

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.09.026

E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白在高血压肾病中的诊断价值

杨 柳¹, 陈 艳¹, 张康建²

上海市浦东新区人民医院:1. 检验科;2. 心内科, 上海 201299

摘要:目的 探讨 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白在高血压肾病中的诊断价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月该院收治的 108 例高血压患者为研究对象,依据患者的严重程度分成单纯高血压组(35 例)、高血压肾病 I~II 期组(40 例)、高血压肾病 III~IV 期组(33 例),选择同期参加体检的 35 例健康志愿者纳入对照组,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血清中 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平。并对各项指标进行相关分析和 Logistic 回归分析。结果 与对照组比较,单纯高血压组、高血压肾病 I~II 期组、高血压肾病 III~IV 期组 E-钙黏附蛋白水平明显降低,骨膜蛋白水平明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$);与单纯高血压组比较,高血压肾病 I~II 期组、高血压肾病 III~IV 期组 E-钙黏附蛋白水平明显降低,骨膜蛋白水平明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$);与高血压肾病 I~II 期组比较,高血压肾病 III~IV 期组 E-钙黏附蛋白水平明显降低,骨膜蛋白水平明显增加,差异有统计学意义($P<0.05$)。相关性分析显示,E-钙黏附蛋白与 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER, $r=-0.487, P=0.012$)、尿素氮($r=-0.312, P=0.021$)、血清肌酐($r=-0.341, P=0.043$)呈负相关,与肾小球滤过率($r=0.512, P=0.017$)呈正相关。骨膜蛋白与 UAER($r=0.412, P=0.033$)、尿素氮($r=0.447, P=0.029$)、血清肌酐($r=0.337, P=0.036$)呈正相关,与肾小球滤过率($r=-0.486, P=0.028$)呈负相关。而 E-钙黏附蛋白与骨膜蛋白呈负相关($r=-0.509, P=0.015$)。多因素回归分析显示 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白是影响高血压肾病的独立危险因素($P<0.05$)。结论 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平可以作为诊断高血压肾病的标志物。

关键词: E-钙黏附蛋白; 骨膜蛋白; 高血压肾病

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)09-1236-04

Diagnostic value of E-cadherin and periostin in hypertensive nephropathy

YANG Liu¹, CHEN Yan¹, ZHANG Kangjian²

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Department of Cardiology, Shanghai Pudong New Area People's Hospital, Shanghai 201299, China

Abstract: Objective To investigate the diagnostic value of E-cadherin and periostin in hypertensive nephropathy. **Methods** A total of 108 patients with hypertension were divided into three groups according to the severity of the patients, including simple hypertension group (35 cases), hypertensive nephropathy I—II stage group (40 cases), hypertensive nephropathy III—IV stage group (33 cases), and 35 healthy volunteers who participated in the physical examination at the same time were recruited into control group. Serum E-cadherin and periostin levels were measured by ELISA. Correlation linear analysis and Logistic regression analysis were done. **Results** Compared with the control group, E-cadherin levels decreased significantly and periostin levels increased significantly in the simple hypertensive group, hypertensive nephropathy I—II stage group and hypertensive nephropathy III—IV stage group ($P<0.05$). Compared with the simple hypertension group, the level of E-cadherin in the hypertensive nephropathy I—II stage group, hypertensive nephropathy III—IV stage group decreased significantly, and the periostin protein level increased significantly ($P<0.05$). Compared with the hypertensive nephropathy I—II stage group, the level of E-cadherin decreased significantly in the hypertensive nephropathy III—IV stage group, and the level of periostin increased significantly ($P<0.05$). Correlation analysis showed that E-cadherin correlated negatively with UAER ($r=-0.487, P=0.012$), urea ($r=-0.312, P=0.021$), serum creatinine ($r=-0.341, P=0.043$), and glomerular filtration rate ($r=0.512, P=0.017$) correlated positively. Periostin correlated positively with UAER ($r=0.412, P=0.033$), urea ($r=0.447, P=0.029$), serum creatinine ($r=0.337, P=0.036$), and negatively correlated with glomerular filtration rate ($r=-0.486, P=0.028$). E-cadherin correlated with periostin ($r=-0.509, P=0.015$). Multivari-

作者简介:杨柳,女,技师,主要从事临床检验方面研究。

ate regression analysis showed that E-cadherin and periostin were independent risk factors for hypertensive nephropathy ($P < 0.05$). **Conclusion** E-cadherin and periostin levels could be used as markers for hypertensive renal injury.

