

TGF- β 1、CTGF 对慢性心衰心肌纤维化进展的临床意义

张平¹⁾, 张再伟²⁾, 邵靓²⁾

(1) 首都医科大学附属北京康复医院心内科, 北京 100144; 2) 西安交通大学医学院第一附属医院心内科, 陕西西安 710061)

[摘要] **目的** 探讨 TGF- β 1、结缔组织生长因子(connective tissue growth factor, CTGF) 对慢性心衰心肌纤维化进展的临床意义. **方法** 选择慢性心衰患者 108 例, 根据 NYHA 心功能分级标准进行分级后分别检测 TGF- β 1、CTGF、ALD、PI NP、P III NP. **结果** III 级患者 TGF- β 1、CTGF、ALD 水平较 II 级患者均出现显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IV 级患者较 II、III 级患者 TGF- β 1、CTGF 均出现显著性升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), ALD 较 III 级患者出现显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). III 级患者 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 较 II 级患者均出现显著性变化, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), IV 级患者 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 较 II、III 级患者均出现显著升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$). TGF- β 1 与 PI NP、PI NP/P III NP 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 与心肌纤维化指标密切相关, 对其水平检测有助于明确慢性心衰的进展.

[关键词] TGF- β 1; CTGF; 慢性心衰; 心肌纤维化

[中图分类号] R541.6 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 11-0045-04

Clinical Significance of TGF- β 1 and CTGF in the Progression of Myocardial Fibrosis in Chronic Heart Failure

ZHANG Ping¹⁾, ZHANG Zai-wei²⁾, SHAO Liang²⁾

(1) Dept. of Cardiology, Beijing Rehabilitation Hospital, Capital Medical University, Beijing 100144; 2) Dept. of Cardiology, The First Affiliated Hospital, Medical College of Xi'an Jiao Tong University, Xi'an Shaanxi 710061, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the clinical significance of TGF- β 1 and CTGF in the progression of myocardial fibrosis in chronic heart failure. **Methods** 108 patients with chronic heart failure were carried out to detect the TGF- β 1, CTGF, ALD, PI NP and P III NP according to NYHA class standards. **Results** The TGF- β 1, CTGF and ALD levels in patients of stage III were significantly higher than those in patients of stage II ($P < 0.05$). TGF- β 1 and CTGF in stage IV patients were significantly increased compared with patients of stages II and III ($P < 0.05$). Compared with stage III, ALD in patients of stage IV was significantly increased ($P < 0.05$). Compared to stage II patients, PI NP, P III NP and PI NP/P III NP of stage III patients changed significantly ($P < 0.05$). Those in stage IV patients were significantly increased compared to patients of stages II and III ($P < 0.05$). There were significant positive correlations of TGF- β 1 with PI NP and PI NP/P III NP, and of CTGF with PI NP, P III NP and PI NP/P III NP ($P < 0.05$). **Conclusion** TGF- β 1 and CTGF are closely related to myocardial fibrosis indicators, which could help to definite the progress of chronic heart failure.

[Key words] TGF- β 1; CTGF; Chronic heart failure; Myocardial fibrosis

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目 (81300115)

[作者简介] 张平 (1978~), 女, 山东威海市人, 医学学士, 主治医师, 主要从事高血压冠心病及心血管方面的临床治疗及康复工作.

