维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2008年第17卷第1期
J Regional Anat & Operative Surg, 2008, Vol. 17, No. 1

C肽联合胰岛素对糖尿病小白鼠肾脏的影响

殷文娟[1]，王凤杰[2]，高艳波[3]　（佳木斯大学附属第一医院：1. 医保科；2. 神经外科；3. 院医务科，黑龙江 佳木斯 154002）

［摘　要］ **目的**　研究C肽联合胰岛素治疗对糖尿病小白鼠肾脏病变的改善作用。**方法**　选取小白鼠50只，分为正常对照组（NC组）、糖尿病组（DM组），糖尿病组用链脲佐菌素诱发小白鼠成模后，随机分为三组：糖尿病对照组（DC组）、胰岛素组（IG组）和胰岛素＋C肽组（ICG组）。治疗8周后测定各组小白鼠24小时尿白蛋白排泄率（UAER）、肾重/体重，并观察糖尿病小白鼠肾脏超微结构变化。**结果**　胰岛素＋C肽组肾重/体重比值低于糖尿病组（$P<0.05$），与胰岛素组和正常对照组差异无显著性。胰岛素＋C肽组小白鼠肾小球体积明显小于糖尿病组（$P<0.05$），与胰岛素组和正常对照组无显著性差异（$P>0.05$）。24小时尿白蛋白排泄率糖尿病组明显升高，胰岛素组低于糖尿病组，但差异无显著性，胰岛素＋C肽组与正常对照组相似。**结论**　C肽联合胰岛素治疗可明显改善糖尿病小白鼠肾脏病变。

［关键词］C肽；胰岛素；糖尿病；糖尿病肾病；动物模型
［中图分类号］R587.1　［文献标识码］A　［文章编号］1672-5042(2008)01-0027-02

Effect of diabetic nephropathy treated with c-peptide combined insulin in mice

YIN Wen-juan, WANG Feng-jie, GAO Yan-bo (the First Affilicated Hospital of Jiamusi Heilongjiang 154002, China)

Abstract: Objective　To research the improve effect of diabetic nephropathy treated with c-peptide combined insulin in mice. **Methods**　Total 50 mice were randomly divided into two groups, including normal control group (NC) and diabetes mellitus group (DM), the later were induced with streptozotocin and divided into three groups randomly, including diabetes mellitus group, insulin group (IG) and insulin combined c-peptide group (ICG). 8 weeks treatment later, 24 hours urinary albumin excretion rate (UAER) and weight of kidney / body were measured, and ultrastructure of the kidney was observed. **Results**　The weight of kidney / body in ICG decreased significantly compared with DC ($P<0.05$), but similar to NC ($P>0.05$). The volume of glomcrulus was decreased remarkably compared with NC and DC ($P<0.05$), but similar to DC and NC ($P>0.05$). UAER was similarly between NC and ICG. **Conclusion**　Diabetic nephropathy can be improved by treatment with c-peptide combined insulin.

Keywords: c-peptide; insulin; diabetes; diabetic nephropathy; animal model

糖尿病肾病指糖尿病性肾小球硬化症，一种以血管损害为主的肾小球病变。国内糖尿病肾病的发病率占糖尿病的0.9%～36%，是糖尿病主要致死原因[1-2]。在临床工作中我们经常发现糖尿病患者在应用胰岛素控制血糖及血压的基础上仍然会合并糖尿病肾病，并且不能延缓糖尿病肾病的进展过程。本研究通过C肽联合胰岛素应用，对糖尿病合并肾脏病变的小白鼠进行治疗，结果发现C肽联合胰岛素治疗能有效缓解糖尿病小白鼠肾脏结构及功能变化。

1　材料与方法

1.1　材料

链脲佐菌素（STZ）为Sigma公司产品。PZI：鱼精蛋白锌胰岛素，上海生物化学制药厂产品。0.04%人C肽：注射用重组人胰岛素原C肽（上海新生源医药研究有限公司）溶于生理盐水，配制成浓度0.04%溶液。

1.2　小白鼠糖尿病模型制备

制模方法与分组：雄性小白鼠50只体重130～140 g，取15只予尾静脉注射生理盐水作为正常对照组（NC组）；余35只予尾静脉注射STZ 50 mg/kg制备糖尿病模型，1周后血糖大于15.7 mmol/L连续3 d，确定为糖尿病模型制备成功。模型制备过程中，糖尿病小白鼠死亡7只，对照组死亡1只。其余28只糖尿病小白鼠再分3组治疗8周：①胰岛素组（IG组）9只，给予鱼精蛋白锌胰岛素（PZI）每天1次皮下注射，血糖控制在7.5 mmol/L左右；②胰岛素＋C肽组（ICG组）10只，在IG组基础上给予人C肽120 nmol/kg，每天两次皮下注射；③糖尿病组（DM组）9只，仅以小剂量PZI每日1次皮下注射维持小白鼠存活。

1.3　24小时尿白蛋白排泄率

实验结束时将小白鼠置于代谢笼内饲养，收集24 h尿液，记录尿量，经离心后测定尿白蛋白浓度，与24 h尿量乘积得出24 h尿白蛋白排泄率（UAER）。

1.4　肾重/体重比值

小白鼠称重后腹腔麻醉，剖腹，取肾脏称重，计算肾重/体重比值。

［作者简介］殷文娟（1972－），女，黑龙江省佳木斯市人，主管护师，学士，主要从事内分泌科临床和护理方面的研究。电话：13694542777
［收稿日期］2007-11-07　［修回日期］2007-12-09

维普资讯 http://www.cqvip.com

1.5 统计学处理

应用SPSS10.0统计分析软件对结果进行分析处理。所有数据用 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间比较用 t 检验,多组间比较用 F 检验。

