

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2021.12.004

❖ 临床研究 ❖

TGFβ1-Smad/p38 MAPK 信号通路与肾移植患者术后肾功能指标的相关性

杨军, 石韶华, 董源, 武小桐

(山西省第二人民医院肾移植透析中心, 山西 太原 030001)

【摘要】目的: 探讨转化生长因子 β1 (TGF-β1)/丝/苏氨酸激酶受体 (smad)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 MAPK) 信号通路及肾移植患者术后肾功能指标的相关性。**方法:** 选取 420 例肾移植手术患者为研究对象, 根据术后效果分为稳定组 ($n = 275$) 和肾纤维化组 ($n = 145$)。比较两组患者肾功能指标 (Scr, BUN) 水平、炎症因子指标 (TNF-α, IL-6, IL-10) 水平及 TGF-β1、Smad7、p38 MAPK 水平, 分析 TGFβ1-Smad/p38 MAPK 信号通路与肾移植患者术后肾功能指标的相关性。**结果:** 稳定组患者 TNF-α、IL-6、IL-10、Scr、BUN、TGF-β1、p38MAPK 水平低于肾纤维化组 ($P < 0.05$); Smad 7 高于肾纤维化组 ($P < 0.05$)。相关性分析显示, TGF-β1、p38 MAPK、TNF-α、IL-6、IL-10 水平与肾移植患者术后 Scr、BUN 呈正相关 ($P < 0.05$), Smad 7 与 Scr、BUN 呈负相关 ($P < 0.05$)。**结论:** TGFβ1-Smad/p38 MAPK 信号通路可通过触发炎症反应参与肾移植患者术后肾纤维化, 导致肾移植患者术后肾功能变化。

【关键词】 肾移植; 转化生长因子 β1; 丝/苏氨酸激酶受体; p38 丝裂原活化蛋白激酶; 肾功能

【中图分类号】 R617 **【文献标志码】** A

Correlation between TGFβ1-Smad/p38 MAPK signaling pathway and renal function indexes after renal transplantation

YANG Jun, SHI Shao-hua, DONG Yuan, WU Xiao-tong

(Kidney Transplant Dialysis Center, the Second People's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030001, Shanxi, China)

【Abstract】Objective: To investigate the correlation between transforming growth factor β1 (TGF-β1)/silk/threonine kinase receptor (SMAD)/P38 mitogen-activated protein kinase (P38 MAPK) signaling pathway and renal function indexes after kidney transplantation. **Methods:** A total of 420 renal transplantation patients were selected as the observation group, and divided into stable group ($n = 275$) and renal fibrosis group ($n = 145$) according to the postoperative results. The levels of renal function (Scr, BUN), inflammatory factors (TNF-α, IL-6, IL-10) and TGF-β1, Smad7, p38MAPK in patients with different surgical effects were observed. The correlation between TGFβ1-Smad/p38MAPK signaling pathway and renal function indexes after renal transplantation was analyzed. **Results:** There were no significant differences in age, gender, BMI, blood pressure, blood glucose and blood lipids between the observation group and the control group ($P > 0.05$). The levels of TNF-α, IL-6, IL-10, Scr, BUN, TGF-β1 and p38MAPK in stable group were lower than those in renal fibrosis group ($P < 0.05$), while Smad 7 was higher than that in renal fibrosis group ($P < 0.05$). Pearson's test showed that the levels of TGF-β1, P38 MAPK, TNF-α, IL-6 and IL-10 were positively correlated with Scr and BUN after renal transplantation ($P < 0.05$), while Smad 7 was negatively correlated with Scr and BUN ($P < 0.05$). **Conclusion:** TGFβ1-Smad/p38MAPK signaling pathway can be involved in postoperative renal fibrosis in renal transplantation patients by triggering inflammatory responses, leading to postoperative renal function changes in renal transplantation patients.

【Key words】 Kidney transplantation; Transforming growth factor β1; Serine/threonine kinase receptor; P38 mitogen-activated protein kinase; Kidney function

肾脏功能衰竭是终末期肾病患者常见的临床症状。目前肾脏移植是终末期肾病患者最佳治疗方案, 研究^[1-2]指出, 随着肾脏移植术、新型免疫抑制剂等技术的逐步改进与飞速发展, 肾脏移植患者围术期并发症发生率显著降低, 急性排斥反应发生风

险得到有效控制, 增加了肾脏移植患者术后生存率。但部分患者会出现慢性移植肾病, 引起进行性肾纤维化及肾功能障碍, 导致肾衰, 危及患者生命安全, 故分析肾移植术后患者肾功能影响因素十分重要^[3-4]。有研究^[5-6]报道, 通过抑制转化生长因子

