论著

文章编号:1000-5404(2010)17-1828-06

# 高脂饮食诱导 ApoE/CD36/SR-A 三敲除小鼠肾脏损害及其机制

徐珍娥[1],闫 凤[2],阮雄中[2],陈压西[2],李 秋[1] (400014 重庆,重庆医科大学附属儿童医院肾内科[1];400016 重庆,重庆医科大学感染性疾病分子生物学教育部重点实验室脂质中心[2])

【摘要】 目的 探讨低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein,LRP1)、清道夫受体CD36、SR-A在脂质诱导肾脏损伤中的作用。方法 雄性ApoE/CD36/SR-A三敲除小鼠12只,按随机数字表法分为普通组和高脂组。检测血清淀粉样蛋白(serum amyloid A protein,SAA),IL-6、脂质水平及尿蛋白。油红"O"染色及酶法检测肾组织内脂质沉积情况。HE、过碘酸-希夫(periodic acid Schiff reaction,PAS)、马松(Masson)方法观察肾脏形态学改变,定量PCR技术,Western blot与免疫组化技术检测肾组织相关因子水平。结果 高脂组脂质水平[TC(51.96±5.60)、LDL(16.79±4.80)mmol/L]显著高于普通组[TC(18.11±3.07)、LDL(3.27±1.79) mmol/L](P<0.05)。肾脏脂质的沉积明显升高,高脂组尿蛋白[(2.90±0.50)mg/ml]显著高于普通组[(1.85±0.18)mg/ml] (P<0.05),肾脏病理改变显著,进一步检测发现高脂组上调了LRP1(增高2.23倍)、肾脏Ⅰ型胶原蛋白、转化生长因子(TGF-β)、纤维连接蛋白(Fibronectin) mRNA与蛋白的表达。结论 LRP1可能参与肾脏泡沫细胞的形成及肾脏的损伤,SR-A,CD36不能解释泡沫细胞形成的全部机制。

【关键词】 脂质;肾小球硬化;ApoE/CD36/SR-A敲小鼠;低密度脂蛋白受体相关蛋白
【中图法分类号】 R692.02;R151.3;R363.21 【文献标志码】 A

# High fat diet induces renal injury in mice with CD36/SR-A/ApoE KO knockout and its mechanism

Xu Zhen'e[1], Yan Feng[2], Ruan Xiongzhong[2], Chen Yaxi[2], Li Qiu[1] ([1]Department of Nephrology, Children's Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400014; [2]Centre for Lipid Research, Key Laboratory of Molecular Biology of Infectious Diseases of Ministry of Education, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016, China)

【Abstract】 Objective To study the role of low density lipoprotein receptor-related proteins, CD36 and SR-A, in lipid-mediated renal injury. Methods Male mice with their ApoE/CD36/SR-A knocked out were randomly divided into common diet group and high fat diet group. Levels of serum amyloid A (SAA), interleukin-6 (IL-6), lipid and urinary protein were measured. Lipid deposit in renal tissues was detected by enzyme linked immunosorbent assay with oil red O staining. Periodic acid Schiff (PAS) reaction and Masson method were used to observed changes in kidney morphology. PCR, Western blot analysis and immunohistochemistry were used to measure levels of related factors in renal tissue. Results The levels of SAA (TC = 51.96±5.60 mmol/L and LDL = 16.79±4.80 mmol/L), lipid deposit in renal tissue, and urinary protein (2.90±0.50 mg/ml) were significantly higher in high fat diet group than those (TC = 18.11±3.07 mmol/L and LDL = 3.27±1.79 mmol/L, 1.85±0.18 mg/ml) in common diet group (P<0.05). The expression levels of low density lipoprotein receptor-related proteins, type Ⅰ collagen protein, TGF-β, and fibronectin mRNA were significantly higher in high diet group than in common diet group (P<0.05). Conclusion Low density lipoprotein receptor-related proteins may play a role in formation of foam cells in kidney and renal injury. However, CD36 and SRA cannot explain the overall mechanism underlying the formation of foam cells in kidney.

【Key words】 lipid; glomerular sclerosis; ApoE/CD36/SR-A KO knocked out mice; low density lipoprotein receptor-related protein

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30772295, 30530360) and the Key Project of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2008BA5016, 2009BA5080). Corresponding author: Chen Yaxi, Tel: 86-23-63622874, E-mail: zlcyxi@hotmail.com; Li Qiu, E-mail: liqiu809@hotmail.com

目前,脂质在肾脏沉积,引发肾脏细胞发生泡沫样改变,导致肾损害的机制尚不完全明了。传统观点认为:浸润的巨噬细胞通过清道夫受体(scavenger receptors,SRs)A类SR-A、B类CD36识别并结合氧化LDL

【基金项目】 国家自然科学基金重点项目(30772295,30530360);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2008BA5016,2009BA5080)
【通信作者】 陈压西,E-mail:zlcyxi@hotmail.com
李 秋,E-mail:liqiu809@hotmail.com

