

创伤患者早期尿微量白蛋白水平与创伤严重程度关系的研究

冯 坤 赵 钢 吴 蔚 叶 珩 明 李 梅 芳 谢 申 琦 杨 开 超 仲 伟 喜 朱 晓 光 封 启 明

摘要 目的 探讨创伤患者尿微量白蛋白(microalbuminuria, MAU)水平的早期动态改变及与创伤严重程度的关系。

方法 收集急诊重症病房132例创伤患者,留取创伤后第24、48、72h内的晨尿标本,采用免疫比浊法测定尿微量白蛋白,结果以尿白蛋白/肌酐比值(urinary albumin/creatinine ratio, UACR)表示。按入院后创伤严重程度评分(ISS)分为3组,即轻度创伤组(48例,ISS<16分),中度创伤组(44例,16≤ISS≤25分)和重度创伤组(40例,ISS>25分),比较3组患者不同时段的UACR水平,分析早期UACR水平与创伤严重程度的关系。**结果** (1)随着创伤严重程度的增加,创伤患者的血白细胞计数、中性粒细胞比例及CRP明显增高、血浆白蛋白明显减少、住院天数显著延长($P < 0.05$)。(2)3组患者UACR水平在入院后24h内达到高峰,随后开始下降,中度和重度创伤组在各时段UACR水平较轻度创伤组明显升高($P < 0.05$)。(3)多元Logistic回归分析显示,在控制其他危险因素后,创伤后早期UACR水平是创伤严重程度的一个重要预测因子[中度创伤组:危险度(OR)=1.106;95%CI:1.055~1.159, $P=0.000$;重度创伤组:危险度(OR)=1.140;95%CI:1.084~1.198, $P=0.000$]。**结论** 创伤患者早期UACR水平明显升高,可以作为判断创伤严重程度的早期有效指标之一。

关键词 创伤 微量白蛋白 尿白蛋白/肌酐比值 创伤严重程度

中图分类号 R641

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.09.011

Study of Association between Microalbuminuria and Injury Severity in Trauma Patients at the Early Stage. Feng Kun, Zhao Gang, Wu Wei, et al. Department of Emergency, Shanghai Jiaotong University Affiliated Sixth People's Hospital, Shanghai 200233, China

Abstract Objective To study the dynamic changes of microalbuminuria and to investigate the correlations between microalbuminuria level and injury severity in trauma patients at the early stage. **Methods** A total of 132 trauma patients were enrolled from emergency intensive care unit. We collected their morning urine samples within 24, 48 and 72 hours after trauma respectively and then microalbuminuria was measured by turbidimetric immunoassay and expressed by UACR. Secondly, these patients were divided into 3 groups according to the injury severity score(ISS): the slight group(ISS<16), moderate group(16≤ISS≤25) and severe group(ISS>25). Then we contrast the UACR levels at each period among three groups and analyze the relationship between UACR and injury severity. **Results** (1) As the increasing degree of injury, the patients with significantly higher blood white blood cell count, neutrophil percentage, CRP and lower serum albumin and longer days of hospitalization($P < 0.05$). (2) The UACR levels in each group rose to the peak within 24 hours after admission and then began to reduce. The levels of UACR in the moderate and severe groups were remarkably higher than that in the slight group($P < 0.05$). (3) Multivariate logistic analysis showed that the UACR levels was still significant predictors for injury severity (moderate group: OR = 1.106, 95% confidence interval: 1.055~1.159, $P = 0.000$; severe group: OR = 1.140, 95% confidence interval: 1.084~1.198, $P = 0.000$) even after controlling other risk factors. **Conclusion** UACR increased significantly in early trauma patients. It can be used as the early effective indicator to evaluate the severity of injury.

Key words Trauma; Microalbuminuria; Urinary albumin/creatinine ratio; Injury severe score

创伤已成为全球致死、致残的主要原因之一,及时准确地评估创伤严重程度对于创伤患者的正确诊治及预后至关重要^[1]。尿微量白蛋白(MAU)是肾脏异常渗漏的蛋白质,是反映肾脏及血管内皮

损伤的早期敏感指标,有研究证实,MAU是糖尿病肾病、高血压病及心血管疾病等慢性疾病发生、发展的预测因素^[2~4]。近年来研究表明,MAU在评估烧伤、脓毒症以及急性胰腺炎等急性危重症患者的病情及预后方面具有一定的价值^[5~7]。然而,国内外关于尿微量白蛋白与急性创伤关系的研究极为少见,Gaudio等^[8]的研究纳入了40例创伤患者,结果表明创伤后MAU水平明显升高,但是该研究未

