

中期因子及 CTGF 与糖尿病肾病患者纤维化相关因子关系探讨

张席军, 安文军

(延安市人民医院肾脏内科, 陕西延安 716000)

[摘要] **目的** 探讨中期因子及 CTGF 与糖尿病肾病患者纤维化相关因子关系. **方法** 选择糖尿病患者 104 例, 根据是否合并糖尿病肾病分为单纯糖尿病组 (A 组)、糖尿病肾病组 (B 组)、糖尿病肾病合并肾衰竭组 (C 组), 分别有 41 例、35 例、28 例, 分别对各组 MK、CTGF、PI NP、P III NP 进行检测. **结果** B 组患者 MK、CTGF 水平较 A 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$), C 组患者较 A、B 组 MK、CTGF 均出现显著性升高 ($P < 0.05$). B 组患者 PI NP、P III NP 较 A 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$), C 组患者 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 较 A 组及 B 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$). MK 与 PI NP、P III NP 显著正相关 ($P < 0.05$), 与 PI NP/P III NP 未见显著相关性 ($P > 0.05$), CTGF 与 PI NP、P III NP、PI NP/P III NP 显著正相关 ($P < 0.05$). **结论** MK、CTGF 水平升高与糖尿病肾病患者纤维化相关因子密切相关, 对其水平检测有助于明确糖尿病肾病纤维化的进展.

[关键词] 中期因子; 结缔组织生长因子; 糖尿病肾病

[中图分类号] R587.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 04-0061-03

Relationship of Midkine and CTGF to Diabetic Nephropathy Associated Fibrosis Factors

ZHANG Xi-jun, AN Wen-jun

(Dept. of Nephrology, People's Hospital of Yan'an City, Yan'an Shaanxi 716000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship of midkine and CTGF to diabetic nephropathy associated fibrosis factors. **Methods** 104 diabetic patients were divided into DM group (A, 41 cases), diabetic nephropathy group (B, 35 cases), diabetic nephropathy with renal failure group (C, 28 cases) according to whether they were complicated with diabetes, respectively. MK, CTGF, PI NP and P III NP were detected. **Results** The levels of MK, CTGF, PI NP and P III NP of patients in group B were significantly higher than those in group A ($P < 0.05$). The levels of MK, CTGF, PI NP and P III NP of patients in group C were significantly increased compared with those in groups A and B ($P < 0.05$). MK was significantly positively correlated with PI NP and P III NP ($P < 0.05$), while had no significant correlation with PI NP/P III NP ($P > 0.05$). CTGF was significantly positively correlated with PI NP, P III NP and PI NP/P III NP ($P < 0.05$). **Conclusion** MK and CTGF were closely associated with fibrosis-related factors in patients with diabetic nephropathy, and their levels detection will help to monitor fibrosis progression of diabetic nephropathy.

[Key words] MK; CTGF; Diabetic nephropathy

随着生活方式的改变与饮食结构的变化, 2 型糖尿病的发生率逐年上升. 由于患者对糖尿病认知的不足及糖尿病控制不佳, 2 型糖尿病所致心血管病变、脑血管病变等大血管并发症及糖尿病肾病等微血管并发症具有较高的发生率^[1]. 结缔组织生

长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 是参与纤维化的重要细胞因子, 可促进成纤维细胞增殖、胶原分泌^[2], 并有抑制金属蛋白酶的作用^[3]. 中期因子 (midkine, MK) 属于分泌型肝素结合生长因子的低分子量蛋白质, MK 正常状态下大

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81102247)

[作者简介] 张席军 (1979~), 男, 陕西延安市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事原发性及继发性肾脏疾病的临床诊疗及血液透析工作.

量表达于妊娠中期且被限制在一定的组织中表达。但是在炎症和组织细胞修复的过程中, MK 的表达明显增强^[4]。但目前对 CTGF、MK 与纤维化指标 I/III 型胶原在糖尿病肾病纤维化发展过程中的作用及关系尚不明确, 我们对该类患者进行了相关研究, 旨在明确相关因子之间关系, 现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2012 年 1 月至 2014 年 1 月延安市人民医院肾内科接诊的 104 例糖尿病患者, 其中男性 62 例, 女性 42 例, 年龄 55 ~ 76 岁, 平均年龄 (65.8 ± 11.5) 岁, 病程 (26.4 ± 11.7) 月, 所有患者诊断均依据 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标准^[5], 并根据患者病情进展分为单纯糖尿病组 (A 组)、糖尿病肾病组 (B 组)、糖尿病肾病合并肾衰竭组 (C 组), 分别有 41 例、35 例、28 例。糖尿病肾病及糖尿病肾病合并肾衰竭均符合 2007 年 KDOQI 指南标准。所有研究对象均排除合并严重心肺疾病、恶性肿瘤及相关高危因素。