$\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)/丝/苏氨酸激酶受体 (sma and mad homologue, Smad)/p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38 MAPK) 通路活性能有效减轻终末期肾病患者肾损伤,但目前临床还存在争议^[7]。本研究旨在探讨 TGF $\beta 1$ -Smad/p38 MAPK 信号通路与肾移植患者术后肾功能的相关性,为临床诊治提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2017 年 1 月至 2021 年 1 月山西省第二人民医院收治的 420 例肾移植手术患者为研究对象,根据术后效果分为稳定组 ($n = 275$) 和肾纤维化组 ($n = 145$)。其中男性 280 例,女性 140 例;年龄 18 ~ 69 岁,平均 (44.96 ± 5.17) 岁;疾病类型:肾小球肾炎 79 例,糖尿病肾病 153 例,多囊肾 87 例,其他 101 例。本研究获本院伦理委员会批准。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。纳入标准:(1)经肾脏 B 超确诊且符合终末期肾病诊断标准者^[8];(2)符合肾移植诊疗指南^[9]且均为首次肾移植患者;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)肾小球滤过率 $\leq 15 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$;(5)签署知情同意书者。排除标准:(1)伴其他恶性肿瘤疾病者;(2)其他心、脑、肺、肝等重要脏器功能障碍者;(3)资料不全者。

1.2 方法

所有患者均采用经皮肾穿刺活检术,标本常规固定,根据光镜下肾皮质区及皮髓交界处肾小管上皮细胞纤维化程度分为:0 级为正常肾组织,无肾间

质纤维化;1 级为肾间质轻度纤维化,肾小管萎缩;2 级为肾间质中度纤维化,肾小管萎缩;3 级为肾间质重度纤维化,肾小管萎缩且数量减少。其中 ≥ 1 级为肾纤维化,定义为肾纤维化组。

1.3 观察指标

(1)肾功能及炎症因子指标:采用 BK-600 全自动生化分析仪与配套试剂(博科)检测肾功能指标血清肌酐(Scr)及尿素氮(BUN)水平;酶联免疫吸附法检测炎症因子指标血清肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素 6 (IL-6) 及 IL-10 水平,操作严格按试剂盒说明进行;(2)TGF- $\beta 1$ 与 Smad 7、p38 MAPK 水平:采用酶联免疫吸附法检测 TGF- $\beta 1$ 水平;免疫组化法检测 smad 7 水平;双夹心抗体法检测 p38 MAPK 水平,操作严格按试剂盒说明书进行;(3)TGF $\beta 1$ -Smad/p38 MAPK 信号通路与肾移植患者术后肾功能指标的相关性。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,采用单因素方差分析或 Student-Newman-Keuls 法;计数资料以 $[n(\%)]$ 表示,组间比较行 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关系数分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者肾功能及炎症因子指标比较

稳定组 Scr、BUN 水平及 TNF- α 、IL-6、IL-10 水平低于肾纤维化组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 患者肾功能及炎症因子指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	BUN (mmol/L)	Scr ($\mu\text{mol/L}$)	TNF- α (pg/L)	IL-6 (ng/L)	IL-10 ($\mu\text{g/L}$)
稳定组 ($n = 275$)	5.23 ± 1.22	98.52 ± 10.15	296.36 ± 90.21	60.35 ± 12.77	33.86 ± 10.22
肾纤维化组 ($n = 145$)	10.42 ± 3.34	143.63 ± 19.84	881.25 ± 126.59	126.84 ± 42.69	65.49 ± 20.18
t 值	23.037	30.839	54.699	23.901	21.330
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 两组患者血清 TGF- $\beta 1$ 、Smad7、p38 MAPK 水平比较

稳定组 TGF- $\beta 1$ 、p38 MAPK 水平低于肾纤维化组 ($P < 0.05$), Smad 7 高于肾纤维化组 ($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 TGF $\beta 1$ -Smad/p38 MAPK 信号通路与肾移植患者术后肾功能指标的相关性

相关性分析显示, TGF- $\beta 1$ 、p38 MAPK、TNF- α 、IL-6、IL-10 水平与肾移植患者术后 Scr、BUN 呈正相关 ($P < 0.05$), Smad 7 与 Scr、BUN 呈负相关 ($P <$

