

维 A 酸对糖尿病肾病大鼠血中MCP-1 及尿中足细胞的影响*

刘建林¹ 李惠¹ 牛聪¹ 王文政¹ 胡春艳¹ 陈明亮^{2#}

(1 河南大学第一附属医院肾内科 开封 475001;2 河南大学基础医学院 开封 475004)

摘要:目的:探讨维 A 酸对糖尿病肾病大鼠血中单核细胞趋化蛋白-1 及尿中足细胞的影响。方法:选取健康大鼠 20 只,进行模型建立,随机分为对照组和观察组,各 10 只。另设正常组 10 只。对照组和正常组灌服适量食用油,观察组灌服维 A 酸。观察各组大鼠血清中单核细胞趋化蛋白-1 的变化情况和 24 h 蛋白尿含量、大鼠尿液中足细胞及肾小球中位硬化指数并进行相关性分析。结果:观察组血清中单核细胞趋化蛋白-1 水平明显低于对照组($P<0.05$);对照组和观察组的血糖值比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但都高于正常组($P<0.05$);在同一时间段内,观察组大鼠尿液中足细胞明显低于对照组($P<0.05$);随着时间的进展,尿液中足细胞含量逐渐增多,组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组 24 h 尿蛋白含量明显高于正常组和观察组($P<0.05$),观察组高于正常组($P<0.05$);肾小球硬化指数与尿足细胞数呈正相关($r=0.66, P<0.01$),尿足细胞数与 24 h 尿蛋白测定值为正相关($rs=0.52, P<0.01$)。结论:维 A 酸对糖尿病肾病大鼠血中单核细胞趋化蛋白-1 及尿中足细胞有较好的影响。

关键词:糖尿病肾病;维 A 酸;大鼠;单核细胞趋化蛋白-1;足细胞

中图分类号:R587.2

文献标识码:B

doi:10.13638/j.issn.1671-4040.2020.07.079

糖尿病是一种以高血糖为临床特征的代谢性疾病,多尿、多饮、多食、消瘦是其主要临床特征^[1]。糖尿病合并多种并发症,其中以糖尿病肾病的危害性、严重性最大,糖尿病肾病由于机体长时间处于高血糖状态引起肾血流动力学改变,引发微血管病变,进而导致肾小球硬化,肾脏结构改变,是造成胰岛素依赖性糖尿病(IDDM)患者死亡的主要原因^[2]。在血管病变中,炎症为主要影响因素,单核细胞趋化蛋白-1(Monocyte Chemotactic Protein-1, MCP-1)作为细胞趋化因子,是炎症反应的重要介导细胞因子。在肾小球的过滤中,由于肾小球基底膜与足细胞相连,使足细胞在其过滤中起到重要的作用^[3]。本研究采用维 A 酸对糖尿病肾病大鼠进行治疗,旨在探讨维 A 酸对糖尿病肾病大鼠血中 MCP-1 及尿中足细胞的影响。现报道如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取我院提供的健康大鼠 20 只,随机将其分为对照组和观察组,各 10 只,另设正常组 10 只。年龄 2~7 周,平均(3.45± 2.13)周,体质量 150~200 g。对照组和正常组采用适量食用油进行灌服,观察组使用维 A 酸(国药准字 H10950191)40~80 mg/d,灌服 8 周,所有动物都正常进食食用水。本研究经过我院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血中 MCP-1 检测方法 对所有大鼠在实验每周进行血糖测定,在第 8 周进行股动脉抽血进行 MCP-1 含量的测定。用酶联免疫吸附法进行 MCP-1 含量检测。用鼠尾血进行血糖测定。

1.2.2 尿中足细胞检测方法 在试验结束前 1 天

对所有大鼠的 24 h 尿液进行收集,根据相关研究方法进行足细胞的测定。使用间接免疫荧光法,进行肾小球足细胞特异性标记蛋白(PCX)的测定^[4]。PCX 阳性的细胞为足细胞。

