

网络出版时间: 2016-5-9 15:43:11 网络出版地址: http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160509.1543.052.html

血清转化生长因子 $\beta 1$ 、血管内皮生长因子 在布-加综合征患者中的表达研究

丁晓帆¹ 张端强¹ 陆召军¹ 石月¹ 祖茂衡² 徐浩² 高修银¹

摘要 目的 研究血清转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、血管内皮生长因子(VEGF)在布-加综合征(BCS)患者中的表达,探讨其在BCS病情进展中的作用。方法 选取101例BCS患者作为实验组,选取健康体检者125例作为对照组。采用ELISA法检测两组人群血清TGF- $\beta 1$ 、VEGF表达水平。结果

实验组血清TGF- $\beta 1$ 、VEGF的含量高于对照组血清TGF- $\beta 1$ 、VEGF的含量,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。实验组中单纯BCS患者、BCS合并淤血性肝硬化患者、BCS合并肝癌患者血清TGF- $\beta 1$ 、VEGF表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$),其中,BCS合并肝癌患者血清TGF- $\beta 1$ 、VEGF水平高于BCS合并淤血性肝硬化患者,BCS合并淤血性肝硬化患者血清TGF- $\beta 1$ 、VEGF水平高于单纯BCS患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。BCS患者血清TGF- $\beta 1$ 与VEGF呈正相关性($r = 0.30$, $P = 0.01$)。结论 随着BCS患者病情的进展,患者血清TGF- $\beta 1$ 、VEGF表达水平增高,两因子的协同作用可能会加快病情的发展进程。

关键词 布-加综合征; 转化生长因子 $\beta 1$; 血管内皮生长因子; 肝纤维化

中图分类号 R 575

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)06-0877-04

在我国,布-加综合征(Budd-Chiari syndrome, BCS)表现为一种慢性疾病^[1],常由下腔静脉和(或)肝静脉阻塞导致肝纤维化,进一步形成淤血性肝硬化,最终发展为肝癌^[2]。近年来,在对肝脏疾病的研究中,细胞因子的作用越来越受关注。研究^[3]表明,血清转化生长因子 $\beta 1$ (transforming growth factor $\beta 1$, TGF- $\beta 1$)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是与肝脏纤维化发生、发展密切相关的细胞因子。但以往多应用于慢性肝炎导致的肝纤维化、肝硬化的研究,较少应用于BCS的研究。该研究通过对血清TGF-

$\beta 1$ 、VEGF在BCS患者中表达的检测,探讨其在BCS病情进展中的作用。

1 材料与方法

1.1 病例资料 实验组为2013年11月~2014年11月徐州医学院附属医院介入放射科收治的101例BCS患者,所选患者经下腔静脉和(或)肝静脉造影确诊,排除标准:病毒性肝炎、酒精性肝炎及其他肝病或其他肝纤维化病变者;肝癌以外的其他恶性肿瘤患者。对照组为同期该院体检中心体检的健康者125例,入选标准:肝、肾功能等血清学指标正常,无酗酒史,无病毒性肝炎、免疫性肝炎等相关疾病。排除标准:合并肝纤维化相关疾病者;合并血栓、冠心病、糖尿病、肾病综合征及肿瘤者。

1.2 试剂与方法 实验组患者在介入手术前抽取下腔静脉血液5 ml,置于5 ml分离胶-促凝管中,室温静置30 min,在4℃条件下以3 000 r/min离心15 min,将上层血清装入1.5 ml EP管中,置于-80℃冰箱中冷藏保存。冷藏过程中避免反复取出血清样本,反复冻融。采集符合入选条件的健康体检者肘静脉血5 ml于5 ml分离胶-促凝管中,血清分离方法同实验组。血清制备后3个月内采用ELISA法检测TGF- $\beta 1$ 、VEGF含量,实验过程严格按照试剂盒说明书操作。

1.3 统计学处理 采用SPSS 16.0软件进行分析,呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。进行方差齐性检验,若方差齐,则两组间指标比较采用独立样本 t 检验,否则采用Satterthwaite近似 t 检验;多组间比较方差齐时采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK- q 检验,否则采用Welch法,组间两两比较采用Dunnett's T_3 检验;相关性分析采用Pearson直线相关。