0.05)。见表 3。

表 2 两组患者 TGF- $\beta 1$ 、Smad7、p38 MAPK 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF- $\beta 1$ ($\mu\text{g/L}$)	Smad 7 (ng/L)	p38 MAPK
稳定组 ($n = 275$)	32.84 ± 8.06	123.84 ± 8.15	20.36 ± 2.36
肾纤维化组 ($n = 145$)	41.63 ± 8.98	103.51 ± 7.14	38.74 ± 3.14
t 值	10.210	25.341	67.461
P 值	< 0.001	< 0.001	< 0.001

表3 TGFβ1-Smad/p38 MAPK 信号通路与肾移植患者术后肾功能指标的相关性

指标	BUN (mmol/L)		Scr (μmol/L)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TGF-β1	0.339	<0.001	0.509	0.002
Smad 7	-0.142	<0.001	-0.151	<0.001
p38 MAPK	0.496	0.001	0.342	<0.001
TNF-α	0.302	<0.001	0.125	<0.001
IL-6	0.518	0.002	0.661	0.003
IL-10	0.215	<0.001	0.261	<0.001

3 讨论

终末期肾病是临床常见的一种肾功能衰竭疾病, 有较高的发病率及病死率, 随着病情发展, 及时进行肾脏移植可保障患者生命安全^[10]。有学者^[11-12]表示, 部分肾脏移植患者术后会出现慢性移植肾病, 使患者重返透析及再移植, 而肾小管间质、内膜纤维化是引起慢性移植肾病的主要病因, 若无及时干预, 最终会导致患者肾衰竭, 故分析终末期肾病患者肾脏移植术后肾纤维化的影响因素十分必要。移植肾纤维化作为肾移植术后常见并发症, 对肾移植效果影响极为关键。有研究^[13]表明, 通过检测肾移植患者术后肾功能指标变化, 可反映患者肾纤维化程度, 用以评价肾移植效果, 但移植肾纤维化发生关键环节与发病学机制尚未完全阐述。既往有报道^[14]指出, 与肾移植患者术后肾功能的影响因素较多, 如同型半胱氨酸、血脂等, 这些临床因素与肾移植患者术后肾功能的关系已获得诸多研究成果。但目前 TGFβ1-Smad/p38 MAPK 信号通路及炎症因子与肾移植患者术后肾功能指标的关系还尚在争议^[15]。

结果显示, 稳定组 Scr、BUN 水平低于肾纤维化组 ($P < 0.05$), 表明肾移植术后患者肾功能降低或与肾脏纤维化有关。Scr、BUN 均是反映肾脏损伤及肾小球滤过功能的常见标志物, 肾脏移植患者术后 Scr、BUN 水平异常升高时, 表明患者可能存在肾损伤。稳定组 TNF-α、IL-6、IL-10 水平低于肾纤维化组 ($P < 0.05$), 进一步表明炎症反应或是引起移植肾纤维化并导致肾移植术失败的危险因素, 原因可能是移植肾的内在细胞和免疫细胞凋亡、炎症反应、纤维化细胞因子失调、氧化应激反应等^[16]引起肾纤维化。

本研究中, 稳定组血清 TGF-β1、p38 MAPK 水平低于肾纤维化组 ($P < 0.05$), Smad 7 高于肾纤维化组 ($P < 0.05$), 表明肾移植术后发生肾纤维化的患者 TGF-β1、p38 MAPK 水平高于移植成功者, Smad 7 水平低于移植成功者, 患者肾功能损伤严重。研究^[17-18]指

出, 通过抑制 TGF-β1/Smad/p38 MAPK 信号通路可减轻终末期肾病患者肾移植术后肾损伤, 避免肾纤维化。机体受炎症细胞因子或多环境应激反应刺激时 p38 MAPK 被激活, p38 MAPK 途径可在高葡萄糖环境中直接激活, 与上游因子 TGF-β1 相互作用, 能增强 TGF-β1 活性, 增加细胞外基质中主要成分--纤维连接蛋白表达, 且 TGF-β1 可使 p38 MAPK 自磷酸化并激活下游转录因子环状单磷酸腺苷结合蛋白, 与下游纤维连接蛋白结合, 进一步上调下游纤维连接蛋白表达, 进而加重肾纤维化程度, 导致慢性移植肾病^[19-20]。相关性分析显示, TGF-β1、p38 MAPK、TNF-α、IL-6、IL-10 水平与肾移植患者术后 Scr、BUN 呈正相关 ($P < 0.05$), Smad 7 与 Scr、BUN 呈负相关 ($P < 0.05$), 原因可能是 TGFβ1-Smad/p38 MAPK 信号通路表达与移植肾纤维化密切相关, 可加重肾移植术患者肾损伤程度, 从而影响肾功能水平, 而肾功能降低可反映肾脏移植术患者肾脏损伤程度, 当患者移植肾损伤越严重, 肾功能越低; 同时 TGF-β1 可通过 TAK1-MKK6 途径活化下游 p38 MAPK 通路, 增多 TNF-α、IL-6 等炎症因子表达, 引发肾脏炎症反应, 导致肾脏足细胞损伤, 进一步活化细胞凋亡因子, 促进近端小管纤维化, 降低肾功能, 介导慢性移植肾病发展。

