

· 短篇论著 ·

缬沙坦对慢性肾功能衰竭患者血、尿转化生长因子 $\beta 1$ 水平的影响

荆萌萌 胡屏 陈霞 孙蔚倩 张冉 孙静 吴佳君 徐旭东

【摘要】目的 研究缬沙坦对慢性肾功能衰竭患者血、尿转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 水平的影响。**方法** 180例慢性肾功能衰竭患者,随机分为早期干预组 60 例、晚期干预组 60 例和对照组 60 例;早期干预组疗程前 12 周给予缬沙坦 80 mg/d,疗程后 12 周加至 160 mg/d;晚期干预组治疗前 12 周不给药,后 12 周给予缬沙坦 80 mg/d;分别在治疗前、12 周、24 周时观察各组患者血压、肾功能及血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平的变化。**结果** (1)缬沙坦治疗组(早期干预组)血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平较治疗前显著下降($P < 0.01$),肾功能有显著改善($P < 0.01$);(2)早期干预组,血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平较晚期干预组明显下降($P < 0.05$),肾功能明显改善($P < 0.05$),该作用具有缬沙坦剂量和时间依赖性。**结论** 缬沙坦可降低慢性肾功能衰竭患者血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平,且呈时间和剂量依赖性,可能与抑制慢性肾功能衰竭患者 TGF- $\beta 1$ 合成和分泌有关。

【关键词】 肾功能衰竭,慢性; 转化生长因子 $\beta 1$; 缬沙坦

慢性肾功能衰竭(chronic renal failure, CRF)是由于多种原因引起的肾脏疾病的共同转归,肾小球硬化、肾间质纤维化和肾小管萎缩是 CRF 的主要病理基础。近年的研究表明,肾间质纤维化与 CRF 的进展关系更密切^[1-2]。转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$) 在导致肾间质纤维化的各种致纤维化细胞因子中最为重要^[3]。本研究在常规保守治疗的基础上加用缬沙坦治疗 CRF 患者,观察其对血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平的影响,探讨缬沙坦延缓肾功能恶化的机制。

一、资料与方法

1. 一般资料:2007 年 3 月至 2010 年 12 月在我院住院和门诊治疗 CRF 患者,均符合 CRF 诊断和分期标准^[4]。选取血肌酐(Ser)133~350 $\mu\text{mol/L}$ 非透析慢性肾衰竭患者 180 例,入组前纠正可引起肾功能损害加重的可逆性因素,如感染性疾病、严重心功能衰竭、水电解质紊乱等。入组患者中男 99 例,女 81 例;年龄为 19~72(43.5 \pm 12.7)岁;病程 2~12 年;原发病为:慢性肾小球肾炎 85 例,高血压性肾损害 36 例,糖尿病肾病 46 例,狼疮性肾炎 7 例,多囊肾 6 例。180 例患者随机分为早期干预组、晚期干预组和对照组,每组各 60 例。3 组间基线特征无显著性差异,具有可比性。三组资料见表 1。

2. 研究方法:本研究分为前 12 周和后 12 周两个疗程。所有患者在入组前 1 个月内均未使用血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II (Ang II) 受体拮抗剂类降压药,均进行严格的低盐、优质低蛋白、低嘌呤饮食和常规的 CRF 治疗;对照组和晚期干预组前 12 周不使用血管紧张素转化酶抑制剂和 Ang II 受体拮抗剂类降压药;早期干预组使用缬沙坦 80 mg/d。治疗 12 周后观察 3 组肾功能及血、尿 TGF- $\beta 1$ 的变化。后 12 周疗程,早期干预组使用缬沙坦 160 mg/d;晚期干预组给予缬沙坦 80 mg/d;对照组维持原治疗方案不变。24 周后 3 组患者再次采血复查相关指标。

3. 观察指标及检测方法:留取患者治疗前 24 h 尿液 4 ml,

清晨空腹采集静脉血 4 ml,用离心机 2000 r/min (离心半径 6 cm) 离心 5 min,取血清和尿液上清液放置与 -70 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。血、尿 TGF- $\beta 1$ 采用双抗体夹心酶联免疫法测定。Ser、尿素氮(BUN)由全自动生化分析仪检测,根据公式计算内生肌酐清除率(Ccr) = [(140 - 年龄) \times 体重(kg) \times 88.4] / 72 \times Ser (μmol) (女性 $\times 0.85$)。

4. 统计学方法:全部数据采用 SPSS 11.0 统计软件进行处理,计量资料用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,3 组间的比较用方差分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

二、结果

1. 肾功能变化的比较:见表 1。早期干预组在治疗 12 周后 BUN、Ser 明显下降, Ccr 升高($P < 0.05$);晚期治疗组在治疗前 12 周后 BUN、Ser 及 Ccr 无明显变化,在后 12 周治疗后,肾功能有显著改善($P < 0.01$),未出现不良反应;对照组在前 12 周和后 12 周治疗后,肾功能差异均无显著性($P > 0.05$)。提示缬沙坦能够改善 CRF 患者的肾功能,并与缬沙坦剂量有相关性。

