

· 论 著 ·

CTGF、HGF 在肾病患者血清中的表达及临床意义研究

褚伟强¹, 巫津晶¹, 钱文娟²

(江苏省张家港市第一人民医院:1. 检验科;2. 肾内科, 江苏张家港 215600)

摘要:目的 探讨结缔组织生长因子(CTGF)、肝细胞生长因子(HGF)在肾病患者血清中的表达水平及其与肾纤维化的关系。方法 分别通过酶联免疫吸附试验(ELISA)、全自动生化分析仪测定 87 例慢性肾病、40 例同期健康体检人员(对照组)血清 CTGF、HGF、尿素(BUN)、肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cys-C)水平,采用 Pearson 相关性分析慢性肾病患者血清 CTGF 等指标与肾小球硬化、肾小管间质纤维化积分的相关性。结果 慢性肾病Ⅲ级、Ⅳ级血清 BUN、Cr、Cys-C 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);慢性肾病Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级血清 CTGF、HGF 水平均高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);Ⅱ~Ⅳ级患者 Cys-C、血清 CTGF 水平随着等级增高而上升,组间差异有统计学意义($P<0.05$);Pearson 相关性分析显示血清 CTGF、HGF、BUN、Cr、Cys-C 均与肾小球硬化积分、肾小管间质纤维化积分呈正相关($P<0.05$)。结论 血清 CTGF、HGF 可能参与慢性肾病发生、发展的过程,联合检测血清 CTGF、HGF 的水平可对肾纤维化的诊断、疗效观察、预后判断提供更大的临床价值。

关键词:慢性肾病; 结缔组织生长因子; 肝细胞生长因子; 肾纤维化

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.24.013

文献标识码:A

文章编号:1673-4130(2017)24-3393-03

Study on the expression levels of connective tissue growth factor and hepatocyte growth factor in serum of patients with nephropathy and renal fibrosis and the clinical significance

CHU Weiqiang¹, WU Jinjing¹, QIAN Wenjuan²

(1. Department of Laboratory Medicine; 2. Department of Nephrology, the First People's Hospital of Zhangjiagang, Zhangjiagang, Jiangsu 215600, China)

Abstract: Objective To investigate the expression levels of connective tissue growth factor(CTGF) and hepatocyte growth factor(HGF) in the serum of patients with nephropathy and the relationship with renal fibrosis. **Methods** Levels of serum CTGF, HGF, blood urea nitrogen(BUN), creatinine(Cr) and Cystatin C(SCys C) in 87 patients with chronic nephropathy and 40 healthy persons(control group) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA) and the automatic biochemical analyzer. The correlation of indexes like serum CTGF with glomerular sclerosis and renal tubule interstitial fibrosis score in patients with chronic nephropathy was analyzed by Pearson correlation analysis. **Results** The levels of serum BUN, Cr and Cys-C in patients with grade Ⅲ and grade Ⅳ chronic nephropathy were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). The levels of serum CTGF and HGF in patients with grade Ⅱ, grade Ⅲ and grade Ⅳ chronic nephropathy were significantly higher than those in the control group($P<0.05$). For patients with grade Ⅲ~Ⅳ chronic nephropathy, the levels of Cys-C and serum CTGF increased with the increase of grade($P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum CTGF, HGF, BUN, Cr and Cys-C were significantly positively correlated with glomerular sclerosis score and renal tubule interstitial fibrosis score($P<0.05$). **Conclusion** Serum CTGF and HGF may be involved in the occurrence and renal fibrosis of chronic nephropathy.

