

· 短篇论著 ·

单纯性肾囊肿患者囊肿变化对肾功能进展的影响

曹维 唐雪晴 张莹 苏红 陈娟 孔祥雷

由于影像学技术检查方法的普及,单纯性肾囊肿(SRC)的检出率逐年增多。我们前期在健康体检人群中发现 SRC 患病率为 10.5%,其中男性 12.4%,女性 5.9%^[1]。SRC 被认为是良性病变,一般囊肿直径超过 4 cm 且有临床症状才给予治疗。最新研究显示,SRC 与高血压(尤其是多个囊,或直径 > 2 cm)^[2]、早期移植肾失功^[3]及大动脉性疾病^[4]密切相关。

正常生理情况下,肾小球滤过率(eGFR)每年以 $0.8 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 的速度下降^[5],而肾功能的显著下降为进展性肾脏损伤的标志,同时也是全因及心血管疾病死亡的高危因素^[6]。目前关于 SRC 囊肿变化与肾功能的进展仍存在争议。因此,我们进行了回顾性队列研究。

一、对象与方法

1. 研究对象:以 2012 年到 2017 年在本院行健康体检的成年 SRC 患者为研究对象。合并肾脏损伤[晨尿蛋白定性 $\geq 1+$ 或肾小球滤过率 $\text{eGFR} < 60 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$]、恶性肿瘤性疾病、多囊肾、肾结石、孤立肾、严重的心力衰竭(NYHA III 级或 IV 级)、严重的肝病、感染性疾病、器官移植及妊娠(包括哺乳期妇女)者不纳入研究。随访时间为 5 年。该研究经山东省千佛山医院伦理委员会审批通过,所有研究对象均签署知情同意书。

2. 临床资料:收集患者年龄、性别、高血压、糖尿病及吸烟史等临床资料。测量身高及体重,计算体重指数(BMI),留取晨尿进行尿常规检测,空腹 8~10 h 留取静脉血,检测常规生化指标,罗氏酶法测定血肌酐,应用 CKD-EPI 两种族公式估测 eGFR^[7]。蛋白尿结果分为阴性、 \pm 、 $1+$ 、 $2+$ 、 $3+$ 及 $4+$,其中 $\geq 1+$ 定义为尿蛋白阳性。有脓尿考虑尿路感染者不入组。

3. SRC 的诊断:由经验丰富的超声科医师应用 3.5~5.0 MHz 探头,根据 Bosniak 法诊断 SRC^[8]。诊断依据为囊肿呈圆形或椭圆形;囊肿轮廓规则,境界清楚;囊肿均质,没有分隔、钙化;壁薄光滑,无回声,后壁回声可增强。

4. 统计学方法:符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组前后对比采用配对 t 检验,多组之间比较采用单因素方差分析。不符合正态分布的采用 $M(1/4, 3/4)$ 表

示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料用百分率表示,组间比较采用卡方检验。应用 Logistic 多因素回归模型探讨基线 SRC 与肾功能显著下降[定义为小于 $\Delta \text{eGFR} (\text{eGFR}_{2017} - \text{eGFR}_{2012})$ 的最小四分位数值,即 $< 1/4$ 位数]的关系,计算 OR 值及 95% 可信区间(95% CI)。ROC 曲线评估囊肿变化诊断肾脏损伤的敏感性 & 特异性。应用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析, $P < 0.05$ 视为差异有统计学意义。

二、结果

1. 一般临床资料比较:数据完整的 316 例研究对象参与该研究,年龄为 (54.5 ± 13.8) 岁,男性占 78.5%,基线 eGFR 为 $(90.5 \pm 14.4) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。根据 ΔeGFR 四分位数进行分组比较, $M 1$ 组(定义为肾功能显著下降组, $\leq 1/4$ 位数)与其他组相比,年龄、性别组成、高血压、糖尿病、BMI、血尿酸、胆固醇及三酰甘油等指标间差异均无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

2. SRC 基线及 5 年后囊肿的变化:随访 5 年后研究人群 eGFR 平均下降 $(-1.4 \pm 9.6) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$, 27 例(8.5%)患者出现肾脏损伤,其中蛋白尿 17 例(5.4%),肾功能不全 12 例(3.8%)。肾功能显著下降组 eGFR 下降 $(-12.7 \pm 6.6) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot (1.73 \text{ m}^2)^{-1}$ 。SRC 最大囊肿直径由基线中位值 $1.6(1.2, 2.2) \text{ cm}$,增加为 $1.7(1.2, 2.6) \text{ cm}$, Δ 中位值为 $0.2(-0.2, 0.6) \text{ cm}$,差异有统计学意义($P < 0.01$)。随访 5 年后 SRC 多发囊肿(31.3% 比 19.6%, $P < 0.01$)及双侧囊肿(23.7% 比 12.0%, $P < 0.01$)的比例明显升高,见表 2。