2. 血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平变化的比较:见表 2。早期干预组在治疗 12 周后血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平显著下降;晚期干预组在治疗前 12 周后血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平无明显变化,在 24 周治疗后,血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平显著下降($P < 0.01$),未出现不良反应;对照组在前 12 周和 24 周治疗后,血、尿 TGF- $\beta 1$ 水平差异均无显著性($P > 0.05$)。

3. 不良反应:早期干预组在 24 周疗程中,有 3 例患者血压下降至(56~68)/(92~113) mm Hg,并伴有头晕,继续维持缬沙坦 80 mg/d 治疗;晚期治疗组未出现不良反应。

三、讨论

TGF- β 是一种调节细胞生长和分化的多肽,共有 25 个成员,在哺乳动物中存在 TGF- $\beta 1 \sim 3$ 。研究发现产生 TGF- $\beta 1$ 的主要细胞为肾间质的成纤维细胞和肌成纤维细胞^[5]。病理状态下的肾脏产生和分泌 TGF- $\beta 1$ 可明显增多。目前认为 TGF- $\beta 1$ 是诱发纤维细胞产生胶原、纤维连接蛋白和糖蛋白的最强因子,且参与肾间质纤维化的各个细节^[6]。TGF- $\beta 1$ 可通过至少 3 个环节引起细胞外基质(ECM)的大量堆积:(1)刺激肾小球细胞 ECM 成分的合成;(2)抑制多种 ECM 蛋白降解酶的活力以抑制 ECM 的降解;(3)增加 ECM 受体表达以促进细胞的黏附^[6]。一方面肌成纤维细胞合成和分泌大量的 TGF- $\beta 1$,另一方面 TGF- $\beta 1$ 可使

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.13.072

基金项目:上海市闵行区卫生局课题(2007MW04)

作者单位:221002 江苏省,徐州医学院临床医学系(荆萌萌、徐旭东);上海市闵行区中心医院肾内科(胡屏、陈霞、孙蔚倩、张冉、孙静、吴佳君、徐旭东)

通讯作者:徐旭东,Email:chinahhd@sina.com

表1 各组患者基线水平和治疗前后血压与生化指标的比较

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	24 h 尿蛋白定 量(g, $\bar{x} \pm s$)	收缩压 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)		
								治疗前	12周	24周
早治疗组	60	32/28	57.9 ± 8.7	6.9 ± 0.5	6.11 ± 2.35	2.02 ± 0.83	2.81 ± 0.35	153.1 ± 21.2	131.7 ± 18.3 ^{ac}	120.5 ± 19.6 ^{abc}
晚治疗组	60	34/26	56.4 ± 6.3	6.6 ± 0.3	6.07 ± 1.96	2.06 ± 0.56	3.04 ± 0.39	156.9 ± 13.7	151.4 ± 15.2	133.3 ± 14.5 ^{abc}
对照组	60	33/27	58.2 ± 8.5	6.5 ± 0.33	5.95 ± 2.41	2.03 ± 0.77	2.97 ± 0.41	151.6 ± 20.1	148.7 ± 17.2	152.4 ± 19.3
F 值		1.78	2.36	2.54	2.98	3.11	3.06	2.55	16.10	13.47
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	舒张压 (mm Hg, $\bar{x} \pm s$)			BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)		
		治疗前	12周	24周	治疗前	12周	24周
早治疗组	60	81.8 ± 14.2	75.4 ± 12.9 ^{ac}	68.5 ± 11.8 ^{abc}	15.65 ± 2.27	10.36 ± 2.19 ^{ac}	8.81 ± 2.31 ^{abc}
晚治疗组	60	83.0 ± 13.9	84.6 ± 14.2 ^b	71.0 ± 12.4 ^{abc}	14.69 ± 3.05	15.11 ± 2.51	10.53 ± 2.72 ^{abc}
对照组	60	82.6 ± 12.7	84.2 ± 14.8	81.5 ± 13.3	14.82 ± 3.26	13.95 ± 2.92	14.91 ± 2.77
F 值		1.14	7.74	7.32	2.01	6.18	8.63
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

组别	例数	Scr (μmol/L, $\bar{x} \pm s$)			Cer (ml/min, $\bar{x} \pm s$)		
		治疗前	12周	24周	治疗前	12周	24周
早治疗组	60	267.13 ± 41.81	181.42 ± 25.31 ^{ac}	162.18 ± 19.35 ^{abc}	30.47 ± 22.68	37.50 ± 12.73 ^{ac}	41.10 ± 12.71 ^{abc}
晚治疗组	60	258.29 ± 38.33	255.38 ± 35.83	178.35 ± 21.53 ^{abc}	32.65 ± 11.25	32.20 ± 19.46	38.91 ± 13.85 ^{abc}
对照组	60	255.20 ± 34.58	252.33 ± 31.37	237.42 ± 35.46	31.96 ± 13.11	30.25 ± 13.34	31.30 ± 14.73
F 值		1.28	6.52	9.63	1.47	6.67	6.78
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05;与12周比较,^bP<0.05;与对照组比较,^cP<0.05