1.2 检测方法与观察指标

1.2.1 MK、CTGF 检测 所有研究对象均于入选次日晨抽取静脉血 5 mL, 室温静置 30 min 后离心, 取血清留存待检。检验由延安市人民医院检验科完成, 采用 ELISA 法测定 MK、CTGF。

1.2.2 I、III 型胶原检测 采用化学发光免疫分析法检测 I、III 型胶原 (PI NP、P III NP), 并计算 I/III 型胶原比例, 检测由延安市人民医院检验科完成, 操作严格按照说明进行, 并保证在试剂有效期内使用且保证质控符合国家标准。

1.3 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较行方差分析后进行 LSD 检验, 相关性分析采用 Person 相关性检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 MK、CTGF 水平比较

对各组 MK、CTGF 水平进行分析, B 组患者 MK、CTGF 水平较 A 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$), C 组患者较 A、B 组 MK、CTGF 均出现显著性升高 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 各组 I、III 型胶原水平比较

对各组 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 进行分析,

B 组患者 PI NP、P III NP 较 A 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$), C 组患者 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 较 A 组及 B 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$), 见表 2。

2.3 MK、CTGF 与 I、III 型胶原相关性分析

分析 MK、CTGF 与 I、III 型胶原相关性, MK 与 PI NP、P III NP 显著正相关 ($P < 0.05$), 与 PI NP/P III NP 未见显著相关性 ($P > 0.05$), CTGF 与 PI NP、P III NP、PI NP/P III NP 显著正相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 1 各组 MK、CTGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of levels of MK and CTGF among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MK ($\mu\text{g/L}$)	CTGF ($\mu\text{g/L}$)
A 组	41	1.23 ± 0.36	154.27 ± 20.14
B 组	35	1.59 ± 0.57*	183.25 ± 29.05*
C 组	28	2.19 ± 0.68**	232.08 ± 31.85**

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, ** $P < 0.05$ 。

表 2 各组 I、III 型胶原水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of levels of PI NP and III NP among groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PI NP ($\mu\text{g/L}$)	P III N ($\mu\text{g/L}$)	PI NP/P III NP
A 组	41	18.57 ± 3.43	4.16 ± 0.93	4.36 ± 1.37
B 组	35	24.63 ± 4.62*	5.87 ± 1.02*	4.96 ± 1.21
C 组	28	40.29 ± 5.47**	6.49 ± 1.35**	6.27 ± 1.59**

与 A 组比较, * $P < 0.05$; 与 B 组比较, ** $P < 0.05$ 。

表 3 MK、CTGF 与 I、III 型胶原相关性分析

Tab. 3 Correlation analysis of MK and CTGF with PI NP and P III NP

项目	PI NP	P III NP	PI NP/P III NP
MK			
r	0.452	0.386	0.079
P	< 0.05	< 0.05	> 0.05
CTGF			
r	0.421	0.396	0.407
P	< 0.05	< 0.05	< 0.05

3 讨论

由于国内糖尿病等代谢性疾病发病率升高及人群对糖尿病并发症的认知率较低, 糖尿病肾病已成为 2 型糖尿病的重要并发症之一, 糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 发病率约为 20% ~ 40%, 已经成为终末期肾病 (ESRD) 的重要原因

之一^[6]。DN 早期出现肾小球肥大及基底膜增厚,并伴随着系膜区细胞外基质 (ECM) 重构,随病情进展,疾病后期出现肾小球及肾间质纤维化。整个过程中肾小球硬化是最重要的病理改变之一^[7]。结缔组织生长因子 (CTGF) 可促进成纤维细胞增殖、胶原分泌,在心力衰竭等疾病发病过程中,CTGF 表达异常升高。中期因子 (MK) 是近年来发现的肝素样结合因子,随着对 MK 认识的深入,目前发现 MK 可起到促进神经细胞突起生长及神经干细胞分化等作用,并有研究表明 MK 是急性炎症反应及组织重构的因子之一^[8]。但目前对不同阶段 DN 患者 MK/CTGF 与 DN 纤维化指标之间的关系尚未完全明确。

