

尿基质金属蛋白酶 - 10 与老年结直肠癌患者根治术后 急性肾损伤发生的相关性*

杨 旭 何永鹏**

重庆大学附属肿瘤医院, 重庆 400000

[摘要] **目的** 探讨尿基质金属蛋白酶 10 (MMP-10) 与老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生的关系, 为临床预防和治疗急性肾损伤发生提供新的参考。**方法** 选取 2018 年 10 月—2021 年 10 月在重庆大学附属肿瘤医院接受结直肠癌根治术的老年患者作为研究对象, 选取术后发生急性肾损伤者 90 例为损伤组, 术后未发生急性肾损伤者 90 例为对照组。收集患者围术期一般资料, ELISA 法检测患者术后尿 MMP-10 水平, 并进行多因素 logistic 回归分析。**结果** 损伤组年龄大于对照组, 收缩压、总胆固醇、术后并发症总发生率及术后 24 h 内的尿 MMP-10 水平均高于对照组, 手术时间长于对照组, 术中补液量、术中出血量均多于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 将年龄、收缩压、总胆固醇、手术时间、术中补液量、术中出血量、术后并发症发生情况及尿 MMP-10 水平作为自变量, 是否发生急性肾损伤作为因变量进行 logistic 回归分析, 经校正混杂因素后, 年龄、术中出血量、术后有并发症及尿 MMP-10 水平均为老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生的独立危险因素 ($P < 0.05$)。将尿 MMP-10 进行三等分后, 作为分类变量进一步使用 logistic 回归分析尿 MMP-10 水平与老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生之间的关系, 经多因素校正后, 与尿 MMP-10 低水平组 ($< 1.29 \mu\text{mol/L}$) 患者相比, 中水平组 ($1.29 \sim 2.31 \mu\text{mol/L}$) 和高水平组 ($> 2.31 \mu\text{mol/L}$) 的患者术后发生急性肾损伤的风险提高。**结论** 尿 MMP-10 水平升高与老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生密切相关, 尿 MMP-10 是其独立危险因素。

[关键词] 尿基质金属蛋白酶 - 10; 结直肠癌根治术; 急性肾损伤; 相关性

doi: 10.3969/j.issn.1674-7593.2024.01.006

Association of Urinary matrix Metalloproteinase - 10 and Acute Kidney Injury after Radical Resection of Colorectal Cancer in Elderly Patients

Yang Xu, He Yongpeng**

Chongqing University Cancer Hospital, Chongqing 400000

** Corresponding author: He Yongpeng, email: heyongpeng0320@163.com

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between urinary matrix metalloproteinase - 10 (MMP - 10) and acute kidney injury (AKI) in elderly patients with colorectal cancer after radical resection, and to provide a new reference for clinical prevention and treatment of AKI. **Methods** Elderly patients who received radical resection of colorectal cancer in Chongqing University Cancer Hospital from October 2018 to October 2021 were selected as the study subjects. A total of 90 patients with postoperative acute kidney injury were selected as the injury group, and another 90 patients without postoperative acute kidney injury were selected as the control group. Perioperative general data was collected, urinary MMP - 10 levels were measured by ELISA, and multivariate logistic regression analysis was performed. **Results** The injury group was older than the control group, systolic blood pressure, total cholesterol, incidence of total postoperative complications and urinary MMP - 10 level within 24 h after operation were higher than the control group, the operation time was longer than the control group, intraoperative fluid replacement volume and intraoperative blood loss were more than the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Age, systolic blood pressure, total cholesterol, operation time, intraoperative fluid replacement, intraoperative blood loss, postoperative complications and urinary MMP - 10 level were used as independent variables, and the occurrence of acute kidney injury was used as dependent variable for lo-

* 重庆市科卫联合医学科研项目 (2021MSXM337)

** 通讯作者: 何永鹏, 电子邮箱 heyongpeng0320@163.com

gistic regression analysis. After adjusting for confounding factors, age, intraoperative blood loss, postoperative complications and urinary MMP-10 levels were all independent risk factors for acute kidney injury after radical resection in elderly patients with colorectal cancer ($P < 0.05$). After tripartitioning urinary MMP-10 as a categorical variable, logistic regression was further used to analyze the relationship between urinary MMP-10 levels and the occurrence of acute renal injury in elderly patients with colorectal cancer after radical surgery, and after multivariate adjustment, patients in the medium-level (1.29 to 2.31 $\mu\text{mol/L}$) and high-level ($> 2.31 \mu\text{mol/L}$) groups had an increased risk of postoperative acute kidney injury compared with patients in the low-level urinary MMP-10 group ($< 1.29 \mu\text{mol/L}$). **Conclusion** Elevated levels of urinary MMP-10 are closely related to the occurrence of acute renal injury in elderly patients with colorectal cancer after radical surgery, urinary MMP-10 is an independent risk factor.