(ox-LDL),将胆固醇吞噬入胞内,形成泡沫细胞[1-3],但是,在巨噬细胞特异性过度表达 SR-A 的 LDLr 基因敲除小鼠上,其动脉粥样硬化的发生不但没有增加,反而是降低的[4],我们课题组的体外实验证实清道夫受体抑制剂聚肌苷酸(Poly Ⅰ)不能抑制其脂质聚积[5],以上说明 SR-A、CD36 并不能完全阐明低密度脂蛋白(low-density lipoprotein,LDL)引发动脉粥样硬化的全部机制。低密度脂蛋白受体相关蛋白(low density lipoprotein receptor-related protein,LRP1)是 1988 年发现的 1 种新的细胞表面蛋白,属低密度脂蛋白受体家族的一员,可以摄取脂蛋白,且不受细胞内胆固醇的下调,反而受其上调[6]。

本研究应用 ApoE/CD36/SR-A 三敲除小鼠模型分别给予普通饮食与高脂饮食,观察并分析高脂饮食是否导致脂质在肾脏沉积及诱发肾脏损害,及 LRP1 在脂蛋白诱导肾脏泡沫细胞形成及肾脏损伤的作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物的鉴定及喂养方法

12 只清洁级雄性 C57BL/6J 品系的 ApoE/CD36/SR-A 三敲除小鼠(Dr Maria Febbraio,Lerner Research Institute, USA 惠赠),按照 Jackson 实验提供的鉴定方法,剪取小鼠尾巴,提取 DNA,采用 PCR 技术确定小鼠的基因型,按随机数字表法分为普通饮食和高脂饮食 2 组,高脂饮食配方系西方饮食配方:21% 猪油,0.15% 胆固醇(Harlan Tekld TD88137),14 周处死。

### 1.2 实验方法

1.2.1 一般情况观察 观察记录各组小鼠的皮毛、行为状态、食欲、体质量变化。

1.2.2 标本制取 (1)血浆标本制备。实验 14 周后,禁食不禁水,次日在戊巴比妥(2.5%,0.1 ml/20 g)麻醉下处死,1 ml 针头穿刺左心室,抽血,备用。(2)肾脏标本制备。原位灌洗肾脏取下后分成 4 份,1 份用 OCT 包埋制作冰冻切片,1 份 10% 甲醛固定,制作石蜡切片。两份置于 -80 ℃液氮中冰冻保存,留待提取 RNA 与蛋白测定。

1.2.3 血脂测定方法 采用酶法测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDL)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL)的含量(上海荣盛生物公司)。

1.2.4 血清炎症水平的测定 用 ELISA 方法测定血清中炎症因子 SAA, IL-6 的水平(R&D 生物公司)。

1.2.5 尿液收集及尿蛋白的检测 放置于代谢笼,禁食不禁水,收集尿液,室温,3 000 r/min × 4 min 离心,收集上清、分装,-20 ℃保存。Lorry 法对尿液的蛋白进行定量,酶标仪 595 nm 单波长测量蛋白标准品及样品的光密度值,计算样品尿蛋白含量。

1.2.6 肾脏组织内胆固醇油红“O”染色 肾组织制成 15 μm 厚的冰冻切片,10% 中性甲醛固定 20 min,室温下油红“O”工作液染色 30 min,苏木精复染 1 min,流水漂洗 5 min。光镜下观察组织内脂质沉积情况。根据 Gamble 等[7] 所用方法测量肾脏组织胆固醇含量:肾脏脏组织用 PBS 研磨后离心,沉淀物中加入 1 ml 氯仿、甲醇混合物(2∶1),超声破碎1 min,之后样品放入摇摆孵箱振荡 15 min,再离心。上清液真空干燥后,用酶法测定 TC 和游离胆固醇(FC)量;沉淀加 NaOH 后,孵育 12 h,用 Lowry 法测定总蛋白量。胆固醇脂(CE) = TC - FC,得出的结果除以总蛋白量即为胆固醇酯的含量(Sigma 公司)。

1.2.7 肾脏组织 HE 染色 石蜡切片脱蜡至水,苏木精染色 10 min,盐酸乙醇浸泡数秒,饱和碳酸锂浸泡数秒,水洗,伊红染色 1 min,封片,光学显微镜观察肾组织形态结构。

1.2.8 过碘酸-希夫(PAS)染色 石蜡切片脱蜡至水,蒸馏水浸洗 1 min,组织上滴加 100 μl 过碘酸液染色 10 min,蒸馏水冲洗;滴加 100 μl Schiff 液染色 15 min,倾去 Schiff 液,不洗,直接滴加 100 μl 偏重亚硫酸钠液,作用 1.5 min;流水冲洗 10 min,苏木精染色 5 s,水洗,干燥后中性树胶封片,光学显微镜观察肾组织形态结构。胶原质:粉红色,网状组织:紫红色,糖原:深紫红色。