基金项目:国家临床重点专科建设基金资助项目(2013~544)

作者单位:200233 上海交通大学附属第六人民医院急诊科

通讯作者:封启明,电子信箱:fengqiming04@126.com

随访创伤早期 MAU 的变化规律, Pallister 等^[9]对 44 例创伤患者研究发现尿微量白蛋白的升高对创伤后急性肺损伤的发生有一定的预测价值。目前尿微量白蛋白水平与创伤严重程度的关系尚不清楚。本研究通过对创伤患者早期 UACR 水平的动态监测, 旨在探讨尿微量白蛋白在创伤早期的变化规律以及其与创伤患者伤情的严重程度的关系。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2015 年 10 月~2016 年 8 月上海市第六人民医院急诊重症监护室收治的创伤患者,入选标准:①年龄≥18 岁;②受伤到入院时间<24h;③钝性创伤患者;④患者伤后生存时间≥72h;⑤排除锐器伤、烧伤、化学伤、外伤所致的原发性泌尿系统损伤、单纯脑外伤、无尿或血尿、妊娠、有既往慢性疾病史(慢性肾炎、肾病、高血压病、糖尿病、心血管病、慢性肝脏疾病、免疫系统疾病)的患者。

2. 研究方法:患者入院后先行相关病史采集、体格检查,记录患者的致伤原因、年龄、性别、身高、体重、体重指数(BMI)、既往病史等一般资料。进行血常规、CRP、肝肾功能、血气分析等实验室检查,选取合适的影像学检查(X 线、B 超、CT、MRI 等)以明确诊断,进行 ISS 评分,并根据患者 ISS 分为 3 组,即轻微创伤组(ISS < 16 分);中度创伤组(16≤ISS≤25 分)和重度创伤组(ISS > 25 分)。分别于入院后≤24、48、72h 收集患者 5ml 晨尿标本测定 MAU。入组患者根据病情采取相应的治疗。

3. 尿微量白蛋白检测方法:分别于入院后 24、

48、72h 收集患者 5ml 晨尿标本送检,结果以 UACR 表示, UACR 在 30~300mg/g 定义为尿微量白蛋白。UACR 的测定采用免疫散射比浊法(美国西门子医疗诊断设备有限公司的 Microalbumin/Creatinine Reagent Kit 检测试剂盒),用西门子 BN-II 全自动蛋白分析仪进行检测。

4. 统计学方法:应用 SPSS 19.0 统计学软件进行数据统计分析。呈正态性分布的计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,组间比较采用 LSD;非正态性分布的计量资料以中位数(25 百分位数, 75 百分位数)表示,组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 Crosstabs 检验。两变量间的关系采用 Spearman 相关分析。风险值采用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床资料:入选的 132 例患者中,男性 96 例,女性 36 例,患者平均年龄 43.88 ± 12.7 岁。致伤原因分析:车祸伤 54 例(40.9%),坠落伤 42 例(31.8%),重物砸伤 19 例(14.4%),其他损伤 17 例(12.9%)。创伤严重程度分组:轻度创伤组 48 例;中度创伤组 44 例;重度创伤组 40 例。3 组患者的年龄、性别、BMI 及血肌酐值差异无统计学意义,随着创伤严重程度的增加,创伤患者的血白细胞计数增高($P < 0.05$)、中性粒细胞比例及 CRP 显著增高($P = 0.000$)、血浆白蛋白显著减少($P = 0.000$)、住院天数显著延长($P = 0.000$,表 1)。

表 1 患者一般临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$, M(P₂₅~P₇₅)]

组别	轻度创伤组	中度创伤组	重度创伤组	3 组间比较 P
n	48	44	40	
年龄(岁)	43 ± 12	42 ± 12	46 ± 13	0.377
男性(%)	68.8	81.8	67.5	0.250
BMI(kg/m ²)	22.54 ± 2.82	23.61 ± 2.85	23.46 ± 3.14	0.170
白细胞计数($\times 10^9/L$)	9.5 ± 3.0	11.4 ± 5.4	$11.7 \pm 4.0^{* \#}$	0.041
中性粒细胞比例(%)	80(75~86)	85(82~89)	86(81~91) ^{* \#}	0.001
CRP(mg/L)	7.6(2.5~22.6)	22.0(9.0~59.3) [*]	76.5(16.7~128.6) ^{* \#}	0.000
血肌酐(mmol/L)	58.00(49.25~66.00)	57.25(51.00~65.00)	60.00(48.25~89.75)	0.814
血浆白蛋白(g/L)	34.94±5.55	29.11±6.98 [*]	27.62±7.57 ^{* \#}	0.000
住院天数(天)	11(8~13)	14(11~18) [*]	19(11~27) ^{* \#}	0.000

