

·论著·

儿童肾盂输尿管连接部梗阻患者尿液中 MMP-7 和 MMP-9 的临床意义



全文二维码



开放科学码

秦双利¹ 谢崇^{1,2} 周玲¹ 刘璇¹
刘妍芳¹ 余亮¹ 李凯¹

【摘要】目的 探讨尿液中 MMP-7 和 MMP-9 对儿童肾盂输尿管连接部梗阻 (ureteropelvic junction obstruction, UPJO) 的诊断价值。**方法** 本研究共纳入新疆维吾尔自治区人民医院 24 例单侧 UPJO 患者作为病例组,其中左侧 18 例、右侧 6 例,平均年龄 5.8 岁 (37 天至 15 岁),20 例完成肾动态显像。16 例行肾盂输尿管成形术 (为手术组),余 8 例为非手术组;另纳入 16 例健康儿童作为对照组。随访时间为术后 6 个月至 1 年,随访项目包括超声、尿液 MMP-7 和 MMP-9 水平。**结果** 病例组尿中 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平高于对照组 ($P < 0.05$);手术组 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平平均高于非手术组 ($P < 0.05$);10 例获随访患者术前 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平平均高于术后组 ($P < 0.05$)。不同肾积水程度患者的 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平值比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐与肾 GFR 无相关性 ($r = -0.128, P = 0.592; r = -0.157, P = 0.507$)。**结论** 与健康儿童相比,单侧 UPJO 患者尿液中 MMP-7、MMP-9 水平明显升高,行手术治疗者 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平显著高于非手术治疗者,术后 6 个月患者尿液中 MMP-7、MMP-9 水平较术前下降。

【关键词】 基质金属蛋白酶 7/分析; 基质金属蛋白酶 9/分析; 肾盂积水; 肾盂输尿管连接部梗阻/诊断

【中图分类号】 R726.921.7 R726.912

Evaluation of matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 as biomarkers in ureteropelvic junction obstruction in children: a preliminary report. Qin Shuangli¹, Xie Chong^{1,2}, Zhou Ling¹, Liu Xu-an¹, Liu Yanfang¹, Yu Liang¹, Li Kai¹. 1. Department of Pediatric Surgery, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xin Jiang, 830000, China; 2. Xi'an International Medical Center Hospital, Shaanxi Province, 710000, China. Corresponding author: Xie Chong, Email: 1298147216@qq.com; Zhou Ling, Email: zhouling781004@163.com

【Abstract】Objective To evaluate the application values of urinary matrix metalloproteinase-7 (MMP-7) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as biomarkers in children with ureteropelvic junction obstruction (UPJO). **Methods** A total of 24 children with unilateral UPJO were recruited along with another 16 healthy controls. The involved side was left ($n = 18$) and right ($n = 6$). And the average age was 5.8 years (37 days to 15 years). Among them, 20 children received 99mTc-DTPA (diethylenetriaminepentaacetic acid) renal dynamic imaging and another 16 underwent pyeloplasty. Quantitative urinary protein analysis was performed and urinary creatinine level employed for normalizing protein levels for the biomarkers. **Results** The creatinine-normalized urinary levels of MMP-7/MMP-9 protein were higher in UPJO children than healthy controls ($P < 0.05$). Moreover, urinary levels of MMP-7/MMP-9 protein were higher in operation group than those in non-operation group. The preoperative levels of MMP-7/MMP-9 protein in 10 children were higher than those post-operation

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.07.013

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目基金 (编号:2019D01C112)

作者单位:1. 新疆维吾尔自治区人民医院小儿外科 (新疆乌鲁木齐市, 830000); 2. 西安国际医学中心医院 (陕西省西安市, 710000)

通信作者:谢崇, Email: 1298147216@qq.com; 周玲, Email: zhouling781004@163.com

($P < 0.05$). No significant differences existed in creatinine-normalized urinary levels of MMP-7/MMP-9 in varying degrees of hydronephrosis ($P > 0.05$). And normalized levels of MMP-7/MMP-9 were not correlated with glomerular filtration rate of affected side ($r = -0.128, P = 0.592$; $r = -0.157, P = 0.507$). **Conclusion** - Compared with healthy children, urinary levels of MMP-7/MMP-9 of children with unilateral UPJO were significantly higher. The levels of MMP-7/MMP-9 proteins were also significantly higher in operation group than those in non-operation group and the levels of MMP-7/MMP-9 protein declined during follow-ups at Month 6 post-operation.

