

# 糖尿病肾病患者炎症因子 NF- $\kappa$ B 表达水平的临床观察

施海涛<sup>1</sup> 王学军<sup>2</sup>

(1 黑龙江省中医药科学院 博士后 ; 大庆龙南医院肾内科 2 通讯作者: 黑龙江省中医药科学院)

[摘要] 目的: 通过临床观察测定糖尿病肾病患者血清中炎症因子 NF- $\kappa$ B 水平反应糖尿病肾病发病过程中 NF- $\kappa$ B 作为炎症因子的作用。方法: 收集黑龙江省中医药科学院肾内科就诊 25 例明确诊断糖尿病肾病患者及 25 例健康对照观察组血液标本, 检测各组的生化指标以及用酶联免疫吸附 (ELISA) 法检测各组患者血清中 NF- $\kappa$ B 水平。结果: ①糖尿病肾病患者血清中 NF- $\kappa$ B 水平高于健康对照组, 且差异具有统计学意义 ( $P < 0.01$ )。②两组一般资料及生化各项指标对比中体重指数及胆固醇、甘油三酯比较有统计学差异 ( $P < 0.05$ )。结论: 糖尿病肾病患者血清中 NF- $\kappa$ B 检测水平显著升高, 高于健康对照观察组, 推断炎症细胞因子 NF- $\kappa$ B 在糖尿病肾病的发病过程中起到重要作用, 为临床运用中药抑制 NF- $\kappa$ B 水平可能成为治疗糖尿病肾病靶点。

[关键词] 糖尿病肾病; 炎症因子; NF- $\kappa$ B

Clinical observation of NF- $\kappa$ B expression in patients with Diabetic Nephropathy

Shi Haitao<sup>1</sup> Wang Xuejun<sup>2</sup>

(1. Academy of traditional Chinese Medicine of Heilongjiang post-doctoral ; Nephrology department of Longnan Hospital in Daqing 2. Corresponding author Academy of traditional Chinese Medicine of Heilongjiang)

[ABSTRACT] Objective: Observe the role of inflammatory factors in the pathogenesis of diabetic nephropathy by measuring the level of Nuclear Factor- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) in serum of diabetic nephropathy patients. Methods: The blood samples of 25 patients with diabetic nephropathy and 25 healthy controls were collected. The biochemical indexes of each group and the serum NF- $\kappa$ B level of patients in each group were detected by Elisa. Result : ①The serum NF- $\kappa$ B level in the diabetic nephropathy group was significantly higher than that in the healthy control group ( $P < 0.01$ ). ②There were significant differences in body mass index (BMI), cholesterol and triglyceride between the two groups ( $P < 0.05$ ). Conclusion: The level of serum NF- $\kappa$ B in diabetic nephropathy patients is significantly higher than that in healthy controls. It is concluded that the inflammatory cytokine NF- $\kappa$ B may play an important role in the pathogenesis of diabetic nephropathy .

[keywords] Diabetic nephropathy; Inflammatory factor; NF- $\kappa$ B;

糖尿病肾病(diabetic kidney disease ,DKD)是糖尿病的主要并发症之一, 2019 年国际糖尿病联盟公布的流行病学研究资料显示, 全世界有超过 4.63 亿人患有糖尿病, 糖尿病患者大约在患病 10 年之后出现肾脏损害, 其中 1 型糖尿病患者出现 DKD 的比例约为 30%~40%, 2 型糖尿病患者出现 DKD 的比例约为 10%~20%。随着研究的深入, 高糖、脂代谢紊乱、血流动力学异常、应激等始动因素引起的炎症反应被认为是 DKD 的主要发病机制之一。在始动因素刺激下, 相关炎症因子及信号转导通路的激活造成的炎症因子浸润, 导致了肾脏损伤。肾小球肥大、肾小管肥大及肾小球系膜增生是 DKD 的主要病理特征, 电镜显示肾小管基底膜及肾小管基底膜增厚, 足细胞足突融合现象明显。这些损伤造成了尿白蛋白的出现, 以致肾功能衰竭。

