DOI: 10.16016/j.1000-5404.1999.03.021

肾毒性血清肾炎对大鼠左心室心肌舒张性能的影响

余自华* 陈新民 萧家思 洪新如 叶礼燕 任榕娜 (第三军医大学基础医学部生理学教研室)重庆,400038

提 要 目的:探讨肾毒性血清肾炎(NSN)对大鼠左室心肌舒张性能的影响。方法:30只 SD大鼠随机分为 A、B和 C组,每组10只,经静脉分别注射兔抗鼠肾毒血清、正常兔血清和生理盐水。注射后 14 d,做心导管检查。结果:A组(NSN组)左室 - dp/dt$_{max}$和等容舒张期左室内压下降时间常数分别与 B、C组比较,均无显著性差异($P>0.05$)。结论:NSN不影响左室心肌舒张性能。

关键词 肾毒性血清肾炎;心室功能
中图法分类号 R692.302

小儿急性肾炎时心脏收缩功能正常或增强,心脏舒张功能的变化尚不清楚[1]。本文应用兔抗鼠肾毒性血清建立大鼠肾毒性血清肾炎(NSN)模型,用心导管检测左心室内压下降最大速率(- dp/dt$_{max}$)和等容舒张期左心室内压下降时间常数(T),旨在探讨 NSN对幼年大鼠左室心肌舒张性能的影响。

1 材料与方法

1.1 动物及分组

3月龄 SD大鼠30只,体重(83.6±7.5)g,雌雄各半,购自上海西普尔-必凯实验动物有限公司(动物合格证号:医动字第02-49-2号),分别单独饲养于代谢笼中,自由摄食饮水。随机分为 A组(肾炎组,$n=10$)、B组(血清组,$n=10$)、C组(正常组,$n=10$)。

1.2 NSN模型的制备

1.2.1 兔抗鼠肾毒血清的制备 按 Heymann法[2]及 Shibata法[3]改良制备。

另取成年 SD大鼠40只,用20%乌拉坦按800 mg/kg体重腹腔麻醉后手术,腹主动脉插管,下腔静脉剪口,用0.02%肝素生理盐水冲洗双肾流出液至无血色。混合各大鼠肾皮质后取40 g,加4倍量生理盐水,制成20%的鼠肾皮质匀浆。再取健康青紫蓝兔2只,用该匀浆行腹腔注射,每次10 ml/只,每周3次,共3周。于末次注射后第11天(双向琼脂扩散法检测兔抗鼠肾皮质抗体效价为1:32)无菌取血,分离血清。56℃水浴30 min灭活补体。

1.2.2 制作 SD大鼠 NSN模型 实验当天,A、B、C 3组大鼠按3 ml/100 g体重分别经尾静脉注射兔抗鼠肾毒血清、正常兔血清(经56℃水浴30 min灭活补体)和生理盐水。

1.3 检测项目

1.3.1 分别于大鼠注射血清(生理盐水)前1 d和注射后第13天收集24 h尿,测定蛋白含量(磺基水杨酸法)。

1.3.2 心功能检测 大鼠于注射血清后第14天,以20%乌拉坦按800 mg/kg体重腹腔麻醉。仰卧固定,用肝素化4F微型心导管(长度30 cm)作右颈总动脉插管。导管插入颈总动脉0.5 cm,记录主动脉收缩压(AP)后在显示器监视下插入左心室,将导管连同动脉壁结扎固定,15 min后记录心功能。心导管经由三通开关与压力-电能转换器相连,连同心电信号由 MPA-Ⅳ型多道生物信号分析系统(第二军医大学研制)采样,自动计算出心率(HR)、左室收缩压(LVSP)、左室内压最大变化速率(± dp/dt$_{max}$)和左室舒张末期压(LVEDP)。同步记录左室内压及其 dp/dt曲线,计算等容舒张期左室内压下降时间常数(T)[4]。