【Key words】 Matrix Metalloproteinase 7/AN; Matrix Metalloproteinase 9/AN; Hydronephrosis/DI; Ureteropelvic junction obstruction/DI

肾盂输尿管连接部梗阻(ureteropelvic junction obstruction, UPJO)主要表现为尿液从肾盂流入近端输尿管障碍,可导致患肾积水,进一步可能引起肾功能损害。UPJO 约占产前肾盂积水病例的 35%,一些 UPJO 患者积水可自行缓解,无需手术,而另一些则需要手术治疗^[1,2]。最近的研究表明,成人慢性肾脏病患者尿液中基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平与肾纤维化和肾功能不全程度呈正相关,当肾功能轻度受损而无明显纤维化时,尿液中 MMP-7 水平显著升高^[3-5]。本研究旨在初步探讨尿液中 MMP-7 和 MMP-9 对儿童 UPJO 的诊断价值。

材料与方法

一、一般资料

以 2019 年 1 月至 2020 年 2 月在新疆维吾尔自治区人民医院小儿外科接受手术治疗的单侧 UPJO 患者为研究对象。在获取医院伦理委员会的批准及患者父母的同意后,最终纳入 40 例患者(表 1),病例组 24 例,其中男 20 例,女 4 例,平均年龄 5.1 岁(51 天至 15 岁);对照组 16 例中男 10 名,女 6 名,平均年龄 6.4 岁(37 天至 15 岁)。两组各年龄段分布见表 1。病例组中 16 例行肾盂输尿管成形术(为手术组),8 例未行手术(为非手术组)。对照组患者来自普通儿科门诊,16 例健康儿童超声检查提示均无肾盂及输尿管扩张,无肾脏病史。

二、尿样分析及随访

两组尿样均取自膀胱尿液,在留取患者晨尿后立即予以离心,离心后的标本在 6 h 内保存于 -80°C 冰箱内。使用 MMP-7 和 MMP-9 夹心酶联免疫吸附试验(ELISA)试剂盒(上海酶联生物技术有限公司)进行尿蛋白定量分析。

病例组均行逆行膀胱尿道造影检查,以排除是否患有膀胱输尿管反流症。其中 20 例行肾核素显像检查($^{99\text{m}}\text{TC-DTPA}$)。24 例 UPJO 患者依据胎儿泌尿学学会分类(SFU 分级)进行肾积水程度分级^[6]。16 例行肾盂输尿管成形术,8 例未行手术,持续随访中。随访内容包括超声检查、尿液中 MMP-7 和 MMP-9 水平以及肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)检测,随访时间为术后 6 个月至 1 年。

三、统计学分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析。正态分布的计量资料采用($\bar{x} \pm s$)描述,非正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 进行描述。两组计量资料(年龄、肾盂前后径、尿 MMP-7 值、尿 MMP-9 值)比较采用独立样本 t 检验;两组计数资料(如性别)比较采用 χ^2 检验;多组间比较采用单因素方差分析;等级资料采用 Wilcoxon 秩和检验, MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平与 GFR 的相关性分析采用 Spearman 相关; $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。

结 果

一、病例组与对照组一般资料比较

病例组 MMP-7、MMP-9 水平显著高于对照组($P < 0.05$),其它指标无显著性差异($P > 0.05$)。见表 1。

二、病例组与对照组 MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐水平的比较

与对照组相比,病例组患者尿液中 MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐水平较高($P < 0.05$),见表 2。

三、手术组与非手术组 MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐水平的比较

手术组 MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐水平平均高于非手术组($P < 0.05$),见表 3。

表1 两组一般资料比较

Table 1 Comparison of general data between the two groups

分组	例数	性别(例)		年龄(例)				尿肌酐 ($\mu\text{mol/L}, \bar{x} \pm s$)	MMP-7 ($\text{ng/mL}, \bar{x} \pm s$)	MMP-9 ($\text{ng/mL}, \bar{x} \pm s$)
		男	女	<1岁	1~5岁	6~10岁	11~15岁			
病例组	24	20	4	11	6	2	5	4 720.78 \pm 5 237.22	17.07 \pm 4.46	43.70 \pm 9.61
对照组	16	10	6	3	5	4	4	6 099.25 \pm 6 423.78	8.37 \pm 2.13	20.35 \pm 6.72
$t/\chi^2/Z$ 值	-	1.250		-1.509				-0.751	7.250	8.431
P 值	-	0.264		0.131				0.461	<0.001	<0.001