[**Key words**] Urinary matrix metalloproteinase-10; Radical resection of colorectal cancer; Acute kidney injury; Correlation

结直肠癌是临床上最常见的恶性肿瘤之一, 手术是其治疗的主要手段, 然而术后并发症是影响患者预后的重要因素^[1]。其中, 结直肠癌根治术后急性肾损伤是一种常见且严重的并发症, 特别是在老年患者中更为普遍, 其发生率较高, 对患者预后有不良影响^[2-3]。虽然急性肾损伤的病因多样, 但炎症和细胞外基质的变化是其发生发展的重要机制之一^[4]。基质金属蛋白酶 (Matrix metalloproteinases, MMPs) 家族成员是一类依赖于 Zn^{2+} 离子的内质网蛋白酶, 可以分解和重塑细胞外基质和膜分子, 参与多种病理的发生及发展, 如炎症、肿瘤等^[5-7]。MMP-10 是 MMPs 家族的重要一员, 在肿瘤、关节炎、心血管疾病等多种疾病的发生发展中发挥了重要作用^[8]。MMP-10 被认为与肿瘤进展和转移相关, 并且在肿瘤细胞侵袭和转移中扮演着重要角色^[9-10]。然而, 关于 MMP-10 在结直肠癌根治术后急性肾损伤中的作用尚无深入研究, MMP-10 在结直肠癌根治术后急性肾损伤中的作用, 及其与急性肾损伤的发生和发展的关系仍不清楚。因此, 本研究旨在探讨老年结直肠癌患者根治术后尿 MMP-10 水平与急性肾损伤发生的相关性, 以期为临床提供新的治疗策略和预防措施, 进而改善患者的预后。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 10 月—2021 年 10 月在重庆大学附属肿瘤医院接受结直肠癌根治术的老年患者作为研究对象, 选取术后发生急性肾损伤的 90 例为损伤组, 另外同时选择术后未发生急性肾损伤的 90 例为对照组。纳入标准: ①经病理证实, 首次确诊为结直肠恶性肿瘤, 未合并其他恶性肿瘤; ②年龄 ≥ 65 岁; ③术后住院时间 > 48 h。排除标准: ①复发性的结直肠恶性肿瘤; ②术前有明显肾功能异常; ③术前出现急性肾损伤; ④术前使用过肾毒性药物等; ⑤合并严重并发症, 如肝肾功能严重障碍或严重急慢性感染等疾病。

1.2 方法

术前收集患者临床基本信息及生化指标, 包括年龄、性别、吸烟史、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、血清肌酐、血白蛋白、血红蛋白、手术时间、术中补液量、术中出血量、术后并发症 (出血、吻合口瘘、尿潴留及深静脉血栓) 等。急性肾损伤以 KDIGO 中关于急性肾损伤的定义为诊断标准^[11]: 即 48 h 内血肌酐升高至基础值的 1.5 倍以上或血肌酐水平升高 $> 26.5 \mu\text{mol/L}$ 。急性肾损伤分期标准: I 期, 血肌酐水平升高至基线值的 1.5 ~ 1.9 倍或 48 h 内的血肌酐绝对值升高 $> 26.5 \mu\text{mol/L}$; II 期, 血肌酐水平升高至基础值的 2.0 ~ 2.9 倍; III 期, 血肌酐水平升高至基础值的 3.0 倍以上, 或血肌酐绝对值 $> 353.6 \mu\text{mol/L}$, 或直接开始肾脏替代治疗。

1.3 尿 MMP-10 水平检测

术后 24 h 内采集患者尿液样本, 使用 ELISA 试剂盒 (武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, E-EL-H6022) 测定患者尿 MMP-10 水平, 操作方法按说明书进行。

1.4 统计学方法

采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。正态分布计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用独立样本 t 检验; 计数资料采用 χ^2 检验; 采用多因素 logistic 回归模型分析尿 MMP-10 水平与结直肠癌根治术后急性肾损伤发生的相关性; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

损伤组年龄大于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 损伤组收缩压、总胆固醇及术后 24 h 内的尿 MMP-10 水平均高于对照组 ($P < 0.05$), 损伤组术后并发症总发生率大于对照组 ($P < 0.05$); 损伤组手术时间长于对照组, 术中补液量、术中出血量均多于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 而性别、吸烟史、舒张压、甘油三酯、血肌酐、血白蛋白及血红蛋白的组间比较差