2 结果

2.1 一般资料比较 101例BCS患者,男51例,女50例;年龄26~71(46.6 ± 10.9)岁,其中,单纯BCS患者53例,BCS合并淤血性肝硬化39例,BCS合并

2016-03-04 接收

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81172604)

作者单位:¹徐州医学院公共卫生学院,徐州 221004

²徐州医学院附属医院介入放射科,徐州 221002

作者简介:丁晓帆,女,硕士研究生;

高修银,男,教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: xzgy888

@163.com

肝癌 9 例。125 例正常对照者中,男 67 例,女 58 例;年龄 28 ~ 77(46.4 ± 8.8) 岁。两组在性别($\chi^2 = 0.216$, $P = 0.642$)、年龄($t = 0.153$, $P = 0.879$)上具有可比性,差异无统计学意义。

2.2 ELISA 标准曲线方程 TGF- β 1、VEGF 两种因子 ELISA 标准曲线方程的 r^2 分别为 0.997 1、0.996 1($r^2 > 0.99$),提示各标准品浓度与吸光度值呈高度相关性,试剂盒良好,符合实验要求。

2.3 两组 TGF- β 1、VEGF 表达水平比较 实验组血清 TGF- β 1、VEGF 含量均高于对照组,两组差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 实验组和对照组血清 TGF- β 1、VEGF 表达水平比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

项目	实验组($n = 101$)	对照组($n = 125$)	t 值	P 值
TGF- β 1	618.8 ± 105.1	471.6 ± 61.8	13.1	<0.001
VEGF	981.4 ± 151.5	684.1 ± 71.8	19.4	<0.001

2.4 实验组中单纯 BCS 患者、BCS 合并淤血性肝硬化患者、BCS 合并肝癌患者血清 TGF- β 1、VEGF 表达水平比较 血清 TGF- β 1、VEGF 在单纯 BCS 患者、BCS 合并淤血性肝硬化患者、BCS 合并肝癌患者中比较,差异均有统计学意义($P < 0.001$)。其中,BCS 合并肝癌患者血清 TGF- β 1、VEGF 水平均高于 BCS 合并淤血性肝硬化患者,BCS 合并淤血性肝硬化患者血清 TGF- β 1、VEGF 水平均高于单纯 BCS 患者,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.5 相关性分析 对实验组血清 TGF- β 1、VEGF 水平进行相关性分析得出:TGF- β 1 和 VEGF 呈正相关性($r = 0.30$, $P = 0.01$)。

3 讨论

BCS 患者因下腔静脉、肝静脉以及副肝静脉的不同程度阻塞,导致其肝脏呈不同程度的淤血状态。长期的淤血状态引起肝脏局部发生慢性缺血低氧,进而导致肝细胞变性坏死,纤维组织和再生结节代替坏死肝细胞,逐渐发展为肝纤维化和淤血性肝硬化,最终导致肝癌的发生^[4-5]。研究^[6]表明 BCS 是

发生淤血性肝硬化和肝癌的独立危险因素,而且大多数的 BCS 患者并没有病毒性肝炎、酒精性肝炎、中毒等其他直接损伤肝脏的因素存在^[7],因此肝脏的长期淤血、肝细胞的低氧状态是 BCS 发生淤血性肝硬化甚至肝癌的重要危险因素。TGF- β 1 和 VEGF 作为肝纤维化发展至肝硬化乃至肝癌的重要细胞因子,目前较少用于 BCS 导致的淤血性肝硬化及肝癌研究中,因此,本研究主要分析 BCS 患者不同病程阶段的血清 TGF- β 1 和 VEGF 表达水平,探讨其在 BCS 病情发展中的作用。