3. 基线 SRC 与肾功能显著下降的相关性:在多因素回归分析中,校正了传统危险因素后,囊肿最大直径(每增加 1 cm)和囊肿直径 $> 2 \text{ cm}$ 与肾功能的显著下降仍密切相关,OR 值分别为 1.34(95% CI 1.06~1.70)和 2.17(95% CI 1.22~3.87),见表 3。

4. ROC 曲线评估基线 SRC 诊断肾脏损伤的敏感性 & 特异性:ROC 曲线提示 SRC 囊肿最大直径可以预测肾脏损伤的发生,其曲线下面积为 0.63($P=0.03$),截断值为 2.1 cm,敏感性为 51.9%,特异性为 72.7%,约登指数为 0.25,见图 1,表 4。

三、讨论

肾功能进展可以影响机体的各项功能,包括心血管系统、激素代谢紊乱、贫血和矿物质及骨代谢紊乱等。SRC 囊肿变化与肾功能的进展是否相关,目前研究较少。本研究人群随访 5 年后, SRC 最大囊肿直径增加,并

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2018.12.008

基金项目:山东省医药卫生科技发展计划(2017WS083);济南市科学技术发展计划-临床医学科技创新计划(201704086)

作者单位:250014 济南,山东省千佛山医院肾病学科

通信作者:孔祥雷,Email: kxl1985@163.com

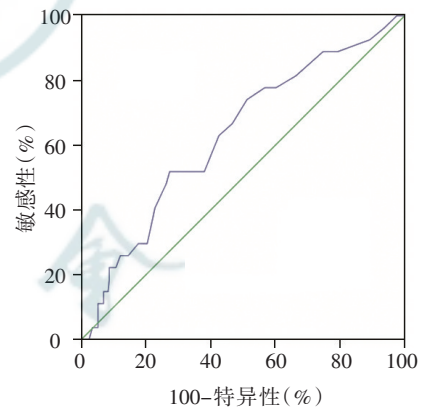
表 1 根据 eGFR 变化的四分位数分组的临床基线资料比较

项目	总体	M 1(0 ~ 1/4)	M 2(> 1/4 ~ 2/4)	M 3(> 2/4 ~ 3/4)	M 4(> 3/4 ~ 1)	P 值
例数	316	79	79	79	79	
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	54.5 \pm 13.8	53.2 \pm 14.0	55.1 \pm 14.1	53.9 \pm 13.8	55.7 \pm 13.6	0.67
男性[例(%)]	248(78.5)	66(83.5)	66(84.6)	61(77.2)	55(69.6)	0.11
体重指数(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	25.4 \pm 3.3	25.4 \pm 3.2	25.6 \pm 3.4	25.1 \pm 3.4	25.5 \pm 3.1	0.72
吸烟[例(%)]	72(22.8)	18(22.8)	14(17.7)	23(29.1)	17(21.5)	0.39
高血压[例(%)]	98(31.0)	24(30.4)	33(41.8)	18(22.8)	23(29.1)	0.06
糖尿病[例(%)]	48(15.2)	6(7.6)	12(15.2)	13(16.5)	17(21.5)	0.11
空腹血糖[mmol/L, M(1/4, 3/4)]	5.9(5.6, 6.4)	5.7(5.4, 6.1)	5.9(5.5, 6.3)	6.0(5.6, 6.6)	6.1(5.6, 6.9)	< 0.01
收缩压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	129.8 \pm 18.7	129.1 \pm 19.3	133.6 \pm 21.2	126.2 \pm 15.5	130.2 \pm 18.1	0.10
舒张压(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	81.8 \pm 11.6	81.8 \pm 11.4	84.1 \pm 13.4	80.3 \pm 9.2	81.0 \pm 11.8	0.20
血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	145.1 \pm 13.2	145.4 \pm 14.1	144.2 \pm 11.1	145.6 \pm 9.8	145.0 \pm 16.0	0.95
尿素氮(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.0 \pm 1.3	5.2 \pm 1.4	4.9 \pm 1.3	4.8 \pm 1.1	5.0 \pm 1.2	0.18
血肌酐(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	79.6 \pm 11.7	80.6 \pm 11.6	76.9 \pm 12.0	77.4 \pm 10.6	83.5 \pm 11.5	< 0.01
血尿酸(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	333.1 \pm 75.2	333.1 \pm 68.2	339.1 \pm 79.8	319.0 \pm 68.7	343.1 \pm 82.4	0.19
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	5.26 \pm 0.93	5.10 \pm 0.94	5.32 \pm 0.86	5.27 \pm 1.00	5.33 \pm 0.91	0.39
三酰甘油[mmol/L, M(1/4, 3/4)]	1.27(0.89, 1.70)	1.36(0.87, 1.73)	1.27(0.89, 1.64)	1.26(0.91, 1.59)	1.23(0.84, 1.86)	0.68
eGFR[ml \cdot min ⁻¹ \cdot (1.73 m ²) ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$]	90.5 \pm 14.4	91.2 \pm 14.9	93.9 \pm 15.3	93.3 \pm 12.6	83.8 \pm 12.3	< 0.01
5年后 eGFR[ml \cdot min ⁻¹ \cdot (1.73 m ²) ⁻¹ , $\bar{x} \pm s$]	89.2 \pm 15.5	78.4 \pm 15.9	89.9 \pm 15.3	93.8 \pm 12.6	94.5 \pm 12.2	< 0.01
囊肿最大直径[cm, M(1/4, 3/4)]	1.6(1.2, 2.2)	1.7(1.2, 2.6)	1.5(1.0, 2.0)	1.6(1.1, 2.1)	1.6(1.2, 2.2)	0.17
囊肿直径 > 2 cm[例(%)]	93(29.4)	31(39.2)	18(22.8)	20(25.3)	24(30.4)	0.11
多发囊肿 \geq 2个囊肿[例(%)]	62(19.6)	12(15.2)	20(25.3)	11(13.9)	19(24.1)	0.16
双侧囊肿[例(%)]	38(12.0)	6(7.6)	12(15.2)	6(7.6)	14(17.7)	0.11

