

尿酸清对尿酸性肾病大鼠单核细胞趋化蛋白-1 的影响*

★ 孔锡容 张光荣 (江西中医学院 南昌 330006)

摘要:目的:探讨尿酸清防治尿酸性肾病的机制。方法:采用酶联免疫吸附(ELISA)、免疫组化等方法,观察单核细胞趋化因子-1(MCP-1)在尿酸性肾病大鼠血清和肾组织中的表达,及中药尿酸清对其表达的影响。结果:模型组外周血清 MCP-1 的表达高于正常组、中药组、西药组,差异有统计学意义;中药组与西药组外周血清 MCP-1 的表达差异无统计学意义,但均高于正常组,对比有显著性差异。模型组、中药组、西药组肾小管 MCP-1 的阳性着色率均较正常组高,差异有统计学意义;西药组略高于模型组,差异无统计学意义;中药组低于模型组、西药组,差异有统计学意义。结论:尿酸清可能通过对 MCP-1 表达的抑制,有效地减少炎症细胞的浸润,减轻肾小管间质损害,在一定程度上阻止了肾间质纤维化的速度,从而达到延缓尿酸性肾病进展的目的;并改善机体的病理状态,从而提高了生活质量与生存率。

关键词:尿酸清;尿酸性肾病;大鼠;单核细胞趋化蛋白-1

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

尿酸性肾病过去俗称痛风性肾病,是体内嘌呤代谢紊乱使血尿酸生成过多,或因肾脏排泄减少使血尿酸升高,尿酸盐浓度在血中呈饱和状态时,沉积于肾脏而引起的肾脏病变。以往认为本病只是发达国家常见,近年来,随着我国人民饮食结构的变化,蛋白质及富含嘌呤成分食物摄入量的增加,社会的老龄化进程,其发病率逐年上升,引起国内医学界

的重视^[1]。为了进一步探讨中医药防治尿酸性肾病,我们进行了尿酸清对尿酸性肾病大鼠单核细胞趋化蛋白-1 影响的研究。现报告如下:

1 材料和方法

1.1 实验动物

选用清洁级健康的雄性 SD 大鼠 43 只,体重(200±20)g,由江西中医学院动物中心提供。

宫,通过影响环鸟苷酸(cGMP)作用于子宫平滑肌,从而影响子宫收缩。ET 是子宫血管的强烈收缩剂,其与靶细胞受体结合后,促使平滑肌和血管的收缩。妊娠后低水平的 ET 使子宫螺旋动脉收缩减弱,有利于胚胎的发育。药物流产后 ET 活性增高,增强子宫内膜血管的收缩而促使宫腔内残留排出而止血。ET 和 NO 是一对作用相反的子宫血管活性物质,参与子宫内膜血流调节,与子宫的出血、止血密切相关,在调节子宫血管张力和血流量中发挥局部作用。血管活性物质调节失衡,可导致内皮细胞功能失常,结构受损。功血患者出现的月经过多、流血时间过长的现象与子宫内膜螺旋动脉的收缩不良有直接的关系,螺旋动脉的收缩不良则是子宫内膜局部微环境发生改变的结果。本实验结果证明合成水苏碱可以降低功血模型大鼠子宫平滑肌的 NO 含量,提高功血模型大鼠子宫平滑肌血管 ET 含量,推测水苏碱可以改善子宫内膜螺旋动脉的收缩不良,

收缩血管,增加血管阻力,减少血流量,改善子宫内膜组织微循环,促进子宫内膜组织的修复,从而达到减少药物流产后子宫出血的目的。

参考文献

- [1]王晓东. 药物致早孕大鼠子宫出血模型的建立[J]. 中国药理学通报,1999,15(2):182.
- [2]王琳. 子宫异常出血者子宫液中蜕膜相关蛋白 200 水平正常可反映子宫内膜组织正常[J]. 国外医学妇产科学分册,1997,24(5):310.
- [3]曹泽毅. 中华妇产科学(下册)[M]. 第三版,北京:人民卫生出版社,2002:2 118.
- [4]徐苓. 功能失调性子宫出血的药物治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2004,20(4):199.
- [5]郑虎占,董泽宏,余靖. 中药现代研究与应用[M]. 北京:学苑出版社,1998:3 803.
- [6]何黎琴,王效山. 水苏碱的合成工艺研究[J]. 华西药学杂志,2005,20(1):50-51.

(收稿日期:2008-09-02)

* 基金项目:江西省卫生厅课题。

1.2 实验试剂

腺嘌呤:由捷瑞生物工程公司生产,批号:1326E02;别嘌呤醇片:由上海信谊万象药业股份有限公司生产,批号:040801;尿酸清(苍术、川牛膝、薏苡仁、黄柏、附子、威灵仙、草薢、杜仲、黄芪、土茯苓)药液:由江西省中医院提供;兔多克隆 MCP-1 抗体、5% BSA 封闭液、生物素化山羊抗兔 IgG、SABC 试剂盒:由武汉博士德公司生产,批号:07100611。Rat MCP-1 ELISA 试剂盒:由美国 RB 公司生产,批号:3R231S。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组 将 43 只雄性 SD 大鼠随机分为四组,正常组 10 只、模型组 11 只、中药组 11 只、西药组 11 只,在室温 25℃、通风的环境下,自由采食饮水饲养 7 d。