综上所述, TGFβ1-Smad/p38 MAPK 信号通路与肾移植患者术后肾功能指标有关, 当 TGFβ1、p38 MAPK、TNF-α、IL-6、IL-10 水平过高, Smad7 水平过低时肾移植患者术后肾损伤程度越重, 肾功能指标越高, 可作为临床观察患者预后效果及病情发展程度的有效指标, 但本研究所选样本量过低、研究时间过短, 估存在一定局限性, 在今后可针对此方向进一步论证。

参考文献

- [1] Flávio FDCR, Cristelli MP, Paula MI, et al. Infectious complications as the leading cause of death after kidney transplantation: analysis of more than 10,000 transplants from a single center [J]. *J Nephrol*, 2017, 30 (4): 601-606.
- [2] Stapleton CP, Conlon PJ, Phelan PJ. Using omics to explore complications of kidney transplantation [J]. *Transpl Int*, 2018, 31(3): 251-262.
- [3] Mellaert AV, Gillard P, Jochmans I, et al. Delayed bleeding of the transplant duodenum after simultaneous kidney pancreas transplantation: case series [J]. *Transplantation*, 2020, 104(1): 184-189.
- [4] Kulkarni S, Kirkiles-Smith NC, Deng YH, et al. Eculizumab therapy for chronic antibody-mediated injury in kidney transplant recipients: a pilot randomized controlled trial [J]. *Am J Transplant*, 2017, 17 (3): 682-691.
- [5] Hong Q, Zhang L, Fu J, et al. LRG1 promotes diabetic kidney disease progression by enhancing TGF-β-Induced angiogenesis [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2019, 30(4): 546-562.
- [6] Qi F, Cai P, Liu X, et al. Adenovirus-mediated P311 ameliorates renal fibrosis through inhibition of epithelial-mesenchymal transi-

- tion via TGF- β 1-Smad-ILK pathway in unilateral ureteral obstruction rats[J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 3015 - 3023.
- [7] 岳薇薇, 叶婷, 王卫群. 黄葵素对糖尿病肾病大鼠氧化应激、炎症反应和 TGF- β 1/Smad2 信号通路的影响[J]. *现代中西医结合杂志*, 2021, 30(11): 1156 - 1175.
- [8] 上海医科大学编辑委员会. 实用内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1993: 1521 - 1522.
- [9] 巢志复. 尿毒症透析和肾移植治疗指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 7 - 8.
- [10] Ottlewski I, Münch J, Wagner T, *et al.* Value of renal gene panel diagnostics in adults waiting for kidney transplantation due to undetermined end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2019, 96(1): 222 - 230.
- [11] Rodelo-Haad C, Agüera ML, Ortega R, *et al.* Lithium-associated nephropathy in the renal allograft[J]. *Kidney Int*, 2018, 93(1): 273.
- [12] Zhang S, Wang W, Yan Z, *et al.* Application of intravoxel incoherent motion diffusion weighted imaging for assessment of early chronic allograft nephropathy[J]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 2019, 44(5): 501 - 506.
- [13] 王利民, 王平, 刘善凤, 等. 网织红细胞相关参数联合肾功能指标评估肾移植患者预后的价值[J]. *检验医学*, 2019, 34(4): 339 - 342.
- [14] 罗星星, 许扬扬, 仇颖妍, 等. 同型半胱氨酸、肾功能和血脂水平在肾移植术后患者的变化[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38(8): 1061 - 1063.
- [15] Zhang Y, Meng XM, Huang XR, *et al.* The preventive and therapeutic implication for renal fibrosis by targeting TGF- β /Smad3 signaling[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132(13): 1403 - 1415.
- [16] 汪绪祥, 王锁刚. 移植肾纤维化与 TGF β 1-Smad/p38MAPK 信号通路的研究进展[J]. *南昌大学学报(医学版)*, 2020, 60(6): 82 - 85.
- [17] 贾会玉, 李中南, 陈光亮. 转化生长因子- β 1 介导的 Smads 和 MAPKs 信号通路在糖尿病肾病中的作用及其抑制剂研究进展[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2015, 20(10): 1171 - 1176.
- [18] 刘宇, 赫杨, 张星宇, 等. MA-5 抑制 TGF- β 1/Smad3 途径减轻糖尿病肾病肾脏纤维化[J]. *解剖科学进展*, 2021, 27(2): 230 - 233.
- [19] 赵婷. TGF- β 1/Smad 信号通路在糖尿病肾病关系的研究进展[J]. *海南医学*, 2021, 32(5): 642 - 646.
- [20] 赵亚亚, 钟成, 李悦, 等. TGF- β 1 介导的 Smad 通路在肾脏纤维化中的作用及机制[J]. *解放军预防医学杂志*, 2018, 36(4): 427 - 458.
- (收稿日期: 2021 - 07 - 15 修回日期: 2021 - 08 - 19)

