

慢性肾小球肾炎患者治疗前后血清 CRP 和 VEGF 浓度变化及临床意义

刘中华 陈建英 田政湘 李丽珍

(湖南省马王堆疗养院 湖南 长沙 410086)

摘要 目的:研究慢性肾小球肾炎(CNG)中血清 C 反应蛋白(CRP)和血管内皮生长因子(VEGF)的浓度变化及其临床意义。方法:采用 ELISA 法测定 35 例正常对照组与 41 例慢性肾小球肾炎患者治疗前后血清 IL-6 和 VEGF 的浓度,同时放射免疫分析法测定血清 TNF- α 浓度,免疫比浊法测定血清 CRP 与尿 Alb 浓度。结果:①治疗前后 CNG 患者血清中 IL-6、TNF- α 和 CRP 较正常对照组均显著升高 ($P<0.05$ 或 $P<0.01$),但治疗后 IL-6、TNF- α 和 CRP 水平显著低于治疗前 ($P<0.01$),且血清 CRP 与 IL-6 和 TNF- α 呈正相关($P<0.01$)。②治疗后,CNG 患者血清 VEGF 水平与尿 Alb 含量较治疗前明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),仍显著高于正常对照组($P<0.05$ 或 $P<0.01$),且血清 VEGF 与尿 Alb 水平呈正相关($P<0.01$)。结论:CRP、IL-6 和 TNF- α 参与了 CNG 患者慢性炎症反应,VEGF 则与蛋白尿的产生密切相关,治疗前后血清 CRP 和 VEGF 检测对于慢性肾小球肾炎的病情了解及临床疗效评估均具有重要的临床价值。

关键词:慢性肾小球肾炎;C 反应蛋白;血管内皮生长因子;尿白蛋白

中图分类号:R692.31 文献标识码:A 文章编号:1673-6271(2011)02-323-03

Clinical significance of detection of serum CRP and VEGF levels before and after treatment in patients with chronic glomerular nephritis

LIU Zhong-hua, CHEN Jian-ying, TIAN Zheng-xiang, LI Li-zhen

(Mawangdui convalescent camp of hunan province, Changsha, 410086)

ABSTRACT Objective: To study the level changes of serum C reactive protein (CRP) and vascular endothelial growth factor (VEGF), and the clinical significance of detection of CRP and VEGF. **Methods:** Serum IL-6 and VEGF were determined by ELISA assay in 41 patients with CNG and 35 normal people. The radio immunoassay was applied to detect serum TNF- α , and immunoturbidimetry to detect serum CRP and urine Alb. **Results:** ① Serum IL-6, TNF- α and CRP in patients with CNG were higher than control group ($P<0.01$), and Serum IL-6, TNF- α and CRP in patients after treatment were significantly lower than before treatment ($P<0.01$). There were positive correlation between serum IL-6, TNF- α and CRP levels ($P<0.01$). ② After treatment, the serum CRP and urine Alb significantly decreased ($P<0.01$ or $P<0.05$), but still higher than control group ($P<0.01$). The serum VEGF levels were positively correlated with urine Alb ($P<0.01$). **Conclusion:** IL-6, TNF- α , CRP may be involved in chronic inflammatory process in CNG, and VEGF has close relationship with proteinuria. Detection of serum CRP and VEGF before and after treatment plays important role in understanding the pathogenic condition and observing efficacy of patients with CNG.

Key words: Chronic glomerular nephritis; CRP; VEGF; Alb

Chinese Library Classification: R692.31 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2011)02-323-03

前言

慢性肾小球肾炎(CNG)中大量蛋白质自肾小球漏出,并对肾小管间质造成损伤,促进肾脏疾病进一步发展^[1-3]。因此减少蛋白质漏出对于控制病情和减少并发症具有重要意义。研究表明肾小球炎症疾病中,各种细胞因子相互作用,相互协调,共同参与了免疫和炎症反应。C 反应蛋白(CRP)为重要的炎症敏感指标,其表达受细胞因子 IL-6 和 TNF- α 因子调控^[4,5]。血管内皮生长因子(VEGF)可增加血管通透性,促使蛋白质滤过肾小球基底膜^[6-8]。本研究对慢性肾小球肾炎患者治疗前后血清 IL-6、TNF- α 、CRP 和 VEGF 水平以及尿 Alb 含量进行检测,探讨它们在慢性肾小球肾炎发生发展中的作用,并为 CNG 的治