1.2.9 Masson 染色 组织切片脱蜡至水,Masson 复合染色液 5 min,磷钼酸 5 min,苯胺蓝染色 5 min,分化液分化 30 ~ 60 s,脱水透明,封片。结果为胶原纤维呈蓝色,红细胞呈橘红色,纤维素呈紫红色,细胞核呈蓝褐色。

1.2.10 肾组织病理定量分析 肾组织石蜡切片,经 HE、PAS 染色,光镜下根据系膜细胞数量、系膜基质、毛细血管腔狭窄、肾小球硬化、新月体和球囊粘连等 6 项评分,计算其均值,作为该标本的肾小球损伤指数。各标本同 1 张切片分别选取 20 个互不重叠的高倍视野(×400)并拍摄照片($n$ = 6),然后盲法统计所拍摄的照片中肾小球损伤指数(glomerulus injure index,GII),同理按肾小管上皮细胞空泡变性、肾小管扩张、肾小管萎缩、红细胞管型、蛋白管型、间质水肿、间质纤维化和间质细胞浸润 8 项评分,计算其均值,作为该标本的肾小管损伤指数(tubules injure index,TII)[8]。

1.2.11 定量 PCR 的检测 Trizol 法抽提总 RNA,RNA 的比值及纯度符合实验的要求,用 ABI 逆转录试剂盒逆转 RNA 为 cDNA,参照 GenBank 中的 mRNA 设计引物(表 1),18S rRNA 为内参,适当浓度的待测样品 cDNA 2 μl,加入上下游引物各 0.25 μl(25 pmol/L),SYBER Green mix (ABI 公司)12.5 μl,无菌双蒸水补齐至 25 μl,于 Bio-Rad PCR 仪中进行反应。Real-time PCR 采用不同管 Ct 值比较相对定量法。

**表 1 各基因的引物序列**

| 基因 | 引物 | 引物长度(bp) |
|---|---|---|
| 18S rRNA | 正义链 5′-TCGAGGCCCTGTAATTGGAA-3′ | 40 |
| | 反义链 5′-CCCTCCAATGGATCCTCGTT-3′ | |
| TGF-β | 正义链 5′-GCAGTGGCTGAACCAAGGA-3′ | 38 |
| | 反义链 5′-AGCAGTGAGCGCTGAATCG-3′ | |
| Ⅰ型胶原蛋白 | 正义链:5′CAACCTGGACGCCATCAAG-3′ | 40 |
| | 反义链 5′CAGACGGCTGAGTAGGGAACA-3′ | |
| 纤维连接蛋白 | 正义链 5′-AGGCAGAAAACAGGTCTCGATT-3′ | 44 |
| | 反义链 5′-TGAATGAGTTGGCGGTGATATC-3′ | |
| LRP1 | 正义链 5′GCGAGGAGCAGGTTGTTAGTCAG-3′ | 43 |
| | 反义链 5′GCAGGAGAAGCAGCAGCAGAG-3′ | |

1.2.12　免疫组化　肾组织石蜡块制成3 μm切片，采用免疫组织化学二步法检测小鼠肾组织TGF-β、collagen type Ⅰ、Fibronectin的表达，滴加1∶100稀释的兔抗鼠TGF-β、collagen type Ⅰ、Fibronectin多克隆抗体。光镜下观察染色结果，阳性表达呈棕褐色，并用ImagePro Plus 5软件对肾组织中阳性表达进行半定量分析，计算IOD/Area（体积光密度值）进行统计分析。

1.2.13　Western blot　取部分新鲜肾脏组织，根据蛋白提取试剂盒提取（凯基）蛋白，进行蛋白定量。取等量蛋白进行聚丙烯酰胺凝胶电泳后，转移到硝酸纤维膜，加入1∶500稀释的LRP1（Santa）孵育，洗膜后用1∶1 000稀释的二抗孵育，ECL显影（Asherman）。Quantity One对条带进行相对定量。

### 1.3　统计学方法

采用SPSS 13.0统计软件进行分析，计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 $t$ 检验。对有相关趋势的变量采用Pearson相关分析。

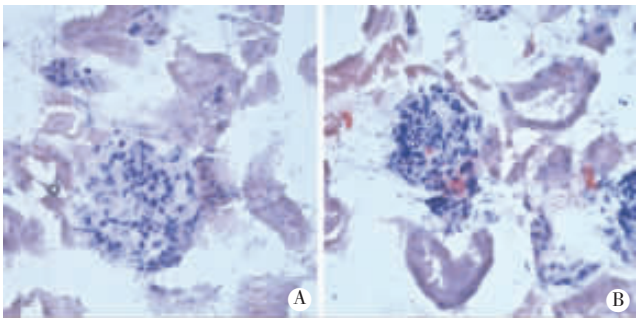
## 2　结果

### 2.1　两组小鼠的生化指标及炎症水平比较

普通组小鼠皮毛有光泽，反应敏捷，饮食正常，体质量持续增长。但从第10周开始高脂组出现被毛疏松不齐、无光泽。高脂组体质量显著高于普通组，尿蛋白也显著高于普通组（$P<0.05$，表2），证实了高脂血症会导致蛋白尿的出现。

