

· 临床研究 ·

血栓调节蛋白和纤维蛋白原在原发性肾病综合征中的相关性研究

王玉路¹, 褚以德², 胡文博²

(1. 青海大学医学院, 西宁 810001; 2. 青海省人民医院肾内科, 西宁 810007)

摘要:目的 探讨血清可溶性血栓调节蛋白(sTM)及纤维蛋白原(FG)在原发性肾病综合征(INS)中的表达水平及其相关性, 分析其与 INS 患者肾组织病理类型之间的关系。方法 60 例经肾穿刺活检及免疫病理明确诊断的 INS 患者与 30 例健康对照组, 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测其 sTM 水平。结果 INS 患者血清 sTM 水平显著高于健康对照组($P < 0.05$), 其中 MN 组患者血清 sTM 水平低于 INS 其他各组($P < 0.05$); INS 患者 MsPGN 组、MN 组患者血清 sTM 与 FG 的相关性分析显示, sTM 与 FG 呈负相关($r = -0.075, r = -0.190, P < 0.05$)。结论 sTM 水平不仅可以作为肾小球血管内皮细胞损伤的敏感指标, 而且可以为 MsGPN、MN 类型的 INS 并发血栓和栓塞的临床观察指标提供一定的指导依据。

关键词:原发性肾病综合征; 血栓调节蛋白; 纤维蛋白原

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.17.009

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2012)17-1696-02

Correlation research between serum thrombomodulin and fibrinogen in idiopathic nephrotic syndrome

Wang Yulu¹, Chu Yide², Hu Wenbo²

(1. Medical College, Qinghai University, Xining, Qinghai 810001, China; 2. Department of Nephrology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810007, China)

Abstract: Objective To discuss the correlation and the expression of serum soluble thrombomodulin(sTM) and fibrinogen in idiopathic nephrotic syndrome(INS), and to analyze the relationship between them and renal pathology type in the patients with INS. Methods 60 cases of INS diagnosed by renal biopsy and immunopathology and 30 healthy controls serums were examined sTM by enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). Results Serum sTM level in the INS group was significantly higher than that in the healthy control group($P < 0.05$). Among them, serumsTM level in the MN group was lower than that in other groups of INS ($P < 0.05$). The correlation analysis of serum sTM and FG in the MsPGN and MN groups of INS patients showed that sTM was negatively correlated with fibrinogen(FG) ($r = -0.075, r = -0.190, P < 0.05$). Conclusion Serum sTM level not only can be used as the sensitive indicators in the damage of glomerular endothelial cells, but also provides some guidance for clinical observation indicators of MsGPN and MN types of INS complicating thrombosis and embolism.

Key words: idiopathic nephrotic syndrome; serum thrombomodulin; fibrinogen

原发性肾病综合征(idiopathic nephrotic syndrome, INS)是肾病综合征中最常见的类型,主要的病理类型有微小病变肾病(minimal change disease, MCD)、系膜增生型肾小球肾炎(mesangial proliferative glomerulonephritis, MsPGN)、系膜毛细血管性肾小球肾炎(mesangiocapillary glomerulonephritis, MCGN)、膜性肾病(membranous nephropathy, MN)、局灶性节段性肾小球硬化(focal segmental glomerular sclerosis, FSGS)5种。各种病理类型均可引起肾小球血管内皮细胞的损伤,其常见的并发症是血栓和栓塞,而血栓的形成是引起肾小球硬化的主要因素^[1]。血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)是血管内皮细胞膜上的糖蛋白,当血管内皮细胞受损时加速断裂或脱落进入血循环中,依其浓度的变化可以评估患者血管内皮细胞损伤及疾病的严重程度,是反映血管内皮细胞损伤的敏感指标^[2]。纤维蛋白原(fibrinogen, FG)即凝血因子 I,是由肝脏合成的一种急性时相血浆糖蛋白,FG 能刺激血管内皮细胞和平滑肌细胞合成和分泌内皮素并抑制一氧化氮合酶和一氧化氮的生成,造成血管损伤,发挥促凝作用^[3]。血清 TM(serum TM, sTM)与 FG 在不同病理类型 INS 是否存在相关性尚未见报道,本研究探讨不同病理类型 INS 患者 sTM 表达水平是否存在差异,及其与 FG 表达水平是否存在相关性,并为 INS 并发血栓和栓塞形成的观察指标提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2011 年 1~9 月在青海省人民医院行肾

