

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.23.006

• 临床研究 •

uKIM-1、u β 2-MG 与血 UA 在肾功能不全患者中的诊断价值研究 *张伟东^{1#} 陆雨菲^{1#} 李芳¹ 朱博文¹宋娜娜^{1,3} 朱启帆² 李捷¹ 赵栓^{1,3} 丁小强^{1,3} 蔡洁茹^{1,3 Δ}

(1 复旦大学附属中山医院肾内科 上海 200032;

2 上海市老年医学中心肾内科 上海 201104;3 上海市肾脏疾病与血液净化重点实验室 上海 200032)

摘要 目的:明确血尿酸(Uric Acid, UA)、尿 β 2 微球蛋白(urine β 2-microglobulin, u β 2-MG)和尿肾损伤分子-1(urine Kidney Injury Molecule-1, uKIM-1)对肾功能不全患者的诊断价值。**方法:**采用横断面研究设计,选取 2022 年 3 月 1 日至 2022 年 8 月 31 日在复旦大学附属中山医院肾内科门诊就诊且诊断为肾功能不全的患者为研究对象,采用酶联免疫吸附法检测 uKIM-1 水平和 u β 2-MG 水平,通过电子病历系统提取患者血 UA、血肌酐(creatinine, Cr)、尿 Cr 等指标。依据 24 小时尿蛋白(24-hour urine protein, 24h-UP)和肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)将入组患者分为三类:蛋白尿型、eGFR 降低型、慢性肾脏病(Chronic Kidney Disease, CKD)极高危型。比较不同类型患者组间人口学及临床特征,采用 Logistic 回归模型分析血 UA/Cr、u β 2-MG、uKIM-1/Cr 与肾损伤相关指标的关联,根据 ROC 曲线评估血 UA/Cr、u β 2-MG、uKIM-1/Cr 对肾功能不全患者的临床诊断价值。**结果:**经年龄、性别校正 Logistic 回归模型提示血 UA/Cr 和 u β 2-MG 与 CKD 极高危型呈显著相关性,而 uKIM-1/Cr 与各类肾功能不全均无统计学关联。ROC 曲线分析显示血 UA/Cr、u β 2-MG、uKIM-1/Cr 在评估 eGFR 降低型肾功能不全时曲线下面积(Area Under the Curve, AUC)分别为 0.887、0.970、0.720;评估 CKD 极高危时 AUC 值分别为 0.868、0.821、0.684。**结论:**血 UA/Cr 对 CKD、u β 2-MG 对 eGFR 降低型肾功能不全具有较高的诊断价值,建议临床早期开展相关指标监测,及时采取干预措施、有效防治肾损伤进展。

关键词:血尿酸; β 2 微球蛋白;uKIM-1;肾功能不全;相关性分析

中图分类号:R692.5 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)23-4428-06

The Value of uKIM-1, u β 2-MG and Serum UA
in the Diagnosis of Renal Dysfunction*ZHANG Wei-dong^{1#}, LU Yu-fei^{1#}, LI Fang¹, ZHU Bo-wen¹, SONG Na-na^{1,3},ZHU Qi-fan², LI Jie¹, ZHAO Shuan^{1,3}, DING Xiao-qiang^{1,3}, CAI Jie-ru^{1,3 Δ}

(1 Department of Nephrology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China; 2 Shanghai Geriatric Medical Center, Shanghai, 201104, China; 3 Shanghai Key Laboratory of Kidney Diseases and Blood Purification, Shanghai, 200032, China)

ABSTRACT Objective: To determine the diagnostic value of serum uric acid (UA), urine β 2-microglobulin (u β 2-MG) and urine kidney injury molecule-1 (uKIM-1) in patients with renal dysfunction. **Methods:** The study was cross-sectional designed. Clinical, laboratory and histologic data of renal insufficient patients from the department of Nephrology, Zhongshan Hospital, China, from March 1, 2022, to August 31, 2022 were collected. Demographic, laboratory, and pathological information were extracted, and uKIM-1, u β 2-MG levels were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum UA, urine Cr and serum Cr were extracted by electronic medical record system. According to the 24-hour urine protein (24h-UP) and estimated glomerular filtration rate (eGFR), the enrolled patients were divided into three categories: proteinuria, eGFR-decreasing, and extremely high-risk of chronic kidney disease (CKD). Compare the demographic and clinical characteristics of kidney insufficient patients among different groups, use logistic regression model to analyze the correlation between serum UA/Cr, u β 2-MG, uKIM-1 and kidney injury related indicators, and evaluate the clinical diagnostic value of serum UA/Cr, u β 2-MG, and uKIM-1 for patients of renal dysfunction based on the ROC curve. **Results:** The logistic

* 基金项目:复旦大学附属中山医院青年科学基金项目(2023ZSQN44);国家自然科学基金项目(82270719);

上海市申康医院发展中心"上海市肾脏内科联盟"项目(SHDC2202230)

为共同第一作者

作者简介:张伟东(1996-),男,硕士,初级技师,研究方向:临床检验, E-mail: zwd815849060@163.com;

陆雨菲(1993-),女,硕士,主管技师,研究方向:生物统计学, E-mail: lu.yufei@sh.hospital.sh.cn

 Δ 通讯作者:蔡洁茹(1985-),女,主治医师,主要研究方向:干细胞治疗、急性肾损伤的发生及修复机制, E-mail: cai.jieru@zs-hospital.sh.cn