表2 病例组与对照组 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]Table 2 Comparison of MMP-7/urinary creatinine and MMP-9/urinary creatinine levels between case group and control group [$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	MMP-7/ 尿肌酐(%)	MMP-9/ 尿肌酐(%)
病例组	24	6.12[2.64, 10.27]	15.97[6.58, 15.97]
对照组	16	3.11[0.84, 7.85]	6.78[1.90, 20.82]
Z 值	-	-1.998	-2.153
P 值	-	0.047	0.031

表3 手术组与非手术组 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]Table 3 Comparison of MMP-7/urinary creatinine and MMP-9/urinary creatinine levels between operation group and non operation group [$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	MMP-7/ 尿肌酐(%)	MMP-9/ 尿肌酐(%)
手术组	16	8.67[5.96, 27.42]	25.60[15.33, 61.40]
非手术组	8	3.10[1.29, 5.27]	8.95[3.39, 15.13]
Z 值	-	3.166	2.922
P 值	-	0.006	0.009

四、术前与术后 MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐水平的比较

10例随访患者术前 MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐水平均高于术后,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表4。

表4 10例随访患者术前与术后 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]Table 4 Comparison of the levels of MMP-7/urinary creatinine and MMP-9/urinary creatinine before and after operation in 10 children [$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	MMP-7/ 尿肌酐(%)	MMP-9/ 尿肌酐(%)
术前	10	8.67[3.63, 30.29]	16.71[11.69, 65.67]
术后	10	1.63[0.89, 6.29]	6.07[6.07, 18.58]
Z 值	-	-2.2345	-2.041
P 值	-	0.019	0.041

五、不同肾积水程度 MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐水平的比较

不同肾积水程度 MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐水平比较,差异无统计学意义(见表5)。

表5 不同肾积水程度 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平值的比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]Table 5 Comparison of varying degrees of hydronephrosis regarding the levels of MMP-7/urinary Cr and MMP-9/urinary Cr [$M(P_{25}, P_{75})$]

分组	例数	MMP-7/ 尿肌酐(%)	MMP-9/ 尿肌酐(%)
I级	2	4.68[2.32, -]*	15.74[6.39, -]*
II级	8	4.47[1.32, 22.47]	12.35[3.39, 52.11]
III级	7	7.37[3.20, 10.36]	16.18[7.14, 31.06]
IV级	7	7.35[5.80, 29.96]	22.06[14.32, 61.86]
H 值	-	2.013	1.707
P 值	-	0.570	0.638

*代表样本量过小,无法计算 P_{75}

六、MMP-7/尿肌酐、MMP-9/尿肌酐与 GFR 的相关性分析

MMP-7/尿肌酐与 MMP-9/尿肌酐具有相关性($r = 0.963, P < 0.001$); MMP-7/尿肌酐与肾 GFR 无相关性($r = -0.128, P = 0.592$); MMP-9/尿肌酐与 GFR 也无相关性($r = -0.157, P = 0.507$)。

讨论

MMP-7 和 MMP-9 是基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)的重要成员。MMP-7 参与多种细胞调节过程,是典型 Wnt/ β -catenin 信号转导的转录靶点,其功能包括基质重塑、细胞凋亡、上皮-间充质转化及激活其他 MMPs 成员(如 MMP-2、MMP-9)等^[7]。Zhou 等将 102 例不同慢性肾脏疾病患者和 20 名健康受试者进行比较,发现前者尿液中 MMP-7 水平明显升高^[5,8,9]。MMP-7 蛋白主要分布于病变肾脏的肾小管上皮细胞和肾小球足细胞,易排泄到尿液中。研究表明, MMP-7 不仅可以作为评价肾纤维化和肾功能不全程度的无创生物标志物,而且可作为肾纤维化的潜在治疗靶点标志物^[3]。动物实验表明,小鼠中 MMP-9 基因被敲除后可减轻梗阻性肾病肾间质纤维化程度,且 MMP-7 基因缺失对单侧输

尿管梗阻后肾组织 MMP-9 表达无影响^[3,4]。

本研究发现 MMP-7/尿肌酐和 MMP-9/尿肌酐水平与患侧肾 GFR 无关,即尿 MMP-7 水平与肾功能不全的严重程度不相关,考虑有以下原因:首先,不同研究对肾功能的评价使用的方法不同。在既往研究中,肾功能往往使用肾小球滤过率进行评价^[3],而本研究采用^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像分析肾 GFR。^{99m}Tc-DTPA 肾动态显像对肾 GFR 的评估可能受到以下因素的影响,其一是注入显像剂的剂量及兴趣区(region of interest, ROI)的选取,其二是对兴趣区的放射性核素分布和示踪剂淤滞面积进行了概括性评估^[10,11]。

