

• 论 著 •

造影剂肾病患者尿 TIMP-2、IGFBP7 水平的相关性及临床意义*

阿依加肯·卡司木马力, 玛伊努尔·阿卜拉, 周玮玮, 娜孜亚·斯加克, 金燕[△]
喀什地区第二人民医院肾病科, 新疆喀什 844000

摘要:目的 探究造影剂肾病(CIN)患者尿金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)、胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)水平的相关性及临床意义。方法 前瞻性收集新疆维吾尔自治区喀什地区第二人民医院住院行造影检查及介入治疗术的 182 例 CIN 高危患者的临床资料。根据 CIN 的定义将患者分为 CIN 组(91 例)和非 CIN 组(91 例)。对比两组患者不同时间点尿液的 TIMP-2、IGFBP7 水平, 分析 TIMP-2、IGFBP7 的相关性, 评估 TIMP-2、IGFBP7 在诊断 CIN 中的效能。结果 CIN 组不同时间点尿 TIMP-2、IGFBP7 水平高于非 CIN 组, 且随着时间的延长逐渐升高, TIMP-2、IGFBP7 水平从低到高依次为术前, 术后 6、12、24 h($P<0.05$)。相关性分析结果显示, TIMP-2 与 IGFBP7 呈正相关($r=0.378, P<0.05$)。TIMP-2、IGFBP7 在诊断 CIN 中具有较高的效能, 且二者联合检测的受试者工作特征曲线下面积(AUC)明显高于单项指标检测($P<0.05$)。结论 尿 TIMP-2、IGFBP7 水平与 CIN 疾病关系密切, 尿 TIMP-2、IGFBP7 水平联合检测可用于早期 CIN 的诊断, 为其临床治疗和预后评估提供参考。

关键词:金属蛋白酶组织抑制剂-2; 胰岛素样生长因子结合蛋白 7; 造影剂肾病; 应用价值

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.09.014 **中图法分类号:**R446.12

文章编号:1673-4130(2022)09-1090-04 **文献标志码:**A

Clinical significance of urinary TIMP-2 and IGFBP7 in early diagnosis of contrast induced nephropathy*

AYIJIKEN · Kasimumali, MAYINUER · Abula, ZHOU Weiwei, NAZIYA · Sijiake, JIN Yan[△]
Department of Nephrology, Second People's Hospital of Kashi Prefecture, Kashi, Xinjiang 844000, China

Abstract: Objective To explore the correlation and clinical significance of urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2) and recombinant insulin like growth factor binding protein 7 (IGFBP7) levels in patients with contrast induced nephropathy (CIN). **Methods** The clinical data of totally 182 high risk patients who had angiography and interventional therapy in Second People's Hospital of Kashi Prefecture were collected. According to the definition of CIN, patients were divided into CIN group and non CIN group. The levels of TIMP-2 and IGFBP7 in urine of the two groups at different time points were compared, the correlation between TIMP-2 and IGFBP7 was analyzed, and the efficacy of TIMP-2 and IGFBP7 in the diagnosis of CIN was evaluated. **Results** The levels of urinary TIMP-2 and IGFBP7 in CIN group were higher than those in non CIN group at different time points, and gradually increased with the extension of time. The levels of TIMP-2 and IGFBP7 from low to high were preoperative, 6, 12 and 24 h after operation ($P<0.05$). The results of correlation analysis showed that TIMP-2 was positively correlated with IGFBP7 ($r=0.378, P<0.05$). TIMP-2 and IGFBP7 had high diagnostic efficiency in the diagnosis of CIN, and the area under curve (AUC) of the combined detection of TIMP-2 and IGFBP7 were significantly higher than those of single detections ($P<0.05$). **Conclusion** The levels of urinary TIMP-2 and IGFBP7 are closely related to CIN. The combined detection of urinary TIMP-2 and IGFBP7 could be used for the diagnosis of early CIN and provide reference for its clinical treatment and prognosis evaluation.

* 基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C028);喀什地区应用技术与开发计划项目(KS2019050)。

作者简介:阿依加肯·卡司木马力,女,主治医师,主要从事肾脏疾病方向的研究。 [△] 通信作者, E-mail:530854396@qq.com。

本文引用格式:阿依加肯·卡司木马力,玛伊努尔·阿卜拉,周玮玮,等. 造影剂肾病患者尿 TIMP-2、IGFBP7 水平的相关性及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(9): 1090-1092.

