

Original article

J Korean Soc Pediatr Nephrol 2014;18:36-41
DOI: <http://dx.doi.org/10.3339/jkspn.2014.18.1.36>

ISSN 1226-5292 (print)
ISSN 2234-4209 (online)

Urine endothelin-1의 소아 요로 감염 환자에서의 진단적 유용성

중앙대학교 의과대학 소아청소년과학교실
기형민 · 이대용 · 윤기욱 · 임인석 · 하태선

Hyung Min Kee, M.D.,
Dae Yong Yi, M.D.,
Ki Wook Yun, M.D., Ph.D.,
and In Seok Lim, M.D., Ph.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine,
Chung-Ang University, Seoul, Korea

Corresponding Author: In Seok Lim, M.D., Ph.D.
Department of Pediatrics, College of Medicine,
Chung-Ang University, Seoul, Korea
Tel: +82-2-6299-1477, Fax: +82-2-6263-2167
E-mail: inseek@cau.ac.kr

Received: 11 March 2014
Revised: 9 April 2014
Accepted: 15 April 2014

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Urine endothelin-1 as a Biomarker for Urinary Tract Infections in Children

Purpose: Urinary tract infections (UTIs) are the most common source of bacterial infections in infants and young children. Accurate diagnosis and treatment is important because of their association with renal scarring, which can lead to complications. Urine endothelin-1 (ET-1) is the major renal isoform produced and released by renal mesangial cells in response to glomerular injury. This study aimed to investigate whether urinary levels of ET-1 can be used as a biomarker for UTI diagnosis.

Method: We conducted a prospective study using medical records of 70 patients below the age of 18 years, who visited Chung-Ang University Hospital from July 2012 to July 2013. We classified the patients into the UTI and control groups based on urine culture studies. The UTI group was further divided into upper and lower UTI groups using 99m-Tc-Technetium dimercaptosuccinic acid scintigraphy. Urine ET-1 was measured using enzyme linked immunosorbent assay with 0.3 mL urine.

Results: The UTI and control groups were comprised of 45 and 25 patients, respectively. Mean urine ET-1 levels were significantly higher in the UTI group than in the control group (1.41 ± 0.35 pg/mL vs. 0.33 ± 0.07 pg/mL, $P=0.04$). There was no significance difference in the quantitative value between the upper and lower UTI groups ($P=0.552$). There was no correlation between urine ET-1 and serum C-reactive protein (Pearson correlation [R]=0.24), urine ET-1 and serum white blood cell count (R=0.19).

Conclusion: Our study suggests that urine ET-1 can be used for early diagnosis of UTI in children.

Key words: Urinary Tract Infections, Endothelin-1, Biological Markers, Pediatrics

서론

요로감염은 소아에서 발생하는 세균 감염 중 하나로 영, 유아 시기에 발생하였을 때 발열 이외에는 다른 특이 증상이 없기에 초기 진단에 어려움이 따른다. 적절한 시기에 치료받지 못하였을 경우 신 반흔 및 신장조직의 손실을 발생시켜 이차성 고혈압과 말기 신부전 등 만성적인 합병증의 원인이 되기 때문에, 빠르고 정확한 진단 및 적절한 치료가 필요하다[1].

일반적으로 요로감염을 진단하기 위해서는 도뇨관, 방광 천자, 중간뇨로 깨끗하게 소변을 채취하여 소변 분석 검사 및 소변 배양 검사를 시행한다. 하지만 소변 분석 검사는 최소한 2-3 mL의 소변이 필요하며, 소변 배양 검사는 2-3 일의 시간이 필요한 한계점이 있어 진단에 어려움을 주고 있다[2].

요로감염은 침범 부위와 증상의 유무에 따라 방광염, 요도염을 포함한 하부 요로감염과 신우신염으로 대표되는 상부 요로 감염으로 분류한다. 하부 요로감염은 심각한 합병증이 발생할 빈도가 적으나, 상부 요로감염은 신 반흔과 말기신부전 등의 합병증을 초래할 가능성이 높다. 상부 요로감염과 하부 요로감염을 감별하기 위하여 ^{99m}Tcchnetium dimercaptosuccinic acid (DMSA) 신장스캔검사를 통하여 결손이 있는 것으로 진단할 수 있지만 방사선 노출과 검사 장비의 비용문제로 인하여 검사의 제한성이 있다[3].

