

## sFlt-1在慢性肾小球肾炎中的表达及意义

李涛,冯晓晨,纪玲玲,肖坤

(大连大学附属中山医院肾内科,辽宁 大连 116001)

**【摘要】** 目的 探讨可溶性血管内皮细胞生长因子受体1 (sFlt-1)在慢性肾小球肾炎中的表达及其临床意义。方法 选取2017年1~12月在大连大学附属中山医院肾内科治疗的慢性肾小球肾炎患者127例,其中早期肾功能损害患者63例,中期肾功能损害43例,晚期肾功能损害21例,同时选取健康志愿者60例作为对照组,检测并比较各组受检者的血清sFlt-1、尿蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、超敏C反应蛋白(hs-CRP)和肾小球滤过率(eGFR)水平。结果 晚期肾功能损害组患者的血sFlt-1和尿蛋白分别为(37.41 $\pm$ 7.11) g/L和(7.56 $\pm$ 0.81) g/24 h,明显高于对照组[(8.55 $\pm$ 2.10) g/L和(1.20 $\pm$ 0.70) g/24 h]、早期肾功能损害组[(29.64 $\pm$ 5.54) g/L和(2.80 $\pm$ 0.61) g/24 h]和中期肾功能损害组[(30.15 $\pm$ 6.22) g/L和(4.41 $\pm$ 0.70) g/24 h],差异均有统计学意义( $P<0.05$ );晚期肾功能损害组患者的血TNF- $\alpha$ 、IL-6和hs-CRP分别为(482.84 $\pm$ 60.44) pg/mL、(50.24 $\pm$ 22.27) pg/mL和(35.57 $\pm$ 12.89) mg/L,明显高于对照组[(82.16 $\pm$ 20.03) pg/mL、(13.21 $\pm$ 4.15) pg/mL、(7.64 $\pm$ 1.41) mg/L]、早期肾功能损害组[(214.64 $\pm$ 45.54) pg/mL、(22.84 $\pm$ 5.24) pg/mL、(12.24 $\pm$ 4.50) mg/L]和中期肾功能损害组[(354.22 $\pm$ 52.17) pg/mL、(35.03 $\pm$ 10.16) pg/mL、(22.87 $\pm$ 9.22) mg/L],差异均有统计学意义( $P<0.05$ );血清sFlt-1与TNF- $\alpha$ 、IL-6和hs-CRP呈正相关( $r=0.341$ 、 $0.322$ 和 $0.310$ ,  $P<0.05$ ),与肾小球滤过率(eGFR)呈负相关( $r=-0.387$ ,  $P<0.05$ ),而与尿蛋白无明显关系( $r=0.122$ ,  $P>0.05$ )。结论 sFlt-1在慢性肾小球肾炎中表达升高,与患者病情程度、炎症因子水平有一定相关性。

**【关键词】** 可溶性血管内皮细胞生长因子受体1;慢性肾小球肾炎;炎症因子;病情程度

**【中图分类号】** R692.3<sup>3</sup>1 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2018)15-2073-03

**Expression and significance of sFlt-1 in chronic glomerulonephritis.** LI Tao, FENG Xiao-chen, JI Ling-ling, XIAO Kun. Department of Nephrology, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University, Dalian 116001, Liaoning, CHINA