李晓虹等^[3]对乙肝患者、乙肝导致的肝纤维化及肝硬化患者进行血清 TGF- β 1 水平的研究,结果显示:随着病情的发展,患者血清 TGF- β 1 水平逐渐升高。也有学者实验^[8]显示,增加 TGF- β 1 的表达可显著加快肝纤维化的发展进展,相反,若抑制 TGF- β 1 的合成或阻断其信号通路可预防并减少各种肝纤维化模型的形成。本研究结果显示:BCS 患者随着单纯 BCS、淤血性肝硬化至肝癌的发展,血清 TGF- β 1 水平逐渐升高,且高于正常人群。分析其原因可能是,因下腔静脉和肝静脉的阻塞,BCS 患者的肝脏表现为慢性缺血低氧,肝细胞发生持续性损伤和炎症反应,进一步导致肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、库普弗(Kupffer)细胞产生 TGF- β 1。随着 BCS 患者病情进一步加重,肝组织呈现为更严重的缺血低氧,促使存活的肝细胞和 HSC 合成分泌更多的 TGF- β 1, HSC 的持续活化,使细胞外基质不断沉积,最终推进 BCS 病情发展。

VEGF 在血管再生中发挥着重要的作用,能够特异性地促进血管内皮细胞分裂、增殖,增加血管的通透性,是目前为止最受重视的血管生成因子之一^[9]。有关于 VEGF 与肝纤维化发生、发展的相关报道很多,随着肝纤维、肝硬化、肝癌病程的不断发展,VEGF 的表达逐渐增强,这点在医学界已达成共识。本研究结果显示:BCS 患者随着淤血性肝硬化乃至肝癌的不断发展,血清 VEGF 水平逐渐升高,且高于正常人群,与以往研究^[10-11]结果一致,分析其原因可能是:BCS 患者肝静脉和(或)下腔静脉不同

表 2 单纯 BCS 患者、BCS 合并淤血性肝硬化患者、BCS 合并肝癌患者血清 TGF- β 1、VEGF 表达水平比较(ng/L, $\bar{x} \pm s$)

项目	单纯 BCS ($n = 53$)	BCS 合并淤血 性肝硬化($n = 39$)	BCS 合并 肝癌($n = 9$)	F 值	P 值
TGF- β 1	585.7 ± 118.3	636.4 ± 67.6*	737.3 ± 27.2*#	10.6	<0.001
VEGF	898.1 ± 121.1	1031.7 ± 121.6*	1224.5 ± 71.9*#	15.7	<0.001

与单纯 BCS 比较: * $P < 0.05$ 与 BCS 合并淤血性肝硬化比较: # $P < 0.05$

程度的阻塞,使肝静脉回流压力逐渐增大,导致肝脏呈现淤血状态并出现缺血低氧刺激活化 HSC,进而通过自分泌和旁分泌的途径产生细胞因子,从而引起 VEGF 表达增高。至淤血性肝硬化阶段,肝组织缺血低氧进一步加重,肝细胞坏死进一步增多,释放更多的炎性介质,刺激 HSC 合成分泌更多的 VEGF。这些结果表明,VEGF 参与 BCS 患者淤血性肝硬化甚至肝癌的发生,提示从 BCS 患者肝脏纤维结缔组织增生到肿瘤的形成过程,血管形成起着推动作用。

本研究的相关性分析得出:BCS 患者血清 TGF- β 1 和 VEGF 呈正相关性,这与李晓虹等^[3]的研究结果一致。李东等^[12]也指出:肝纤维化患者血清 VEGF 与 TGF- β 1 水平呈正相关性,两者联合检测可作为诊断及判断病情的血清学指标。结合 BCS 血清 TGF- β 1 和 VEGF 随着病情进展逐渐升高,可以推断这两种因子的协同作用可能加快了 BCS 病情的发展。

综上所述,随着 BCS 患者病情的进展,患者血清 TGF- β 1、VEGF 表达水平增高,两因子的协同作用可能会加快病情的发展进程。因此,在临床诊疗中,及早发现 BCS 患者血清 TGF- β 1、VEGF 表达异常,在进行介入治疗的同时,应尽早结合抗肝纤维化治疗,及时解除肝脏的淤血性损伤,对延缓患者肝脏的损伤,减少 BCS 患者淤血性肝硬化甚至肝癌的发生有重要意义。

参考文献

[1] Cheng D, Xu H, Lu Z J, et al. Clinical features and etiology of

Budd-Chiari syndrome in Chinese patients: a single-center study [J]. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, 28(6): 1601–7.

