

PGE₁ 对 SD 大鼠 5/6 肾切除后肾功能不全影响的研究

王有 任艺虹 耿现仓 刘英琪

前列腺素 E₁ (PGE₁) 具有松弛血管平滑肌、抑制血小板聚集的作用。国内外研究发现, PGE₁ 对肾脏具有保护作用。大部分作者认为 PGE₁ 可减低慢性肾功能不全患者的尿素氮、肌酐和蛋白尿, 并改善肾小管功能^[1,2], 但也有相反的论点^[3]。为此作者以 SD 大鼠 5/6 肾切除为模型进行研究, 探讨 PGE₁ 对慢性肾功能不全的影响。

1 材料和方法

5 周龄 SD 大鼠 34 只 (180 ~ 200g), 均行 5/6 肾切除术 (1% 硫喷妥钠 5ml 腹腔内注射麻醉, 切除左肾的上下极共 2/3 部分及右侧全肾), 随机分成生理盐水对照组 (NS, 22 只) 和 PGE₁ 腹腔注射 (125 μg · kg⁻¹ · d⁻¹) 给药组 (PGE₁, 12 只), 注射 10 周。术前及术后每 2 周, 留取 24h 尿检查, 并大鼠内眼穿刺取血检测。10 周后宰杀大鼠, 摘除残余左肾行病理组织学检查, 同时留取血、尿行生化检查。内生肌酐清除率按常规公式计算: CCr = (尿肌酐/血肌酐) × (24h 尿量), 单位为 ml/min。

组织学检查: 10 周宰杀大鼠, 残余左肾组织均经 10% 福

尔马林固定, 切片约 3 μm, 行 HE 组化染色和光镜检查。(1) 肾小球面积: 在高倍镜下观察每张切片皮质部分 5 个肾小球, 测量计算每个肾小球面积, 其中包括肾小球毛细血管、系膜及上皮细胞足突等。(2) 肾小球硬化面积百分比: 用同样方法观察每张切片肾小球的硬化部分的面积, 并与肾小球面积相比求得硬化面积百分比, 并根据 Reij 法对肾小球硬化性病变进行半定量分析。(3) 肾小球硬化指数 (GI): 根据上述 Reij 法硬化分级打分后, 将硬化肾小球进行总和和积分, 与肾小球总和的比, 乘以 100 即得出 GI 值。即 (∑ 硬化分级 × 相应分级例数) × 100 ÷ 总例数。

统计学方法: 计量数据以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示。用 SAS 统计软件包的随机单位组的方差分析处理, 肾小球指标还使用 SAS 统计软件包的多元统计分析, 以 $P < 0.05$ 为差异显著性标准。

2 结果

2.1 肾脏生化指标的变化 见表 1。

2.2 病理变化 见表 2。

表 1 SD 大鼠三种给药方式不同时间的肾小球指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

组 别	生化指标	手 术 前	手术后 4 周	手术后 8 周	手术后 10 周
NS 组	BUN (mmol/L)	7.18 ± 1.29	15.47 ± 2.92*	16.38 ± 2.42*	19.77 ± 3.35* [△]
	Cr (μmol/L)	51.37 ± 5.64	91.52 ± 18.74*	99.65 ± 12.23*	114.89 ± 8.63* [△]
	CCr (ml/min)	685.53 ± 290.98	326.41 ± 128.62*	241.73 ± 145.27*	211.37 ± 50.74*
	U/BCr	690.38 ± 294.08	326.39 ± 128.63*	242.24 ± 148.13*	204.84 ± 52.21*
	NAG (U/L)	1.49 ± 1.23	4.04 ± 2.38*	6.65 ± 2.51* [△]	8.36 ± 1.31* [△]
PGE ₁ 组	BUN (mmol/L)	6.38 ± 1.48	16.40 ± 3.24*	12.73 ± 1.40* ^{△☆}	11.38 ± 1.47* ^{△☆}
	Cr (μmol/L)	49.97 ± 8.27	98.44 ± 13.23*	94.54 ± 4.08*	71.93 ± 6.22* ^{△☆}
	CCr (ml/min)	610.81 ± 412.23	520.38 ± 620.35	364.64 ± 222.80	532.28 ± 387.19
	U/BCr	610.53 ± 411.80	514.84 ± 621.34	364.64 ± 222.41	532.28 ± 387.19
	NAG (U/L)	3.44 ± 2.76 [☆]	5.78 ± 4.06	7.33 ± 3.48*	5.41 ± 2.76 [☆]