Endothelin-1 (ET-1)은 신사구체의 손상이 있을 때 신혈관 사이 세포(renal mesangial cell)에서 생성되고 분비되는 물질로, 소변에서 검출되는 ET-1은 신장 내 생성과 연관이 있으며, 혈중 ET-1의 농도와는 독립적이다[4]. 성인보다 요로 생식기의 방어기전이 미숙한 소아에서 증상을 동반한 요로감염 발생 시, 사구체 손상이 쉽게 발생할 수 있어 소변에서 검출되는 ET-1이 증가 될 것으로 사료된다[1].

이에 본 연구에서는 요로감염 발생 시 소변 ET-1이 증가하는지 여부와 이를 통하여 요로감염의 진단 및 상, 하부 요로감염의 감별의 유용성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 대상

2012년 7월부터 2013년 7월까지 13개월간 발열을 주소로 중앙대학교 병원 소아청소년과에 내원한 18세 미만 70명의 환자를 대상으로 전향적 연구를 시행하였다. 검체

수집 전 본 대학교의 임상 연구 윤리 위원회(Institutional Review Board : IRB)의 심의 절차 과정을 통과하였으며 (IRB번호: 01-014-02-03), 보호자에게 실험의 목적 및 방법에 대해서 설명하고 동의서를 받았다. 입원 시 대상 환자의 serum에서 complete blood cell count (CBC)와 C-reactive protein (CRP)를 측정하였고, 채취한 소변에서 routine urinalysis와 소변배양검사를 시행하였다. 소변의 채취는 3세 미만의 경우 도뇨관 채뇨를 하였으며, 3세 이상의 경우 청결 중간뇨 채취 방법으로 시행하였고, 채취 즉시 무균의 보관 용기에 영하 80도로 보관하였다.

소변배양검사(도뇨관 채뇨: 단일세균 $\geq 10^5$ colony forming unit [CFU]/mL, 청결 채취 중간뇨: 단일세균 $\geq 10^4$ CFU/mL)의 결과를 기준으로 요로감염으로 진단된 실험군과 요로감염으로 진단되지 않은 대조군으로 나누었다. 요로 감염군에 대하여 입원 후에 시행한 ^{99m}Tc DMSA 신장스캔검사에서 부분 또는 미만성 결손이 있으면 상부 요로감염으로 진단하였고, ^{99m}Tc DMSA 신장스캔검사에서 정상 소견을 보이면 하부 요로감염으로 진단하였다.

2. ET-1 검출 방법

ET-1 Quantikine을 이용한 Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) Kit (Quantikine[®] ELISA Endothelin-1 Immunoassay, R&D, China)을 이용해 urine ET-1을 정량적으로 분석하였다. 검사의 Assay Length: 4.5 hours, Volume Required Per Well: 75 μ L, Sensitivity: 0.207 pg/mL, Assay Range: 0.39-25 pg/mL였다.

검사 시행 방법으로 영하 80도로 냉각된 검체를 해동시켜 500 \pm 50 rpm으로 조절된 horizontal orbital microplate shaker에서 1시간 동안 실온에서 배양하였다. 생리식염수로 이뤄진 Wash Buffer로 씻어낸 후 다시 3번 세척과 배양을 반복 한 후 Wash Buffer를 완전히 제거하고 실온에서 30분 동안 배양하였다. 배양 후 450 nm로 조절된 microplate reader를 통해 optical density를 확인하였다.

3. 통계 분석

통계분석은 SPSS ver. 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였고, Student t-test, Chi-square test 시행하였다. P 값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 의미 있는 것으로 판단하였다.

