

腹膜透析患者腹透液中转化生长因子 β_1 、血管内皮生长因子、结缔组织生长因子水平可预测远期腹膜溶质转运功能改变

化宝军 汤嘉敏 杨堪 赵世莉*

广州市花都区人民医院肾病学科,广东广州 510800

摘要 目的:探讨腹膜透析(PD)患者腹透液中转化生长因子 β_1 (TGF- β_1)、血管内皮生长因子(VEGF)和结缔组织生长因子(CTGF)水平对腹膜溶质转运功能的影响。方法:选择广州市花都区人民医院肾病学科2017年1月-2019年9月收治的180例稳定持续非卧床PD患者,测量患者4h透析液校正肌酐浓度与血浆校正肌酐浓度的比值(D/Pcr),根据D/Pcr值将患者分为低转运组(98例)和高转运组(82例),比较透析后1个月和6个月时腹透液中TGF- β_1 、VEGF、CTGF水平。多因素logistic回归分析腹膜溶质转运功能的独立影响因素,Spearman相关性分析TGF- β_1 、VEGF、CTGF与D/Pcr的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析TGF- β_1 、VEGF、CTGF水平对腹膜溶质转运功能的预测价值。结果:PD患者残肾功能、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、TGF- β_1 、VEGF和CTGF是腹膜溶质转运功能的独立影响因素。TGF- β_1 、VEGF、CTGF水平均与D/Pcr呈正相关($r=0.724;0.691;0.713$, P 均 <0.05),对远期腹膜溶质转运功能预测的曲线下面积分别为0.691、0.725、0.681,三者联合预测价值更高,曲线下面积为0.774。结论:患者腹透液中TGF- β_1 、VEGF和CTGF的表达水平与腹膜溶质转运功能的变化密切相关,可作为预测远期腹膜溶质转运功能改变的指标。

关键词 腹膜溶质转运功能;腹腔转化生长因子 β_1 ;血管内皮生长因子;结缔组织生长因子;腹腔透析

中图分类号 R459.5

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220108

Effects of TGF- β_1 , VEGF and CTGF levels on peritoneal solute transport function in peritoneal dialysis patients

HUA Bao-jun, TANG Jia-min, YANG Shen, ZHAO Shi-li*. Department of Nephropathy, Huadu District People's Hospital, Guangdong Guangzhou 510800, China

Corresponding author: ZHAO Shi-li, E-mail: zhshi-1221@163.com

Abstract Objective: To investigate the effects of transforming growth factor- β_1 (TGF- β_1), vascular endothelial growth factor (VEGF) and connective tissue growth factor (CTGF) levels on peritoneal solute transport function in peritoneal dialysis patients. Methods: Totally, 180 patients receiving stable and continuous ambulatory peritoneal dialysis were selected from January 2017 to September 2019 in our hospital, and the ratio of 4-h dialysate-corrected creatinine concentration to plasma-corrected creatinine concentration (dialysate/plasma creatinine, D/Pcr) was measured. According to the D/Pcr value, the patients were divided into low-transport group and high-transport group, and the general laboratory test indexes of the two groups were compared. The expression of TGF- β_1 , VEGF and CTGF in peritoneal dialysis fluid at 1 and 6 months after dialysis was detected. Multivariate logistic regression was used to analyze the independent influencing factors of peritoneal solute transport function and the correlation between TGF- β_1 , VEGF, CTGF and D/Pcr was analyzed by Spearman correlation analysis. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of TGF- β_1 , VEGF, CTGF on peritoneal solute transport function. Results: The residual renal function, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), TGF- β_1 , VEGF and CTGF were the independent factors of peritoneal lysate transport function. TGF- β_1 , VEGF, and CTGF were positively correlated with D/Pcr, and the area under the curve for the long-term peritoneal solute transport function prediction was 0.691, 0.725, and 0.681, respectively, and the combined area under the curve was 0.774, which was more predictive. Conclusion: The expression levels of TGF- β_1 , VEGF and CTGF in patients' peritoneal dialysis fluid are closely related to the change of peritoneal solute transport function, and can be used as an index to predict the long-term change of peritoneal solute transport function.