1.3.3 心功能检测完毕,取血测定血球压积(Hct),血清肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)和白蛋白(Alb)。

1.3.4 取心、肾组织做光镜检查和免疫组化 IgG染色;并取心肌组织做电镜检查。

1.4 统计学处理

实验数据以均数 $\bar{x}\pm s$ 表示。采用两样本均数比较的 t'检验、多样本均数比较的方差分析和多样本均数之间两两比较的 q检验。

2 结果

2.1 24 h尿蛋白定量的变化

A组24 h尿蛋白注射血清前为(1.71±0.60)mg,低于注射血清后(13.22±7.02)mg,$t'=5.16$,$P<0.05$。B组及 C组24 h尿蛋白注射血清(生理盐水)前后相比差异均不显著。

* 余自华,男,31岁,住院医师,硕士,现在南京军区福州总医院儿科工作 福州,350001

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

2.2 3组 AP、- dp/dtmax、T、LVEDP的比较,见表 1

表 1 3组 AP、- dp/dtmax、T和 LVEDP的比较

Tab 1 Comparison of AP, HR, LVSP, ± dp/dtmax, T and LVEDP in three groups

Group	n	AP (kPa)	HR (min⁻¹)	LVSP (kPa)	+ dp/dtmax (kPa/s)	- dp/dtmax (kPa/s)	T (ms)	LVEDP (kPa)
A	10	18.8± 2.1*#	437± 37	20.6± 2.6	1626± 389	988± 114	7.7± 1.2	0.88± 0.36**##
B	10	16.4± 2.7	440± 29	18.5± 3.7	1537± 500	1086± 208	7.9± 1.2	0.38± 0.22
C	10	15.6± 1.6	437± 36	17.7± 1.8	1385± 400	1107± 205	8.0± 0.8	0.40± 0.21

*:$P<0.05$,**:$P<0.01$ *vs* group B;#:$P<0.05$,##:$P<0.01$ *vs* group C

2.3 3组 Hct、Cr、BUN、Alb的比较,见表 2

表 2 3组 Hct、Cr、BUN和 Alb的比较

Tab 2 Comparison of Hct, Cr, BUN and Alb in three groups

Groups	n	Hct(%)	Cr(μmol/L)	BUN (mmol/L)	Alb(G/L)
A	10	37.9± 2.3**##	67.7± 3.7**##	6.96± 0.61	24.6± 1.1**##
B	10	48.2± 2.5	55.7± 5.8	5.69± 0.73	27.9± 1.6
C	10	47.7± 2.9	54.6± 2.6	5.3± 0.83	28.9± 1.7

*:$P<0.05$,**:$P<0.01$ *vs* group B;
#:$P<0.05$,##:$P<0.01$ *vs* group C

2.4 组织学观察

2.4.1 心肌组织形态学变化 A组左室心肌细胞结构清晰,心肌间质毛细血管扩张、充血,有散在的炎性细胞浸润;心肌间质毛细血管管壁有兔 IgG呈线性沉积;心肌细胞肌膜和闰盘正常,肌浆网及线粒体结构清晰,肌小节内粗、细肌丝排列正常,细胞核核膜正常,核形态规则,心肌间质血管内皮细胞正常,管腔扩大,间质水肿,个别区域有散在的淋巴细胞浸润。B组和 C组心肌组织结构未见异常;免疫组化 IgG染色阴性;超微结构未见异常。

2.4.2 肾脏组织形态学变化 A组肾小球呈系膜增殖性肾炎改变,肾小球基底膜有兔 IgG呈线性沉积;B组和 C组肾小球结构正常,免疫组化 IgG染色阴性。

3 讨论

50~ 70年代,Defazio和 Fleisher等对急性肾炎患儿用心导管检查,发现心排出量和心脏指数增加,动-静脉氧压差正常或减低,臂舌循环时间正常[1]。Binak等发现急性肾炎患者运动时心排出量变化与正常人无显著性差异。上述研究表明急性肾炎时不存在收缩性心力衰竭。而急性肾炎时是否存在舒张性心力衰竭仍不清楚。

