

• 论 著 •

Tim-3 及其配体 CEACAM1 与特发性膜性肾病患者 肾功能进展的相关性研究^{*}

赵 宝¹, 黄 伟², 苏斌涛², 熊 飞³, 崔天盆^{1△}

武汉市第一医院: 1. 中心实验室; 2. 检验科; 3. 肾内科, 湖北武汉 430022

摘要: **目的** 探讨特发性膜性肾病(IMN)患者血清 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)及其配体癌胚抗原相关细胞黏附分子 1(CEACAM1)与其肾功能进展的相关性。 **方法** 选取 2019 年 7 月至 2022 年 8 月于该院住院并经肾组织活检确诊为 IMN 的 80 例患者作为 IMN 组,另选取 77 例同期体检健康者作为对照组。根据估算肾小球滤过率(eGFR)水平将 IMN 组分为肾功能正常组[eGFR>90 mL/(min·1.73 m²)],肾功能下降组[eGFR≤90 mL/(min·1.73 m²)]。采用酶联免疫吸附试验比较各组血清 Tim-3、CEACAM1 水平,分析 IMN 患者血清 Tim-3、CEACAM1 水平与一般临床指标的相关性,采用多因素 Logistic 回归分析影响 IMN 患者肾功能下降的危险因素。 **结果** 与对照组比较,IMN 组血清 Tim-3、CEACAM1 水平升高($P<0.05$);肾功能下降组血清 Tim-3 水平高于肾功能正常组($P<0.05$);血清 Tim-3 水平与白蛋白、总蛋白、eGFR 呈负相关($r=-0.266$ 、 -0.229 、 -0.374 , $P<0.05$),与肌酐呈正相关($r=0.289$, $P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析结果显示,Tim-3 水平升高是影响 IMN 患者肾功能下降的独立危险因素。 **结论** IMN 患者血清 Tim-3、CEACAM1 水平升高,Tim-3/CEACAM1 可能在 IMN 的发生发展中发挥重要作用,血清 Tim-3 水平可为 IMN 患者治疗及预后提供一定依据。

关键词: T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3; 癌胚抗原相关细胞黏附分子 1; 特发性膜性肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.23.009 **中图法分类号:**R586.9

文章编号:1673-4130(2023)23-2858-06 **文献标志码:**A

Correlation association of Tim-3 and its ligand CEACAM1 with progression of renal function in patients with idiopathic membranous nephropathy^{*}

ZHAO Bao¹, HUANG Wei², SU Bintao², XIONG Fei³, CUI Tianpen^{1△}

1. Department of Central Laboratory; 2. Department of Clinical Laboratory; 3. Department of Nephrology, Wuhan No. 1 Hospital, Wuhan, Hubei 430022, China

Abstract: **Objective** To investigate the correlation of serum T cell immunoglobulin mucin molecule-3 (Tim-3) and its ligand carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule-1 (CEACAM1) with the progression of renal function in patients with idiopathic membranous nephropathy (IMN). **Methods** A total of 80 patients with IMN diagnosed by renal biopsy in this hospital from July 2019 to August 2022 were selected as the IMN group, and 77 healthy people in the same period were selected as the control group. IMN patients were divided into normal renal function group[eGFR>90 mL/(min·1.73 m²)] and decreased renal function group[eGFR≤90 mL/(min·1.73 m²)] according to the level of estimated glomerular filtration rate (eGFR). Serum Tim-3 and CEACAM1 levels in each group were compared by enzyme-linked immunosorbent assay, and the correlation between serum Tim-3, CEACAM1 levels and general clinical indicators in IMN patients was analyzed. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of renal function decline in patients with IMN. **Results** Compared with the control group, the serum levels of Tim-3 and CEACAM1 were increased in the IMN group ($P<0.05$). The decreased renal function group had a significantly higher serum level of Tim-3 than the normal renal function group ($P<0.05$). Serum Tim-3 level was negatively correlated with albumin, total protein and eGFR ($r=-0.266$, -0.229 , -0.374 , $P<0.05$), and positively correlated

^{*} 基金项目:国家自然科学基金项目(81770038,81903217)。

作者简介:赵宝,女,研究员,主要从事免疫学相关研究。 △ 通信作者,E-mail:tianpencui@126.com。

ted with creatinine ($r=0.289, P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that Tim-3 was an independent risk factor for renal function decline in patients with IMN. **Conclusion** Serum Tim-3 and CEACAM1 levels are increased in IMN patients. Tim-3/CEACAM1 may play an important role in the occurrence and development of IMN. Serum Tim-3 level can provide some basis for the treatment and prognosis of IMN patients.

