

· 前沿进展 ·

三叶因子 3 与慢性肾脏病关系的研究进展

郭文琦, 杨小娟, 贺巧艳

【摘要】 三叶因子 3 (TFF3) 是一种新型生长因子类多肽, 属三叶因子家族 (TFFs), 是 TFFs 中发现最晚的一个。在黏膜炎症、组织缺血/再灌注损伤、肿瘤等病理状态下, TFF3 mRNA 及蛋白表达水平异常升高, 提示 TFF3 在上述病理生理过程中具有重要作用。近年研究证实, 慢性肾脏病 (CKD) 患者血清 TFF3 水平升高, 且血清 TFF3 水平与 CKD 严重程度密切相关。本文综述了 TFF3 的检测方法、分子结构与功能及其与慢性肾脏病 (CKD) 的关系, 期为 CKD 的初筛提供参考。

【关键词】 肾疾病; 三叶因子 3; 综述

【中图分类号】 R 692 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2018.04.002

郭文琦, 杨小娟, 贺巧艳. 三叶因子 3 与慢性肾脏病关系的研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2018, 26 (4): 8-10. [www.syxnf.net]

GUO W Q, YANG X J, HE Q Y. Progress on relationship between trefoil factor 3 and chronic kidney disease [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2018, 26 (4): 8-10.

Progress on Relationship between Trefoil Factor 3 and Chronic Kidney Disease GUO Wen-qi, YANG Xiao-juan, HE Qiao-yan

Department of Nephrology, the Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an 716000, China

Corresponding author: YANG Xiao-juan, E-mail: xiaojuan_yang@126.com

【Abstract】 Trefoil factor 3 (TFF3), a new type of polypeptide belong to growth factors, is latest-found member of trefoil factor family. TFF3 plays an important role in many pathophysiological processes, mRNA and protein expression of TFF3 significantly increased in mucosal inflammation, tissue ischemia/reperfusion injury, tumour and so on. Recent studies confirmed that, serum TFF3 level significantly increased in patients with chronic kidney disease (CKD), and it is closely correlated with the severity of CKD. This paper reviewed the detection method, molecular structure and function, and its relation with CKD, to provide a reference for preliminary screening of CKD.

【Key words】 Kidney diseases; Trefoil factor 3; Review

716000 陕西省延安市, 延安大学附属医院肾内科
通信作者: 杨小娟, E-mail: xiaojuan_yang@126.com

mediated by homocysteine in vascular smooth muscle cells [J]. Biomed Pharmacother, 2016, 84: 1979-1985. DOI: 10.1016/j.biopha.2016.11.011.

[28] CHEN Y, LIU H, WANG X, et al. Homocysteine up-regulates endothelin type A receptor in vascular smooth muscle cells through Sirt1/ERK1/2 signaling pathway [J]. Microvasc Res, 2017, 114: 34-40. DOI: 10.1016/j.mvr.2017.05.010.

[29] 纪昕, 王鑫, 岳晓乐, 等. eNOS、CAV1、PI3K/Akt 信号通路在同型半胱氨酸促进大鼠血管平滑肌细胞迁移、增殖中的作用研究 [J]. 中国全科医学, 2017, 20 (12): 1469-1473. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2017.12.012.

[30] 席锐, 邹琛, 陈楨明, 等. 同型半胱氨酸促进血管平滑肌细胞增殖的机制及辛伐他汀的干预作用 [J]. 国际心血管病杂志, 2015, 42 (1): 44-47. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6583.2015.01.014.

[31] PAN L M, YU G F, HUANG J Y, et al. Homocysteine inhibits

angiogenesis through cytoskeleton remodeling [J]. Biosci Rep, 2017, 37 (5): BSR20170860. DOI: 10.1042/BSR20170860.

[32] YI X, ZHOU Y L, JIANG D S, et al. Efficacy of folic acid supplementation on endothelial function and plasma homocysteine concentration in coronary artery disease: A meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Exp Ther Med, 2014, 7 (5): 1100-1110. DOI: 10.3892/etm.2014.1553.

[33] LI Y P, HUANG T Y, ZHENG Y, et al. Folic Acid Supplementation and the Risk of Cardiovascular Diseases: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials [J]. Am Heart Assoc, 2016, 5 (8): e003768-003786. DOI: 10.1161/JAHA.116.003768.