### 2.2　高脂饮食对小鼠组织脂质沉积及血清TC、LDL、HDL、TG的影响

与普通组相比，高脂组导致脂质在肾小球的沉积（图1），定量分析肾脏组织的胆固醇酯分别为［（30.23±9.42）*vs*（65.80±9.92）μg/mg］（$t=4.503$，$P<0.05$），高脂组TC，LDL比普通组小鼠升高约2.9倍和5.1倍（$P<0.05$）。高脂组TG水平高于普通组，但是没有显著性差异（$P>0.05$），HDL水平明显下降（$P<0.05$，表2）。




A：普通组　B：高脂组

**图1　两组小鼠肾脏组织的油红"O"染色观察　（×400）**

### 2.3　高脂饮食对小鼠炎症因子的影响

与普通组相比，高脂组SAA、IL-6有所增高，但无统计学差异（$P>0.05$，表2）。

### 2.4　高脂饮食对小鼠肾脏病理结构的影响

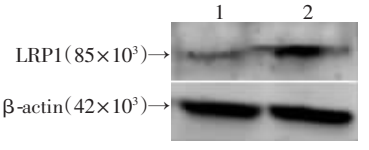
HE镜下可见正常普通组无明显病理改变，而高脂组肾小球以及肾小管间质区域可见炎细胞以及泡沫细胞浸润增多，出现系膜细胞增生，球囊粘连，肾小管上皮细胞的变性、坏死，肾小管局部扩张，间质间隙增宽，细胞外基质成分增多（图2A、B）。PAS显示肾小球肥大，肾小球基底膜增厚，系膜区扩张，嗜PAS阳性面积增多，普通组无明显病理改变（图2C、D）。Masson染色显示高脂组肾小球以及肾小管间质区域可见胶原纤维组织增多（图2E、F）。GII［（1.03±0.01）*vs*（2.21±0.43），$t=144.52$，$P<0.05$］、TII明显增高［（1.16±0.13）*vs*（2.71±0.16），$t=146.73$，$P<0.05$］。

### 2.5　高脂饮食对小鼠肾脏组织炎症因子TGF-β、LRP1、硬化因子的基因表达

与普通组相比，高脂组LRP1表达增高2.23倍、TGF-β表达增高1.47倍，Fibronectin表达增高2.41倍，Collagen Ⅰ的表达增高1.66倍。

### 2.6　高脂饮食对小鼠肾脏组织炎症因子TGF-β、LRP1与硬化因子的蛋白表达

高脂组对小鼠肾脏LRP1的表达是普通组的1.52倍（图3）。组织炎症因子TGF-β与硬化因子Fibronectin、Collagen Ⅰ的表达明显增高，其IOD/Area光密度分别是（0.20±0.12）*vs*（0.32±0.15），（0.21±0.10）*vs*（0.34±0.23），（0.28±0.14）*vs*（0.37±0.23）。说明高脂饮食促进了LRP1、TGF-β及硬化相关因子的表达（图4）。