Key words: T cell immunoglobulin mucin molecule-3; carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule-1; idiopathic membranous nephropathy

特发性膜性肾病(IMN)是一种严重的自身免疫性疾病,也是成人原发性肾病综合征最常见的病理亚型。其发病机制主要是由于抗磷脂酶 A2 受体(PLA2R)等自身抗体与相应的靶抗原结合后形成免疫复合物沉积于肾小球基底膜,导致肾组织发生损伤。近年来,IMN 发病率呈逐年上升趋势^[1]。研究表明,IMN 患者的疾病活动度与肾功能进展密切相关,评估 IMN 患者的肾功能对监测疾病活动度具有重要意义。然而,由于 IMN 的复杂性,对 IMN 疾病活动度的评估是一项非常具有挑战性的任务。因此,探索与 IMN 患者肾功能相关的生物标志物不仅为预测疾病活动提供了更多有效信息,还可能增加对潜在致病机制的理解。

T 细胞免疫球蛋白黏蛋白分子-3(Tim-3)是一种与配体结合后可抑制 Th1 细胞活化的 T 细胞表面抑制性分子,其在调节免疫应答和诱导免疫耐受中发挥着重要而复杂的作用^[2]。癌胚抗原相关细胞黏附分子 1(CEACAM1)是另一种参与 T 细胞抑制的跨膜糖蛋白,其在活化 T 细胞上表达并广泛分布在粒细胞、淋巴细胞、上皮细胞和肿瘤细胞中^[3]。CEACAM1 是 Tim-3 的一种配体,CEACAM1 通过介导 Tim-3 在细胞毒性 T 细胞上的信号传导导致 T 细胞衰竭^[4]。研究发现,异常的 Tim-3 及 CEACAM1 表达与系统性红斑狼疮、多发性硬化症、类风湿关节炎和抗中性粒细胞质抗体相关性血管炎等多种自身免疫疾病发展密切相关^[5-8]。而其在 IMN 患者中的表达情况尚不明确,本文旨在研究 IMN 患者血清 Tim-3 及其配体 CEACAM1 的表达,并进一步探讨其与 IMN 肾功能进展的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2019 年 7 月至 2022 年 8 月于本院肾内科住院并经肾组织活检确诊为 IMN 的 80 例患者为 IMN 组,其中男 52 例、女 28 例,平均年龄(56.36 ± 11.22)岁。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)首次确诊且就诊前未接受过激素或免疫抑制剂相关治疗;(3)病历资料完整。排除标准:(1)非 IMN 及其他自身免疫性疾病者;(2)肿瘤、心脏病及严重感染

者;(3)病历资料不全者。选择同期 77 例体检健康者作为对照组,其中男 40 例、女 37 例,平均年龄(53.48 ± 7.26)岁。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)血尿常规及肝功能相关指标均正常。IMN 组与对照组年龄、性别比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究获得所有研究者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 查阅 IMN 患者肾组织活检住院时的临床资料。(1)基础资料:如年龄、性别等。(2)生化指标:如白蛋白(ALB)、总蛋白(TP)、血尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、尿酸(UA)、24 h 尿蛋白定量(24 h UmTp)。(3)免疫指标:抗 PLA2R 抗体。估算肾小球滤过率(eGFR)计算参考文献^[9]。

1.2.2 标本采集与试剂 收集患者促凝血标本室温放置 30 min 后,1 000 $\times$ g 离心 10 min,收集上层血清并分装冻存于 -80°C 冰箱备用。采用酶联免疫吸附试验检测 IMN 患者血清 Tim-3、CEACAM1 水平。人 Tim-3(编号: DY2365)及人 CEACAM1(编号: DY2244)酶联免疫吸附试验试剂盒购自美国 R&D 公司。

