DOI:10.16016/j.1000-5404.1995.02.020

慢性肾衰大鼠体感诱发电位和坐骨神经传导速度变化及其机理的探讨*

光丽霞 (第三军医大学新桥医院儿科) 630037
袁发焕 廖立生 杨晓霞 (第三军医大学新桥医院肾内科) 630037
王东武 赵士福 郑 健 (第三军医大学新桥医院神经内科) 630037

提 要 观察了8只5/6肾切除术后4个月的慢性肾衰大鼠和10只正常大鼠的神经电生理和有关生化及组织学指标,发现慢性肾衰大鼠体感诱发电位各波的潜伏期显著延长,坐骨神经传导速度显著减慢,伴有神经组织钠钾ATP酶活性显著下降和脂质过氧化物浓度显著升高,钠钾ATP酶活性与脂质过氧化物浓度呈显著负相关,坐骨神经未发现显著组织学异常。提示慢性肾衰时神经传导功能下降,其传导功能下降可能与钠钾ATP酶活性下降有关,而后者可能与异常增高的氧自由基反应有关。

关键词 肾功能衰竭,慢性;诱发电位,躯体感觉;神经传导;腺苷三磷酸酶,钠,钾;大鼠
中图法分类号 R692.5

临床上常见到慢性肾衰(CRF)患者有躯体感觉和运动异常的现象,其发生机理尚不清楚[1]。为了探讨这种异常现象的神经电生理基础及其发生原因,作者观察了5/6肾切除所致CRF大鼠大脑皮质体感诱发电位(SEP)和坐骨神经传导速度(CV),同时观察了坐骨神经组织的钠钾ATP酶活性、脂质过氧化物(LPO)含量和组织学等指标。现报道如下:

1 材料和方法

雄性Wistar大鼠(本校实验动物中心提供)20只,分为两组。CRF组10只于实验前4个月行5/6肾切除术[2],8只动物进入本实验,2只死亡;对照组10只于实验前4个月行假手术处理(手术切开背部,暴露肾脏,不切肾,缝合切口),10只动物均进入本实验。两组大鼠均用普通混合大颗粒饲料喂养(本校实验动物中心提供,每公斤饲料含蛋白61.3 g),按每200 g标准体重大鼠每天进食15 g饲料定量投食,自由饮水。实验时,CRF组大鼠体重320±50 g,对照组大鼠体重356±43 g,两组间无显著差别($P>0.05$)。

大鼠经20%乌拉坦5 ml/kg腹腔注射麻醉后,分离出右侧胫后神经约0.5 cm,挂上一对银钩电极,石蜡油封闭[3],将皮肤缝成一皮兜。再分离出右侧骶神经,按与胫后神经电极相同的方法处理电极。大鼠头部固定在立体定位仪上,于前囟前2 mm、失状缝左侧3 mm处(相当于大鼠的大脑皮质感觉运动区[4])将颅骨钻一直径约3 mm的小孔,将一银球电极经此孔置于硬膜外,石蜡油封闭。参考电极置于鼻骨。

记录SEP时,刺激电极位于右侧胫后神经,记录电极位于左侧大脑皮质感觉运动区。记录坐骨神经兴奋传导时间,刺激电极位置同前,记录电极位于右侧骶神经,用刺激点到记录点之间的距离比上冲动在此段的传导时间而求得CV。

SEP和坐骨神经传导时间及波形的记录均采用英国产Medlec 92 a型诱发电位仪,滤波频率为20~3000 Hz,扫描时间50 ms,自动叠加400次,方波刺激,波宽100 ms,刺激频率1 Hz,刺激强度以肢体轻轻抽动为度。测定在屏蔽室内进行,室温26~28℃,光线柔和,安静。

电生理实验完毕后,行颈总动脉插管,用U型汞柱测压计测平均动脉压,然后留取血(肝素抗凝)、肾、和坐骨神经标本,供生化和组织学(光镜)检查。

组织钠钾ATP酶活性测定采用西地兰法[5]。组织LPO含量测定采用Ohkawa法[6]。其余检测按常规方法进行。文中数据采用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间差异显著性采用t检验,两者相关分析采用线性回归模型。