(收稿日期:2024-05-17 接受日期:2024-06-10)

regression model adjusted for age and gender showed that UA/Cr and u β 2-MG were significantly correlated with extremely high-risk of CKD, while uKIM-1/Cr was not statistically correlated with all renal dysfunction outcomes. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of UA/Cr, u β 2-MG and uKIM-1/Cr in evaluating eGFR-reduced renal dysfunction were 0.887, 0.970, and 0.720 respectively. The AUC of extremely high-risk of CKD were 0.868, 0.821 and 0.684 respectively. **Conclusion:** Serum UA/Cr have high diagnostic value for extremely high-risk of CKD, and u β 2-MG have high diagnostic value for eGFR-decreasing renal dysfunction. It is recommended to carry out relevant index follow-up in early clinical stage to effectively prevent the progression of kidney injury.

Key words: Serum uric acid; Urine β 2-microglobulin; Urine KIM-1; Renal dysfunction; Correlation analysis

Chinese Library Classification(CLC): R692.5 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)23-4428-06

前言

肾功能不全多为肾脏病变所致,临床表现为肾小球滤过率(estimated Glomerular Filtration Rate, eGFR)下降、肌酐(creatinine, Cr)、尿素氮水平升高等^[1]。一旦不能早诊早治,肾功能可呈持续性衰退,引起氮质产物潴留、水电解质紊乱等现象,甚至进展至终末期肾脏疾病(end stage renal disease, ESRD),严重可危及患者生命^[2,3]。作为传统的肾功能标志物,血清 Cr 和尿量在肾功能不全的诊断中具有重要的临床价值,但也存在不容忽视的局限性,如敏感性较差,多在急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)疾病晚期发生改变。因此,寻找快速准确的生物标志物,以期早期明确肾脏损伤是肾脏病领域的研究热点。肾损伤分子-1(Kidney Injury Molecule-1, KIM-1)是一种 1 型跨膜糖蛋白,肾损伤发生后 KIM-1 可溶性胞外段从细胞表面大量脱落,迅速释放于尿液中^[4,5]。包括我们课题组在内的多个研究发现 AKI 患者尿液 KIM-1(urine KIM-1, uKIM-1)表达水平明显升高,且 uKIM-1 表达量与患者临床预后密切相关^[6]。 β 2 微球蛋白(β 2-microglobulin, β 2-MG)是由有核细胞以恒定速率分泌的小分子非糖基化多肽,由肾小球自由滤过后被肾小管重新吸收^[7],这些特性使得尿 β 2-MG(urine β 2-MG, u β 2-MG)成为评价 eGFR 和肾小管损伤的潜在理想标志物。尿酸(Uric Acid, UA)是人体内嘌呤化合物的最终代谢产物,血 UA 水平主要由 eGFR 和嘌呤代谢率决定^[8],近年来有研究表明高尿酸血症与住院患者 AKI 发病率和全因死亡率的增加有关^[9]。因此系统评估肾损伤患者 uKIM-1、u β 2-MG 和血 UA 的临床诊断价值可针对性缓解肾功能不全患者的疾病进展,本研究通过比较不同类型

肾功能不全组 uKIM-1、u β 2-MG 和血 UA 水平的差异,探讨各指标在肾功能不全患者中的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究为横断面研究设计,选取 2022 年 3 月 1 日至 2022 年 8 月 31 日期间上海市复旦大学附属中山医院肾内科门诊的肾功能不全患者为研究对象。排除标准:① 年龄 18 岁以下或 75 岁以上;② 妊娠期女性;③ 血、尿生化指标缺失;④ eGFR<15 mL/min/1.73 m²(图 1)。本研究经复旦大学附属中山医院机构审查委员会批准,所有参与者均获得书面知情同意(伦理批件号:Y2022-411)。

肾功能不全表现为患者血 Cr 升高、或伴有蛋白尿、血尿^[10]。血 Cr 升高定义为女性患者血 Cr 升高>84 μ mol/L,男性患者血 Cr 升高>104 μ mol/L;蛋白尿定义为 24 小时尿蛋白(24-hour urine protein, 24h-UP)定量 $\geq$ 150 mg;血尿定义为尿液沉积物中每高倍视野(放大倍数: $\times$ 400) $\geq$ 3 个红细胞^[11]。依据肾脏病饮食改良(Modification of diet in renal disease, MDRD)公式计算 eGFR^[12];依据 2012 年全球肾脏疾病改善工作组(KDIGO)慢性肾脏病评估及管理临床实践指南,联合 eGFR 和尿白蛋白肌酐比对 CKD 进行危险分层^[13]。其中,肾功能不全结局分为:蛋白尿型(24h-UP>300 mg/24 h)、eGFR 降低型(eGFR<60 mL/min/1.73 m²)、CKD 极高危型(eGFR 降低伴蛋白尿持续时间 $\geq$ 3 个月,且 eGFR<30 mL/min/1.73 m²、尿白蛋白肌酐比>300 mg/g)。

