

可溶性 CD146 在急性肾损伤患者诊断中的作用

王爱梅¹ (通讯作者) 徐新伟¹ 翟艳² 扈新花³ 王展兆⁴

1.潍坊市人民医院肾脏病医学中心, 山东 潍坊 261000

2.潍坊市人民医院健康管理中心, 山东 潍坊 261000

3.日照市莒县中医医院检验科, 日照 莒县 276500

4.潍坊市人民医院检验科, 山东 潍坊 261000

摘要: 目的: 本研究旨在探讨可溶性 CD146 (sCD146) 在急性肾损伤 (AKI) 患者中的表达水平及其在诊断中的价值。方法: 筛选潍坊市人民医院肾内科 2021 年 9 月至 2023 年 9 月期间诊断为 AKI 的 95 例患者作为病例组, 并匹配 95 例健康人作为对照组。收集两组的临床资料, 采血并利用 ELISA 法测定血浆 sCD146 浓度。比较两组血清 sCD146 的水平, 分析 sCD146 浓度与估算肾小球滤过率 (eGFR)、血肌酐 (SCr)、尿量、C 反应蛋白 (CRP)、尿微量白蛋白/尿肌酐比值 (uACR) 等指标的相关性。结果: AKI 病例组血浆 sCD146 浓度为 $245.2 \pm 20.1 \mu\text{g/L}$, 显著高于对照组的 $163.8 \pm 19.7 \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$), 且与 SCr、CRP、uACR 呈正相关, 与 eGFR 和尿量呈负相关 ($P < 0.05$)。结论: sCD146 在 AKI 患者中明显升高, 能反映 AKI 肾脏损害程度, 对监测 AKI 的发生与发展有重要临床意义。

关键词: 急性肾损伤; sCD146; 血肌酐; C 反应蛋白; 尿微量白蛋白/尿肌酐比值

急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 作为公共卫生问题, 在成人住院患者中发病率高达 22%^[1], 由于肾脏具有很强的代偿能力, 仅依靠血肌酐及尿量来诊断和分期存在较大滞后性, 因此, 寻找 AKI 新的生物学标志物一直是研究的热点。

目前认为, 内皮细胞的损伤是肾脏微血管系统损伤的核心。在正常肾脏组织中, CD146 在肾小球内皮细胞、肾小管等上微弱表达, 与其它内皮细胞损伤标志物如 von Willebrand 因子、血栓调节蛋白、血管细胞黏附分子等密切相关^[2,3], CD146 成为内皮功能障碍的新型标志物。

国内外已有较多研究探讨了可溶性 CD146 (sCD146) 在慢性肾脏病 (CKD) 及糖尿病肾病 (DN) 中的作用, 但在 AKI 中的研究仍相对较少。本研究拟通过对比 AKI 患者及正常人血清中 sCD146 表达水平的不同, 探讨其与 AKI 之间的关系, 寻找其作为 AKI 潜在标记物的证据, 以期为 AKI 的诊治提供新的思路。

1 对象和方法

筛选潍坊市人民医院 2021 年 9 月至 2023 年 9 月期间住院诊断为 AKI 的患者 95 例, 诊断标准包括血清肌酐在 48 小时内增加 $\geq 26.5 \text{ mmol/L}$ (0.3 mg/dL), 或在 7 天内升高到基线的 1.5 倍, 或少尿 (尿量 $< 0.5 \text{ ml/kg/h}$) 持续 6 小时。纳入标准还包括生命体征稳定且签署知情同意书。排除标准包括年龄 < 18 周岁、慢性肾脏病及其基础上的

急性加重、其他肾脏疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病、孕妇及哺乳期患者, 以及血流动力学稳定不需要重症监护治疗的患者。同时, 筛选同期在潍坊市人民医院检查的健康人 95 例作为对照组, 纳入标准为年龄 ≥ 18 岁且签署知情同意书, 排除有慢性病病史、怀孕、吸烟、严重酗酒史、近两周内细菌感染史, 或体格检查或实验室检查有严重异常者。本研究经潍坊市人民医院科研项目伦理审查委员会审批。

