathy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020, 35(4): 82-86, 112.
- [2] 苟春华,赵勇,王文娟,等.血清视黄醇结合蛋白 4 和尿调节素对慢性肾病的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2017,27(10):1442-1444.
XUN Chunhua, ZHAO Yong, WANG Wenjuan, et al. Diagnostic value of sera retinol binding protein 4 and uromodulin for chronic kidney disease [J]. Chinese Journal of Health Laboratory Technology, 2017, 27(10): 1442-1444.
- [3] 占小锋,汪妍,张长磊,等.胱抑素 C 与 CKD-EPI 2012 在老年高血压肾损伤患者中的研究进展[J].中国心血管杂志,2020,25(3):274-277.
ZHAN Xiaofeng, WANG Yan, ZHANG Changlei, et al. Research progress of cystatin C and CKD-EPI 2012 equation in elderly hypertensive patients with kidney

- injury [J]. Chinese Journal of Cardiovascular Medicine, 2020,25(3):274-277.
- [4] 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]. 中华高血压杂志, 2011,19(8):701-743. Writing Group of 2010 Chinese Guidelines for the Management of Hypertension. 2010 Chinese guidelines for the management of hypertension [J]. Chinese Journal of Hypertension, 2011,19(8):701-743.
- [5] 程莹, 李宁娜, 游志清, 等. 三种 CKD-EPI 公式与改良 MDRD 公式诊断糖尿病肾病一致性分析 [J]. 中国全科医学, 2016,19(29):3584-3588. CHENG Ying, LI Ningna, YOU Zhiqing, et al. Diagnosis of consistency between three CKD-EPI and modified MDRD equations for diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. Chinese General Practice, 2016,19(29):3584-3588.
- [6] SOLEZ K, RACUSEN L C. The Banff classification revisited [J]. Kidney International, 2013, 83(2): 201-206.
- [7] 梁少姗, 乐伟波, 梁丹丹, 等. 高血压肾损害的临床病理特点及预后 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2015, 24(1):32-37. LIANG Shaoshan, LE Weibo, LIANG Dandan, et al. Clinico-pathological characteristics and outcome of patients with biopsy-proven hypertensive nephrosclerosis [J]. Chinese Journal of Nephrology, Dialysis & Transplantation, 2015,24(1):32-37.
- [8] 杨雄, 尹爱萍. 慢性肾脏病患者血液中 FGF23, TNF- α , RANTES 和 IL-12 检测水平的相关性研究 [J]. 现代检验医学杂志, 2020,35(1):25-28. YANG Xiong, YIN Aiping. Correlation between FGF23, TNF- α , RANTES and IL-12 levels in the blood of patients with chronic kidney disease [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(1):25-28.
- [9] DEVUYST O, BOCHUD M. Uromodulin kidney function, cardiovascular disease, and mortality [J]. Kidney International, 2015, 88(5): 944-946.
- [10] MAO Weipu, LIU Shenghua, WANG Keyi, et al. Cystatin C in evaluating renal function in ureteral calculi hydronephrosis in adults [J]. Kidney & Blood Pressure Research, 2020, 45(1): 109-121.
- [11] GARIMELLA P S, JABER B L, TIGHIOUART H, et al. Association of preoperative urinary uromodulin with AKI after cardiac surgery [J]. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2017, 12(1): 10-18.
- [12] ZHOU Jingjing, CHEN Yuqing, LIU Ying, et al. Urinary uromodulin excretion predicts progression of chronic kidney disease resulting from IgA nephropathy [J]. PLoS One, 2013, 8(8): e71023.
- [13] 杨秀莲, 张成磊, 岳晋巍, 等. 原发性高血压早期肾损害与血清 25-羟维生素 D 和 同型半胱氨酸相关性分析 [J]. 宁夏医科大学学报, 2019,41(4):359-363. YANG Xiulian, ZHANG Chenglei, YUE Jinwei, et al. Correlation analysis between serum 25 (OH) D and homocysteine in early renal damage of essential hypertension patients [J]. Journal of Ningxia Medical University, 2019,41(4):359-363.
- [14] 朱华芳, 陈光利, 黄娟, 等. 血清胱抑素 C 在老年高血压患者早期肾损害中的诊断价值分析 [J]. 临床检验杂志 (电子版), 2019,8(4):19-20. ZHU Huafang, CHEN Guangli, HUANG Juan, et al. Diagnostic value of serum cystatin C in early stage renal impairment in elderly hypertensive patients [J]. Chinese Journal of Clinical Laboratory Science (Electronic), 2019,8(4):19-20.
- [15] NQEBELELE N U, DICKENS C, DIX-PEEK T, et al. Urinary uromodulin levels and UMOD variants in Black South Africans with Hypertension-Attributed chronic kidney disease [J]. International Journal of Nephrology, 2019,2019: 8094049.
- [16] 汤海波, 张晓斌, 闫红, 等. 血清胱抑素 C 在早期急性肾损伤诊断中的价值 [J]. 河北医药, 2016, 38(24):3752-3754, 3757. TANG Haibo, ZHANG Xiaobin, YAN Hong, et al. Value of serum cystatin C in the diagnosis of early acute kidney injury [J]. Hebei Medical Journal, 2016, 38 (24): 3752-3754, 3757.
- [17] TACHIBANA S, IYODA M, SUZUKI T, et al. Serum uromodulin is associated with the severity of clinicopathological findings in ANCA-associated glomerulonephritis [J]. PLoS One, 2019, 14(11): e0224690.
- [18] CAETANO E R, ZATZ R, SALDANHA L B, et al. Hypertensive nephrosclerosis as a relevant cause of chronic renal failure [J]. Hypertension, 2001,38(2): 171-176.
- [19] 张旦欢, 毛佩菊, 黄燕萍. 胱抑素 C 与肾功能损害程度相关性研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2012,6(8):162-164. ZHANG Danhuan, MAO Peiju, HUANG Yanping, et al. Study on the correlation between cystatin C and the degree of renal function impairment [J/CD]. Chinese Journal of Clinicians (Electronic Edition), 2012,6(8):162-164.
- [20] LEVIN A, STEVENS P E. Summary of KDIGO 2012 CKD guideline: behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward [J]. Kidney International, 2014, 85(1): 49-61.
- [21] CHEN Tingyu, WANG Qianliao, LI Guisen, et al. A single nucleotide polymorphism in the UMOD promoter is associated with end stage renal disease [J]. BMC Medical Genetics, 2016, 17(1): 95.
- [22] 董海芸, 金石昆, 黄静蓉, 等. 慢性肾衰竭患者 Cys C, β 2-MG, Hcy 的检测及其相关性分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(2):314-317. DONG Haiyun, JIN Shikun, HUANG Jingrong, et al. Detection of Cys C, β 2-MG and Hcy in patients with chronic renal failure and their correlation analysis [J]. Labeled Immunoassays and Clinical Medicine, 2019,26(2):314-317.
- [23] 马秋波, 包宇实. 慢性肾脏病肾间质纤维化免疫机制研究进展 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2018, 32 (1):101-104. MA Qiubo, BAO Yushi. Advances of immune mechanisms of renal interstitial fibrosis in chronic kidney disease [J]. Journal of Chinese Practical Diagnosis and Therapy, 2018,32(1):101-104.