Key words: E-cadherin; periostin; hypertensive nephropathy

高血压是一种常见的慢性疾病,随着社会老龄化的发展、膳食结构的变化和生活水平的逐步提高,其发病率逐年增加,威胁着人们的健康和生命^[1]。高血压肾病是高血压最常见、最严重的并发症^[2]。当肾小球处于高压、高滤过和高代谢状态时,会引起肾小管和肾小球滤过膜受损,然后导致高血压肾病。高血压肾病的早期临床表现比较隐匿^[3],当肾功能出现异常时,往往肾脏已经严重受损。因此,高血压患者的肾功能指标和尿蛋白均正常并不一定代表肾脏没有病理损伤。因此,寻找高血压患者肾损伤诊断的敏感指标尤为重要。E-钙黏附蛋白是一个跨膜糖蛋白,位于细胞-细胞接触区域的上皮细胞表面,在维持上皮组织的正常结构和功能中发挥关键作用^[4]。已有研究发现,糖尿病肾病肥胖鼠模型的肾组织中 E-钙黏附蛋白水平明显降低^[5],但其在高血压肾病中的变化鲜有报道。骨膜蛋白是在骨中表达的可溶性细胞外基质蛋白,有研究发现,骨膜蛋白在正常肾小管中未被观察到,而在肾损伤期间,骨膜蛋白在肾小管间质区高度表达^[6]。本研究分析了 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白在高血压肾病中的变化情况,以期临床诊断高血压肾病提供新的标志物。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月本院收治的 108 例高血压患者为研究对象,患者均符合高血压诊断标准,意识清晰,排除合并严重心脑血管疾病及肝病的患者。108 例高血压患者中男 65 例,女 43 例;年龄 31~83 岁,平均 (65.44 ± 7.23) 岁。依据患者的严重程度分成 3 组:单纯高血压组 35 例,高血压肾病 I~II 期组(肾小球滤过率 ≥ 60 mL/min)40 例,高血压肾病 III~IV 期组(肾小球滤过率 < 60 mL/min)33 例。单纯高血压组男 21 例,女 14 例;年龄 31~84 岁,平均 (65.65 ± 7.32) 岁。高血压肾病 I~II 期组男 24 例,女 16 例;年龄 31~83 岁,平均 (65.48 ± 7.27) 岁。高血压肾病 III~IV 期组男 19 例,女 14 例;年龄 31~84 岁,平均 (65.25 ± 7.63) 岁。选择同期参加体检的健康志愿者 35 例纳入对照组,其中男 20 例,女 15 例;年龄 31~84 岁,平均 (65.21 ± 7.58) 岁。4 组研究对象在性别、年龄等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均自愿参与本研究,并签署知情同意书,本研究经本院伦理委员会批准后进行。

1.2 方法 所有研究对象均采集晨起空腹肘静脉血 3 mL,3 000 r/min 离心 10 min,取血清,采用美国雅

培全自动生化分析仪检测血清肌酐、尿素氮、尿酸、清蛋白水平。所有研究对象均进行 1 次尿检,并收集 24 h 尿液标本,采用免疫比浊法检测 24 h 尿清蛋白排泄率(UAER)。酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平。试剂盒均由南京建成生物研究所提供。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 统计软件进行数据处理及统计分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,多组间中的两组比较采用 SNK- q 检验;不符合正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25} \sim P_{75})$] 表示,多组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。计数资料以例数或百分率表示,多组间比较采用 χ^2 检验,多组间中的两组比较采用 Fisher 确切概率法检验。相关分析采用 Pearson 相关,对危险因素的分析采用 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基本情况比较 与单纯高血压组比较,高血压肾病 I~II 期组、高血压肾病 III~IV 期组病程更长,收缩压、舒张压更高,UAER、尿素氮、血清肌酐、尿酸、清蛋白水平更高,肾小球滤过率更低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。与高血压肾病 I~II 期组比较,高血压肾病 III~IV 期组病程较长,收缩压、舒张压更高,UAER、尿素氮、血清肌酐、尿酸、清蛋白水平明显增加,肾小球滤过率降低,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 4 组研究对象血清 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平分析 与对照组比较,单纯高血压组、高血压肾病 I~II 期组、高血压肾病 III~IV 期组 E-钙黏附蛋白水平明显降低,骨膜蛋白水平明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);与单纯高血压组比较,高血压肾病 I~II 期组及高血压肾病 III~IV 期组 E-钙黏附蛋白水平明显降低,骨膜蛋白水平明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$);与高血压肾病 I~II 期组比较,高血压肾病 III~IV 期组 E-钙黏附蛋白水平明显降低,骨膜蛋白水平明显增加,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 各项指标在患者中的相关性分析 E-钙黏附蛋白与 UAER($r = -0.487, P = 0.012$)、尿素氮($r = -0.312, P = 0.021$)、血清肌酐($r = -0.341, P = 0.043$)呈负相关,与肾小球滤过率($r = 0.512, P = 0.017$)呈正相关。骨膜蛋白与 UAER($r = 0.412, P = 0.033$)、尿素氮($r = 0.447, P = 0.029$)、血清肌酐($r = 0.337$,