Key words Peritoneal solute transport function; TGF- β_1 ; VEGF; CTGF; Peritoneal dialysis

*通信作者:赵世莉, E-mail: zhshi-1221@163.com, 广州市花都区新华街48号

腹膜透析(peritoneal dialysis, PD)是终末期肾脏病患者的替代治疗模式,其对血液动力学影响小,且能够保护残肾功能,成为慢性肾脏病患者的首选替代治疗方法^[1,2]。然而,长期持续性的PD治疗使得PD患者的腹膜结构和功能逐渐发生改变,可引起腹膜炎及腹膜纤维化等并发症,严重影响患者的生活质量^[3]。尤其是腹膜溶质转运功能升高可导致腹膜通透性增加及超滤功能进行性下降,是PD患者不良预后的主要危险因素^[4]。研究显示转化生长因子 β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF)均是参与腹膜炎性反应的生物标志物,在腹膜新生血管形成和腹膜纤维化中发挥重要作用^[5,6]。本研究探讨PD患者腹透液中TGF- β_1 、VEGF和CTGF的表达对腹膜溶质转运功能的影响,旨在寻找能预估腹膜转运功能的相关指标。

资料与方法

一般资料 收集2017年1月-2019年9月在广州市花都区人民医院接受稳定持续非卧床PD的终末期肾脏病患者180例(男103,女77),年龄35~76岁,平均(56.3±11.3)岁。慢性肾炎所致终末期肾脏病103例(经活检证实原发性肾小球肾炎49例、乙肝相关性肾小球肾炎25例、丙肝相关性肾小球肾炎18例、过敏性紫癜性肾炎11例)、肝肾综合征30例、良性肾小动脉硬化症所致终末期肾脏病26例、恶性高血压肾损害所致终末期肾脏病21例。患者入院血尿素氮(BUN)16.38~26.72(21.35±2.34)mmol/L、血肌酐(SCr)435.41~728.92(574.93±72.35) μ mol/L,透析龄(23.5±8.5)个月。患者及家属签署知情同意书并获本院伦理委员会批准。

纳入与排除标准 纳入标准:①符合第8版《内科学》中慢性肾衰竭的诊断标准^[7];②持续规律透析6个月以上。排除标准:①合并恶性肿瘤及结缔组织病;②近3个月发生不良心血管事件者;③近3个月内接受抗生素治疗;④近1年内接受免疫抑制剂或激素治疗;⑤病例资料不完整者。

方法

1. 基本资料采集。收集所有患者临床基本资料,包括年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、平均动脉压[mean arterial pressure, MAP(MAP=舒张压+1/3脉压差)]、透析龄、是否合并

糖尿病、心血管并发症等。

2. 残肾功能和尿素清除指数测定。收集患者24h尿液和腹透液,测定尿液、腹膜透析液中尿素氮、肌酐,次日清晨空腹抽血测定BUN、SCr,将测得数值输入百特公司提供的PD-Adequest 2.0软件,分别计算腹膜、残肾、总尿素清除指数[Kt/V(K:尿素清除率,t:透析时间,V:尿素分布容积)]以及残肾功能^[8]。每日腹膜Kt/V=24h透析液尿素(mmol/L)×24h透析液排出总量(L)/血清尿素(mmol/L)×体重×0.6(女性0.55);每日残肾Kt/V=24h尿尿素(mmol/L)×24h尿量(L)/血清尿素(mmol/L)×体重×0.6(女性0.55);每周总Kt/V=(每日腹膜Kt/V+每日残肾Kt/V)×每周透析天数;残肾功能=(肾尿素清除率+肾肌酐清除率)/2;肾尿素清除率(mL/min)=(尿尿素/血清尿素)×24h尿量/1440;肾肌酐清除率(mL/min)=(尿肌酐/血清肌酐)×24h尿量/1440。

3. 生化指标检测。入院后次日清晨抽取患者空腹静脉血,采用全自动生化分析仪检测(美思康MC6600)患者血清中白蛋白、钙、磷、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL);采用尿酸酶法测定尿酸(UA)水平;采用酶联免疫吸附法检测血清高敏C反应蛋白(hs-CRP)。采集患者第1和第6个月时首次腹透时的腹透液,酶联免疫吸附法(试剂盒购自上海酶联生物)检测腹透液中TGF- β_1 、VEGF和CTGF水平。