疗提供新的理论依据。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2008 年 1 月-2009 年 12 月在我院肾内科住院的慢性肾小球肾炎患者,其中男性 25 例,女性 16 例,平均年龄 36.9 岁。所有患者均有持续性蛋白尿、血尿,符合 CNG 诊断标准,并且排除继发性肾小球肾炎及遗传性肾小球肾炎可能。同时选取 35 例健康人作为正常对照组,男性 19 例,女性 16 例,平均年龄 40.1 岁。

1.2 标本收集

分别于入院 24h 内及治疗 1 个月后空腹抽取 CNG 患者肘静脉血 6ml,3500rpm 离心 5min,吸取上清后,4℃ 保存待测。同时收集患者晨尿 10ml,进行 Alb 检测。正常对照组于体检当日空腹抽取静脉血 6ml,采集晨尿 10ml。

作者简介:刘中华(1975-),女,肾病内科主治医师,

联系电话 13637313462

(收稿日期:2010-10-05 接收日期:2010-10-30)

1.3 方法

采用双抗体夹心 ELISA 法检测患者血清 IL-6、VEGF 的浓度,试剂盒均购自深圳晶美生物技术有限公司。采用放射免疫分析法测定血清 TNF- α 浓度,免疫比浊法测定血清 CRP 与尿 Alb 浓度,试剂盒均购自北京普尔伟业生物科技有限公司。所有操作均按说明书进行。

1.4 统计学分析

用 SPSS10.0 软件处理数据,所有数据以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较用 t 检验。 $p < 0.05$ 认为差异具有统计学

意义。

2 结果

2.1 治疗前后患者血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 含量变化

CNG 患者治疗前血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 含量较治疗后和对照组均显著升高 ($p < 0.01$),经治疗患者 IL-6、TNF- α 和 CRP 水平较治疗前明显下降,但仍显著高于对照组,差异具有统计学意义($p < 0.01$) (表 1,图 1)。同时 IL-6、TNF- α 与 CRP 呈正相关($r = 0.463$, $p < 0.01$; $r = 0.395$, $p < 0.01$)。

表 1 CNG 患者血清 TNF- α 、IL-6 和 CRP 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 1 The levels of TNF- α , IL-6 and CRP in CNG patients ($\bar{x} \pm s$)

Group	IL-6 (ng/L)	TNF- α (μ g/L)	CRP (mg/L)
Pre-treated	17.41 $\pm$ 2.73 [▲]	3.76 $\pm$ 0.22 [▲]	1.83 $\pm$ 0.32 [▲]
Post-treated	12.64 $\pm$ 2.46 ^{▲●}	2.42 $\pm$ 0.47 ^{▲●}	1.36 $\pm$ 0.49 ^{▲●}
Control	9.36 $\pm$ 1.23	1.55 $\pm$ 0.28	0.64 $\pm$ 0.14

Note : [▲] $P < 0.01$ compared with control group; [●] $P < 0.01$ compared with pre-treated group

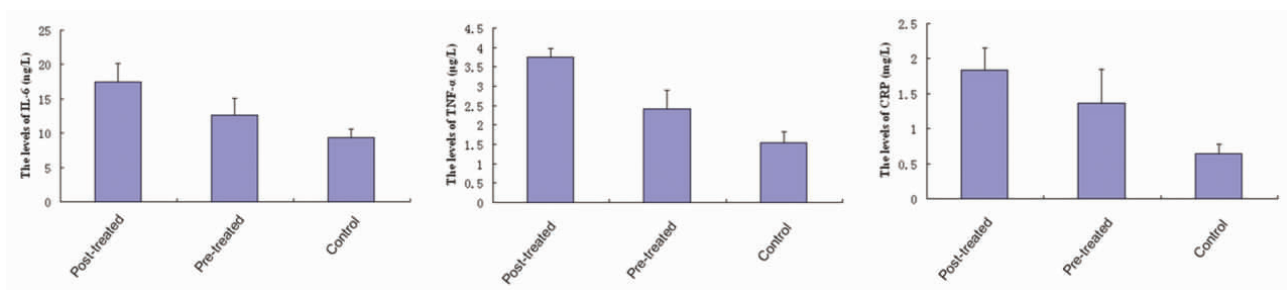


图 1 血清 IL-6、TNF- α 和 CRP 水平比较

Fig.1 The comparison of serum IL-6, TNF- α and CPR

2.2 治疗前后患者血清 VEGF 和尿液 Alb 含量变化

CNG 患者治疗后血清 VEGF 水平明显下降,但仍高于对照组,组间差异均具有统计学意义($p < 0.05$)。CNG 组尿液中 Alb 含量显著高于对照组,CNG 患者经治疗后尿 Alb 含量有明显

