DOI:10.16016/j.1000-5404.2002.09.021
第24卷第9期 第三军医大学学报 Vol. 24, No. 9
1046 2002年9月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Sep. 2002

论著

文章编号:1000-5404(2002)09-1046-02

梗阻性黄疸并发肾功能损害的实验研究

张丰深[1],何振平[2],段恒春[2] ([1]解放军324医院普通外科,重庆 400020;[2]第三军医大学附属西南医院全军肝胆外科研究所、西南肝胆外科医院,重庆 400038)

提 要:目的 研究梗阻性黄疸(OJ)并发肾功能损害的模式及肠源性内毒素血症在其中的作用。方法 雄性Wistar大鼠50只随机均分为假手术(SO)、胆总管结扎术后5 d($CBDL_{5d}$)、10 d($CBDL_{10d}$)、15 d($CBDL_{15d}$)及胃饲脱氧胆酸钠治疗(CBDL+DC)组,监测血浆内毒素(ETX)水平和肾功能指标对氨基马尿酸清除率(C_{PAH})、菊粉清除率(C_{IN})及钠排泄分数(FE_{Na+})的变化。结果 CBDL大鼠血浆ETX水平随时间推移持续性升高($P<0.05$或$P<0.01$);$CBDL_{5d}$组FE_{Na+}较SO组显著升高($P<0.01$)、而C_{IN}和C_{PAH}无明显改变,术后10 d起肾功能指标进行性减低、$CBDL_{15d}$组FE_{Na+}已较SO组显著降低($P<0.01$);胃饲DC治疗可明显降低血浆ETX水平、改善肾功能指标($P<0.05$或$P<0.01$)。结论 肾小管水钠重吸收功能抑制是OJ并发肾损害的早期表现,随OJ时间延长,肾血流量和肾小球滤过率显著降低、肾小管水钠重吸收功能由抑制转向激活状态;肠源性内毒素血症在OJ并发肾功能损害中有重要作用。

关键词:梗阻性黄疸;肾功能;内毒素血症
中图法分类号:R392.2;R692.5;R329.28 文献标识码:A

Renal dysfunctions in obstructive jaundice rats

ZHANG Feng-shen, HE Zhen-ping, DUAN Heng-chun (Department of General Surgery, No. 324 Hospital of People's Liberation Army, Chongqing 400038, China)

Abstract: **Objective** To investigate the time-related renal functional changes and the role of gut-derived endotoximia in obstructive jaundice. **Methods** A total of 50 male Wistar rats were equally randomized into 5 groups, that is, sham operation group (SO), common bile duct ligation for 5 d group (CBDL5d), CBDL10d group, CBDL15d group, CBDL+ gavage administration of sodium deoxycholate at 40 mg per day group (CBDL+DC). The plasma endotoxin level was detected, and the renal functions were evaluated by using the following indexes, p-aminohippuric acid clearance(CPAH), inulin clearance(CIN) and fractional sodium excretion(FE_{Na+}). **Results** With the extension of obstructive jaundice, the plasma endotoxin level was increased continuously ($P<0.05$, 0.01). Though no change of CPAH and CIN was seen, FENa+ was significantly increased in CBDL5d group ($P<0.01$ *vs* SO). In 10 d after CBDL, all the 3 renal functional indices were decreased gradually, with FENa+ already significantly lower in CBDL15d group than that in SO group ($P<0.01$). Administration of sodium deoxycholate by gavage obviously decreased the plasma endotoxin level and ameliorated the renal functions in CBDL rats ($P<0.05$, 0.01). **Conclusion** The inhibition of renal tubular sodium and water re-absorption function are the early renal abnormalities in obstructive jaundice. With the extension of obstructive jaundice, renal blood flow and glomerular filtration rate decrease gradually, and renal tubular sodium and water reabsorption function convert from suppressed state to abnormally active state. Gut-derived endotoximia may play an important role in renal dysfunction in obstructive jaundice.

Key words: obstructive jaundice; renal function; endotoximia

肾脏是梗阻性黄疸(Obstructive jaundice, OJ)最敏感的靶器官,临床上OJ病人均存在不同程度的肾功能损害,手术打击常致肾功能损害进一步恶化乃至肾衰,是OJ病人术后死亡的重要原因。既往认为OJ并发肾衰主要是由于胆血症引起心血管功能受损和有效血容量不足所致的肾前性肾衰,但术前胆道外引流和充分纠正有效血容量不足的措施并未能使OJ术后肾衰的临床状况明显改观[1]。广泛隔室化和多相性的组织结构特点决定了肾脏功能的复杂性,OJ时肾功能变化的模式和肾功能损害的机制仍未阐明[2]。肠腔内胆盐缺乏所致的肠源性内毒素血症在OJ并发肾损害机制中的作用近年来备受关注[3]。本实验对OJ大鼠肾功能和血浆内毒素水平的变化进行检测,并观察胃饲脱氧胆酸钠的影响。