1.2.3 Tim-3、CEACAM1 检测 (1)使用 Tim-3、CEACAM1 包被抗体室温孵育过夜,0.05% TBST 洗涤液洗涤 3 次;(2)加 5% 牛血清的磷酸盐缓冲液封闭 2 h,洗涤 3 次;(3)加标准品及血清标本孵育 2 h (Tim-3 检测使用 1% 牛血清的磷酸盐缓冲液 10 倍稀释标本,CEACAM1 检测无需稀释标本),洗涤 3 次;(4)加 Tim-3、CEACAM1 检测抗体孵育 2 h,洗涤 3 次;(5)加辣根过氧化物酶避光孵育 20 min,洗涤 3 次;(5)先加入 A 液(过氧化氢)后加入 B 液(四甲基联苯胺)孵育 10 min,加终止液终止反应。(6)酶标仪于 450、630 nm 处检测吸光度值,根据标准曲线计算 Tim-3、CEACAM1 水平。

1.2.4 观察指标 比较 IMN 组与对照组 ALB、TP、BUN、CREA、UA 等一般临床指标及血清 Tim-3、CEACAM1 水平;根据 eGFR 水平将 IMN 组分为肾功能正常组[eGFR >90 mL/(min $\cdot 1.73$ m 2)],肾功能下降组[eGFR ≤ 90 mL/(min $\cdot 1.73$ m 2)],比较不

同肾功能水平 IMN 患者一般临床指标及血清 Tim-3、CEACAM1 水平,分析 IMN 患者血清 Tim-3、CEACAM1 水平与一般临床指标相关性,分析影响 IMN 患者肾功能下降的危险因素。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;不呈正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Pearson 和 Spearman 相关进行血清 Tim-3、CEACAM1 水平与一般临床指标的相关性分析,采用多因素 Logistic 回归分析影响 IMN 患者肾功能下降的危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结 果

2.1 IMN 组与对照组一般临床指标比较 与对照组比较,IMN 组 Tim-3、CEACAM1、BUN、CREA、UA 水平升高,ALB、TP、eGFR 水平降低 ($P < 0.05$),见表 1。

2.2 肾功能正常组与肾功能下降组一般临床指标比较 根据 eGFR 水平将 IMN 组分为肾功能正常组 43 例,肾功能下降组 37 例。与肾功能正常组比较,肾功能下降组 Tim-3、BUN、CREA、24 h UmTp 水平升高,ALB、eGFR 水平降低 ($P < 0.05$),两组血清 CEACAM1、TP、UA、抗 PLA2R 抗体水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

表 1 IMN 组与对照组一般临床指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	IMN 组($n=80$)	对照组($n=77$)	P
年龄(岁)	56.36±11.22	53.48±7.26	0.059
性别(男/女)	52/28	40/37	0.097
Tim-3(ng/mL)	10.11(6.09,19.04)	1.12(0.99,1.39)	<0.001
CEACAM1(ng/mL)	5.87±1.93	5.10±1.45	0.005
ALB(g/L)	21.85(19.18,28.73)	45.00(43.70,46.00)	<0.001
TP(g/L)	45.20(39.90,52.90)	70.20(68.30,72.30)	<0.001
BUN(mmol/L)	6.00(4.65,7.80)	5.10(4.40,5.80)	<0.001
CREA(μ mol/L)	76.00(61.00,95.00)	68.00(59.00,77.00)	0.006
UA(μ mol/L)	416.00(346.25,472.00)	322.00(269.00,380.00)	<0.001
eGFR[mL/(min·1.73 m ²)]	99.23(77.23,127.02)	106.54(93.58,119.30)	0.030
24 h UmTp(g/d)	3.17(2.01,4.53)	—	—
抗 PLA2R 抗体(RU/mL)	80.00(19.10,212.00)	—	—

注:—为此项无数据。

表 2 肾功能正常组与肾功能下降组一般临床指标比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 n/n 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

