2 型糖尿病肾病患者血清 MCP-1、NF-κB 水平变化及临床意义

管凌志 （第三军医大学新桥医院内分泌科，重庆 400037）

［**摘 要**］ **目的** 观察 2 型糖尿病肾病（DN）患者血清单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）、核因子-κB（NF-κB）表达水平的变化，并探讨其临床意义。**方法** 76 例 2 型 DN 患者根据尿白蛋白/尿肌酐（UAlb/UCR）分为早期 DN 组（$n=27$ 例）、临床 DN 组（$n=25$ 例）和晚期 DN 组（$n=24$ 例），检测 3 组血清 MCP-1、NF-κB、血清肌酐（SCr）、尿素氮（BUN）、尿蛋白排泄率（UAER）表达水平，同期选择 28 例单纯 2 型糖尿病患者及 30 例门诊正常体检者作为对照组。**结果** 各组在性别、年龄、腰臀比、身体质量指数（BMI）等各方面比较无显著差异性（$P>0.05$）；各组 DN 患者血清 SCr、BUN、UAER、MCP-1、NF-κB 表达水平均明显高于对照组和单纯糖尿病组（$P<0.05$），且随着病情程度加重而显著性升高（$P<0.05$）；而对照组与单纯糖尿病组比较无显著差异性（$P>0.05$）；血清 MCP-1 和 NF-κB 表达水平分别与血清 SCr、BUN、UAER 表达水平呈显著正相关性关系（$P<0.05$）。**结论** NF-κB 和 MCP-1 表达水平升高均参与了 DN 发生、发展过程，阻断 NF-κB 信号转导途径，进而下调 MCP-1 表达水平可明显延缓 DN 的发生、发展过程。

［**关键词**］糖尿病肾病；单核细胞趋化蛋白-1；核因子-κB

［**中图分类号**］R587.1 ［**文献标识码**］A ［**文章编号**］1672-5042(2014)04-0398-03

Changes and significance of MCP-1 and NF-κB in type 2 diabetic nephropathy patients

GUAN Ling-zhi (Department of Endocrinology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To observe the changes of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and nuclear-transcription factor-κB (NF-κB) of patients with type 2 diabetic nephropathy (DN), and the significance was explored. **Methods** According to the level of UAlb/UCR, 76 patients with type 2 diabetic nephropathy were divided into early DN group ($n=27$), clinical DN group ($n=25$) and advanced DN ($n=24$). The expression level of MCP-1 and NF-κB, serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN) and urinary albumin excretion rate (UAER) of the 3 groups were detected, meanwhile the indicators of 28 patients with type 2 diabetes and 30 normal controls were as control groups. **Results** There was no significant difference in gender, age, waist-hip ratio and BMI of 3 groups ($P>0.05$). The expression levels of SCr, BUN, UAER, MCP-1, NF-κB of all DN group were higher than those of other groups, and were significant higher along with the serious degree of disease ($P<0.05$). There was no significant difference between type 2 diabetes group and control group ($P>0.05$). There was a positive correlation between the expression level of MCP-1 and NF-κB and the expression level of SCr, BUN and UAER ($P<0.05$). **Conclusion** NF-κB and MCP-1 express higher in DN can decrease MCP-1 expression by targeting NF－κB signaling pathways.

Keywords: diabetic nephropathy; monocyte chemoattractant protein-1; nuclear-transcription factor-κB

糖尿病肾病（diabetic nephropathy, DN）是糖尿病患者临床上较为常见的微血管并发症，也是目前导致患者发生肾功能衰竭的重要原因，此疾病持续发展可引起肾功能不全、尿毒症等严重后果[1]。近些年相关研究显示，炎症反应参与了 DN 的发生、发展等过程，而核因子-κB（nuclear-transcription factor-κB, NF-κB）和单核细胞趋化蛋白（monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1）均为炎症反应的重要细胞因子[2]。我院 2011 年 8 月至 2014 年 2 月门诊或住院糖尿病肾病患者 76 例，本研究拟通过观察此 72 例 2 型 DN 患者血清 MCP-1、NF-κB 表达水平的变化，并探讨其在 DN 发生、发展过程中的临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