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression and significance of soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1 (sFlt-1) in chronic glomerulonephritis. **Methods** A total of 127 patients of chronic glomerulonephritis in Department of Nephrology, Zhongshan Hospital Affiliated to Dalian University from January 2017 to December 2017 were selected, including 63 patients of early renal impairment, 43 patients of mid stage renal impairment, and 21 patients of late renal impairment. At the same time, 60 healthy volunteers were selected as control group. The serum sFlt-1, urine protein, tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), interleukin-6 (IL-6), high sensitive C reactive protein (hs-CRP) and glomerular filtration rate (eGFR) were detected. **Results** The sFlt-1 and urine protein in late renal impairment group were (37.41 $\pm$ 7.11) g/L and (7.56 $\pm$ 0.81) g/24 h, which were significantly higher than (8.55 $\pm$ 2.10) g/L and (1.20 $\pm$ 0.70) g/24 h in the control group, (29.64 $\pm$ 5.54) g/L and (2.80 $\pm$ 0.61) g/24 h in early renal impairment group and (30.15 $\pm$ 6.22) g/L and (4.41 $\pm$ 0.70) g/24 h in middle renal impairment group ( $P<0.05$ ). The TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP in late renal impairment group were (482.84 $\pm$ 60.44) pg/mL, (50.24 $\pm$ 22.27) pg/mL and (35.57 $\pm$ 12.89) mg/L, significantly higher than (82.16 $\pm$ 20.03) pg/mL, (13.21 $\pm$ 4.15) pg/mL, (7.64 $\pm$ 1.41) mg/L in the control group, (214.64 $\pm$ 45.54) pg/mL, (22.84 $\pm$ 5.24) pg/mL, (12.24 $\pm$ 4.50) mg/L in early renal impairment group and (354.22 $\pm$ 52.17) pg/mL, (35.03 $\pm$ 10.16) pg/mL, (22.87 $\pm$ 9.22) mg/L in middle renal impairment group ( $P<0.05$ ). The serum levels of sFlt-1 were positively correlated with TNF- $\alpha$ , IL-6 and hs-CRP ( $r=0.341$ ,  $0.322$  and  $0.310$ ,  $P<0.05$ ), and was negatively correlated with glomerular filtration rate (eGFR) ( $r=-0.387$ ,  $P<0.05$ ), but had no obvious relationship with urine protein ( $r=0.122$ ,  $P>0.05$ ). **Conclusion** The expression of sFlt-1 is elevated in chronic glomerulonephritis, which is related to the degree of disease and the level of inflammatory factors.

**【Key words】** Soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1; Chronic glomerulonephritis; Inflammatory factors; Degree of disease

慢性肾小球肾炎是临床常见的肾病类型,可发生于任何年龄段,以青壮年男性比较多见,临床表现为水肿、尿蛋白、血尿等。由于慢性肾小球肾炎患者在病变早期缺乏特异性症状,具有起病隐匿、病情迁延

的特点,如不及时治疗,可引起肾功能进行性下降,最终进展至肾功能衰竭,严重影响患者的身心健康和生命安全。因此早期发现、早期治疗和干预对慢性肾小球肾炎患者的预后具有重要的影响<sup>[1]</sup>。

基金项目:辽宁省大连市科技项目(编号:2016-86)

通讯作者:李涛。E-mail:lyonm5@163.com

目前临床上用于诊断慢性肾小球肾炎的实验室指标主要包括尿蛋白、血肌酐、尿素氮等,但其诊断特异性较差<sup>[2]</sup>。近年来有研究发现,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是促进血管内皮细胞生长的物质,参与各种肾脏疾病的发生过程。可溶性血管内皮细胞生长因子受体 1 (soluble fms-like tyrosine kinase receptor 1, sFlt-1) 是 VEGF 的可溶性受体,可对 VEGF 的生物活性产生负性调节,与肾脏病的发生、发展关系密切<sup>[3]</sup>。但 sFlt-1 与慢性肾小球肾炎的相关研究较少。本研究探讨了 sFlt-1 在慢性肾小球肾炎中的表达及意义,现将结果报道如下:

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1~12 月在大连大学附属中山医院肾内科治疗的慢性肾小球肾炎患者 127 例,其中早期肾功能损害患者 63 例[60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)<肾小球滤过率(eGFR)<90 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)],中期肾功能损害 43 例[30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)<eGFR≤60 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)],晚期肾功能损害 21 例[eGFR≤30 mL/(min·1.73 m<sup>2</sup>)],同时选取健康志愿者 60 例作为对照组,各组受试者一般资料比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。本研究经我院医学伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