与轻度创伤组比较, * $P < 0.05$;与中度创伤组比较, # $P < 0.05$

2.3 组患者各时段 UACR 水平变化:中度创伤组和重度创伤组在各时段 UACR 水平较轻度创伤组明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。重度创伤组在

各时段 UACR 水平较、中度创伤组相应时段升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。3 组患者 UACR 水平在入院后 24h 内达到高峰,随后开始逐渐下降(表 2)。

表 2 3 组患者入院 3 天尿 UACR 水平变化 [mg/g, M(P₂₅ ~ P₇₅)]

组别	24h	48h	72h
轻度创伤组	15.50(6.76 ~ 25.40)	14.26(6.01 ~ 24.78)	12.43(5.17 ~ 23.25)
中度创伤组	39.79(22.10 ~ 49.78) [*]	37.65(19.31 ~ 45.26) [*]	32.91(17.5 ~ 41.34) [*]
重度创伤组	57.78(37.02 ~ 92.97) ^{*#}	50.58(30.26 ~ 87.37) ^{*#}	42.72(24.39 ~ 71.79) ^{*#}

与轻度创伤组比较, ^{*}P < 0.05; 与中度创伤组比较, ^{#P < 0.05}

3. 多发伤患者早期 UACR 水平与创伤严重程度的关系:一步应用多因素 Logistic 回归分析多发伤患者早期各时段 UACR 与创伤严重程度的关系,以轻度创伤组为参照,在校正年龄、性别、BMI、住院天数、血白细胞以及中性粒细胞计数后,创伤后早期 UACR 水平仍是创伤严重程度的 1 个重要预测因子(中度创伤组:危险度(OR) = 1.106; 95% CI: 1.055 ~ 1.159, P = 0.000; 重度创伤组: OR = 1.140; 95% CI: 1.084 ~ 1.198, P = 0.000, 详见表 3)。

表 3 患者入院 3 天尿 UACR 均值与创伤严重程度的关系

组别	模型	OR	95% CI	P
中度创伤组	Model I	1.102	1.057 ~ 1.148	0.000
	Model II	1.098	1.051 ~ 1.147	0.000
	Model III	1.106	1.055 ~ 1.159	0.000
重度创伤组	Model I	1.137	1.088 ~ 1.188	0.000
	Model II	1.131	1.079 ~ 1.181	0.000
	Model III	1.140	1.084 ~ 1.198	0.000

Model I: 校正年龄、性别、BMI; Model II: 校正年龄、性别、BMI、住院天数; Model III: 校正年龄、性别、BMI、住院天数、白细胞计数、中性粒细胞计数、CRP、血浆白蛋白、肌酐; 轻度创伤组为参考组

讨 论

随着现代社会的快速发展, 创伤的发生率逐年增加。严重创伤常合并有全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)、脓毒症以及多器官功能障碍(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)等并发症, 致死率及致残率居高不下^[10,11]。现代医学技术大大提高了创伤的诊治水平, 但严重创伤患者仍存在漏诊及误诊的可能。因此, 及时准确地评估创伤患者伤情, 对患者的规范诊治及预后评估极为重要。目前对于患者创伤严重程度的评估主要依赖于 APACHE - II 评分、ISS 评分、SOFA 评分等系统, 但各评分系统均存在局限, 限制了在创伤患者的应用^[12]。因此, 寻找能够快速准确地反映创伤严重程度的指标对于创伤的诊疗及预后至关重要。尿微量白蛋白作为一项简便、快捷、经济、无创的指标, 在糖尿病、高血压病、肾脏病及心血管疾病的诊断及烧伤、脓毒症等危重症的预后评估等方面

有着广泛的临床应用^[2~4,13,14]。但是目前 MAU 与创伤关系的研究极为罕见。本研究通过对 132 例创伤患者的动态观察研究发现, 作为尿微量白蛋白的衡量指标, 即使修正了与创伤相关的危险因素后, 创伤早期 UACR 水平仍然能够预测患者的创伤严重程度。

Gaudio 等^[8]研究发现, 创伤后 24h 内尿微量白蛋白明显升高, 其中死亡组患者 MAU 水平明显高于生存组, 提示尿微量白蛋白水平与创伤严重程度密切相关, Pallister 等^[9]研究了尿微量白蛋白对创伤患者发生急性肺损伤的预测价值, 结果表明, 急性肺损伤组 MAU 水平明显高于对照组。这些研究表明了尿微量白蛋白与创伤严重程度存在一定的相关性, 但由于没有随访尿微量白蛋白的动态变化, MAU 在创伤早期的变化规律仍不清楚。与上述研究一致, 笔者发现 UACR 水平在创伤早期明显升高, 且升高水平与创伤严重程度呈正相关, 严重创伤组患者 UACR 水平明显高于轻中度创伤组。对创伤早期 UACR 水平的动态随访显示, 3 组患者 UACR 在入院后 24h 内达到峰值, 随后逐渐下降, 提示动态监测 UACR 水平可以协助评估患者病情变化。