4. PD治疗。所有患者通过开放式手术植入Tenckhoff直管术后可给予间断PD(每周透析40h,每日透析10h,30min更换1次透析液)治疗,4d后行持续性非卧床PD治疗,采用1.5%~2.5%常规百特双联系统乳酸盐腹膜透析液,每次1500~2000mL,每日4次(白天3次,4~5h/次;夜间8~12h/次),剂量6000~8000mL/d。可根据患者容量负荷调整透析方案,控制患者血糖、血压,并通过补充叶酸、铁剂等积极纠正贫血。

5. 腹膜溶质转运功能评估。通过腹膜平衡试验(peritoneal equilibration test, PET)^[9]评估患者在腹透后1个月和6个月时的腹膜溶质转运特性:提前1d将2.5%腹膜透析液2L注入腹腔过夜(8~12h),次日清晨引流腹膜透析液。分别于0、2、4h留取腹膜透析液和静脉血,测定葡萄糖、肌酐浓度,肌酐浓度经公式校正,校正肌酐=肌酐-(葡萄糖×校正因子)。计算4h透析液校正肌酐浓度与血浆

校正肌酐浓度的比值 (dialysate/plasmacreatinine, D/Pcr),以判定患者的腹膜转运功能。根据1个月时D/Pcr值将患者分为低转运组(D/Pcr≤0.65)和高转运组(D/Pcr>0.65)。

统计学分析 采用SPSS 19.0统计学软件,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本t检验;计数资料以频数或率表示,采用 χ^2 检验;采用多因素logistic回归分析腹膜溶质转运功能的独立影响因素,采用Spearman相关性分析TGF- β_1 、VEGF、CTGF与D/Pcr的相关性,用受试者工作特征(receiveroperating characteristic, ROC)曲线分析TGF- β_1 、VEGF、CTGF对腹膜溶质转运功能的预测价值,以P<0.05为差异有统计学意义。

结 果

基线资料 测量患者1个月和6个月时D/Pcr值,所有患者1个月时D/Pcr值为(0.63±0.12),低于6个月的(0.67±0.14);根据1个月时D/Pcr值将患者分组,其中98例患者D/Pcr≤0.65,为低转运组,82例患者D/Pcr>0.65,为高转运组。2组年龄、性别、BMI、MAP、透析龄及糖尿病、心血管并发症情况差异无统计学意义(P均>0.05),见表1。

实验室指标 高转运组患者残肾功能、血清白蛋白低于低转运组,而hs-CRP高于低转运组(P均

<0.05),见表2。

腹透液中TGF- β_1 、VEGF、CTGF水平1个月和6个月时,高转运组腹透液中TGF- β_1 、VEGF、CTGF水平显著高于低转运组(P均<0.05);且腹透6个月时,2组患者腹透液中TGF- β_1 、VEGF、CTGF水平显著高于1个月时水平(P均<0.05),见表3。

腹膜溶质转运功能的多因素Logistic回归分析将上述有统计学意义的因素纳入多因素logistic回归分析模型,残肾功能、hs-CRP、TGF- β_1 、VEGF和CTGF均为PD患者腹膜溶质转运功能的独立影响因素(P均<0.05),其他因素未能进入logistic回归模型中,见表4。

TGF- β_1 、VEGF、CTGF与D/Pcr的相关性 TGF- β_1 、VEGF、CTGF与D/Pcr呈显著正相关(r=0.724,0.691,0.713;P均<0.05),提示D/Pcr可能随着TGF- β_1 、VEGF、CTGF表达水平的升高而升高。

TGF- β_1 、VEGF、CTGF对腹膜溶质转运功能的预测价值 对TGF- β_1 、VEGF和CTGF进行ROC曲线分析,曲线下面积分别为0.691、0.725、0.681,均具有一定的预测价值,三者联合时曲线下面积为0.774,预测价值更高,见表5,图1。