1.3 观察指标 对比各组大鼠血清中 MCP-1 的变化情况;各组 24 h 尿蛋白含量;两组大鼠尿液中足细胞及肾小球中位硬化指数;进行相关性分析。

1.4 统计学方法 数据采用 SPSS25.0 统计学软件分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,两两比较采用 SNK-q 检验;计数资料以率表示,采用 χ^2 检验,相关性分析采用 Pearson 相关性分析, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠血清中 MCP-1 的变化情况比较 第 8 周,对照组和观察组大鼠血清中 MCP-1 表达水平高于正常组,差异有统计学意义($P<0.05$);观察组血清中 MCP-1 水平明显低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);对照组和观察组 2 周、4 周、8 周的血糖值比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但均高于正常组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠血清中 MCP-1 的变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	周数	血中 MCP-1 (pg/ml)	血糖 (mmol/L)
正常组	10	2	-	5.711± 0.581
	10	4	-	6.112± 0.423
	10	8	3.125± 0.044	5.877± 0.551
	10	2	-	30.675± 2.341*
对照组	10	2	-	28.991± 3.211*
	10	4	-	31.542± 2.046*
	10	8	4.756± 0.066 ^{#△}	30.441± 2.415*
	10	2	-	29.114± 3.521*
观察组	10	4	-	29.667± 3.564*
	10	8	3.411± 0.111 [▲]	

注:与正常组比较,* $P<0.05$;与正常组比较,▲ $P<0.05$;与观察组比较[#] $P<0.05$;与正常组比较,[△] $P<0.05$ 。

* 基金项目:河南省医学科技攻关计划项目(编号:2018020323);

河南省高等学校重点科研项目计划(编号:16A320069)

通信作者:陈明亮,E-mail:chml163@163.com

2.2 两组大鼠尿液中足细胞数及肾小球中位硬化指数比较 在同一时间段内,观察组大鼠尿液中足细胞数明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$);随着时间的进展,尿液中足细胞含量逐渐增多,组间比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组大鼠尿液中足细胞数及肾小球中位硬化指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	尿液足细胞数(个/ml)		肾小球中位硬化指数	
		6 周	12 周	6 周	12 周
对照组	10	1.27± 0.75 [△]	3.11± 1.41 ^{*#}	0.13	0.54 ^{*#}
观察组	10	0.33± 0.27	1.55± 0.82 [#]	0.11	0.26 [▲]

注:与观察组比较, * $P<0.05$, [△] $P<0.05$;与第 6 周比较, [#] $P<0.05$, [▲] $P<0.05$ 。

2.3 各组 24 h 尿蛋白含量比较 观察组 24 h 尿蛋白量为 (15.36± 2.03) mg/24 h, 对照组为 (33.12± 2.77) mg/24 h, 正常组为 (8.01± 0.41) mg/24 h, 对照组 24 h 尿蛋白测定值明显高于正常组和观察组,差异有统计学意义 ($P<0.05$), 观察组明显高于正常组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

2.4 相关性分析 肾小球硬化指数与尿足细胞数呈正相关 ($r=0.66, P<0.01$);尿足细胞数与 24 h 尿蛋白含量为正相关 ($r=0.52, P<0.01$)。

3 讨论

MCP-1 是存在与核因子- κ B (NF- κ B) 和转录活化蛋白-1 (AP-1) 的结合位点,与 NF- κ B 的 DNA 序列进行结合,进行基因激活的转录^[5]。巨噬细胞、单核细胞、血管平滑肌细胞等都存在 MCP-1。在糖尿病患者存在高血糖时,蛋白非酶糖化产物、氧化应激、IL-1 等都会对 MCP-1 的表达产生影响,导致表达上升。MCP-1 在炎症反应中也起着重要的介导作用,由于具有趋化作用,导致单核细胞和中性粒细胞等在循环中使动脉壁启动炎症反应,单核细胞和巨噬细胞相互转换,且会诱导血管平滑肌细胞向内膜下间隙迁移,出现异常增殖导致粥样斑块形成^[6]。