本组 76 例 2 型 DN 患者根据临床症状、体征及实验室检查确诊[3]。上述患者根据尿白蛋白/尿肌酐（UAlb/UCR）分为早期 DN 组（$n=27$ 例，男为 2.5～10 mg/mmol，女为 3.5～10 mg/mmol）、临床 DN 组（$n=25$ 例，男女均为 10～30 mg/mmol）和晚期 DN 组（$n=24$ 例，男女均大于 30 mg/mmol），同期选择 28 例单纯 2 型糖尿病患者及 30 例门诊正常体检者作为对照组。

1.2 临床指标检测

1.2.1 标本采集方法 各组患者和门诊正常体检者均在清晨空腹时抽取肘部静脉血液 5 mL，2 000 r/min 离心处理后分离上层血清，－80 ℃冰箱内保存待测。

1.2.2 临床指标检测方法 采用酶联免疫吸附法（ELISA 法）检测各组患者及门诊正常体检者血清 MCP-1 及 NF-κB 表达水平，采用全自动生化分析仪检测血清肌酐（serum creatinine, SCr）、尿素氮（blood urea nitrogen, BUN）、尿蛋白排泄率（u-

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404026

［**收稿日期**］2014-05-11 ［**修回日期**］2014-05-30

rinary albumin excretion rate,UAER)等实验室指标。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 16.0 软件进行统计学分析,多组间计量资料比较采用单因素方差分析,相关性分析采用直线相关分析,$P<0.05$差异有统计学意义。

2 结果

各组在性别、年龄、腰臀比、身体质量指数(Body Mass Index,BMI)等各方面比较无显著差异性($P>0.05$),见表 1。各组 DN 患者血清 SCr、BUN、UAER、MCP-1、NF-κB 表达水平均明显高于对照组和单纯糖尿病组($P<0.05$),且随着病情程度加重而显著性升高($P<0.05$);而对照组与单纯糖尿病组比较无显著差异性($P>0.05$),见表 2。血清 MCP-1 和 NF-κB 表达水平分别与血清 SCr、BUN、UAER 表达水平呈显著正相关性关系($P<0.05$)。

表 1 各组临床资料比较

组别	n	性别(男/女)	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	腰臀比
对照组	30	17/13	54.7 ±9.2	22.5 ±2.4	0.8 ±0.2
单纯糖尿病组	28	16/12	55.2 ±8.9	22.7 ±2.2	0.9 ±0.1
早期 DN 组	27	17/10	54.5 ±9.4	23.0 ±2.7	0.9 ±0.1
临床 DN 组	25	14/11	56.1 ±8.7	23.2 ±2.5	0.9 ±0.1
晚期 DN 组	24	14/10	54.3 ±8.8	22.9 ±2.6	0.9 ±0.1

表 2 各组临床检测指标比较

组别	n	SCr(μmol/L)	BUN(mmol/L)	UAER(mg/d)	MCP-1(μg/L)	NF-κB(μg/L)
对照组	30	71.2 ±12.5	5.3 ±1.7	7.1 ±2.5	14.2 ±3.4	22.5 ±5.7
单纯糖尿病组	28	73.1 ±12.4	5.5 ±1.9	7.7 ±2.4	15.7 ±3.6	24.2 ±6.3
早期 DN 组	27	82.4 ±13.2*	9.2 ±2.1*	52.0 ±15.3*	20.5 ±4.4*	31.8 ±7.1*
临床 DN 组	25	101.2 ±15.1*#	11.4 ±2.2*#	113.8 ±37.7*#	27.8 ±5.0*#	40.4 ±9.2*#
晚期 DN 组	24	124.7 ±17.4*#△	14.4 ±2.3*#△	302.5 ±61.7*#△	32.4 ±5.1*#△	52.7 ±8.7*#△

