

尿液可溶性 CD163 对 IgA 肾病临床预后的预测价值研究

田炯 李秀秀 赵杰 周芹 王慧萍 陈江华

【摘要】目的 探讨尿液可溶性巨噬细胞生物标志物 CD163(sCD163)对 IgA 肾病(IgAN)临床预后的预测价值。**方法** 选取原发性 IgAN 患者 78 例,均行肾脏穿刺病理检查,检测尿液 sCD163 水平。根据病理检查肾小球新月体的百分比将患者分为 C0 组(无新月体形成)、C1 组(新月体百分比<25%)、C2 组(新月体百分比≥25%),比较 3 组患者尿液 sCD163 水平;分析尿液 sCD163 水平与肾脏穿刺时的平均动脉压(MAP)、尿蛋白肌酐比、血肌酐、估算的肾小球滤过率(eGFR)及肾小球新月体百分比的相关性;以尿液 sCD163 水平<1.03 为尿液 sCD163 低水平组,尿液 sCD163 水平≥1.03 为尿液 sCD163 高水平组,比较两组患者临床预后情况。**结果** C2 组患者尿液 sCD163 水平高于 C0、C1 组患者(5.67 ± 7.49 vs 0.69 ± 0.76 、 0.57 ± 0.67 ,均 $P<0.05$)。尿液 sCD163 水平与尿蛋白肌酐比、血肌酐、肾小球新月体百分比呈正相关($r=0.787$ 、 0.271 、 0.217 ,均 $P<0.05$),与 eGFR 呈负相关($r=-0.299$, $P<0.05$)。尿液 sCD163 高水平组患者的肾脏生存率低于低水平组患者(84.35% vs 98.18% , $P<0.05$)。**结论** 尿液 sCD163 可作为预测 IgAN 临床预后的一项无创性生物标志物。IgAN 患者高尿液 sCD163 提示预后不良。

【关键词】 IgA 肾病 新月体 巨噬细胞 sCD163

Value of urinary sCD163 level in prognosis of IgA nephropathy TIAN Jiong, LI Xiuxiu, ZHAO Jie, et al. Kidney Disease Center, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

【Abstract】Objective To evaluate the application of urinary soluble macrophage subtypes marker sCD163 level in prognosis of IgA nephropathy. **Methods** Seventy-eight patients with biopsy-diagnosed primary IgA nephritis (IgAN) were enrolled in the study. The levels of urinary sCD163 were measured. According to the percentage of crescents in glomeruli by pathological examination, patients were divided into groups C0 (0%), C1 (<25%) and C2 (>25%) and urinary sCD163 levels were compared among three groups. The correlation of urinary sCD163 level with mean arterial pressure (MAP), proteinuria/urine creatinine, serum creatinine, estimated glomerular filtration rate (eGFR) and the percentage of crescents in glomeruli was analyzed. The use of immune inhibitors, renin-angiotensin system(RAS) inhibitors and clinical prognosis were compared between high sCD163 group (≥ 1.03) and low sCD163 group (< 1.03). **Results** Urinary sCD163 in group C2 were significantly elevated compared to group C1 and group C0 (5.67 ± 7.49 vs. 0.69 ± 0.76 and 0.57 ± 0.67 , $P<0.05$). Urinary sCD163 was positively correlated with serum creatinine and proteinuria and percentage of crescents in glomeruli ($r=0.787$, 0.271 , 0.217 , $P<0.05$), and negatively correlated with eGFR ($r=-0.299$, $P<0.05$). The survival of patients in high urinary sCD163 group was lower than that in low sCD163 group (84.35% vs 98.18% , $P<0.05$). **Conclusion** Urinary sCD163 may serve as a non-invasive biomarker for predicting the clinical outcomes in patients with IgA nephropathy.