讨 论

长期PD会引起腹膜内环境的改变,进而导致

表1 2组患者基线资料比较

组别	例	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	男性[例(%)]	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	MAP (mmHg, $\bar{x} \pm s$)	透析龄 (月, $\bar{x} \pm s$)	合并糖 尿病 [例(%)]	合并心 管疾病 [例(%)]
低转运组	98	55.63±10.34	53(54.08)	23.27±2.32	105.36±14.28	22.60±5.80	22(22.45)	32(32.65)
高转运组	82	57.02±11.35	50(60.98)	22.69±2.16	107.94±15.91	24.50±8.50	26(31.71)	39(47.56)

表2 2组患者实验室指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	低转运组(n=98)	高转运组(n=82)	t/ χ^2 值	P值
尿量(mL/24h)	465.13±102.51	438.32±108.84	1.699	0.091
总Kt/V	2.06±0.64	2.15±0.67	0.920	0.359
腹膜Kt/V	1.39±0.35	1.45±0.43	1.032	0.303
残肾功能(mL/min)	1.69±0.42	0.87±0.23	15.803	0.000
血清白蛋白(g/L)	36.27±8.26	33.48±8.45	2.233	0.027
血清钙(mmol/L)	2.24±0.28	2.32±0.31	1.818	0.071
血清磷(mmol/L)	1.58±0.62	1.54±0.59	0.441	0.660
hs-CRP(mg/L)	5.94±1.26	7.02±1.24	5.769	0.000
UA(μ mol/L)	358.13±92.32	332.84±86.90	1.880	0.062
TC(mmol/L)	4.28±1.01	4.39±1.02	0.724	0.470
TG(mmol/L)	1.37±0.68	1.41±0.76	0.372	0.710
LDL(mmol/L)	2.50±0.30	2.58±0.32	1.728	0.086
HDL(mmol/L)	1.16±0.48	1.12±0.42	0.589	0.557

表3 2组患者腹透液中TGF- β_1 、VEGF、CTGF水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	低转运组($n=98$)		高转运组($n=82$)	
	1个月	6个月	1个月	6个月
TGF- β_1 (pg/mL)	284.80 \pm 82.73	327.04 \pm 106.72*	313.22 \pm 97.73 [#]	361.85 \pm 109.64* [#]
VEGF (g/dL)	394.05 \pm 101.73	509.25 \pm 182.73*	439.06 \pm 110.31 [#]	566.98 \pm 179.05* [#]
CTGF (g/dL)	208.51 \pm 77.24	256.06 \pm 82.53*	232.93 \pm 86.98 [#]	284.43 \pm 85.09* [#]

注:与1个月时比较,* $P < 0.05$;与低转运组比较,[#] $P < 0.05$

表4 PD患者腹膜溶质转运功能的多因素logistic回归分析

变量	回归系数(β)	回归系数标准误(SE)	Wald值	P值	OR值(95%CI)
残肾功能	1.869	0.482	6.623	0.012	8.917(3.635~9.148)
hs-CRP	1.631	0.346	5.754	0.025	6.582(4.235~7.634)
TGF- β_1	1.281	0.241	4.405	0.031	3.917(2.344~5.213)
VEGF	1.372	0.482	5.214	0.029	4.539(2.667~5.952)
CTGF	1.219	0.482	4.154	0.036	3.024(1.452~5.686)

注:自变量赋值:残肾功能 $> 1.25 \text{ mL/min} = 1, \leq 1.25 \text{ mL/min} = 0$; hs-CRP $> 6.50 \mu\text{mol/L} = 1, \leq 6.50 \mu\text{mol/L} = 0$; TGF- β_1 : $> 300 \text{ pg/mL} = 1, \leq 300 \text{ pg/mL} = 0$; VEGF $> 420 \text{ g/dL} = 1, \leq 420 \text{ g/dL} = 0$; CTGF $> 220 \text{ g/dL} = 1, \leq 220 \text{ g/dL} = 0$

表5 ROC曲线分析TGF- β_1 、VEGF、CTGF对腹膜溶质转运功能的预测价值

诊断指标	ROC曲线下面积	最佳临界值	P值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI
TGF- β_1	0.691	293.82	< 0.001	64.43	71.50	0.632~0.745
VEGF	0.725	405.10	< 0.001	74.24	76.37	0.684~0.767
CTGF	0.681	212.51	< 0.001	63.26	67.93	0.615~0.729
三项联合	0.774	-	< 0.001	83.45	79.28	0.725~0.836