2 结果

2.1 C肽对糖尿病小白鼠体重及血糖的影响

4组小白鼠成模前体重分别为:NC组(136.3±3.0)g、DM组(137.6±3.0)g、IG组(139.4±3.6)g、ICG组(135.8±4.1)g,各组间无显著性差异($P>0.05$)。治疗8周后,NC组(148.2±3.6)g、DM组(132.1±3.4)g、IG组(137.3±3.4)g、ICG组(134.7±3.7)g,糖尿病各组间体重无显著性差异($P>0.05$);但均显著低于NC组($P<0.01$)。

实验初糖尿病各组血糖水平:DM组(17.8±0.8)mmol/L,IG组(17.9±0.7)mmol/L,ICG组(18.1±0.6)mmol/L,各组间无显著性差异($P>0.05$);实验后血糖,DM组(17.5±0.8)mmol/L,IG组(8.3±0.6)mmol/L,ICG组(7.5±0.5)mmol/L,IG组和ICG组与DM组比较有显著性差异($P<0.05$),见表1。

表1 实验前后糖尿病小白鼠血糖变化($\bar{x}\pm s$,n,mmol/L)

组别	例数	实验初血糖	实验后血糖
NC组	14	3.9±0.8	3.9±0.6
DM组	9	16.8±0.9	17.5±0.9
IG组	9	17.9±0.7	8.3±0.6*
ICG组	10	18.1±0.6	7.5±0.5*

*:与DM组比较,$P<0.05$

2.2 UAER及小白鼠肾重/体重比值

UAER:实验结束时,DM组UAER与NC组比较,明显增加($P<0.05$),IG组UAER增加低于DM组($P<0.05$),ICG组UAER明显低于IG组和DM组($P<0.05$),与NC组相似($P>0.05$),见表2。小白鼠肾重/体重比值:ICG组小白鼠肾重/体重比值低于DM组和IG组($P<0.05$),与NC组相似($P<0.05$),见表2。

表2 UAER、肾重/体重比及MGV($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	UAER	肾重/体重	MGV
NC组	14	130.7±5.8	3.3±0.2	0.534±0.01
DM组	9	458.5±23.9*	5.1±0.2	0.818±0.03
IG组	9	221.3±8.1#△	4.3±0.2	0.792±0.01
ICG组	10	187.3±9.9#△	3.6±0.2	0.591±0.03

*:与NC组比较,$P<0.05$;#:与DM组比较,$P<0.05$;△:与NC组比较,$P>0.05$

3 讨论

早期对C肽的研究认为C肽没有生物学效应,近年来的研究表明C肽可以促进肌肉对糖和氨基酸的利用,增强 Na^+-K^+-ATP酶活性,改善糖尿病微循环[3-4],在Ⅰ型糖尿病患者的微血管并发症治疗中有重要的作用。糖尿病肾病是主要的糖尿病微血管并发症,其发病机制主要为高血糖、血流动力学异常、和AGEs[4-6]。在糖尿病肾病的发生中,血流动力学异常起主要作用,肾脏入球小动脉扩张致使肾脏呈高血压、高灌注、高滤过状态,早期主要为滤过膜负电荷屏障异常引起白蛋白滤过增多,表现为微量白蛋白尿和高度选择性蛋白尿,随病情发展,滤过膜结构发生明显改变,出现非选择性蛋白尿。

IDDM患者在起病初期即可出现肾小球高滤过,经胰岛素治疗仍不能改善,本研究通过C肽联合胰岛素对具有糖尿病肾病的小白鼠进行治疗,结果发现,C肽可明显改善肾小球高滤过状态,降低24 h尿白蛋白排泄率,减小肾小球平均体积。在本研究中,通过对比C肽联合胰岛素与单独胰岛素对糖尿病小白鼠肾脏病变进行治疗,我们发现C肽联合胰岛素治疗在减低肾小球高滤过状态,减少蛋白尿方面优于单独使用胰岛素治疗,其作用机制不清。我们推测主要为C肽改善红细胞变形性,增强 Na^+-K^+-ATP酶活性,从而减少高灌注和高滤过,改善肾脏功能与结构。同时C肽联合胰岛素治疗具有协助降糖作用,可改善糖毒性对肾脏的影响[5-7]。本研究为糖尿病肾病早期治疗提供新的方法,对C肽的进一步研究具有重要的理论意义和临床价值。

[参考文献]

[1] 赵晓龙,高 鑫,刘智慧,等.C肽联合胰岛素干预治疗对大鼠早期糖尿病肾病的干预[J].中华内分泌代谢杂志,2002,18(4):272-273.

[2] 张 玲.糖尿病肾病患者的饮食治疗[J].局解手术学杂志,2005,14(3):204-205.

[3] Tsimaratos M,RogerF,Chabardes D,et al. C-peptide stimulates Na-K-ATPase activity via PKC alpha in rat medullay thick ascending limb [J]. Diabetologia,2003,46(1):124-131.

[4] 李 玲,李素玮,厉 平,等.空腹肽质量浓度与胰岛素抵抗相关性研究[J].中国实用内科杂志,2006,26(10):767-768.

[5] Johansson BL,Borg K,Fernqvist FE,et al. Beneficial effects of C-peptide on incipient nephropathy and neuropathy in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. Diabet Med,2000,17(3):181-189.

[6] Kunt T,Schneider S,Pfutzne A,et al. The effect of human proinsulin C-peptide on erythrocyte deformabilityin patients with type 1 diabetes mellitus [J]. Diabetologia,1999,42(4):465-471.

[7] 时 君,任清霞,吴西彩,等.胰岛素、C肽释放试验及GAD抗体联合测定的临床应用[J].医学检验与临床,2007,18(2):89.

(编辑:郭光金)