项目	肾功能正常组($n=43$)	肾功能下降组($n=37$)	P
年龄(岁)	53.28±11.79	59.95±9.46	0.007
性别(男/女)	26/17	26/11	0.359
Tim-3(ng/mL)	8.02(4.28,13.79)	13.27(7.26,29.64)	0.005
CEACAM1(ng/mL)	5.81±1.83	5.95±2.07	0.756
ALB(g/L)	26.90(19.95,29.05)	19.90(18.60,25.60)	0.021
TP(g/L)	47.05(40.40,53.98)	42.10(39.40,50.30)	0.095
BUN(mmol/L)	4.90(4.00,6.38)	7.20(5.60,9.80)	<0.001
CREA(μ mol/L)	62.00(53.00,70.75)	100.00(88.00,141.00)	<0.001
UA(μ mol/L)	400.30±91.40	444.00±110.30	0.056
eGFR [mL/(min·1.73 m ²)]	125.70±20.55	62.59±22.16	<0.001
24 h UmTp(g/d)	3.07(1.13,4.19)	3.44(2.62,5.56)	0.037
抗 PLA2R 抗体(RU/mL)	55.60(17.50,176.05)	137.50(21.90,268.80)	0.429

2.3 IMN 组血清 Tim-3、CEACAM1 水平与一般临床指标相关性分析 相关性分析结果显示,IMN 患者血清 Tim-3 水平与 ALB、TP、eGFR 呈负相关($r = -0.266$ 、 -0.229 、 -0.374 , $P < 0.05$),与 CREA 呈正相关($r = 0.289$, $P < 0.05$)。血清 CEACAM1 水平与各指标均无相关性($P > 0.05$),见表 3。

2.4 多因素 Logistic 回归分析 IMN 患者肾功能下降的影响因素 以肾功能状态为因变量,以表 1、2 中差异有统计学意义的变量为自变量,进行单因素 Logistic 回归分析(由于 eGFR 是由年龄、CREA 计算而来,因此 Logistic 回归分析将其排除在外)。结果显示, Tim-3、BUN 是 IMN 患者肾功能下降的影响因素 ($P < 0.05$),以 $P < 0.1$ 纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示, Tim-3、BUN 水平升高是 IMN 患者肾

功能下降的独立危险因素($P < 0.05$),见表 4。

表 3 IMN 组血清 Tim-3、CEACAM1 水平与一般临床指标相关性分析

项目	Tim-3		CEACAM1	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
ALB	-0.266	0.017	0.156	0.168
TP	-0.229	0.041	0.094	0.405
BUN	0.158	0.161	0.037	0.742
CREA	0.289	0.009	-0.010	0.927
UA	-0.176	0.119	-0.202	0.073
eGFR	-0.374	<0.001	-0.032	0.776
24 h UmTp	0.188	0.095	-0.153	0.175
抗 PLA2R 抗体	0.032	0.775	-0.152	0.177

表 4 IMN 患者肾功能下降的影响因素 logistic 回归分析

项目	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	<i>P</i>	OR(95%CI)	<i>P</i>
Tim-3	1.074(1.023~1.127)	0.004	1.076(1.005~1.152)	0.037
CEACAM1	1.038(0.825~1.305)	0.752	—	—
ALB	0.936(0.875~1.002)	0.058	0.945(0.870~1.026)	0.177
TP	0.967(0.919~1.018)	0.201	—	—
BUN	1.559(1.210~2.007)	<0.001	1.635(1.193~2.241)	0.002
UA	1.004(0.999~1.009)	0.062	1.076(0.998~1.152)	0.075
抗 PLA2R 抗体	1.000(0.998~1.001)	0.884	—	—
24 h UmTp	0.599(0.654~3.906)	0.303	—	—

注:—为此项无数据。

3 讨 论

IMN 是一种器官特异性的自身免疫性疾病,其发病机制主要是由于补体激活和上皮细胞中的免疫复合物沉积导致基底膜结构发生改变和肾小球滤过屏障的损伤,最终导致大量蛋白尿。IMN 的临床特征主要是低白蛋白血症、高脂血症及大量蛋白尿。本研究结果显示,与对照组比较,IMN 组 BUN、CREA、UA 水平升高,ALB、TP 水平降低。据报道,约 1/3 的 IMN 患者会发展成终末期肾病,给患者及家属带来沉重负担^[10]。因此,探讨与 IMN 患者肾功能进展相关的危险因素对于预测 IMN 患者的疾病活动度尤为重要。