2 结果

2.1 肾功能和肾脏组织学

CRF组大鼠行5/6肾切除术后4个月,有显著的血浆肌酐和尿素氮升高,以及贫血和高血压(表1);肾小球肥大、实变、有核细胞数增多、有不同程度的系膜区扩张、纤维化(硬化)明显;肾小管扩张、小管腔内有蛋白质沉积;肾间质内有炎性细胞浸润和纤维化。对照组大鼠未发现类似改变。说明CRF模型成立。

* 全军青年基金资助课题

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

表 1　大鼠肾功能状况

Tab 1　The renal function of rats

Group	*n*	Pcr (μmol/L)	PUN (mmol/L)	Ht (%)	MAP (kPa)
Control	10	107.5±18.6	5.7±0.9	46.5±2.1	10.9±0.8
CRF	8	556.5±166.8	64.6±27.3	34.9±4.0	19.7±1.4
P Value		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

PCr: plasma creatinine; PUN: plasma urea nitrogen; Ht: hematocrit; MAP: mean artery pressure.

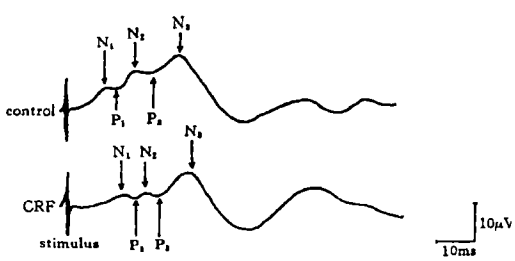
2.2　SEP

部分大鼠记录到了典型的 N_1、P_1、N_2、P_2、和 N_3 波，部分大鼠 N_2、P_2 波不典型。各波的波幅在不同个体间有差异，但两组间未发现规律性差异。CRF 组 SEP 各波的潜伏期较对照组显著延长，但 N1 波以后无进行性延长的趋势(附图，表 2)。

表 2　大鼠体感诱发电位各波潜伏期(mSec)

Tab 2　Mean peak latencies of somatosensory evoked potentials in rats (mSec)

Group	*n*	N_1	P_1	N_2	P_2	N_3
Control	10	10.1±2.2	12.9±2.1	17.2±2.6	21.1±2.3	29.1±2.5
CRF	8	13.2±2.6	16.0±3.0	20.8±2.7	24.5±2.6	32.2±2.8
P Value		<0.01	<0.01	<0.01	<0.05	<0.05



附图　大鼠体感诱发电位

Fig　The change of somatosensory evoked potentials (SEP) in control and CRF rats

2.3　CV

CRF 组大鼠坐骨神经传导速度(31.4±5.2 m·s^{-1})显著慢于对照组(41.8±6.1 m·s^{-1}，$P<0.001$)，其兴奋波形态与对照组无显著差别。

2.4　钠钾 ATP 酶活性

CRF 组大鼠坐骨神经组织匀浆钠钾 ATP 酶活性(0.63±0.12 mmol Pi·protein g^{-1}·h^{-1})显著低于对照组(1.05±0.23 mmol Pi·protein g^{-1}·h^{-1}，$P<0.01$)。

2.5　LPO

CRF 组大鼠坐骨神经组织匀浆 LPO 含量(2.15±0.38 μmol·protein g^{-1})显著高于对照组(1.23±0.16 μmol·protein g^{-1}，$P<0.001$)。相关分析表明，坐骨神经组织匀浆钠钾 ATP 酶活性(Y，mmol Pi·protein g^{-1}·h^{-1})与 LPO 含量(X，μmol·protein g^{-1})呈显著负相关，回归方程为 $Y=1.555-0.419X$($r=-0.818$，$n=18$，$P<0.001$)。

2.6　神经组织学

光镜下，两组大鼠坐骨神经均未发现明显组织学异常。

3　讨论

有作者报道，在 CRF 病人体表间接测定，发现腓神经传导速度减慢[7]。尚未见在 CRF 动物模型上直接测定神经传导速度和体感诱发电位的报道。本实验发现 CRF 组大鼠大脑皮质 SEP 各波潜伏期显著延长，坐骨神经传导速度显著减慢，说明 CRF 时神经传导功能下降，与吕氏在病人体表的观测结果相吻合[7]。这可以较好地解释 CRF 患者的躯体感觉迟钝、肢体运动迟缓等神经功能障碍的临床表现。