1 材料和方法

1.1 动物与分组

雄性Wistar大鼠50只,3~4月龄,体重250~300 g(四川省中药研究所提供),随机分为三组:假手术组10只(Sham operation, SO)、胆总管结扎组30只(Common bile duct ligation, CBDL)、胆总管结扎+脱氧胆酸钠治疗组10只(Deoxycholate, CBDL+DC),CBDL组再按术后天数均分为$CBDL_{5d}$、$CBDL_{10d}$及$CBDL_{15d}$三组。

1.2 模型制作及处理

乙醚吸入麻醉,上腹正中切口进腹,游离胆总管胰上段,SO组至此关腹,CBDL组和CBDL+DC组双重结扎并切断胆总管后关腹。各组大鼠均自由饮食,CBDL+DC组术后5~9 d胃饲脱氧胆酸钠液1 mL(Sigma, 20 $g \cdot L^{-1}$)、每天2次。CBDL组分别于术后5、10和15 d,SO组与CBDL+DC组于术后10 d测定肾功能,留取有关标本。

作者简介:张丰深(1968-),男,贵州省遵义市人,博士,主治医师,主要从事胆胰外科基础及肿瘤的研究,发表论文6篇。电话:(023)68762059
收稿日期:2002-02-09;修回日期:2002-06-18

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.3　检测指标及方法

1.3.1　肾功能测定　　参照 Monasterolo 等[4] 的方法进行。10 $g\cdot L^{-1}$戊巴比妥钠麻醉(30 $mg\cdot kg^{-1}$), 颈静脉插管用于输液、膀胱插管并结扎阴茎用于收集尿液、颈动脉插管用于采集血液标本。经颈静脉注射菊粉(Inulin, IN, 18 $g\cdot L^{-1}$)和对氨基马尿酸(Paraaminohippurate, PAH, 6 $g\cdot L^{-1}$)的混合液 1 mL, 而后持续输注菊粉(9.6 $g\cdot L^{-1}$)、PAH(3.0 $g\cdot L^{-1}$)和甘露醇(50 $g\cdot L^{-1}$)的混合液(5 $mL\cdot h^{-1}$), 平衡 30 min 后舍弃重新收集尿液, 20 min 时取颈动脉血 2 mL 离心(3 000 $r\cdot min^{-1}\times$ 10 min)后于－20℃保存血浆待测总胆红素(Total bilirubin, TB)、内毒素(Endotoxin, ETX)、菊粉、PAH 及 Na^+浓度, 计 40 min 尿液量并取尿液 2 mL 离心(3 000 $r\cdot min^{-1}\times$ 10 min)去沉淀后于－20 ℃保存待测菊粉、PAH 及 Na^+浓度。菊粉测定采用蒽酮法, PAH 测定采用萘乙二胺盐法, Na^+测定采用离子选择电极法。根据 3 种物质的血/尿浓度、尿流量及体重按公式计算菊粉清除率(C_{IN})、PAH 清除率(C_{PAH})和钠排泄分数(FE_{Na+})。

1.3.2　血浆总胆红素浓度测定(TB, $\mu mol\cdot L^{-1}$) 重氮试剂法。

1.3.3　血浆 ETX 水平检测($Eu\cdot mL^{-1}$) 鲎试剂法, 鲎试剂盒(Ⅱ)由上海市临床检验公司提供。

1.4　统计学处理

实验数据采用 *t* 检验进行统计学处理。

2　结果

2.1　一般情况

CBDL 术后, 大鼠逐渐出现黄疸, 食欲减退, 生长减缓。血浆 TB 浓度: SO 组< $CBDL_{5d}$组< $CBDL_{10d}$组($P<0.01$), $CBDL_{15d}$组虽仍显著高于 SO 组($P<0.01$)和 $CBDL_{5d}$组($P<0.05$)、但较 $CBDL_{10d}$组已显著降低($P<0.01$)、且 2/10 只大鼠出现腹水, 见表 1。

表 1　血浆总胆红素和内毒素水平的变化($\bar{x}\pm s$)

Tab 1　Changes of serum levels of total bilirubin and endotoxin in different groups($\bar{x}\pm s$)

Group	*n*	TB($\mu mol\cdot L^{-1}$)	ETX($Eu\cdot mL^{-1}$)
SO	10	7.91±4.33	0.11±0.03
$CBDL_{5d}$	10	93.47±23.78 **	0.53±0.06 **
$CBDL_{10d}$	10	154.43±31.24 **□	0.64±0.14 *□
$CBDL_{15d}$	10	119.68±19.35 **□☆	0.85±0.12 *□☆
CBDL+DC	10	171.26±43.39 **	0.20±0.04 **☆

**: $P<0.01$ *vs* SO; □: $P<0.05$, □□: $P<0.01$ *vs* $CBDL_{5d}$; ☆: $P<0.01$ *vs* $CBDL_{10d}$

2.2　OJ 大鼠血浆 ETX 水平的变化及胃饲 DC 治疗的影响

CBDL 术后, 大鼠出现内毒素血症并逐渐加重, 血浆 ETX 水平: SO 组< $CBDL_{5d}$组< $CBDL_{10d}$组< $CBDL_{15d}$组($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。CBDL+DC 组血浆 ETX 水平较 $CBDL_{10d}$组显著降低、但仍显著高于 SO 组($P<0.01$)。见表 1。

