

解放军总医院、东大医学院：NMT 发现达格列净可降低肾小管上皮细胞耗氧速率 为揭示达格列净缓解造影剂肾病的机制提供证据

ORIGINAL ARTICLE

Dapagliflozin Attenuates Contrast-induced Acute Kidney Injury by Regulating the HIF-1 α /HE4/NF- κ B Pathway

Huang, Xu MD^{*}; Guo, Xiaoxu MM[†]; Yan, Gaoliang PhD^{*}; Zhang, Yang PhD[‡]; Yao, Yuyu PhD^{*}; Qiao, Yong MD^{*}; Wang, Dong MD^{*}; Chen, Gecai MD[§]; Zhang, Weiwei MM[‡]; Tang, Chengchun PhD^{*}; Cao, Feng PhD[‡]

一、基本信息

研究使用平台：NMT 医学研究创新平台

期刊：Journal of Cardiovascular Pharmacology

主题：NMT 发现达格列净可降低肾小管上皮细胞耗氧量 为达格列净通过抑制 HIF-1 α /HE4/NF- κ B 通路缓解造影剂肾病提供依据

标题：Dapagliflozin Attenuates Contrast-induced Acute Kidney Injury by Regulating the HIF-1 α /HE4/NF- κ B Pathway

作者：解放军总医院第二医学中心曹丰，东南大学医学院汤成春、黄旭

二、检测离子 / 分子指标

O₂

三、样品信息

肾小管上皮细胞系

四、中文摘要

冠心病患者因手术造影剂引起的临床获得性肾病称为造影剂肾病（CI-AKI）。低氧损伤近端小管上皮细胞是一种 CI-AKI 的

病理机制。之前的研究已经表明缺氧激活 HIF-1 α /HE4/NF- κ B 增强肾纤维化 SGLT-2 抑制剂鲁格列净抑制缺氧诱导因子 (HIF)-1 α 的表达减少糖尿病肾病的进展。然而，SGLT-2 的治疗作用及其机制有待进一步研究对 CI-AKI 的抑制剂尚不清楚。本研究探讨了 HIF-1 α /HE4/NF- κ B 通路在 CI-AKI 中的作用以及达格列净如何有效地发挥作用通过抑制该途径治疗 CI-AKI。在体外，细胞被分为对照组、低氧组、低氧组 + 达格列净组、低氧组 + pSilencer-HIF-1 α 组。分别用免疫荧光、western blotting 和流式细胞术评价细胞缺氧、凋亡和相关蛋白表达。达格列净显著降低氧气消耗、HIF-1 α 、人附睾蛋白 4 (HE4)、NF- κ B 的表达，与凋亡细胞比较对照组 (P, 0.01)。在体内，大鼠被分为对照组 (C)，糖尿病 (D)，糖尿病 + 造影剂，糖尿病 +

收稿日期：2023-3-2

编辑作者 E-mail: yanhan@nmtia.org.cn

造影剂 + 达格列净组。后 2 组大鼠给予达格列净服用 2 天。静脉注射吡啶美辛、n-硝基-L-精氨酸甲酯和碘海醇来诱导 CI-AKI。通过肾功能、H&E 染色和免疫组化评价达格列净对 CI-AKI 大鼠的影响。血清肌酐、尿素氮、tunel 阳性管状细胞、HIF-1 α 、HE4、NF- κ B 表达和组织病理学评分均增加糖尿病 + 造影剂大鼠与 C、D、糖尿病 + 造影剂大鼠比较达格列酮 + 造影剂大鼠 (P, 0.01)。因此, 达格列净可能可以通过抑制 HIF-1 α /HE4/NF- κ B 来改善 CI-AKI 体外和体内的信号。

五. 离子 / 分子流实验处理方法

100 mM 达格列净处理肾小管上皮细胞 24 小时后在常氧和低氧环境下检测

六. 离子 / 分子流实验结果

研究发现, 在常氧条件下, 与对照组相比, 达格列净使细胞的 O₂ 流速减少到 26% (图 1C)。与常氧相比, 缺氧使细胞的 O₂ 流速明显减少到 49%, 在缺氧条件下, 与对照组相比, 达格列净进一步抑制了细胞的吸 O₂ 速率。