(收稿日期: 2018-01-12; 修回日期: 2018-04-16)

(本文编辑: 谢武英)

三叶因子家族 (TFFs) 是一类含 1 个或多个三叶因子 (TFF) 结构域的小分子多肽 (三叶肽), 而 TFF 结构域由 38 ~ 39 个氨基酸组成, 含 6 个半胱氨酸并按照 1 ~ 5、2 ~ 4、3 ~ 6 的顺序依次形成 3 个二硫键, 进而形成特异而稳定的三叶结构^[1], 特定的结构赋予 TFFs 高度保守、耐热、耐酸和耐酶等特点。TFFs 存在于人体多种器官上皮细胞, 主要分布于胃肠道组织黏膜; 目前, TFFs 主要分为三叶因子 1 (TFF1)、三叶因子 2 (TFF2) 和三叶因子 3 (TFF3)^[2]。研究表明, TFFs 具有促进组织再生及修复、抗凋亡、促血管形成及免疫调节等作用, 在消化系统、呼吸系统损伤和修复过程中发挥着重要作用。近年研究发现, TFFs 尤其是 TFF3 在修复肾上皮损伤方面具有重要作用^[3]。本文综述了 TFF3 的检测方法、分子结构与功能及其与慢性肾脏病 (CKD) 的关系, 以期为 CKD 的初筛提供参考。

1 TFF3 的检测方法

Vester-gaard 等设计了 TFFs 的酶联免疫吸附试验 (ELISA) 检测方法, 并指出血清 TFF1、TFF2、TFF3 水平参考范围依次为 140 ~ 1 400、37 ~ 190、91 ~ 250 pmol/L, 且血清 TFF1、TFF2、TFF3 水平受病理状态影响较大, 具有良好的应用前景^[4], 但 TFFs 能否作为临床诊断的生物标志物尚需更多大样本量、多中心、前瞻性研究进一步证实。

2 TFF3 分子结构与功能

TFF3 由 59 个氨基酸组成, 分子量约为 6.7 kDa, 其二级结构中含有一个 P 结构域, 主要以二聚体形式产生生物效应^[5]。TFF3 具有一定组织细胞特异性, 主要存在于小肠、结肠杯状细胞, 甲状腺、子宫内膜、乳腺、肾小管上皮等也有表达^[6]。WU 等^[7]研究表明, TFF3 具有促进黏膜上皮修复、抗凋亡、促血管形成、调节免疫应答等作用, 在肿瘤恶性转化、生长和转移过程中发挥着重要作用。2002 年, 有学者通过免疫组化染色法分析了 209 例原发性胃癌患者组织样本, 发现其中 55% 的样本出现 TFF3 阳性表达, TFF3 首次被作为肿瘤标志物而提出, 近年来其已作为胃肠道肿瘤及其他肿瘤标志物而用于临床诊断、治疗效果判断及预后评估等^[8-10], 但 TFF3 与肿瘤的具体关系及其在肿瘤发生发展过程中的确切作用机制目前尚不明确^[11]。

3 TFF3 与 CKD 的关系

CKD 实质为毒素、炎症及氧化应激等导致的肾上皮损伤, 最终会进展为终末期肾病^[12-14]。近年国内外研究表明, TFF3 参与了 CKD 的发生、发展, 可能成为 CKD 的新型生物标志物^[15-16]。动物实验表明, 与当前临床常用生物标志物肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN) 相比, 尿 TFF3 能更早地诊断肾小管损伤^[15, 17], 且灵敏度和特异度均较高。SERWIN 等^[18]研究表明, TFF3 有望成为诊断肾小球肾炎的新型标志物, 但尚需多中心、大样本量研究证实。曹正欣等^[19]研究发现, 血清 TFF3 水平与糖尿病肾病 (DKD) 患者 24 h 尿微量清蛋白排泄率呈正相关, 提示 TFF3 与 DKD 严重程度有关, 可作为评估 DKD 严重程度的参考指标, 推测 TFF3 可能通过参与调节肾小球对清蛋白的滤过而影响 DKD 的发生、发展, 其作用机制可能为: DKD 患者由于高血糖、晚期糖基化终产物、细胞因子、

炎症递质、氧化应激等损伤因子而引发肾小球、肾小管及肾间质损伤, 机体试图通过分泌 TFF3 以修复肾上皮损伤, 或通过 TFF3 促进新生血管形成^[15, 20]。

