doi:10.11659/jjssx.07E022071

·基础研究·

PTX3对重症急性胰腺炎小鼠肾损伤的作用及机制研究

李 川,钟育武,赵展庆 (海南西部中心医院重症医学科,海南 儋州 571799)

[摘 要] **目的** 探究PTX3对重症急性胰腺炎(SAP)小鼠肾损伤的作用及其可能的机制。**方法** 40只小鼠随机分为空白对照组、SAP组、PTX3组和anti-PTX3组,每组10只。除空白对照组外,其余各组小鼠腹腔注射20%左旋精氨酸建立SAP小鼠模型。PTX3组和anti-PTX3组小鼠分别腹腔注射重组小鼠PTX3(0.5 mg/kg)和PTX3单克隆抗体(0.2 mg/kg),空白对照组和SAP组小鼠注射等量生理盐水,24 h后处死所有小鼠。全自动生化分析仪检测血清淀粉酶(AMY)、肌酐(Cr)和尿素氮(BUN)水平;HE染色观察小鼠胰腺和肾组织病理学变化;TUNEL染色检测肾组织细胞凋亡情况;ELISA检测血清白细胞介素(IL-6)、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、IL-4和IL-13水平;Western blot检测PTX3、iNOS、CD16/32、CD206和Arg-1蛋白表达;流式细胞术检测肾组织中M1型和M2型巨噬细胞比例。**结果** 与空白对照组相比,SAP组小鼠AMY、BUN、Cr、IL-6、TNF-α水平及胰腺组织病理学评分、肾小管损伤评分、细胞凋亡率、M1型巨噬细胞比例、PTX3蛋白表达、iNOS和CD16/32蛋白表达明显升高(P<0.05),IL-4和IL-13水平、CD206和Arg-1蛋白表达、M2型巨噬细胞比例明显降低(P<0.05);与SAP组相比,PTX3组小鼠AMY、BUN、Cr、IL-6、TNF-α水平及胰腺组织病理学评分、肾小管损伤评分、细胞凋亡率、M1型巨噬细胞比例、PTX3蛋白表达、iNOS和CD16/32蛋白表达明显升高(P<0.05),IL-4和IL-13水平、CD206和Arg-1蛋白表达、M2型巨噬细胞比例明显降低(P<0.05);与SAP组相比,anti-PTX3组小鼠AMY、BUN、Cr、IL-6、TNF-α水平及胰腺组织病理学评分、肾小管损伤评分、细胞凋亡率、M1型巨噬细胞比例、PTX3蛋白表达、iNOS和CD16/32蛋白表达明显降低(P<0.05),IL-4和IL-13水平、CD206和Arg-1蛋白表达、M2型巨噬细胞比例明显升高(P<0.05)。**结论** PTX3能够促进SAP小鼠肾组织细胞凋亡和肾损伤,其机制可能是通过诱导巨噬细胞向M1型分化。

[关键词] PTX3;重症急性胰腺炎;肾损伤;机制
[中图分类号] R657.5+1 [文献标识码] A [收稿日期] 2022-07-19

Effect and mechanism of PTX3 on kidney injury in mice with severe acute pancreatitis

LI Chuan, ZHONG Yu-wu, ZHAO Zhan-qing (Department of Critical Medicine, Hainan West Central Hospital, Danzhou Hainan 571799, China)

Abstract: Objective To explore the effect of PTX3 on kidney injury in mice with severe acute pancreatitis (SAP) and its possible mechanism. **Methods** Forty mice were randomly divided into the blank control group, the SAP group, the PTX3 group and the anti-PTX3 group, with 10 mice in each group. Except for the blank control group, mice in the other groups were injected with 20% L-arginine intraperitoneally to establish the SAP mouse model. Mice in the PTX3 group and the anti-PTX3 group were treated by intraperitoneal injection of recombinant mouse PTX3 (0.5 mg/kg) and PTX3 monoclonal antibody (0.2 mg/kg) respectively, while mice in the blank control group and the SAP group were injected with the same amount of normal saline, and all mice were killed after 24 hours. The levels of serum amylase (AMY), creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) were detected by automatic biochemical analyzer. The pathological changes of pancreas and renal tissue of mice were observed by HE staining. TUNEL staining was used to detect the apoptosis of renal tissue. The levels of serum interleukin (IL)-6, tumor necrosis factor-α (TNF-α), IL-4 and IL-13 were detected by ELISA. The expression of PTX3, iNOS, CD16/32, CD206 and Arg-1 protein were detected by Western blot. The proportion of M1 and M2 type macrophages in renal tissue was detected by flow cytometry. **Results** Compared with the blank control group, the levels of AMY, BUN, Cr, IL-6, TNF-α, pathological score of pancreatic tissue, renal tubular injury score, apoptosis rate, the proportion of M1 type macrophages, the expression of PTX3, iNOS and CD16/32 protein in the SAP group were significantly increased (P<0.05), while the levels of IL-4 and IL-13, the expression of CD206 and Arg-1 protein, and the proportion of M2 type macrophages were significantly decreased (P<0.05). Compared with the SAP group, the levels of AMY, BUN, Cr, IL-6, TNF-α, pathological score of pancreatic tissue, renal tubular injury score, apoptosis rate, the proportion of M1 type macrophages, the expression of PTX3, iNOS and CD16/32 protein in the PTX3 group were significantly increased (P<0.05), while the levels of IL-4 and IL-13, the expression of CD206 and Arg-1 protein, and the proportion of M2 type macrophages were significantly decreased (P<0.05). Compared with the SAP group, the levels of AMY, BUN, Cr, IL-6, TNF-α, pathological score of pancreatic tissue,