$P=0.036$)呈正相关,与肾小球滤过率($r=-0.486$, 呈负相关($r=-0.509$, $P=0.015$)。
 $P=0.028$)呈负相关。而 E-钙黏附蛋白与骨膜蛋白

表 1 3 组患者基本情况比较

组别	<i>n</i>	病程 ($\bar{x}\pm s$,年)	BMI ($\bar{x}\pm s$,kg·m ⁻²)	收缩压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	舒张压 ($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	UAER ($\bar{x}\pm s$,mg·24 h ⁻¹)
单纯高血压组	35	4.12±3.53	23.52±4.23	148±11	112±8	5.26±1.47
高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组	40	8.12±4.23 ^a	24.53±5.24	152±12 ^a	125±11 ^a	6.22±2.55 ^a
高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组	33	12.54±4.92 ^{ab}	24.81±4.74	168±13 ^{ab}	136±10 ^{ab}	8.53±2.75 ^{ab}

组别	<i>n</i>	尿素氮 ($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	肾小球滤过率 [$M(P_{25}\sim P_{75})$,mL·min ⁻¹]	血清肌酐 ($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	尿酸 ($\bar{x}\pm s$,μmol/L)	清蛋白 ($\bar{x}\pm s$,g/L)
单纯高血压组	35	5.26±1.47	98.2(81.1~112.5)	72.32±23.46	354.72±63.64	31.53±5.84
高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组	40	6.22±2.55 ^a	81.4(68.8~101.7) ^a	82.39±25.53 ^a	362.54±81.55 ^a	39.53±3.74 ^a
高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组	33	8.53±2.75 ^{ab}	67.2(44.1~84.3) ^{ab}	118.28±49.18 ^{ab}	404.94±113.86 ^{ab}	42.43±4.14 ^{ab}

注:与单纯高血压组比较,^a $P<0.05$;与高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 4 组研究对象血清 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白
水平分析($\bar{x}\pm s$,ng/mL)

组别	<i>n</i>	E-钙黏附蛋白	骨膜蛋白
对照组	35	5.12±2.13	0.47±0.12
单纯高血压组	35	2.24±0.56 ^a	1.36±0.11 ^a
高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组	40	1.25±0.11 ^{ab}	2.46±0.87 ^{ab}
高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组	33	0.57±0.12 ^{abc}	3.12±0.97 ^{abc}
<i>F</i>		11.276	13.269
<i>P</i>		<0.001	<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与单纯高血压组比较,^b $P<0.05$;与高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组比较,^c $P<0.05$ 。

2.4 高血压肾病危险因素的 Logistic 回归分析 将是否有高血压肾病作为因变量,以患者 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平作为自变量进行多因素分析,结果显示患者的 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平是影响高血压肾病的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 高血压肾病危险因素的 Logistic 回归分析

因素	回归系数	Wald 值	OR 值(95% CI)	<i>P</i>
E-钙黏附蛋白	0.812	6.178	2.047(1.135~2.476)	0.032
骨膜蛋白	0.846	4.839	2.326(1.057~2.428)	0.027