[2] Kew M C, McKnight A, Hodgkinson J, et al. The role of membranous obstruction of the inferior vena cava in the etiology of hepatocellular carcinoma in Southern African blacks [J]. *Hepatology*, 1989, 9(1): 121–5.

[3] 李晓虹,杨蒲芳,戚红霞,等. 血清 TGF- β 1 及 VEGF 在慢性乙肝、肝纤维化、肝硬化患者的临床变化及其意义 [J]. *临床消化病杂志*, 2011, 23(3): 144–5, 162.

[4] Ferral H, Behrens G, Lopera J. Budd-Chiari syndrome [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2012, 199(4): 737–45.

[5] 张庆桥,祖茂衡,徐浩,等. 布加综合征合并肝细胞癌的介入治疗 [J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44(8): 852–5.

[6] Shrestha S M. Liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma in hepatic vena cava disease, a liver disease caused by obstruction of inferior vena cava [J]. *Hepatol Int*, 2009, 3(2): 392–402.

[7] Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(3): 167–75.

[8] Schnur J, Oláh J, Szepesi A, et al. Thioacetamide-induced hepatic fibrosis in transforming growth factor beta-1 transgenic mice [J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2004, 16(2): 127–33.

[9] Yoshiji H, Kuriyama S, Yoshii J, et al. Vascular endothelial growth factor and receptor interaction is a prerequisite for murine hepatic fibrogenesis [J]. *Gut* 2003, 52(9): 1347–54.

[10] 韩新强,祖茂衡. VEGF 在下腔静脉隔膜型布-加综合征患者中异常表达的意义分析 [J]. *当代医学*, 2010, 16(35): 672–4.

[11] 孙玉岭,许培钦. VEGF 在布加综合征患者肝脏中的表达及其临床意义 [J]. *实用诊断与治疗杂志*, 2005, 19(5): 333–4.

[12] 李东,李新宇,龚钰清,等. 血清血管内皮生长因子及转化生长因子 β 1 在肝纤维化患者中的表达及其意义 [J]. *中国综合临床*, 2013, 29(2): 161–3.

Analysis of the expression of transforming growth factor- β 1 and vascular endothelial growth factor in Budd-Chiari syndrome

Ding Xiaofan, Zhang Duanqiang, Lu Zhaojun, et al

(School of Public Health, Xuzhou Medical College, Xuzhou 221004)

Abstract Objective To study the expression of transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) in Budd-Chiari syndrome, and to explore whether serum TGF- β 1 and VEGF play important roles in the progression of Budd-Chiari syndrome. **Methods** There were 101 cases of Budd-Chiari syndrome in the experimental group. During the same period, 125 controls were recruited from the medical examination center. The serum concentrations of TGF- β 1 and VEGF were detected by ELISA. **Results** The serum concentrations of TGF- β 1 and VEGF in the experimental group were higher than those in the control group ($P < 0.001$). In the BCS group, the serum concentrations of TGF- β 1 and VEGF were different significantly between pure BCS patients, BCS with stasis cirrhosis patients and BCS with hepatic carcinoma patients ($P < 0.001$). Among them, the serum concentrations of the two factors of BCS with hepatic carcinoma patients were higher than BCS with stasis cirrhosis patients,

网络出版时间: 2016-5-9 15:43:11 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20160509.1543.054.html>