Tim-3 是一种最初在活化的 Th1 细胞上被鉴定为负调节先天性和适应性炎症反应的跨膜分子,进一步的研究发现其在自然杀伤细胞、巨噬细胞和树突状细胞等不同免疫细胞上均广泛表达,并与高迁移率族蛋白 1、半乳糖凝集素-9 和 CEACAM1 等多种配体结

合发挥作用^[11]。在肾脏疾病中, Tim-3 是患者急性肾损伤期间肾脏免疫细胞的关键调节因子, Tim-3 表达激活 Toll 样受体 4/核转录因子(NF)-κB 信号,并加剧肾脏对急性缺血/再灌注损伤的炎症反应^[12]。 Tim-3 也可通过激活 NF-κB 信号传导促进肾巨噬细胞的炎症表型,从而导致糖尿病肾病进展中的足细胞损伤^[13]。本研究发现 IMN 组血清 Tim-3 水平高于对照组,提示 Tim-3 很可能也是通过某种信号通路促进 IMN 的发生发展。在一些肿瘤模型中,阻断 Tim-3 和其他检查点抑制剂可以增强抗肿瘤相关免疫反应,达到抑制肿瘤生长的作用^[14]。提示 Tim-3 很可能对 IMN 疾病治疗及预后也存在潜在作用,进一步研究 Tim-3 与 IMN 的关系具有重要意义。

研究表明,eGFR、24 h UmTp 和抗 PLA2R 抗体是评价 IMN 患者疾病活动度的良好指标,约 70%的 IMN 患者存在抗 PLA2R 抗体,且该抗体具有高度特异性,其水平不受性别和年龄差异的影响^[15]。24 h

UmTp 是评价 IMN 患者预后的良好指标,对于检测疾病疗效具有重要意义。本研究发现,不同肾功能水平的 IMN 患者血清 Tim-3、24 h UmTp 水平差异明显,而抗 PLA2R 抗体水平差异不大,这可能是由于 IMN 患者个体间抗 PLA2R 抗体水平差异较大,且并非所有的 IMN 患者都存在该抗体,有一小部分 IMN 患者抗体水平呈阴性。进一步研究发现,IMN 患者 24 h UmTp 及抗 PLA2R 抗体与 Tim-3 及其配体 CEACAM1 无明显关系,多因素 Logistic 回归分析也显示其不是影响肾功能下降的危险因素,与 CHEN 等^[16]研究结果不一致,CHEN 等^[16]研究表明,血清 Tim-3 水平与膜性肾病患者抗 PLA2R 抗体相关,可能原因是本研究仅纳入 IMN 患者,未考虑一部分继发性膜性肾病患者,纳入的 IMN 患者人群具有一定的个体差异性,患者的肾功能损伤程度不同,与肾功能相关的指标对肾功能损伤的敏感性也可能存在差异。本研究相关性分析发现,IMN 患者血清 Tim-3 水平与 ALB、TP、eGFR 呈负相关,与 CREA 呈正相关。与 CHEN 等^[16]研究结果一致,膜性肾病患者 Tim-3 水平与 eGFR 相关,提示 Tim-3 可作为检测 IMN 患者肾功能的潜在生物学标志物。单因素 Logistic 回归分析结果显示, Tim-3 是 IMN 患者肾功能下降的影响因素,通过调整混杂因素后进一步行多因素 Logistic 回归分析,结果显示, Tim-3 水平升高是 IMN 患者肾功能下降的独立危险因素,这表明血清 Tim-3 水平与 IMN 患者肾功能进展存在一定的关联性,可作为评价 IMN 患者肾功能进展的潜在血清学指标。

CEACAM1 是癌胚抗原家族成员之一,其在细胞膜上表达,并与受体、整合素和细胞外基质蛋白相互作用以调节血管生成和免疫反应。研究发现,CEACAM1 和 Tim-3 之间的顺式和反式作用决定了 Tim-3 的耐受诱导功能,通过顺式结合 CEACAM1 能够促进 Tim-3 的成熟并增强表达^[17]。目前,国内外研究学者对 Tim-3 及其配体 CEACAM1 进行了广泛的研究和探讨。在国内,许多研究人员认为 Tim-3 及其配体 CEACAM1 是肿瘤免疫逃逸的关键因素,并提出了与 Tim-3 相关的新型癌症治疗策略^[18-19]。在国外,研究人员发现 Tim-3 及其配体 CEACAM1 对于肝炎病毒感染和自身免疫性疾病等领域也具有一定的临床意义^[20-22]。这些研究表明 Tim-3 和 CEACAM1 在免疫调节和疾病治疗中发挥着重要的作用。本研究发现 IMN 组血清 CEACAM1 水平高于对照组,CEACAM1 很可能与 Tim-3 一同参与了 IMN 的发生发展。YU 等^[23]研究发现, Tim-3/