本研究所采用的肾炎模型是按 Heymann法[2]和 Shibata法[3]略加改动制备。模型大鼠肾小球呈系膜增殖性肾炎改变;Hct降低,说明血液稀释,血容量增加;AP、Cr及 BUN升高、24 h尿蛋白增加,表明模型大鼠出现了高血压、氮质血症和蛋白尿。模型大鼠的心肌组织呈间质性心肌炎改变。虽然此模型不能等同于人类急性肾炎,但是总体上较其它肾炎模型更接近其表现。目前,医学界仍常用以研究肾小球疾病的病理变化和发病机制[5]。

血清组和正常组大鼠肾小球结构正常,心肌组织结构和超微结构未见异常。说明肾炎组大鼠肾脏和心脏的病理改变不是由于异种动物血清及注射血清(或生理盐水)增加血容量的直接结果。

心肌的收缩性能是指心肌在接受有效刺激后产生张力和缩短的能力,它是决定心输出量和 4个基本因素中的最重要的一个。HVSP和 dp/dtmax是反应大鼠心肌收缩性较好的指标。本实验肾炎组、血清组和正常组 3组之间 LVSP、dp/dtmax差异无显著性,说明 NSN时左室心肌收缩性能正常。正常心室舒张功能是指心室收缩后,心室恢复到前一个舒张末期容量和压力的能力,它包括心室肌的弛缓和心室顺应性两个部分。心室肌的弛缓即舒张性能,它是指心肌收缩后复极化时其张力下降和伸长的能力,是决定心室舒张功能的基础。反映心室心肌舒张性能的常用指标是 - dp/dtmax、T。本实验 3组之间 - dp/dtmax、T差异无显著性,说明 NSN时左室心肌舒张性能正常。总之,尽管 NSN大鼠肾脏组织病理改变明显,心肌组织呈间质性心肌炎改变,其左室心肌的收缩和舒张性能却仍正常。

肾炎组大鼠心肌免疫组化 IgG染色显示:心肌内毛细血管管壁有兔 IgG沉积。其原因可能是心肌毛细血管基底膜与肾小球基底膜具有相似抗原。兔 IgG与心肌间质毛细血管基底膜形成抗原抗体免疫复合物,结合补体,并激活补体和各种炎症介质系统,引起间质性心肌炎。急性氮质血症和低白蛋白血症对心肌间质水肿的发生可能起一定作用[6]。心肌间质水肿可引起左室顺应性降低,本实验 NSN大鼠 LVEDP升高可能由左室顺应性降低引起。

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

参考文献

1 余自华,陆新民,洪新如.小儿急性肾炎对心脏舒张功能影响及机理.小儿急救医学杂志,1996,3(4):173

2 Heymann W, Lund H Z. The nephrotic shyndrome in rats. Pediatrics, 1951, 7(6): 691

3 Shibata S, Nagasawa T, Takuma T, *et al*. Isolation and properties of the soluble antigen specific for the production of nephrotoxic glomerulonephritis. Japan J Exp Med, 1966, 136(2): 127

4 王俊宏,杨继声,卢　兴.两项心功能指标(Emax, T)的测定及评价.西安医学院学报,1985,6(4):338

5 Mosquere J A. Increase production of fibronectin by glomerular cultures from rats with nephrotoxic nephritis. Lab Invest, 1993, 68(4): 406

6 Balat A, Baysai K, Kocak H. Myocardial functions of children with acute poststreptococcal glomerulonephritis. Clin Nephrol, 1993, 39(3): 191

(收稿: 1998-01-15;修回: 1998-08-20)

(编辑　刘　鹏)

Study of the effects of nephrotoxic serum nephritis on left ventricular myocardial relaxation in rats

