DOI:10.16016/j.1000-5404.1993.06.001

论著

镉中毒慢性肾衰小鼠模型的建立与评价*

袁发焕 廖立生 (第三军医大学新桥医院肾内科) 630037

提 要 本文对比研究了氯化汞、碳酸锂、醋酸铅和氯化镉分别混于饲料喂养 45 d 所致小鼠慢性肾损害的情况。发现这 4 种重金属盐均能引起肾功能和肾组织学损害。但氯化汞和醋酸铅除引起肾损害外，肝、肠亦有严重损害，喂药期间动物死亡率高；碳酸锂喂养后动物死亡率也高，但肾组织学损害轻；氯化镉喂药期间动物死亡率较低，肾损害明显，心、肝和肠无明显损害，停药后肾损害仍进行性加重。结果表明，氯化镉适用于制作慢性肾衰模型。

关键词 小鼠；镉中毒；氯化物类；肾功能衰竭，慢性；疾病模型，动物

分类号 R692.5；R363

关于慢性肾衰(CRF)的动物模型，文献报道主要包括 3 大类：①用肾毒性药物毁损肾脏[1,2]；②用物理方法切除或毁损肾脏[3]；③用免疫方法毁损肾脏[4]。用物理方法手术操作复杂，且与临床大部分 CRF 的发生过程相差甚远。用免疫方法制备 CRF 模型，成功率低，重复性差。已报道的能引起 CRF 的肾毒性药物如阿霉素[1]、腺嘌呤[2]等试剂来源困难，而庆大霉素主要是引起急性肾损害[5]，长期慢性用药后表现出某种耐受现象[6]。为了寻找一种简单、实用的 CRF 模型，本文对比研究了 4 种常见重金属盐类所致小鼠慢性肾损害的情况，现报道如下。

1 材料和方法

1 月龄雄性昆明小鼠 115 只，体重 20±2g(本校动物所提供)，分成 5 组。1 组 15 只，以普通混合饲料喂养；2 组 25 只，以含氯化汞 0.1g/kg 饲料的混合饲料喂养；3 组 25 只，以含碳酸锂 5g/kg 饲料的混合饲料喂养；4 组 25 只，以含醋酸铅 5g/kg 饲料的混合饲料喂养；5 组 25 只，以含氯化镉 1g/kg 饲料的混合饲料喂养。

混合饲料由我校动物所提供，每公斤饲料含蛋白 63.1g、脂肪 52.5g、糖 270.2g。2～5 组特殊饲料系将药粉加入饲料粉中混匀，再用机器压成大颗粒饲料，其外形和颜色与普通饲料无异、无特殊气味。所用药量均按每日摄入致死量的 5%，每只小鼠每天进食 3g 饲料来估算。全部小鼠均自由进食、饮水，2～5 组特殊饲料喂养 45d 后换成普通饲料。动物总计观察 125 d，于用药后 15、45、和 90 d 每组处死 3 只小鼠，于 125 d 时处死全部小鼠，观察各指标。文中数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示，各组间死亡率比较用 χ^2 检验，各组间均数比较用 t 检验。

2 结果

2.1 动物的一般表现

1 组动物观察期内未见不良反应。2 组动物用药后 40d，竖毛、纳差、对刺激反应差，用药期间死亡 7 只；停药后 1 周，各种异常表现消失。3 组动物用药后 15d，食纳差、竖毛、对刺激反应差，畏缩地躲在笼角里，未见呕吐和腹泻，用药期间死亡 13 只；停药 4d 后全部症状消失。4 组动物用药后 35d，畏缩、反应差，用药期间动物死亡 5 只；停药后 1 周症状消失。5 组动物用药后 38 天，竖毛、反应差，用药期间动物死亡 4 只；停药后症状仍持续存在，并继续死亡(表 1)。

* 全军青年科研基金课题

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

表 1 喂药后小鼠死亡分布情况

Tab 1 The distribution of died mice post given toxicant

Group	n	Number of died mice (%)				
		1～15 d	16～45 d	46～90 d	91～125 d	Total
1	15	0	0	0	0	0
2	25	0	7 (28)**	1 (4)	0	8 (32)**
3	25	10 (40)**	3 (12)	0	0	13 (52)***
4	25	1 (4)	4 (16)*	0	0	5 (20)*
5	25	0	4 (16)*	4 (16)*	2 (8)	10 (40)**

Compared with group 1, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$

2.2 肾功能的变化

2～5 组动物用药后 15 d，均有血浆尿素氮和肌酐浓度的显著升高，用药后 45 d 升高更明显。2～4 组停药后，血浆尿素氮和肌酐浓度逐渐恢复正常；5 组停药后，血浆尿素氮和肌酐浓度仍进行性增高(表 2、表 3)。