【Key words】 IgA nephropathy Crescent Macrophages sCD163

中国成人慢性肾脏病的发病率为 10.8%^[1]。IgA 肾病(IgAN)是全球范围内最常见的肾小球疾病,其占肾

小球疾病的发病率在不同地区差异较大,有报道称中东地区为 5%,欧洲地区为 10%~35%,中国和日本地区可高达 50%^[2]。在起病 10~20 年内,约 20% IgAN 患者会进展为终末期肾脏病(ESRD)^[3]。IgAN 是一种异质性较大的疾病,临床表现跨度很大,轻者表现为镜下血尿、无症状性蛋白尿,重者可表现为急进性肾炎,肾功能快速恶化进入 ESRD。IgAN 的病理表现也多样,可表现为程度不一的系膜细胞增生、内皮细胞增生、新月体形成、小管间质炎症细胞浸润和纤维化、血管炎等。

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.14.2018-572

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心、浙江省肾脏病防治技术研究重点实验室、国家临床重点专科、浙江大学肾脏病研究所、国家中医药管理局三级实验室“肾脏病免疫实验室”

通信作者:陈江华, E-mail: zjukidney@zju.edu.cn

2009 年颁布的 IgAN 牛津分型认为系膜细胞增生、毛细血管内细胞增生、节段粘连或硬化、间质纤维化或肾小管萎缩是影响 IgAN 预后的独立危险因素^[4],但细胞性或细胞纤维性新月体并未被纳入影响预后的独立危险因素之中;2016 年更新的牛津分型认为新月体也是影响 IgAN 预后的独立危险因素^[5]。

巨噬细胞是构成肾小球新月体最重要的炎症细胞类型,它的浸润与 IgAN 的不良预后相关^[6]。Mantovani 等^[7]提出将巨噬细胞分为 M1、M2a、M2b 及 M2c 4 种亚型,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、CD206、CD163 分别是 M1、M2a、M2c 型巨噬细胞表面的生物标志物。各个巨噬细胞也是各有分工,M1 型促进炎症的发生,M2a 型参与修复及促进纤维化,M2b 型参与免疫应答,M2c 型参与抗炎及促纤维化等^[8]。本研究旨在探讨尿液可溶性巨噬细胞生物标志物 CD163(sCD163)对 IgAN 临床预后的预测价值,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2012 年 1 月 1 日至 12 月 31 日在本院肾脏病中心住院治疗并随访 3 年以上的原发性 IgAN 患者 78 例,排除紫癜性肾炎、狼疮性肾炎、乙型肝炎病毒相关性肾炎、感染、肿瘤及继发性 IgAN 患者。其中男 38 例,女 40 例;年龄 16~70(38.95±13.84)岁。

1.2 方法

1.2.1 临床与病理数据采集 临床数据采集包括一般人口学资料;肾脏穿刺时及随访终点时的平均动脉压(MAP)、尿蛋白肌酐比、血肌酐、估算的肾小球滤过率(eGFR),以及随访时间内免疫抑制剂与肾素-血管紧张素系统(RAS)阻断剂使用情况。病理数据采集包括肾脏穿刺时的新版牛津分型的 5 种病理类型。肾脏终

点被定义为 ESRD 或 eGFR 下降>50%或血肌酐翻倍。

1.2.2 sCD163 检测 留取肾脏穿刺当天尿液 5ml,尿液标本以 2 000r/min 速度离心 10min,去除尿沉渣,取其中 1ml 尿上清液检测尿肌酐浓度;其余标本分装后置于-80℃冰箱内保存待测。尿液 sCD163 浓度检测采用双抗体夹心 ELISA 法(Human sCD163 DuoSet ELISA,USA,R&D Systems,DY1607),具体检测方法按说明书进行;尿液 sCD163 水平以尿 sCD163 浓度与尿肌酐浓度的比值表示。

1.3 观察指标 (1)根据病理检查肾小球中新月体的百分比将患者分为 3 组:C0 组:无新月体形成;C1 组:新月体百分比<25%;C2 组:新月体百分比≥25%^[5]。比较 3 组患者性别、年龄、随访时间及肾脏穿刺时的 MAP、尿蛋白肌酐比、血肌酐、eGFR;(2)比较 3 组患者尿液 sCD163 水平;(3)分析患者尿液 sCD163 水平与肾脏穿刺时的 MAP、尿蛋白肌酐比、血肌酐、eGFR 及肾小球新月体百分比的相关性;(4)以尿液 sCD163 水平<1.03 为尿液 sCD163 低水平组,尿液 sCD163 水平≥1.03 为尿液 sCD163 高水平组,比较两组患者治疗时免疫抑制剂、RAS 阻断剂使用情况及临床预后情况。

