doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2022.20.013

探讨肾功能衰竭患者血清 VE-Cad、Ang-2 及尿 KIM-1 表达情况及与病情严重程度的相关性 *

王 星[1] 董玉婷[1] 杨 斌[1] 黄艳萍[1] 孙菁菁[2△]

（1 西安交通大学第一附属医院检验科 陕西 西安 710089；
2 空军军医大学九八六医院第十门诊部 陕西 西安 710032）

摘要 目的：探讨肾功能衰竭患者血清血管内皮钙黏蛋白（VE-Cad）、血管生成素 2（Ang-2）及尿肾损伤分子 1（KIM-1）表达情况及与病情严重程度的相关性。**方法：**选取我院 2018 年 2 月到 2021 年 2 月收治的 76 例慢性肾功能衰竭患者作为研究对象，依照其病情严重程度进行分组，分为肾功能代偿组（n=25），氮质血症组（n=18），肾功能衰竭组（n=21）和尿毒症组（n=12），对比四组患者 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 表达情况，并分析 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾功能衰竭病情严重程度的相关性。对所有患者进行电话随访或复查随访，将 76 例慢性肾功能衰竭患者依照预后情况分为两个亚组，存活组（n=56）和死亡组（n=20），对比两组患者临床情况和各指标水平，并应用 *Logistic* 回归分析分析 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 对慢性肾功能衰竭预后预测价值。**结果：**四组患者 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 表达水平差异显著，尿毒症组明显高于肾功能衰竭组、氮质血症组和肾功能代偿组（$P<0.05$）；Spearman 相关分析结果显示：VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾功能衰竭病情严重程度呈正相关（$P<0.05$）；存活组与死亡组患者性别、年龄、BMI、器官衰竭≥ 2 个、少尿、VE-Cad 水平对比无差异（$P>0.05$），存活组与死亡组患者 APACHEⅡ评分、CysC、Ang-2、KIM-1 水平对比差异显著（$P<0.05$）；logistic 回归分析结果表明，APACHEⅡ评分、CysC、KIM-1 为影响慢性肾功能衰竭预后的独立危险因素（$P<0.05$）。**结论：**VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾衰竭患者病情严重程度呈正相关，临床可以考虑参考三者水平来评价慢性肾衰竭患者的病情严重程度。而三者中仅有 KIM-1 与肾功能衰竭患者的预后情况具有一定关系，因此临床可以考虑在 APACHEⅡ评分与 CysC 预测预后的基础上增加 KIM-1 指标进行判断，进而提升预后预测准确性。

关键词：肾功能衰竭；血管内皮钙黏蛋白；血管生成素 2；尿肾损伤分子 1；相关性

中图分类号：R692.5 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2022)20-3868-05

To Investigate the Expression of Serum VE-Cad, Ang-2 and Urinary KIM-1 and Its Correlation with Disease Severity in Patients with Renal Failure*

WANG Xing[1], DONG Yu-ting[1], YANG Bin[1], HUANG Yan-ping[1], SUN Jing-jing[2△]

*(1 Department of Clinical laboratory,The First Affiliated Hospital of Xi 'an Jiaotong University, Xi 'an, Shaanxi, 710089, China;
2 Tenth outpatient department, 986 Hospital of Air Force Military Medical University, Xi 'an, Shaanxi, 710032, China)*