결과

1. 임상적인 특성 및 검사 소견

대상 환아는 70명(남아 45명 여아 25명)이었고, 연령 범위는 출생 8일부터 171개월 이었다. 요로감염으로 진단된 실험군은 45명이었고, 대조군은 25명이었으며, 성별은 실험군(남/여):31명/14명, 대조군(남/여):10명/15명이었다. 연령은 실험군에서 평균 15.84±4.95개월, 대조군에서 13.88±3.49개월로 통계적 유의성은 없었다($P=0.785$).

임상증상으로는 모든 환아에서 발열이 있었으며, 실험군에서는 배뇨통 1명, 기침 3명, 복통 4명, 구토 2명이 관찰되었고, 이 중에서 복통과 구토 증상을 동시에 호소한 환아는 1명이었다. 대조군에서는 기침 5명, 복통 1명이 관찰되었다.

실험군의 소변배양검사에서 *Escherichia coli* 42명, *Klebsiella pneumoniae* 2명, *Enterococcus faecalis* 1명이 배양되었으며, 상부요로감염은 19명, 하부요로감염은 26명이었다. 대조군에서는 상기도 감염 20명, 기관지염 1명, 폐렴 1명, 급성 위장관염 1명, 폐혈증 2명으로 진단되었으며 소변 배양검사에서 자라는 균은 없었다.

혈액 내 백혈구 수치의 평균은 각각 실험군 16,355±7,781/mm³, 대조군 12,032±5,613/mm³으로 각군의 평균치 비교에서 실험군과 대조군 간에 유의한 차이가 있었다($P=0.017$). 혈청 CRP 수치의 평균은 각각 실험군 6.09±7.1 mg/L, 대조군 3.19±4.59 mg/L으로 각 군의 평균치의 비교에서 제1군과 제2군에 유의한 차이가 없었다($P=0.068$, Table 1).

2. 대상환자들의 소변 내 ET-1의 수치

소변 내 ET-1은 실험군에서 평균 1.41±0.35pg/mL, 대조군에서 0.33±0.07 pg/mL으로 통계학적 t-test 에서 t 값이 3.046, P 값이 0.04으로 유의한 차이를 보였으며(Fig. 1), 민감도는 75.56%, 특이도는 72.0%로 나타났으며(Fig. 2), 상

Table 1. Comparative Study of Urinary Tract Infection Group and Non Urinary Tract Infection Group

	UTI group (N=45)	Non UTI group (N=25)	P value
Sex (male/female)	31/14	10/15	0.019*
Age (month)	15.84±4.95	13.88±3.49	0.785
Blood WBC (/mm ³)	16,355±7,781	12,032±5,613	0.017*
CRP (mg/L)	6.09±7.1	3.19±4.59	0.068

* $P<0.05$

Abbreviations: UTI, urinary tract infection; WBC, white blood cell; CRP, C-reactive protein

부와 하부 요로감염간의 정량적 수치에서 유의성은 없었다($t=0.599, P=0.552$, Fig. 3).

소변 내 ET-1 을 혈중 creatinine 으로 나눈 결과는 실험군에서 평균 5.64±1.28, 대조군에서 1.19±0.25 pg/mL으로 소변 내 ET-1 비교보다 통계학적으로 더 유의한 차이를 보였다($t=3.407, P=0.01$, Fig. 4).

Urine ET-1과 혈청 CRP 간의 연관성은 없었으며(pearson

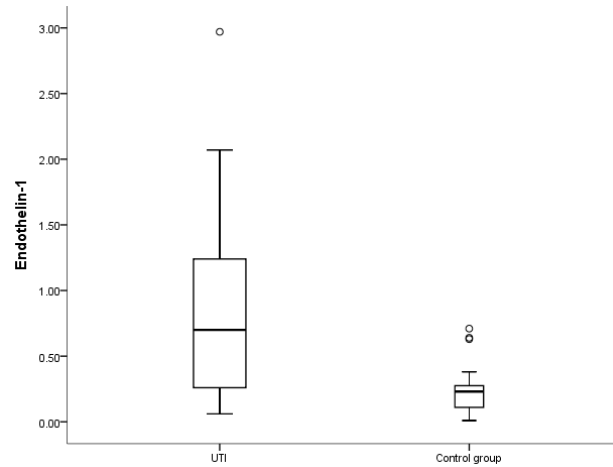


Fig. 1. A comparison of urine endothelin-1 between the experimental group and the control group. Experimental group(urinary tract infection): 1.41±0.35 pg/mL, Control group(non urinary tract infection): 0.33±0.07 pg/mL, $P=0.04$ (* $P<0.05$: Results are considered statistically significant).