1.2 资料收集

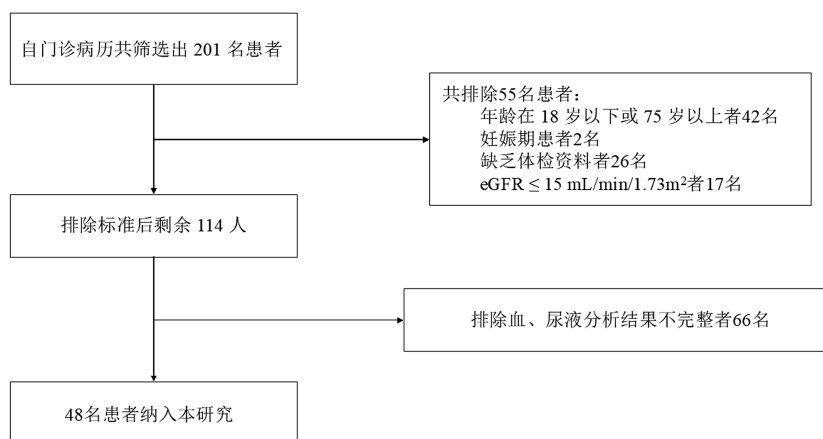


图 1 研究对象筛选流程图

Fig.1 Screening flowchart of research objects

从肾功能不全患者电子病历系统中收集一般人口学资料(年龄和性别)和检验结果,包括丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDL)和血 Cr 等检验结果,尿液指标包括尿 Cr、24h-UP。

1.3 uKIM-1、uβ2-MG 和血 UA 指标检测

本研究收集了 48 例受试者晨尿样本和空腹血液样本,所有样本置于 4℃ 冷藏保存,并在 24 小时内检测。uKIM-1、uβ2-MG 利用酶联免疫吸附法(R&D SYSTEMS, Quantikine® ELISA, Minneapolis, USA)测定,依据厂商提供的说明书操作后使用酶标仪(Bio-Rad, iMark™, USA)在波长 450 nm 下进行测定吸光度值,据此分别计算出 uKIM-1、uβ2-MG 浓度。

1.4 统计学分析

计量资料以中位数和四分位间距[Medium (IQR)]表示;计数资料以频数和构成比[N(%)]表示。性别的组间比较采用 χ^2 检验,年龄和血、尿生物标志物比较采用 Wilcoxon 秩和检验。以检测当日肾功能不全患者的尿 Cr 水平校正 uKIM-1 浓度,结果表示为 uKIM-1/Cr。以检测当日肾功能不全患者的血 Cr 水平校正血 UA 浓度,结果表示为血 UA/Cr。采用 Logistic 回归模型计算各项血、尿生物标志物与不同类型肾功能不全的关联。计算采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic curve, ROC)下面积(area under curve, AUC)、灵敏度和特异度,评估 uKIM-1、uβ2-MG、血 UA、uKIM-1/Cr 和血 UA/Cr 对不同类型肾功能不全的诊断价值。双侧 P 值 <0.05 作为统计显著性的阈值。统计分析采用 SAS 9.4 软件(SAS Institute, Cary, NC, USA)。

2 结果

2.1 人口学及临床特征

入选的 48 例肾功能不全患者中,男性 28 例(占 58.3%),女性 20 例(占 41.7%)。其中蛋白尿型(24h-UP >300 mg/24h)患者 38 例(占 79.2%);eGFR 降低型(eGFR <60 mL/min/1.73 m²)患者 19 例(占 39.6%);CKD 极高危型患者(eGFR 降低伴蛋白尿持续时间 ≥ 3 个月,且 eGFR <30 mL/min/1.73 m²,尿白蛋白肌酐比 >300 mg/g)15 例(占 31.3%)。其中 eGFR 降低型肾功能不全组血 Cr、uβ2-MG 均显著高于对照组($P<0.05$),CKD 极高危组血 Cr、uβ2-MG 同样显著高于对照组,而蛋白尿型肾功能不全组和对照组间各指标均无统计学差异(表 1)。

2.2 uKIM-1、uKIM-1/Cr、uβ2-MG、血 UA 和 UA/Cr 与不同类型肾功能不全的关联

Logistic 回归模型分析显示,uKIM-1、uβ2-MG、血 UA、uKIM-1/Cr 和血 UA/Cr 与蛋白尿型肾功能不全无统计学关联。经年龄、性别校正后血 UA 水平升高与 eGFR 降低型肾功能不全风险呈显著负相关(OR=0.43;95% CI 0.20~0.91),血 UA/Cr 与 eGFR 降低型肾功能不全(OR=0.06;95% CI 0.01~0.49)和 CKD 极高危型(OR=0.11;95% CI 0.02~0.60)风险均呈显著负相关。uβ2-MG 与 eGFR 降低型(OR=2.38;95% CI 1.30~4.36)和 CKD 极高危型(OR=1.85;95% CI 1.15~2.95)患病风险均呈

显著正相关。而 uKIM-1/Cr 与各类型肾功能不全均无统计学关联(表 2)。

2.3 uKIM-1、uKIM-1/Cr、uβ2-MG、血 UA 和 UA/Cr 对不同类型肾功能不全的评估价值

ROC 曲线分析显示,肾功能不全患者中 uβ2-MG 对 eGFR 降低型肾功能不全 AUC 值最高为 0.970 (95% CI 0.908~1.000),灵敏度为 0.813,特异度为 0.864。同时,血 UA/Cr 对 CKD 极高危 AUC 值最高为 0.868(95% CI 0.739~0.998),灵敏度为 0.917,特异度为 0.619。而 uKIM-1、uKIM-1/Cr、uβ2-MG、血 UA 和 UA/Cr 对蛋白尿型肾功能不全的 AUC 值均较低,介于 0.522 至 0.676 之间,见表 3。

