维普资讯 http://www.cqvip.com

第22卷 第2期 重庆医科大学学报 Vol.22 No.2
1997 ACTA UNIVERSITATIS SCIENTIAE MEDICINAE CHONGQING 1997

氨基胍对糖尿病大鼠任意尿Pr/Cr比值和感染率的影响

临床学院内科 戎 健* 邱鸿鑫 汪恕萍

提 要 本文对40只用链脲菌素诱导的糖尿病大鼠进行适当控制，对比观察氨基胍和胰岛素对糖尿病大鼠任意尿蛋白/肌酐(Pr/Cr)比值的影响。结果表明与胰岛素相比，氨基胍能明显降低任意尿Pr/Cr比值。提示氨基胍对糖尿病的防治有重要意义。同时本文还发现氨基胍能降低糖尿病大鼠感染率，提示氨基胍或晚期糖基化终末产物对糖尿病大鼠免疫功能有影响

关键词 糖尿病肾病；尿蛋白；感染；氨基胍
中图分类号 R587.2

微量白蛋白尿是糖尿病微血管病变早期的第一临床征象，随着病变的发展，大分子蛋白质不断从肾小球漏出产生蛋白尿。因此，微量尿蛋白的定量检测对预测糖尿病肾病的发生与发展具有极重要的意义。研究表明任意尿Pr/Cr比值与24小时时尿白蛋白和尿蛋白具有显著正相关，能反映24小时尿蛋白量，且可避免24小时标本收集中可能发生的错误[1]。本文检测糖尿病大鼠28周内的任意尿Pr/Cr比值，并每日给予服用氨基胍治疗，以探讨氨基胍对任意尿Pr/Cr比值的影响，另外，还报道氨基胍对糖尿病大鼠感染的影响，并作进一步分析。

1、材料和方法

1.1 动物

雄性Wistar大鼠，体重210～290g，本校动物中心提供。实验期间自由饮水、摄食，饲料为动物中心提供的混合饲料。室温为18～28℃，相对湿度为62～80%。

1.2 试剂

1.2.1 0.1mmol/L柠檬酸缓冲液，pH4.0。

1.2.2 链脲菌素(Streptozotocin, STZ, Sigma Co.USA)用柠檬酸钠缓冲液配成20g/L，4℃避光保存。使用前滤膜过滤消毒。

1.2.3 考马斯亮蓝G－250(Fluka,上海化学试剂厂分装)。

1.2.4 氨基胍(Aminoguanidine, Sigma Co.USA)。

1.3 方法

1.3.1 运动模型 大鼠预养一周后，腹腔注射STZ－柠檬酸钠缓冲液(STZ:65mg/kg体重)，对照组注射等量柠檬酸钠缓冲液。72h后血糖大于17mmol/L为糖尿病大鼠。

1.3.2 实验分组 随机分成四组。C组:正常对照组，7只;D组:糖尿病组，14只，存活7只;DI组:胰岛素治疗组，10只，存活6只;DIA组:胰岛素和氨基胍治疗组，9只，存活8只。

1.3.3 给药方式 鱼精蛋白锌胰岛素每日10:00－11:00皮下注射。DI组和DIA组2～6单位，D组于12周后每日0.2～0.4单位，剂量根据血糖和HbA_{1c}水平作相应调整，使DI组和DIA组血糖与HbA_{1c}水平比D组低，但高于C组。氨基胍溶于饮水中，浓度为1.3g/L，每日饮用。

1.3.4 标本采集与检测

血:每两周采集大鼠尾静脉血一次，采血时间为上午8:00－10:00，肝素抗凝。血糖和HbA_{1c}于4h内完成检测。血浆葡萄糖含量的测定采用葡萄糖氧化酶法(试剂盒由东瓯生物工程有限公司提供);HbA_{1c}的测定采用亲和层析法(试剂盒由北京市卫生技术发展医疗科技开发部提供)。

尿:每四周收集一次任意尿，收集时间上午8:00－10:00，标本于当日完成检测。尿蛋白的定量采用考马斯亮蓝微量蛋白定量法，尿肌酐浓度采用碱性苦味酸法测定，任意尿Pr/Cr比值按mg蛋白/L÷mmol肌酐/L计算。