Key words: tissue inhibitor of metalloproteinase-2; recombinant insulin like growth factor binding protein 7; contrast induced nephropathy; application value

随着造影技术在临床上的广泛应用,特别是在高龄、糖尿病、心力衰竭等高危患者中的应用,造影剂肾病(CIN)成为医院获得性肾功能衰竭的第 3 大主要原因^[1]。金属蛋白酶组织抑制剂-2(TIMP-2)属于金属蛋白酶组织抑制剂家族成员,在急性肾损伤发生早期其水平可明显升高,因此可作为 CIN 的早期诊断生物标志物^[2]。胰岛素样生长因子结合蛋白 7(IGFBP7)是一种在肝脏合成的分泌蛋白,在肝脏、脾脏、肾脏、睾丸、卵巢中水平较高,肾小管上皮细胞损伤后,IGFBP7 水平升高,通过诱导周围存活细胞 G1 细胞期停止,减轻肾损伤^[3]。提示 TIMP-2、IGFBP7 均可作为肾损伤的预警标志物。因此,本研究旨在初步探讨尿 TIMP-2、IGFBP7 在 CIN 早期诊断中的临床意义,以期为其在 CIN 早期诊断中可能具有的广阔应用前景提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集本院住院行造影检查及介入治疗术(包括冠状动脉造影及介入术、CT 增强造影、脑血管及外周动脉造影及介入治疗)的 182 例 CIN 高危患者作为观察对象。其中 CIN 高危者的标准定义为符合以下任何 1 项者:(1)肾功能轻中度受损;(2) $30\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2) \leq \text{肾小球滤过率} \leq 89\text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73\text{ m}^2)$;(3)糖尿病;(4)脱水、心力衰竭。根据 CIN 的定义[行造影检查及介入治疗术后 72 h 内、血清肌酐(Cr)水平升高 $0.5\text{ mg}/\text{dL}$ ($44.2\text{ }\mu\text{mol}/\text{L}$)或比基础值升高 25%],将纳入患者分为 CIN 组和非 CIN 组,每组 91 例。CIN 组中,男 45 例,女 46 例;年龄 47~74 岁,平均(64.34 ± 15.22)岁;体质指数(21.54 ± 5.93) kg/m^2 。非 CIN 组中,男 52 例,女 39 例;年龄 45~77 岁,平均(63.53 ± 13.53)岁;体质指数(21.90 ± 5.46) kg/m^2 。两组年龄、性别、体质指数等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。纳入标准:(1)年龄 > 75 岁者;(2)行造影检查及介入治疗术的住院患者;(3)签署知情同意书者。排除标准:(1)过往存在急性肾损伤;(2)含碘造影剂过敏;(3)1 周内使用过造影剂。

1.2 仪器与试剂 武汉优尔生物制剂有限公司生产的酶联免疫吸附试验试剂盒(编号:SEC173Ra、SEC229Ra、SEC231Ra、SEC237Ra,物种:Rattus norvegicus);日本三洋生产的 MF-192 深低温冰箱;深圳迈瑞生产的 BS-200 全自动生化分析仪;上海科华生

产的 ST-360 酶标仪;武汉华美生物工程有限公司生产的 CUSABIO 试剂。检测步骤必须严格按照所用试纸盒和检测仪的操作流程进行。

1.3 方法

1.3.1 术前一般资料收集 术前从患者住院病史采集患者病史及相关信息,包括患者性别、年龄、体质指数等一般资料。

1.3.2 造影或介入术后 (1)资料收集:术中和术后从患者手术记录和住院病史采集的信息包括造影剂类型与剂量、冠状动脉病变情况等。(2)检测:术前,术后 6、12、24 h 分别留取 5 mL 尿液标本,离心取上清液, $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存。尿液检测指标:尿 TIMP-2、IGFBP7 水平。根据酶联免疫吸附试验完成试验步骤,结果于不同光波长下进行检测,以吸光度(A)值反应待测样品的浓度,若样品中 A 值超过标准曲线上限时需对原样本进行稀释后重新测定,所得结果乘以稀释倍数得到最终结果。

1.3.3 质量控制 为最大程度缩小研究偏倚,本研究所有计量指标平行重复测量 3 次并取平均值作为最终结果。

1.4 观察指标 对比两组患者不同时间点的 TIMP-2、IGFBP7 水平,分析 TIMP-2 与 IGFBP7 的相关性,评估 TIMP-2、IGFBP7 诊断 CIN 的效能。