1.3.2 药物的配制 制备腺嘌呤悬浮液:将腺嘌呤溶于 3% 的羧甲基纤维素钠中,制成 30 mg/ml 的腺嘌呤悬浮液。制备尿酸清药液:将中药尿酸清配制成每毫升药汁含 0.5 g 生药的药液。制备别嘌呤醇溶液:将别嘌呤醇片溶于生理盐水中,配成 0.02 g/ml 的别嘌呤醇溶液。

1.3.3 动物给药 每天上午 8:00 按 10 ml/kg 剂量的生理盐水给予正常组大鼠灌胃,采用文献^[2]的方法,按 300 mg/kg 剂量的腺嘌呤给予模型组、中药组、西药组大鼠灌胃,以复制尿酸性肾病大鼠模型;按 10 ml/kg 剂量的生理盐水给予正常组大鼠灌胃。下午 4:00 按 10 ml/kg 剂量的生理盐水给予正常组、模型组大鼠灌胃,按 0.2 g/kg 剂量的别嘌呤醇给予西药组大鼠灌胃,按 10 ml/kg 剂量的尿酸清浓缩液给予中药组大鼠灌胃。给药 14 d 后,摘除眼球采血,分离血清后,用 ELISA 法检测血清中 MCP-1 的表达,摘取肾脏,用 4% 甲醛溶液固定,留做病理切片与免疫组化。

2 实验结果

2.1 MCP-1 在血清中的表达

给药 14 d 后,摘除眼球采血,高速分离血清后,用 ELISA 法测定各组大鼠外周血清 MCP-1 的表达,结果见表 1。(实验过程中中药组、西药组大鼠死亡 1 只、5 只)

表 1 外周血清中 MCP-1 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MCP-1/ $\mu\text{g} \cdot \text{ml}^{-1}$
正常组	10	207.54 $\pm$ 128.43
模型组	11	870.38 $\pm$ 305.81 * * ■ □
中药组	10	602.87 $\pm$ 241.82 * *
西药组	6	558.87 $\pm$ 227.52 * *

注:与正常组对比, * * $P < 0.01$;与中药组对比, ■ $P < 0.05$;与西药组对比, □ $P < 0.05$ 。

2.2 肾组织 MCP-1 的表达

见表 2。

表 2 肾小管 MCP-1 免疫组化检测阳性着色率($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	着色率(%)
正常组	10	12.30 $\pm$ 1.42
模型组	11	62.40 $\pm$ 21.75 * *
中药组	10	43.45 $\pm$ 5.20 * * ■ □ □
西药组	6	66.17 $\pm$ 17.78 * * ◇

注: * * 与正常组对比, $P < 0.01$; ■ 与模型组对比, $P < 0.01$; ◇ 与模型组对比, $P > 0.05$; □ □ 与西药组对比, $P < 0.01$ 。

3 讨论

在尿酸性肾病中存在明显的肾小管间质病变,这往往是肾脏病变进展及肾功能进一步恶化的重要因素。目前认为,单核细胞浸润在肾小管间质病变的发生及发展中起了非常重要的作用,而单核细胞在肾组织局部的浸润和发挥作用又必须在趋化因子的参与下实现。本次实验的目的之一是研究作为趋化因子家族中重要一员的 MCP-1^[3~6]与尿酸性肾病大鼠肾小管间质病变的关系。

MCP-1 不但参与了多种肾脏疾病肾小管间质损害与间质纤维化的进程,同时也参与了多种存在慢性炎症疾病的发生与发展,如高血压、冠心病等疾病。但关于 MCP-1 与尿酸性肾病的关系却鲜有报道,本次实验结果显示: MCP-1 参与了尿酸性肾病的发病过程。尿酸清可能通过抑制 MCP-1 在尿酸性肾病大鼠肾组织内的表达,减少炎症细胞的浸润,作为阻滞尿酸性肾病发展的机制之一。

参考文献

- [1] 王海燕. 肾脏病学[M]. 第 2 版. 人民卫生出版社, 1996: 967 - 982.
- [2] 徐曼, 孙锁柱. 尿酸性肾病胰岛素样生长因子和成纤维细胞生长因子的表达[J]. 中华肾脏病杂志, 1999, 15(5): 281 - 283.
- [3] 吴原. 单核细胞趋化蛋白在 CNS 疾病中的表达[J]. 临床神经电生理杂志, 2005, 15(5): 392 - 393.
- [4] 闫振成, 张建国, 黄志芳等. 糖尿病肾病患者单核细胞趋化蛋白-1 与小管间质损害关系的研究[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(14): 1 291 - 1 294.
- [5] 戴春笋, 刘志红, 周虹, 等. 单核细胞趋化因子在狼疮性肾炎患者肾小管间质损伤中的作用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1998, 7(1): 19 - 21.
- [6] 王国勤, 邹和群, 姚娟, 等. 单核细胞趋化因子-1 和 RANTES 在慢性移植肾肾病大鼠肾组织中的表达及意义[J]. 中华肾病杂志, 2005, 26(3): 157 - 159.

(收稿日期: 2008-08-29)