3 讨论

本研究比较了 uKIM-1、uβ2-MG、血 UA、uKIM-1/Cr 和血 UA/Cr 对不同类型肾功能不全的临床诊断价值,结果揭示肾功能不全患者 uβ2-MG 对 eGFR 降低型诊断效能最佳,血 UA/Cr 对 CKD 极高危型的诊断效能最高,为肾功能不全患者及时诊断和防治提供了新视角。

研究结果表明,尿液中高水平的 β2-MG 在 eGFR 降低型亚组和 CKD 极高危亚组中均与肾脏病进展风险呈显著正相关,并在以 eGFR 降低型为结局中评估效能最高。β2-MG 作为一种小分子球蛋白存在于机体血液中,正常情况下绝大部分肾小球滤过的 β2-MG 由肾小管重吸收^[14,15]。在肾损伤时由于肾脏滤过功能和肾小管重吸收能力的下降,尿液中 β2-MG 水平会随之显著增加^[16,17],所以检测 uβ2-MG 对于发现早期肾损伤具有重要意义。一项痛风患者早期肾损伤的研究提示,uβ2-MG 水平与早期肾损伤异常密切相关,可作为临床检测痛风患者肾功能损伤的无创指标^[18]。一项临床研究提出,uβ2-MG 可以作为 2 型糖尿病早期肾损伤的灵敏指标,且具有较高的灵敏度(0.818)和特异度(0.844)^[19],这与本研究结果相符。本研究还发现血液中 UA 水平与 eGFR 降低型肾功能不全呈显著负相关,并且经 Cr 校正后与 CKD 极高危的比值比降低至 0.10(95% CI 0.02~0.59)。UA 作为体内嘌呤代谢的最终产物,通过肾脏排泄,UA 的致病机制复杂,可能通过尿酸盐结晶阻塞肾小管、引发炎症反应、诱导细胞凋亡及肾纤维化等机制造成肾脏微血管和肾小球的结构、功能异常^[20,21],肾功能下降时肾脏对于 UA 的排泄能力降低导致血 UA 水平升高^[22]。然而,我们的研究发现血 UA 与 eGFR 降低型和 CKD 极高危型肾功能不全患病风险显著负相关,这与既往研究结果相反^[23,24],这可能是与研究纳入的研究对象差异有关:本研究中研究对象来源于肾内科门诊的肾功能不全患者,而既往研究多来源于社区居民。我们推测研究结果的差异可能是由于肾损伤早期肾脏对尿酸排泄能力的代偿性增强所致。有一项前期研究提出,在疾病发生早期,血 UA 可以作为黄嘌呤氧化酶活化的指标,是一种危险因素。而在疾病后期阶段,血 UA 的积累对内皮细胞发挥抗氧化作用,保护超氧化物歧化酶免受活性氧依赖的失活,改善内皮功能^[25-27]。日本一项健康人群的前瞻性队列研究中,肾损伤的风险与血 UA 的水平呈 U 型关联,即血 UA 水平升高和降低均与肾脏功能丧失相关^[28]。因此本研究将血 UA/Cr 作为内源性血尿酸的指标,与血 UA 结果相近,结果较为稳定。该结果为低 UA 性肾损伤的研究

表 1 肾功能不全患者的人口学及临床特征

Table 1 Demographic and clinical characteristics of patients with renal dysfunction