1.4 数据处理

血和尿的检测值经方差齐性后，采用方差分析，两组

* 男，1962—06出生，博士生

维普资讯 http://www.cqvip.com

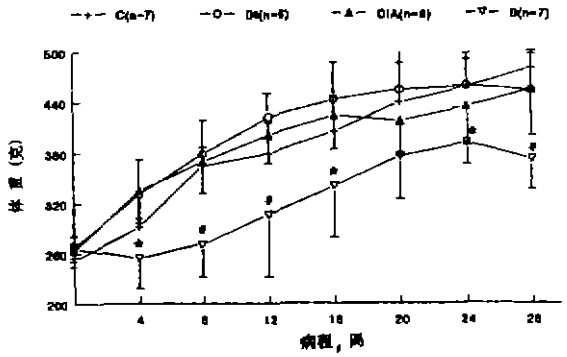


图1 28周内四组大鼠的体重变化。与其它三组相比较，D组体重均显著降低($P<0.05$或$P<0.01$)。

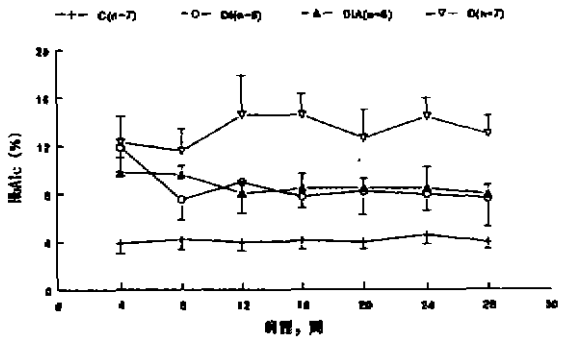


图2 28周内四组大鼠的血糖水平，D组血糖显著高于其它三组($P<0.05$或$P<0.01$)，DI组和DIA组血糖显著高于C组($P<0.05$)，但又显著低于D组($P<0.05$)。

间采用q或q'检验。结果均以均数±标准差表示。感染率采用x^2检验。

2 结果

2.1 糖尿病大鼠各组间的体重、血糖水平以及HbA_{1c}含量的比较。

腹腔注射STZ前，各组的体重分别为:C组251±22g($n=7$)，DI组267±14g($n=6$)，DIA组264±20g($n=8$)，D组266±11g($n=7$)。统计学检验各组间无显著性差异($P=0.315$)。4周病程以后，C组、DI组和DIA组体重均明显增加，而D组体重降低，且显著低于W_1上三组($P<0.05$或$P<0.01$)。DI组于四周时体重高于各组($P<0.05$)，以后C组、DI组和DIA组之间体重虽有差异，但无统计学意义(图1.)。

4周病程时，D组HbA_{1c}与DI组以及DI组与DIA组之间无显著性差异(P均大于0.05)，其余各两两组之间均有显著性差异(P值均小于0.01)；此后，除8周时D组血糖与DI组无显著性差异($P>0.05$)及DIA组HbA_{1c}显著高于DI组($P<0.05$)外，D组血糖和HbA_{1c}均显著高于其它三组(P值均小于0.01)；DI组与DIA组之间血糖和HbAlc水平无统计学差异($P>0.05$)，但二组又显著高于C组(P值均小于0.05)(图2和图3)。

上述结果表明D组大鼠存在着比较严重的代谢障碍，DI组和DIA组大鼠其代谢障碍得到一定程度控制，但并未完全控制到正常。

2.2 不同病程各组间任意尿Pr/Cr比值的比较分析

病程4和16周期间，各组任意Pr/Cr比值虽有

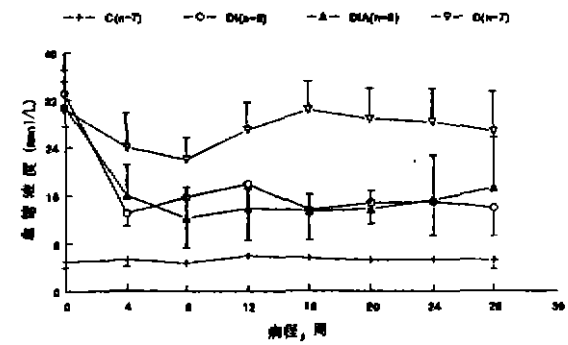


图3 28周内四组大鼠的HbA_{1c}水平，D组HbA_{1c}显著高于其它三组($P<0.05$或$P<0.01$)，DI组和DIA组HbA_{1c}显著高于C组($P<0.05$)，但又显著低于D组($P<0.05$)。