TT-TG/TT-TE-另一个评价髌骨不稳的参数

李 博, 徐 斌, 徐洪港, 张瀚元, 王高远

摘要 目的 测量和计算胫骨结节-股骨滑车间距离(TT-TG距离)、胫骨结节-股骨滑车间垂直距离(TT-TE距离)和TT-TG/TT-TE,分析TT-TG/TT-TE在髌骨不稳中的应用价值,并比较其与TT-TG距离的优缺点。方法 选择髌骨不稳的患者30例,无髌骨不稳的患者30例,分别测量两组TT-TG距离、TT-TE距离、TT-TG/TT-TE。分析比较两组数据之间的差异和临床应用价值。结果 两组TT-TG距离和TT-TG/TT-TE之间差异有统计学意义($P < 0.001$);TT-TE距离差异无统计学意义。结论 TT-TG距离评价髌骨不稳有重要意义,TT-TG/TT-TE可消除个体差异的影响,能更好地评价髌骨不稳,特别是对于TT-TG距离处于临界值范围15~20 mm的患者,为临床上是否需要做胫骨结节内移提供了参考依据。

关键词 髌骨不稳; TT-TG距离; TT-TE距离; TT-TG/TT-TE; 胫骨结节内移术

中图分类号 R 686.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2016)06-0880-04

髌股关节不稳是青少年膝关节疼痛不适的重要原因,以女性多见,特别是10~17岁女性发生髌骨不稳的风险较高^[1]。髌骨不稳是多因素的,主要可分为韧带、肌肉(动力)和骨性这三大方面,Dejour et al^[2]第一次阐述了髌股关节不稳的主要解剖学原因:滑车发育不良、股四头肌发育不良(髌骨倾斜角度大于20°)、高位髌骨(CD指数>1.2)、胫骨结节-股骨滑车间距离(the tuberositas tibiae-trochlear groove distance,TT-TG距离)增加(>20 mm)。TT-

TG距离反映了胫骨结节相对股骨滑车外侧移位的程度,Goutallier et al^[3]第一次用CT扫描描述了TT-TG距离,健康志愿者TT-TG距离平均12 mm,56%的髌骨不稳患者TT-TG距离大于20 mm。TT-TG距离被认为是评价髌骨不稳的金标准^[4],Schoettle et al^[5]用MRI断面扫描测量了TT-TG距离。研究^[2,6-7]表明TT-TG距离增大是临床上行胫骨结节内移术的标准,然而TT-TG距离是一个绝对的数值,仅考虑了胫骨结节的相对外移的程度,而没有考虑膝关节本身大小个体差异的影响。部分患者体格发育较强壮,膝关节往往也较粗壮,即使TT-TG距离增大>20 mm,也未必反映了胫骨结节有相对外移的倾向,患者也没有髌股关节不适或髌骨脱位或半脱位病史,影像学 and 关节镜下也没有证实患者有髌骨外侧脱位或半脱位。Hingelbaum et al^[8]提出了胫骨结节-股骨滑车垂直距离(the perpendicular distance between the entrance of the chondral trochlear groove and the onset of the patellar tendon at the tibial tubercle distance,TT-TE距离)的概念,以消除膝关节个体差异的影响。该研究将TT-TG/TT-TE作为一个新的、相对的参考指标,来评价胫骨结节相对的外移程度,为临床上胫骨结节内移提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 病例资料

1.1.1 病例组 收集安徽医科大学第一附属医院骨科运动创伤与关节镜外科2014年7月~2015年4月髌骨脱位患者30例,其中男7例,女23例;年龄14~30(18.75 ± 4.58)岁,左膝8例,右膝22例。纳入标准:有髌骨完全外侧脱出病史,保守治疗无效以及在体育活动和正常生活中出现髌骨不稳定者,

2016-01-18 接收

基金项目:安徽省科技攻关项目(编号:1501041145)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院运动创伤与关节镜外科,合肥 230022

作者简介:李 博,男,硕士研究生;

徐 斌,男,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,E-mail: youchen100@126.com

and the latter was higher than the pure BCS patients($P < 0.05$). The serum TGF- β 1 and VEGF were positive correlated in the BCS group($r = 0.30$, $P = 0.01$). **Conclusion** The serum concentrations of TGF- β 1 and VEGF increase with the progression of BCS, and the synergistic effect between TGF- β 1 and VEGF may accelerate the development of BCS.

Key words Budd-Chiari syndrome; transforming growth factor β 1; vascular endothelial growth factor; liver fibrosis