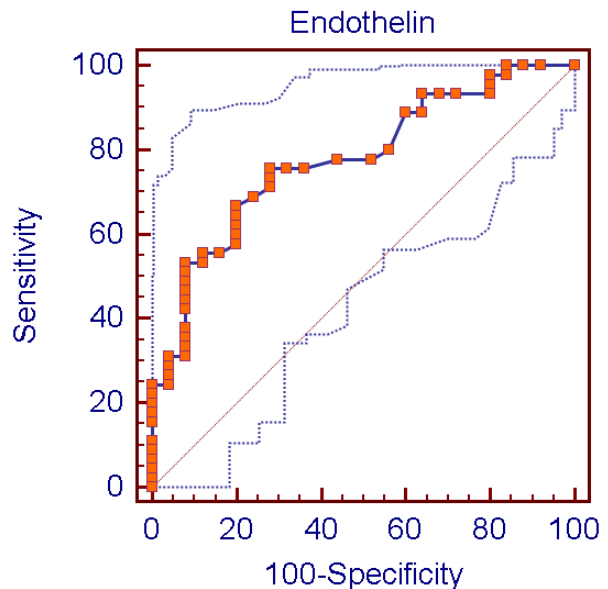


Fig. 2. Urine endothelin-1 of sensitivity and specificity. Area under the ROC curve: 0.78, cut-off level: 0.28 pg/mL, Sensitivity: 75.56%, Specificity: 72.0%.

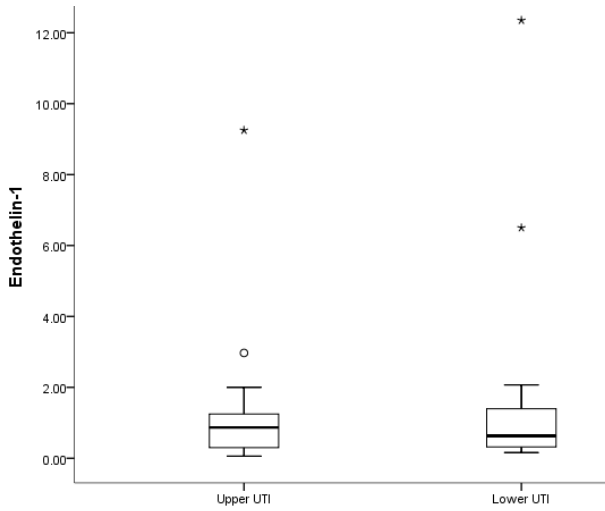


Fig. 3. Comparison of urine endothelin levels between upper urinary tract infection (upper UTI) group and lower urinary tract infection (lower UTI) group. Upper UTI: 1.23 ± 1.79 pg/mL, lower UTI: 1.66 ± 2.95 pg/mL, $P=0.552$ (* $P < 0.05$: Results are considered statistically significant).