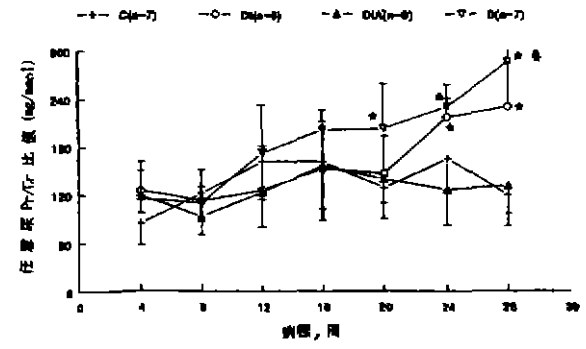


图4 28周内四组大鼠任意尿Pr/Cr比值。* $P<0.05$(D组与C组比较)，# $P<0.05$(D组与DI组比较)。

维普资讯 http://www.cqvip.com

波动，但无统计学差异(P值均大于0.05)。病程到20周时，D组任意尿Pr/Cr比值明显增高，显著高于其它三组($P<0.05$或$P<0.01$)；DI组虽也增高，高于DIA组和C组，但无统计学差异(P值均大于0.05)；DIA组与C组无显著性差异($P>0.05$)。24周时，D组和DI组任意尿Pr/Cr比值均分别显著高于其它二组($P<0.05$或$P<0.01$)，D组比DI组高，但差异无统计学意义($P>0.05$)，DIA组与C组无显著性差异($P>0.05$)。而到28周时，D组任意Pr/Cr比又进一步增高，显著高于DIA组($P<0.05$)，D组与DI组又显著高于其它两组($P<0.05$)；而DIA组则仍与C组无显著性差异($P>0.05$)。表明D组任意尿Pr/Cr比值于20周时开始明显升高，DI组于24周以后明显增高，而DIA组于28周时任意尿Pr/Cr比值仍保持正常(图4)

2.3 各组感染率的比较(表1)

表1 四组大鼠的感染率

	大鼠感染例数	大鼠非感染例数	感染率(%)
C组($n=7$)	1	6	14
DIA组($n=9$)	1	8	11
DI组($n=10$)	10	0	100＊＊＊
D组($n=14$)	11	3	79＊＃

$\chi^2=23.20$ $P<0.005$，与C组比较：＊ $P<0.05$ ＊＊ $P<0.01$；与DIA比较：＃ $P<0.01$。

D组大鼠共14只，其中2只分别于6周和12周时明显脱水而死亡，3只死于肺脓肿，2只呼吸道严重感染，呼吸困难，最后死亡，存活的7只中，6只反复皮肤化脓性感染，感染率为79%；DI组共10只，4只死于肺脓肿，其余6只反复出现皮肤化脓性感染，感染率为100%；DIA组共9只，1只出现皮肤感染，后死于低血糖，感染率11%；C组共7只，其中有1只出现过一次皮肤化脓性感染，未予处理，自行痊愈，感染率为14%。经统计学检验表明DIA组感染率与C组无显著性差异，DI组与D组无显著性差异，而D组和DI组均显著高于DIA组和C组。