表 1 各组受试者的一般资料比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	男/女(例)	年龄(岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )
对照组	60	38/22	40.16±6.54	23.10±2.44
早期肾功能损害组	63	40/23	39.27±7.10	23.54±2.41
中期肾功能损害组	43	26/17	40.48±6.87	23.40±2.37
晚期肾功能损害组	21	12/9	39.80±7.15	23.24±2.33
$F/\chi^2$ 值		0.358	1.067	0.877
$P$ 值		>0.05	>0.05	>0.05

注: BMI=体质量指数。

1.2 病例选择 纳入标准:(1)诊断符合陈灏珠等<sup>[4]</sup>主编《实用内科学》中的标准;(2)患者年龄>18 岁。排除标准:(1)合并有严重肝功能障碍、心力衰竭、急性心肌梗死、脑血管疾病、恶性肿瘤、泌尿系统感染等;(2)近 3 个月服用过肾毒性药物。

1.3 观察指标与检测方法 抽取各组受试者的空腹静脉血,室温静置 20 min,3 000 r/min 转速离心 10 min,取上层血清检测血清 sFlt-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素-6 (IL-6)、超敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)水平,检测仪器为美国伯腾公司多功能酶标仪,sFlt-1 试剂盒购自美国 R&D system 公司;TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 hs-CRP 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。严格按照试剂盒说明书操作。收集 24 h 尿液,采用日本日立株式会社 7600 型全自动生化分析仪检测尿蛋白含量。另取一份血标本,采用日本日立株式会社 7600 型全自动生化分析仪检测血肌酐(Scr)含量,计算 eGFR=(140-年龄)×体质量/Scr×72。女性在此基础

上再乘以 0.85。

1.4 统计学方法 应用 SPSS19.0 统计软件进行数据分析,计量资料以均数±标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,多组间比较使用方差分析,两两比较采用 LSD- $t$  检验;计数资料比较采用  $\chi^2$  检验;相关性采用 Pearson 相关分析。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组受试者的血清 sFlt-1 和尿蛋白比较 对照组受试者的血清 sFlt-1 和尿蛋白明显低于其他组,晚期肾功能损害组患者的血 sFlt-1 和尿蛋白明显高于早期肾功能损害组和中期肾功能损害组,中期肾功能损害组尿蛋白明显高于早期肾功能损害组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );而早期和中期肾功能损害组患者的血 sFlt-1 比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 2。

表 2 各组受试者的血清 sFlt-1 和尿蛋白比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	血 sFlt-1 (g/L)	尿蛋白(g/24 h)
对照组	60	8.55±2.10	1.20±0.70
早期肾功能损害组	63	29.64±5.54 <sup>a</sup>	2.80±0.61 <sup>a</sup>
中期肾功能损害组	43	30.15±6.22 <sup>a</sup>	4.41±0.70 <sup>ab</sup>
晚期肾功能损害组	21	37.41±7.11 <sup>abc</sup>	7.56±0.81 <sup>abc</sup>
$F$ 值		21.344	13.541
$P$ 值		<0.05	<0.05

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与早期肾功能损害组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与中期肾功能损害组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

2.2 各组受试者的血清炎症因子比较 对照组受试者的血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 hs-CRP 明显低于其他三组患者,晚期肾功能损害组患者的血 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 hs-CRP 明显高于早期肾功能损害组和中期肾功能损害组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ ),见表 3。

表 3 各组受试者的血清炎症因子比较( $\bar{x}\pm s$ )

组别	例数	TNF- $\alpha$ (pg/mL)	IL-6 (pg/mL)	hs-CRP (mg/L)
对照组	60	82.16±20.03	13.21±4.15	7.64±1.41
早期肾功能损害组	63	214.64±45.54 <sup>a</sup>	22.84±5.24 <sup>a</sup>	12.24±4.50 <sup>a</sup>
中期肾功能损害组	43	354.22±52.17 <sup>ab</sup>	35.03±10.16 <sup>ab</sup>	22.87±9.22 <sup>ab</sup>
晚期肾功能损害组	21	482.84±60.44 <sup>abc</sup>	50.24±22.27 <sup>abc</sup>	35.57±12.89 <sup>abc</sup>
$F$ 值		246.154	70.116	48.546
$P$ 值		<0.05	<0.05	<0.05