资料收集: 清晨空腹静脉血采样, 离心后 -20°C 保存待测。同时, 从住院 HIS 系统收集年龄、性别、病程、病因、血肌酐 (SCr)、24 小时尿量、尿微量白蛋白/尿肌酐比值 (uACR)、血清白蛋白 (ALB)、C 反应蛋白 (CRP) 等数据。采用中国生物科技有限公司的 ELISA 试剂盒测定血浆 sCD146 浓度。

统计学方法采用 SPSS 软件进行数据分析。计量资料比较采用 t 检验或秩和检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。两变量相关分析采用直线相关分析或秩相关分析。 $P < 0.05$ 认为有统计学差异。

结果: 病例组平均年龄为 52.3 ± 13.1 岁, 对照组平均年龄为 48.5 ± 12.2 岁。病例组中男性 65 例, 女性 32 例; 对照组中男性 52 例, 女性 45 例。两组在年龄、性别上无统计学差异 ($P > 0.05$)。病例组平均病程为 11.2 ± 8.3 天, 病因包括药物性 32 例、感染性 21 例、梗阻性 18 例、造

影剂 13 例、低容量性 13 例。

病例组和对照组在血红蛋白、血清白蛋白上无统计学差异 ($P > 0.05$)，但在 SCr 、 $eGFR$ 、 CRP 、 $uACR$ 及尿量上存在显著差异 ($P < 0.05$)。病例组血浆 $sCD146$ 浓度为 $245.2 \pm 20.1 \mu g/L$ ，显著高于对照组的 $163.8 \pm 19.7 \mu g/L$ ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组临床资料及生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

	病例组	对照组	P 值
年龄 (y)	52.3 ± 13.1	48.5 ± 12.2	0.123
病程 (d)	10.4 ± 7.8	-	
男性 [例 (%)]	65 (68.4)	52(54.7)	0.214
血红蛋白 (g/L)	138.9 ± 24.1	144.2 ± 25.8	0.345
$eGFR(mL/min)$	71.5 ± 22.6	102.3 ± 19.8	< 0.001
$Scr (\mu mol/L)$	125.3 ± 26.4	77.9 ± 18.7	< 0.001
$uACR (mg/g)$	89.4 ± 32.1	25.1 ± 11.2	< 0.001
$CRP(mg/L)$	6.8 ± 2.9	2.0 ± 0.9	< 0.001
$ALB(g/L)$	39.6 ± 7.5	41.1 ± 6.8	0.456
尿量(L/24 h)	0.40 ± 0.18	1.55 ± 0.36	< 0.001
$CD146 (\mu g/L)$	245.2 ± 20.1	163.8 ± 19.7	< 0.001

相关性分析显示, $sCD146$ 与年龄、病程、血红蛋白、血清白蛋白无相关性 ($P > 0.05$)，与 SCr 、 $uACR$ 、 CRP 呈正相关 (r 值分别为 0.654、0.287、0.493, $P < 0.05$)，与 $eGFR$ 、尿量呈负相关 (r 值分别为 -0.356、-0.748, $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 $sCD146$ 与各项指标的相关性分析

	r 值	P 值
年龄 (y)	0.058	0.579
病程 (d)	0.193	0.086
血红蛋白 (g/L)	0.046	0.654
$eGFR(mL/min)$	-0.314	< 0.001
$Scr (\mu mol/L)$	0.672	< 0.001
$uACR (mg/g)$	0.235	0.014
$CRP(mg/L)$	0.452	< 0.001
$ALB(g/L)$	0.043	0.584
尿量(L/24 h)	-0.712	< 0.001

2 讨论

2019 年急性病质量倡议(ADQI)共识细化了 AKI 患者生物学标志物的临床分级应用建议,但理想标志物仍待开发验证。 $CD146$ 作为免疫球蛋白超家族成员,基因位于 11 号染色体长臂上,结构包括胞外区、跨膜区和胞浆区三个部分。 $CD146$ 通过其胞外区的免疫球蛋白样结构域与配体结合,介导细胞间或细胞与细胞外基质 (ECM) 间的黏附,参与内皮细胞黏附增值、血管生成、信号传导、免