炎症细胞浸润系膜区及肾间质可导致肾脏组织结构发生改变,进而激活成纤维细胞呈现持续活化增殖状态,这是 ECM 合成的关键因素。该阶段正常的肾脏细胞,如系膜细胞等可向肌成纤维细胞转换。由本研究可以看出,随肾脏受损程度加重, MK、CTGF 水平显著升高,PI NP、PⅢ NP 及 PI NP/PⅢ NP 亦出现显著性升高。肾脏细胞外基质 (ECM) 中胶原蛋白成分由 I、II、III V、VI 型胶原等构成,但比例不均一,其中 I、III 型胶原占总量 90% 以上,是导致肾纤维化进展的重要因素^[9]。DN 肾脏纤维化的发生以各种原因诱发的肾固有细胞损伤为始动因素,其坏死、变性可激活巨噬细胞,其释放生长因子等可激活细胞外基质,促进肌成纤维细胞的形成,胶原分泌增加且 ECM 降解减少,构成纤维化发生的重要因素。CTGF 是具有丝裂原性和趋化性的因子之一,可诱导成纤维细胞增殖及刺激 ECM 的分泌^[10]。MK 对肾纤维化的作用表现在 MK 具有抗凋亡能力,该过程可通过下调 caspase-3 活性,阻断成纤维细胞凋亡的过程^[11];另一方面, MK 是促进微血管的形成的重要因素,其水平升高可加速重构过程^[12]。分析 MK、CTGF 与 I、III 型胶原相关性, MK 与 PI NP、PⅢ NP 显著正相关,与 PI NP/PⅢ NP 未见显著相关性,CTGF 与 PI NP、PⅢ NP、PI NP/PⅢ NP 显著正相关。由此可以看出, MK、CTGF 所致细胞外基质平衡紊乱所导致的肾纤维化过程与 I、III 型胶原存在密切关系,该过程可能以 MK、CTGF 水平失调为启动因子,引起下游细胞外基质合成及分解失调,进而通过对巨噬细胞募集及炎症因子释放,加速成纤维细胞活化,最终导致肾纤维化的发生。

综上所述, MK、CTGF 水平升高与糖尿病肾病患者纤维化相关因子密切相关,对其水平检测有助于明确糖尿病肾病纤维化的进展,在反映 DN 患者肾脏病变的变化及治疗后转归等方面具有重

要意义。

[参考文献]

- [1] 张景奇,吕涛. 西安市细柳社区老年糖尿病患者颈动脉粥样硬化高危因素分析[J]. 国外医学(医学地理分册),2013,34(3):168-171.
- [2] XU M Y, HU J J, SHEN J, et al. Stat3 signaling activation crosslinking of TGF-beta1 in hepatic stellate cell exacerbates liver injury and fibrosis [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1842(11):2237-2245.
- [3] WEINER P, NOVITZKY T, WEINER D, et al. Chronic obstructive pulmonary disorder (COPD) patients with the syndrome of combined pulmonary fibrosis and emphysema, compared to patients with emphysema alone [J]. *Harefuah*, 2013, 152(5):294-307.
- [4] DIAMOND-STANIC M K, ROMERO-ALESHIRE M J, HOYER P B, et al. Midkine, a heparin-binding protein, is increased in the diabetic mouse kidney postmenopause [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 300 (1):139-146.
- [5] NEUMILLER J J, TO S. National diabetes month 2012. updated treatment guidelines or type 2 diabete [J]. *Diabetes Self Manag*, 2012, 29(6):10-15.
- [6] SCHULZE M B. Type 2 diabete: Do patients with normal weight die earlier- Higher mortality is not restricted to overweight patients [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2012, 137(42):2140.
- [7] ROONEY B, O'DONOVAN H, GAFFNEY A, et al. CTGF/CCN2 activates canonical Wnt signalling in mesangial cells through LRP6: implications for the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *FEBS Lett*, 2011, 585 (3):531-538.
- [8] SATO W, SATO Y. Midkine in nephrogenesis, hypertension and kidney diseases [J]. *Br J Pharmacol*, 2014, 171(4):879-887.
- [9] BISMUTH E, BOUCHE C, CALIMAN C, et al. Management of pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: guidelines of the French-Speaking Diabetes Society (Societe francophone du diabete [SFD]) [J]. *Diabetes Metab*, 2012, 38(3):205-216.
- [10] FALKE L L, DENDOOVEN A, LEEUWIS J W, et al. Hemizygous deletion of CTGF/CCN2 does not suffice to prevent fibrosis of the severely injured kidney [J]. *Matrix Biol*, 2012, 31(7-8):421-431.
- [11] 杜逸枚,王振林,吉金山. 某大豆发酵制品对2型糖尿病大鼠肾脏功能的影响研究[J]. 国外医学(医学地理分册),2013,34(1):50-53.
- [12] KATO K, KOSUGIT, SATO W, et al. Growth factor Midkine is involved in the pathogenesis of renal injury induced by protein overload containing endotoxin [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2011, 15(3):346-354.

(2015-02-03 收稿)