	24h-UP >300 (mg/24 h)	24h-UP ≤ 300 (mg/24 h)	<i>P</i> value*	eGFR <60 (mL/min/ 1.73m ²)	eGFR ≥ 60 (mL/min /1.73 m ²)	<i>P</i> value*	extremely high-risk CKD (N=)	non-extremely high-risk CKD (N=)	<i>P</i> value*
Sample size	38	10		19	29		15	33	
Clinical features									
Age (years)	51 (51~61)	51.5 (51.5~63)	0.675	53 (44~63)	42 (30.5~59.5)	0.078	53 (53~62)	51 (51~61)	0.311
Male (%)	22 (57.9)	6 (60.0)	0.904	14(73.7)	14 (51.7)	0.115	10 (66.7)	18 (54.6)	0.430
Blood biomarkers									
ALT (U/L)	12.0 (12.0~16.0)	12.5 (12.5~15.0)	0.922	12.0 (8.0~14.0)	15.0 (9.5~22.5)	0.217	10.5 (10.5~14.0)	13.0 (13.0~21.0)	0.136
AST (U/L)	17.5 (17.5~21.5)	17.0 (17.0~18.5)	0.683	18.0 (14.0~21.5)	17.0 (13.0~21.0)	0.603	17.5 (17.5~21.5)	17.5 (17.5~20.0)	1.000
TC (mmol/L)	4.39 (4.39~5.51)	4.31 (4.31~5.04)	0.727	4.35 (4.14~6.63)	4.34 (3.90~5.19)	0.639	4.63 (4.63~7.44)	4.28 (4.28~5.04)	0.208
TG (mmol/L)	1.84 (1.84~2.23)	1.55 (1.55~1.78)	0.253	1.91 (0.94~2.60)	1.64 (1.30~1.84)	0.792	2.13 (2.13~2.60)	1.64 (1.64~1.84)	0.539
LDL (mmol/L)	2.46 (2.46~3.66)	2.49 (2.49~3.06)	0.824	2.45 (2.22~3.10)	2.87 (1.81~3.37)	0.977	2.73 (2.73~3.94)	2.48 (2.48~3.06)	0.319
HDL (mmol/L)	0.93 (0.93~1.24)	1.11 (1.11~1.28)	0.409	1.16 (0.87~1.48)	0.94 (0.89~1.07)	0.143	1.13 (1.13~1.51)	0.98 (0.98~1.11)	0.242
Serum Cr (mol/L)	125.5 (82.5~221.0)	95.0 (83.0~135.0)	0.218	152.5 (110.5~ 245.5)	89.0 (75.0~ 151.0)	0.022	189.0 (122.0~ 267.5)	85.0 (74.0~ 135.0)	0.002
Urine Cr (mol/L)	6089.5 (3690.0~7509.0)	5475.0 (4317.0~6780.0)	0.777	5883.0 (4068.0~6636.0)	5782.5 (3585.0~7843.5)	0.849	5709.0 (3738.0~6636.0)	6112.0 (3860.5~8076.5)	0.299
uKIM-1 (ng/mL)	1.72 (0.82~2.67)	1.99 (0.83~2.29)	0.854	1.73 (0.68~3.30)	1.84 (0.74~2.64)	0.967	1.48 (0.60~2.57)	1.90 (0.89~2.47)	0.590
Serum UA (μmol/L)	390.0 (283.0~466.5)	348.0 (261.0~378.0)	0.130	317.0 (219.5~419.0)	399.5 (358.0~480.0)	0.092	364.0 (240.5~449.5)	360.0 (273.0~432.0)	0.926
uβ2-MG (mg/L)	0.12 (0.04~1.71)	0.07 (0.04~0.78)	0.540	3.73 (0.10~ 8.98)	0.08 (0.03~ 0.19)	0.004	3.73 (0.10~ 12.81)	0.07 (0.03~0.52)	0.005

Abbreviation: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; TC, total cholesterol; TG, triglyceride; LDL, low-density lipoprotein; HDL, high-density lipoprotein; eGFR, estimated glomerular filtration rate; 24h-UP, 24-hour urinary protein; uKIM-1, urine kidney injury molecule-1; serum UA, serum uric acid; uβ2-MG, urine β2-microglobulin. Data are presented as No. (%) or median (IQR).

**P* values were calculated by using Wilcoxon test for continuous variables and χ^2 test for categorical variables.

提供了新的视角。

本研究进一步评估了尿液中 KIM-1 在肾功能不全患者中的诊断价值。近年来发现的 KIM-1 是肾小管上皮细胞中的一种跨膜糖蛋白,在肾脏损伤后的肾组织中大量表达,是一种特异性、敏感性较高的肾损伤标志物^[29,30]。然而本研究中,uKIM-1 与蛋白尿型、eGFR 降低型和 CKD 极高危型肾功能不全患病风险均无统计学关联。未来研究需进一步扩大样本量以明确 uKIM-1 对肾功能不全的预测价值和适用条件。

本研究尚存在局限性:① 横断面研究设计,监测时间点有

限,无法明确生物标志物动态变化水平,因果关联有待论证;② 单中心研究,研究对象为医院门诊患者,研究结果外推性受限。

本研究分别比较了 uKIM-1、uβ2-MG、血 UA、uKIM-1/Cr 和血 UA/Cr 对不同肾功能不全的临床诊断价值,血 UA/Cr 对 CKD 极高危的诊断价值较高,uβ2-MG 检测对 eGFR 降低型肾功能不全诊断效能较高,未来研究可结合其他生物标志物联合检测,提高早期肾损伤患者肾功能不全的诊断价值。

参考文献(References)

[1] Menez S, Parikh CR. Assessing the health of the nephron in acute

表 2 uKIM-1、uKIM-1/Cr、uβ2-MG、血 UA 和 UA/Cr 与不同类型肾功能不全关联分析

Table 2 Correlation analysis of uKIM-1, uKIM-1/Cr, uβ2-MG, serum UA and UA/Cr with different types of renal dysfunction