[基金项目] 海南省自然科学基金面上项目(820MS154)
[通信作者] 赵展庆,E-mail:1834163815@qq.com

renal tubular injury score, apoptosis rate, the proportion of M1 type macrophages, the expression of PTX3, iNOS and CD16/32 protein in the anti-PTX3 group were significantly decreased ($P<0.05$), while the levels of IL-4 and IL-13, the expression of CD206 and Arg-1 protein, and the proportion of M2 type macrophages were significantly increased ($P<0.05$). **Conclusion** PTX3 can promote renal cell apoptosis and renal injury in SAP mice, possibly by inducing macrophages to differentiate into M1 type.

Keywords: PTX3; severe acute pancreatitis; kidney injury; mechanism

急性胰腺炎是一种常见的胰腺疾病,其严重程度从轻度自限性疾病到重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)不等。其中SAP是一种急性临床综合征,是胰腺局部炎症病变累及多个器官的全身性疾病,其特点是起病急、进展快、并发症发生率高和多器官衰竭,病死率为7%~47%[1]。急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)是SAP的常见并发症,预后极差,尤其是在需要肾替代治疗时,病死率为25%~75%[2]。AKI的特点是患者肾排泄功能迅速丧失,一般通过氮代谢终产物(尿素和肌酐)的积累和/或尿量减少来诊断[3]。SAP患者发生AKI的确切机制较为复杂,了解SAP肾损伤的病理学机制可能为危重症患者的治疗提供新的方向。

正五聚蛋白3(pentraxin 3,PTX3)是正五聚蛋白家族的成员之一,主要产生于炎症部位,在宿主防御、癌症生物学、自身免疫、血管生成调节和组织修复等一系列事件中具有重要作用[4]。研究表明,PTX3是唯一能在肾组织中检测到的戊聚糖,危重症患者发生AKI后,血清和尿液中PTX3含量明显升高[5]。然而,PTX3在SAP诱导的AKI中的作用尚未阐明。本研究探讨PTX3在SAP诱导的肾损伤小鼠中的作用及其可能的机制,以期为SAP诱导的AKI提供治疗靶点。

1 材料与方法

1.1 实验动物及材料

40只雄性BALB/c小鼠,体质量(22±2)g,7~8周龄,购自海南药物研究所有限责任公司,动物使用许可证号:SYXK(琼)2020-0025。小鼠饲养于标准动物房,环境温度(22±3)℃,普通饲料喂养,自由饮水、进食。所有动物都得到了人道主义的照顾,所有动物实验均按照国家实验动物管理法规和海南医学院动物实验伦理委员会规定进行。

PTX3单克隆抗体和左旋精氨酸购自美国Sigma公司;重组小鼠PTX3购自美国R&D公司;白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α,TNF-α)、IL-4和IL-13检测试剂盒购自武汉默沙克生物科技有限公司;iNOS、CD16/32和GAPDH抗体购自英国Abcam公司;CD206和Arg-1抗体购自美国圣克鲁斯生物技术有限公司;一步法TUNEL细胞凋亡检测试剂盒(绿色荧光)购自上海碧云天生物技术有限公司。