表 2 随访 5 年后单纯性肾囊肿(SRC)的变化情况

项目	基线 SRC 组 (n=316)	随访 SRC 组 (n=316)	P 值
eGFR($\bar{x} \pm s$)	90.5 \pm 14.4	89.2 \pm 15.5	0.01
蛋白尿[例(%)]	0	17(5.4)	/
肾功能下降 eGFR < 60[例(%)]	0	12(3.8)	/
肾脏损伤[例(%)]	0	27(8.5)	/
最大直径[cm, M(1/4, 3/4)]	1.6(1.2, 2.2)	1.7(1.2, 2.6)	< 0.01
Δ 最大直径[cm, M(1/4, 3/4)]	/	0.2(-0.2, 0.6)	/
直径 > 2 cm[例(%)]	93(29.4)	122(38.6)	0.02
多发囊肿 \geq 2个囊肿[例(%)]	62(19.6)	99(31.3)	< 0.01
双侧囊肿[例(%)]	38(12.0)	75(23.7)	< 0.01

注: eGFR 单位: ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹; 肾脏损伤定义为蛋白尿和(或)肾功能下降 eGFR < 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹



注: 肾脏损伤定义为蛋白尿和(或)肾功能下降 eGFR < 60 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹, P=0.03

图 1 SRC 囊肿最大直径预测肾脏损伤的 ROC 曲线

且多发囊肿及双侧囊肿的比例明显升高。多因素 Logistic 回归分析显示, 囊肿最大直径(每增加 1 cm)和囊肿直径 > 2 cm 与肾功能的显著下降密切相关。同时进一步分析提示囊肿直径可以预测肾脏损伤的发生。由于终点事件只有 27 例, 且 AUC 较低, 因此其诊断的敏感性 & 特异性相对较低, 分别为 51.9% 和 72.7% (约登指数为 0.25), 但是这对于临床诊疗具有重要指导意义。

SRC 发生的具体机制不详, 但在儿童期少见, 进入成

年后增多, 与年龄独立相关, 考虑与器官退行性变有关, 为获得性疾病。临床上常用血管升压素 (AVP) 的前体和肽素 (Copeptin) 来替代 AVP 的检测。最新的一项横断面研究显示和肽素与肾脏体积的减小、肾功能的下降独立相关。其中, 在校正了混杂因素后, 和肽素与 SRC 密切相关, 可能与肾单位的丢失、高血压、蛋白尿等因素有关^[9]。一项纳入 4516 例非高血压人群的前瞻性队列研究显示, 在校正了混杂因素后, SRC 仍为新发高血压的独立危险

表 3 基线 SRC 预测肾功能显著下降的多因素 Logistic 回归分析

变量	OR 值(95%CI)		
	未校正	年龄和性别校正	多因素校正
最大直径(每增加 1 cm)	1.30(1.04~1.64)	1.35(1.07~1.71)	1.34(1.06~1.70)
最大直径≥2cm	1.82(1.07~3.12)	2.05(1.18~3.57)	2.17(1.22~3.87)
多发囊肿≥2 个囊肿	0.53(0.21~1.31)	0.53(0.21~1.34)	0.48(0.19~1.24)
双侧囊肿	0.67(0.34~1.33)	0.69(0.34~1.39)	0.64(0.31~1.33)

