DOI:10.16016/j.1000-5404.1995.05.020

前列环素、血栓素在内毒素介导的肾脏损伤中的作用

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

提 要 采用一次性大鼠尾静脉注射内毒素(Lipopolysaccharide,LPS)250 μg/kg体重,导致肾功能障碍,用放免法测定肾组织中TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$的含量。结果发现:注射LPS后72 h内肾组织中TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$含量及两者比值均显著增加,且以1 h最明显,同时见注射LPS后1 h肾小球毛细血管非常显著收缩,提示肾组织中TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$含量增加及两者比例失衡是肾小球毛细血管收缩的重要原因之一。先注入氮芥减少白细胞后再注入LPS,则肾小球内中性粒细胞和血小板明显低于LPS,此时肾组织中TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$含量改变不明显,提示肾小球内中性粒细胞和血小板可能是肾组织中TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$的主要来源。

关键词 前列环素;血栓素;内毒素;肾损伤
中图法分类号 R692

急性肾衰是内毒素性休克患者死亡的主要原因之一[1]。内毒素(Lipopolysaccharide,LPS)介导的肾损伤机理尚未完全阐明,但有实验表明与肾内前列腺素代谢异常有关[2]。本实验旨在探讨前列环素和血栓素在LPS介导的肾损伤中的作用和其可能来源。

1 材料与方法

1.1 实验方法

选用健康Wistar大鼠113只,雌雄各半,体重210±30 g,随机分成单纯LPS组(简称L组,$n=56$)、氮芥+LPS组(简称NL组,$n=42$)和对照组($n=15$)。L组动物自尾静脉缓慢注入LPS(E.coli O_{111}:B_4,USA)250 μg/kg体重,于注射LPS后1、3、5、12、24、48和72 h活杀动物取材(血和肾组织,每时相点8只动物)。NL组自大鼠尾静脉注射LPS前72 h,先自尾静脉注入盐酸氮芥(上海海谱制药厂)1.5 mg/kg体重,使注射LPS时外周血白细胞计数为(2~3)×10^3个/mm^3(正常对照为(2.3~2.6)×10^4个/mm^3),余同L组。对照组以等量生理盐水代替LPS,于注射后5 h活杀动物取材。

1.2 检测指标

1.2.1 肾功能 用尿素酶法、除蛋白饱和苦味酸法分别检测血浆中尿素氮(BUN)和肌肝(Cr)含量。

1.2.2 肾脏形态学变化 标本按常规光镜、电镜制样、观察、摄像,并在光镜下用CMSD测微目镜数显/打印仪测定皮质肾小球毛细血管丛直径(d)与肾小球最大内径(D)的百分比值,并对肾小球内中性粒细胞进行计数。测量时随机取样,每只动物测20个皮质肾小球,每时相点测5只动物。

1.2.3 肾组织匀浆中TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$的含量 采用解放军总医院研制的药盒进行检测,其中用Beckman LS 6000TA型自动闪烁计数仪测定放射强度。