下降($p < 0.01$)。分析患者尿 Alb 含量与血清 VEGF 相关性,结果 $r = 0.747$, $p < 0.01$ 。表明尿 Alb 含量与血清 VEGF 呈正相关 (图 2,表 2)。

表 2 CNG 患者血清 VEGF 和尿 Alb 水平($\bar{x} \pm s$)

Table 2 The levels of serum VEGF and urine Alb in CNG patients ($\bar{x} \pm s$)

Group	Number	VEGF (ng/L)	Alb (mg/L)
Pre-treated	41	695.6 $\pm$ 180.0 [▲]	863.5 $\pm$ 231.7 [#]
Post-treated	41	402.3 $\pm$ 137.9 ^{▲●}	78.3 $\pm$ 27.9 ^{▲☆}
Control	35	237.8 $\pm$ 168.3	12.6 $\pm$ 5.24

Note : [▲] $P < 0.05$ compared with control group; [●] $P < 0.05$ compared with pre-treated group; [#] $P < 0.01$ compared with control group;

[☆] $P < 0.01$ compared with pre-treated group.

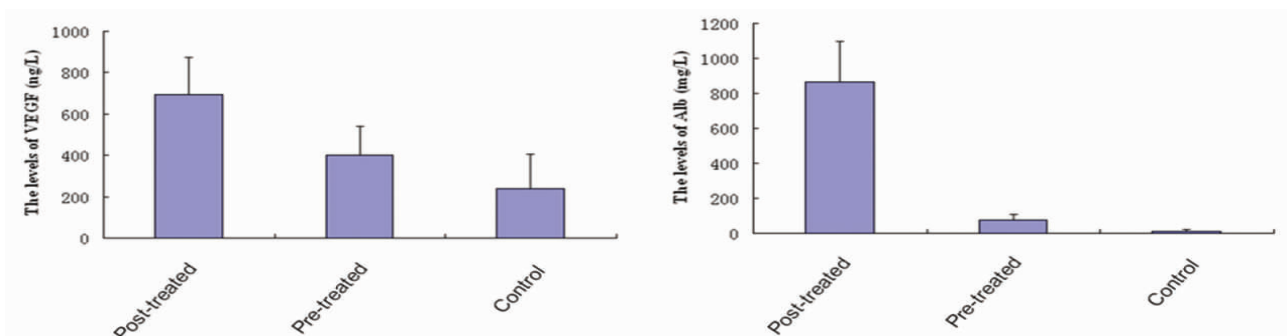


图 2 血清 VEGF 和尿 Alb 水平比较

Fig.2 The comparison of serum VEGF and urine Alb

3 讨论

CRP 为肝脏组织合成的一种重要的急性时相反应蛋白,为炎症反应的敏感指标,其在正常健康人血清中浓度较低,但是当机体发生炎症时,在 IL-6 及 TNF- α 刺激作用下 CRP 合成水平可迅速上升,直至病情得到有效控制后才会下降或是恢复到正常水平^[9,10]。CRP 可特异性识别病原体与坏死细胞,诱导细胞吞噬和补体系统激活,最终清除病原体与坏死细胞。此外炎症细胞所产生 IL-6、TNF- α 因子可趋化更多的炎症细胞,使得局部炎症与免疫反应持续并加重。本研究发现,相对于正常对照组,CNG 患者血清 IL-6、TNF- α 及 CRP 水平均明显升高,经过治疗后,三者含量较治疗前显著下降,组间差异均具有统计学意义($p < 0.01$),且血清 CRP 与 IL-6、TNF- α 正相关。其可能机制为 CNG 患者肾小球中的慢性炎症,使炎症细胞产生 IL-6、TNF- α ,肝脏组织中 CRP 合成增加,经抗炎治疗,患者体内炎症反应减轻,CRP 合成减少,血清中 CRP 含量下降,提示炎症反应为慢性肾小球肾炎的主要发病机制,最终可引起肾小球结构和功能的改变。