本研究将肌酐标准化的蛋白水平进行测定,考虑到尿肌酐的全天排泄量相对恒定,个体差异不大,因此能很好地反映 24 h 尿蛋白的排泄量。之前研究报道中的人群主要为慢性肾病患者,病变主要累及双侧肾脏,并非梗阻性肾病,膀胱尿液中的生物标志物水平在某种程度上可以反映肾功能损害^[3]。

本研究的不足之处在于,尿液中生物标记物水平受多种因素的影响,如肾积水的程度、年龄、梗阻程度、是否存在感染、患肾及对侧健康肾的 GFR 等,原则上应该留取肾盂中的尿液样本进行检测,其结果较为敏感,但这属于有创性操作,患者及家属较难接受此项检查。而本研究留取膀胱尿液作为样本,检测结果可能受到影响。

参考文献

- 殷晓鸣,杨屹. 欧洲泌尿外科学会 2017 年版肾盂输尿管交界处梗阻诊疗指南解读[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(7): 486-488. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 07. 002.
- Yin XM, Yang Y. Interpretations of 2017 European Association of Urology's Guidelines of Diagnosing & Treating ureteropelvic junction obstruction[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(7): 486-488. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 07. 002.
- 张潍平,杨洋,汪添益. 关于肾盂输尿管连接部梗阻病因和治疗的认知与争议[J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17(6): 401-404. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 06. 001.
- Zhang WP, Yang Y, Wang TY. Recent advances in the etiology and treatment of uteropelvic junction obstruction[J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17(6): 401-404. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2018. 06. 001.
- Zhou D, Tian Y, Sun L, et al. Matrix metalloproteinase-7 is a urinary biomarker and pathogenic mediator of kidney fibrosis[J]. J Am Soc Nephrol, 2017, 28(2): 598-611. DOI: 10. 1681/ASN. 2016030354.
- Wang X, Zhou Y, Tan R, et al. Mice lacking the matrix metalloproteinase-9 gene reduce renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2010, 299(5): 973-982. DOI: 10. 1152/ajprenal. 00216. 2010.
- Tan TK, Zheng GP, Hsu TT, et al. Macrophage matrix metalloproteinase-9 mediates epithelial-mesenchymal transition in vitro in murine renal tubular cells[J]. Am J Pathol, 2010, 176(3): 1256-1270. DOI: 10. 2353/ajpath. 2010. 090188.
- Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: Introduction to the system used by the Society for Fetal Urology[J]. Pediatr Radiol, 1993, 23(6): 478-480. DOI: 10. 1007/BF02012459.
- 胡梅艳,孙晓红. 细胞外基质、基质金属蛋白酶与恶性肿瘤关系的研究进展[J]. 肿瘤药, 2016, 6(1): 26-30. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1264. 2016. 01. 06.
- Hu MY, Sun XH. Research advances of relationship between ECM, MMPs and malignant tumor[J]. Anti-tumor Pharmacy, 2016, 6(1): 26-30. DOI: 10. 3969/j. issn. 2095-1264. 2016. 01. 06.
- He WC, Tan RJ, Li YJ, et al. Matrix metalloproteinase-7 as a surrogate marker predicts renal Wnt/ β -catenin activity in CKD[J]. J Am Soc of Nephrol, 2012, 23(2): 294-304. DOI: 10. 1681/ASN. 201105049.
- Surendran K, Simon TC, Liapis H, et al. Matrilysin (MMP-7) expression in renal tubular damage: Association with Wnt4[J]. Kidney Int, 2004, 65(6): 2212-2222. DOI: 10. 1111/j. 1523-1755. 2004. 00641. x.
- Song C, Park H, Park S, et al. The change in renal function in the supranormal hydronephrotic kidney after pyeloplasty[J]. BJU Int, 2007, 99(6): 1483-1486. DOI: 10. 1111/j. 1464-410X. 2007. 06774. x.
- Khan J, Charron M, Hickeson MP, et al. Supranormal renal function in unilateral hydronephrotic kidney can be avoided[J]. Clin Nucl Med, 2004, 29(7): 410-414. DOI: 10. 1097/01. rlu. 0000129118. 91958. 16.

(收稿日期:2020-05-22)

本文引用格式:秦双利,谢崇,周玲,等. 儿童肾盂输尿管连接部梗阻患者尿液中 MMP-7 和 MMP-9 的临床意义[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(7): 664-667. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 07. 013.

Citing this article as: Qin SL, Xie C, Zhou L, et al. Evaluation of matrix metalloproteinase-7 and matrix metalloproteinase-9 as biomarkers in ureteropelvic junction obstruction in children: a preliminary report[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(7): 664-667. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 07. 013.