1.4 统计学处理 应用 SPSS 20.0 统计软件;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK 检验;计数资料以频数和构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分析采用 Pearson 相关;肾脏生存分析采用 Kaplan-Meier 法绘制生存曲线,生存率的比较采用 log-rank 检验; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者性别、年龄、随访时间及肾脏穿刺时的 MAP、尿蛋白肌酐比、血肌酐、eGFR 比较 见表 1。

表 1 3 组患者性别、年龄、随访时间及肾脏穿刺时的 MAP、尿蛋白肌酐比、血肌酐、eGFR 比较

组别	n	性别[n(%)]		年龄 (岁)	随访时间 (月)	MAP (mmHg)	尿蛋白肌酐比 (g/gCr)	血肌酐 (mmol/L)	eGFR (ml/min/1.73m ²)
		男	女						
C0 组	29	16(55.2)	13(44.8)	41.6±13.3	47.7±5.4	102.5±33.2	1.6±1.7	82.2±32.4	95.84±26.1
C1 组	43	19(44.2)	24(55.8)	35.9±12.5	46.3±6.9	107.8±53.0	1.5±1.8	82.4±32.6	97.8±30.1
C2 组	6	3(50.0)	3(50.0)	48.2±20.9	36.7±16.6	95.7±8.6	6.7±4.4	162.2±87.7	47.0±26.5
P 值		>0.05		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

由表 1 可见,3 组患者性别、年龄、随访时间、肾脏穿刺时的 MAP 比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),肾脏穿刺时的尿蛋白肌酐比、血肌酐、eGFR 比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),与 C0、C1 组比较,C2 组患者尿蛋白肌酐比、血肌酐较高,eGFR 较低(均 $P<0.05$)。

2.2 3 组患者尿液 sCD163 水平比较 C0、C1、C2 组患者尿液 sCD163 水平分别为 0.57±0.67、0.69±0.76、5.67±7.49,3 组比较差异有统计学意义($P<0.05$),C2 组患者尿液 sCD163 水平高于 C0、C1 组患者(均 $P<0.05$)。

2.3 患者尿液 sCD163 水平与肾脏穿刺时的 MAP、尿蛋白肌酐比、血肌酐、eGFR 的相关性分析 尿液 sCD163

水平与肾脏穿刺时的 MAP、尿蛋白肌酐比、血肌酐、eGFR 的相关系数 r 值分别为 0.014 ($P > 0.05$)、0.787 ($P < 0.05$)、0.271 ($P < 0.05$)、-0.299 ($P < 0.05$)，尿液 sCD163 水平与尿蛋白肌酐比、血肌酐呈正相关，与 eGFR 呈负相关。

2.4 患者尿液 sCD163 水平与肾小球新月体百分比的相关性分析 见图 1。

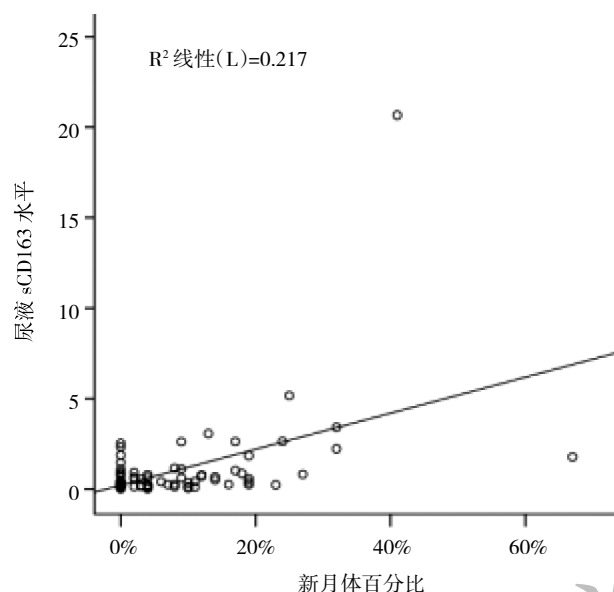


图 1 尿液 sCD163 水平与肾小球新月体百分比的散点图

由图 1 可见，尿液 sCD163 水平与肾小球新月体百分比呈正相关($r=0.217, P < 0.05$)。

2.5 尿液 sCD163 高水平组与低水平组患者治疗时免疫抑制剂、RAS 阻断剂使用情况比较 见表 2。

表 2 尿液 sCD163 高水平组与低水平组患者治疗时免疫抑制剂、RAS 阻断剂使用情况比较[例(%)]