Biomarkers	24h-UP >300 (mg/24 h)		eGFR<60 (mL/min/1.73 m ²)		extremely high-risk CKD	
	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)	OR (95% CI)
uKIM-1, ng/mL						
Unadjusted	1.05 (0.62~1.79)	0.848	1.07 (0.69~1.64)	0.767	0.95 (0.60~1.52)	0.833
Age and gender adjusted	1.06 (0.61~1.83)	0.845	0.97 (0.62~1.53)	0.906	0.88 (0.54~1.43)	0.612
Age, gender, and HDL adjusted	0.82 (0.42~1.60)	0.567	0.76 (0.38~1.53)	0.438	0.50 (0.21~1.16)	0.107
Serum UA, per 60 μmol/L increase						
Unadjusted	1.42 (0.87~2.32)	0.157	0.64 (0.40~1.03)	0.067	0.94 (0.62~1.44)	0.781
Age and gender adjusted	1.55 (0.92~2.63)	0.102	0.43 (0.20~0.91)	0.028	0.93 (0.59~1.47)	0.752
Age, gender, and HDL adjusted	1.39 (0.75~2.57)	0.292	0.37 (0.14~1.00)	0.050	0.91 (0.50~1.66)	0.755
uKIM-1/Cr, ng/mg Cr						
Unadjusted	0.98 (0.50~1.92)	0.956	1.53 (0.84~2.78)	0.162	1.32 (0.74~2.34)	0.353
Age and gender adjusted	1.00 (0.51~1.98)	0.990	1.45 (0.78~2.70)	0.246	1.25 (0.70~2.24)	0.459
Age, gender, and HDL adjusted	0.66 (0.25~1.73)	0.398	2.92 (0.77~11.05)	0.114	1.02 (0.42~2.48)	0.971
Serum UA/Cr						
Unadjusted	0.70 (0.18~2.80)	0.618	0.06 (0.01~0.48)	0.008	0.10 (0.02~0.59)	0.010
Age and gender adjusted	0.59 (0.13~2.65)	0.495	0.06 (0.01~0.49)	0.009	0.11 (0.02~0.60)	0.011
Age, gender, and HDL adjusted	0.60 (0.11~3.10)	0.537	0.05 (0.01~0.80)	0.034	0.14 (0.02~1.10)	0.062
uβ2-MG, mg/L						
Unadjusted	1.05 (0.73~1.52)	0.798	2.38 (1.30~4.36)	0.005	1.85 (1.15~2.95)	0.011
Age and gender adjusted	1.10 (0.74~1.63)	0.647	2.36 (1.27~4.38)	0.007	1.42 (1.02~1.97)	0.036
Age, gender, and HDL adjusted	0.99 (0.63~1.55)	0.949	3.19 (1.21~8.41)	0.019	1.81 (0.96~3.41)	0.065

kidney injury: biomarkers of kidney function and injury[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2019, 28(6): 560-566.

[2] Kurzhausen JT, Dellepiane S, Cantaluppi V, et al. AKI: an increasingly recognized risk factor for CKD development and progression [J]. J Nephrol, 2020, 33(6): 1171-1187.

[3] Schuermans A, Van den Eynde J, Mekahli D, et al. Long-term outcomes of acute kidney injury in children [J]. Curr Opin Pediatr, 2023, 35(2): 259-267.

[4] Karmakova TA, Sergeeva NS, Kanukoev KY, et al. Kidney injury molecule 1 (KIM-1): a multifunctional glycoprotein and biological marker (Review)[J]. Sovrem Tekhnologii Med, 2021, 13(3): 64-78.

[5] Wu Q, Troost JP, Dai T, et al. Kidney injury molecule-1 and periostin urinary excretion and tissue expression levels and association with glomerular disease outcomes[J]. Glomerular Dis, 2021, 1(2): 45-59.

[6] Cai J, Jiao X, Luo W, et al. Kidney injury molecule-1 expression predicts structural damage and outcome in histological acute tubular injury[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 80-87.

[7] Puthiyottil D, Priyamvada PS, Kumar MN, et al. Role of urinary beta 2 microglobulin and kidney injury molecule-1 in predicting kidney function at one year following acute kidney injury [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2021, 14: 225-234.

[8] 路维, 周芸. 高尿酸血症相关肾损伤机制的研究进展 [J]. 临床肾脏病杂志, 2023, 23(08): 690-695.

[9] Kang MW, Chin HJ, Joo KW, et al. Hyperuricemia is associated with acute kidney injury and all-cause mortality in hospitalized patients[J]. Nephrology (Carlton), 2019, 24(7): 718-724.

[10] Zhu B, Cai X, Zhu Q, et al. The association of serum anti-lysosomal-associated membrane protein-2 antibody with vasculitis

表 3 uKIM-1、uKIM-1/Cr、uβ2-MG、血 UA 和 UA/Cr 对不同类型肾功能不全的 AUC 值、灵敏度和特异度

Table 3 AUC value, sensitivity and specificity of uKIM-1, uKIM-1/Cr, uβ2-MG, serum UA and UA/Cr for different types of renal dysfunction

Biomarkers	24h-UP >300 (mg/24 h)	eGFR<60 (mL/min/1.73 m ²)	extremely high-risk CKD
uKIM-1, ng/mL			
AUC	0.522 (0.114~0.298)	0.505 (0.097~0.316)	0.553 (0.103~0.351)
Sensitivity	0.361	0.250	0.615
Specificity	0.889	0.917	0.594
Serum UA, μmol/L			
AUC	0.676 (0.096~0.487)	0.683 (0.101~0.485)	0.512 (0.113~0.290)
Sensitivity	0.542	0.563	0.333
Specificity	0.889	0.857	0.857
uKIM-1/Cr, ng/mg Cr			
AUC	0.533 (0.277~0.788)	0.720 (0.515~0.925)	0.684 (0.460~0.909)
Sensitivity	0.605	0.444	0.400
Specificity	0.556	0.917	0.875
Serum UA/Cr			
AUC	0.539 (0.290~0.788)	0.887 (0.761~1.000)	0.868 (0.739~0.998)
Sensitivity	0.625	0.625	0.917
Specificity	0.556	0.920	0.619
uβ2-MG, mg/L			
AUC	0.558 (0.311~0.806)	0.970 (0.908~1.000)	0.821 (0.661~0.982)
Sensitivity	0.647	0.813	0.692
Specificity	0.555	0.864	0.900

combined with hypertension[J]. Int J Hypertens, 2022, 9656560.