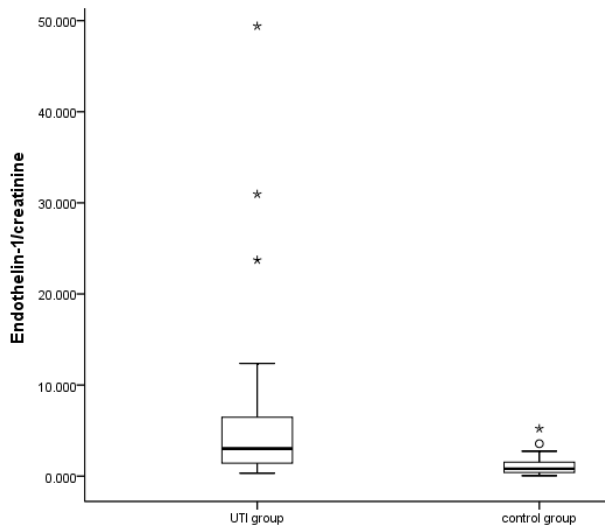


Fig. 4. A comparison of urine endothelin-1/serum creatinine between the experimental group and the control group. Experimental group (urinary tract infection): 5.65 ± 1.28 , Control group (non urinary tract infection): 1.18 ± 0.25 , $P=0.01$ (* $P < 0.05$: Results are considered statistically significant).

상관계수: 0.24, $P=0.68$ Fig. 5) 혈청 WBC 간의 연관성도 없었다(pearson 상관계수: 0.19, $P=0.17$ Fig. 6).

고찰

요로감염은 0세에서 18세까지의 소아와 영아에서 가장

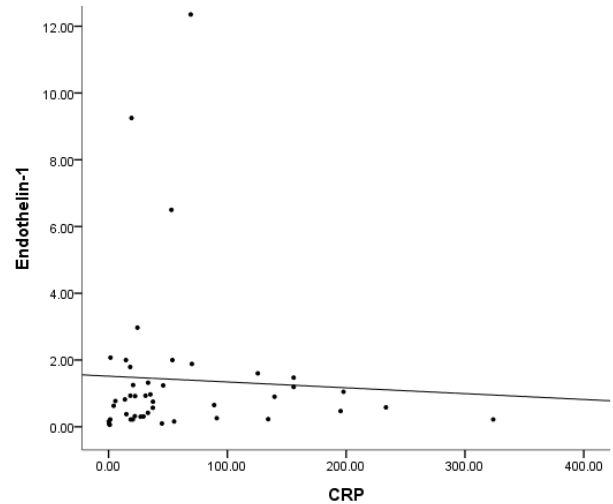


Fig. 5. A comparative study of association between urine endothelin-1 and serum c-reactive protein pearson correlation=0.24.

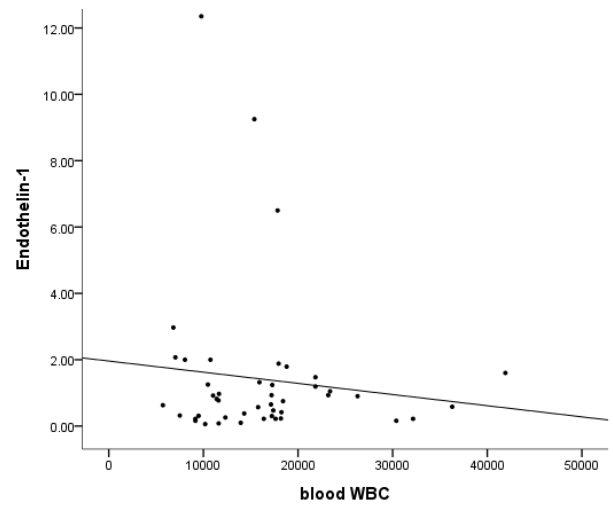


Fig. 6. A comparative study of association between urine endothelin-1 and serum white blood cell count pearson correlation=0.19.

흔한 세균성 감염의 하나로 남아에서 1%, 여아에서 3-5%로 발생하며[5], 열이 발생하는 환아 중 연령이 0-3개월 7.5%, 3-6개월 5.7%, 6-12개월 8.3%, 12개월 이상에서는 2.1%가 요로감염으로 진단된다[6]. 요로감염의 원인균은 *E.coli*가 가장 많은 빈도를 차지하며, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterococci* 순으로 나타나고 있다[7, 8].