1.2 SAP小鼠模型建立[6]及干预处理

40只小鼠适应环境1周后,随机分为空白对照组、SAP组、PTX3组和anti-PTX3组,每组10只。PTX3组和anti-PTX3组小鼠分别腹腔注射重组小鼠PTX3(0.5 mg/kg)[7]和PTX3单克隆抗体(0.2 mg/kg);空白对照组和SAP组小鼠腹腔注射等量生理盐水。然后SAP组小鼠腹腔注射20%左旋精氨酸(4 mg/g),PTX3组和anti-PTX3组小鼠分别于给药48 h、24 h之后腹腔注射20%左旋精氨酸(4 mg/g);1 h后,各组再次腹腔注射20%左旋精氨酸(4 mg/g)。若小鼠表现为腹部收缩明显,痛苦异常,且伴有间歇性呕吐,则视为建模成功[8]。注射结束后,小鼠自由进食、饮水。

1.3 血清生化指标检测

小鼠最后一次干预24 h后麻醉,眼球采血。血液静置离心后,取上层血清,于-80 ℃保存。全自动生化分析仪检测血清淀粉酶(amylase,AMY)、肌酐(creatinine,Cr)和尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)水平。

1.4 HE染色检测胰腺和肾组织病理学变化

小鼠最后一次干预24 h后麻醉,眼球采血后处死小鼠。取胰腺和肾组织,用4%多聚甲醛固定72 h,梯度乙醇脱水,二甲苯透明;石蜡包埋、切片。石蜡切片常规二甲苯、乙醇脱蜡至水,苏木素染色10 min,0.7%盐酸乙醇分化数秒,流水洗涤后,伊红浸染3 min。梯度乙醇脱水,二甲苯透明,中性树胶封片。于光学显微镜下观察。

对胰腺组织进行病理学评分,评分标准:轻度水肿、炎症和出血各计1分;中度水肿、炎症和出血各计2分;重度水肿、炎症和出血各计3分;此外,局灶性坏死计3分,片状坏死计5分,小叶坏死计7分[9]。对肾小管损伤进行评分:无损伤计0分;<25%损伤计1分;25%~<50%损伤计2分;50%~75%损伤计3分;>75%损伤计4分[10]。分值越高说明胰腺及肾组织损伤越严重。

1.5 TUNEL染色检测肾组织细胞凋亡情况

使用1.4项下制备的肾组织石蜡切片,并常规二

甲苯、乙醇脱蜡至水，用蛋白酶K于37 ℃孵育15 min。PBS洗涤后，添加TUNEL检测液，37 ℃避光孵育60 min。DAPI染核，PBS洗涤3次后，用抗荧光淬灭封片液封片，于荧光显微镜下观察。

1.6 ELISA检测IL-6、TNF-α、IL-4和IL-13水平

取出冻存的血清解冻，另取胰腺组织研磨后的上清液。按照ELISA试剂盒说明书检测IL-6、TNF-α、IL-4和IL-13水平。

1.7 Western blot检测PTX3、iNOS、CD16/32、CD206和Arg-1蛋白表达

取各组小鼠肾组织剪碎，RIPA裂解液裂解组织，离心取上清，BCA法测定蛋白浓度。取30 μg蛋白进行SDS-PAGE分离并转至PVDF膜上。10%脱脂奶粉封闭，随后加入PTX3(1∶1 000)、iNOS(1∶1 000)、CD16/32(1∶1 000)、CD206(1∶1 000)、Arg-1(1∶1 000)和GAPDH(1∶1 000)抗体，于4 ℃孵育过夜。加入二抗(1∶5 000)室温孵育1 h后，滴加BeyoECL Star工作液到膜上，使用化学发光成像仪检测。

1.8 流式细胞术检测肾组织中M1型和M2型巨噬细胞比例

取各组小鼠肾组织剪碎，加入消化液于37 ℃消化30 min。移液枪吹打分散细胞后，过200目铜网。800 r/min离心5 min，去上清。PBS清洗细胞2次，800 r/min离心5 min去上清，使用DMEM培养基重悬细胞，然后以1×10^6个/孔多密度接种于细胞培养板中，制备单个核细胞悬液，加入佛波酯(终浓度30 ng/mL)[11]刺激2 h。细胞离心去上清，PBS重悬细胞，加入iNOS(1∶2 000)、CD16/32(1∶3 000)、CD206(1∶3 000)和Arg-1(1∶3 000)抗体，室温孵育30 min，PBS洗涤细胞。荧光二抗避光孵育30 min，PBS洗涤细胞并重悬。上流式细胞仪检测M1型和M2型巨噬细胞比例。