创伤早期尿微量白蛋白的产生机制可能在于:应激反应、缺血缺氧及炎性反应是创伤后机体早期的主要病理生理改变, 创伤后机体在极短的时间内启动内分泌激素、体液和细胞免疫应答等应激防御机制, 交感-肾上腺髓质系统兴奋, 外周血液重新分布, 肾脏血流量相应减少, 引起肾小球功能受损, 应激反应能够诱导机体炎性细胞的激活及炎性因子的大量释放, 过度的炎性反应可诱发严重的全身炎症反应综合征, 导致广泛的组织及血管内皮损伤, 肾小球毛细血管通透性增加^[14,15]。此外, 创伤液体复苏后的缺血再灌注损伤能够释放大量的氧自由基而损伤血管内皮细胞, 严重创伤常合并休克、感染、脓毒症及多器官功能障碍, 这些并发症加重了肾脏损伤程度。综上所述, 严重创伤能够直接或间接导致肾脏损伤, 表现为肾小球滤过屏障受损, 血浆中白蛋白滤出增加超过肾小管的重吸收能力, 随之尿白蛋白的排出增加。

本研究具有以下优点:①本研究留取的创伤患者

尿液标本均为晨尿,标本收集具有时间一致性;②患者在临床决策方面的同质性好,数据可比性强;③本研究动态检测创伤患者入院后3天UACR的水平变化。就目前所知,国内关于UACR与创伤严重程度关系的研究极为罕见。所以,本研究具有重要的临床意义,由UACR衡量的尿微量白蛋白能够作为评估创伤患者病情严重程度的早期有效指标,减少严重创伤患者的漏诊,动态监测尿微量白蛋白水平能够帮助临床医师评估患者的病情变化,而且作为一个简单快捷的检测手段可以在基层医院推广,指导临床诊疗,从而改善创伤患者预后。

参考文献

- Collaborators M C O D. Global, regional, and national age - sex specific all - cause and cause - specific mortality for 240 causes of death, 1990 - 2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013 [J]. Lancet, 2015, 385(9963):117 - 171
- Viberti GC, Jarrett RJ, Mahmud U, et al. Microalbuminuria as a predictor of clinical nephropathy in insulin - dependent diabetes mellitus [J]. Lancet, 1982, 1(1):1430 - 1432
- Toor R, Saba Z. Microalbuminuria and hypertension [J]. Minerva Medica, 2005, 96(4):261 - 275
- Valente S, Lazzeri C, Chiostrini M. Prevalence, predictors and prognostic significance of microalbuminuria in acute cardiac patients: a single center experience [J]. Int Emergency Medicine, 2013, 8(4):327 - 331
- Din AH, Frew Q, Smailes ST, et al. The utility of microalbuminuria measurements in pediatric burn injuries in critical care ☆ [J]. Journal of Critical Care, 2015, 30(1):156 - 161
- Tayeh O, Taema KM, Elsouky MI, et al. Urinary albumin/creati-
- nine ratio as an early predictor of outcome in critically ill septic patients [J]. Egyptian J Critical Care Med, 2016, 4(2):47 - 55
- 李淮安,王景梅,高雪梅.尿微量白蛋白在急性胰腺炎预后判断中的价值[J].山东医药,2008,48(24):41 - 42
- De Gaudio AR, Spina R, Di FA, et al. Glomerular permeability and trauma: a correlation between microalbuminuria and Injury Severity Score [J]. Critical Care Medicine, 1999, 27(10):2105 - 2108
- Pallister I, Dent C, Wise C C, et al. Early post - traumatic acute respiratory distress syndrome and albumin excretion rate: A prospective evaluation of a 'point - of care' predictive test [J]. Injury - International Journal of the Care of the Injured, 2001, 32(3):177 - 181
- 田利华,胡嵩,白祥军,等.创伤后细胞损伤的监测与评价 [J].中华急诊医学杂志,2008,17(6):627 - 630
- Kristiansen T, Lossius HM, Rehn M, et al. Epidemiology of trauma: A population - based study of geographical risk factors for injury deaths in the working - age population of Norway [J]. Injury Int J Care Injured, 2013, 45(1):23 - 30
- 吴春荣,崔宇慧,杨春辉,等.多发伤患者早期降钙素原水平临床意义分析 [J].上海医学,2014,37(12):1032 - 1036
- Basu S, Chaudhuri S, Bhattacharyya M, et al. Microalbuminuria: An inexpensive, non invasive bedside tool to predict outcome in critically ill patients [J]. Indian J Clin Biochem, 2010, 25(2):146 - 152
- Rinaldi S, Gaudio MD, Chelazzi C. The significance of microalbuminuria in critical illness [J]. Curr Anaesth Critical Care, 2006, 17(6):341 - 348
- 韦首亨,谢扬,韩溟.创伤患者血清神经内分泌激素及细胞因子的变化研究 [J].现代医院,2012,12(5):18 - 20
- 原琪,赵淑萍,乌云高娃.全身炎症反应综合征 [J].中国医药导报,2007,4(1Z):11 - 12
- Haraldsson B, Nyström J, Deen WM. Properties of the glomerular barrier and mechanisms of proteinuria [J]. Physiol Rev, 2008, 88(2):451 - 487