3 讨 论

高血压容易导致器官损伤,在多种因素的相互作用下(包括血压、内皮功能障碍、淋巴细胞活性氧自由基和炎症),肾损伤为最常见病变。持续的肾损伤易导致肾脏细胞外基质的合成增加,其包围并最终取代受损结构^[7]。在慢性肾脏疾病中,这种纤维化过程会自发地加重,无论疾病的最初原因如何,都会导致功能性肾单位数量的逐渐减少。因此,理解纤维化进展或逆转的机制是主要的治疗靶点。最近的研究强调了细胞外基质蛋白的重要性,细胞外基质蛋白是纤维

化瘢痕的组分,而且是通过细胞基质信号传导的组织重塑的活性调节剂^[8]。

E-钙黏附蛋白是一种位于染色体 16q22.1 中 E-钙黏附蛋白基因编码的跨膜糖蛋白,位于细胞-细胞接触区域的上皮细胞表面,在维持正常上皮组织的正常结构和功能中发挥关键作用,能介导细胞间、细胞与细胞外基质相互联系^[9]。E-钙黏附蛋白在钙依赖性细胞与细胞黏附中起关键作用。以往的研究表明,E-钙黏附蛋白通过增殖、侵袭和(或)转移促进癌症进展,可溶性 E-钙黏附蛋白是各种恶性肿瘤的预后标志物^[10]。但是,E-钙黏附蛋白和高血压肾病之间的关系很少被报道。而已有的研究显示,在排除肿瘤和其他因素基础上,大量清蛋白组患者血清的 E-钙黏附蛋白水平表达较低^[11]。有研究采用大鼠石蜡包埋的肾切片进行免疫组织化学分析,发现肾纤维化组 E-钙黏附蛋白基因和蛋白表达均明显下降^[12]。本研究中,高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组、高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组的 E-钙黏附蛋白水平明显低于对照组和单纯高血压组,而高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组明显低于高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组,这也说明 E-钙黏附蛋白可以作为诊断早期肾病的标志物。在糖尿病肾病患者肾功能损伤的进展过程中,肾小管上皮细胞的缺血和凋亡均增加。另有研究证明,蛋白水解酶活化导致的 E-钙黏附蛋白降解是由缺血和细胞凋亡引起的^[13]。因此,肾损伤引起的降解可能是血清 E-钙黏附蛋白降低的主要原因之一。Pearson 相关分析显示,E-钙黏附蛋白与 UAER、尿素氮、血清肌酐呈负相关,与肾小球滤过率呈正相关。这也证实了 E-钙黏附蛋白在肾功能中的可能作用。

骨膜蛋白的原始名称是成骨细胞特异性因子-2,是在骨中表达的可溶性蛋白,也是一种细胞外基质蛋白^[14]。有研究显示骨膜蛋白是肾脏损伤的组织生物标志物,其在正常肾小管中表达水平很低,只有在远

端小管受损时排出,而且发现在肾损伤期间,骨膜蛋白在肾小管间质区高度表达^[15]。本研究中,高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组、高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组的骨膜蛋白水平明显高于对照组和单纯高血压组,而高血压肾病Ⅲ~Ⅳ期组明显高于高血压肾病Ⅰ~Ⅱ期组,这与文献[12]研究一致,该项研究发现骨膜蛋白在小鼠肾脏中的表达增加,并与肾纤维化严重程度相关。Pearson 相关分析还显示,骨膜蛋白与 UAER、尿素氮、血清肌酐呈正相关,与肾小球滤过率呈负相关。

本研究中,将是否有高血压肾病作为因变量,以患者 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平作为自变量进行多因素分析,发现 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白是影响高血压肾病的独立危险因素。这也说明 E-钙黏附蛋白、骨膜蛋白水平可以作为诊断高血压肾损伤的标志物,当然其具体机制还有待进一步研究。

参考文献

- [1] WANG Z, CHEN Z, ZHANG L, et al. Status of hypertension in China; results from the China hypertension survey, 2012—2015[J]. *Circulation*, 2018, 32(Z1):347.
- [2] WU L, LIU M, FANG Z. Combined therapy of hypertensive nephropathy with breviscapine injection and antihypertensive drugs; a systematic review and a Meta-analysis[J]. *Evid-based Compl Alt Med*, 2018, 2018(2):1-17.
- [3] SECCIA T M, CAROCCIA B, CALÒ L A. Hypertensive nephropathy. Moving from classic to emerging pathogenetic mechanisms[J]. *J Hypertens*, 2017, 35(2):205-212.
- [4] ZHU X, LI Y, ZHOU R, et al. Knockdown of E-cadherin expression of endometrial epithelial cells may activate Wnt/ β -catenin pathway in vitro[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(8):1-7.
- [5] AROUNE D, LIBDIRI F, LEBOUCHER S, et al. Changes in the NF κ B and E-cadherin expression are associated to diabetic nephropathy in Psammomys obesus[J]. *Saudi J*

Biol Sci, 2017, 24(4):843-850.