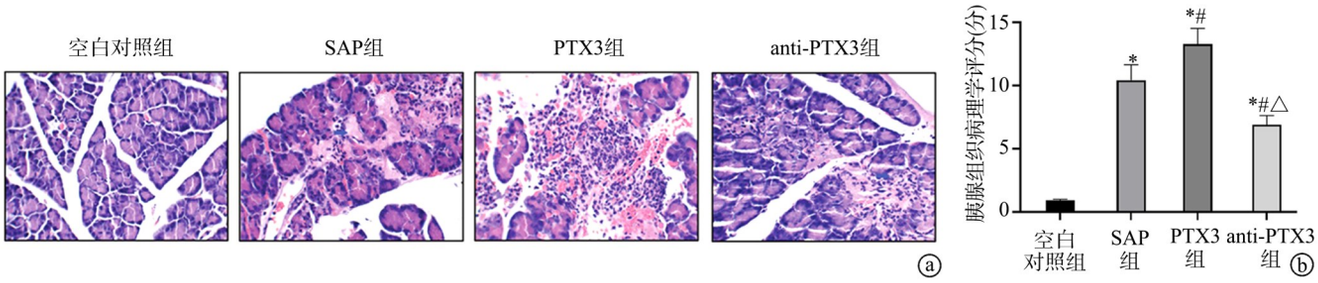
1.9 统计学分析

采用SPSS 21.0统计软件进行数据分析，计量数据以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示，多组间比较采用单因素方差分析，组间两两比较采用*LSD-t*检验，$P<0.05$表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠胰腺组织病理学变化

空白对照组小鼠胰腺组织结构未见明显异常损伤。与空白对照组相比，SAP组、PTX3组和anti-PTX3组小鼠胰腺组织结构紊乱，胰腺组织病理学评分升高($P<0.05$)；与SAP组相比，PTX3组小鼠胰腺结构损伤加重，胰腺组织病理学评分明显升高($P<0.05$)；anti-PTX3组胰腺组织病理学变化较SAP组和PTX3组明显改善，具有更好的结构完整性，炎症细胞的浸润减少，胰腺组织病理学评分明显降低($P<0.05$)，见图1。



a:HE染色(×200)；b:病理学评分 *:与空白对照组比较，$P<0.05$；#:与SAP组比较，$P<0.05$；△:与PTX3组比较，$P<0.05$

图1 小鼠胰腺组织病理学变化

2.2 各组小鼠PTX3表达变化

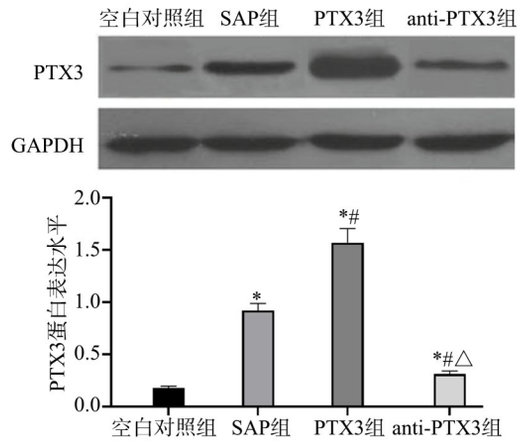
与空白对照组相比，SAP组、PTX3组和anti-PTX3组小鼠PTX3蛋白表达明显升高($P<0.05$)；与SAP组相比，PTX3组小鼠PTX3蛋白表达明显升高($P<0.05$)，anti-PTX3组小鼠PTX3蛋白表达明显降低($P<0.05$)，见图2。

2.3 各组小鼠血清生化指标比较

与空白对照组相比，SAP组、PTX3组和anti-PTX3组小鼠AMY、BUN和Cr水平升高($P<0.05$)；与SAP组相比，PTX3组小鼠AMY、BUN和Cr水平明显升高($P<0.05$)，anti-PTX3组小鼠AMY、BUN和Cr水平明显降低($P<0.05$)；与PTX3组相比，anti-PTX3组小鼠AMY、BUN和Cr水平明显降低($P<0.05$)，见表1。

2.4 各组小鼠肾组织病理学变化

空白对照组小鼠肾组织结构未见明显异常损伤。与空白对照组相比，SAP组、PTX3组和anti-PTX3组小鼠肾小管伴有炎症细胞浸润，肾小管损伤评分升高($P<0.05$)；与SAP组相比，PTX3组小鼠肾组织结构损