[通讯作者] 邵靓. E-mail: shaojing@126.com

随着我国老龄化形势的加剧,高血压、冠心病等导致的慢性心力衰竭(chronic heart failure)是在老年患者中发病率呈增高趋势^[1]。心肌重构是心衰发生的重要机制,该过程涉及心肌细胞和间质重构,心肌细胞重构多表现为心肌细胞肥大及心肌细胞凋亡、坏死的增加,间质重构的发生与成纤维细胞增生及细胞外基质平衡紊乱密切相关,进而引起心肌纤维排列紊乱^[2],最终使患者出现心肌收缩能力下降。TGF- β 1、结缔组织生长因子(connectivetissue growthfactor, 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,并有抑制金属蛋白酶的作用^[3]。但目前对不同心功能分级患者 TGF- β 1、CTGF 与心肌纤维化指标 I/III 型胶原的关系尚不明确,我们对慢性心衰患者进行了相关研究,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 月西安交通大学医学院第一附属医院心内科接诊的 108 例慢性心衰患者,其中男性 61 例,女性 47 例,年龄 57~74 岁,平均年龄(65.8 \pm 11.2)岁,病程(5.6 \pm 3.5)月,所有入选患者根据 NYHA 分级标准进行心功能分级,其中心功能 II 级 41 例,心功能 III 级 37 例,心功能 IV 级 30 例。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,并除外近期可能服用对肝肾功能造成影响的药物的患者。

1.2 方法

1.2.1 TGF- β 1、CTGF、ALD 检测 所有患者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。检验由西安交通大学医学院第一附属医院检验科完成,采用 ELISA 法测定 TGF- β 1、CTGF,采用放免法检测醛固酮(ALD)。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(PI NP、P III NP),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 统计学方法

应用 SPSS 软件进行统计分析,计量资料均采用($\bar{x} \pm s$)表示,采用方差分析及 q 检验,用 Person 进行相关性分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学

意义。

2 结果

2.1 各组 TGF- β 1、CTGF、ALD 水平比较

对各组 TGF- β 1、CTGF、ALD 水平进行分析,III 级患者 TGF- β 1、CTGF、ALD 水平较 II 级患者均出现显著性升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),IV 级患者较 II、III 级患者 TGF- β 1、CTGF 均出现显著性升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),ALD 较 III 级患者出现显著性升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。

2.2 各组 I、III 型胶原水平比较

对各组 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 进行分析,III 级患者 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 较 II 级患者均出现显著性变化($P < 0.05$),IV 级患者 PI NP、P III NP 及 PI NP/P III NP 较 II、III 级患者均出现显著性升高,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

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 PI NP、PI NP/P III NP 正相关($P < 0.05$),与 P III NP 无相关性($P > 0.05$),CTGF 与 PI NP、P III NP、PI NP/P III NP 正相关($P < 0.05$),见表 3。

3 讨论

由于高血压及冠心病等心血管疾病在我国具有较高的发病率,疾病后期出现的慢性心力衰竭已成为导致心源性猝死发生的重要原因^[4],据统计该类患者猝死发生率较正常人高 6 倍以上。心肌重构作为慢性心衰发生的重要病理基础,由于心肌间质分泌大量胶原,导致心肌结构紊乱,成为慢性心衰发生及进展的重要因素。另外纤维化的发生可导致冠状动脉外周纤维组织增生^[5],冠脉循环储备能力及供血水平下降,进而促进心衰及心肌纤维化的进展^[6]。心肌细胞外基质(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,是导致心肌纤维化进展的重要因素^[7]。结缔组织生长因子(CTGF)可促进成纤维细胞增殖、胶原分泌,在慢性心力衰竭发病过程中,CTGF 表达异常升高,而 TGF- β 1 参与诱导心肌成纤维细胞 CTGF 表达增高^[8]。但目前对不同心功能分级患者 TGF- β 1/CTGF 与心肌纤维化指标之间的关系尚未

表 1 各组 TGF- β 1、CTGF、ALD 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 1 Comparison of TGF- β 1, CTGF and ALD levels between the groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	TGF- β 1 ($\mu\text{g/L}$)	CTGF ($\mu\text{g/L}$)	ALD (ng/L)
Ⅱ级	41	22.56 \pm 5.09	114.96 \pm 20.17	60.89 \pm 3.24
Ⅲ级	37	35.87 \pm 7.39*	173.25 \pm 28.36*	137.54 \pm 4.53*
Ⅳ级	30	42.34 \pm 8.52* Δ	206.02 \pm 34.67* Δ	151.83 \pm 6.28*

与Ⅱ级比较, * $P < 0.05$; 与Ⅲ级比较, $\Delta P < 0.05$.