疫调节等多种活动^[4-6]。研究发现, $CD146$ 与多种疾病的发生发展密切相关,包括肿瘤、心血管疾病、神经系统疾病等。随着研究的深入, $CD146$ 在慢性肾脏病的诊断中也显示了较大的潜力。

本研究纳入 95 例 AKI 患者和 95 例健康人进行对照,进一步验证 $sCD146$ 在 AKI 中的表达变化及其与肾功能指标的相关性。结果发现, 病例组外周血 $sCD146$ 浓度为 $245.2 \pm 20.1 \mu g/L$, 显著高于对照组的 $163.8 \pm 19.7 \mu g/L$, 表明其水平可以反映肾功能的损伤, 与 Bardin^[2]在慢性肾衰竭患者及刘波^[7]在对糖尿病肾病的研究结果相一致。有学者认为, 慢性肾脏病血清中的 $sCD146$ 表达增加, 肾组织微血管中 $CD146$ 表达上调, 可能是机体为了防止内皮细胞进一步丢失、促进微血管修复的一种代偿机制^[8]。在本研究中, $sCD146$ 在 AKI 肾脏损伤时表达增多, 考虑为肾小管上皮细胞及周围内皮细胞被诱导表达 $CD146$, 脱落后导致血浆浓度升高。 $sCD146$ 表达的增加可能反映了肾损伤发病机制中的内皮或肾小管上皮功能障碍。

本研究的相关分析显示, AKI 患者中的血清 $sCD146$ 水平与 Scr 正相关, 与 $eGFR$ 及尿量负相关。这一结果与蒋易^[9]等发现的, $sCD146$ 水平随着 CKD 的分期进展而升高结果一致。在急性肾衰竭患者中, Scr 都是反映肾脏损伤的重要指标, 有研究认为也尿酸排泄分数与肾功能分期相关^[10]。血清 $sCD146$ 水平随着肾功能下降而升高, 表明其能反映 AKI 肾功能的损伤程度。本研究还发现, $sCD146$ 与尿量呈负相关, 考虑其可能参与 AKI 内皮功能的恢复过程。在肾缺血再灌注动物实验及人体移植肾研究中均发现, $CD146$ 参与肾缺血再灌注损伤后的早期内皮修复, 肾微血管的重建, 并可提高生存率^[11-12]。 $CD146$ 作为内皮功能障碍的标志物, 能反映或参与了 AKI 的内皮恢复。

研究发现, $sCD146$ 与 $uACR$ 存在显著相关性。尿微量白蛋白作为经典的内皮损伤标志物, 在糖尿病肾病中具有重要的诊断意义^[13]。 $uACR$ 较尿微量白蛋白更加稳定, 可以发现肾脏早期损伤, 主要反应肾小球的滤过屏障受损。Rein^[14]等人证实, $uACR$ 本身是一种全身性内皮功能紊乱的重要标志。本研究中在 AKI 患者外周血 $sCD146$ 与 $uACR$ 均升高且相关, 考虑都是内皮功能损伤的结果。因为 AKI 发病原因及机制复杂, 病变可能肾小球、肾小管、肾间质或混合性, 因此 $sCD146$ 与 $uACR$ 相关可能反映了 AKI 中肾小球的早期损伤或者混合损伤。

本次研究结果中还发现, $sCD146$ 与炎症指标 CRP 呈

正相关,表明其可能参与 AKI 的炎症反应过程。早期研究中, Bardin 等^[15]发现,用炎症因子刺激体外培养的内皮细胞(HUVECs)时,CD146 表达显著升高。并进一步证实活化的 T 细胞上有 CD146 的表达。在炎症反应中,CD146 在内皮细胞和白细胞上表达明显增加,促进内皮细胞分泌 IL-8,招募中性粒细胞,参与炎症细胞的黏附和迁移过程^[16]。炎症、氧化应激也是 AKI 重要的发病机制,因此从炎症调控机制方面看,CRP 及 sCD146 在 AKI 患者体内均能表达增加,血清水平上升,两者的相关性提示 CD146 表达增加可能促进炎症细胞的浸润,甚至加剧 AKI 肾脏损伤。