*:与空白对照组比较,$P<0.05$;#:与SAP组比较,$P<0.05$;△:与PTX3组比较,$P<0.05$

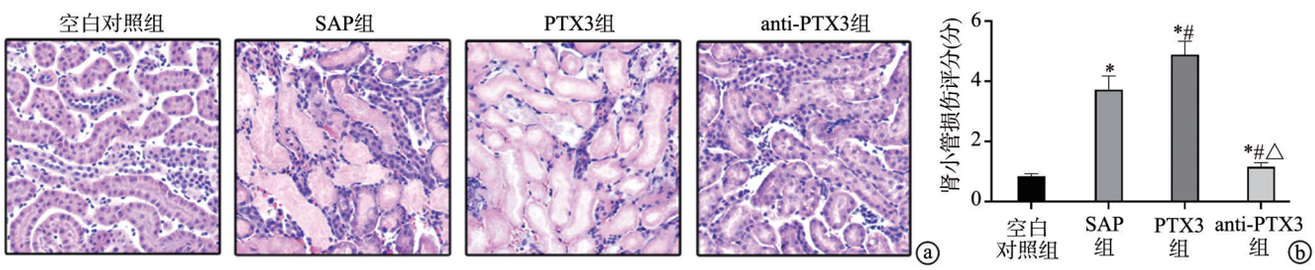
图2 Western blot检测小鼠PTX3蛋白表达

表1 各组小鼠血清AMY、BUN和Cr水平比较($\bar{x}\pm s$,$n=10$)

组别	AMY(U/L)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)
空白对照组	2 464.92±329.34	7.29±0.83	12.73±1.16
SAP组	9 174.38±634.57*	16.16±1.74*	18.76±1.45*
PTX3组	11 273.05±856.48*#	21.53±2.26*#	23.76±2.14*#
anti-PTX3组	3 746.92±478.51*#△	7.85±0.90*#△	13.09±1.24*#△

*:与空白对照组比较,$P<0.05$;#:与SAP组比较,$P<0.05$;△:与PTX3组比较,$P<0.05$

伤加重,肾小管损伤评分明显升高($P<0.05$),anti-PTX3组肾组织病理学变化明显改善,肾小管结构完整性更佳,肾小管损伤评分明显降低($P<0.05$);与PTX3组相比,anti-PTX3组肾小管损伤显著降低($P<0.05$),见图3。

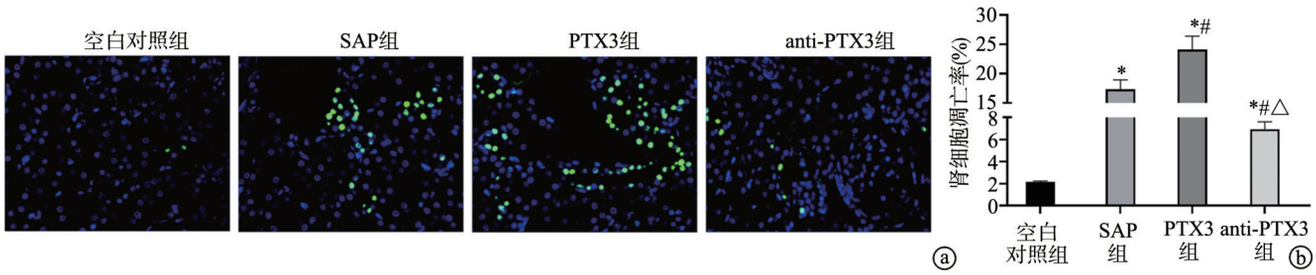


a:HE染色(×400);b:病理学评分 *:与空白对照组比较,$P<0.05$;#:与SAP组比较,$P<0.05$;△:与PTX3组比较,$P<0.05$

图3 小鼠肾组织病理学变化

2.5 各组小鼠肾组织细胞凋亡率比较

与空白对照组相比,SAP组、PTX3和anti-PTX3组小鼠细胞凋亡率升高($P<0.05$);与SAP组相比,PTX3组小鼠细胞凋亡率明显升高($P<0.05$),anti-PTX3组小鼠细胞凋亡率明显降低($P<0.05$);与PTX3组相比,anti-PTX3组小鼠细胞凋亡率明显降低($P<0.05$),见图4。



a:TUENTL染色(×400);b:肾细胞凋亡率 *:与空白对照组比较,$P<0.05$;#:与SAP组比较,$P<0.05$;△:与PTX3组比较,$P<0.05$