活检,组织经 HE、PAS、PASM 特殊染色、Masson 染色及免疫组化染色检测明确诊断病理类型的 INS 患者 60 例。其中,男 33 例,女 27 例;年龄 14~64 岁,平均(32.39±13.16)岁;病理活检分型:MCD 9 例、MsPGN 26 例、MCGN 7 例、MN 13 例、FSGS 5 例;健康对照 30 例,其中,男 19 例,女 11 例,年龄 16~65 岁,平均(33.54±14.43)岁,均来自青海省人民医院体检中心,发病年龄及男女比例比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 sTM 检测方法 所有患者均于肾活检当日静脉采血 5 mL,自然存放 1~2 h 后,再 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液置于 -20 °C 低温冰箱保存待测,1 个月内测定 sTM,检测采用人类 CD141 酶标记免疫吸附测定法,定量测定人血清中 CD141 蛋白(TM)。试剂盒购自上海亚培生物科技有限公司,严格按说明书操作。

1.3 FG 的测定 清晨空腹采取外周血,用 3.8% 枸橼酸钠抗凝,1 h 内离心(3 000 r/min)血浆 10 min,在血凝分析仪上用比浊法定量测定。

1.4 统计学处理 采用 SPSS16.0 软件对数据进行统计分析,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性检验采用方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验,指标相关性分析采用简单相关性及直线回归,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各种分型的 INS 的 sTM 及 FG 水平 不同分型 INS 的 sTM 水平均高于健康对照组, MN 组 sTM 水平低于 INS 其他

各组、FG 水平高于 INS 其他各组,见表 1。

表 1 不同病理类型 INS 患者 sTM、FG 与健康对照组检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	sTM(ng/mL)	FG(g/L)
健康对照组	30	0.399±0.035 4	—
MCD 组	9	1.143±0.079 0	3.170±0.652 0
MsPGN 组	26	1.117±0.096 8*	2.953±0.567 5*
MCGN 组	7	1.169±0.073 6*#	3.270±0.536 5*#
MN 组	13	0.805±0.221 4	3.970±0.544 8
FSGS 组	5	1.230±0.137 3* Δ	3.200±0.729 2*# Δ
F	—	268.048	15.451
P	—	<0.05	<0.05

*: $P < 0.05$,与健康对照组比较;#: $P < 0.05$,与 MN 组比较; Δ : $P < 0.05$,与 MN 组比较;—:表示此项无数据。

2.2 INS 各种病理类型血清 sTM 水平与 FG 的相关性分析

MCD 组、MCGN 组、FSGN 组血清 sTM 与 FG 无显著相关性 ($P > 0.05$),MsPGN 组、MN 组血清 sTM 与 FG 呈负相关 ($P < 0.05$),随 FG 的增加而表达降低,见表 2。

表 2 INS 各种病理类型血清中 sTM 与 FG 的相关分析

指标	MCD 组	MsPGN 组	MCGN 组	MN 组	FSGN 组
r	-0.019	-0.075	-0.091	-0.190	0.022
P	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