Key words: chronic nephropathy; connective tissue growth factor; hepatocyte growth factor; renal fibrosis

慢性肾病主要由原发性肾小球肾炎发展而成,其进展或转归与肾纤维化密切相关^[1]。肾纤维化表现为肾小球硬化与肾小管间质纤维化,被认为是慢性肾病进展至终末期肾病的典型病理特点^[2]。结缔组织生长因子(CTGF)、肝细胞生长因子(HGF)为临床常见调控因子,参与组织纤维化、血管再生等相关病理生理过程。近年来关于 HGF 抗肾纤维化的临床研究较少。本研究主要通过观察慢性肾病患者血清中 CTGF 和 HGF 的水平变化及其与肾纤维化的关系,为慢性肾病的发生、发展提供评估依据。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择本院 2014 年 6 月至 2016 年 5 月收治的慢性肾病患者为研究对象,入选标准:(1)原发疾病均为肾小球肾炎;(2)均经肾脏穿刺活检确诊;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)相关资料完整。排除标准:(1)狼疮性肾炎等继发性病变;(2)严重感染;(3)合并其他严重心脑血管疾病;(4)妊娠期或哺乳期妇女;

(5)相关资料不全等患者。最终入选 87 例,男 40 例,女 37 例;年龄 19~72 岁,平均 (38.68 ± 5.14) 岁;世界卫生组织(WHO)病理分级:I 级 24 例,Ⅱ级 18 例,Ⅲ级 22 例,Ⅳ级 23 例。选择同期健康体检人员 40 例为对照组,其中男 17 例,女 23 例;年龄 20~70 岁,平均 (37.89 ± 6.03) 岁。两组性别、年龄等一般资料比较差异无统计学意义($P>0.05$)。本次研究经医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 仪器和试剂 GTR16-2 型高速低温离心机(北京时代北利离心机有限公司);AU5821 型全自动生化分析仪(贝克曼库尔特商贸(中国)有限公司);CTGF 酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(上海仁捷生物科技有限公司);HGF ELISA 试剂盒(上海润裕生物科技有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 检测方法 慢性肾病患者入院时、对照组健康体检时均空腹抽取其外周静脉血 4 mL,4 000 r/min 离心 5 min,分离

血清保存于零下 80℃ 冰箱中,待测。通过酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清 CTGF、HGF 水平,严格按照试剂盒说明书操作;通过全自动生化分析仪 AU5821 测定所有对象的血清尿素(BUN)、肌酐(Cr)、胱抑素 C(Cys-C)等肾功能指标。

1.3.2 评分方法 慢性肾病患者均行经肾穿刺活检,术后对肾纤维化(肾小球硬化、肾小管间质纤维化)进行评分:(1)肾小球硬化。0 分表示不存在硬化情况;1 分表示硬化程度<0%~<25%;2 分表示硬化程度 25%~<50%;3 分表示硬化程度 50%~<75%;4 分表示硬化程度 75%及以上。(2)肾小管间质纤维化。0 分表示不存在纤维化情况;1 分表示纤维化程度<0%~<25%;2 分表示纤维化程度 25%~<50%;3 分表示纤维化程度 50%~<75%;4 分表示纤维化程度 75%及以上。

表 1 各组血清 BUN、Cr、Cys-C 水平比较(±s)

组别	n	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	Cys-C(mg/L)
对照组	40	4.54±2.10	55.69±13.47	0.78±0.25
I 级	24	5.11±3.20	60.02±12.89	1.03±0.68 ^a
Ⅱ级	18	6.18±3.67 ^a	62.14±13.25	1.68±0.73 ^{ab}
Ⅲ级	22	8.34±4.10 ^{ab}	98.67±24.63 ^{abc}	2.74±1.03 ^{abc}
Ⅳ级	23	11.95±7.36 ^{abcd}	125.98±36.21 ^{abcd}	4.52±1.23 ^{abcd}

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 I 级比较,^b*P*<0.05;与Ⅱ级比较,^c*P*<0.05;与Ⅲ级比较,^d*P*<0.05。

2.2 血清 CTGF、HGF 水平 与对照组比较,Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级血清 CTGF、HGF 水平较高,差异有统计学意义(*P*<0.05);Ⅱ~Ⅳ级患者血清 CTGF 水平随着等级增高而上升,各级之间差异有统计学意义(*P*<0.05);Ⅱ级、Ⅲ级血清 HGF 水平明显高于 I 级,比较差异有统计学意义(*P*<0.05),Ⅱ~Ⅳ级血清 HGF 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。见表 2。