组别	n	使用免疫抑制剂	使用 RAS 阻断剂
尿液 sCD163 高水平组	18	17(94.44)	13(72.22)
尿液 sCD163 低水平组	60	33(55.00)	54(90.00)
P 值		<0.05	>0.05

由表 2 可见，尿液 sCD163 高水平组患者治疗时免疫抑制剂使用率高于低水平组患者($P < 0.05$)，而 RAS 阻断剂使用率比较两组无统计学差异($P > 0.05$)。

2.6 尿液 sCD163 高水平组与低水平组患者临床预后情况比较 以发生肾脏终点事件为预后结局，两组患者肾脏生存曲线比较见图 2。

由图 2 可见，尿液 sCD163 高水平组患者的肾脏生存率低于低水平组患者 (84.35% vs 98.18%, $P < 0.05$)。

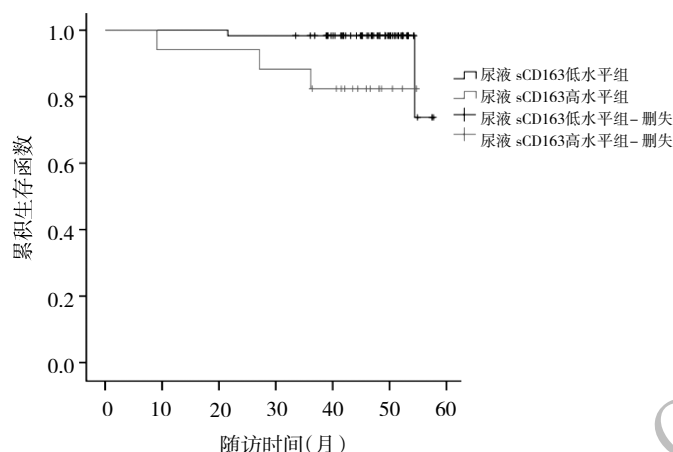


图 2 尿液 sCD163 高水平组与低水平组患者肾脏生存曲线比较

3 讨论

CD163 是由含有 9 个 B 型清道夫受体(SRCR)结构域的胞外段、1 个跨膜片段和 1 个胞质尾区组成的一种含半胱氨酸的 SRCR，具有清除机体游离 Hb 的重要作用^[9]。CD163 是仅在单核-巨噬细胞膜上发现的分子，具有较高的细胞表达特异性^[10]。CD163 是 M2c 型巨噬细胞表面的特异性生物标志物，其可作为良好的巨噬细胞活动性指标。CD163 不仅存在于细胞膜表面，在血清、组织液等中也有发现，称为 sCD163。Moller 等^[11]通过质谱研究发现 sCD163 的结构覆盖了 CD163 在膜外结构的 94%，提示 sCD163 是由细胞膜上的 CD163 脱落而成的。由于其在巨噬细胞表面的高度特异性，作为一种反应炎症细胞活动性及肾小球炎症的生物标志物，sCD163 目前已获得广泛关注^[6]。关于 sCD163 的生物作用还尚不明确，但在炎症及巨噬细胞活动时，sCD163 的水平将显著提高，这可能与由一种金属蛋白酶介导的，在细胞膜表面产生分裂作用相关^[12]。

O'Reilly 等^[13]发现尿液 sCD163 与活动性血管炎密切相关。本研究结果显示尿液 sCD163 与毛细血管内皮细胞增生及细胞性或细胞纤维性新月体具有相关性，且与肾小球新月体百分比呈正相关。这提示尿液 sCD163 是一个较好的反映肾脏活动性病理表现的指标。有研究发现，在新月体性 IgAN 肾小球及肾小管间质中浸润的 CD163 阳性巨噬细胞比无新月体形成的 IgAN 多，同时，他们发现 CD163 阳性的巨噬细胞与新月体百分比呈正相关，与 eGFR 呈负相关^[14]。本研究结果与该之相符，也发现尿液中的 sCD163 与血肌酐、尿蛋白肌酐比呈正相关，与 eGFR 呈负相关。此外，本研究发现高尿液 sCD163 水平患者治疗时更倾向于使用免疫抑制剂。以

(下转第 1573 页)