*:与对照组和单纯糖尿病组比较,$P<0.05$;#:与早期 DN 组比较,$P<0.05$;△:与临床 DN 组比较,$P<0.05$

3 讨论

DN 是由遗传、环境及各种刺激因素均参与和发挥作用的病理生理变化,尤其近些年肾脏炎症反应学说已逐渐得到研究人员的广泛认可,甚至有部分学者认为 DN 是由生理代谢和免疫反应相互联系的炎症反应性疾病。MCP-1、NF-κB 等细胞因子与免疫相关性疾病等较多疾病的发生、发展有密切相关性,但与 DN 的相关研究报道尚有所缺乏。因此本研究拟检测 MCP-1、NF-κB 在 2 型 DN 患者血清中的表达水平,并探讨其临床意义。

MCP-1 是单核/巨噬细胞特异性的趋化刺激因子,与趋化因子受体 2(chemokine receptor type 2,CCR2)相互结合后可使得单核细胞逐渐迁移至血管内膜组织下,并激活活化成为巨噬细胞,还可促进各种炎症反应细胞大量聚集在动脉壁,进而启动一系列的炎症反应过程[4-5]。国内外相关研究则发现[6-7],MCP-1 介导单核细胞在肾脏的大量聚集和激活活化等现象在 DN 发生、发展等过程中起着十分重要的生理学作用。本研究结果显示,各组 DN 患者血清 MCP-1 表达水平均明显高于对照组和单纯糖尿病组,提示 MCP-1 表达水平明显增高可能损伤肾小球生理学功能作用,在 DN 发生、发展过程中发挥着重要作用。NF-κB 则是一种核转录细胞因子,具有多向性调节生理学功能作用,主要调节和控制 MCP-1、细胞间黏附分子-1(intercellular cell adhesion molecule-1,ICAM-1)的表达水平[8]。相关研究发现[9-10],NF-κB 的激活活化和某些促炎症反应细胞因子的转录均为 DN 疾病发展的标记物,且患者外周血单个核细胞中 NF-κB 的生理学活性作用与 DN 严重程度、尿蛋白均有密切相关性。本研究结果显示,各组 DN 患者血清 NF-κB 表达水平均明显高于对照组和单纯糖尿病组,提示 DN 患者局部肾组织存在炎症性反应。

本研究还显示,各组 DN 患者血清 MCP-1、NF-κB 表达水平随着病情程度加重而显著性升高,与血清 SCr、BUN、UAER 表达水平呈显著正相关性关系,因此提示 NF-κB 和 MCP-1 的表达水平升高均参与了 DN 发生、发展过程。通过各种方式阻断 NF-κB 信号转导途径,下调 MCP-1 表达水平,进而抑制肾脏炎症反应作用机制,可明显延缓 DN 的发生、发展过程。

[参考文献]

[1] 秦利锋. 2 型糖尿病合并早期肾损害 112 例临床研究[J]. 中国药物与临床,2010,10(8):948 -949.

[2] Lee FT,Cao Z,Long DM,et al. Interactions between angiotensin II and NF-kappaB-dependent pathways in modulating macrophage infiltration in experimental diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol,2004,15(8):2139 -2151.

[3] 中国糖尿病防治指南编写组. 中国糖尿病防治指南[M]. 北京:北京医科大学出版社,2004:78 -80.

内镜下乳头小切开联合球囊扩张在胆总管结石治疗中的应用

谭智明,张 鹏,赵运平,唐华明,杜 波,匡远黎 (重庆市开县人民医院普外科,重庆 开县 405400)

[摘 要] **目的** 观察内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(EST)联合内镜乳头气囊扩张术(EPBD)治疗胆总管结石的手术效果。**方法** 将年龄 23 ~ 82 岁的 192 例胆总管结石患者随机分为 EST 组和 EST + EPBD 组,各 96 例,比较 2 种手术的疗效。**结果** EST + EPBD 组的平均手术时间、住院时间比较均显著少于 EST 组;一次性取石成功数及总成功取石成功数明显高于 EST 组。2 组出血量、胰腺炎、胆道内钡剂反流、结石复发等多项并发症的比较,均有显著统计学意义差异($P < 0.05$),EST + EPBD 组术中术后并发症显著减少。**结论** 内镜下乳头小切开联合球囊扩张可较大提高胆总管结石取石成功率,并减少术后并发症发生。