1.3 统计学处理

实验数据以$\bar{x}\pm s$形式表示,采用PDA-2程序进行检验,$P\leqslant 0.05$为差异显著。

2 结果

2.1 肾功能的变化

L组、NL组动物血浆BUN、Cr开始显著升高时间分别为注射LPS后1、5 h,高峰时间为5、12 h,48 h基本恢复(表1)。

表1 血浆BUN、Cr的含量

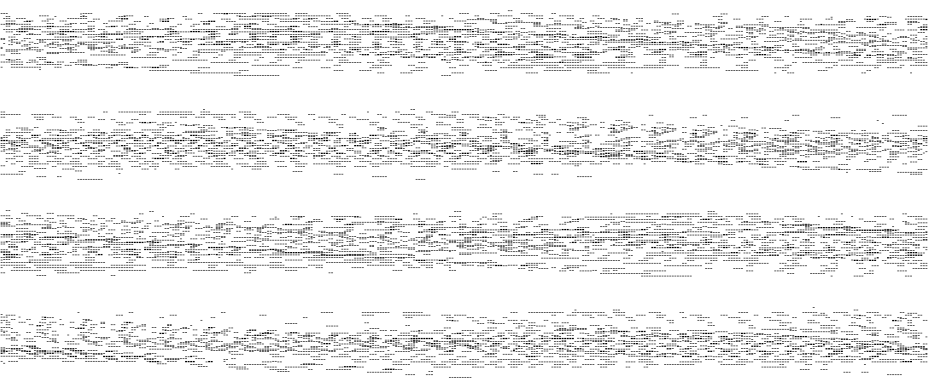
Tab 1 Contents of plasma BUN, Cr

After injection of LPS (h)	BUN (mmol/L)		Cr (μmol/L)	
	L group	NL group	L group	NL group
1	10.89±2.81**	5.34±0.70	75.00±12.00	57.30±0.08
3	14.32±6.82**	6.58±1.73	108.60±22.69**	60.99±11.16
5	21.42±14.45**	13.03±3.44**	113.40±27.36**	71.21±5.11**
12	11.93±1.88**	15.23±4.13**	86.60±27.83*	76.94±14.38**
24	8.93±2.40**	7.82±2.44*	84.46±7.57*	68.95±6.57**
48	6.20±0.95	6.18±1.77	76.20±28.07	57.98±13.28
72	5.80±2.18	5.88±1.38	71.20±15.62	50.39±6.87
Control	4.47±1.23	4.47±1.23	50.55±7.30	50.55±7.30

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

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





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

表 3　肾小球 d/D 百分比值及中性粒细胞数

Tab 3　Percentage of d/D and neutrophils in glomeruli

After injection of LPS (h)	d/D×100		Neutrophils	
	L group	NL group	L group	NL group
1	71.65±8.32**	75.19±8.35	5.93±2.14**	2.56±1.09
3	77.06±6.60	72.72±6.74**	8.51±3.10**	4.12±1.49*
5	79.03±5.26	68.89±7.77**	6.84±2.23**	5.09±1.93*
12	79.50±5.69	75.78±6.21	6.55±1.93**	6.56±2.68**
24	79.86±6.35	76.62±5.59	3.90±1.64*	4.84±2.20*
48	77.81±8.10	79.45±6.02	4.01±1.62*	3.53±1.49*
72	79.94±6.00	80.11±4.56	2.90±1.22*	2.63±0.94
Control	78.49±5.98	78.49±5.98	2.04±1.05	2.04±1.05

*：$P<0.05$，**：$P<0.01$ *vs* control

3　讨论

肾小球滤过率降低是急性肾衰发生机理的中心环节，肾脏血流动力学改变是肾小球滤过率降低的重要因素。由于大鼠的全身心血管系统对 LPS 的相对不敏感，文献[2,3]报道 LPS 介导的急性肾衰时肾血流动力学的变化早期主要是由于肾脏局部因素所致而不是继发于全身心血管系统改变如低血压等。在影响肾脏血流动力学变化的局部因素中，前列环素与血栓素的作用日益受到重视。TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 分别为 TXA_2、PGI_2 的稳定代谢产物，TXA_2 有强烈的血管收缩与血小板聚集作用，并且尚可通过降低超滤系数、增加肾小球通透性等来损伤肾组织[4]，PGI_2 的作用则相反，有舒张血管及解聚集血小板作用，血管机能状态的稳定有赖于两者的动态平衡。本实验结果发现，注射 LPS 后1 h，见肾组织中 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 含量明显升高，且有两者比值此时达高峰，同时见肾小球毛细血管显著收缩，血管丛直径缩小，d/D 百分比值显著降低，结果提示，此时肾小球毛细血管收缩，可能是由于肾组织中 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 含量增多及两者比例失衡所引起。由于肾血管收缩，肾小球内血流量减少，导致肾小球滤过率降低 Kamal[2] 等报道用 TXA_2 合成酶抑制剂能预防 LPS 血症时肾组织中 TXA_2 含量的增加及由此而引起的肾血流量减少和肾小球滤过率的降低。

本实验结果尚发现，先自大鼠尾静脉注入盐酸氮芥，使血中白细胞数减少后再注入 LPS，此时肾小球内中性粒细胞数及血小板明显低于 L 组，同时肾组织中 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 含量无明显变化，提示肾组织中 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 可能主要来源于肾小球内的中性粒细胞和血小板。同时作者亦注意到，NL 组动物肾组织中 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 含量虽然无明显变化，但肾小球毛细血管收缩和肾功能障碍仍发生，只是发生时相延迟和程度减轻，表明除了 TXB_2、6-keto-$PGF_{1\alpha}$ 外，尚有其他影响血管舒缩和肾脏损伤的因素存在。

参考文献

1 Petersdorf RG, Dale DC. Gram negative bacteremia and septic shock. In: Principles of Internal Medical, edited by Isselbacher KJ, et al. 19th edition. New York: McGraw HillBook Co. 1980:563～564

2 Kamal FB, Vicki EK, Helmut GR et al. Roles for thromboxane A_2 and leukotrienes in endotoxin-induced acute renal failure. Kidney Int, 1986;30(4):474

