DOI:10.16016/j.1000-5404.1995.06.011
第17卷第6期 第三军医大学学报 Vol.17, No.6
492 1995年12月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Dec. 1995

实验性内毒素介导的大鼠肾脏病理变化

郭德玉 谌怡然 陈意生 (第三军医大学基础部病理学教研室) 重庆,630038

提 要 研究了内毒素对大鼠肾功能和形态变化的影响。结果发现:大鼠尾静脉一次性注射脂多糖250 $\mu g \cdot kg^{-1}$体重后1 h,肾功能明显减退,以5 h达高峰,48 h基本恢复;形态学改变包括早期短暂的肾小球毛细血管丛收缩,随后扩张,肾小球内中性粒细胞和血小板聚集,内皮细胞和系膜细胞肿胀,系膜细胞细胞器丰富,上皮细胞足突融合,基底膜局部增厚以及肾小管上皮细胞浊肿、空泡变性,坏死脱落及管型形成,并推测肾小球内中性粒细胞和系膜细胞在脂多糖(LPS)介导的肾损害中有重要作用。

关键词 内毒素;肾损害;大鼠
中图法分类号 R692.5

内毒素革兰氏阴性菌外膜的一种大分子结构成分——脂多糖,与创伤、感染、休克及急性肾衰之间存在密切关系[1]。本实验旨在了解脂多糖(LPS)介导大鼠急性肾衰时肾脏损伤发生发展过程和病理学特点,为进一步探讨LPS在感染后急性肾衰及多器官功能衰竭中的意义和临床防治措施提供理论基础。

1 材料与方法

1.1 实验方法

选用健康Wistar大鼠71只,雌雄各半,体重210±30 g,随机分成LPS组($n=56$)和对照组($n=15$)。前者设7个时相点,即注射LPS后1、3、5、12、24、48和72 h,各时相点8只动物,对照组15只动物作总体对照。LPS组自大鼠尾静脉缓慢注入LPS(E. Coli $O_{111}:B_4$,USA)250 $\mu g \cdot kg^{-1}$体重(溶于2.5 ml生理盐水中),于注射LPS后按上述时相点活杀动物取材(血和肾组织)。对照组以等量生理盐水代替LPS,于注射后5h活杀动物取材。

1.2 检测指标

1.2.1 肾功能检测 所取静脉血经抗凝、离心后分别用尿素酶法、除蛋白饱和苦味酸法检测血浆中尿素氮(BUN)和肌酐(Cr)含量。

1.2.2 肾脏光镜观察 标本按常规石蜡包埋切片、观察、摄像,并测定肾小球毛细血管丛最大直径(d)与肾小球最大内径(D)的百分比,并对肾小球内中性粒细胞进行计数。测定时随机取样,每只动物测20个皮质肾小球,每个时相点测5只动物。

1.2.3 肾脏电镜观察 标本按常规电镜制样,在H-300型透射电镜下观察、摄像。

1.3 统计学处理

实验数据以$\bar{x} \pm s$表示,用PDA-2程序进行单因素方差分析,以$P \leqslant 0.05$为统计学意义显著。

2 结果

2.1 肾功能的变化

与对照组相比,LPS组大鼠血浆BUN、Cr含量于注射LPS后1 h(BUN)、3 h(Cr)非常显著升高,5 h达高峰,随后下降,48 h与对照组无显著差别(表1)。

表1 血浆BUN、Cr测定值

Tab 1 Values of plasma BUN, Cr

After injection of LPS (h)	BUN (mmol·L^{-1})	Cr (μmol·L^{-1})
1	10.89± 2.81**	75.00±12.00
3	14.32± 6.82**	108.60±22.69**
5	21.42±14.45**	113.40±27.36**
12	11.93± 1.88**	86.60±27.83**
24	8.93± 2.40**	84.46± 7.57*
48	6.20± 0.95	76.20±28.07
72	5.80± 2.18	71.20±15.63
Control	4.47± 1.23	50.55± 7.30

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* control

2.2 肾脏光镜观察

2.2.1 肾小球于注射LPS后1 h,肾小球毛细血管收缩,血管丛直径缩小,血管腔塌陷,球囊腔扩大,d/D百分比值明显缩小,且肾小球内中性粒细胞数增多;3 h后肾小球毛细血管扩张、充血,肾小球内中性粒细胞数增多更明显。以后肾小球内中性粒细胞数渐减少(表2)。

表2 肾小球d/D百分比值及中性粒细胞数的变化

Tab 2 Changes of d/D (%) and number of neutrophil in glomerulus

After injection of LPS (h)	d/D (%)	neutrophils
1	71.65±8.32**	5.93±2.14**
3	77.06±6.60	8.51±3.10**
5	79.03±5.26	6.84±2.23**
12	79.50±5.69	6.55±1.93**
24	79.86±6.35	3.90±1.64*
48	77.81±8.10	4.01±1.62*
72	79.94±6.00	2.90±1.22*
Control	78.49±5.98	2.04±1.05

