

TGF- β 1、CTGF 对判断慢性阻塞性肺疾病合并纤维化的临床意义

贺小玉¹，田应选²

(1) 铜川矿务局中心医院呼吸内科，陕西 铜川 727000；2) 陕西省人民医院呼吸内二科，陕西 西安 710068)

[摘要] **目的** 探讨 TGF- β 1、CTGF 对判断慢性阻塞性肺疾病合并纤维化的临床意义。**方法** 选择 COPD 112 例，根据是否合并 PF 分为 COPD 组 (A 组)、COPD 合并 PF 组 (B 组)，并选择健康人群 50 例为对照组 (C 组)，分别有 78、34、50 例，分别对各组 TGF- β 1、CTGF、PI NP、P III NP 进行检测。**结果** A 组患者 TGF- β 1、CTGF 水平较 C 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$)，B 组患者较 A、C 组 TGF- β 1、CTGF 均出现显著升高 ($P < 0.05$)。A 组患者 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 较 C 组均出现显著升高 ($P < 0.05$)，B 组患者 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 较 A 组及 C 组均出现显著升高 ($P < 0.05$)。TGF- β 1 与 PI NP、PI NP/P III NP 显著正相关 ($P < 0.05$)，CTGF 与 PI NP、P III NP、PI NP/P III NP 正相关 ($P < 0.05$)。**结论** TGF- β 1、CTGF 水平升高与 COPD 患者肺纤维化指标密切相关，对其水平检测有助于明确肺纤维化的进展。

[关键词] TGF- β 1；CTGF；COPD；肺纤维化

[中图分类号] R323.3*5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2015) 03-0120-04

Clinical Significance of TGF- β 1 and CTGF in Judging Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Fibrosis

HE Xiao-yu¹，TIAN Ying-xuan²

(1) Dept. of Respiratory Disease, The Central Hospital of Tongchuan Mining Bureau, Tongchuan Shaanxi 727000; 2) Second Dept. of Respiratory Medicine, People's Hospital of Shaanxi Province, Xi'an Shaanxi 710068, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of TGF- β 1, CTGF in chronic obstructive pulmonary disease with fibrosis. **Methods** 112 cases of COPD patients were enrolled, according to whether combined with PF, they were divided into COPD group (group A), PF and COPD group (group B), and 50 cases of healthy people were selected as control group (group C), there were 78, 34, 50 cases respectively. TGF- β 1, CTGF, PI NP, P III NP were tested. **Results** TGF- β 1, CTGF levels in group A were significant higher than the C group ($P < 0.05$), TGF- β 1, CTGF of group B were significantly higher than A, C group ($P < 0.05$). PI NP, P III NP and PI NP/P III NP of A group were significantly higher than group C ($P < 0.05$), PI NP, P III NP and PI NP/P III NP of group B patients were significantly higher than group A and group C ($P < 0.05$). TGF- β 1 and NP, PI PI NP/P III NP showed significantly positive correlation ($P < 0.05$), CTGF and NP, P III NP, PI PI NP/P III NP showed significantly positive correlation ($P < 0.05$). **Conclusion** TGF- β 1, CTGF levels are closely associated with COPD patients with pulmonary fibrosis, monitoring their levels will help to judge the progress of pulmonary fibrosis.

[Key words] TGF- β 1; CTGF; Chronic obstructive pulmonary disease; Pulmonary fibrosis

[基金项目] 陕西省中医管理局中医药科研基金资助项目 (13-JC027)