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P<0.05$ ;与早期肾功能损害组比较,<sup>b</sup> $P<0.05$ ;与中期肾功能损害组比较,<sup>c</sup> $P<0.05$ 。

2.3 相关性分析 将慢性肾小球肾炎患者血清 sFlt-1 与 eGFR、尿蛋白、TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 hs-CRP 进行相关分析,结果显示:血清 sFlt-1 与 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 hs-CRP 呈正相关( $r=0.341$ 、 $0.322$  和  $0.310$ ,  $P<0.05$ ),与 eGFR 呈负相关( $r=-0.387$ ,  $P<0.05$ ),而与尿蛋白无明显关系( $r=0.122$ ,  $P>0.05$ )。

## 3 讨论

慢性肾小球肾炎的发病机制比较复杂,病因尚未完全阐明,已有的研究认为,活化的 T 淋巴细胞参与免

疫性肾损伤过程<sup>[5]</sup>。多数学者认同慢性肾小球肾炎是因病原微生物感染引起免疫或非免疫途径造成的自身异常免疫应答反应,进而引起双侧肾小球弥漫性或局部炎症性损伤的疾病<sup>[6]</sup>。因此目前临床对于慢性肾小球肾炎尚无特效的治愈方法,一般以低蛋白饮食、控制血压、预防并发症等治疗为主。干预时间越早,患者的预后越好<sup>[7]</sup>。

由于慢性肾小球肾炎的发病症状隐匿,在发病初期存在较长时间的无症状阶段。随着病程进展,肾小球滤过功能持续下降可出现蛋白尿<sup>[8]</sup>。目前临床对于肾功能的评价主要包括肾小球滤过功能、肾小管重吸收和排泄功能等,常用指标包括血肌酐、尿素氮、尿酸、尿蛋白等。但上述指标仅在肾功能不全失代偿期的变化明显,且受到多种因素的影响,不能准确、灵敏地反映早期肾损害<sup>[9]</sup>。因此在临床工作中应重视早期肾损害的实验室指标筛选。

VEGF是目前已知最强的血管通透性影响因子,可直接作用于血管内皮细胞,参与调节肾小球滤过膜的通透性<sup>[10]</sup>。sFlt-1是VEGF的可溶性受体,可结合并抑制循环中的VEGF,阻断VEGF的生物学活性<sup>[11]</sup>。正常情况下,sFlt-1与VEGF保持动态平衡,共同调控血管形成。一旦上述平衡被打破,过量的sFlt-1与膜受体竞争结合循环中的VEGF,导致受损的血管内皮细胞得不到及时修复,引起内皮细胞功能障碍、肾脏持续损伤,进而出现尿蛋白<sup>[12]</sup>。本研究结果也证实,慢性肾小球肾炎患者的sFlt-1和尿蛋白明显高于健康人群。

本研究对不同病理阶段的慢性肾小球肾炎患者的血sFlt-1和尿蛋白水平,发现晚期肾功能损害患者的尿蛋白明显高于早期肾功能损害患者和中期肾功能损害患者;中期肾功能损害患者尿蛋白明显高于早期肾功能损害患者。这一结果提示,慢性肾小球肾炎患者的尿蛋白水平可反映病变程度。晚期肾功能损害患者的血sFlt-1明显高于早期肾功能损害患者和中期肾功能损害患者,早期和中期肾功能损害组血sFlt-1比较差异无统计学意义。这一结果提示,血sFlt-1与慢性肾小球肾炎患者的病情程度有一定的关系,但在鉴别早期和中期肾功能损伤方面并不具有优势。

炎症反应是慢性肾小球肾炎的主要病理改变,TNF- $\alpha$ 是炎症反应的起始因子,由活化的单核细胞合成,可刺激单核-巨噬细胞分泌IL-6等促炎因子,参与机体炎症反应、免疫调节过程<sup>[13]</sup>。有研究证实,TNF- $\alpha$ 参与慢性肾小球肾炎的发病过程,可趋化促炎介质而导致炎症细胞浸润,引起或加重系膜细胞增生而导致肾小球损伤<sup>[14]</sup>。hs-CRP是由肝脏合成的急性时相反应蛋白,可灵敏反映炎症程度<sup>[15]</sup>。本研究