表 2 各组血清 CTGF、HGF 水平比较(±s)

组别	n	CTGF(ng/L)	HGF(pg/ml)
对照组	40	155.78±28.34	358.96±124.13
I 级	24	165.60±28.96	370.15±150.76
Ⅱ级	18	172.43±30.59 ^a	478.26±155.48 ^{ab}
Ⅲ级	22	271.52±41.23 ^{abc}	495.01±185.36 ^{ab}
Ⅳ级	23	329.48±53.67 ^{abcd}	425.31±115.03 ^a

注:与对照组比较,^a*P*<0.05;与 I 级比较,^b*P*<0.05;与Ⅱ级比较,^c*P*<0.05;与Ⅲ级比较,^d*P*<0.05。

2.3 血清 CTGF、HGF 等指标与肾小球硬化积分的相关性 Pearson 相关性分析显示血清 CTGF、HGF、BUN、Cr、Cys-C 均与肾小球硬化积分呈正相关(*P*<0.05)。见表 3。

表 3 血清 CTGF、HGF 等指标与肾小球硬化积分的相关性分析结果

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
血清 CTGF	0.812	<0.05
血清 HGF	0.806	<0.05
BUN	0.410	<0.05
Cr	0.492	<0.05
Cys-C	0.758	<0.05

2.4 血清 CTGF、HGF 等指标与肾小管间质纤维化积分的相关性 Pearson 相关性分析显示血清 CTGF、HGF、BUN、Cr、Cys-C 均与肾小管间质纤维化积分呈正相关(*P*<0.05)。见

1.4 统计学处理 应用 SPSS20.0 统计软件处理数据,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组数据单因素方差分析,组间指标两两比较行 LSD-*t* 检验;Pearson 分析血清 CTGF、HGF 等指标与肾小球硬化积分、肾小管间质纤维化积分的相关性。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 血清 BUN、Cr、Cys-C 水平 各组血清 BUN、Cr、Cys-C 水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05);与对照组比较,Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级患者血清 BUN 水平较高,差异有统计学意义(*P*<0.05),Ⅲ级、Ⅳ级 Cr 水平明显较高,差异有统计学意义(*P*<0.05);I 级、Ⅱ级、Ⅲ级、Ⅳ级 Cys-C 水平较高,差异有统计学意义(*P*<0.05);且各指标随着等级增高而上升,各级之间差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 1。

表 4。

表 4 血清 CTGF、HGF 等指标与肾小管间质纤维化积分的相关性分析结果

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
血清 CTGF	0.754	<0.05
血清 HGF	0.723	<0.05
BUN	0.402	<0.05
Cr	0.473	<0.05
Cys-C	0.684	<0.05

3 讨论

目前临床诊断慢性肾病方法较多,包括肾穿刺活检、肾功能、生长因子检测等^[3-4],其中肾穿刺活检被称为“金标准”,但其侵入性强,患者难以接受,临床应用受限。肾功能指标主要包括 BUN、Cr、Cys-C 等,其敏感度、特异度各异,病情判断价值有限。因此临床上需要一组检查创伤小,简单快速,特异度高的指标为慢性肾病的诊断、疗效观察、预后判断提供帮助。