[作者简介] 贺小玉 (1973~)，女，陕西眉县人，医学学士，副主任医师，主要从事临床呼吸疾病研究工作。

[通讯作者] 田应选. E-mail: tian-tyx@163.com

随着我国老龄化形势的加剧, 慢性阻塞性肺病 (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) 发病率近年来呈现出逐年增多趋势^[1], 调查发现 40 岁以上人群 COPD 患病率约为 8.2%。由于该疾病的发病过程较为缓慢, 随病情进展会影响到患者的生活质量并导致劳动能力下降。目前认为 COPD 的主要病因因为支气管及肺反复感染及吸烟、大气污染吸入, 该过程中涉及的气道慢性炎症及免疫复合物沉积是导致肺间质纤维化的重要原因^[2]。TGF- β 1、CTGF 是参与纤维化的是重要细胞因子, 可促进成纤维细胞增殖、胶原分泌^[3], 并有抑制金属蛋白酶的作用^[4]。但目前对 TGF- β 1、CTGF 与纤维化指标 I/III 型胶原在 COPD 肺纤维化发展过程中的作用及关系尚不明确, 笔者对 COPD 患者进行了相关研究, 旨在明确两者之间关系, 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 月呼吸科接诊的 112 例慢性心衰患者, 其中男性 68 例, 女性 44 例, 年龄 54~76 岁, 平均年龄 (65.6 \pm 11.2) 岁, 病程 (19.6 \pm 7.4) 月, 所有患者诊断均依据 2007 年中华医学会呼吸分会制定的 COPD 诊断标准^[5], 肺纤维化 (PF) 断依据临床症状及肺 CT 表现明确诊断, 即患者出现肺部网状结节及毛玻璃状改变、蜂窝状改变为 COPD 合并 PF, 所有研究对象均排除合并严重肝、肾疾病、恶性肿瘤及相关高危因素。根据患者病情将患者分为 COPD 组 (A 组) 及 COPD 合并 PF 组 (B 组), 分别有 78 例、34 例, 同时选择同期进行健康体检的人群 50 例作为对照组 (C 组)。

1.2 检测方法与观察指标

1.2.1 TGF- β 1、CTGF 检测 所有研究对象均于入选后次日晨抽取静脉血 5 mL, 室温静止 30 min 后离心, 取血清留存待检。检验由检验科完成, 采用 ELISA 法测定 TGF- β 1、CTGF。以上检验严格遵守操作规程, 并保证在试剂有效期内使用。

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 (PINP、PIIINP), 并计算 I/III 型胶原比例, 检测由我院检验科完成, 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 统计学处理

应用 SPSS 软件进行统计分析, 计量资料均采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 t 检验, 相关性分析采用 Person 相关性检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组 TGF- β 1、CTGF 水平比较

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

表 1 各组 TGF- β 1、CTGF 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of TGF- β 1 and CTGF levels between different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TGF- β 1 ($\mu\text{g/L}$)	CTGF ($\mu\text{g/L}$)
A 组	78	34.26 \pm 5.09	174.92 \pm 20.56
B 组	34	50.83 \pm 7.31* Δ	214.25 \pm 29.31* Δ
C 组	50	21.35 \pm 4.57*	102.08 \pm 37.65*

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

2.2 各组 I、III 型胶原水平比较

对各组 PINP、PIIINP 及 PINP/PIIINP 进行分析, A 组患者 PINP、PIIINP 及 PINP/PIIINP 较 C 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$), C 组患者 PINP、PIIINP 及 PINP/PIIINP 较 A 组及 C 组均出现显著性升高 ($P < 0.05$), 见表 2。

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

Tab. 2 Comparison of PINP and PIIINP levels between different groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PINP ($\mu\text{g/L}$)	PIIINP ($\mu\text{g/L}$)	PINP/PIIINP
A 组	78	25.87 \pm 3.62	5.16 \pm 1.23	5.26 \pm 1.35
B 组	34	41.63 \pm 4.19* Δ	6.83 \pm 1.04* Δ	6.93 \pm 1.51* Δ
C 组	50	14.29 \pm 3.87*	4.25 \pm 0.85*	4.06 \pm 1.09*

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

2.3 TGF- β 1、CTGF 与 I、III 型胶原相关性分析

分析 TGF- β 1、CTGF 与 I、III 型胶原相关性, TGF- β 1 与 PINP、PINP/PIIINP 显著正相关 ($P < 0.05$), 与 PIIINP 未见显著相关性 ($P > 0.05$), CTGF 与 PINP、PIIINP、PINP/PIIINP 显著正相关 ($P < 0.05$), 见表 3。