注:多因素校正指校正了年龄、性别、吸烟、高血压、糖尿病、体重指数、尿酸、胆固醇及三酰甘油。肾功能快速下降定义为小于 $\Delta eGFR$ 的最小四分位数,其中 $\Delta eGFR$ 的 1/4、2/4 和 3/4 数值分别为-6.3、-1.8 和 3.6 $ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$,即肾功能快速下降为 $\Delta eGFR < -6.3 ml \cdot min^{-1} \cdot (1.73 m^2)^{-1}$

表 4 SRC 囊肿最大直径诊断肾脏损伤的 ROC 曲线分析

曲线下面积	截断值(cm)	敏感性(%)	特异性(%)	约登指数
0.63	2.1	51.9	72.7	0.25
	1.5	77.8	43.3	0.21
	1.3	81.5	33.6	0.15

因素,囊肿直径、数量及位置可以通过肾素水平影响高血压^[2]。对于 SRC 合并高血压患者,通过手术或注射硬化剂去掉囊肿,可以显著降低高血压水平^[10]。研究显示基质金属蛋白酶(MMP)-2 和 MMP-9 在 SRC 囊肿中高表达^[11],MMP 参与动脉硬化的发病^[12],提示 SRC 可能与动脉硬化存在共同的发病机制。我们前期研究证实,动脉硬化可以导致肾脏损伤^[13],但是目前尚无探讨 SRC 与动脉硬化相关性的临床研究。

本研究存在一些不足。首先,研究对象为体检人群,样本的代表性具有局限性;其次,没有评估不同超声医师对于 SRC 诊断的异质性;最后,该研究为观察性研究,可能还存在其他的混杂因素。

总之,本研究显示,随着时间的进展, SRC 囊肿直径呈增加趋势且与肾功能的显著下降相关,囊肿直径 > 2.1 cm 可以预测肾脏损伤的发生。

参 考 文 献

- [1] Kong X, Ma X, Zhang C, et al. Increased risk of kidney damage among Chinese adults with simple renal cyst[J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(9): 1687-1694. DOI: 10.1007/s11255-018-1880-3.
- [2] Lee CT, Yang YC, Wu JS, et al. Multiple and large simple renal cysts are associated with prehypertension and hypertension[J]. Kidney Int, 2013, 83(5): 924-930. DOI: 10.1038/ki.2012.481.
- [3] Qiu W, Jiang Y, Wu J, et al. Simple cysts in donor kidney contribute to reduced allograft function[J]. Am J Nephrol, 2017, 45(1): 82-88. DOI: 10.1159/000453078.
- [4] Spanos K, Rountas C, Saleptsis V, et al. The association of simple renal cysts with abdominal aortic aneurysms and their impact on renal function after endovascular aneurysm repair[J]. Vascular, 2016, 24(2): 150-156. DOI: 10.1177/1708538115586917.
- [5] Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age[J]. J Am Geriatr Soc, 1985, 33(4): 278-285.
- [6] Rifkin DE, Shlipak MG, Katz R, et al. Rapid kidney function decline and mortality risk in older adults[J]. Arch Intern Med, 2008, 168(20): 2212-2218. DOI: 10.1001/archinte.168.20.2212.
- [7] 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.
- [8] Bosniak MA. The current radiological approach to renal cysts[J]. Radiology, 1986, 158(1): 1-10. DOI: 10.1148/radiology.158.1.3510019.
- [9] Ponte B, Pruijm M, Ackermann D, et al. Copeptin is associated with kidney length, renal function, and prevalence of simple cysts in a population-based study[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(6): 1415-1425. DOI: 10.1681/ASN.2014030260.
- [10] Bryniarski P, Kaletka Z, Życzkowski M, et al. Ten-year treatment outcomes including blood cell count disturbances in patients with simple renal cysts[J]. Med Sci Monit, 2013, 19: 518-523. DOI: 10.12659/MSM.889337.
- [11] Harada H, Furuya M, Ishikura H, et al. Expression of matrix metalloproteinase in the fluids of renal cystic lesions[J]. J Urol, 2002, 168(1): 19-22.
- [12] Tan J, Hua Q, Xing X, et al. Impact of the metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 system on large arterial stiffness in patients with essential hypertension[J]. Hypertens Res, 2007, 30(10): 959-963. DOI: 10.1291/hypres.30.959.
- [13] Kong X, Ma X, Tang L, et al. Arterial stiffness evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity increases the risk of chronic kidney disease in a Chinese population-based cohort[J]. Nephrology (Carlton), 2017, 22(3): 205-212. DOI: 10.1111/nep.12750.

(收稿日期: 2018-08-06)

(本文编辑: 王欣)