1：普通组　2：高脂组

**图3　Western blot检测两组小鼠肾脏组织LRP1的表达**

### 2.7　相关性分析

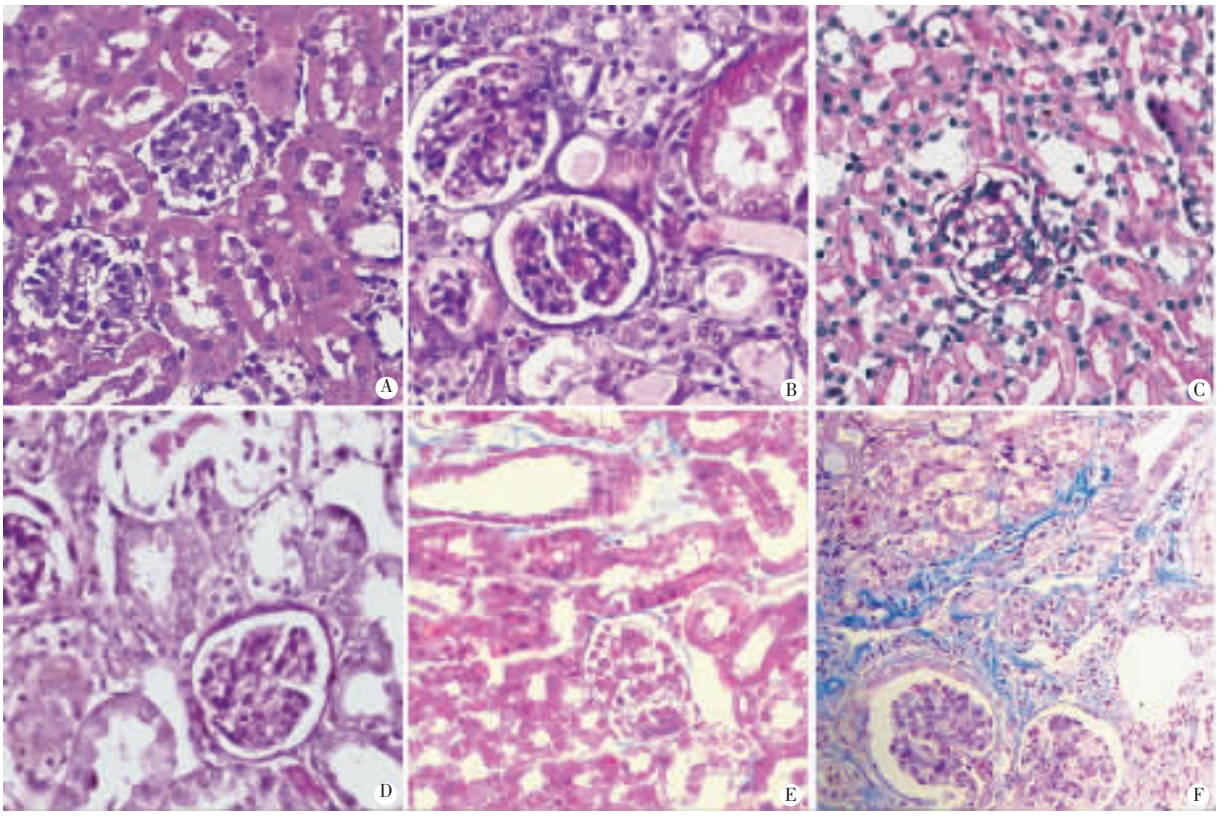
对肾脏组织胆固醇酯水平与同期GII、TII及LRP1蛋白表达水平进行线性回归分析，结果表明肾脏组织胆固醇酯水平和GII、TII及LRP1蛋白表达水平呈显著正相关性（肾脏组织胆固醇酯与GII，$r=0.813$，与TII，$r=0.773$，$P<0.05$；肾脏组织胆固醇酯水平与LRP1蛋白表达水平，$r=0.618$，$P<0.05$）。

对LRP1、TGF-β水平与同期GII、TII进行线性回归分析，结果表明LRP1、TGF-β水平与GII、TII呈显著正相关性（LRP1与GII，$r=0.623$，与TII，$r=0.723$，$P<0.05$；TGF-β与GII，$r=0.665$，与TII，$r=0.603$，$P<0.05$）。对LRP1与TGF-β水平进行线性回归分析，结果表明LRP1与TGF-β有相关性（$r=0.513$，$P<0.05$）。