表 2 喂药后小鼠血浆尿素氮浓度 (mmol/L)

Tab 2 Plasma urea mitrogen of mice post given toxicant (mmol/L)

Group	Time post given toxicant (days)							
	(n) 15		(n) 45		(n) 90		(n) 125	
1	(3)	5.0±0.2	(3)	4.9±0.3	(3)	5.5±0.2	(6)	4.3±0.3
2	(3)	10.9±1.4*	(3)	22.6±4.3**	(3)	6.9±0.9	(8)	5.4±1.2
3	(3)	18.2±2.4**	(3)	13.1±2.5*	(3)	4.7±0.5	(3)	6.9±1.9
4	(3)	10.2±0.8*	(3)	19.9±4.0**	(3)	5.8±0.7	(11)	5.9±1.6
5	(3)	8.9±1.3	(3)	13.5±3.6*	(3)	23.0±2.2**	(6)	25.3±4.8***

Compared with group 1, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$

表 3 喂药后小鼠血浆肌酐浓度(μmol/L)

Tab 3 Plasma creatinine of mice post given toxicant (μmol/L)

Group	Time post given toxicant (days)							
	(n)15		(n)45		(n)90		(n)125	
1	(3)	144.5±10.9	(3)	147.7±12.3	(3)	135.6±15.7	(6)	128.6±14.2
2	(3)	211.6±21.5*	(3)	331.4±45.9**	(3)	150.7±18.1	(8)	134.1± 9.3
3	(3)	315.5±16.4**	(3)	245.6±25.8*	(3)	156.4±12.2	(3)	155.3±26.8
4	(3)	236.7±15.6*	(3)	347.7±24.8**	(3)	154.1±19.2	(11)	143.3±20.3
5	(3)	280.7±21.8*	(3)	308.9±24.1*	(3)	383.2±19.0***	(6)	353.7±25.2***

Compared with group 1, *: $P<0.05$; **: $P<0.01$; ***: $P<0.001$

2.3 肾、肝、心、肠组织学改变

1 组动物各时相点肾、肝、心、十二指肠未见异常。2 组用药后 15 d，肾近端小管上皮细胞肿胀、变性、灶性坏死，肝细胞肿胀，十二指肠绒毛上皮细胞变性、坏死、脱落，心肌无明显异常；用药后 45 d，肾近端小管上皮细胞肿胀坏死更明显，肝细胞气球样变，片状坏死伴肝细胞再生，心肌横纹模糊，十二指肠病变同前；用药后 125 d(停药后 80 d，下同)，肾小球有核细胞数增多，肾间质炎性细胞浸润，肝、心和十二指肠病变已恢复。3 组用药后 15d，肾近端小管上皮细胞肿胀变性，十二指肠上皮细胞部分坏死脱落，肝和心未见异常；用药后 45 d 病变同前(图 1)；

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

用药后 125 d 肾、肝、心和十二指肠未见明显病变(图 2)。4 组用药后 15 d,肾近端小管上皮细胞肿胀、变性、灶性坏死,肝细胞变性、坏死和再生并存,心肌未见异常,十二指肠绒毛上皮细胞坏死脱落;用药后 45 d 病变同前;用药后 125 d,肾小球有核细胞数增多,肾间质有炎性细胞浸润,肝、心和十二指肠无明显病变。5 组用药后 15 d,肾近端小管上皮细胞肿胀变性,肝、心和十二指肠未见明显病变;用药后 45 d,除肾近端小管上皮细胞病变外,肾间质有单个核炎性细胞浸润,肾小球有核细胞数增多(图 3),肝、心和十二指肠无异常发现;用药后 125 d,肾小管病变消失,肾小球有核细胞数更加增多,肾小球肥大,部分肾小球纤维化,肾间质仍有单个核炎性细胞浸润,其肾脏病变程度远重于 2～4 组(图 4)。