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of serum vascular endothelial cadherin (VE CAD), angiopoietin-2 (Ang-2) and urinary renal injury molecule-1 (KIM-1) in patients with renal failure and their correlation with the severity of the disease. **Methods:** 76 patients with chronic renal failure treated in our hospital from February 2018 to February 2021 were selected as the research objects. They were divided into renal function compensation group (n=25), azotemia group (n=18), renal failure group (n=21) and uremia group (n=12) according to the severity of their condition. The expressions of ve-cad, Ang-2 and KIM-1 in the four groups were compared and analyzed Correlation between KIM-1 and the severity of chronic renal failure. All patients were followed up by telephone or reexamination. 76 patients with chronic renal failure were divided into two subgroups according to the prognosis, survival group (n=56) and death group (n=20). The clinical conditions and index levels of the two groups were compared, and the predictive value of ve-cad, Ang-2 and KIM-1 on the prognosis of chronic renal failure was analyzed by logistic regression analysis. **Results:** The expression levels of ve-cad, Ang-2 and KIM-1 in uremia group were significantly higher than those in renal failure group, azotemia group and renal function compensation group ($P<0.05$); Spearman correlation analysis showed that VE CAD, Ang-2 and KIM-1 were positively correlated with the severity of chronic renal failure ($P<0.05$); There was no significant difference in gender, age, BMI, organ failure ≥ 2, oliguria and ve CAD between the survival group and the death group ($P>0.05$). There was significant difference in Apache Ⅱ score, CysC, Ang-2 and KIM-1 between the survival group and the death group ($P<0.05$); Logistic regression analysis showed that Apache Ⅱ score, CysC and KIM-1 were independent risk factors affecting the prognosis of chronic renal failure ($P<0.05$). **Conclusion:** Ve-cad, Ang-2 and KIM-1 are

* 基金项目：陕西省自然科学基础研究计划项目（2017JQ8027）

作者简介：王星（1989-），男，本科，主管检验师，研究方向：检验，电话：18829272500，E-mail：wang132597825@163.com

△ 通讯作者：孙菁菁（1981-），女，本科，主治医师，研究方向：综合内科，电话：15029000530，E-mail：wang132597825@163.com

（收稿日期：2022-06-06 接受日期：2022-06-26）

positively correlated with the severity of patients with chronic renal failure. It can be considered to evaluate the severity of patients with chronic renal failure by referring to the levels of the three. Among the three, only KIM-1 has a certain relationship with the prognosis of patients with renal failure. Therefore, it can be considered to add KIM-1 index to judge on the basis of Apache Ⅱ score and CysC prediction of prognosis, so as to improve the accuracy of prognosis prediction.

Key words: Renal failure; Vascular endothelial cadherin; Angiopoietin 2; Urinary and renal injury molecule 1; Relevance

Chinese Library Classification(CLC): R692.5 Document code: A

Article ID:1673-6273(2022)20-3868-05

前言

慢性肾衰竭(Chronic renal failure, CRF)是临床肾内科常见的疾病类型,是一种由慢性肾脏病导致的代谢紊乱、肾功能性减退等严重临床综合征,如果治疗不及时则可能会进展为终末期肾衰竭,对患者的生活质量和身体健康产生严重影响[1]。血液透析和肾脏移植被认为是肾衰竭治疗的首选指标方式,但因匹配肾源和治疗费用等限制,临床治疗利用率比较低。虽然非透析对症治疗对于慢性肾衰竭具有一定治疗效果,但其不良反应较高,导致患者治疗依从性较差[2]。同样的,对于慢性肾衰竭患者可采用药物配合血液透析治疗,但是需要具有严格的适应症,在治疗前也需及时了解患者的疾病严重程度[3]。临床上依照慢性肾衰竭的疾病严重程度,可将患者分为肾功能代偿期、氮质血症期、肾功能衰竭期以及尿毒症期,多以肾小球滤过率情况和患者临床症状作为主要评价标准,缺乏特异性生物学指标[4,5]。研究发现[6],血清血管内皮钙黏蛋白(Vascular endothelial cadherin, VE-Cad)、血管生成素 2(Angiopoietin 2, Ang-2)可用于判断脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征的疾病严重程度与预后情况。另外有研究发现[7],血清肌酐与尿肾损伤分子 1(Kidney injury molecule-1, KIM-1)是急性肾损伤判定的重要标志物,但是 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 三者但针对慢性肾衰竭的疾病严重程度判断是否依然具有特异性尚无明确定论。因此,为了提升慢性肾衰竭病情严重程度的判定准确度,本研究探讨了肾功能衰竭患者 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 表达情况及与病情严重程度的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2018 年 2 月到 2021 年 2 月收治的 76 例慢性肾功能衰竭患者作为研究对象,依照其病情严重程度进行分组,分为肾功能代偿组(n=25),氮质血症组(n=18),肾功能衰竭组(n=21)和尿毒症组(n=12)。