**表2　两组小鼠的生化指标及炎症水平比较（$\bar{x} \pm s$）**

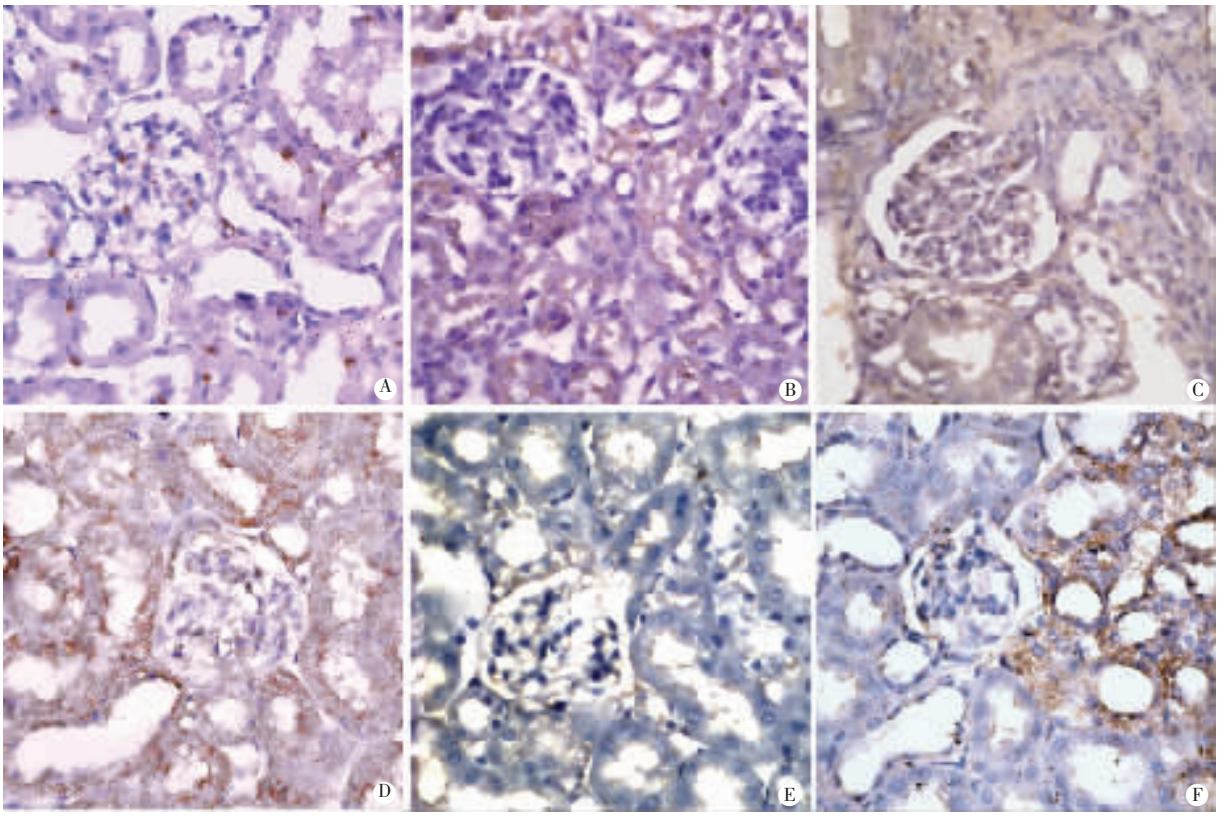
| 组别 | $n$ | 体质量（g） | 尿蛋白（mg/ml） | TC（mmol/L） | TG（mmol/L） | LDL（mmol/L） | HDL（mmol/L） | SAA（ng/ml） | IL-6（pg/ml） |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 普通组 | 8 | 16.8±0.97 | 1.85±0.18 | 18.11±3.07 | 4.20±1.87 | 3.27±1.79 | 13.01±4.48 | 13.45±3.49 | 43.53±2.49 |
| 高脂组 | 8 | 20.19±2.19[a] | 2.90±0.50[a] | 51.96±5.60[a] | 6.10±2.89 | 16.79±4.80[a] | 9.07±1.47[a] | 16.94±4.61 | 53.97±5.76 |

a：$P<0.05$，与普通组比较




A、C、E：普通组；B、D、F：高脂组；A、B：HE 染色；C、D：PAS 染色；E、F：Masson 染色

**图 2　两组小鼠肾脏组织病理变化　（×400）**




A：普通组；B：高脂组　肾小管与肾小球表达明显增高，尤其是肾小管；C、D：collagen Ⅰ的表达；E、F：Fibronectin 的表达；C、E：普通组；D、F：高脂组，高脂组肾小管间质及系膜基质 Fibronectin，collagen Ⅰ表达明显增高

**图 4　免疫组织化学检测两组小鼠肾脏组织 TGF-β、Fibronectin、Collagen Ⅰ的表达　（二步法　×400）**

## 3 讨论

脂质代谢紊乱与肾脏病关系密切,它既是肾脏病的一种表现,又参与肾脏疾病的发生和发展。高脂血症是肾脏疾病进展的独立危险因素,动物实验证实高胆固醇血症引起正常大鼠肾脏脂类沉积,及肾小球系膜基质增多。进一步研究发现,肾小球硬化的病理生理和组织学变化的机制与动脉硬化的发病机制相似,因此提出了"肾小球动脉硬化"这一概念[9,10]。

近年来研究表明证明慢性肾脏病患者由于各种原因普遍存在慢性炎症反应,这种慢性炎症仅仅表现为炎症因子在正常范围内的轻度升高。血清淀粉蛋白A(SAA)是一种急性期反应物,多功能细胞因子IL-6,它们介导炎症和应激反应,是各种炎症和生物化学标志物中最具临床价值的指标之一,它们在肾组织炎症的启动、发展中起积极的作用,故我们选取SAA、IL-6作为血清炎症指标。并且我们实验发现高脂组其血清炎症水平有所增加。

目前关于脂质引起肾脏损害的机制尚不清楚,有学者认为单核细胞通过清道夫受体(SRA、CD36)吞噬ox-LDL后形成泡沫细胞,但是这个理论尚存在争议:研究发现巨噬细胞特异性过度表达SRA的小鼠,其动脉粥样硬化的发生反而是降低的[11]。最近Moore等[12]通过对CD36/ApoE和SR-A/ApoE基因双敲除小鼠的研究,发现主动脉窦斑块的面积增大。以上说明SRA,CD36在脂质诱导的泡沫细胞的形成中的作用尚不确定,推测可能存在着其他途径。