ZHAO 等^[21]以两栖动物皮肤高活性 TFFs 为分子探针, 首先揭示了 TFFs 与蛋白酶激活受体的关系, 阐明抑素蛋白调节蛋白酶激活受体的新机制; 此后在 DU 等^[16]开展的一项大型前瞻性随机研究中采用 ELISA 检测 1 072 例患有不同疾病的患者的血清 TFF3 水平, 结果显示肾功能损伤患者血清 TFF3 水平明显升高, 且 CKD 患者血清、尿液 TFF3 水平远高于恶性肿瘤伴转移或复发患者; CKD 分期 1 ~ 5 期患者血液、尿液 TFF3 水平随肾小球滤过率降低而升高, 且经免疫组化染色发现 TFF3 主要分布于肾小管上皮细胞。ASTOR 等^[15]通过对 CKD 患者进行随访 (随访时间 >8.6 年) 发现, CKD 患者尿液 TFF3 水平明显高于健康对照者, 提示 TFF3 可能在 CKD 尤其是肾小管病变过程中发挥着重要作用, 可能是未来评估 CKD 风险的一项良好的生物标志物。

近端肾小管上皮细胞较易损伤, 有学者通过给予肾小管上皮细胞不同刺激而观察肾小管上皮细胞分泌 TFF3 的能力, 发现缺氧、营养不良等可导致肾小管上皮细胞 TFF3 异常表达, 并由此推测肾损伤时肾小管上皮细胞分泌 TFF3 增加^[22]。LEBHERZ-EICHINGER 等^[23]通过对 118 例拟行透析治疗的 CKD 患者和 23 例健康志愿者进行随访发现, CKD 患者血清 TFF2 水平明显高于健康志愿者, 且血清、尿液 TFF2 水平与 CKD 分期密切相关; LEBHERZ-EICHINGER 等^[24]进行的另一项研究结果表明, CKD 患者血清 TFF1、TFF3 水平明显升高, 其中血清 TFF1 水平主要在急性期升高, 而血清 TFF3 水平主要在恢复期升高, 提示 TFF1、TFF3 可能作为肾脏早期损伤的独立标志物。

4 小结与展望

自 TFF3 被发现以来, 其可能具有的作用及在临床实践中的应用一直是研究者们所关注的重点之一。大量临床研究表明, TFF3 作为肿瘤尤其是乳腺癌、前列腺癌、胃癌非侵入性诊断的新型标志物具有独特的优势和临床应用价值^[25-26]。由于 CKD 患者血清、尿液 TFF3 水平随肾小球滤过率降低而升高, 因此 TFF3 或许可作为 CKD 初筛的经济、有效的检测指标, 但目前关于 TFF3 在 CKD 发生、发展过程中的具体作用及机制等尚有待多中心、前瞻性临床研究进一步深入探讨, 而可以预期的是, 随着人们对 TFFs 尤其是 TFF3 生物学效应的认识加深, 其在肾脏病学领域的应用将会越来越广泛。

参考文献

- [1] 孙勇, 王良喜, 毛学飞, 等. 人三叶因子 3 对烧伤小鼠胃黏膜的保护作用研究 [J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48 (9): 1019-1021. DOI: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2013.09.006.
- [2] BARRERA G J, TORTOLERO G S. Trefoil factor 3 (TFF3) from human breast milk activates PAR-2 receptors, of the intestinal epithelial cells HT-29, regulating cytokines and defensins [J]. Bratisl Lek Listy, 2016, 117 (6): 332-339.
- [3] BIJELIC N, BELOVARI T, TOLUŠIĆ L M, et al. Localization of trefoil factor family peptide 3 in epithelial tissues originating from the