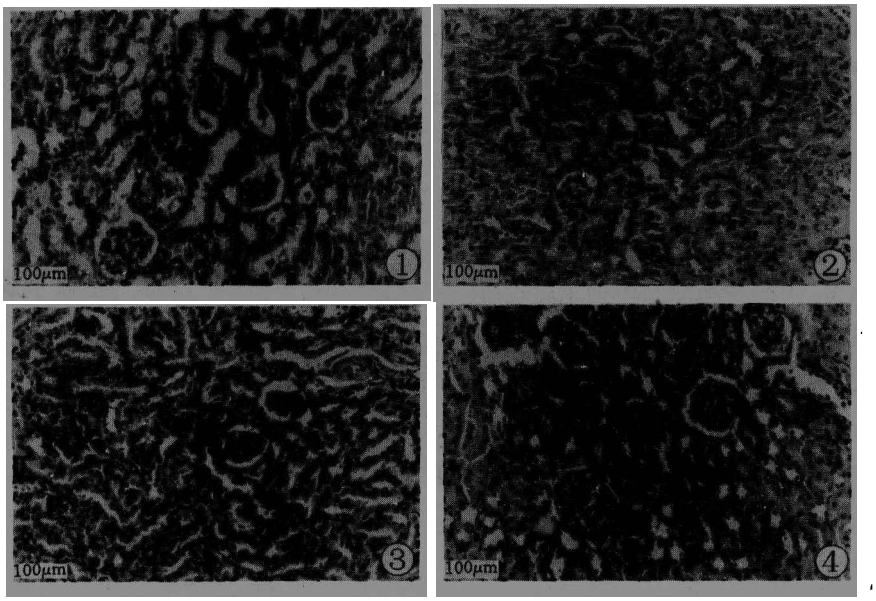


图 1 碳酸锂饲养小鼠 45 d,肾皮质光镜照片。
示肾近曲小管上皮细胞肿胀、变性。 HE×140

Fig 1 **Micrograph of renal cortex of group 3 mouse 45 days post given lithium carbonate.**
It shows swollen and degenerative epithelial cells of proximal bubules. HE×140

图 2 碳酸锂饲养小鼠 125 d(停药后 80 d),肾皮质光镜照片。
示大致正常肾小球和肾小管 HE×140

Fig 2 **Micrograph of renal cortex of group 3 mouse 125 days post given lithium carbonate.**
It shows normal glomeruli and renal bubules. HE×140

图 3 氯化镉饲养小鼠 45 d,肾皮质光镜照片。
示肾小球内有核细胞数轻度增多,肾间质有炎性细胞浸润。 HE×140

Fig 3 **Micrograph of renal cortex of group 5 mouse 45 days post given cadmium chloride.**
It shows glomeruli with increased number of nucleated cells and mesenchyma infiltrated with mononuclear cells. HE×140

图 4 氯化镉饲养小鼠 125 d(停药后 80 d),肾皮质光镜照片。
示肾小球肥大,肾小球有核细胞数显著增多,肾间质有炎性细胞浸润。 HE×140

Fig 4 Micrograph of renal cortex of group 5 mouse 125 days post given cadmium chloride.
It shows hypertrophic glomeruli with more nucleated cells and mesenchyma infiltrated with mononuclear cells. HE×140

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

3 讨论

小鼠分别饲以 4 种重金属盐后，均有不同程度的肾功能和肾组织学损害。但氯化汞除损害肾脏外，亦损害心、肝和肠，与临床所见汞中毒常致多器官损害的现象一致，由于多器官受损，病情复杂，动物死亡率高。碳酸锂饲养后，小鼠出现纳差、畏缩、竖毛等中毒症状，并大量死亡，但肾组织学损害轻微，停药后症状很快消失，肾功能和肾组织学恢复正常，与 Christensen 的报道有出入[7]。醋酸铅饲养后，小鼠虽有肾功能和肾组织损害，但肝、肠损害显著，停药后肾功能逐渐恢复正常。说明氯化汞、碳酸锂和醋酸铅均不宜用来制作 CRF 模型。而氯化镉饲养后，小鼠肾功能和肾组织学损害明显，肝、心和肠无明显损害，喂药期间动物死亡较少，死亡发生晚，停药后肾功能和肾组织学损害进行性加重。说明氯化镉适宜用来制作 CRF 模型。

本文 5 组小鼠饲以氯化镉后肾小管上皮细胞有显著病变，说明镉对肾小管有毒性作用，与文献报道相符[8]；停药后肾小管病变恢复正常，而肾小球和肾间质病变却进行性加重。提示，慢性镉中毒时，对肾小管上皮细胞的损害是以直接作用为主，脱离接触后可恢复，对肾小球和肾间质的损害则有继发因素参与，当损害到一定程度时，即使脱离接触，继发因素仍持续存在，使肾小球和肾间质病变进行性加重，而成 CRF[9]。

氯化镉慢性中毒CRF模型与常用的5/6肾切除 CRF 模型相比有如下优点：①对临床上中毒性肾病所致 CRF 的模拟性较强，而 5/6 肾切除术所致 CRF 在临床上极为罕见。②建模期动物仅死亡 16%。笔者同期对 500 只大鼠行 5/6 肾切除术，在前 100 只的预实验中，建模期动物死亡率高达 28%，死亡原因包括麻醉意外、出血、急性肾衰、感染等。③造价低、方法简单、干扰因素少。而 5/6 肾切除 CRF 模型，需较大动物、特殊器械、手术环境和熟练的操作人员，造价高、操作复杂、干扰因素多。