纳入标准:所有患者均出现尿、血成分改变,通过病理学和影像学诊断未提示肾脏功能或结构异常,持续时间大于 3 个月[8];临床资料完整;对本研究知情并签署同意书。

排除标准:合并急性肾衰竭者;妊娠期或哺乳期女性;有急诊透析指征或手术指征患者;有肾毒性药物使用史的患者;合并自身免疫性疾病的患者;合并急性感染者。

本研究经我院伦理委员会批准。四组患者一般资料对比无差异($P>0.05$),如表 1 所示。

表 1 一般资料比较

Table 1 General Data Comparison

Groups	n	Gender (male / female, n)	Age (year)	BMI(kg/m²)	Primary disease (example)		
					Hypertension kidney disease	Diabetic nephropathy	Glomerular nephritis
Renal function compensation group	25	17/8	53.01±2.51	23.23±1.65	5	8	12
Azaemia group	18	11/7	53.52±2.62	24.01±1.71	3	5	10
Renal failure group	21	12/9	54.26±3.63	23.26±2.63	5	6	10
Uremia group	12	7/5	53.73±2.63	23.77±3.26	2	4	6
χ^2/F		0.283	1.493	1.015		0.453	
P		0.595	0.137	0.311		0.501	

1.2 方法

一般资料收集:收集所有患者临床指标和一般资料,其中包括:性别、年龄、BMI、急性生理与慢性健康(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ, APACHEⅡ)评分和血清胱抑素(Serum cystatin, CysC)表达水平。

VE-Cad、Ang-2 检测:清晨空腹抽取患者静脉血 5 mL,以 3000 r/min 速度进行离心,10 分钟后取上层清液,应用酶联免疫吸附法(上海宇淳生物科技有限公司)检测 VE-Cad、Ang-2 表达水平。

KIM-1 检测:采取患者尿液标本,静置 30 min 后,应用以 3000 r/min 速度进行离心,10 分钟后取上层清液,应用酶联免疫吸附法检测 KIM-1 表达水平。

1.3 诊断标准

(1)肾功能代偿期:在肾功能代偿期阶段,内生肌酐清除

率超过了 50 %，肾小球滤过率每分钟减少 30~60 毫升左右（减少至 50~80 毫升），健康人群肾小球的滤过率每分钟在 120 升。另外在此阶段肾单位会减少 20 %，虽然肾脏的储备功能丧失，但仍可排泄一些代谢产物，调节酸碱平衡以及水电解质平衡。患者无任何特殊表现，血尿素氮或者血肌酶基本正常或者轻微升高；

（2）氮质血症期：氮质血症期肾小球的滤过率每分钟减少至 25 毫升（减少至 20~50 毫升），肾单位减少 50 %左右，且肾浓缩功能发生障碍，患者会出现多尿或者夜尿增多，同时伴随不同程度贫血，患者出现氮质血症，尿素氮和血肌酐明显升高。此阶段患者会有明显症状，如食欲下降、全身无力恶心以及轻度不适感。若增加肾脏的额外负担会引起腹泻呕吐，进而可导致血容量不足；

（3）肾功能衰竭期：当到达肾功能衰竭期时，肾小球滤过率每分钟减少 10~15 毫升(下降到 10~20 毫升)，肾单位减少 70 %左右，肾脏受到严重损伤，不能维持正常水电解质以及酸碱平衡，也不能排出体内的代谢废物，会打破内环境，升高尿素氮和血肌酐，尿液浓缩稀释功能发生障碍，患者会出现水钠潴留、酸中毒或者高钾血症、高磷血症以及低钙血症等，同时伴随着贫血以及胃肠道症状，比如食欲下降、恶心、呕吐，也有一部分患者会出现全身无力、无任何精神以及注意力不集中等神经精神症状；

（4）尿毒症期：尿毒症期肾小球滤过率下降到每分钟 10 毫升以下，而且肾单位减少 90 %以上，患者症状变得异常明显，如恶心呕吐、莫名其妙的烦躁不安，不可平躺，严重贫血、呼吸变得异常困难，心慌抽搐，严重患者会出现昏迷[9,10]。