Yu Zihua, Chen Xinmin, Xiao Jiasi, Hong Xinru, Ye Liyan, Ren Rongna (Department of physiology, Third Military Medical University, Chongqing, 400038)

Abstract **Objective**: To elucidate whether there is any impact of nephrotoxic serum nephritis (NSN) on myocardial relaxation of the left ventricle in rats. **Methods**: 30 SD rats were equally randomized into Groups A, B and C and the rats of the groups received an intravenous injection of rabbit-antirat nephrotoxic serum, normal rabbit serum and normal saline respectively. Cardiac catheterization was done for all the rats on the 14th day after injection. **Results**: There was no significant difference of the left ventricular indices among the 3 groups. **Conclusion**: NSN can not damage the relaxation of the myocardium of the left ventricle.

Key words nephrotoxic serum; nephritis; myocardial function; left ventricle

(上接 196页)

3级 11例,4级 19例,5级 9例。经治疗狭窄减低 1级者为有效,减低 2级为显效。本组治疗结果:显效 25例,有效 11例,无效 4例。一般治疗后均有好转,4例无效者均为未能坚持治疗者。疗效与狭窄部位无关。本组 40例无食管破裂等并发症发生。

2　讨论

食管狭窄患者一般均于梗阻明显时才来就诊,本组中有 28例,仅能进流质,21例食管狭窄口径小于 0.3 cm,扩张气囊不易送入狭窄区。一般先采用微波治疗,用 100mA强度,烧灼狭窄口四周即可。当天由于局部反应性充血肿胀,梗阻现象反有加重,一般 1~2 d后自然好转,梗阻较术前明显减轻。微波治疗对膜状狭窄者尤为适合,简便速效,并为以后扩张治疗打好基础。

扩张治疗应循序前进,逐步增加气囊直径。开始用 1.0~1.2 cm,后用 1.6~1.8 cm直径气囊,一般一周扩张 1次,2~4次胃镜能轻松通过时完成治疗。尽管此后狭窄口会有收缩,但进稀饭面条无妨,多数患者能进干饭。我们认为不求过分扩张,对防止食管破裂发生有重要意义[1]。

由于气囊表面套有无弹性的尼龙细网,充气不能增加直径,但能使气囊变硬,增加压力可充分发挥该气囊的扩张作用。扩张时逐渐增加压力,患者呼胀痛明显时,停止增加压力,持续扩张 30~60 s后,根据狭窄口扩张情况,调整压力及 /或气囊直径后,再扩张 1~2次。扩张使局部粘膜或疤痕组织撕裂,小量新鲜出血系扩张成功的标志,不必处理。仅 1例有明显出血,出血量约 400 ml。对症处理后血止。有 2例患者扩张时胀痛明显,术后局部无出血,狭窄口无扩大,可能系疤痕组织过厚所致,治疗较为困难,可辅以微波点灼后气囊扩张。此时应警惕过分扩张会导致食管破裂穿孔。

有 6例患者扩张成功后,狭窄反复发作。且缓解期渐有缩短,狭窄日趋严重,治疗十分困难。其中 4例系吻合口有异物、缝线或局部感染所致,应取出异物,拆除缝线及控制感染,白色浓厚粘苔,可能有霉菌感染。2例系增生体质,过量纤维组织形成所致。我们观察发现扩张后,即有纤维组织增生,狭窄口开始变小,2~4周时缩小明显,6周后狭窄口较为稳定,继续缩小者少。故对这些患者应采取连续扩张方法,即狭窄解除后,仍坚持每周一次,共 6~8次,度过增生高峰期,可减少狭窄复发,取得良好效果。

关键词　食管狭窄;气管扩张术

中图法分类号　R571.1

参考文献

1 厉有名,黄怀德,彭清壁,等.内镜直视下扩张治疗食管狭窄 61例.中华消化内镜杂志,1997,14(4):256

(收稿: 1998-05-25;修回: 1998-10-2)

(编辑　冯崇英)

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