钠钾 ATP 酶在维持神经的正常传导功能中起着重要作用。如果该酶的活性下降，就会导致神经细胞膜内外钠钾离子的转运和分布异常，进而影响膜的静息电位、阈电位和神经纤维的传导功能。本实验 CRF 组大鼠坐骨神经钠钾 ATP 酶活性显著降低，而神经的组织结构未见显著异常改变，提示其传导功能下降以功能性损害为主，而钠钾 ATP 酶活性降低可能是这

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

种功能性损害的重要原因之一。

LPO是氧自由基反应的代谢产物，它的异常增高，说明组织细胞内氧自由基反应异常亢进和/或抗氧化能力不足[8]，LPO本身也是一种自由基，能激起更加强烈的自由基瓜，而自由基对酶蛋白有很强的破坏作用。本实验发现，CRF组坐骨神经LPO含量显著增高，其钠钾ATP酶活性与LPO含量呈显著负相关，提示钠钾ATP酶活性的下降可能与氧自由基反应增强有一定关系，这与我们以前在肾组织的研究结果很类似[9]。

我们还发现，CRF大鼠残肾组织和血浆LPO含量的上升程度远远超过坐骨神经，同时伴有肾组织和红细胞超氧化物歧化酶和过氧化氢酶活性的显著下降，以及肾组织和血浆维生素E浓度的降低(待发表资料)。提示神经组织的LPO升高可能主要来源于肾脏和血浆，不排除其他积蓄的代谢产物或毒物对神经组织的毒性作用而使局部产生LPO增多的可能性。

参考文献

1 崔 融，梅长林. 尿毒症精神神经障碍42例临床分析. 中国神经精神疾病杂志，1992；18：97

2 袁发焕，廖立生. 大鼠肾5/6切除致慢性肾衰后的形态学变化. 第三军医大学学报，1994；16：85

3 Witzmann A. Changes of somatosensory evoked potentials with increase of intracranial pressure in the rat's branin. Electroenceph Clin Neurophysiol，1990；77：59

4 Sakatani K，Iizuka H，Young W. Somatosensory evoked potentials in rat cerebral cortex before and after middle cerebral artery occlusion. Stroke，1990；21：124

5 袁发焕，廖立生. 西地兰法测定肾皮质钠钾ATP酶活性. 第三军医大学学报，1989；11：290

6 Ohkawa H，Ohishi N，Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. Anal Biochem，1979；95：351

7 吕建敏，连雪军. 尿毒症肾透析病人的肌电图与临床——用H反射潜伏期和神经传导速度研究神经生理变化. 中国神经精神疾病杂志，1988；14：325

8 袁发焕，廖立生. 自由基与肾脏疾病. 国外医学：泌尿系统分册，1989；9：117

9 Yuan FH，Liao LS. Gentamicin-induced renal glomerular damages in rabbits. 中国药理学与毒理学杂志，1991；5：209

(收稿：1994-07-15；修回：1994-11-30)

Study of changes of somatosensor evoked potential and sciatic nerve conductivity in chronic renal failure and their mechanisms in rats

Guang Lixia，Yuan Fahuan，Wang Dongwu，Liao Lisheng，Zhao Shifu，Yang Xiaoxia，Zhen Jian (Deapartment of Nephrology，Neurology and Pediatrics，Xinqiao Hospital，Third Military Medical College，Chongqing，630037)

Abstract The somatosensory evoked petential (SEP)，the conduction velocity of the sciatic nerve (CV)，the activity of Na^+，K^+-ATPase and the lipid peroxide (LPO) contennt were determined in 8 rats with chronic renal ffailure (CRF) induced with 5/6 nephrectomy for 4 months and 10 rats with sham operation. It was ffound that in the CRF group，longer peak latency of SEP，slower CV，lower Na^+，K^+-ATPaseactivity and higher LPO content of the sciatic nerve than those of the control were found. The Na^+，K^+-ATPase activity was negatively correlated with LPO content. No histological change of the sciatic nerve was observed. These findings suggest that the decrease of nerve conductivity in chronic renal failure might result ffrom the insufficient acitivity of Na^+，K^+-ATPase due to the action of increased oxygen-derived free radicles.

Key words kidney failure，chronic；evoked potentials，somatosensory；neurol conduction；adenosine triphosphatase，sodium，potassium；rat

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