综上,本研究发现,AKI 患者血清 sCD146 明显升高,能反应肾脏的损伤及肾功能进展,sCD146 水平与 AKI 之间存在一定的相关性,提示 sCD146 可能在 AKI 的诊断中有重要意义。但本研究也有局限性,后期应动态追踪数据,建立 sCD146 与肾功能恢复的时间关联性,结合尿液及血浆检测,构建肾损伤全景图谱,并在动物实验中探讨 sCD146 的作用机制。

参考文献:

- [1]Realista S.Acute Kidney Injury in the Inpatient and Outpatient Setting[J].Crit Care Nurs Clin North Am,2022,34(4):431-441.
- [2]Bardin N,Moal V,Anfosso F,et al.Soluble CD146,a novel endothelial marker,is increased in physiopathological settings linked to endothelial junctional alteration[J].Thromb Haemost,2003,90(5):915-920.
- [3]马莹,陈丽萌.CD146 与肾脏微血管损伤的研究进展[J].中华肾脏病杂志,2017,33(3):229-231.
- [4]Ye Z,Zhang C,Tu T,et al.Wnt5a uses CD146 as a receptor to regulate cell motility and convergent extension[J].Nat Commun,2013,4:2803.
- [5]Anfosso F,Bardin N,Vivier E,et al.Outside-in signaling pathway linked to CD146 engagement in human endothelial cells[J].J Biol Chem,2001,276(2):1564-1569.
- [6]Bardin N,Anfosso F,Masse J M,et al.Identification of CD146 as a component of the endothelial junction involved in the control of cell-cell cohesion[J].Blood,2001,98(13):3677-3684.
- [7]刘波,杨生.血清可溶性CD146 水平在早期糖尿病肾病诊断中的作用[J].中国医科大学学报,2017,46(11):1005-1008.
- [8]蒋宏伟,洪明玉,汪年松.CD146 在肾脏疾病中的研究进展[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(02):179-182.
- [9]蒋易,沈桢巍,余晨,等.C-反应蛋白及CD146 在慢性肾脏病中的诊断意义[J].现代生物医学进展,2012,12(32):6275-6277.
- [10]丁子丹.尿酸排泄分数与肾病分期关系研究[J].医学检验与临床,2023,34(7):20.
- [11]Liao J,Fu Q,Chen W,et al.Plasma Soluble CD146 as a Potential Diagnostic Marker of Acute Rejection in Kidney Transplantation[J].Front Med(Lausanne),2020,7:531999.
- [12]Li B,Cohen A,Hudson T E,et al.Mobilized human hematopoietic stem/progenitor cells promote kidney repair after ischemia/reperfusion injury[J].Circulation,2010,121(20):2211-2220.
- [13]程航.尿微量白蛋白、血清同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平与早期 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J].医学检验与临床,2022,33(4):55.
- [14]Rein P,Saely CH,Vonbank A,et al.Impact of the albumin to creatinine ratio and the coronary artery state on vascular events[J].Am Jcardiol,2014,113(10):1616-1620.
- [15]Bardin N, Frances V, Lesaule G, et al.Identification of the S-Endo 1 endothelial associated antigen[J].Biochem Biophys Res Commun, 1996, 218(1):210-216.
- [16]Kebir A, Harhour K, Guillet B, et al. CD146 short isoform increases the proangiogenic potential of endothelial progenitor cells in vitro and in vivo[J]. Circ Res, 2010, 107(1):66-75.

作者简介:王爱梅(1989—),女,汉族,山东省临沂市人,硕士,潍坊市人民医院,主治医师,主要研究急、慢性肾脏病的终末期治疗,血液透析个体化方案制定及并发症防治、各种血管通路的建立与维护等。

基金项目:潍坊市卫生健康委员会项目,项目编号:(WFWSJK-2021-140)。