1.4 统计学方法

采取 SPSS 23.0 分析，计数资料以（n/%）表示，进行 χ^2 检验；计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，多组间比较采用 F/t 检验；采用 Spearman 相关分析方法分析 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾功能衰竭病情严重程度的相关性；采用 logistic 回归分析分析上述指标与患者预后的关系；以 P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 表达情况

四组患者 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 表达水平差异显著，尿毒症组明显高于肾功能衰竭组、氮质血症组和肾功能代偿组（P<0.05），如表 2 所示。

表 2 四组患者 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 表达情况

Table 2 Expression of VE-Cad, Ang-2 and KIM-1 in patients in the four groups

Groups	n	VE-Cad(μg/L)	Ang-2(ng/L)	KIM-1(ng/mL)
Renal function compensation group	25	1.59±0.28	2.24±0.34	1.23±0.11
Azaemia group	18	2.18±0.39	4.85±1.25	2.06±0.14
Renal failure group	21	2.76±0.19	5.07±1.36	2.54±0.30
Uremia group	12	3.82±0.32	7.57±1.24	3.69±0.75
F	-	388.5208	144.18	231.45
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.2 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾功能衰竭病情严重程度的相关性

Spearman 相关分析结果显示：VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾功能衰竭病情严重程度呈正相关（P<0.05），如表 3 所示。

表 3 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾功能衰竭病情严重程度的相关性

Table 3 Correlation of V E-Cad, Ang-2, and KIM-1 and the severity of chronic renal failure

Indexs	The disease severity of the chronic renal failure	
	r	P
VE-Cad	0.586	0.013
Ang-2	0.579	0.018
KIM-1	0.374	0.009

2.3 存活组与死亡组各指标水平比较

存活组与死亡组患者性别、年龄、BMI、器官衰竭≥ 2 个、少尿、VE-Cad 水平对比无明显差异（P>0.05），存活组与死亡组患者 APACHEⅡ评分、CysC、Ang-2、KIM-1 水平对比差异显著（P<0.05），如表 4 所示。

2.4 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 对慢性肾功能衰竭预后预测价值

对单因素分析具有统计学差异指标进行赋值，*logistic* 回归分析结果表明，APACHEⅡ评分、CysC、KIM-1 为影响慢性肾功能衰竭预后的独立危险因素（P<0.05），如表 5 所示。

3 讨论

近些年，大量研究者意在找出评价慢性肾衰竭疾病严重程度和预后判断更加方便、快捷的预后指标[11]。VE-Cad 对于局部纤维蛋白酶末端磷酸化过程具有重要作用。细胞粘附连接能够

表 4 存活组与死亡组各指标水平比较

Table 4 Comparison of the various index levels between the survival and death groups

Classification	Survival group (n=56)	Death group (n=20)	χ^2/t	*P*
Gender (n)				
Male	34	13	0.437	0.508
Female	22	7		
Age (year)	53.29±3.42	53.30±3.57	0.013	0.99
BMI(kg/m^2)	23.14±2.34	23.19±2.29	0.095	0.925
Organ failure≥ 2	8	5	1.193	0.275
Oliguresis	26	11	0.433	0.510
APACHEⅡ score (score)	13.64±3.91	18.72±5.87	4.338	<0.001
CysC(mg/L)	1.47±0.28	2.38±0.75	7.759	<0.001
VE-Cad(μg/L)	2.39±1.28	2.81±1.04	1.318	0.192
Ang-2(ng/L)	3.47±0.84	6.02±0.79	11.830	0.018
KIM-1(ng/mL)	1.10±0.29	3.62±0.73	4.509	<0.001

表 5 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 对慢性肾功能衰竭预后预测价值

Table 5 Predictive prognostic value of V E-Cad, Ang-2, and KIM-1 for chronic renal failure

Factors	Parameter estimates	Standard error	Wald	*P*	OR	95% CI
APACHEⅡ score	0.463	0.096	8.096	0.023	2.546	1.364~3.475
CysC	0.847	0.304	13.274	0.024	0.747	0.314~1.249
Ang-2	0.464	0.105	8.484	0.216	2.774	1.876~4.010
KIM-1	0.457	0.089	8.145	0.030	2.458	1.359~3.257