- [11] Hong J, Zhu B, Cai X, et al. Assessment of the association between red blood cell distribution width and disease activity in patients with systemic vasculitis[J]. Exp Ther Med, 2021, 22(1): 691.
- [12] Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate[J]. Ann Intern Med, 2009, 150(9): 604-612.
- [13] 上海市肾内科临床质量控制中心专家组. 慢性肾脏病早期筛查、诊断及防治指南 (2022 年版)[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(5): 453-464.
- [14] 吴金花, 马小芳, 哈若水, 等. BOLD-MRI 与慢性肾脏病血清 β2 微球蛋白的相关性 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2023, 29(4): 400-404.
- [15] 唐陆平, 李伟豪, 何永明. β2 微球蛋白在肾脏疾病检测中应用[J]. 国际感染杂志(电子版), 2019, 8(1): 166-167.
- [16] Yuan L, Jin X. Predictive Value of Serum NGAL and β2 Microglobulin in Blood and Urine amongst Patients with Acute Pancreatitis and Acute Kidney Injury[J]. Arch Esp Urol, 2023, 76(5): 335-340.
- [17] Ren L, Zhang C, Wen W, et al. Research on the Application Value of Serum and Urine β2-Microglobulin in Immunoglobulin a Nephropathy [J]. Clin Lab, 2020, 66(7).
- [18] 李晨霞, 李鸣一, 吴霞, 等. 痛风患者的胱抑素 C、尿微球蛋白及尿 TH 糖蛋白水平与早期肾损伤的关系分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2020, 21(11): 996-998.
- [19] 李赛福, 陈超群, 谭淑仪, 等. 尿 β2- 微球蛋白、尿视黄醇结合蛋白联合尿微量白蛋白 / 尿肌酐比值评估 2 型糖尿病早期肾损伤的临床分析[J]. 中国处方药, 2022, 20(9): 174-176.
- [20] 叶丽红, 陈潇楷. β2- 微球蛋白联合尿系列蛋白检测在无症状高尿酸血症肾损伤患者诊断中应用及其临床意义[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(13): 1919-1921.
- [21] Johnson RJ, Sanchez Lozada LG, Lanaspas MA, et al. Uric Acid and Chronic Kidney Disease: Still More to Do[J]. Kidney Int Rep, 2022, 8 (2): 229-239.
- [22] 张鹏, 高鹰, 杨洪喜, 等. 中国长寿地区老年人血尿酸水平与慢性肾脏病发病风险研究[J]. 中国全科医学, 2023, 26(31): 3884-3889+3907.
- [23] Zhu B, Shi Y, Song N, et al. Associations between metabolic profiles and incident CKD in the Chinese population aged 45-85 years [J]. Int Urol Nephrol, 2024 [Epub ahead of print].
- [24] Zhu B, Li F, Zhang W, et al. Disparity of serum uric acid threshold for CKD among hypertensive and non-hypertensive individuals [J]. Ren Fail, 2024, 46(1): 2301041.
- [25] Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Systemic uric acid administration increases serum antioxidant capacity in healthy volunteers[J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2001, 38(3): 365-371.
- [26] Waring WS, Convery A, Mishra V, et al. Uric acid reduces exercise-induced oxidative stress in healthy adults [J]. Clin Sci (Lond), 2003, 105(4): 425-430.

(下转第 4567 页)

表 2 两组量表评分及表面肌电图指标对比($\bar{x}\pm s$)Table2 Comparison of scale scores and surface electromyography indexes between the two groups ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Time	SSA(scores)	VFSS(scores)	SWAL-QOL(scores)	AEMG(μV)	IEMG($\mu V/s$)	Apex(μV)
Control group (n=44)	Before treatment	29.10 $\pm$ 3.28	4.26 $\pm$ 0.78	145.17 $\pm$ 18.69	25.46 $\pm$ 5.72	71.48 $\pm$ 4.78	36.41 $\pm$ 4.82
	After treatment	22.38 $\pm$ 3.24*	6.35 $\pm$ 0.63*	172.93 $\pm$ 21.81*	32.26 $\pm$ 5.24*	87.39 $\pm$ 5.23*	42.37 $\pm$ 5.17*
Study group (n=44)	Before treatment	29.06 $\pm$ 4.23	4.29 $\pm$ 0.69	146.21 $\pm$ 16.82	25.51 $\pm$ 6.68	71.97 $\pm$ 5.69	35.95 $\pm$ 5.97
	After treatment	15.78 $\pm$ 2.76**	8.26 $\pm$ 0.59**	196.37 $\pm$ 19.22**	39.53 $\pm$ 6.16**	93.11 $\pm$ 6.18**	47.52 $\pm$ 5.46**

Note: Compared with same group before treatment, * $P<0.05$. Compared with control group after treatment, ** $P<0.05$.