3 讨 论

TM 是 1982 年首次由 Esmon 从兔肺中分离提取的一种具有重要抗凝作用的细胞膜蛋白,大多出现在动脉、静脉、毛细血管和淋巴管的内皮细胞表面,主要是作为凝血酶受体发挥生物学效应^[3]。其凝血功能主要通过两个方面发挥作用:(1)促进蛋白 C(PC)的活化,形成活化后的蛋白 C(APC)。(2)是与凝血酶形成复合物,使凝血酶促凝性质改变^[4-5]。TM 也是细胞间黏附分子的一种,参与肿瘤细胞的产生、增殖和转移^[6]。TM 通常在体内细胞膜表面和血浆中稳定表达,当人体内正常内皮细胞病变和损伤时,常发生 TM 在细胞膜表面和血浆中表达水平的变化^[7]。由于 TM 特异分布于血管内皮细胞,故已被作为血管内皮损伤的一个分子标记物广泛用于微血管病变、脑血管、原发性高血压、肿瘤、系统性红斑狼疮、糖尿病肾病、慢性肾衰竭等临床研究^[8-13]。FG 即凝血因子 I,血浆中的 FG 含量正常范围是 2~4 g/L,现在研究发现 FG 水平升高就会增加血管中血液的黏度、使血小板的聚集,促进血栓形成^[14]。肾病综合征并发血栓和栓塞的发生率约占 10%~42%,以 MN 发生率最高,约为 29%~60%,主要与 INS 的严重程度、肾小球疾病的种类有关,但监测手段的敏感性也影响血栓和栓塞的发现^[3]。本研究显示,sTM 可以作为血管内皮损伤的一个分子标记物,不同分型 INS 的 sTM 水平均高于健康对照组,MN 组的 sTM 水平低于 INS 其他各组、FG 水平高于 INS 其他各组;病理类型为 MN 的 sTM 较其他 INS 病理分型表达水平低,也说明了 MN 较其他类型 INS 患者更容易发生血栓和栓塞,病理类型为 MsPGN 和 MN 的 sTM 与 FG 表达呈负相关,说明了此两种病理类型 INS 可以用 FG 间接反映

血管内皮细胞损伤的程度。病理类型为 MCD、MCGN、FSGN 的 sTM 与 FG 表达无显著相关性,具体原因有待进一步研究。

本研究提示,sTM 水平不仅可以作为肾小球血管内皮细胞损伤的敏感指标,而且与 FG 在 MsGPN、MN 组中有负相关性,可以为 MsGPN、MN 类型的 INS 并发血栓和栓塞的临床观察指标提供一定的指导依据。

参考文献:

- [1] 谌贻璞,余学清. 肾内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2008:1-8.
- [2] Meycie P,Seigheur M,Conslans J,et al. Assay of Plasma thrombomodulin in systemic diseases[J]. Rer Med Intene, 1997,1812:126.
- [3] Naib M,Rao C. Effects of fibrinogen and their degradation products on the behavior of vascular smooth muscle cells[J]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi,2000,37:458-463.
- [4] Binette TM,Taylor FB,Peer G,et al. Thrombin-thrombomodulin connects coagulation and fibrinolysis:more than an in vitro phenomenon[J]. Blood,2007,110(9):3168-3175.
- [5] Esmon CT. The endothelial protein C receptor[J]. Hemostasis and Thrombosis,2006,13(5):382-385.
- [6] ten Cate H,Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis[J]. Pathophysiol Haemost thromb,2008,36(3/4):122-130.
- [7] Califano F,Giovabbiello T,Pantone P. Clinical importance of thrombomodulin serum levels[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2004,4:59-66.
- [8] Strijbos MH,Rao C,Schmitz PI,et al. Correlation between circulating endothelial cell counts and plasma thrombomodulin levels as markers for endothelial damage [J]. Thromb Haemost,2008,100:642-647.
- [9] Smadja DM,Gaussem P,Mauge L,et al. Comparison of Endothelial Biomarkers According to Reversibility of Pulmonary Hypertension Secondary to Congenital Heart Disease[J]. Pediaeric Hardiology,2010,31(5):657-662.
- [10] Palatinus A,Adams M. Thrombosis in Systemic Lupus Erythematosus[J]. Semin Thromb Hemost,2009,35(7):621-629.
- [11] Gilbert RE,Philip A. Activated protein C and diabetic nephropathy[J]. N Engl J Med,2008,358(4):1628-163.
- [12] 潘智勇,刘启真,卢兴国. 脑血管病患者血浆血栓调节蛋白水平的变化[J]. 检验医学,2006,21(2):110-112.
- [13] 张莉,王辉,胡式泓. 血液透析并发脑血管病患者血栓调节蛋白、同型半胱氨酸与叶酸检测的临床意义[J]中国血液净化,2007,6(12):670-671.
- [14] Rosendaal FR,Reitsma PH. Genetics of venous thrombosis[J]. J Thrombosis and Haemostasis,2009,7(7):301-304.