表2 三组治疗前后血、尿 TGF-β1 水平变化的比较(μg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿 TGF-β1			血 TGF-β1		
		治疗前	12周	24周	治疗前	12周	24周
早治疗组	60	3.89 ± 0.69	1.93 ± 0.57 ^{ac}	1.16 ± 0.28 ^{ac}	45.21 ± 12.23	28.29 ± 9.11 ^{ac}	21.03 ± 7.22 ^{ac}
晚治疗组	60	3.79 ± 0.78	3.68 ± 0.79	1.66 ± 0.31 ^{abc}	43.76 ± 11.09	39.55 ± 9.48	24.48 ± 8.53 ^{abc}
对照组	60	3.81 ± 0.75	3.77 ± 0.8.4	3.85 ± 0.91	44.18 ± 13.33	39.39 ± 9.36	40.03 ± 11.46
F 值		2.06	10.14	6.33	2.27	5.54	8.71
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:与同组治疗前比较,^aP<0.05;与12周比较,^bP<0.05;与对照组比较,^cP<0.05

成纤维细胞向肌成纤维细胞转化;另一方面,研究^[7-8]发现还与肌成纤维细胞收缩引起胶原纤维重排有关,从而导致肾脏瘢痕形成。

在一些刺激因子(如蛋白尿、高血压、高血糖)作用下肾脏内 TGF-β1 的水平表达可显著增加。许辉等^[9]通过动物实验发现肾脏局部的肾素-血管紧张素(RAS)系统激活刺激了 TGF-β1 的产生,Ang II 是致纤维化的因子,因此 Ang II-TGF-β1-ECM 轴在肾间质纤维化中起着重要作用。长期肾小球内高压可激活肾脏内皮细胞的 RAS 系统和 TGF-β1,激活的 RAS 使 Ang II 产生增多,后者又进一步刺激 TGF-β1 产生,最后导致肾间质纤维化,说明在肾间质纤维化形成过程中 Ang II-TGF-β1-ECM 轴同样起着重要作用。

缬沙坦为 Ang II 受体拮抗剂,能有效降低系统血压,降低肾小球内高压、高灌注、高滤过,改善肾脏功能,抑制亢进状态细胞

的代谢,减低细胞氧耗量,本研究表明在常规治疗的基础上加用缬沙坦后,血压有明显下降,并与缬沙坦剂量有相关性,同时肾脏功能有进一步改善,说明缬沙坦能降低系统内血压,改善肾脏的功能。也有研究表明,缬沙坦能够抑制 TGF-β1 mRNA 表达,显著减少了 TGF-β1 在肾脏间质中的沉积,减轻肾间质纤维化^[10]。本研究表明在常规治疗的基础上加用缬沙坦后,CRF 患者血、尿 TGF-β1 水平显著下降,肾功能明显改善。提示缬沙坦对肾脏 TGF-β1 合成和分泌有抑制作用,并与缬沙坦剂量有相关性,这可能是缬沙坦延缓 CRF 进展的机制之一。

参 考 文 献

[1] Healy E, Hugh RB. Role of tubule epithelial cells in pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis induced by glomerular disease. Curr Opin Nephrol Hypertens, 1998, 7:525-530.
 [2] 陈晓农,俞海瑾,王伟铭,等. 肾小管间质病变与慢性肾脏疾病进展关系研究. 上海医学, 2001, 24:75-77.

- [3] Border WA, Noble NA. Transforming growth factor β in tissue fibrosis. *N Engl J Med*, 1994, 331: 1286-1292.
- [4] 中华内科杂志编委会肾脏病专业组. 原发性肾小球疾病分型与治疗及诊断标准专题座谈会纪要. *中华内科杂志*, 1993, 32: 132.
- [5] Yamamoto T, Noble N, Miller DE. Sustained expression of TGF- β . *Kidney Int*, 1999, 45: 916-927.
- [6] Wang SN, Denichilo M, Brubaker C, et al. Connective tissue growth factor in tubulointerstitial injury of diabetic nephropathy. *Kidney Int*, 2001, 60: 96-105.
- [7] Masur SK, Dewal HS, Dinh TT, et al. Myofibroblasts differentiate from fibroblasts when plated at low density. *Proc Natl Sci*, 2000, 93: 4219-4223.
- [8] Kelyack KJ, Hewitson TD, Pedagogos E, et al. Renal myofibroblasts contract collagen I matrix lattices in vitro. *Am J Nephrol*, 1999, 19: 694-701.
- [9] 许辉, 孙明, 陶立坚, 等. 转化生长因子- β 1 在自发性高血压大鼠肾脏的表达及与肾间质纤维化的关系. *高血压杂志*, 2004, 12: 50-54.
- [10] 文晖, 林善琰. 血管紧张素受体拮抗剂缬沙坦对糖尿病大鼠肾脏的保护作用. *中华内科杂志*, 1999, 38: 157.

(收稿日期: 2013-04-28)

(本文编辑: 张志巍)

荆萌萌, 胡屏, 陈霞, 等. 缬沙坦对慢性肾功能衰竭患者血、尿转化生长因子 β 1 水平的影响[J/CD]. *中华临床医师杂志: 电子版*, 2013, 7(13): 6097-6099.