1.5 统计学处理 采用 SPSS18.0 进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析,多组间两两比较采用 SNK- q 检验;采用 Pearson 法进行相关性分析;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 TIMP-2、IGFBP7 指标单项及联合检测对 CIN 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时间点 TIMP-2、IGFBP7 水平比较 CIN 组不同时间点尿液 TIMP-2、IGFBP7 水平高于非 CIN 组,且随着时间延长逐渐升高,TIMP-2、IGFBP7 水平从低到高依次为术前,术后 6、12、24 h ($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 TIMP-2、IGFBP7 相关性分析 TIMP-2 与 IGFBP7 呈正相关($r = 0.378, P < 0.05$)。

2.3 TIMP-2、IGFBP7 诊断 CIN 的效能比较 TIMP-2、IGFBP7 在诊断 CIN 中具有较高的效能,且二者联合检测的 ROC 曲线下面积(AUC)明显高于单项指标检

测($P<0.05$),见图 1。

表 1 不同时间点两组患者 TIMP-2、IGFBP7 水平比较($\bar{x}\pm s$, ng/mL)

时间	CIN 组($n=91$)		非 CIN 组($n=91$)	
	TIMP-2	IGFBP7	TIMP-2	IGFBP7
术前	2.32±0.33	129.32±15.34	0.86±0.11 ^d	80.32±10.31 ^d
术后 6 h	3.57±0.49 ^a	167.47±20.21 ^a	1.25±0.20 ^{ad}	93.65±11.58 ^{ad}
术后 12 h	5.86±0.68 ^{ab}	221.75±28.78 ^{ab}	1.86±0.33 ^{abd}	108.38±12.50 ^{abd}
术后 24 h	6.54±0.62 ^{abc}	285.38±26.22 ^{abc}	2.62±0.40 ^{abcd}	128.63±15.28 ^{abcd}
F	45.671	156.38	21.057	48.937
P	0.001	0.001	0.001	0.001

注:与术前比较,^a $P<0.05$;与术后 6 h 比较,^b $P<0.05$;与术后 12 h 比较,^c $P<0.05$;与 CIN 组比较,^d $P<0.05$ 。

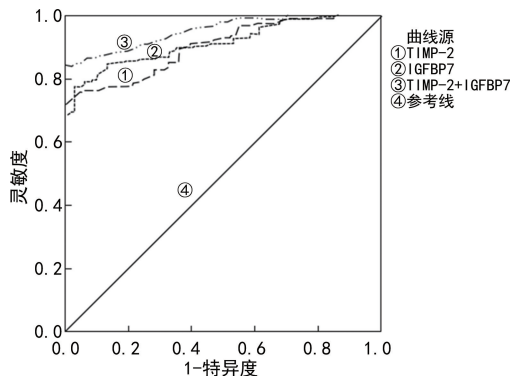


图 1 TIMP-2、IGFBP7 诊断 CIN 的 ROC 曲线

3 讨 论

随着心血管介入诊疗技术的不断发展,广泛使用的造影剂所造成的急性肾损伤发生率明显升高,CIN 已逐渐成为造影检查容易出现的并发症之一,这种损伤可能短暂、轻微,亦可能持续存在,导致患者住院时间延长和病死率明显增高^[4]。然而,临床上关于 CIN 的发病机制并不明确,主流学说包括以下几点:造影剂能够影响肾脏的血流动力学造成肾髓质出现缺血缺氧;造影剂产生毒性,改变肾小管的上皮细胞形态及其代谢;造影剂影响肾血流血管活性物质的合成及释放,造成肾组织缺氧及肾血管收缩;造影剂能够诱导机体产生大量的氧自由基而对细胞产生毒性^[5-7]。

目前,临床上治疗 CIN 暂无有效的方法,最好的措施就是预防其发生,因此,早期预防造影检查或介入术后导致的 CIN,对改善患者预后具有极其重要的临床意义^[8]。过往常用血清 Cr 作为诊断 CIN 的生物标志物,但是对于急性肾损伤患者,其血清 Cr 水平通常在肾损伤后 48~72 h 才出现异常升高,且血清 Cr 水平反映患者肾功能变化并不敏感,易受药物、年龄等因素的影响^[9]。因此,临床急需早期诊断 CIN 的可靠标志物,以促进 CIN 早期防治工作的开展。TIMP-2、IGFBP7 作为细胞内蛋白质,参与机体炎性反应,而炎性反应是 CIN 加速进展的重要原因之一,其可能加