维持内皮屏障完整性，其中维持内皮细胞重要结构的是连环蛋白与 VE-Cad 组成的复合体[12]。研究发现[13,14]，血管内皮主要起机械屏障和半透膜作用，在心血管疾病、肿瘤等许多重大疾病的发病或防治中都具有及其重要的作用。Ang-2 由内皮细胞合成，与肺血管神经性水肿息息相关。KIM-1 是一种新的Ⅰ型跨膜糖蛋白，正常肾脏几乎不表达，在损伤后肾近曲小管上皮细胞中高表达，与肾脏近曲小管上皮细胞的早期损伤和修复有关[15-17]。研究发现[18,19]，尿液中 KIM-1 水平以及 KIM-1 mRNA 表达量与肾组织的损伤程度呈正相关。因此，本研究选择 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 三个指标，分析其与肾功能衰竭患者疾病严重程度的相关性。

本研究结果表明，四组患者 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 表达水平差异显著，尿毒症组明显高于肾功能衰竭组、氮质血症组和肾功能代偿组（$P<0.05$）；Spearman 相关分析结果显示：VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾功能衰竭病情严重程度呈正相关（$P<0.05$）。由此证明，VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾功能衰竭病情严重程度具有明显相关性，且患者病情越严重 VE-Cad、Ang-2、KIM-1 表达水平越高。本研究与 Piotti A 等[20]相关研究具有一定相似性。这主要是因为，VE-Cad 是一种维持血管内皮细胞极性和完整性必不可少的钙粘蛋白，内皮细胞钙粘蛋白裂解从而使血清中的内皮细胞钙粘蛋白浓度增加。另外，肾功能衰竭病情越严重患者机体内炎症细胞会释放出血管生成因子，该因子的迁移与增殖将会增加 VE-Cad 表达水平，进一步反应内皮细胞功能状态[21-23]。以往研究发现[24]，Ang-2 水平与心肺功能衰竭具有一定相关性，与本研究结果相似。这可能是因为，人体一旦遭受刺激会激活内皮细胞，导致 Ang-2 水平增高，而肾功能衰竭程度越严重，可能会人体所产生的刺激越明显，加重患者机体创伤，但具体机制尚无明确定论[25]。有研究发现[26]，尿液中 KIM-1 水平岁肾损伤程度具有明显相关性，与本研究结果相符。这是因为，肾脏损伤是一个复杂的病理生理过程，不同病因导致肾脏损伤的机制各异，但是炎症反应是绝大多数肾脏损伤发展过程中的共同环节及影响转归的主要因素。严重的炎症反应可引起肾脏微循环紊乱，导致肾单位（尤其是皮髓交界区）供血不足，肾小管上皮细胞功能紊乱甚至缺血坏死。位于皮髓交界的近端肾小管 S3 段是肾损伤中缺血损伤及炎症反应最严重的部分，同时也是 KIM-1 表达最明显的区域，KIM-1 在该区域的特异性高度表达提示其可能是肾损伤后炎症反应的重要调节因子[27]。

本研究结果表明，存活组与死亡组患者性别、年龄、BMI、器官衰竭≥ 2 个、少尿、VE-Cad 水平对比无明显差异（$P>0.05$），存活组与死亡组患者 APACHEⅡ评分、CysC、Ang-2、KIM-1 水平对比差异显著（$P<0.05$）；对单因素分析具有统计学差异指标进行赋值，logistic 回归分析结果表明，APACHEⅡ评分、CysC、KIM-1 为影响慢性肾功能衰竭预后的独立危险因素（$P<0.05$）。由此证明，临床可以考虑应用 APACHEⅡ评分、CysC、KIM-1 联合来预测肾功能衰竭患者的预后情况。为了了