表 2 各组 I、Ⅲ型胶原水平比较 ($\bar{x} \pm s$)Tab. 2 Comparison of PI NP and PⅢ NP levels between the groups ($\bar{x} \pm s$)

组 别	<i>n</i>	PI NP ($\mu\text{g/L}$)	PⅢ NP ($\mu\text{g/L}$)	PI NP/PⅢ NP
Ⅱ级	41	15.86 \pm 3.14	4.12 \pm 0.73	4.06 \pm 0.92
Ⅲ级	37	27.65 \pm 4.56*	5.84 \pm 1.04*	5.53 \pm 1.21*
Ⅳ级	30	42.29 \pm 6.89* Δ	6.25 \pm 2.15* Δ	6.86 \pm 1.72* Δ

与Ⅱ级比较, * $P < 0.05$; 与Ⅲ级比较, $\Delta P < 0.05$.

表 3 TGF- β 1、CTGF 与 I、Ⅲ型胶原相关性分析Tab. 3 The correlation analysis of TGF- β 1 and CTGF with type I and Ⅲ collagens

项 目	PI NP	PⅢ NP	PI NP/PⅢ NP
TGF- β 1			
<i>r</i>	0.484*	0.096	0.367*
CTGF			
<i>r</i>	0.438*	0.387*	0.379*

* $P < 0.05$.

完全明确。

由本研究可以看出, 随心功能下降, 患者 TGF- β 1、CTGF 显著升高, 血 PI NP、PⅢ NP 及 PI NP/PⅢ NP 亦出现显著性升高. 心肌纤维化的发生以各种原因诱发的心肌细胞损伤为始动因素, 心肌细胞坏死、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^[8], 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^[9,10], 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^[11], 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/PⅢ NP 显著正相关, CTGF 与 PI NP、PⅢ NP、PI NP/PⅢ 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心肌纤维

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.

综上所述, TGF- β 1、CTGF 与心肌纤维化指标密切相关, 对其水平检测有助于明确慢性心衰的进展, 对其水平检测有助于明确慢性心衰心肌纤维化的进展, 在反映心衰患者心功能变化及治疗后转归等方面具有重要意义.

[参考文献]

- [1] NOWAK B. Chronic heart failure[J].MMW Fortschr Med, 2013,155(2):76-81.
- [2] NAGARAJA T, CHEN L, BALASUBRAMANIAN A, et al. Activation of the connective tissue growth factor (CTGF)-transforming growth factor beta 1 (TGF-beta 1) axis in hepatitis C virus-expressing hepatocytes [J]. PLoS One, 2012,7(10):e46526.
- [3] ZHU J, NGUYEN D, OUYANG H, et al. Inhibition of RhoA/Rho-kinase pathway suppresses the expression of extracellular matrix induced by CTGF or TGF-beta in ARPE-19[J]. Int J Ophthalmol, 2013,6(1):8-14.
- [4] 姚志勇. 镉的生物毒性及对心肌细胞损伤机制的研究进展 [J]. 国外医学 (医学地理分册), 2013,34(2):133-136.
- [5] BAHAMMAM M, BLACK S J, SUME S S, et al. Requirement for active glycogen synthase kinase-3beta in TGF-beta1 upregulation of connective tissue growth factor (CCN2/CTGF) levels in human gingival fibroblasts[J]. Am J Physiol Cell Physiol, 2013,305(6):C581-C590.
- [6] MA B, KANG Q, QIN L, et al. TGF-beta2 induces transd-

(下转第 55 页)