3 AA van Lambalgen, AA van Kraats, GC van den Bos et al. Renal function and metabolism during endotoxemia in rats: Role of hypoperfusion. Circulatory Shock, 1991;35:164

4 Remuzzi G, Fitzgerald GA, Patrono C. Thromboxane synthesis and action within the kidney. Kidney Int, 1992;41:1483

(收稿：1994-08-01；修回：1995-09-22)

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

The role of prostacyclin and thromboxane in lipopolysaccharide-induced renal damages

Guo Deiyu, Qiao Yiran, Chen Yisheng (Department of Pathology, Third Miitary Medical University, Chongqing, 630038)

Abstract Renal dysfunction was induced with a bolus injection of 250 μg/kg of lipopolysaccharide (LPS) in rats and the level o TXB_2 and 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ was determined in the homogenate o renal tissues. It was found that the level o TXB_2 and 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ in the homogenate o renal tissues was increased after LPS injection and it was sigiicantly higher than the control in the 1st hour after injection. It is believed that the increase of TXB_2 and 6-keto-$PGF_{1\alpha}$ in the renal tissues and disproportion between the 2 may be the factor to initiate LPS-induced renal damage and the PMNs and platelets in the glomeruli mayy be the main source of TXB_2 and 6-keto-$PGF_{1\alpha}$.

Key words prostacyclin; thromboxane; renal damage; lipopolysaccharide

木瓜酶型抗-E一例报告

Report of a case with papain antibody-E

肖瑞卿 刘 慧 林武存 (第三军医大学附属西南医院输血科)重庆,630038

在木瓜酶法交叉配血中,偶有报道木瓜酶试验阳性,而抗球蛋白试验阴性的抗-E[1],我们于1993年8月遇到1例木瓜酶型抗-E抗体,现报道如下:

患者贾某,男,汉族,71岁,住院号198691,于1992年6月15日在成都某医院行直肠癌根治术。从手术到来我院就诊前输血有数10次,1993年6月在当地医院诊断为糖尿病(Ⅰ型)。因直肠癌复发于1993年7月29日入我院治疗,8月2日申请输血,因木瓜酶主侧配血出现凝集,故做血型血清学检查。

1 血型血清学检查

1.1 血型正反定型为A,C$\bar{c}$Dee。

1.2 直接抗球蛋白试验,抗-IgG阴性,抗-$C_3$1+。

1.3 患者与供血者配血结果见附表。

附表 患者与献血者主侧配血结果

供血者	患者血清			
红细胞	室温15 min	37℃ 40 min	木瓜酶	抗球蛋白
供血者1	0	0	0	0
供血者2	0	0	3+	0
供血者3	0	0	3+	0
供血者4	0	0	0	0

室温37℃均为盐水法

1.4 患者血清抗体鉴定,木瓜酶法有抗-E抗体,只与有E抗原的红细胞 $\bar{c}\bar{c}$DE、C$\bar{c}$DE在木瓜酶法凝集,在室温,37℃抗球蛋白法均不出现凝集。

1.5 抗-E效价4。

1.6 吸收放散试验,贾某血清未经酶处理的E阳性红细胞吸收,吸收后的血清加E阳性红细胞,木瓜酶法为阳性1+。贾某血清加经木瓜酶处理的E阳性红细胞吸收后,反应为阴性,两者均未放散出抗-E。

2 讨论

该患者血清用木瓜酶法能测出抗-E,原因为该患者长时间多次输血所产生的同种抗体抗-E。但在抗球蛋白试验中为阴性。分析原因有两种可能,一种是由于检测时正值抗-E产生的早期,效价低。酶技术偶然可检测到一些用其他方法不能证明抗体,尤其是一些早期的Rh抗体[2],另一种可能为木瓜酶型抗体[1]该患者曾输血几十次,且中国汉族人中有E抗原的占47.83%[3],在输血中随时可遇到有E抗原的血液,因此如果产生抗体,早应出现,现在不应是早期。另外,该患者血清的抗-E用未经酶处理的E阳性红细胞,不能吸收完全,按常规情况,效价不高应能吸收完全,但用酶处理的E阳性红细胞能吸收完全。因此我们认为该患者为木瓜酶型抗-E。

关键词 血型和交叉配血;血清学

中图法分类号 R457.11

参考文献

1 钟一木,魏庭萱. 木瓜酶型抗-E一例报告. 中国输血杂志,1991;4(4):205

2 Bryant N. J An introduction to immunohematology. 2nd ed, Toronto WB Saunders company,1982:266~267

3 上海生物制品研究所血型组编著. 血型与血库. 上海:上海人民出版社,1977:32

(收稿:1994-09-11;修回:1995-10-04)

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