3 讨论

由于任意尿Pr/Cr比值与尿白蛋白排泄率和24小时尿蛋白含量具有较好的相关性，能够反映24小时尿蛋白量，而尿蛋白含量的增加对肾脏病变的判定有重要价值，本文动态观察了STZ诱导的糖尿病大鼠任意尿Pr/Cr比值，以此了解糖尿病肾小球微血管病变。实验结果表明从病程20周开始，糖尿病大鼠任意尿Pr/Cr比值明显升高。用胰岛素治疗，但血糖和HbA_{1c}并未控制到正常的糖尿病大鼠。其任意尿Pr/Cr比值仍于病程24周时开始明显升高，比未治疗组晚4周。如果同时给予氨基胍治疗，则任意尿Pr/Cr比值于病程28周时仍保持正常。Hasegawa等报道STZ－糖尿病大鼠于病程第1周起尿白蛋白排泄率就开始升高，显著高于正常对照组[2]。本文发现糖尿病大鼠任意尿Pr/Cr比值从程20周才开始升高，显著高于正常对照组，说明任意尿Pr/Cr比值的检测在敏感性上不及尿白蛋白排泄率的检测，更重要的是，这些发现表明糖尿病一旦发生，肾小球微血管就可能开始受到不利因素侵害而出现改变，尿中白蛋白增多，当这些不利因素影响到一定程度，任意尿Pr/Cr比值开始升高。因此，检测到任意尿Pr/Cr比值明显增高时，可能标志着肾小球的改变又一定程度地向前发展了。这为判断肾微血管病变的程度提供了一个客观依据，有利于指导以后的治疗。本文同时还证明用胰岛素治疗，如果血糖控制不好，肾微血管病变仍会发展，导致任意尿Pr/Cr比值升高，另一方面也提示胰岛素对任意尿Pr/Cr比值的升高有延缓作用。Soulis－Liparota等曾动观察了32周病程内氨基胍对尿白蛋白的影响，发现氨基胍可显著降低尿白蛋白排泄率[3]。本文也发现直到病程的第28周服用氨基胍的糖尿病大鼠任意尿Pr/Cr比值与正常对照组仍无显著性差异，氨基胍同时也可降低任意尿Pr/Cr比值，这对糖尿病微血管病变的防治可能具有重要临床意义。氨基胍是一种小分子联胺样物质，能够抑制晚期糖基化终末产物(AGEs)的形成，而AGEs在糖尿病高血糖状态下容易大量形成[4]。研究表明糖尿病时AGEs能在肾小球基底膜中大量形成和

维普资讯 http://www.cqvip.com

堆积，并可能与糖尿病性肾病的发生有关[2,5,6]。临床上要将糖尿病患的血糖一直完全控制在正常范围内是非常困难的，而且还很容易出现低血糖反应。因此，实际上许多患者，尤其是病程较长的患者，血糖水平大多高于正常，这种状态对其肾脏极为不利，如能同时用氨基胍治疗，抑制AGEs产生，对阻止或延缓糖尿病性肾病的发生可能大有裨益。

糖尿病感染也是糖尿病较为常见的并发症之一。本文显示D组大鼠的感染率为79%，而DI组大鼠虽然用胰岛素治疗，体重与正常无差异，但由于血糖和HbAlc未控制到正常，其感染率也很高(本文为100%)，与糖尿病组无显著性差异，在这种条件下，同时服用氨基胍，则感染率明显下降，为11%，与正常组(14%)无显著性差异。表明氨基胍对糖尿病感染具有预防作用。其作用机制尚不清楚，可能与氨基胍抑制AGEs形成有关，同时也提示AGEs的形成可能与糖尿病时的免疫功能降低有关，关于它们之间的关系和作用机制都有待进一步研究。

参 考 文 献

1.汪恕萍，等.新医学 1989;20(9):466
2.Hasegawa G, etal. Kidney International 1991; 40:1007
3.Soulis－Liparota, et al. Diabetes 1991;4:1328
4.Vlassara H,et al. Lab. Invest 1994;70(2):138
5.Yang CH, et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994;91:9436
6.Beisswenger P.et al. J.Clin. Invest, 1993;91:212

(收稿日期 1996－09－28)

Effects of aminoguaniding on the random urinary Pr/Cr ratio and the rate of infection in diabetic rats

Rong Jian, et al
Dept.of internal medicine, The college of clinical medicine

In 40 streptozotocin－induced diabetic rats, the effect of aminoguanidine on random urinary protein/creatinine (Pr/Cr) ratio was compared with that of insulin. It was found that the Pr/Cr ratio was significantly lower in the diabetic rats treated with aminoguanidine and insulin as compared with those treated with insulin alone, suggesting that aminoguanidine can prevent the development of diabetic nephropathy.At the same time ,the rate of infection in aminoguanidine－treated group was also significantly lowered, suggesting that aminoguanidine or advanced glycosylation end－products can affect the immune function of diabetic rats.

KEY WORDS Diabetic nephropathy; Proteinuria; Infection; Aminoguanidine.