图4 肾组织细胞凋亡情况

2.6 各组小鼠IL-6、TNF-α、IL-4和IL-13水平比较

与空白对照组相比,SAP组、PTX3组和anti-PTX3组小鼠血清和胰腺组织中IL-6和TNF-α水平升高($P<0.05$),IL-4和IL-13水平明显降低($P<0.05$);与SAP组相比,PTX3组小鼠血清和胰腺组织中IL-6和TNF-α水平明显升高($P<0.05$),IL-4和IL-13水平明显降低($P<0.05$),anti-PTX3组小鼠血清和胰腺组织中IL-6和TNF-α水平明显降低($P<0.05$),IL-4和IL-13水平明显升高($P<0.05$);与PTX3组相比,anti-PTX3组小鼠血清和胰腺组织中IL-6和TNF-α水平明显降低($P<0.05$),IL-4和IL-13水平明显升高($P<0.05$),见表2、3。

表2 各组小鼠血清IL-6、TNF-α、IL-4和IL-13水平比较($\bar{x}\pm s$,n=10,pg/mL)

组别	IL-6	TNF-α	IL-4	IL-13
空白对照组	43.52±6.78	24.69±4.18	156.78±16.14	175.06±18.83
SAP组	196.34±21.57*	77.56±8.94*	93.49±11.87*	113.49±15.67*
PTX3组	262.48±33.62*#	116.27±12.69*#	62.56±8.44*#	71.78±8.40*#
anti-PTX3组	119.23±13.59*#△	48.35±6.68*#△	136.20±12.60*#△	152.17±14.87*#△

*:与空白对照组比较,P<0.05;#:与SAP组比较,P<0.05;△:与PTX3组比较,P<0.05

表3 各组小鼠胰腺组织IL-6、TNF-α、IL-4和IL-13水平比较($\bar{x}\pm s$,n=10,pg/mL)

组别	IL-6	TNF-α	IL-4	IL-13
空白对照组	68.47±5.64	43.76±5.29	285.48±24.73	387.72±31.26
SAP组	329.86±26.35*	129.74±11.25*	128.38±16.48*	185.29±11.83*
PTX3组	453.86±29.75*#	204.82±24.85*#	79.27±6.62*#	113.49±13.25*#
anti-PTX3组	148.73±17.83*#△	73.78±12.62*#△	197.58±20.61*#△	274.94±23.61*#△

*:与空白对照组比较,P<0.05;#:与SAP组比较,P<0.05;△:与PTX3组比较,P<0.05

2.7 各组小鼠M1型和M2型巨噬细胞表型标志物蛋白水平比较

与空白对照组相比,SAP组、PTX3组和anti-PTX3组小鼠iNOS和CD16/32蛋白表达明显升高(P<0.05),CD206和Arg-1蛋白表达明显降低(P<0.05);与SAP组相比,PTX3组小鼠iNOS和CD16/32蛋白表达明显升高(P<0.05),CD206和Arg-1蛋白表达明显降低(P<0.05),anti-PTX3组小鼠iNOS和CD16/32蛋白表达明显降低(P<0.05),CD206和Arg-1蛋白表达明显升高(P<0.05);与PTX3组相比,anti-PTX3组小鼠iNOS和CD16/32蛋白表达明显降低(P<0.05),CD206和Arg-1蛋白表达明显升高(P<0.05),见图5。

2.8 各组小鼠肾组织中M1型和M2型巨噬细胞比例比较

与空白对照组相比,SAP组小鼠M1型巨噬细胞比例明显升高(P<0.05),M2型巨噬细胞比例明显降低(P<0.05);与SAP组相比,PTX3组小鼠M1型巨噬细胞比例明显升高(P<0.05),M2型巨噬细胞比例明显降低(P<0.05),anti-PTX3组小鼠M1型巨噬细胞比例明显降低(P<0.05),M2型巨噬细胞比例明显升高(P<0.05);与PTX3组比较,anti-PTX3组小鼠M1型巨噬细胞比例明显降低(P<0.05),M2型巨噬细胞比例明显升高(P<0.05),见表4。

表4 各组小鼠肾组织中M1型和M2型巨噬细胞比例比较($\bar{x}\pm s$,n=10,%)

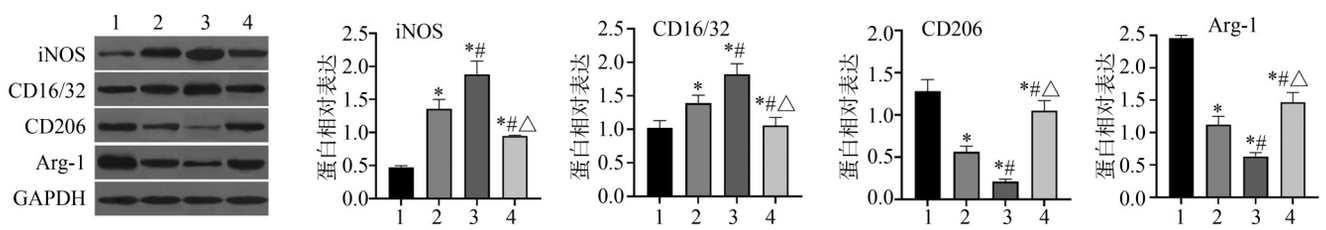
组别	M1型巨噬细胞比例	M2型巨噬细胞比例
空白对照组	1.35±0.08	5.16±0.37
SAP组	6.20±0.27*	2.18±0.09*
PTX3组	13.82±0.84*#	1.23±0.05*#
anti-PTX3组	3.64±0.21*#△	3.45±0.12*#△