重肾小球、肾间质及肾小管损伤,促进细胞外基质增多,导致纤溶酶原激活抑制物增多、基质金属蛋白酶减少,是肾小球硬化及肾间质纤维化过程中的重要因素^[10-11]。本研究结果显示,TIMP-2 与 IGFBP7 呈正相关,CIN 组不同时间点尿 TIMP-2、IGFBP7 水平高于非 CIN 组,且随着时间延长逐渐升高,TIMP-2、IGFBP7 水平从低到高依次为术前,术后 6、12、24 h($P<0.05$),表明尿 TIMP-2、IGFBP7 参与 CIN 发病的整个过程,可作为 CIN 炎症损伤早期诊断的靶向标志物。其原因可能是 IGFBP7 和 TIMP-2 分别是相对分子质量为 26×10^3 和 22×10^3 的可溶蛋白,主要参与白细胞的浸润,与细胞的损伤及连接破坏过程关系密切,二者在细胞损伤最早期的 G1 期细胞周期阻滞过程中发挥重要作用^[12-13]。陈凯等^[14]研究发现,肾小管上皮细胞在出现损伤后,会迅速进行 G1 期细胞周期阻滞,从而阻止 DNA 损伤、细胞凋亡;当出现 CIN 时,尿 IGFBP7 和 TIMP-2 水平明显升高,肾间质的 IGFBP7 和 TIMP-2 大量沉积,肾脏组织和结构被破坏,进一步加重了肾功能损伤^[15]。

综上所述,尿 TIMP-2、IGFBP7 水平与 CIN 疾病关系密切,联合检测尿 TIMP-2、IGFBP7 水平可用于早期 CIN 的诊断,为该病临床治疗和预后评估提供参考。

参考文献

[1] 吕一峰,高文玉,李志红. 尿 TIMP-2、IGFBP-7 和血清 CA199 在急性胆管炎肾功能损害诊断中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(7):937-940.
[2] 王静,周美仙. 基质金属蛋白酶-2 及金属蛋白酶组织抑制因子-2 在成人腹股沟疝患者腹直肌前鞘中的表达水平及与年龄相关性分析[J/CD]. 中华疝和腹壁外科杂志(电子版),2021,15(1):57-60.
[3] 韩焕钦,欧进军,冯冰,等. 尿 IGFBP7 及 TIMP-2 在失代偿期乙型肝炎肝硬化急性肾损伤中的应用价值[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(9):760-765. (下转第 1096 页)

情况,建议 6 个月后随访监测 RPR 滴度,观察其动态变化,若发现梅毒抗体呈阳性,需积极治疗,杜绝传播,同时也需要做好咨询沟通以免引起过度恐慌。

参考文献

[1] 吕繁,陈方方. 艾滋病疫情估计及结果解读要点[J]. 中华流行病学杂志,2019,40(10):1191-1196.

[2] ZHAO Y,HAN M J,MA Y,et al. Progress towards the 90-90-90 targets for controlling HIV: China, 2018 [J]. China CDC Weekly,2019,1:4-7.

[3] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 艾滋病和艾滋病病毒感染诊断:WS293-2019[S]. 北京:中国标准出版社,2019:5-7.

[4] 郑占才,溪茜. 梅毒血清反应素试验及其生物学假阳性[J]. 中日友好医院学报,2003,17(3):180-182.

[5] 王欣俞,赵晋文,丁晓娜,等. 梅毒螺旋体,心磷脂 IgG 抗体检测在梅毒诊断中的应用分析[J]. 检验医学与临床,2019,16(15):2123-2126.

[6] 李娟,张明,夏炜,等. MSM 人群 HIV 感染者 RPR 试验假阳性分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2017,31(5):529-530.

[7] 庄亦晖,龚燕,许晓峰,等. 梅毒螺旋体特异性抗体检测方法在血清学诊断中的应用评估[J]. 检验医学,2018,33(7):633-636.

[8] 宋文智. TP-ELISA 与 RPR 检测在梅毒筛查中的对比研究[J]. 皮肤病与性病,2020,42(3):363-364.

[9] 魏玲,庄琪,陈智睿. CMIA 与 TPPA 检测梅毒血清抗体阳性符合率比较及假阳性结果分析[J]. 中国保健营养,2020,30(32):305-306.

[10] JOYANES P,BOROBIO M V,ARQUEZ J M,et al. The association of false positive rapid plasma reagin results and HIV infection[J]. Sex Transm Dis,1998,25(10):569-571.