ApoE敲除小鼠是经典的高脂血症模型[13],本实验应用ApoE/CD36/SR-A三敲除小鼠主要是为了探讨SR-A、CD36敲除后高脂是否仍然导致肾脏损伤。本研究发现高脂饮食致血脂水平升高,肾脏组织脂质的沉积增多,病理检查发现肾小球系膜细胞增生,泡沫样变,系膜基质沉积,肾小管上皮细胞变性,肾小管的扩张,炎症细胞浸润。验证了SRA、CD36不能解释脂质诱导肾脏损伤的所有机制,与Moore观点一致。

LRP1作为低密度脂蛋白受体家族的一员,参与体内多种生理、病理过程,它不仅参与脂蛋白代谢,还调节纤溶酶原激活物/纤溶酶原激活物抑制物(PA/PAI)和基质金属蛋白酶及其抑制物(MMP/TIMP)的平衡从而调控细胞外基质重塑,另外LRP与肿瘤的浸润、转移密切也相关。LRP1能摄取富含胆固醇的脂蛋白残粒和LDL,且LRP1不受胞内胆固醇的反馈调节,研究发现血管平滑肌细胞(SMC)及巨噬细胞均可通过LRP1大量摄取脂蛋白,导致细胞内脂质堆积,从而转变为泡沫细胞[14,15],说明LRP1与AS的发生、发展密切相关。在肾脏,巨噬细胞、成纤维细胞、肾小系膜细胞均表达LRP1,本课题组研究发现高脂组LRP1表达上调,并且LRP1的上调与肾脏脂质的沉积成正比,提示LRP1可能参与肾脏脂质的摄取泡沫细胞的形成。

研究发现慢性肾硬化模型中,系膜区LRP1染色随着时间加深;伴随间质纤维化的进展,LRP1在间质的染色明显增加[16],提示LRP1除参与泡沫细胞形成外还可能通过其他方式参与肾脏的损伤。我们发现高脂组TGF-β,胶原蛋白Ⅰ型,纤维连接蛋白的表达上调,并且LRP1的变化趋势与TGF-β一致。而TGF-β是组织器官纤维化发生的主要调节因子,刺激胶原蛋白、纤维连接蛋白合成,促进纤维化的发生。相关分析显示LRP1与肾脏损伤指数呈正相关,LRP1的表达与TGF-β的表达呈正相关,提示LRP1可能协同TGF-β参与脂质诱导的肾脏的损伤,但是具体分子机制需要进一步研究。

综上所述,清道夫受体SR-A,CD36尚不能解释脂质诱导肾脏泡沫细胞形成的所有机制,LRP1可能是脂质诱导肾脏损伤的潜在机制,但是其具体的分子信号途径需要进一步的研究。

## 参考文献:


[1] Rahman E U, Ruan X Z, Chana R S, *et al*. Mesangial matrix-activated monocytes express functional scavenger receptors and accumulate intracellular lipid[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(6):1876-1885.

[2] Ruan X Z, Varghese Z, Powis S H, *et al*. Human mesangial cells express inducible macrophage scavenger receptor[J]. Kidney Int, 1999, 56(2):440-451.

[3] Moorhead J F, Chan M K, El-Nahas M, *et al*. Lipid nephrotoxicity in chronic progressive glomerular and tubulo-interstitial disease[J]. Lancet, 1982, 2(8311):1309-1311.

[4] Steinberg D, Witztum JL. Is the oxidative modification hypothesis relevant to human atherosclerosis? Do the antioxidant trials conducted to date refute the hypothesis?[J]. Circulation, 2002, 105(17):2107-2111.

[5] Ruan X Z, Moorhead J F, Tao J L, *et al*. Mechanisms of dysregulation of low-density lipoprotein receptor expression in vascular smooth muscle cells by inflammatory cytokines[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26(5):1150-1155.

[6] Bierman E L, Albers J. Regulation of low density lipoprotein receptor activity by cultured human arterial smooth muscle cells[J]. Biochim Biophys Acta, 1977, 488(1):152-160.

[7] Gamble W, Vaughan M, Kruth H S, *et al*. Procedure for determination of free and total cholesterol in micro- or nanogram amounts suitable for studies with cultured cells[J]. J Lipid Res, 1978, 19(8):1068-1070.