足细胞也就是肾小球上皮细胞,是肾小球滤过膜的重要部分。在出现损伤脱落后,其肾小球内的数量和密度就会出现减少,使肾小球基底膜暴露,出现滤过膜机械障碍,以及电荷屏障功能异常,而慢性肾功能衰竭中糖尿病肾病是引起其发病的常见原因^[7-9]。表明足细胞与糖尿病肾病的发展有着重大关系。而足细胞的丢失会导致患者出现蛋白尿,而蛋

白尿的出现提示病变的出现,可为糖尿病肾病的病情发展提供可靠的参考指标^[10]。本研究结果显示,在第 8 周,对照组和观察组大鼠血清中 MCP-1 表达水平明显高于正常组 ($P<0.05$);观察组明显低于对照组, ($P<0.05$)。对照组和观察组的血糖值在 2 周、4 周、8 周比较差异无统计学意义 ($P>0.05$),但两组都明显高于正常组 ($P<0.05$);在同一时间段内,观察组大鼠尿液中足细胞明显低于对照组 ($P<0.05$);随着时间的进展,尿液中足细胞含量逐渐增多 ($P<0.05$);对照组 24 h 尿蛋白含量明显高于正常组和观察组 ($P<0.05$),观察组高于正常组 ($P<0.05$);肾小球硬化指数与尿足细胞数呈正相关 ($rs=0.66, P<0.01$),尿足细胞数与 24 h 尿蛋白定量为正相关 ($r=0.52, P<0.01$)。表明维 A 酸可能作为蛋白尿药物存在,对炎症因子的形成也有一定的抑制作用。综上所述,维 A 酸对糖尿病肾病大鼠血中 MCP-1 表达水平有一定抑制作用,并能改善蛋白尿的产生,提示维 A 酸对糖尿病肾病大鼠血中 MCP-1 及尿中足细胞有较好的影响。

参考文献

[1]周广朋,张景岚,陈树.2 型糖尿病患者胰岛 β 细胞功能及血清视黄醇结合蛋白、游离脂肪酸水平的变化特点与临床意义[J].实用医院临床杂志,2016,13(4):151-153
[2]刘曼.老年糖尿病肾病发病机制诊断及治疗的研究进展[J].医学理论与实践.2020,33(4):555-557
[3]杨波,杜利君,张兵,等.血清胱抑素 C 和同型半胱氨酸联合检测在 2 型糖尿病肾病早期诊断中的临床价值[J].西部医学,2018,30(8):1226-1228
[4]张红霞,赵志廉,赵会,等.UCH-L1 在高糖刺激的足细胞及大鼠糖尿病肾病模型中的表达[J].临床与实验病理学杂志,2016,32(9):975-979
[5]邓顺有,黄赐平,叶颖霞,等.活血降糖胶囊对糖尿病肾病大鼠足细胞相关分子蛋白表达的影响[J].中国医院药学杂志,2016,36(14):1167-1173
[6]杨晨,朱萱萱,余江毅,等.芪葵颗粒对糖尿病肾病大鼠肾脏中 TGF- β_1 及 MCP-1 表达的影响[J].中国医药导报,2016,13(35):8-11
[7]张敏,王璐.复方 α 酮酸辅助治疗对早期糖尿病肾病患者血清肾功能指标以及营养状态的影响[J].海南医学院学报,2016,22(21):2558-2561
[8]肖川,刘学光.Rho GTPases 对肾小球足细胞特异性裂孔膜骨架蛋白的调控作用[J].临床与病理杂志,2014,34(6):843-848
[9]白鸽.补体凝集素通路激活在糖尿病肾病发病机制中的研究进展[J].国际泌尿系统杂志,2013,33(3):420-423
[10]卢振飞.2 型糖尿病肾病患者肾小球滤过膜超微结构改变与肾功能及代谢指标的相关性研究[J].现代医学,2017,45(3):416-419

(收稿日期: 2019-12-10)



欢迎广告惠顾! 欢迎投稿! 欢迎订阅!