(上接第 1556 页)

- [16] 金铭, 张可. AIDS 患者贫血与 CD4 + 细胞计数的关系[J]. *传染病信息*, 2004, 17(4): 161 - 163.
- [17] 周国超, 杨大刚. 低蛋白血症的研究进展[J]. *贵州医药*, 2015, (3): 279 - 281.
- [18] 李艳秋. 乳酸脱氢酶对多发性骨髓瘤预后作用的评价[D]. 大连: 大连医科大学, 2016.
- [19] Greipp PR, San Miguel J, Durie BG, *et al.* International staging system for multiple myeloma[J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3412 - 3420.
- [20] Bladé J, Samson D, Reece D, *et al.* Criteria for evaluating disease response and progression in patients with multiple myeloma treated by high-dose therapy and haemopoietic stem cell transplantation. Myeloma Subcommittee of the EBMT. European Group for Blood and Marrow Transplant[J]. *Br J Haematol*, 1998, 102(5): 1115 - 1123.
- [21] Pratt G, Morris TC. Review of the NICE guidelines for multiple myeloma[J]. *Int J Lab Hematol*, 2017, 39(1): 3 - 13.
- [22] Shukla GC, Singh J, Barik S. MicroRNAs: Processing, Maturation, Target Recognition and Regulatory Functions[J]. *Mol Cell Pharmacol*, 2011, 3(3): 83 - 92.
- [23] 袁敏, 程静新, 刘雅歆, 等. 新疆南部维吾尔族 HPV16 阳性宫颈鳞癌 microRNA 筛选及功能分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2015, 40(7): 701 - 709.
- [24] Lu D, Tang L, Zhuang Y, *et al.* miR-17-3P regulates the proliferation and survival of colon cancer cells by targeting Par4[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 618 - 623.
- [25] 袁甫军, 张帆, 全卫涛, 等. lncRNA Xist/miR-215-5p 下调 LPAR4 表达对乳腺癌细胞增殖与转移的影响[J]. *现代肿瘤医学*, 2019, 27(15): 2656 - 2661.
- [26] 宋翠薇, 艾丽梅. miR-324-5p 和 miR-215-5p 在多发性骨髓瘤中的表达及预后分析[J]. *广东医学*, 2020, 41(20): 2080 - 2084.
- [27] Ma MZ, Zhang Y, Weng MZ, *et al.* Long Noncoding RNA GCASPC, a Target of miR-17-3p, Negatively Regulates Pyruvate Carboxylase-Dependent Cell Proliferation in Gallbladder Cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(18): 5361 - 5371.
- [28] 陈俊. II - III 期胸中段食管鳞癌化疗敏感性相关血清 miRNA 的筛选[D]. 太原: 山西医科大学, 2017.
- [29] Ren Y, Li X, Wang W, *et al.* Expression of Peripheral Blood miRNA-720 and miRNA-1246 Can Be Used as a Predictor for Outcome in Multiple Myeloma Patients[J]. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*, 2017, 17(7): 415 - 423.
- [30] 刘海军, 王莉莉, 李言飞, 等. 多发性骨髓瘤患者血浆 miR-17-3p 表达及其临床意义[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(6): 596 - 599.
- [31] Liu S, Zhang Y, Huang C, *et al.* miR-215-5p is an anticancer gene in multiple myeloma by targeting RUNX1 and deactivating the PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. *J Cell Biochem*, 2020, 121(2): 1475 - 1490.
- (收稿日期: 2021 - 07 - 08 修回日期: 2021 - 08 - 29)