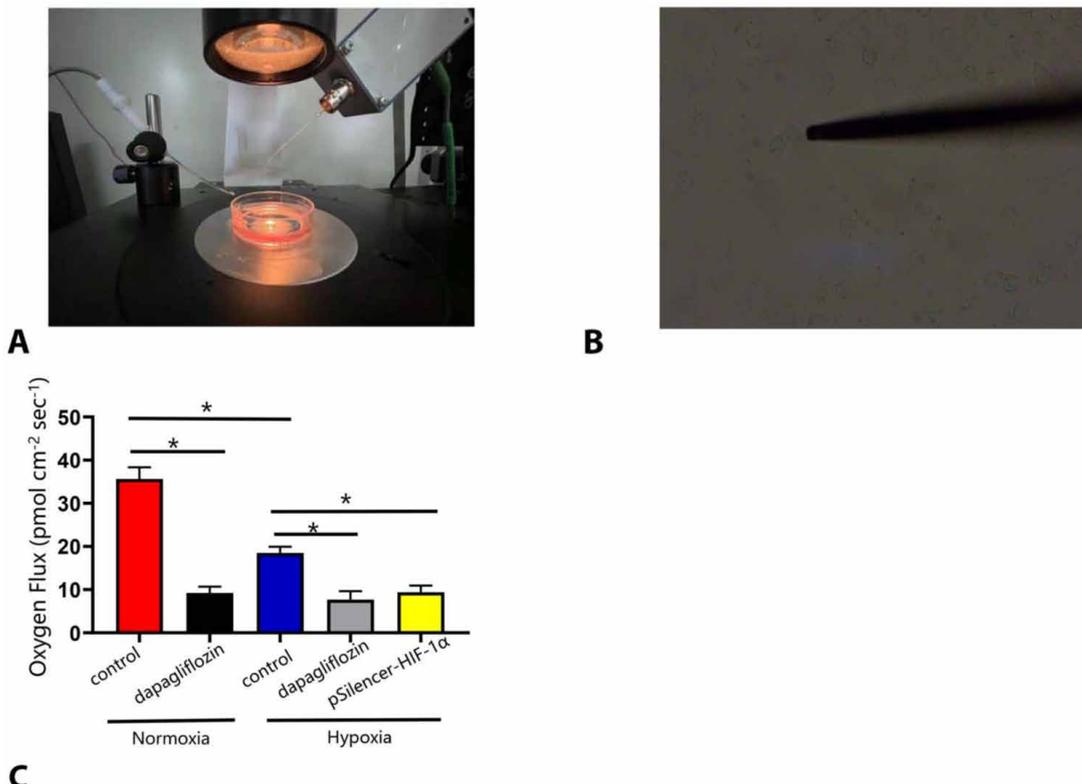


图 1. 达格列净降低 HK-2 细胞的耗氧速率。正值代表耗氧量。

七、其它实验结果

- 达格列净可以抑制肾小管上皮细胞缺氧程度。
- 达格列净抑制缺氧肾小管上皮细胞中 HIF-1 α /HE4/NF- κ B 的表达。
- 达格列净可以降低大鼠造影剂肾损伤的肌酐和尿素氮。
- 达格列净可以抑制造影剂肾损伤的大鼠模型中的肾小管上皮细胞的凋亡。

八、结论

本研究结果表明，缺氧损伤是导致造影剂肾损伤的病理机制之一。达格列净至少在一定程度上，是由于抑制了 HIF-1 α /HE4/NF- κ B 信号途径对对此病起到一定保护作用。达格列净有望作为造影剂肾损伤临床管理的辅助治疗药物。

九、测试液

1.8 mM CaCl₂, 5.0 mM KCl, 25 mM NaHCO₃, 100 mM NaCl, 0.8 mM MgSO₄, 5mM Glucose, pH 6.8

低氧测试液为在正常测试液中通入氮气

关键字：CI-AKI；达格列净；HIF-1 α /HE4/NF- κ B 通路；糖尿病；细胞凋亡；医学类

文献信息：Huang X, Guo X, Yan G, Zhang Y, Yao Y, Qiao Y, Wang D, Chen G, Zhang W, Tang C, Cao F. Dapagliflozin Attenuates Contrast-induced Acute Kidney Injury by Regulating the HIF-1 α /HE4/NF- κ B Pathway. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2022 Jun 1;79(6):904-913. doi: 10.1097/FJC.0000000000001268. PMID: 35383661; PMCID: PMC9162274.

（责任编辑：李雪霏）