[8] Radford M G Jr, Donadio J V Jr, Bergstralh E J, *et al*. Predicting renal outcome in IgA nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 1997, 8(2): 199-207.
[9] Moorhead J F, Brunton C, Varghese Z. Glomerular atherosclerosis [J]. Miner Electrolyte Metab, 1997, 23(3/6): 287-290.
[10] Streather CP, Varghese Z, Moorhead JF, Scoble JE. Lipiduria in renal disease[J]. Am J Hypertens 1993; 6(11 Pt 2): 353S-357S.
[11] Whitman S C, Rateri D L, Szilvassy S J, *et al*. Macrophage-specific expression of class A scavenger receptors in LDL receptor(-/-) mice decreases atherosclerosis and changes spleen morphology[J]. J Lipid Res, 2002, 43(8): 1201-1208.
[12] Manning-Tobin J J, Moore K J, Seimon T A, *et al*. Loss of SR-A and CD36 activity reduces atherosclerotic lesion complexity without abrogating foam cell formation in hyperlipidemic mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2009, 29(1): 19-26.
[13] 黄朝晖, 吴雄飞, 赵洪雯, 等. ApoE-/-小鼠肾动脉狭窄及肾损害特点观察[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(19): 1844-1847.
[14] Wu S M, Pizzo S V. Low-density lipoprotein receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor on murine peritoneal macrophages mediates the binding and catabolism of low-density lipoprotein[J]. Arch Biochem Biophys, 1996, 326(1): 39-47.
[15] Lupu F, Heim D, Bachmann F, *et al*. Expression of LDL receptor-related protein/alpha 2-macroglobulin receptor in human normal and atherosclerotic arteries [J]. Arterioscler Thromb, 1994, 14(9): 1438-1444.
[16] van-Goor H, Diamond J R, Ding G, *et al*. Alpha macroglobulins and the low-density-lipoprotein-related protein/alpha-2-macroglobulin receptor in experimental renal fibrosis[J]. Exp Nephrol, 1999, 7(1): 35-43.

(收稿:2010-02-10 修回:2010-03-27)
(编辑 邓强庭)

文章编号:1000-5404(2010)17-1833-01

个案与短篇

# 动脉瘤性蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血的护理

曹梦云,李燕玲 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院神经内科)

【关键词】 动脉瘤性蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;护理;钙通道阻滞剂
【中图法分类号】 R473.74 【文献标志码】 B

近年我国蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage,SAH)发病人数明显增多。蛛网膜下腔出血后4~10 d内发生的迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia, DCI)是最严重的并发症之一[1],虽在SAH中并不多见,但却是死亡和伤残的重要原因,其病理基础是脑血管痉挛[2,3]。目前治疗脑血管痉挛仍然缺乏特效办法,护理工作在配合治疗方面显得尤为重要[4]。现将我科2007年1月至2009年12月住院的183例动脉瘤性SAH中的26例DCI患者的护理体会报告如下。

## 1 临床资料

183例动脉瘤性SAH中发生DCI的患者共26例,其中男性17例,女性9例,年龄14~82岁,平均47.4岁,所有患者均符合SAH的诊断标准(23例CT证实,3例经腰椎穿刺证实)。3例死亡,经治疗痊愈8例,15例遗留不同程度的神经功能缺损。

## 2 护理及效果

### 2.1 疼痛的护理

①绝对卧床休息,抬高床头30°,保持安静和光线柔和,更换体位时宜慢。②因剧烈全头痛而出现抑郁、烦躁、焦虑,向患者讲解有关知识、认可疼痛感受,分散注意力;疼痛发作时即给予安慰,或协助更换体位。③帮助患者放松,采用按摩头部、嘱其深呼吸缓慢呼气缓解恶心不适。持续疼痛让患者屈膝、屈髋放松全身肌肉,并分散其注意力,缓解紧张性疼痛。④疼痛剧烈并难以缓解,必要时依医嘱给予止痛剂或脱水剂,注意避免使用损伤血小板的药物,并观察用药效果及尿量变化。经护理,所有患者均在并发DCI后5 d内主诉疼痛减少,程度减轻,夜晚能间断睡眠。

### 2.2 颅内高压的护理

①注意检测患者的意识状态、瞳孔及生命体征变化。②使患者维持抬高床头30°或半卧位,以促进脑部血液回流及维持正常的呼吸功能。③改变患者体位时动作应轻缓,避免突发的动作。④做好出入量记录,急性期限制液体的摄取量,以预防脑水肿加剧。⑤嘱患者避免用力咳嗽、用力排便等防止脑疝发生。

### 2.3 用药护理

为保证准确及时降低颅内压,保护脑组织,减轻脑水肿,应严格规定脱水药的使用时间及使用剂量,严格规定微量泵输入尼莫通的剂量及时间,使用微量泵时间控制在2~5 ml/h。使用孔径≤1.2 μm的过滤输液器快速静滴脱水药,使用20%甘露醇时注意液体滴速,在严密观察患者情况的同时应注意静脉输入局部情况,每小时监测心率、血压、意识、呼吸、瞳孔1次。

我们认为值得注意的是:①尼莫通为脂溶性药物,成品药剂型中有酒精为溶剂,因此使用时应注意使用前询问患者有无酒精过敏。②由于溶剂酒精的作用,单独输入尼莫通会对血管造成较大刺激,甚至加重头痛,因此需接三通同时输入5%葡萄糖、生理盐水等维持。③尼莫通有部分光敏感性,需使用棕色避光输液器。④严密控制输液速度,首次用药前2 h小剂量输入,注意观察有无不适反应,可耐受再予以正常速度输注。本组患者中有3例输注过程中有头痛加重的疑似酒精刺激反应,

(下转1841页)