CEACAM1 通路参与 CD8⁺ T 细胞衰竭,并可能激活 NF-κB/NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3/胱天蛋白酶-1 通路,增加促炎细胞因子分泌。在本研究中,不同肾功能水平的 IMN 患者血清 CEACAM1 水平并无明显差异,且血清 CEACAM1 与临床指标间的相关性也并不明显,因此,血清 CEACAM1 水平可能不是有效检测 IMN 肾功能进展的标志物。关于 Tim-3/CEACAM1 在 IMN 疾病中的具体作用机制还有待进一步的探讨。

综上所述,IMN 患者血清 Tim-3、CEACAM1 水平升高, Tim-3/CEACAM1 很可能在 IMN 的发生发展中发挥重要作用。由于 IMN 病情复杂,且本研究属于单中心回顾性研究,纳入的 IMN 病例数较少,研究结果可能存在部分偏倚,后续需纳入更多的病例样本进一步研究。探讨 Tim-3 及其配体 CEACAM1 在 IMN 患者中的表达情况,有助于进一步研究其在疾病中的具体作用机制,为 IMN 的深入研究提供更多的依据。

参考文献

[1] SALANT D J. Unmet challenges in membranous nephropathy[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens, 2019, 28 (1):70-76.

[2] WOLF Y, ANDERSON A C, KUCHROO V K. TIM3 comes of age as an inhibitory receptor[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(3):173-185.

[3] KIM W M, HUANG Y H, GANDHI A, et al. CEACAM1 structure and function in immunity and its therapeutic implications[J]. Semin Immunol, 2019, 42:101296.

[4] DE SOUSA LINHARES A, KELLNER F, JUTZ S, et al. TIM-3 and CEACAM1 do not interact in cis and in trans[J]. Eur J Immunol, 2020, 50(8):1126-1141.

[5] PIANCONE F, SARESELLA M, MARVENTANO I, et al. A deficit of ceacam-1-expressing T lymphocytes supports inflammation in primary progressive multiple sclerosis[J]. J Immunol, 2019, 203(1):76-83.

[6] ZHAO D, LI C, YANG X, et al. Elevated soluble Tim-3 correlates with disease activity of systemic lupus erythematosus[J]. Autoimmunity, 2021, 54(2):97-103.

[7] MATSUMOTO H, FUJITA Y, ASANO T, et al. Association between inflammatory cytokines and immune-checkpoint molecule in rheumatoid arthritis[J]. PLoS One, 2021, 16(11):e0260254.

[8] SU B T, MAO X R, YIN B T, et al. TIM-3 regulates the NETs-mediated dendritic cell activation in myeloperoxidase-ANCA-associated vasculitis[J]. Clin Exp Rheumatol, 2021, 129(2):13-20.