解重病患者的病情严重程度，选择正确的治疗方法，需要应用一种客观、使用、简单的临床指标，进而对患者的预后情况进行评估。APACHEⅡ已经成为了全世界范围内的危重症评分系统，也得到了国内外学者的认可，但是 APACHEⅡ评分系统的参数较多，临床使用多有不便[28]。CysC 是肾功能衰竭常用的评价指标，但特异度与敏感度较低。KIM-1 可用于对肾功能衰竭预后情况进行评价，肾损伤分子表达于受损的近曲小管上皮细胞，在肾缺血 10 分钟时表达明显上调，与肾小管损伤程度密切相关，且在肾损伤及恢复过程中持续增高[29]。但有研究发现[30]，在肾脏衰竭末期肾小管完全萎缩后 KIM-1 呈现出低表达或不表达现象，与本研究结果不符。这可能是因为，本研究选取的样本量过少，研究存在局限性，因此，还需在后续研究中增加样本量进行持续深入分析。

综上所述，VE-Cad、Ang-2、KIM-1 与慢性肾衰竭患者病情严重程度呈正相关，临床可考虑参考三者水平评价慢性肾衰竭患者的病情严重程度。而三者中仅有 KIM-1 与肾功能衰竭患者的预后情况具有一定关系，因此可考虑在 APACHEⅡ评分与 CysC 预测预后的基础上增加 KIM-1 指标进行判断，进而提升预后预测准确性。

参 考 文 献（References）

[1] Saito A, Suzuki I, Chung T G, et al. Separation of an inhibitor of erythropoiesis in "middle molecules" from hemodialysate from patients with chronic renal failure[J]. Clini Chem, 2020, 15(10): 10

[2] Mei J X, Yang L L, Wang D, et al. Efficacy and safety of Shenkang injection in the treatment of chronic renal failure: A protocol of a randomized controlled trial[J]. Medicine, 2021, 100(6): 1-3

[3] Peng J, Qin C, Tian S Y, et al. MiR-93 inhibits the vascular calcification of chronic renal failure by suppression of Wnt/β-catenin pathway[J]. Int Urol Nep, 2021(4): 23-26

[4] Bashkin A, Saleh W A, Shehadeh M, et al. Subclinical hypothyroidism or isolated high TSH in hospitalized patients with chronic heart-failure and chronic renal-failure[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1-6

[5] Abod K S, Mohammed M T, Taay Y M. Evaluation of total oxidant status and antioxidant capacity in sera of acute-and chronic-renal failure patients[J]. J Phy, 2021, 1853(1): 2038-2041

[6] 张瑜, 王娟. 脓毒症并发急性呼吸窘迫综合征患者血清血管内皮钙黏蛋白, 血管生成素 2 表达及与预后相关性研究 [J]. 陕西医学杂志, 2022, 51(2): 176-179

[7] 张谊雯, 刘剑华. 血液中肾损伤分子 -1(KIM-1)和血清肌酐(SCr)对 AKI 的生物标志物作用 [J]. 基因组学与应用生物学, 2020, 39(3): 1289-1294

[8] 顾乡, 方向华. 老年人慢性肾脏病诊断标准和分期以及流行病学研究现状[J]. 中华老年医学杂志, 2016, 35(5): 556-559

[9] Kong X, Ding G, Xiao D, et al. Protective Effect of Total Flavonoids of Scutellaria Baicalensis Georgi on Kidney in Rats with Chronic Renal Failure and Influence on ROS/MAPK/NF-κB Signaling Pathway[J]. China Pharmacist, 2020, 13(24): 112-117

[10] Zheng H, Liu Z. Effect of calcitriol combined with sevelamer carbonate on serum parathyroid hormone in patients with chronic renal failure[J]. Cell Mol Biol, 2020, 66(2): 31

[11] Aniort J, Heng AÉ, Deteix P, et al. Épidémiologie de l'insuffisance rénale aigu? [Epidemiology of acute renal failure][J]. Nephrol Ther, 2019, 15(1): 63-69

[12] Zhang W, Zhang T, Yan Y, et al. Exosomal miR-22-3p Derived from Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps Regulates Vascular Permeability by Targeting VE-Cadherin [J]. BioMed Res Int, 2020, 5 (221): 1-12

[13] Grimsley C, Isaacson R H, Cadwell C M, et al. VE-cadherin endocytosis controls vascular integrity and patterning during development[J]. J Cell Biol, 2020, 219(5): 4-7