参考文献

1. Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, et al. Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats. Lab Invest, 1982;46:16
2. Yokozawa T, Zheng PD, Oura H, et al. Animal model of adenine-induced chronic renal failure in rats. Nephron, 1986;44:230
3. Waldher R, Gretz N. Natural course of the development of histological lesions after 5/6 nephrectomy. Contr Nephrol, 1988;60:64
4. Zamlauski MJ, Liew JBV, Noble B. Pathophysiology of the kidney in rats with Heyman nephritis. Kidney Int, 1985;28:504
5. 袁发焕 廖立生。氧自由基在实验性庆大霉素肾毒性中的作用。中华医学杂志，1990;70:108
6. Houghton DC, Lee D, Gilbert DN, et al. Chronic gentamicin nephrotoxicity continued tubular injury with preserved glomerular filtration function. Am J Pathol, 1986;123:183
7. Christensen S, Bennett WM. Lithium-induced uremia in rats: survival and renal function and morphology after one year. Acta Pharmacol Toxicol, 1986;58:339
8. 顾文涛 何天焴。接触低浓度镉工人的肾小管功能。国外医学：医学地理分册，1990;11:72
9. Sterzel RB, Schulze-Lohoff E, Marx M. Cytokines and measangial cells. Kidney Int, 1993;43(Suppl 39):s－26

(收稿：1992-12-14；修回：1993-09-11)

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

Establishment and evaluation of the cadmium-induced mouse model of chronic renal failure

Yuan Fahuan, Liao Lisheng (Department of Nephrology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract Young Kunming mice were fed with the food containing mercuric chloride, lithium carbonate, lead acetate or cadmium chloride for 45 days. It was found that these 4 salts of metals could all result in different degrees of functional and structural damages of the kidneys of the mice. In the mercuric chloride and lead acetate groups, the liver and the duodenum were also severely damaged besides the renal damages and the mice suffered a high mortality during the period of taking the toxicants. In the lithium carbonate group, the mortality was also very high but the histological damages of the kidneys were less severe. In the cadmium chloride group, the renal damages were more severe than in the other 3 groups, the mortality of the mice was relatively low, the histology of the heart, the liver and the duodenum was essentially normal, and the renal damages became worse even the toxicant was stopped. It is concluded that cadmium chloride is the agent of choice to establish the mouse model of chronic renal failure.

Key words mice; cadmium poisoning; chlorides; kidney failure, chronic; disease models, animal

个案与短篇

以左颈部转移肿块为特征的隐性卵巢癌一例

唐开业　陈素莲　(第三军医大学新桥医院普外科) 630037

患者，女 54 岁，医师，因左颈部不适、发现肿块 2 月，在当地医院检查未能确诊而入本院。查体：发育正常，营养良好、颈软、颈静脉不怒张、甲状腺大小正常、左侧胸锁乳突肌外缘扪及 3cm×3cm 肿块、质硬活动度差，有压痛。左锁骨上凹可触及蚕豆大小淋巴结，活动无压痛。双侧乳腺及腋窝无肿块。心肺(－)，腹部检查无异常。甲状腺同位素扫描及 B 超(－)，胃肠 X 线钡餐检查(－)，胸片(－)，骨髓穿刺正常骨髓象。1991 年 4 月在颈丛麻醉下行肿块切除，术中见肿块位于左胸锁乳突肌深部偏后，包膜完整质硬。病理报告为淋巴结转移性乳头状腺癌。为了找原发病灶请有关专科会诊，盆腔检查未扪及包块、子宫附件 B 超正常。纤维支气管镜检查(－)，鼻咽喉纤维内镜检查无异常发现，腹部 CT，B 超检查，肝胆胰脾肾盆腔(－)。钡灌肠，乙状结肠镜检查(－)。癌胚抗原 11μg/L，甲胎球＜25ng/ml。原发病灶仍不能确定、行颈部放疗后出院。半年后复查子宫附件 B 超时发现左侧卵巢包块而行剖腹探查术，证实原发灶系卵巢癌。

讨论

卵巢癌早期常无自觉症状，多数病人就诊已较晚，其转移扩散主要以直接蔓延和腹腔种植。该患者早期临床表现以颈部转移性肿块为特征，而原发病灶卵巢癌病变隐匿，经两家医院多科室反复全面检查，时间长达一年，后经剖腹手术才明确诊断。因此对颈部有转移肿块而原发灶不能确定的女性患者，除详细检查身体各系统外，应警惕卵巢隐匿性癌的存在。

关键词　卵巢肿瘤；肿瘤转移

分类号　R737.31

参考文献

1. 张　骏。不明来源转移癌及其原发病灶的寻找。肿瘤防治研究，1993；1：65
2. 郎景和。卵巢癌的淋巴转移及腹膜后淋巴清除术。中华妇产科杂志，1992；4：45

(收稿：1993-05-22；修回：1993-10-18)

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