异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 1 两组一般资料比较

Tab. 1 Comparison of general data between the two groups

指标	损伤组 (90 例)	对照组 (90 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	76.19 \pm 4.77	74.12 \pm 4.03	3.145	0.002
男性 [例 (%)]	46 (51.11)	48 (53.33)	0.089	0.765
吸烟史 [例 (%)]	27 (30.00)	31 (34.44)	0.407	0.523
收缩压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	148.21 \pm 27.22	131.54 \pm 19.86	4.693	<0.001
舒张压 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)	84.42 \pm 12.77	86.30 \pm 13.16	0.973	0.332
甘油三酯 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	3.06 \pm 0.51	3.18 \pm 0.44	1.690	0.093
总胆固醇 ($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	6.55 \pm 1.85	5.09 \pm 1.57	5.708	<0.001
肌酐 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	97.93 \pm 12.53	95.19 \pm 14.08	1.379	0.169
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	38.12 \pm 9.82	40.11 \pm 9.88	1.355	0.177
血红蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	129.08 \pm 22.72	132.18 \pm 19.98	0.972	0.332
手术时间 ($\bar{x} \pm s$, min)	169.1 \pm 24.2	153.5 \pm 17.1	4.994	<0.001
术中补液量 ($\bar{x} \pm s$, mL/h)	896.8 \pm 294.5	839.4 \pm 324.6	2357	0.019
术中出血量 ($\bar{x} \pm s$, mL)	109.8 \pm 28.3	46.6 \pm 17.5	18.019	<0.001
术后并发症 [例 (%)]	28 (31.11)	12 (13.33)	9.229	<0.001
MMP-10 ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	1.85 \pm 0.21	1.02 \pm 0.14	31.198	<0.001

2.2 老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生的危险因素分析

将年龄、收缩压、总胆固醇、手术时间、术中补液量、术中出血量、术后并发症发生情况及尿 MMP-10 水平作为自变量 (连续型变量原值带入, 术后并发症赋值: 无 = 0, 有 = 1), 是否发生急性肾损伤作为因变量进行多因素 logistic 回归分析, 结果显示, 经校正混杂因素后, 年龄、术中出血量、术后有并发症及尿 MMP-10 水平均为老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生的独立危险因

素 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 尿 MMP-10 水平与老年患者结直肠癌根治术后急性肾损伤发生的相关性分析

将尿 MMP-10 进行三等分后, 作为分类变量进一步使用 logistic 回归分析尿 MMP-10 水平与结直肠癌根治术后急性肾损伤发生之间的关系。结果显示, 经多因素校正后, 与尿 MMP-10 低水平组 ($< 1.29 \mu\text{mol/L}$) 患者相比, 中水平组 ($1.29 \sim 2.31 \mu\text{mol/L}$) 和高水平组 ($> 2.31 \mu\text{mol/L}$) 的患者术后发生急性肾损伤的风险提高了, 见表 3。

表 2 老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生的多因素 logistic 回归分析

Tab. 2 Multivariate logistic regression analysis of acute kidney injury after radical resection in elderly patients with colorectal cancer

变量	β	SE	$Wald \chi^2$	OR	95% CI	P 值
年龄	0.200	0.062	10.485	1.221	1.082 ~ 1.378	0.001
收缩压	0.079	0.086	0.849	1.082	0.915 ~ 1.279	0.357
总胆固醇	-0.047	0.037	1.607	0.954	0.887 ~ 1.026	0.205
手术时间	0.331	0.231	2.061	1.393	0.886 ~ 2.190	0.151
术中补液量	0.424	0.238	3.182	1.528	0.959 ~ 2.435	0.074
术中出血量	0.728	0.217	11.235	2.071	1.353 ~ 3.170	0.001
术后有并发症	0.763	0.162	22.278	2.144	1.562 ~ 2.943	<0.001
MMP-10	1.357	0.157	74.464	3.886	2.855 ~ 5.289	<0.001

表 3 尿 MMP-10 水平与老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生的关系

Tab. 3 Relationship between urinary MMP-10 level and acute kidney injury after radical resection in elderly patients with colorectal cancer

组别	单因素		多因素 ^a	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
低水平组 (<1.29 $\mu\text{mol/L}$)	-	-	-	-
中水平组 (1.29 ~ 2.31 $\mu\text{mol/L}$)	1.851(1.396 ~ 2.454)	<0.001	1.684(1.032 ~ 2.748)	0.037
高水平组 (>2.31 $\mu\text{mol/L}$)	3.223(1.522 ~ 6.825)	0.002	2.517(1.336 ~ 4.742)	0.004