*:与空白对照组比较,P<0.05;#:与SAP组比较,P<0.05;△:与PTX3组比较,P<0.05

3 讨论

SAP被认为是导致危重症患者发生AKI的主要危险因素,其发病率不断上升[12]。AKI以血清Cr和BUN升高为特征,是SAP的严重并发症,病死率高,是SAP患者常见的死亡原因之一[13]。SAP患者发生AKI的机制可能涉及多种因素。因此,研究SAP诱导的肾损伤过程及潜在发病机制可能为治疗SAP提供新方向。

PTX3是一种新型的AKI标志物,与慢性肾损伤有关,其可引起急性缺血性肾损伤[14-15],但具体机制尚不清楚。研究表明,PTX3在AKI患者的血清和尿液中高表达[5]。本研究建立了SAP小鼠模型,并通过过表达和敲减PTX3探究其在SAP小鼠中的作用,结果显示,与空白对照组相比,SAP组小鼠存在明显的胰腺和肾损伤,且过表达PTX3后,小鼠症状加重,而敲低PTX3后,小鼠症状减轻,以上结果提示PTX3对SAP诱导的



1:空白对照组;2:SAP组;3:PTX3组;4:anti-PTX3组;*:与空白对照组比较,P<0.05;#:与SAP组比较,P<0.05;△:与PTX3组比较,P<0.05

图5 Western blot检测小鼠iNOS、CD16/32、CD206和Arg-1蛋白表达

肾损伤具有促进作用,与相关研究[14-15]报道的PTX3可作为肾损伤的标志物相一致,但PTX3促进AKI发展的具体机制仍不清楚。

炎症渗出和炎症介质的过度释放是SAP肾损伤的重要机制。有研究发现,炎症细胞(包括巨噬细胞、中性粒细胞和树突状细胞)主动进入胰腺组织,诱导TNF-α和IL-6等炎症细胞因子的快速产生和释放,在局部胰腺炎症和全身并发症中起重要作用[16]。TNF-α、IL-1、IL-6和IL-8等通过促进炎症细胞活化和向肾募集,增加肾小球通透性,引起肾小管和间质组织的损伤,促进AKI的毒性损伤[17]。有研究表明,胰腺炎患者血浆中PTX3水平升高,PTX3水平与胰腺炎患者IL-6、IL-8、TNF-α及APACHEⅡ评分、Ranson评分均呈显著正相关[14-15]。本研究结果显示,相比于空白对照组,SAP组小鼠PTX3表达升高,促炎因子IL-6和TNF-α水平明显升高,抑炎因子IL-4和IL-13水平明显降低,过表达PTX3则加重上述变化,而敲低PTX3后则可逆转上述变化。表明PTX3可促进SAP诱导的肾损伤小鼠的炎症反应。

PTX3可通过炎症因子(IL-1β、IL-6和TNF-α)、脂多糖或外膜蛋白A等刺激,增强巨噬细胞的吞噬功能,调节补体激活或直接与受体结合改变巨噬细胞分化和极化来调节巨噬细胞反应,促进机体天然免疫[18]。Th1细胞分泌IFN-γ和TNF-α,刺激巨噬细胞向促进炎症的M1型分化,而IL-4和IL-13主要由Th2细胞分泌,诱导巨噬细胞向M2表型分化[19]。有研究表明,在永生化异位子宫内膜异位基质细胞中,补体成分3/PTX3通过促进THP1巨噬细胞分泌多种细胞因子,诱导巨噬细胞M1表型分化[20]。本研究结果显示,过表达PTX3可上调SAP小鼠肾组织中M1型巨噬细胞标志物iNOS和CD16/32表达及M1型巨噬细胞比例,下调M2型巨噬细胞标志物CD206、Arg-1表达及M2型巨噬细胞比例,而敲减PTX3则可逆转上述变化。推测PTX3可能促进SAP诱导的肾损伤小鼠肾组织中巨噬细胞M1/M2的转化。

综上所述,PTX3可能通过促进巨噬细胞向M1型分化,抑制M2型分化,促进小鼠肾组织的炎症反应,进而促进SAP小鼠诱发肾组织细胞凋亡和肾损伤。本研究结果为明确SAP诱发AKI的发病机制及开发新的治疗靶点提供了新的科学依据。

[参考文献]

[1] Devani K, Charilaou P, Radadiya D, et al. Acute pancreatitis: trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality- a propensity-matched analysis [J]. Pancreatology, 2018, 18(8): 870-877. doi: 10.1016/j.pan.2018.10.002.