- [6] SATIRAPOJ B. Tubulointerstitial biomarkers for diabetic nephropathy[J]. *J Diabet Res*, 2018, 2018(3):1-6.
- [7] 胡湘尘, 张月, 刘明全. 慢性肾小球肾炎患者肾功能损伤、细胞外基质调节作用、肾脏纤维化及炎症程度的变化分析[J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(21):45-48.
- [8] 濮燕屏, 程啸竹, 程斌. 滋阴潜阳方对 2K1C 高血压大鼠肾损伤的影响[J]. *光明中医*, 2018, 33(15):45-48.
- [9] 郭志娟, 吉茹. E-cadherin 表达丢失与 Vimentin 表达在结肠癌预后判断中的临床意义[J]. *实用癌症杂志*, 2018, 33(2):181-184.
- [10] 吴慧华, 李曦, 吴子刚. 胃癌组织中 S100A11、MMP-9 及 E-cadherin 的表达及意义[J]. *临床和实验医学杂志*, 2018, 17(3):268-270.
- [11] EL-DAWLA N M Q, SALLAM A M, EL-HEFNAWY M H, et al. E-cadherin and periostin in early detection and progression of diabetic nephropathy: epithelial-to-mesenchymal transition[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2019, 22(21):187-192.
- [12] CHEN H, XU Y, YANG Y, et al. Shenqiwan ameliorates renal fibrosis in rats by inhibiting TGF- β 1/smads signaling pathway[J]. *Evid-based Compl Alt Med*, 2017, 2017(3):7018-7038.
- [13] LORZ C, BENITO-MARTÍ N A, BOUCHEROT A, et al. The death ligand TRAIL in diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19(5):904-914.
- [14] 陈心涛, 王丁仓, 王彦鹤, 等. 急性冠状动脉综合征患者 PCI 前后血清骨膜蛋白水平变化及其与长期预后的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2018, 38(20):17-19.
- [15] DOMINIQUE G, JEAN-CLAUDE D, MOUNA M A, et al. Identification of periostin as a critical marker of progression/reversal of hypertensive nephropathy[J]. *PLoS One*, 2012, 7(3):e31974.

(收稿日期:2019-06-22 修回日期:2019-10-14)

(上接第 1235 页)

- [14] SHIRAZINEZHAD K M, EFTEKHAROSSADAT A, SADRKABIR S M. Effects of cetirizine on symptoms and gastric mucosal mast cells in patients with functional dyspepsia[J]. *Govaresh*, 2014, 19(2):102-108.
- [15] WALSH G M. The effects of cetirizine on the function of inflammatory cells involved in the allergic response[J]. *Clin Exp Allergy*, 2010, 27(s2):47-53.
- [16] MIZUGUCHI H, DAS A K, MAEYAMA K, et al. Antihistamines suppress upregulation of histidine decarboxylase gene expression with potencies different from their binding affinities for histamine H1 receptor in toluene 2, 4-diisocyanate-sensitized rats[J]. *J Pharmacol Sci*, 2016, 130(4):212-218.
- [17] PARK S K, PARK K W, MO J H, et al. Clinicopathologi-

cal and radiological features of chronic rhinosinusitis with eosinophilic mucin in Chungcheong Province of Korea[J]. *Mycopathologia*, 2019, 184(3):423-431.

- [18] 徐冰, 金勇斌. 鼻渊通窍颗粒对老年阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征患者炎症因子水平的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(2):305-308.
- [19] 黄远, 巴罗, 李波, 等. 慢性鼻窦炎鼻息肉中转录因子 NKX2-1 调控嗜酸性炎症反应的作用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2018, 32(4):17-23.
- [20] 高圆, 郑铭, 何小金, 等. 合并慢性鼻-鼻窦炎的免疫球蛋白 G4 相关性疾病 18 例临床分析[J]. *中华风湿病学杂志*, 2018, 22(1):24-28.

(收稿日期:2019-09-10 修回日期:2019-12-29)