2.3　OJ 时大鼠肾功能的变化及胃饲 DC 治疗的影响

大鼠 CBDL 术后 5 d FE_{Na+}显著升高($P<0.01$ *vs* SO)、而 C_{IN}和 C_{PAH}无明显改变, 术后 10～15 d 各指标进行性下降, $CBDL_{15d}$组 FE_{Na+}已较 SO 组显著降低($P<0.01$)。胃饲 DC 治疗可明显改善肾功能, 见表 2。

表 2　各组肾功能指标的改变($\bar{x}\pm s$)

Tab 2　Changes of renal functions in different groups($\bar{x}\pm s$)

Group	*n*	C_{IN}($mL\cdot min^{-1}\cdot 100\ g^{-1}$)	C_{PAH}($mL\cdot min^{-1}\cdot 100\ g^{-1}$)	FE_{Na+}(%)
SO	10	0.191±0.037	0.462±0.156	2.557±0.559
$CBDL_{5d}$	10	0.207±0.054	0.503±0.147	5.586±0.923 **
$CBDL_{10d}$	10	0.122±0.019 **□□	0.264±0.084 **□□	4.662±1.829 **
$CBDL_{15d}$	10	0.093±0.011 **□□☆☆	0.205±0.073 **□□	1.946±0.328 **□□☆☆
CBDL+DC	10	0.193±0.060☆☆	0.366±0.263	2.901±0.738 ☆

**: $P<0.01$ *vs* SO; □□: $P<0.01$ *vs* $CBDL_{5d}$; ☆☆: $P<0.01$, ☆: $P<0.05$ *vs* $CBDL_{10d}$

3　讨论

人们对 OJ 并发肾损害的探索有近百年历史, OJ 机体的肾损害素质(Predisposition)已成共识。然而, 由于 OJ 时致病因素和肾脏功能的复杂性, 加之模型机体种属、研究方法、监测指标及观察时期等的差异, OJ 时肾功能变化的动态模式仍未阐明[2,5]。C_{PAH}、C_{IN}和 FE_{Na+}是分别评价肾血流量、肾小球滤过率肾小管重吸收功能的经典指标[4]。本实验对大鼠肾功能监测显示, OJ 时肾小管水钠重吸收功能障碍可先于肾血流和肾小球滤过功能障碍发生, 是 OJ 并发肾损害的早期表现; OJ 后期, 伴随肝功能的严重损害, 血浆 TB 浓度从峰值渐行下降, 并出现腹水等肝硬化体征, 肾血流量和肾小球滤过率显著降低, 肾小管水钠重吸收功能由早期的抑制状态逐渐转化为异常激活状态。

临床上绝大多数 OJ 病人均存在明显的内毒素血症, 而肾脏又是其敏感的靶器官, 内毒素血症在 OJ 并发肾损害机制中的作用近年来备受关注。胆盐具有去污剂特性(以脱氧胆盐的活性最强), 不仅能抑制 G-菌繁殖而降低肠腔内毒素产量, 还能与内毒素分子结合而抑制肠腔内毒素吸收。胆汁肝肠流向中断、肠腔胆盐缺乏、肠腔内毒素含量和吸收增加, 是 OJ 时发生内毒素血症的重要原因[3]。本实验结果显示, 大鼠 CBDL 术后血浆内毒素水平进行性升高、同时肾功能指标也逐渐降低, 胃饲脱氧胆酸钠补充肠腔胆盐可使血浆内毒素水平显著降低、改善肾功能指标, 提示肠源性内毒素血症在 OJ 并发肾功能损害中有重要作用。OJ 时内毒素介导肾损害的机制值得深入研究。

参考文献:

[1] Green J, Better O S. Systemic hypotension and renal failure in obstructive jaundice-mechanistic and therapeutic aspects [J]. J Am Soc Nephrol, 1995, 5(11): 1 853－1 871.

[2] Rodrigo R, Avalos N, Orellana M, *et al*. Renal effects of experimental obstructive jaundice: morphological and functional assessment [J]. Arch Med Res, 1999, 30(4): 275－285.

[3] Clements W D, Erwin P, McCaigue M D, *et al*. Conclusive evidence of endotoxemia in biliary obstruction [J]. Gut, 1998, 42(2): 293－299.

[4] Monasterolo L, Peiretti A, Elias M M. Rat renal functions during the first days post-bile duct ligation [J]. Renal Failure, 1993, 15(4): 461－467.

[5] Bairaktari E, Liamis G, Tsolas O, *et al*. Partially reversible renal tubular damage in patients with obstructive jaundice [J]. Hepatol, 2001, 33(6): 1 365－1 369.

(编辑　王　红)

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net