表 3 TGF- β 1、CTGF 与 I、III 型胶原相关性分析
Tab. 3 The correlation between TGF- β 1, CTGF levels and PI NP, PIII NP levels

项 目	PI NP	P III NP	PI NP/P III NP
TGF- β 1			
<i>r</i>	0.492	0.086	0.379
<i>P</i>	<0.05	>0.05	<0.05
CTGF			
<i>r</i>	0.417	0.394	0.384
<i>P</i>	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

由于国内老龄化形势的加剧及大气污染的加重, 烟尘等有害颗粒暴露导致的 COPD 已成为中老年人人群中主要的呼吸系统疾病之一。发病过程中炎症细胞浸润肺实质及肺血管, 导致肺组织结构发生改变, 包括小气道管壁增厚明显并发细支气管、毛细支气管的纤维化, 进而导致气道狭窄及气流受限^[9]。如果 COPD 的发病过程中继发肺纤维化, 则可导致患者肺功能的持续下降及免疫紊乱^[10]。肺脏细胞外基质 (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, 是导致肺纤维化进展的重要因素。结缔组织生长因子 (CTGF) 可促进成纤维细胞增殖、胶原分泌^[11], 在心力衰竭等疾病发病过程中, CTGF 表达异常升高, 而 TGF- β 1 参与诱导成纤维细胞 CTGF 表达增高^[12]。但目前对不同阶段 COPD 患者 TGF- β 1/CTGF 与肺纤维化指标之间的关系尚未完全明确。

由本研究可以看出, 随着 COPD 向 PF 发展, 患者 TGF- β 1、CTGF 显著升高, 血 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 亦出现显著性升高。肺纤维化的发生以各种原因诱发的肺上皮细胞损伤为始动因素, 上皮细胞坏死、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], 其表达上调也是 TGF- β 1 激活的重要通路。TGF- β 1 的作用机制在于参与调节细胞外基质合成, 如促进 MMP-3、MMP-9 表达升高并抑制 TIMP 表达, 促进 ECM 合成^[13], 并通过抑制 TIMP 减少 ECM 降解, 并使血管内皮对低密度脂蛋白结合能力增强, 进而导致在血管内膜下沉积, 促进冠状动脉狭窄的发生^[12]。分析

TGF- β 1、CTGF 与 I、III 型胶原相关性, TGF- β 1 与 PI NP、PI NP/P III NP 显著正相关, CTGF 与 PI NP、P III NP、PI NP/P III NP 显著正相关。由此可以看出, TGF- β 1、CTGF 所致细胞外基质平衡紊乱所导致的肺纤维化过程与 I、III 型胶原存在密切关系, 该过程可能以 TGF- β 1、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, 最终导致的效应包括小气道管壁明显增厚、细支气管纤维化, 并出现肺泡壁破坏, 最终导致弹性回缩力进一步下降。

综上所述, TGF- β 1、CTGF 水平升高与 COPD 患者肺纤维化指标密切相关, 对其水平检测有助于明确肺纤维化的进展, 在反映 COPD 患者肺部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] 魏晋林, 李盛, 王宇红, 等. 兰州市 2008~2012 年居民就医住院患者疾病谱分析[J]. 国外医学(医学地理分册), 2013, 34(4): 238-241.
- [2] NOWRIN K, SOHAL S S, PETERSON G, et al. Epithelial-mesenchymal transition as a fundamental underlying pathogenic process in COPD airways: fibrosis, remodeling and cancer [J]. Expert Rev Respir Med, 2014, 8 (5): 547-559.
- [3] XU M Y, HU J J, SHEN J, et al. Stat3 signaling activation crosslinking of TGF- β 1 in hepatic stellate cell exacerbates liver injury and fibrosis [J]. Biochim Biophys Acta, 2014, 1842(11): 2237-2245.
- [4] 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): 294-298, 308, 307.
- [5] 王冬杰, 霍建民. 慢性阻塞性肺疾病肺功能一秒率的不同诊断标准与患者生活质量相关性[J]. 国际呼吸杂志, 2013, 33(9): 671-675.
- [6] DRANSFIELD M T, WILHELM A M, FLANAGAN B, et al. Acquired cystic fibrosis transmembrane conductance regulator dysfunction in the lower airways in COPD [J]. Chest, 2013, 144(2): 498-506.
- [7] WILLIAMS C M, LUNDBLAD L K. Introduction to the pulmonary research group's symposium: Preclinical research in COPD and pulmonary fibrosis [J]. Pulm Pharmacol Ther, 2012, 25(4): 255-256.
- [8] SAKAI N, CHUN J, DUFFIELD J S, et al. LPA1-induced