*: $P<0.05$, **: $P<0.01$, *vs* control

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

3 讨论

本实验结果发现，一次性大鼠尾静脉注射LPS 250 $\mu g \cdot kg^{-1}$体重后，可迅速出现短暂的肾功能损害，并可见一系列肾脏形态学改变，包括肾小球早期的毛细血管丛收缩，肾小球内中性粒细胞数增多，随后血管扩张、内皮细胞肿胀，系膜细胞细胞器丰富，上皮细胞足突增粗、局部融合，基底膜局部增厚及肾小管上皮浊肿，空泡变性等，且肾小球病变进展程度与肾功能异常的发生发展相对应，而肾小管病变程度与肾功能损害的发生发展缺乏相关性，显然，从形态学上来看，肾小球病变是LPS介导的肾功能损害发生的重要环节。

在肾小球的上述病变中，有两点比较引人注意，一是注射LPS后肾小球内有较多的中性粒细胞滞留或浸润，且肾小球内中性粒细胞数量的变化与肾脏功能损害表现趋势基本一致。LPS血症时中性粒细胞在肾小球内滞留或浸润，可能与中性粒细胞表面粘附分子的改变及细胞本身机械性质的变化有关[2]。滞留的中性粒细胞激活后，通过释放溶酶体内蛋白水解酶和产生超氧化离子引起局部组织细胞的损伤[3]，也可通过激活磷脂酶A_2，引起花生四烯酸代谢产物的合成和释放，参与局部血管阻力与血流量的调节。二是肾小球系膜细胞在注射LPS后肾小球其他固有成分出现肿胀、退变时呈现明显的功能活跃的形态学改变，包括核增大，不规则，核内常染色质增多，细胞器特别丰富（包括高尔基体、粗面内质网、线粒体等），胞体增大，胞突增多及系膜区扩大等。LPS可激活系膜细胞，诱导其产生肿瘤坏死因子（TNF）[4]，后者一方面激活中性粒细胞，并诱导其表达表面粘附分子，促进中性粒细胞的粘附和滞留[5]，另一方面又可与系膜细胞表面受体结合，促进系膜细胞合成并释放前列腺素，血小板活化因子，白介素8以及活性氧代谢产物等物质[6]，参与局部肾组织的损伤。

根据上述结果，作者推测肾小球内中性粒细胞及系膜细胞在LPS介导的肾小球病变以致肾功能损害的发生发展中有重要作用，但其确切机制，尚有待进一步研究。

参考文献

1 Rush BF, Sori AJ, Murphyy TF et al. Endotoxemia and bacteremia during hemorrhagic shock: The link between trauma and sepsis? Ann Surg, 1988; 207(5): 549

2 Erzurum SC, Downey GP, Doherty DE et al. Mechanisms of lipopolysaccharide－induced neutrophil retention. Relative contributions of adhesive and cellular mechanical properties. J Immunol, 1992; 149: 154

3 Linas SL, Whittenburg D, Repine JE. Role of neutrophil derived oxidants and elastase in lipopolysaccharide－mediated renal injury. Kidney Int, 1991; 39: 618

4 Baud L, Oudinet JP, Bens M et al. Production of tumor necrosis factor by rat mesangial cells in response to bacterial lipopolysaccharide. Kidney Int, 1989; 35: 1111

5 Bertani T, Abbate M, Zoja C et al. Tumor necrosis factor induces glomerular damage in the rabbit. Am J Pathol, 1989; 134(2): 419

6 Baud L, Fouqueray B, Philippe C et al. Tumor necrosis factor alpha and mesangial cells. Kidney Int, 1992; 41: 600

（收稿：1995-04-12；修回：1995-09-20）

Lipopolysaccharide－induced pathological changes of the kidney in rats

Guo Deyu, Qiao Yiran, Cheng Yisheng (Department of Pathology, Third Military Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract The functional and morphological changes of the kidneys induced with lipopolysaccharide (LPS) were observed in rats. It was found that the functional changes of the kidneys began in the 1st h after LPS administration, became conspicuous in the 5th h and restored the normal in the 48th h. The morphological changes accompanying the functional changes were constriction of glomerular capillaries, neutrophil and platelet accumulation in the capillaries, swelling and proliferation of the endothelial and mesangial cells, fusion of the foot processes of the podocytes, degeneration and necrosis of the tubular epithelial cells and formation of casts. These findings suggest that the neutrophils and mesangial cells of the glomeruli play an important role to mediate the LPS－induced renal damages.

Key words lipopolysaccharide; renal damages; rat

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