CTGF、HGF 是反应组织纤维化、血管再生等生理病理进程的重要调控因子,其中 CTGF 为 CCN 基因家族成员之一,在人类多个组织器官中分布较广,多种细胞均有 CTGF 表达,其中以肾脏组织中 CTGF 含量最多,其作为转化生长因子 β(TGF-β)的下游因子在 TGF-β 的诱导下参与肾小管上皮细胞细胞外基质的合成,是肾间质纤维化的主要原因之一^[5-6]。研究表明,肾移植排斥反应等肾脏病变中 CTGF 表达水平高比较常见,且 CTGF 还是 HGF 等相关因子的调控靶点^[7-8]。易斌等^[9]研究表明 CTGF 基因启动子之低甲基化可能参与糖尿病肾病发生、发展过程。HGF 属于抗损害因子之一,可于肾脏中与自身受体结合,发挥促小管再生、血管形成等多种生物学活性^[10-11]。HGF 最早由日本学者 Nakamura 在肝切除大鼠中分离出,因其可促肝细胞生长,为此称之为 HGF^[12]。有研究表明 HGF 可能是通过抑制 TGF-β、促细胞外基质降解、促细胞修复再生等多种机制发挥抗肾纤维化作用^[13-14]。

本研究结果显示 I 级慢性肾病患者与健康对照人员血清 CTGF 比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 这是因为 I 级肾损害较轻, CTGF 水平上升不明显, 但随着肾脏损伤的加重, 分级的增加, 血清 CTGF 水平呈现进行性上升趋势, 反映了肾纤维化的严重程度。同时本研究结果显示肾脏轻度损伤时, 血清 HGF 水平上升不明显, 随着肾脏损伤加重其水平逐渐上升, 表明 HGF 在慢性肾病的发展过程中起保护作用, 随疾病的发展, CTGF 水平的升高而分泌增加来维持细胞外基质的生成及降解平衡。而 IV 级慢性肾病患者血清 HGF 水平开始下降, 这可能与终末期肾病患者肾功能衰竭, 血清 HGF 经肾排泄过多有关。可见慢性肾病的发生发展就是 CTGF 与 HGF 相互作用、相互拮抗的过程, 当 CTGF、HGF 间的平衡关系被破坏, 则可能导致肾脏纤维化, 本研究结果还提示肾间质纤维化除了与 CTGF 上升有关外, 还与 HGF 表达下降密切相关。Chen 等^[15]研究发现外源性 HGF 补充可能对肾损伤模型纤维化产生逆转也证明了这一点。但目前关于 CTGF 在慢性肾病肾纤维化的变化及其与 HGF 的关系相关研究尚少, 有待日后通过大样本、多中心数据进一步分析。本研究结果还显示血清 BUN、Cr、Cys-C 水平虽与肾小球硬化积分、肾小管间质纤维化积分正相关, 但相对于 CTGF 及 HGF 在相关性上还有一定差距。

综上所述, 慢性肾病患者血清 CTGF 呈现逐渐上升趋势, 而 HGF 水平在早中期肾病中高表达, 而终末期肾功能衰竭后 HGF 水平反而下降; 另外血清 CTGF、HGF 相对血清 BUN、Cr、Cys-C 与肾纤维化有更好的相关性, 因此联合检测血清 CTGF、HGF 的水平可对肾纤维化的诊断、疗效观察、预后判断提供更大的临床价值。

参考文献

- [1] 张亚莉, 冯婕, 姜莎莎, 等. 单核细胞趋化蛋白-1 和转化生长因子 $\beta 1$ 及结缔组织生长因子在 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织中的表达[J]. 中国全科医学, 2013, 16(21): 2473-2476.
- [2] 施颖, 沈卫强. 联合检测 CTGF 和 PAI-1 对原发性 IgA 肾病病情评估价值研究[J]. 浙江医学, 2016, 38(11): 854-856.
- [3] 蒋新华, 马萍, 王丽, 等. 实验室常用指标在肾病中的应用分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(24): 3357-3359.
- [4] 刘红燕, 王瑞, 施菁玲, 等. 糖尿病肾病患者血清结缔组织生长因子和肿瘤坏死因子表达及其临床意义[J]. 医学临