요로감염은 특히 1세 미만에서 많이 발생하며 배뇨통이나 옆구리 동통등과 같은 요로감염의 전형적인 증상보다는 발열 구토, 설사 등의 증세를 나타내어 상기도감염과 급성위장관염 등으로 오인되기 쉬워 조기진단이 어려움이 있다[9]. 침범된 위치에 따라 상부 요로감염의 경우 신반흔을

형성하여 고혈압과 만성신부전의 원인이 될 수 있고[10], 나이가 어릴수록 요로감염으로 인한 신반흔의 발생빈도가 더 높은 것으로 나타났으며, Glauser [11]는 실험을 통해 상부 요로감염 시 조기 항생제 치료가 신반흔 발생빈도를 줄여주는 것을 입증하였다. 따라서 요로감염의 조기 진단 및 조기 항생제 치료가 치료에 중요한 영향을 미친다.

요로감염을 진단하기 위해서 시행하는 소변 분석 검사에는 일정량 이상의(2-3 mL)의 소변채취가 이루어져야 정확한 검사가 이루어 진다. 하지만 영, 유아의 경우 배뇨조절이 이루어 지지 않기 때문에 적정량의 소변채취에 많은 어려움을 겪고 있다. 또한 소변 배양검사를 위해서는 일정 배양 기간(2일 이상)이 필요하므로 조기 진단과 치료에 영향을 미친다[2]. 따라서 적은 양으로도 요로감염을 진단하는 진단적 생체지표의 필요성이 대두되었다.

ET-1은 21-amino acid peptide으로 ET-1, ET-2, ET-3을 포함하는 endothelin family 중 하나이다[4, 12]. 혈중 ET는 혈관수축 작용과 연관되어 있으며, 폐동맥 고혈압, 심부전, 전신성 고혈압, 난소암 시에 증가 될 수 있는 것으로 알려져 있다[13]. 혈중 ET-1과 달리 urine ET-1은 신사구체의 손상이 있었을 때 신혈관 사이 세포에서 생성되고 분비되는 신장 동형 단백질로, Transforming growth factor beta를 포함한 섬유화를 유발하는 인자 생산의 자극과 사구체에서 collagen 생성의 증가, 사구체 간질 세포에 의해 세포외 기질의 분해를 감소 하고 사구체 증식과 수축을 자극 등과 같은 여러 작용들을 발생하여 신장의 섬유화에 기여를 한다[14-16].

혈중 내 ET-1은 여러 질환에서 증가하는 소견을 보이나 정상 신장에서는 사구체에서 여과가 이루어지고, neutral endopeptidase에 의해 근위세뇨관에서 분해가 이루어져서[17] 소변에서 검출되는 ET-1은 신장 내 생성과 연관이 있으며, 혈중 ET-1 농도와는 연관성이 없는 것으로 보고 되었다[18].

A. Yilmaz 등[14]의 연구에서는 신 반흔이 있는 실험군에서 urine ET-1의 수치가 의의가 있게 증가 되었고 신 반흔을 예측하는 생체지표로서 민감도와 특이도가 높게 측정되었으며, Olianti 등[19]의 연구에서는 요관 내 역류가 있는 군에서 의의가 있게 증가 되어있는 것을 보였다.

따라서 본 연구는 신장에 영향을 미치는 요로감염이 urine ET-1을 증가시킬 수 있다 생각하였고, urine ET-1을 요로감염 진단의 biomaker로서의 유용성을 알아보기 위해서 시작하였다.

발열 이외에 다른 특별한 증상이 없는 요로 감염이 의심되는 환아를 대상으로 소변을 채취하여서 연구를 시행하

였다. 환아가 호소하는 증상으로는 요로감염의 특이적인 임상증상인 배뇨통을 호소하는 환아는 1명으로 적었고, 실험군과 대조군에서 구토, 설사, 기침 등의 비특이적 증상을 호소하는 환아들이 있었다. 실험을 통하여 요로감염이 있는 환아에서 urine ET-1이 비요로감염군 환아보다 유의하게 높은 것으로 보였고 민감도와 특이도(area under the ROC curve:0.78, cut-off level: 0.28 pg/mL, Sensitivity: 75.56%, Specificity: 72.0%)도 유의하게 나타나 요로감염의 조기 진단에 도움을 줄 수 있다 생각할 수 있다.