[14] Mariko T, Saori M K, Minetaro O. Hematopoietic stem cell-independent differentiation of mast cells from mouse intraembryonic VE-cadherin + cells[J]. Stem Cells, 2022, 15(6): 1-5

[15] Shuai Q, Cao L, Qin Z, et al. VE-cadherin fusion protein substrate enhanced the vasculogenic mimicry capability of hepatocellular carcinoma cells[J]. J Mater Chem B, 2020, 8(8): 1699-1712

[16] Yalman M V, Madendag Y, Sahin E, et al. Effect of preeclampsia and its severity on maternal serum NGAL and KIM-1 levels during pregnancy and the post-pregnancy period [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2021, 256(2): 246-251

[17] Xu W, Puligandla M, Halbert B, et al. Plasma KIM-1 is associated with recurrence risk after nephrectomy for localized renal cell carcinoma: A trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2805)[J]. Clin Cancer Res, 2021, 23(14): 422-425

[18] Tan D, Zhao L, Peng W, et al. Value of urine IL-8, NGAL and KIM-1 for the early diagnosis of acute kidney injury in patients with ureteroscopic lithotripsy related urosepsis[J]. Chin J Traumatol, 2022, 25(1): 5

[19] Xu W, Puligandla M, Halbert B, et al. Plasma KIM-1 Is Associated with Recurrence Risk after Nephrectomy for Localized Renal Cell Carcinoma: A Trial of the ECOG-ACRIN Research Group (E2805) [J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(12): 3397-3403

[20] Piotti A, Novelli D, Meessen J, et al. Endothelial damage in septic shock patients as evidenced by circulating syndecan-1, sphingosine-1-phosphate and soluble VE-cadherin: a substudy of ALBIOS[J]. Critical Care, 2021, 25(1): 2344-2347

[21] Yang J, Zhu D M, Zhou X G, et al. HIF-2α promotes the formation of vasculogenic mimicry in pancreatic cancer by regulating the binding of Twist1 to the VE-cadherin promoter [J]. Oncotarget, 2020, 8(29): 18-23

[22] M Schütz, Friedl P. The Vascular Endothelial Cell Specific Membrane Antigen HECMA 112 Is Immunochemically Indistinguishable from Vascular VE-Cadherin[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2019, 223 (2): 419

[23] 关玉东, 唐海峰, 刘传明, 等. 脓毒性休克患者血清 VEGFR-2, Ang-2,VE-Cad 水平与病情严重程度及预后的相关性[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(18): 2708-2711

[24] Bate N, J Lodge, Brindle N P. Intrinsic differences in the mechanisms of Tie2 binding to angiopoietins exploited by directed evolution to create an Ang2-selective ligand-trap [J]. J Bio Chem, 2021, 7 (24): 100888

[25] 王晓丽, 孙俊华, 蒋丽. 血清 Ang-1, Ang-2 水平及其比值与重症肺炎患儿病情和临床结局的相关性 [J]. 宁夏医学杂志, 2021, 43(12): 1123-1126

（下转第 3901 页）

(10): 772-779

[15] 陈奕男, 秦将均. 超声监测 PCOS 患者卵巢间质血流动力学变化及其与血清 ES、VEGF 的相关性分析 [J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(4): 453-456

[16] Cilia G, Bertelloni F, Piredda I, et al. Presence of pathogenic Leptospira spp. in the reproductive system and fetuses of wild boars (Sus scrofa) in Italy[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2020, 14(12): e0008982

[17] de Miranda FS, Guimarães JPT, Menikdiwela KR, et al. Breast Cancer and the Renin-Angiotensin System (RAS): Therapeutic Approaches and Related Metabolic Diseases[J]. Mol Cell Endocrinol, 2021, 13(4): 1112-1114

[18] 范可军, 王健. 多囊卵巢综合征患者外周血 RAS 与胰岛素抵抗及脂代谢的关系[J]. 中国医药导报, 2019, 16(3): 90-94

[19] Zuo H, Li X, Du Y, et al. Correlation among Ang-(1-7), Ang Ⅱ/Ang-(1-7), insulin resistance and lipid metabolism in peripheral blood of polycystic ovary syndrome patients [J]. Chinese Journal of Reproduction and Contraception, 2017, 12(5): 330-334