(下转第 133 页)

3 讨论

咳嗽变异性哮喘发病机制与三大因素有关: (1) 支气管在收缩时引起机械变形, 变形牵引刺激咳嗽受体^[1]; (2) 乙酰胆碱浓度过高导致易发生哮喘, 支气管扩张剂、茶碱类、糖皮质激素、抗变态反应及肥大细胞膜稳定剂有疗效^[2]; (3) 气道过敏性炎症或高反应时炎性细胞介质刺激咳嗽受体引发咳嗽^[3]。布地奈德吸入剂是吸入型糖皮质激素, 能减少气道粘膜的炎症及降低气道高反应性^[4]。氯雷他定对外周组胺 H 受体有较强的选择性拮抗作用。另外氯雷他定具有一定的抑制细胞间粘附分子的作用, 因此有助于改善气道炎症^[5]。本研究旨在通过评价和分析现有布地奈德联合氯雷他定治疗咳嗽变异性哮喘的随机对照试验, 评价两者联合治疗咳嗽变异性哮喘的临床疗效。经本次试验研究, 布地奈德吸入剂联合氯雷他定治疗咳嗽变异性哮喘疗效肯定, 是治疗咳嗽变异性哮喘的一种有效方法。

[参考文献]

[1] BISGAARD H, NIELSEN K G. Bronchoprotection with a

leukotriene receptor antagonist in asthmatic preschool children [J]. American journal of respiratory and critical care medicine, 2000, 162 (1): 187 - 190.

[2] LIU LINYING, JARJOUR NIZAR N, BUSSE WILLIAM W, et al. Enhanced generation of helper Type 1 and 2 chemokine-sin allergen-induced asthma [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, 169 (10): 1118 - 1124.

[3] TODOKORO M, MOCHIZUKI H, TOKUYAMA K, et al. Childhood cough variant asthma and its relationship to classic asthma [J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003, 90(6): 652 - 659.

[4] CONFALONIERI M, MAINARDI E, DELLA PORTA R, et al. Inhaled corticosteroids reduce neutrophilic bronchial inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease [J]. Thorax, 1998, 53(7): 583 - 585.

[5] 宋虹. 氯雷他定加布地奈德对小儿咳嗽变异性哮喘的疗效研究 [J]. 中国现代药物应用, 2008, 2(11): 33 - 34.

(2015-02-03 收稿)

(上接第 122 页码)

cytoskeleton reorganization drives fibrosis through CTGF - dependent fibroblast proliferation [J]. FASEB J, 2013, 27 (5): 1830 - 1846.

[9] ZHU B, MA A Q, YANG L, et al. Atorvastatin attenuates bleomycin - induced pulmonary fibrosis via suppressing iNOS expression and the CTGF (CCN2)/ERK signaling pathway [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (12): 24476 - 24491.

[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] XIAO Z, ZHANG J, PENG X, et al. The Notch gamma - secretase inhibitor ameliorates kidney fibrosis via inhibition of TGF - beta/Smad2/3 signaling pathway activation [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2014, 55(7): 65 - 71.

[12] OKADA Y, SHIRAI K, REINACH P S, et al. TRPA1 is required for TGF - beta signaling and its loss blocks inflammatory fibrosis in mouse corneal stroma [J]. Lab Invest. 2014, 94(9): 1030 - 1041.

(2015-01-02 收稿)