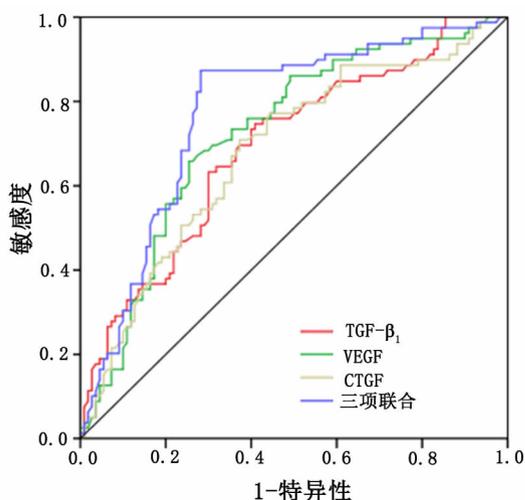


图1 ROC曲线分析TGF- β_1 、VEGF、CTGF对腹膜溶质转运功能的预测价值

腹膜结构和功能的改变,结构上可出现腹膜新生血管形成和腹膜纤维化;功能上可引起腹膜溶质转运功能升高、超滤功能下降等^[10]。腹膜溶质转运功能增强是一种由于腹膜透析液和血浆小分子溶质转运达到平衡所需的速度较快,可加快腹腔中葡萄糖的重吸收,引起渗透梯度丢失,进而导致腹膜超滤能力下降的腹膜功能性改变现象^[11]。研究显示腹膜溶质转运功能增强是影响PD效果的独立因素,且与

高技术失败率和高病死率相关^[12]。本研究结果也显示随着透析时间的延长,患者腹膜溶质转运功能明显升高。

残肾功能有助于维持机体水盐平衡、调节内分泌和代谢的作用,其水平下降可影响对炎症因子等小分子物质的清除作用,会加重腹腔的局部炎症反应,促使腹膜溶质转运功能升高^[13]。低蛋白血症与腹膜溶质高转运密切相关,可能与患者炎症所致的蛋白尿,进而导致低蛋白血症有关^[14]。hs-CRP能够反映患者体内微炎症状态,在炎症反应早期,机体内hs-CRP水平迅速升高,且其升高幅度与机体炎症反应的严重程度呈正相关。本研究发现高转运组患者残肾功能、血清白蛋白均低于低转运组,而hs-CRP高于低转运组,表明高溶质转运患者体内微炎症状态更明显,也提示长期慢性炎症状态可能是导致患者腹膜溶质转运功能改变的原因之一。

研究显示,自身毒素和外源腹膜透析液、PD导管等多种因素共同作用可导致PD患者腹腔局部生理环境的改变。患者肾脏免疫功能受到损坏,白细胞、单核巨噬细胞等免疫细胞持续的激活会分泌多种细胞因子、生长因子如TGF- β_1 、VEGF和CTGF等^[3]。由于慢性肾脏病患者体内存在着代谢紊乱,且其病变的肾脏不能及时充分地将代谢产生的毒

素、炎性因子及细胞因子等进行彻底清除,致使患者的循环中出现了炎症因子的异常蓄积,继而出现腹膜间皮细胞间充质转化、大量新生血管形成、腹膜纤维化等病理改变^[15]。

TGF- β_1 是一种调节细胞增殖分化和细胞外基质合成的多功能生长因子,与组织纤维化密切相关,是反映腹膜纤维化的主要指标^[16]。研究显示 TGF- β_1 可依赖于 Smad 3 信号通路促进腹膜纤维化,使腹膜功能降低^[17]。VEGF 是一种高度特异性促进血管内皮生长的因子,具有促进血管生成、增加血管通透性等作用,是导致腹膜超滤下降的主要原因之一^[18]。CTGF 也具有促进血管生成、细胞粘附和纤维化等作用,同时还是 TGF- β_1 促纤维化作用的重要下游因子,可增强 TGF- β_1 与其受体的作用及信号的启动^[19]。因此检测腹透液中 TGF- β_1 、VEGF 和 CTGF 的表达水平可间接反映腹膜的损伤程度。本研究发现高转运组三者的表达水平均明显高于低转运组;且 6 个月时,2 组表达水平均明显高于 1 个月,提示随着腹透时间的延长,患者出现血管新生和腹膜纤维化等长期 PD 患者腹膜典型的病理改变,而高转运组患者表现得更为严重。