中晚期肾功能损害患者血TNF- $\alpha$ 、IL-6和hs-CRP水平均明显高于健康人群、早期肾功能损害患者和中期肾功能损害患者。这一结果提示,慢性肾小球肾炎患者的血TNF- $\alpha$ 、IL-6和hs-CRP水平可在一定程度上反映病变程度。

本研究将慢性肾小球肾炎患者血清sFlt-1与eGFR、尿蛋白、TNF- $\alpha$ 、IL-6和hs-CRP进行相关分析,发现血清sFlt-1与TNF- $\alpha$ 、IL-6和hs-CRP呈正相关,与eGFR呈负相关,而与尿蛋白无明显关系。

综上所述,sFlt-1在慢性肾小球肾炎中表达升高,与患者病情程度、炎症因子水平有一定相关性。

#### 参考文献

- [1] 杨惠忠. 细胞粘附分子CD44在肾病综合征、慢性肾小球肾炎患者外周血表达水平[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(6): 94-96.
- [2] Bove T, Matteazzi A, Belletti A, et al. Beneficial impact of levosimendan in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta analysis of randomized clinical trials [J]. Heart Lung & Vessels, 2015, 7(1): 35-46.
- [3] 孙立, 闫冬, 原泉, 等. 血管内皮细胞生长因子可溶性受体1与慢性肾小球肾炎相关性研究[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(6): 469-471.
- [4] 陈灏珠, 林果为, 王吉耀. 实用内科学[M]. 14版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 341-343.
- [5] 康梅子, 戴兵. 慢性肾衰竭对成纤维细胞生长因子23表达调控的影响[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(4): 371-374.
- [6] 叶锦棠, 张保翠, 罗健, 等. 血肌酐正常人群中糖尿病与对比剂肾病的相关性研究[J]. 放射学实践, 2016, 31(2): 123-125.
- [7] 王庆文. 慢性肾脏病患者降尿酸药的合理应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(1): 48-49.
- [8] 胡俊华, 胡蕾, 杨翔. 慢性肾小球肾炎患者血清尿酸水平在评估早中期肾功能损害的临床意义[J]. 现代实用医学, 2017, 29(12): 1555-1557.
- [9] Leaos-Miranda A, Campos-Galicia I, Berumen-Lechuga MG, et al. Circulating angiogenic factors and the risk of preeclampsia in systemic lupus erythematosus pregnancies [J]. J Rheumatol, 2015, 42(7): 1141-1149.
- [10] 胡秀红, 杨洪娟, 王会卿, 等. 胱抑素C、肾损伤分子-1、血肌酐在先天性心脏病体外循环术所致急性肾损伤早期预警中的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(5): 31-35.
- [11] Kwiatkowski S, Kwiatkowska E, Rzepka R, et al. Development of a focal segmental glomerulosclerosis after pregnancy complicated by preeclampsia: case report and review of literature [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2016, 29(10): 1566-1569.
- [12] 周承朋, 柳书芬, 唐小勇, 等. 肾衰竭患者血清sFlt-1、血肌酐表达情况及其临床意义研究[J]. 陕西医学杂志, 2017, 46(9): 1296-1298.
- [13] 回学军, 孙冬, 李志彪. 慢性肾小球肾炎与细胞因子含量表达的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(7): 1737-1738.
- [14] 杨薪博, 吴洁琼, 相祎, 等. 肾复康胶囊联合阿魏酸钠对慢性肾小球肾炎患者血清炎症因子及免疫功能的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(24): 4735-4738.
- [15] 吴炜飞, 程志群, 施向东. 雷公藤多苷联合缬沙坦治疗慢性肾小球肾炎合并高血压患者的临床疗效及对炎症因子的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2016, 36(8): 101-104.

(收稿日期:2018-03-25)