注: 与手术前比较, * $P < 0.05$, 与手术后 8 周比较, * $P < 0.05$, 与手术后 4 周比较, [△] $P < 0.05$, 与 NS 组比较, [☆] $P < 0.05$

收稿日期: 2005-11-30

作者单位: 122100 北票市, 辽宁省北票市第一人民医院内科 (王有); 100853 北京市, 解放军总医院内科 (任艺虹); 郑州市, 河南省第一人民医院内科 (耿现仓); 北京市, 解放军第 306 医院内科 (刘英琪)

作者简介: 王有, 男, 1970 年 6 月生, 辽宁省北票市人, 医学本科, 主治医师。Tel: 0421-892446

通讯作者: 任艺虹, Tel: 010-66937431, 010-66937661

表 2 SD 大鼠肾小球病理改变情况($\bar{x} \pm s$)

项 目	手 术 前		手术后 10 周	
例数	NS(22)	PGE _i (12)	NS(14)	PGE _i (12)
肾小球面积(μm^2)	19365.30 $\pm$ 2872.17	20708.07 $\pm$ 2419.65	31489.43 $\pm$ 1882.52 [*]	27760.83 $\pm$ 2396.50 ^{△#}
肾小球硬化面积(μm^2)	2264.78 $\pm$ 817.53	2961.45 $\pm$ 534.45	17854.52 $\pm$ 3325.60 [*]	9891.00 $\pm$ 1455.33 ^{△#}
肾小球硬化百分比(%)	11.44 $\pm$ 2.92	14.35 $\pm$ 2.36	56.89 $\pm$ 11.40 [*]	35.50 $\pm$ 3.10 ^{△#}
硬化分级	1	1	3	2
GI	100	100	288.9	200

注:与手术前 NS 比较,^{*} $P < 0.01$,与手术前 PGE_i 比较,[#] $P < 0.01$,与手术后 NS 比较,[△] $P < 0.01$

2.3 死亡率比较 NS 组死亡 8 只,占总数的 25%;PGE_i 组死亡 0 只。提示 PGE_i 可明显减低 SD 慢性肾衰大鼠的死亡率($P < 0.01$)。

3 讨 论

本研究在生化指标上(表 1)发现,腹腔注射 PGE_i 组大鼠在模型后虽也出现了血浆尿素氮、肌酐的明显增加($P < 0.05$),但尿肌酐与血肌酐之比下降不明显($P > 0.05$),内生肌酐清除率下降也不明显($P > 0.05$),而且不像模型后 NS 对照组那样出现上述指标随时间延长而恶化加剧的表现,反而随用药时间延长还有所改善,而且与 NS 对照组同期相比,在模型后 8~10 周均有尿素氮、肌酐的明显降低和尿肌酐与血肌酐比值的明显增加(分别 $P < 0.05$),10 周时两组内生肌酐清除率相比,PGE_i 组也比 NS 组明显增加($P = 0.0698$)。反映肾小管及间质损伤的灵敏指标尿 NAG 在 PGE_i 组模型后仍有升高(表 1),但没有 NS 组那样随时间延长进一步增高,而且与同期 NS 组相比其升高率明显减低($P < 0.05$),10 周时 NAG 酶值比 NS 组也明显减低($P < 0.05$)。病理检查发现(表 2),与模型前相比,PGE_i 组仍出现了残余小球面积的明显扩大($P < 0.05$),肾小球硬化面积的明显增加

($P < 0.05$),硬化百分比的增加($P < 0.05$)及硬化分级的升高和硬化指数的增加,但与 NS 组比较,其各指标的增加幅度明显下降($P < 0.05$)。使用 PGE_i 后上述病理、生理指标的变化,反映在整体水平上,增加了模型后大鼠的生存率。

综上所述,预防性使用 PGE_i 对肾小球及小管功能有一定保护作用,可延缓慢性肾功能不全的发展。

参 考 文 献

1 Koch JA, Plum J, Grabensee B, et al. Prostaglandin E_i : a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? Nephrol Dial Transplant, 2000, 15: 43-49.

2 Uemasu J, Munemura C, Fujihara M, et al. Renal response to prostaglandin E_i infusion in polycystic kidney disease versus non-polycystic renal disease. Clin Nephrol, 1995, 44: 225-230.

3 Orellana SA, Quinones AM. The absence of prostaglandin E_i returned confluent cultures of highly proliferative murine polycystic kidney principal cells to a normal proliferation level. In Vitro Cell Dev Biol, 2003 , 39: 199-203.