- 床研究, 2014, 3(1): 53-54.
- [5] 张丽英, 梦雅平. 核转录因子- κB 及结缔组织生长因子在 IgA 肾病中的表达及意义[J]. 实用医学杂志, 2012, 28(15): 2543-2545.
- [6] 郝成罗, 廖常彬. IgA 肾病患者外周血单核细胞含量及肾组织中 NF- κB 、CTGF、OPN 表达量的检测及临床意义[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(11): 1079-1081.
- [7] Tuncdemir M, Ozturk M. The effects of angiotensin-II receptor blockers on p-odocyte damage and glomerular apoptosis in a rat model of experimental strepto-zotocin-induced diabetic nephropathy[J]. Acta Histochem, 2011, 113(8): 826-832.
- [8] Ono T. Roles of coagulation pathway and factor Xa in chronic kidney disease (CKD) [J]. Yakugaku Zasshi, 2012, 132(4): 449-453.
- [9] 易斌, 蔡旭, 张浩, 等. 基因组 DNA 和结缔组织生长因子基因启动子甲基化状态与 2 型糖尿病肾病的关系[J]. 中华肾脏病杂志, 2012, 28(3): 189-193.
- [10] 包慧兰, 叶赏和, 楼时先, 等. 早期糖尿病肾病血清 HGF、Cys C 和 TGF- $\beta 1$ 水平及平肾汤干预的影响[J]. 中国中药杂志, 2014, 39(6): 1128-1131.
- [11] 朱虹, 刘铁奇. 不同 2 型糖尿病肾病患者血清肝细胞生长因子水平的观察[J]. 中华全科医师杂志, 2015, 14(10): 765-767.
- [12] Nakamura T, Nishizawa T, Hagiya M, et al. Molecular cloning and expression of human hepatocyte growth factor [J]. Nature, 1989, 342(6248): 440-443.
- [13] 陈雨思, 李均. 肝细胞生长因子抗肾纤维化的机制[J]. 海南医学, 2016, 27(20): 3364-3366.
- [14] 向杨, 龙家乐, 邢健生, 等. 近交系五指山小型猪骨髓间充质干细胞体外分泌肝细胞生长因子延缓慢性肾脏病纤维化进展[J]. 中南大学学报(医学版), 2016, 41(12): 1260-1269.
- [15] Chen X, Chen Z, Wang H, et al. Plasmid p UDK-HGF encoding human hepatocyte growth factor gene attenuates gentamicin-induced kidney injury in rats[J]. Exp Toxicol Pathol, 2013, 65(5): 541-547.

(收稿日期: 2017-07-05 修回日期: 2017-08-30)

(上接第 3392 页)

- 市农村妇女 HPV 感染状况与危险因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2013, 29(9): 662-666.
- [9] 李静, 屠铮, 赵超, 等. 北京市社区妇女人乳头瘤病毒感染率及其对 HPV 和疫苗认知情况的调查分析[J]. 中国肿瘤, 2008, 17(3): 168-172.
- [10] Husaiyin S, Niyazi M, Wang Lh, et al. HPV infection among uygur women in a rural area of Hetian Prefecture, Xinjiang uygur autonomous region, China[J]. Biomed Environ Sci, 2013, 26(11): 934-936.
- [11] 马均益, 郁晓燕, 高沛. 3167 例妇科患者 HPV 感染基因分型检测分析[J]. 疾病预防控制中心通报, 2014, 29(5): 37-38.

- [12] 崔鲂, 孟江萍, 向瑜. 流式荧光杂交技术和导流杂交基因芯片技术在 HPV 分型检测中的应用评价[J]. 临床检验杂志, 2014, 32(5): 395-397.
- [13] 董长林, 陈国军, 陆建红. 采用流式荧光杂交技术调查嘉兴地区女性 HPV 感染及分型[J]. 中华医院感染学杂志, 2012, 22(16): 3468-3470.
- [14] 张晓琴, 李胜泽. HPV 疫苗预防宫颈癌的研究进展[J]. 中华全科医学, 2015, 13(9): 1511-1513.
- [15] 王卡娜, 郝明蓉. HPV 治疗性疫苗研究现状[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(2): 89-91.

(收稿日期: 2017-05-12 修回日期: 2017-07-25)