参考文献

- 毛艳,卢丽,赵黎,等.腹膜透析患者腹膜纤维化与腹透液中转化生长因子 β_1 、白介素-6 水平相关性研究[J].内科急危重症杂志,2020,26(1):41-43.
- Salzer WL. Peritoneal dialysis-related peritonitis: challenges and solutions[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis,2018,11(1):173-186.
- AsHabi A, Najafi I, Tabibi H, et al. Prevalence of sarcopenia and dynapenia and their determinants in iranian peritoneal dialysis patients [J]. Iran J Kidney Dis,2018,12(1):53-60.
- Morelle J, Devuyst O. Water and solute transport across the peritoneal membrane[J]. Curr Opin Nephrol Hypertens,2015,24(5):434-43.
- Zhang J, Li C, Zheng Y, et al. Inhibition of angiogenesis by arsenic trioxide via TSP-1-TGF- β_1 -CTGF-VEGF functional module in rheumatoid arthritis[J]. Oncotarget,2017,8(43):73529-73546.
- Bisher A, Mohammad B, Ayas NT, et al. Intermittent hypoxia causes histological kidney damage and increases growth factor expression in a

mouse model of obstructive sleep apnea[J]. plos one,2018,13(2):e0192084.

- 葛均波,徐永健.内科学[M].第8版.北京:人民卫生出版社,2013:189.
- Rebic D, Matovinovic MS, Rasic S, et al. The effect of preserved residual renal function on left ventricular structure in non-anuric peritoneal dialysis patients[J]. Kidney Blood Press Res,2015,40(5):500-508.
- Twardowski ZJ, Nolph KO, Khanna R, et al. Peritoneal equilibration-test[J]. Periton Dialysis Int,1987,7(3):138-147.
- Crabtree JH, Chow KM. Peritoneal dialysis catheter insertion[J]. Semin Nephrol,2017,37(1):17-29.
- Stoffer-Bittner AJ, Alexander CR, Dingman DW, et al. The solute transport and binding profile of a novel nucleobase cation symporter 2 from the honeybee pathogen Paenibacillus larvae[J]. Febs Open Bio,2018,8(8):1322-1331.
- Shi Y, Yan H, Yuan J, et al. Different patterns of inflammatory and angiogenic factors are associated with peritoneal small solute transport and peritoneal protein clearance in peritoneal dialysis patients[J]. BMC Nephrol,2018,19(1):696.
- Shafi T, Levey AS. Measurement and estimation of residual kidney function in patients on dialysis[J]. Adv Chronic Kidney Dis,2018,25(1):93-104.
- Asano M, Ishii T, Hirayama A, et al. Differences in peritoneal solute transport rates in peritoneal dialysis[J]. Clin Exp Nephrol,2019,23(1):122-134.
- Shi J, Yu M, Sheng M. Angiogenesis and inflammation in peritoneal dialysis: the role of adipocytes[J]. Kidney Blood Press Res,2017,42(2):209-219.
- Shi Y, Tao M, Wang Y, et al. Genetic or pharmacologic blockade of enhancer of zeste homolog 2 inhibits the progression of peritoneal fibrosis[J]. J Pathol,2020,250(1):79-94.
- Aoki S, Takezawa T, Nagase K, et al. A high-density collagen xerogel thread prevents the progression of peritoneal fibrosis[J]. Biomater Sci,2019,7(1):125-138.
- Zheng W, Qian C, Xu F, et al. Fuxin Granules ameliorate diabetic nephropathy in db/db mice through TGF- β_1 /Smad and VEGF/VEGFR2 signaling pathways[J]. Biomedicine & Pharmacotherapy,2021,141(3):111806.
- Li X, Liu H, Sun L, et al. MicroRNA-302c modulates peritoneal dialysis-associated fibrosis by targeting connective tissue growth factor [J]. J Cell Mol Med,2019,23(4):2372-2383.

(2020-05-18 收稿 2022-01-22 修回)