注:^a 使用年龄、性别、吸烟史、收缩压、舒张压、甘油三酯、总胆固醇、肌酐、白蛋白及血红蛋白进行校正,低水平组为参照组

3 讨论

随着结直肠癌的发病率逐年增加,其根治术已成为治疗该病的重要手段。然而,术后患者出现急性肾损伤的发生率也随之增加,尤其是在老年人群中,这对老年患者的治疗和预后产生了不良影响^[12]。因此,研究老年患者术后急性肾损伤的预防和治疗措施具有重要的临床意义。近年来研究表明,MMPs 与急性肾损伤的发生有关,其中 MMP-10 是一种重要的 MMPs 成员。本研究的结果表明,老年结直肠癌患者根治术后的 MMP-10 水平明显升高,且 MMP-10 水平与术后急性肾损伤的发生呈正相关,说明 MMP-10 在结直肠癌根治术后的急性肾损伤发生中发挥了重要作用。

MMPs 是一类依赖于金属离子的内源性蛋白酶,与肿瘤的发生及发展关系密切,其中 MMP-10 在炎症和纤维化等生理和病理过程中发挥着重要的作用^[13]。先前研究表明,MMP-10 的活性与肾脏疾病的发生密切相关,而且 MMP-10 可以促进炎症细胞的浸润和肾小球内皮细胞的增殖。此外,MMP-10 过度表达可能导致肾小管上皮细胞的破坏和细胞外基质降解,从而导致肾小管损伤和急性肾损伤的发生。结直肠癌根治术耗时较长,术中易出现出血或大量输液等复杂情况,且术后易发生感染等相关并发症,这些均会诱导急性肾损伤的发生。也有研究显示,MMP-10 与急性肾损伤关系密切,其水平与肾功能呈负相关,且与急性肾损伤患者发生应激性高血糖及死亡显著相关^[14-15]。本研究中经多因素 logistic 回归分析显示,年龄、手术时间、术中出血量等因素也与术后急性肾损伤的发生有关,与之前的研究结果一致^[16-17]。表明除尿 MMP-10 水平外,急性肾损伤的发生还可能受到多种因素的影响,需要综合考虑各种危险因素来评估患者的风险。

综上所述,老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤的发生与尿 MMP-10 水平显著相关,提示尿 MMP-10 水平可能作为预测老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤发生的潜在生物标志物。同时,手术时间和其他危险因素也可能影响急性肾损伤的

发生。这些结果为预防和治疗老年结直肠癌患者根治术后急性肾损伤的发生提供了新的理论基础和临床指导。

参考文献

- [1] 丁志海,王卫,熊瑞,等. 腹腔镜与开腹手术治疗老年结直肠癌手术效果及术后总并发症观察 [J]. 山西医药杂志, 2017, 46 (21): 2598-2600.
Ding ZH, Wang W, Xiong R, et al. Observation on the surgical effect and total postoperative complications of laparoscopic and open surgery in the treatment of elderly colorectal cancer [J]. Shanxi Med J, 2017, 46 (21): 2598-2600.
- [2] 谢乙宁,于玲,谭宏宇. 结直肠恶性肿瘤根治术后急性肾损伤的危险因素 [J]. 中华麻醉学杂志, 2021, 41 (4): 430-433.
Xie YN, Yu L, Tan HY. Risk factors for postoperative acute kidney injury in patients undergoing radical resection of malignant colorectal cancer [J]. Chin J Anesthesiol, 2021, 41 (4): 430-433.
- [3] 池东璇,李楠,周炜杰,等. 术后尿蛋白水平对非心脏手术危重症患者急性肾损伤的预测价值 [J]. 中华医学杂志, 2022, 102 (5): 336-343.
Chi DX, Li N, Zhou WJ, et al. Effects of postoperative urine protein levels on predicting acute kidney injury in critically ill patients undergoing non-cardiac surgery [J]. Nat Med J China, 2022, 102 (5): 336-343.
- [4] 邓林林,张啸,高仪,等. miR-216a 调控 NF- κ B 信号通路参与脓毒症急性肾损伤的机制 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (17): 2133-2137.
Deng LL, Zhang X, Gao Y, et al. Mechanism of involvement of miR-216a in sepsis-induced acute kidney injury by regulating NF- κ B signaling pathway [J]. J Pract Med, 2022, 38 (17): 2133-2137.
- [5] 罗媚,杜信眉,周学东. 基质金属蛋白酶与骨关节炎发生发展关系的研究进展 [J]. 四川大学学报(医学版), 2023, 54 (1): 77-82.
Luo M, Du XM, Zhou XD. Developments in research on the relationship between matrix metalloproteinases and osteoarthritis [J]. J Sichuan Univ (Med Sci), J Sichuan Univer (Med Sci), 2023, 54 (1): 77-82.