iTBS 与吞咽训练联合治疗,可有效改善患者的表面肌电图。在机体运动 / 收缩过程中,相关运动的肌肉会产生生物电,通过放大器放大观察、记录后所得到的 AEMG、IEMG、Apex 等具体数值,称为表面肌电图,有助于临床早期筛查和诊断患者是否发生吞咽障碍^[12]。吞咽训练通过对患者进行周期性的康复训练,有助于重新建立正确反射弧,修复完善神经通路^[13]。iTBS 可对吞咽肌群反馈中枢神经系统进行低频脉冲刺激,有效激活突触,唤醒神经因子进而改善表面肌电图^[14]。研究结果还发现,脑卒中后吞咽障碍患者经吞咽训练和 iTBS 联合治疗后,患者生活质量明显改善。究其原因:iTBS 通过刺激大脑受损中枢神经,可对双侧皮质脑干束的受损进行快速、有效的修复,有助于患者吞咽功能恢复^[15]。吞咽训练可增强肌群肌肉力量,改善肌群相关协调性。吞咽功能的良好恢复有助于进一步改善其生活质量。

综上所述,经吞咽训练和 iTBS 联合治疗,脑卒中后吞咽障碍患者的吞咽功能、表面肌电图得到明显改善,有助于改善患者的生活质量。

参考文献(References)

- [1] 赵成利,温泽迎,朱永月,等.基于 VFSS 研究的脑卒中后吞咽障碍定量评估价值分析[J].临床放射学杂志,2023,42(9): 1417-1423.
- [2] 吴文秀,余见苍,周雪珍,等.脑卒中后不同程度吞咽障碍患者的表面肌电图特点[J].浙江医学,2020,42(15): 1618-1623.
- [3] 冯娅,何小燕,曾静,等.低频脉冲治疗仪配合吞咽训练对脑卒中后吞咽障碍患者的影响[J].西部医学,2022,34(6): 856-860.
- [4] 刘子财,温馨,彭阳,等.rTMS 与 iTBS 模式经颅磁刺激治疗脑卒中后吞咽障碍的疗效对比研究[J].兰州大学学报(医学版),2021,47(5): 76-80.
- [5] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组,王文志.《中国脑血管病防治指南》节选[J].中国慢性病预防与控制,2006,14(2): 143-封三.
- [6] 大西幸子,孙启良,赵竣.摄食-吞咽障碍康复实用技术 [M].北京:

中国医药科技出版社,2000.

- [7] Westergren A. Detection of eating difficulties after stroke: a systematic review[J]. Int Nurs Rev, 2006, 53(2): 143-149.
- [8] Swan K, Cordier R, Brown T, et al. Visuoperceptual Analysis of the Videofluoroscopic Study of Swallowing: An International Delphi Study[J]. Dysphagia, 2021, 36(4): 595-613.
- [9] McHorney CA, Robbins J, Lomax K, et al. The SWAL-QOL and SWAL-CARE outcomes tool for oropharyngeal dysphagia in adults: III. Documentation of reliability and validity [J]. Dysphagia, 2002, 17(2): 97-114.
- [10] Leodori G, Fabbrini A, De Bartolo MI, et al. Cortical mechanisms underlying variability in intermittent theta-burst stimulation-induced plasticity: A TMS-EEG study [J]. Clin Neurophysiol, 2021, 132(10): 2519-2531.
- [11] 李坤彬,吴志远,温小鹏,等.小脑间歇性 θ 短阵脉冲刺激对小脑卒中后吞咽障碍的影响及机制 [J].中华物理医学与康复杂志,2021,43(12): 1100-1104.
- [12] Rao J, Li F, Zhong L, et al. Bilateral Cerebellar Intermittent Theta Burst Stimulation Combined With Swallowing Speech Therapy for Dysphagia After Stroke: A Randomized, Double-Blind, Sham-Controlled, Clinical Trial [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2022, 36(7): 437-448.
- [13] 肖星星,张军,熊沫,等.头颈部恶性肿瘤患者放疗后吞咽困难的危险因素分析及吞咽功能训练的临床应用价值[J].现代生物医学进展,2023,23(13): 2528-2532.
- [14] 段喜森,李雁君,彭常拯.补肾通络汤联合低频脉冲穴位电刺激对脑卒中后吞咽障碍患者吞咽功能及表面肌电图的影响[J].新中医,2021,53(17): 79-82.
- [15] 成家雯,王先斌,吴霜.高频 rTMS 与 iTBS 对单侧大脑半球卒中后吞咽障碍者吞咽功能电生理指标的影响[J].贵州医科大学学报,2022,47(6): 678-685.

(上接第 4433 页)

- [27] Waring WS, McKnight JA, Webb DJ, et al. Uric acid restores endothelial function in patients with type 1 diabetes and regular smokers[J]. Diabetes, 2006, 55(11): 3127-3132.
- [28] Miyamoto D, Sato N, Nagata K, et al. Analysis of purine metabolism to elucidate the pathogenesis of acute kidney injury in renal hypouricemia[J]. Biomedicine, 2022, 10(7): 1584.

- [29] 任晓红,刘高虹.尿 NGAL、Kim-1、L-FABP 联合检测在糖尿病肾脏病早期诊断中的价值 [J].中国中西医结合肾病杂志,2023,24(12): 1096-1098.
- [30] Tanase DM, Gosav EM, Radu S, et al. The predictive role of the biomarker kidney molecule-1 (KIM-1) in acute kidney injury (AKI) cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(20): 5238.