- Respir Crit Care Med, 2000, 162(3 Pt 1):1 102 – 1 108.
- [3] PATEL B D, COXSON H O, PILLAI S G, et al. Airway wall thickening and emphysema show independent familial aggregation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 178(5):500 – 505.
- [4] HASEGAWA M, NASUHARA Y, ONODERA Y, et al. Airflow limitation and airway dimensions in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 173(12):1309–1315.
- [5] KITAGUCHI Y, FUJIMOTO K, KUBO K, et al. Characteristics of COPD phenotypes classified according to the findings of HRCT [J]. Respir Med, 2006, 100(10):1 742 – 1 752.
- [6] 魏为利, 吕寒静, 杨忠民, 等. 自然痰与诱导痰涂片细胞分类计数比较 [J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(21):1 976 – 1 978.
- [7] HAN M K, AGUSTI A, CALVERLEY P M, et al. Chronic obstructive pulmonary disease phenotypes: the future of COPD [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(5): 598 – 604.
- [8] HURST J R, VESTBO J, ANZUETO A, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease [J]. N Engl J Med, 2010, 363(27):1 128 – 1 138.
- [9] SCHOLS A M, BROEKHUIZEN R, WELING–SCHEEPE–RS C A, et al. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease [J]. Am J Clin Nutr, 2005, 82(1): 53 – 59.
- [10] NISHIMURA K, IZUMI T, TSUKINO M, et al. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD [J]. Chest, 2002, 121(5):1 434 – 1 440.
- [11] COTE C G, CASANOVA C, MARIN J M, et al. Validation and comparison of reference equations for the 6-min walk distance test [J]. Eur Respir J, 2008, 31(3): 571 – 8.
- [12] COXSON H O, ROGERS R M. Quantitative computed tomography of chronic obstructive pulmonary disease [J]. Acad Radiol, 2005, 12(11):1 457 – 1 463.
- [13] 顾淑一, 李庆云, 万欢英. 高分辨率CT评价慢性阻塞性肺疾病的意义 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2008, 31(8): 614 – 616.
- [14] 包蒙, 林勇. 高分辨率CT与慢性阻塞性肺疾病表型的关系 [J]. 东南大学学报(医学版), 2012, 31(3):385 – 387.

(2014 – 10 – 03 收稿)

(上接第 47 页)

- ifferentiation and fibrosis in human lens epithelial cells via regulating gremlin and CTGF [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 447(4):689 – 695.
- [7] FEHRHOLZ M, SPEER C P, KUNZMANN S. Caffeine and rolipram affect Smad signalling and TGF- β 1 stimulated CTGF and transgelin expression in lung epithelial cells [J]. PLoS One, 2014, 9(5):e97 357.
- [8] TROMP J, VAN DER POL A, KLIP I, et al. Fibrosis marker syndecan-1 and outcome in patients with heart failure with reduced and preserved ejection fraction [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(3):457 – 462.
- [9] MASCI P G, DOULAPTIS C, BERTELLA E, et al. Incremental prognostic value of myocardial fibrosis in patients with non-ischemic cardiomyopathy without congestive heart failure [J]. Circ Heart Fail, 2014, 7(3):448 – 456.
- [10] MEDVEDEV N V, GORSHUKOVA N K. Pathogenetic significance of interstitial fibrosis in development myocardial dysfunction and chronic heart failure in elderly patients with arterial hypertension [J]. Adv Gerontol, 2013, 26(1): 130 – 136.
- [11] VAN BRAKEL T J, VAN DER KRIEKEN T, WESTRA S W, et al. Fibrosis and electrophysiological characteristics of the atrial appendage in patients with atrial fibrillation and structural heart disease [J]. J Interv Card Electrophysiol, 2013, 38(2):85 – 93.
- [12] BAYES–GENIS A, DE ANTONIO M, VILA J, et al. Head to head comparison of 2 myocardial fibrosis biomarkers for long-term heart failure risk stratification:ST2 versus galectin-3 [J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 63(2):158 – 166.

(2014 – 05 – 10 收稿)