[2] Vege SS, DiMagno MJ, Forsmark CE, et al. Initial medical treatment of acute pancreatitis: american gastroenterological association institute technical review [J]. Gastroenterology, 2018, 154: 1103-1139. doi: 10.1053/j.gastro.2018.01.031.

[3] Meola M, Nalesso F, Petrucci I, et al. Pathophysiology and clinical work-up of acute kidney injury[J]. Contrib Nephrol, 2016, 188: 1-10. doi: 10.1159/000445460.

[4] Erreni M, Manfredi AA, Garlanda C, et al. The long pentraxin PTX3: a prototypical sensor of tissue injury and a regulator of homeostasis [J]. Immunol Rev, 2017, 280(1): 112-125. doi: 10.1111/imr.12570.

[5] 饶楚炳. 血清和尿液穿透素-3对危重症患者近期急性肾损伤的预测价值[J]. 临床输血与检验, 2020, 22(1): 104-109. doi: 10.3969/j.issn.1671-2587.2020.01.025.

[6] 余炳取, 张晓丹, 贾 杰, 等. 美常安对重症急性胰腺炎大鼠早期应用的影响[J]. 海峡药学, 2012, 24(10): 46-48. doi: 10.3969/j.issn.1006-3765.2012.10.019.

[7] 王 欣, 周文勇, 孙 月. 黄芪总皂苷通过激活Nrf2/HO-1信号通路缓解L-精氨酸诱导的小鼠急性胰腺炎氧化损伤的研究[J]. 现代中药研究与实践, 2022, 36(3): 38-42. doi: 10.13728/j.1673-6427.2022.03.008.

[8] Gatto M, Ghirardello A, Luisetto R, et al. Immunization with pentraxin 3 (PTX3) leads to anti-PTX3 antibody production and delayed lupus-like nephritis in NZB/NZW F1 mice[J]. J Autoimmun, 2016, 74: 208-216. doi: 10.1016/j.jaut.2016.07.002.

[9] Nakamichi I, Habtezion A, Zhong BH, et al. Hemin-activated macrophages home to the pancreas and protect from acute pancreatitis via heme oxygenase-1 induction[J]. J Clin Invest, 2005, 115: 3007-3014. doi: 10.1172/JCI24912.

[10] Jiang M, Liu K, Luo J, et al. Autophagy is a renoprotective mechanism during in vitro hypoxia and in vivo ischemia-reperfusion injury [J]. Am J Pathol, 2010, 176: 1181-1192. doi: 10.2353/ajpath.2010.090594.

[11] 刘佳瑞, 叶山东, 毕双杰, 等. 二甲双胍对2型糖尿病模型大鼠肾组织巨噬细胞移动抑制因子及其受体CD74表达的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2021, 56(1): 6-10. doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.002.

[12] Shah AP, Mourad MM, Bramhall SR. Acute pancreatitis: current perspectives on diagnosis and management[J]. J Inflamm Res, 2018, 11: 77-85. doi: 10.2147/JIR.S135751.

[13] Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury [J]. Nat Rev Nephrol, 2018, 14(10): 607-625. doi: 10.1038/s41581-018-0052-0.

[14] Pang Y, Tan Y, Li YZ, et al. Pentraxin 3 is closely associated with tubulointerstitial injury in lupus nephritis: a large multicenter cross-sectional study [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95: e2520-e2529. doi: 10.1097/MD.0000000000002520.

[15] Chen JL, Matzuk MM, Zhou XJ, et al. Endothelial pentraxin 3 contributes to murine ischemic acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2012, 82: 1195-1207. doi: 10.1038/ki.2012.268.

[16] 胥清蓉, 陈晓梅, 石宝春, 等. 不同血液净化对重症急性胰腺炎全身炎症综合征的临床疗效评价[J]. 西部医学, 2018, 30(2): 238-241. doi: 10.3969/j.issn.1672-3511.2018.02.021.