针对糖尿病肾病的热点研究目前集中于炎症反应方面, 起炎症反应及氧化应激的发生, 造成糖尿病肾病患者肾脏组织结构和功能的破坏持续加重, 临床研究观察中通过测定 NF- $\kappa$ B 表达水平探索 NF- $\kappa$ B 在 DN 患者血清中变化, 为糖尿病肾病的发病机制提供临床证据支持, 为中医药干预糖尿病肾病治疗靶点及方法具有重要参考意义。

## 1. 一般临床资料:

1.1 选自 2021 年 1 月至 2022 年 12 月于黑龙江省中医科学院肾内科就诊的糖尿病肾病患者 25 例, 健康体检无糖尿病对照观察组 25 例。

1.2 糖尿病诊断标准: 参照 1999 年 WHO 制定的糖尿病诊断标

准[1]:

1) 有典型糖尿病症状(多尿、多饮及不能解释的体重下降), 并且任意时间血

浆葡萄糖  $\geq 11.1$ mmol/L(200mg/dl);

2) 或者空腹(禁食至少 8 小时)血浆葡萄糖  $\geq 7.0$ mmol/L(126mg/dl);

3) 或者 OGTT 2 小时血浆葡萄糖  $\geq 11.1$ mmol/L(200mg/dl)

1.2.3 糖尿病肾病诊断标准: 参照 2012 年 KDIGO CKD 分期[2]

## 1.3 纳入标准

(1) 符合 2 型糖尿病及糖尿病肾病 G1A2 期至 G3bA3 期西医诊断标准;

(2) 年龄 20~75 岁, 男女不限;

(3) 知情同意, 自愿受试。

## 1.4 排除标准

(1) 急慢性肾炎、泌尿系统结石、尿路感染等;

(2) 酮症酸中毒;

(3) 近期使用肾毒性药物;

(4) 妊娠期、哺乳期妇女;

(5) 患有严重的原发性疾病病史;

## 2. 一般记录项目

2.1 受试者姓名, 住院号或门诊号, 联系方式, 试验开始日期。

## 2.2 观察指标及时点

(1) 糖化血红蛋白:(第 0 天)

- (2) 空腹血糖: (第 0 天)
- (3) 炎症因子 NF-κ B
- (4) 血肌酐: (第 0 天、28 天)
- (5) 尿微量白蛋白: (第 0 天、28 天)
- (6) 不良事件类型 (随时详细记录)。

3.研究方法: 所有受观察对象在空腹 6-8 小时左右抽取外周静脉血进行测定相关生化指标, 所采集标本均使用全自动生化分析仪进行检测; 采集取血后置于采血管中, 自然凝固, 吸管取血清, 4

℃, 3000rpm15min 离心后取上清得到血清, -20℃保存。采用酶联免疫吸附 (enzyme-linked immunosorbent assay ELISA) 法检测血清中 NF-κ B 浓度。具体实验操作流程参考酶联免疫吸附测定血清中指标浓度的测定内容操作。

4.统计学方法 所有收集数据应用 SPSS20.0 统计软件进行统计学分析, 各项数据以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 多组均数比较采用单因素方差分析,  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

5.结果:

表 1 两组一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	病程 (年)	HbA1c (%)	空腹血糖
DN 组	25*	51.4 ± 7.2 *	10.5 ± 2.1 <sup>○</sup>	8.45 ± 1.66 <sup>○</sup>	8.42 ± 1.97 <sup>○</sup>
对照组	25	52.1 ± 6.8	0	4.51 ± 1.19	4.68 ± 2.08

注: 两组一般情况比较, 与对照组比较\* $P > 0.05$ , <sup>○</sup> $P < 0.01$

表 2 两组生化指标检测比较

项目	体重指数	TC(mmol/l)	TG(mmol/l)	HDL-C(mmol/l)	LDL-C(mmol/l)
DN 组	26.07 ± 2.45 <sup>▲</sup>	4.5 ± 2.12 <sup>▲</sup>	2.45 ± 0.98 <sup>▲</sup>	1.4 ± 0.51 <sup>○</sup>	2.98 ± 1.19 <sup>○</sup>
对照组	20.14 ± 1.58	3.2 ± 1.21	1.57 ± 0.88	1.4 ± 0.57	2.1 ± 0.74