蛋白尿不但为慢性肾小球肾炎(CNG)主要临床表现,而且可诱导肾小管的进一步损害,促进肾脏病变的发展,其水平高低与肾功能恶化程度密切相关^[11-13]。肾脏组织中,VEGF 主要集中于肾小球脏层上皮细胞与集合管上皮细胞,此外也可少量表达于肾小球内皮细胞与肾系膜细胞。VEGF 为促内皮细胞增殖和血管生成的特异性诱导因子,并可强烈增加微血管通透性,使得血浆大分子物质特别是蛋白成分的外渗^[14,15]。因此当肾脏组织受损时,VEGF 表达的上调可引起肾小球滤过膜通透性升高,导致经尿排出的蛋白量增加。本研究发现,CNG 患者 VEGF 水平与尿液 Alb 含量均显著高于正常对照组($p < 0.01$ 或 0.05),经过治疗后,患者肾小球滤过功能得到改善,VEGF 与尿 Alb 水平均明显下降,但仍高于正常对照组($p < 0.01$ 或 0.05),同时 VEGF 与 Alb 呈正相关,表明血管通透性增加与蛋白尿形成有着密切联系,VEGF 与 CNG 发生发展密切相关。

综上所述,炎症反应与血清 VEGF 在慢性肾小球肾炎的发病过程中有着重要意义,检测患者血清 CRP、VEGF 对于 CNG 诊治及预后评估均有一定的临床价值,也为疾病的治疗提出了新的方法,值得进一步深入研究。

参考文献(References)

- [1] Rodriguez-Iturbe B, Musser JM. The current state of poststreptococcal glomerular nephritis [J]. Am Soc Nephrol, 2008, 19 (10):1855-1864
- [2] 牛霞,鹿玲. Podocin 蛋白对肾小球足细胞的影响[J]. 现代生物医学进展, 2007,7(6):863-864,848
- [3] Stengel B, Couchoud C. Chronic kidney disease prevalence and treated end-stage renal disease incidence:a complex relationship [J]. J Am Soc Nephrol, 2006, (17) :2094-2096 .
- [4] Tangiguchi Y, Yorika K, Masaki T, et al. Role of transforming growth factor-beta in glomerulonephritis[J]. Int Med Res, 1997, 25(1) :71-80
- [5] Volanakis JE. Human C- reactive protein: expression, structure, and function [J]. Mol Immunol, 2001, 38 (2-3):189-197
- [6] Kretzler M, Schroppel B, Merkle M. Detection of multiple vascular endothelial growth factor splice isoforms in single glomerular podocytes [J]. Kidney Int, 1998, 67(suppl): s159-s161
- [7] Matsumoto K, Kanmatsuse K. Elevated vascular endothelial growth factor levels in the urine of patients with minimal-change nephritic syndrome [J]. Clin Nephrol, 2001, 55(4) :269-274
- [8] 申燕,尹爱萍,冯学亮. 肾小球疾病患者血清血管内皮生长因子的变化及其意义[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2004,25(2):147-150
- [9] Shen Yan, Yin Ai-ping, Feng Xue-liang. Alteration and significance of vascular endothelial growth factor in the serum of patients with glomerular diseases [J]. Journal of Xi an Jiaotong University(Medical Sciences) , 2004, 25(2): 147-150
- [10] Kasajima H, Yamagishi S, Sugai S, et al. Enhanced in situ expression of aldose reductase in peripheral nerve and renal glomeruli in diabetic patients[J]. Virchows Archiv, 2001, 439(1): 46-54
- [11] Shlipak MG, Fried LF, Crump C, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency [J]. Circulation, 2003,107:87-92
- [12] Agarwal A, Nath KA. Effect of proteinuria on renal interstitium: Effect of products of nitrogen metabolism [J]. Am J Nephrol, 1993,13:376 -384
- [13] Zoja C, Donadelli R, Collenoi S, et al. Protein overload stimulates RANTES production by proximal tubular cells depending on NF κ B activation [J]. Kidney Int, 1998, 53:1608-1615
- [14] Gaubitz M, Schorat A, Schotte H, et al. Mycophenolate mofetil for the treatment of systemic lupus erythematosus: an open pilot trial [J]. Lupus, 1999, 8 :731-736
- [15] Corna D, Morigi M, Faccinetti D, et al. Mycophenolate mofetil limits renal damage and prolongs life in murine lupus autoimmune disease [J]. Kidney Int, 1997, 51 :1583-1589
- [16] Masuda Y, Shimizu A, Mori T, et al. Vascular endothelial growth factor enhances glomerular capillary repair and accelerates resolution of experimentally induced glomerulo nephritis [J]. Am J Pathol, 2001, 159(2): 599-608