- [9] 全国 EGFR 课题协作组. MDRD 方程在我国慢性肾脏病患者中的改良和评估[J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22(10):589-595.
 - [10] ROZENBERG I, KOTLIROFF A, ZAHAVI T, et al. Outcome of idiopathic membranous nephropathy: a retrospective study[J]. Isr Med Assoc J, 2018, 20(3):186-189.
 - [11] LU C, CHEN H H, WANG C, et al. An emerging role of TIM3 expression on T cells in chronic kidney inflammation[J]. Front Immunol, 2021, 12:798683.
 - [12] GUO Y, ZHANG J, LAI X, et al. Tim-3 exacerbates kidney ischaemia/reperfusion injury through the TLR-4/NF-kappaB signalling pathway and an NLR-C4 inflammatory activation[J]. Clin Exp Immunol, 2018, 193(1):113-129.
 - [13] YANG H M, XIE T T, LI D R, et al. Tim-3 aggravates podocyte injury in diabetic nephropathy by promoting macrophage activation via the NF-kappaB/TNF-alpha pathway[J]. Mol Metab, 2019, 23:24-36.
 - [14] DAS M, ZHU C, KUCHROO V K. Tim-3 and its role in regulating anti-tumor immunity[J]. Immunological reviews, 2017, 276(1):97-111.
 - [15] DU Y, LI J H, HE F, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis[J]. PLoS One, 2014, 9(8):e104936.
 - [16] CHEN M, WANG L, WANG Y G, et al. Soluble Tim3 detection by time-resolved fluorescence immunoassay and its application in membranous nephropathy[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(6):e23248.
 - [17] HUANG Y H, ZHU C, KONDO Y, et al. CEACAM1 regulates TIM-3-mediated tolerance and exhaustion[J]. Nature, 2015, 517(7534):386-390.
 - [18] TU L, GUAN R G, YANG H T, et al. Assessment of the expression of the immune checkpoint molecules PD-1, CTLA4, TIM-3 and LAG-3 across different cancers in relation to treatment response, tumor-infiltrating immune cells and survival[J]. Int J Cancer, 2020, 147(2):423-439.
 - [19] ZHAO L, CHENG S, FAN L, et al. TIM-3: an update on immunotherapy[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 99:107933.
 - [20] MATSUMOTO H, FUJITA Y, ONIZAWA M, et al. Increased CEACAM1 expression on peripheral blood neutrophils in patients with rheumatoid arthritis[J]. Front Immunol, 2022, 13:978435.
 - [21] YAMAGUCHI S, YOKOYAMA S, UENO M, et al. CEACAM1 is associated with recurrence after hepatectomy for colorectal liver metastasis[J]. J Surg Res, 2017, 220:353-362.
 - [22] FADRIQUELA A, KIM C S, LEE K J, et al. Characteristics of immune checkpoint regulators and potential role of soluble TIM-3 and LAG-3 in male patients with alcohol-associated liver disease[J]. Alcohol, 2022, 98:9-17.
 - [23] YU S J, REN X T, MENG F Q, et al. TIM3/CEACAM1 pathway involves in myeloid-derived suppressor cells induced CD8⁺ T cells exhaustion and bone marrow inflammatory microenvironment in myelodysplastic syndrome[J]. Immunology, 2022, 168(2):273-289.
- (收稿日期:2023-03-25 修回日期:2023-09-28)
-
- (上接第 2857 页)
- [11] 王繁静, 张瑛. 血小板减少联合 PCT 评估脓毒血症患者预后的价值[J]. 医学信息, 2021, 34(8):106-108.
 - [12] FU G, DENG M, NEAL M D, et al. Platelet-monocyte aggregates: understanding mechanisms and functions in sepsis[J]. Shock, 2021, 55(2):156-166.
 - [13] PÉREZ S B, RODRÍGUEZ-FANJUL J, GARCÍA I J, et al. Procalcitonin is a better biomarker than C-reactive protein in newborns undergoing cardiac surgery: the prokineca study[J]. Biomark Insights, 2016, 11:123-129.
 - [14] PIGOZZI L, ARON J P, BALL J, et al. Understanding platelet dysfunction in sepsis[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4):583-586.
 - [15] CLAUSHUIS T A, VAN VUGHT L A, SCICLUNA B P, et al. Thrombocytopenia is associated with a dysregulated host response in critically ill sepsis patients[J]. Blood, 2016, 127(24):3062-3072.
 - [16] SU M L, CHEN C F, LI S Y, et al. Gasdermin D-dependent platelet pyroptosis exacerbates NET formation and inflammation in severe sepsis[J]. Nat Cardiovasc Res, 2022, 1(8):732-747.
 - [17] ARORA J, MENDELSON A A, FOX-ROBICHAUD A. Sepsis: network pathophysiology and implications for Early Diagnosis[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2023, 324(5):R613-R624.
 - [18] ZHANG C, SHANG X Y, YUAN Y, et al. Platelet-related parameters as potential biomarkers for the prognosis of sepsis[J]. Exp Ther Med, 2023, 25(3):133.
- (收稿日期:2023-03-10 修回日期:2023-10-12)