注: <sup>▲</sup> 与对照组比较有统计学意义 ( $P < 0.05$ ) <sup>○</sup>与对照组比较无统计学意义 ( $P > 0.05$ )

表 3 两组血清检测 NF-κ B 结果比较

项目	DN 组	对照组
NF-κ B (pg / mL)	38.4 ± 5.41 <sup>▲</sup>	11.4 ± 1.41

注: <sup>▲</sup> 与对照组比较有统计学意义 ( $P < 0.01$ )

讨论:

DN 早期表现为肾脏组织中肾小球内的“三高”现象, 即肾小球内高灌注、高压、高滤过, 病理改变为肾小球肥大、肾小球和肾小管基底膜增厚及系膜区细胞外基质的积聚最终导致肾小球硬化, 随着病情进展发展为终末期肾脏病。它的发生是一系列病理生理变化的过程, 众多研究表明糖尿病肾病发生涉及家族遗传易感性、糖代谢紊乱因素、氧化应激、细胞凋亡、各种细胞因子作用、粘附分子和脂蛋白等多因素的影响。为了探究糖尿病患者肾脏损伤的主要原因, 各种相关发病机理研究中, 多数认为代谢异常、流体力学障碍、氧化应激及胰岛素抵抗是糖尿病患者肾脏损伤的主要原因, 但近来研究认为, 炎症反应在糖尿病肾病发生、发展中起重要作用[3,4]。炎症反应在大多数急性及慢性肾脏病的发病机制中有着不可忽视的作用, 同样作为糖尿病损害引起的糖尿病肾病, 炎症同样在其发生发展中具有重要作用.[5-8]

NF-κB 信号通路是指哺乳动物的转录因子 NF-κB 家族, 由 P50 (P105 的处理产物, 两者都被称为 NF-κB)、P52(p100 的处理产物, 两者都被称为 NF-κB2)、REL(也被称为 cREL)、REL-A(也被称为 P65)和 REL-B 组成。这些蛋白质二聚化后形成有功能的 NF-κB。

有研究证明[9] 机体产生炎症反应, 核因子 Nuclear Factor-κ B (NF-κ B) 参与其中并起调节作用, 活性同时受到细胞内和细胞外反馈调节的影响[10]。张宁等[11]也证实 NF-κ B 是多种细胞

炎症信号通路的关键因子, 它可以诱发或参与糖尿病肾病的炎症反应, 并在糖尿病肾病病理发展过程中起着重要的作用。

本临床研究观察内容中通过测定 NF-κ B 表达水平证明, 发现 NF-κ B 在 DN 患者血清中明显表达增高, 高于健康体检者血清中水平, 为糖尿病肾病的发病机制提供临床证据支持, 这与 Hofmann[12]等对 33 例糖尿病患者进行观察, 糖尿病肾病患者末梢血单核细胞的 NF-KB 活性增高, 对活化的 NF-KBp65 的免疫组化染色亦增强, NF-KB 的活性与尿微量白蛋白的程度及血浆血栓调节蛋白的浓度呈正相关研究结果一致。这也为寻求中药干预治疗靶点及方法具有重要参考意义。结果中两组一般资料及生化各项指标对比中体重指数及胆固醇、甘油三酯比较有统计学差异, 说明在糖尿病肾病发病体重指数偏高以及血脂紊乱都会在糖尿病肾病中起到影响作用。另外针对 NF-κ B 对于其他信号通路的激活加速病程进展相关的信号转导通路研究需要更多的实验来进一步证实, 值得我们深入研究。

参考文献:

- [1] 杨晓燕.运用益气活血法针刺穴位治疗糖尿病肾病 27 例疗效分析[J].新疆中医药,2013,31(05):45-47.
- [2] 黄涛.针刺治疗糖尿病肾病的临床研究[J].中国社区医师,2015,31(03):94-95.
- [3] Garcla • Garcia PM,Getino-Melifm MA,Dominguez-Pimentel V,et al. Inflammation in diabeticDKD disease[J]. World JDiabetes, 2014,5(4): 431-443.

基金项目: 黑龙江省博士后管理办公室资助项目编号: LBH-Z18271