(收稿日期:2016-12-30)

(修回日期:2017-01-05)

(接第187页)

- Sowers JL, Mirfattah B, Xu P, et al. Quantification of histone modifications by parallel - reaction monitoring: a method validation [J]. Anal Chem, 2015, 87(19):10006 - 10014
- Carvalho S, Raposo AC, Martins FB, et al. Histone methyltransferase SETD2 coordinates FACT recruitment with nucleosome dynamics during transcription [J]. Nucleic Acids Res, 2013, 41(5):2881 - 2893
- Zhang K, Haversat JM, Mager J. CTR9/PAF1c regulates molecular lineage identity, histone H3K36 trimethylation and genomic imprinting during preimplantation development [J]. Dev Bio, 2013, 383(1):15 - 27
- Carvalho S, Vitor AC, Sridhara SC, et al. SETD2 is required for DNA double - strand break repair and activation of the p53 - mediated checkpoint [J]. eLife, 2014, 3:e2482
- Zhang J, Ding L, Holmfeldt L, et al. The genetic basis of early T - cell precursor acute lymphoblastic leukaemia [J]. Nature, 2012, 481(7380):157 - 163
- Wagner EJ, Carpenter PB. Understanding the language of Lys36 methylation at histone H3 [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2012, 13(2):115 - 126
- Peña - Llopis S, Christie A, Xie XJ, et al. Cooperation and antagonism among cancer genes: the renal cancer paradigm [J]. Cancer Res, 2013, 73(14):4173 - 4179
- Ho TH, Kapur P, Joseph RW, et al. Loss of histone H3 lysine 36 trimethylation is associated with an increased risk of renal cell carcinoma - specific death [J]. Mod Pathol, 2016, 29(1):34 - 42
- Bi M, Zhao S, Said JW, et al. Genomic characterization of sarcoma-
- toid transformation in clear cell renal cell carcinoma [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2016, 113(8):2170 - 2175
- Simon JM, Hacker KE, Singh D, et al. Variation in chromatin accessibility in human kidney cancer links H3K36 methyltransferase loss with widespread RNA processing defects [J]. Genome Res, 2014, 24(2):241 - 250
- Linehan WM, Spellman PT, Ricketts CJ, et al. Comprehensive molecular characterization of papillary renal - cell carcinoma [J]. N Engl J Med, 2016, 374(2):135 - 145
- Xiang W, He J, Huang C, et al. miR - 106b - 5p targets tumor suppressor gene SETD2 to inactive its function in clear cell renal cell carcinoma [J]. Oncotarget, 2015, 6(6):4066 - 4079
- Piscuoglio S, Ng CK, Murray M, et al. Massively parallel sequencing of phyllodes tumours of the breast reveals actionable mutations, and TERT promoter hotspot mutations and TERT gene amplification as likely drivers of progression [J]. J of Pathol, 2016, 238(4):508 - 518
- Huetter R, Dong L, Chen X, et al. The landscape of somatic mutations in epigenetic regulators across 1,000 paediatric cancer genomes [J]. Nat Commun, 2014, 5:3630
- Huang KK, McPherson JR, Tay ST, et al. SETD2 histone modifier loss in aggressive GI stromal tumours [J]. Gut, 2015, 217:379 - 388
- Li XW, Shi BY, Yang QL, et al. Epigenetic regulation of CDH1 exon 8 alternative splicing in gastric cancer [J]. BMC Cancer, 2015, 15:954

(收稿日期:2016-11-17)

(修回日期:2017-01-06)