- three germ layers of developing mouse embryo [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17 (3): 241–247. DOI: 10.17305/bjbms.2017.1838.
- [4] 孙勇. 三叶因子家族研究进展 [J]. *肠外与肠内营养*, 2015, 22 (1): 49–52. DOI: 10.3969/j.issn.1009–3079.2003.12.045.
- [5] GE H, GARDNER J, WU X, et al. Trefoil Factor 3 (TFF3) Is Regulated by Food Intake, Improves Glucose Tolerance and Induces Mucinous Metaplasia [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (6): e0126924. DOI: 10.1371/journal.pone.0126924.
- [6] MADSEN J, NIELSEN O, TORNØE I, et al. Tissue localization of human trefoil factors 1, 2, and 3 [J]. *J Histochem Cytochem*, 2007, 55 (5): 505–513. DOI: 10.1369/jhc.6A7100.2007.
- [7] WU J, WANG D, XUE G, et al. Construction and screening effective sequence of shRNA targeting human trefoil factor 3 [J]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 2016, 30 (2): 130–134.
- [8] GU J, ZHENG L, ZHANG L, et al. TFF3 and HER2 expression and their correlation with survival in gastric cancer [J]. *Tumour Biol*, 2015, 36 (4): 3001–3007. DOI: 10.1007/s13277–014–2933–6.
- [9] SRIVASTAVA S, KEDIA S, KUMAR S, et al. Serum human trefoil factor 3 is a biomarker for mucosal healing in ulcerative colitis patients with minimal disease activity [J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9 (7): 575–579. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv075.
- [10] WANG X N, WANG S J, PANDEY V, et al. Trefoil factor 3 as a novel biomarker to distinguish between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94 (20): e860. DOI: 10.1097/MD.0000000000000860.
- [11] MAY F E. The potential of trefoil proteins as biomarkers in human cancer [J]. *Biomark Med*, 2012, 6 (3): 301–304. DOI: 10.2217/bmm.12.22.
- [12] LOPEZ–NOVOA J M, MARTINEZ–SALGADO C, RODRIGUEZ–PENA A B, et al. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128 (1): 61–81. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.006.
- [13] MOSER B, ROTH G, BRUNNER M, et al. Aberrant T cell activation and heightened apoptotic turnover in end-stage renal failure patients: a comparative evaluation between non-dialysis, haemodialysis, and peritoneal dialysis [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 308 (3): 581–585.
- [14] ROTH G A, LEBHERZ–EICHINGER D, ANKERSMIT H J, et al. Increased total cytokeratin–18 serum and urine levels in chronic kidney disease [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412 (9/10): 713–717. DOI: 10.1016/j.cca.2010.12.030.
- [15] ASTOR B C, KOTTGEN A, HWANG S J, et al. Trefoil factor 3 predicts incident chronic kidney disease: a case–control study nested within the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study [J]. *Am J Nephrol*, 2011, 34 (4): 291–297. DOI: 10.1159/000330699.
- [16] DU T Y, LUO H M, QIN H C, et al. Circulating serum trefoil factor 3 (TFF3) is dramatically increased in chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2014, 8 (11): e80271. DOI: 10.1371/journal.pone.0080271.
- [17] YU Y, JIN H, HOLDER D, et al. Urinary biomarkers trefoil factor 3 and albumin enable early detection of kidney tubular injury [J]. *Nat Biotechnol*, 2010, 28 (5): 470–477. DOI: 10.1038/nbt.1624.
- [18] SERWIN N M, WISNIEWSKA M, JESIONOWSKA A, et al. Serum levels of 12 renal function and injury markers in patients with glomerulonephritis [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2016, 126 (7/8): 483–493. DOI: 10.20452/pamw.3477.
- [19] 曹正欣, 杨凤英. 2型糖尿病患者血清三叶因子与尿蛋白排出率相关性研究 [J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2014, 35 (20): 2981–2982.
- [20] 蔡克银, 徐梅华, 谢军. 糖尿病肾脏疾病患者血清三叶因子水平变化的临床意义 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2014, 14 (1): 28–31. DOI: 10.3969/j.issn.1671–2390.2014.01.006.
- [21] ZHAO F, GUO X, WANG Y, et al. Drug target mining and analysis of the Chinese tree shrew for pharmacological testing [J]. *PLoS One*, 2014, 9 (8): e104191. DOI: 10.1371/journal.pone.0104191.
- [22] ZWAINI Z, ALAMMARI D, BYRNE S, et al. Mode of Proximal Tubule Damage: Differential Cause for the Release of TFF3? [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 122. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00122.
- [23] LEBHERZ–EICHINGER D, TUDOR B, ANKERSMIT H J, et al. Increased trefoil factor 2 levels in patients with chronic kidney disease [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (3): e0174551. DOI: 10.1371/journal.pone.0174551.
- [24] LEBHERZ–EICHINGER D, TUDOR B, ANKERSMIT H J, et al. Trefoil Factor 1 Excretion Is Increased in Early Stages of Chronic Kidney Disease [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (9): e0138312. DOI: 10.1371/journal.pone.0138312.
- [25] MAY F E, WESTLEY B R. TFF3 is a valuable predictive biomarker of endocrine response in metastatic breast cancer [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2015, 22 (3): 465–479. DOI: 10.1530/ERC–15–0129.
- [26] PERERA O, EVANS A, PERTZIGER M, et al. Trefoil factor 3 (TFF3) enhances the oncogenic characteristics of prostate carcinoma cells and reduces sensitivity to ionising radiation [J]. *Cancer Lett*, 2015, 361 (1): 104–111. DOI: 10.1016/j.canlet.2015.02.051.

(收稿日期: 2018–01–12; 修回日期: 2018–04–04)

(本文编辑: 刘新蒙)