[11] HERNANDEZ A I,BOLUMAR F,MORENO R,et al. False positive tests for syphilis associated with human immunodeficiency virus and hepatitis B infection among intravenous drug abusers, Valencien Study Group on HIV Epidemiology[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis,1998,17(11):784-787.

[12] 范伟光,孟娟,苏苗苗,等. 人类免疫缺陷病毒感染者抗病毒治疗期间病毒载量与免疫学指标的关系[J]. 安徽医药,2022,26(2):257-260.

[13] 叶润华,段松,项丽芬,等. 云南省德宏州无抗病毒治疗史的 HIV 感染者 CD4⁺T 淋巴细胞计数自然变化及其影响因素[J]. 中华流行病学杂志,2011,32(9):882-887.

[14] 郭宏雄,徐晓琴,胡海洋,等. 梅毒对 HIV-1 感染者病毒载量和 CD4⁺T 细胞计数的影响[J]. 江苏大学学报,2007,17(6):531-533.

[15] GWANZURA L,LATIF A,BASSETT M,et al. Syphilis serology and HIV infection in Harare,Zimbabwe[J]. Sex Transm Infect,1999,75(6):426-430.

[16] 张文静. 基于血清学的梅毒假阳性的相关因素检验研究[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(10):1362-1367.

[17] 高瑞,李倩,杨齐. 输血前梅毒患者血清学检测发生的高危因素分析[J]. 黑龙江医学,2021,45(11):1221-1223.

[18] 闫朝春,薄维波,黄慧青,等. 梅毒螺旋体抗体检测方法的临床选择及应用价值[J]. 实用医技杂志,2021,28(1):11-14.

(收稿日期:2021-09-11 修回日期:2021-12-30)

(上接第 1092 页)

[4] 王秋卉,金科,梁锋鸣,等. 尿液 TIMP-2/IGFBP-7 对心脏术后患者早期急性肾损伤的预测价值[J]. 广东医学,2020,41(17):1796-1799.

[5] 王珍珍,郭腾飞,吴婷婷,等. 尿液 TIMP-2×IGFBP-7 对急性肾损伤的早期诊断价值:meta 分析[J]. 检验医学与临床,2020,17(15):2122-2125.

[6] 张宝文,雷香丽,李瑾娜,等. miR-21-5p 靶向调控 TIMP3 抑制 2 型糖尿病肾病小鼠肾脏系膜细胞增殖及细胞外基质堆积[J]. 山东大学学报(医学版),2020,58(7):7-14.

[7] 陆玉琴,赵信科,冯明霞,等. 高血压患者血清 MMP-2、TIMP-2、Hcy、UA 水平与颈动脉硬化的相关性[J]. 临床荟萃,2020,35(7):595-598.

[8] 刘之荷,万辛. 造影剂肾病的分子影像学诊断和防治进展[J]. 分子影像学杂志,2021,44(4):718-724.

[9] 王庆. 血清 CysC 和 LDH 及 Cr 检测对多发性骨髓瘤早期肾功能损伤的诊断价值[J]. 当代医学,2021,27(7):73-75.

[10] 冯佳,谢芳莘,杨嘉洁,等. TIMP2 基因修饰间充质干细

胞治疗阿尔兹海默症的实验小鼠模型研究[J]. 中国输血杂志,2020,33(5):441-445.

[11] 张会超,韩丽华,王振涛,等. 益气活血方对心梗后左室重构大鼠心肌基质金属蛋白酶-2、肿瘤坏死因子-α 的影响[J]. 中医临床研究,2020,12(13):24-27.

[12] 徐为海,庄颖. MMP-2 和 TIMP-2 在 POAG 患者小梁细胞中的表达及其作用机制研究[J]. 贵州医药,2020,44(2):182-184.

[13] 陈凯,陈丽玲,应明,等. 造影剂肾病的危险因素及新型预测模型的建立[J]. 岭南心血管病杂志,2021,27(2):132-137.

[14] 李明,陈入深,吴振平,等. 尿液中 IGFBP7 和 TIMP-2 联合检测对 HBV 相关慢加急性肝衰竭致急性肾损伤的预测价值[J]. 临床肝胆病杂志,2019,35(7):1560-1564.

[15] 李倩琴,郑少忆,徐榕吟,等. 组织抑制剂金属蛋白酶-2 联合胰岛素样生长因子结合蛋白-7 对危重患者急性肾损伤的预测价值[J]. 分子影像学杂志,2019,42(2):227-233.

(收稿日期:2021-10-11 修回日期:2022-01-28)