[20] Boyd M, Ziegler J. Polycystic Ovary Syndrome, Fertility, Diet, and Lifestyle Modifications: A Review of the Current Evidence[J]. Topics in Clinical Nutrition, 2019, 34(1): 14-30

[21] Umayal B, Jayakody SN, Chandrasekharan NV, et al. Polycystic ovary syndrome (PCOS) and kisspeptin - A Sri Lankan study [J]. J Postgrad Med, 2019, 65(1): 18-23

[22] Satyaraddi A, Cherian KE, Kapoor N, et al. Body Composition, Metabolic Characteristics, and Insulin Resistance in Obese and Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome [J]. J Hum Reprod Sci, 2019, 12(2): 78-84

[23] Anik Ilhan G, Kanlioglu C, Arslan G, et al. Cardiotrophin-1 as a new metabolic biomarker in women with PCOS [J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(9): 781-783

[24] 叶菁华, 陈以勒, 张佳佳, 等. 补肾导痰中药联合二甲双胍与补佳乐治疗肥胖型多囊卵巢综合征疗效及对雌激素和受孕功能的影响[J]. 中华中医药学刊, 2020, 38(3): 72-75

[25] 左宏玲, 李晓冬, 杜彦芳, 等. 多囊卵巢综合征患者外周血 Ang-(1-7),Ang Ⅱ/Ang-(1-7)比值与胰岛素抵抗及脂代谢的相关性研究[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 5(37): 24-28

[26] Du C, Chen X. Transcriptome Profiling of Oocytes at the Germinal Vesicle Stage from Women from Mongolia with Polycystic Ovary Syndrome[J]. Int J Gen Med, 2021, 14(12): 4469-4478

[27] 崔艳辉, 范宏玲, 武玉巧, 等. 达英 -35 治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的疗效及对患者血清 FSH, LH, TOS, TAS 水平的影响 [J]. 现代生物医学进展, 2020, 20(21): 421-424

[28] Domiń ska K. Involvement of ACE2/Ang- (1-7)/MAS1 Axis in the Regulation of Ovarian Function in Mammals [J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4572

[29] Kazemi M, Pierson RA, Parry SA, et al. Skeletal Muscle Health in Polycystic Ovary Syndrome: Protective Effect of Hyperandrogenism or Detrimental Effect of Insulin Resistance? A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. J Endocr Soc, 2021, 5(1): 744-745

[30] Lin AW, Siscovick D, Sternfeld B, et al. Associations of diet, physical activity and polycystic ovary syndrome in the Coronary Artery Risk Development in Young Adults Women's Study [J]. BMC Public Health, 2021, 21(1): 188-193

(上接第 3872 页)

[26] De Silva PMCS, Gunasekara TDKSC, Gunarathna SD, et al. Urinary Biomarkers of Renal Injury KIM-1 and NGAL: Reference Intervals for Healthy Pediatric Population in Sri Lanka [J]. Children (Basel), 2021, 8(8): 684

[27] Amatruda JG, Katz R, Peralta CA, et al. Association of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs with Kidney Health in Ambulatory Older Adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2021, 69(3): 726-734

[28] Szymon C, Katarzyna Z, Konstanty M, et al. Validation of APACHE II, APACHE III and SAPS II scores in in-hospital and one year mortality prediction in a mixed intensive care unit in Poland: a cohort study[J]. BMC anesthesiol, 2021, 20(1): 296

[29] Dikheel Y H, Maher F T, Zaidan Z J. Study the level of Kim-1 and FGF-23 in patients with chronic renal failure [J]. Materi Proceed, 2021, 15(23): 455-462

[30] Latoch E, Tarantajanusz K, Wasilewska A, et al. Urine NGAL and KIM-1 ubular Injury Biomarkers in Long-Term Survivors of Childhood Solid Tumors: A Cross-Sectional Study [J]. J Clin Med, 2021, 11(7): 1-5