urine ET-1은 사구체 손상 상황에서 발생하는 물질로 사구체 손상이 발생한 상부 요로 감염 환아에서 더 증가 될 것으로 생각되었으나, ^{99m}Tc DMSA scan을 통해 진단된 상부 요로 감염 환아와 하부 요로 감염 환아 간의 urine ET-1의 차이는 없는 것으로 나타났다. 이는 대상의 인원이 적었으며, 상부요로감염 환아 의 연령이 하부요로감염 환아군에 비해 낮은 것이 영향을 끼친 것으로 사료되어 추가 대상을 통한 연구가 필요할 것이다.

요로감염으로 인한 패혈성 쇼크는 혈중 CRP의 농도 상승을 불러오며, 이를 통해 혈중 CRP는 패혈성 쇼크의 예측 인자로 사용할 수 있다고 보고되었다[20]. 또한 패혈성 쇼크 발생 시에도 혈중 백혈구 수치가 증가하는 것으로 나타났다[21]. 그러나 urine ET-1은 혈중 CRP 농도와 혈중 백혈구 수치와 관련이 없는 것으로 나타나 요로감염의 심각성과는 연관성이 없는 것으로 생각된다.

본 연구에서는 검체의 채취를 영, 유아에서 소변채취 시 임상에서 많이 이루어지고 있는 소변 백을 통한 검사를 시행하지 않고, 도뇨관 삽입법과 중간뇨 채취방법만을 이용하였고, 두 군간의 성별의 비가 일치하지 않은 등의 제한점이 보여 추후 추가적인 연구를 통해 보완이 필요할 것으로 생각된다.

또한 현재 ET-1을 확인하는데 약 4-5시간이 걸리는 것과 비용이 다른 검사들에 비해서 고가라는 단점이 있다. 하지만, 추후 urine dipstick과 같은 간소화 된 검사 도구 개발 및 대량생산으로 인한 검사 비용의 감소가 이뤄진다면 요로감염의 선별검사에 이용할 수 있을 것이다. 이러한 제한점에도 불구하고 urine ET-1은 적은 양(0.3 mL)의 소변 검체로 검사가 가능하며, 임상에서 요로감염을 진단하기 위한 소변 채취 시 도움을 줄 수 있을 것이다.

요약

목적: 요로감염은 특별한 가 없는 영아나 소아에서 흔한

세균 감염으로 요로감염은 소변배양검사를 통하여 진단되며, 빠르고 정확한 진단과 치료가 중요하다. 하지만 배뇨조절이 잘 안되는 소아에서 진단 과정에서 오류가 발생하기 쉽다. Urine Endothelin-1 (ET-1)은 사구체 혈관 손상 시 사구체간질 세포에서 나오는 물질로 이를 통하여서 요로감염의 조기 진단의 유용성을 알아보려고 하였다.

방법: 2012년 7월부터 2013년 7월까지 13개월간 발열을 주소로 중앙대학교 병원 소아청소년과에 내원한 18세 미만의 70명의 환자를 대상으로 전향적으로 비교 분석하였다. 소변배양검사상 요로감염으로 진단된 실험군과 요로감염으로 진단되지 않은 대조군으로 나누었으며, 0.3 mL의 소변을 이용하여 Enzyme-linked immunosorbent assay 방법을 통해 urine ET-1을 정량적으로 측정하였다.

결과: 실험군은 45명이었고, 대조군은 25명이었으며, 실험군의 소변배양검사서 *Escherichia coli* 42명, *Klebsiella pneumoniae* 2명, *Enterococcus faecalis* 1명이 배양되었으며, 상부요로감염은 19명, 하부요로감염은 26명이었다. Urine ET-1은 실험군에서 평균 1.41 ± 0.35 pg/mL, 대조군에서 0.33 ± 0.07 pg/mL로 통계학적으로 유의한 차이를 보였으며($P=0.04$), 상부와 하부 요로감염간의 정량적 수치에서 유의성은 없었다($P=0.552$). Urine ET-1과 혈청 C-reactive protein, 혈청 내 백혈구 간의 연관성은 없었다(pearson 상관계수: 0.24, 0.19).