[关键词] 内镜下十二指肠乳头括约肌切开术;内镜乳头气囊扩张术;内镜逆行胰胆管造影;胆总管结石
[中图分类号] R575.62 [文献标识码] A [文章编号] 1672-5042(2014)04-0400-03

Application of small incision endoscopic sphincterotomy combined with papillary balloon dilatation for choledocholithiasis

TAN Zhi-ming, ZHANG Peng, ZHAO Yun-ping, TANG Hua-ming, DU Bo, KUANG Yuan-li (Department of General Surgery, People's Hospital of Kai County, Kai Chongqing 405400, China)

Abstract: Objective To observe the therapeutic effectiveness of endoscopic sphincterotomy (EST) associated with endoscopic papillary balloon dilatation (EPBD) in treatment of choledocholithiasis. **Methods** 192 patients with choledocholithiasis, who were 23 ~ 82 years old, were randomly divided into 2 groups, 96 cases treated with endoscopic sphincterotomy only were EST group, while 96 cases treated with papillary balloon dilatation besides endoscopic sphincterotomy were EST + EPBD group. the postoperative efficacy of 2 groups were evaluated. **Results** The average operation time and hospitalization time of EST + EPBD group in were less than those of EST group. The number of disposable stone and total success rate of stone removal in EST + EPBD group were evidently higher than those of EST group. And there were significant differences in bleeding, pancreatitis, biliary barium reflux, stone recurrence and other complications in comparison ($P < 0.05$). The complications during and after surgery in EST + EPBD group were reduced markedly. **Conclusion** endoscopic sphincterotomy associated with papillary balloon dilatation can improve the success rate of stone removal and reduce postoperative complications.

Keywords: endoscopic sphincterotomy; endoscopic papillary balloon dilatation; endoscopic retrograde cholangiopancreatography; choledocholithiasis

胆总管结石目前常采用内镜下十二指肠乳头括约肌切开术(endoscopic sphincterotmy, EST)治疗,但容易发生并发症,尤其是凝血功能异常或术前须使用抗凝剂,EST 术后极易出血。为克服上述缺点,我院普外科自 2011 年 1 月至 2012 年 11 月间对 96 例胆总管结石直径为 10 ~ 25 mm 的患者进行乳头括约肌小切开联合内镜乳头气囊扩张术(endoscopic papillary balloon dilatation, EPBD),现报告如下。

doi:10.11659/jjssx.1672-5042.201404027
[通信作者] 张 鹏,E-mail:1063954337@qq.com
[收稿日期] 2013-12-12 [修回日期] 2013-12-25

[4] 刘海霞,刘 奔,刘丹丹,等. 慢性炎症标志物检测对于 2 型糖尿病早期肾脏疾病诊断的临床意义[J]. 中国糖尿病杂志,2012,20(2):108 - 110.
[5] 钱晓玲,闫彩凤,张 蕊. 初诊 2 型糖尿病患者尿 PCX 和 Nephrin 及单核细胞趋化蛋白-1 联合检测对早期糖尿病肾病的预测价值[J]. 临床医药实践,2012,21(12):933 - 938.
[6] Wada T, Yokoyama H, Matsushima K, et al. Monocyte chemoattractant protein-1: dose it play a role in diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(3): 457 - 459.
[7] 冯 罡,孙 玥,孙 侃. 单核细胞趋化蛋白-1 与 2 型糖尿病大血管病变[J]. 现代生物医学进展,2010,10(3):578 - 580.
[8] 张亚莉,冯 婕,姜莎莎,等. 单核细胞趋化蛋白-1 和转化生长因子 β1 及结缔组织生长因子在 2 型糖尿病肾病大鼠肾组织中的表达[J]. 中国全科医学,2013,16(21):2473 - 2476.
[9] Mezzano S, Aros C, Droqett A, et al. NF-κB activation and over expression of regulated genes in human diabetic nephropathy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2004, 19(10): 2505 - 2512.
[10] Hofmann MA, Schiekofer S, Isermann B, et al. Peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with diabetic nephropathy show increased activation of the oxidative-stress sensitive transcription factor NF-kappaB[J]. Diabetologia, 1999, 42(2): 222 - 232.

(编辑:杨 颖)