- [6] 王鸿伦, 吕美玉, 强丽霞, 等. 基质金属蛋白酶与慢性阻塞性肺疾病的相关研究进展 [J]. 医学综述, 2022, 28 (4): 638-642.
Wang HL, Lv MY, Qiang LX, et al. Research progress of matrix metalloproteinase and chronic obstructive pulmonary disease [J]. *Med Recapitul*, 2022, 28 (4): 638-642.
- [7] 刘爱东, 唐慧, 刘芳, 等. 基质金属蛋白酶-21在老年结肠腺癌患者术后组织中的表达及意义 [J]. 国际老年医学杂志, 2021, 42 (6): 335-338, 359.
Liu AD, Tang H, Liu F, et al. Expression and significance of matrix metalloproteinase-21 in colon adenocarcinoma in older patients [J]. *Int J Geriatr*, 2021, 42 (6): 335-338, 359.
- [8] 李墨农, 曹延炜, 董海静, 等. 肾透明细胞癌基质金属蛋白酶10表达及其临床意义的研究 [J]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2011, 5 (14): 4238-4240.
Li MN, Cao YW, Dong HJ, et al. Expression of matrix metalloproteinase-10 in renal clear cell carcinoma and its clinical significance [J]. *Chin J Clinicians (Electronic Edition)*, 2011, 5 (14): 4238-4240.
- [9] 李新民. 血清基质金属蛋白酶-10、血管内皮生长因子水平与胆囊癌手术患者临床预后的关系 [J]. 河南医学研究, 2022, 31 (5): 837-840.
Li XM. Relationship between serum matrix metalloproteinase-10, vascular endothelial growth factor levels and clinical prognosis of patients with gallbladder cancer surgery [J]. *Henan Med Res*, 2022, 31 (5): 837-840.
- [10] 夏莉莉, 黄华艺. 血清可溶性基质金属蛋白酶与肿瘤关系的研究进展 [J]. 中国临床新医学, 2014, (5): 469-474.
Xia LL, Huang HY. Serum soluble matrix metalloproteinase and cancer [J]. *Chin J New Clin Med*, 2014, (5): 469-474.
- [11] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158 (11): 825-830.
- [12] 徐娇, 亓峰, 蔡国华, 等. 生物标志物联合检测在成人心脏术后急性肾损伤中的应用 [J]. 心肺血管病杂志, 2021, 40 (6): 639-642.
Xu J, Qi F, Cai GH, et al. Combined detection of biomarkers in acute kidney injury after cardiac surgery in adults [J]. *J Card Pulmon Dis*, 2021, 40 (6): 639-642.
- [13] 董岩, 赵弘, 满江位, 等. 基质金属蛋白酶在肾移植相关损伤中的表达及作用 [J]. 器官移植, 2020, 11 (6): 760-764.
Dong Y, Zhao H, Man JW, et al. Expression and role of matrix metalloproteinase in injury related renal transplantation [J]. *Organ Transplantation*, 2020, 11 (6): 760-764.
- [14] Sun X, Liu Y. Matrix metalloproteinase-10 in kidney injury repair and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (4): 2131.
- [15] Guvercin G, Karakus V, Aksit M, et al. Matrix metalloproteinase-9, 10, and stress hyperglycaemia in acute kidney injury [J]. *Eur J Clin Invest*, 2018, 48 (7): e12963.
- [16] 焦瑞, 鲁旭然, 丁浩, 等. 急性A型主动脉夹层术后急性肾损伤行连续性肾脏替代治疗患者出院后90天内死亡的预后因素分析 [J]. 中华外科杂志, 2022, 60 (5): 466-471.
Jiao R, Lu XR, Ding H, et al. Prognosis factors for death within 90 days of discharge in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy after surgery for Stanford type A acute aortic dissection [J]. *Chin J Surg*, 2022, 60 (5): 466-471.
- [17] 后青, 陆凤霞, 姚昊, 等. 心脏及血管手术后急性肾损伤的危险因素分析 [J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22 (1): 5-9.
Hou Q, Lu FX, Yao H, et al. Analysis of risk factors for cardiovascular surgery-associated acute kidney injury [J]. *J Clin Nephrol*, 2022, 22 (1): 5-9.