결론: Urine ET-1은 적은 양의 소변으로도 검사 할 수 있으며, 요로감염을 진단하는 데에 유의한 결과를 보였다.

References

- Mattoo T, Mathews R. Vesicoureteral Reflux and Renal Scarring. In: Avner ED, Harmon WEB, Niaudet P, Yoshikawa N (eds). Pediatric Nephrology. 6th ed. Berlin Heidelberg: Springer, 2009:1311-36.
- Aspevall O, Hallander H, Gant V, Kouri T. European guidelines for urinalysis: a collaborative document produced by European clinical microbiologists and clinical chemists under ECLM in collaboration with ESCMID. Clin Microbiol Infect 2001;7:173-8.
- S Stokland E, Hellstrom M, Jacobsson B, Jodal U, Lundgren P, Sixt R. Early 99mTc dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in symptomatic first-time urinary tract infection. Acta paediatrica 1996;85:430-6.
- Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. Cell Mol Life Sci 2011;68:195-203.
- Mårild S, Jodal U. Incidence rate of first-time symptomatic urinary tract infection in children under 6 years of age. Acta Paediatrica 1998;87:549-52.
- Hoberman A, Chao H-P, Keller DM, Hickey R, Davis HW, Ellis D. Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. J Pediatr 1993;123:17-23.
- Remington J, Klein J. Infectious disease of the fetus and newborn infant. 5th ed. WB Saunders Co 2011:1035-46.
- Durmišević-Serdarević J, Durmišević S, Lelić M, Durmišević J, Uzunović S. Urinary tract infections in preschool children. Med Glas (Zenica) 2013;10:28-340.
- Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, Eskola J, Ruuskanen O. Bacteremic urinary tract infection in children. Pediatr Infect Dis J 2000;19:630-4.
- Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. Pediatrics 2011;128:595-610.
- Glauser MP, Lyons JM, Braude AI. Prevention of chronic experimental pyelonephritis by suppression of acute suppuration. J Clin Invest 1978;61:403-7.
- Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. Nature 1988;332:411-5.
- Leroy S, Gervais A. Procalcitonin, a useful biomarker in pediatric urinary tract infection. Arch Pediatr 2013;20:54-62.
- Yilmaz A, Gedikbasi A, Sevketoglu E, Karyagar S, Hatipoglu S, Kiyak A, et al. Urine endothelin-1 levels as a predictor of renal scarring in children with urinary tract infections. Clin Nephrol 2012;77:219-24.
- Simonson MS, Dunn MJ. Endothelin-1 stimulates contraction of rat glomerular mesangial cells and potentiates beta-adrenergic-mediated cyclic adenosine monophosphate accumulation. J Clin Invest 1990;85:790-7.
- Sorokin A, Kohan DE. Physiology and pathology of endothelin-1 in renal mesangium. Am J Physiol Renal Physiol 2003;285:579-89.
- Abassi ZA, Tate JE, Golomb E, Keiser HR. Role of neutral endopeptidase in the metabolism of endothelin. Hypertension 1992;20:89-95.
- Benigni A, Perico N, Gaspari F, Zoja C, Bellizzi L, Gabanelli M, et al. Increased renal endothelin production in rats with reduced renal mass. Am J Physiol Renal Physiol 1991;260:331-9.
- Olianti C, Imperiale A, Materassi M, Seracini D, Ienuso R, Tommasi M, et al. Urinary endothelin-1 excretion according to morpho-functional damage lateralization in reflux nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2004;19:1774-8.
- Shigemura K, Tanaka K, Osawa K, Arakawa S, Miyake H, Fujisawa M. Clinical factors associated with shock in bacteremic UTI. Int Urol Nephrol 2013;45:653-7.
- Elo J, Tallgren LG, Sarna S. Age distribution of urinary tract infections (UTIs) and their severity grade in children. Monatsschr Kinderheilkd 1982;130:139-42.