DOI:10.16016/j.1000-5404.1992.02.019

镉诱发兔肾损害时血清和尿液中胍基乙酸的变化

赵树铭 黄君富 刘倩予 冯华芳 陈兆珍* 魏明竟（第三军医大学西南医院 检验科）630038

提 要 本文采用给兔皮下注射氯化镉的方法造成肾损害模型，对照组皮下注射生理盐水，研究了血清和尿液中胍基乙酸的变化，并探讨了导致这些变化的原因及胍基乙酸作为肾小管受损的早期诊断指标的可能性。结果表明，镉处理组血清中胍基乙酸随实验时间延长有逐渐上升的趋势，4周后呈明显升高；尿液中胍基乙酸于第1周时有轻微升高，第2周后却呈非常明显的下降。

关键词 镉；肾/损害；胍基乙酸；兔

胍基乙酸（GAA）是胍类化合物的一种。人们早就观察到，尿毒症患者体液中胍类化合物含量升高。胍类化合物被怀疑为小分子尿毒素，越来越受到学者们的注意。甲基胍、胍基琥珀酸被认为是毒性较强的胍类化合物，它们在肾脏疾病（急性肾衰或慢性肾衰）时血液和尿液中含量升高，已有定论[1]。而对胍基乙酸的研究，却有不同意见，一般认为慢性肾衰等肾脏疾病时血清GAA的含量没有明显的变化或降低，尿液中GAA排泄量明显降低[2]；也有不同报道，在慢性肾衰等肾脏疾病时血清GAA含量升高，尿液中GAA排泄量明显降低[3]。有关胍类化合物的研究，多是采用药物等所致肾损害模型进行的，而对有关重金属中毒所致肾损害时的变化还未见报道。本文采用给兔重复小剂量注射氯化镉的方法造成肾损害，观察了血清和尿液中GAA的变化。

1 材料和方法

1.1 实验动物

健康日本长耳兔20只（三医大实验动物所提供），雌性，体重1.7～2.5kg，混合饲料加少量绿叶青草喂养，自由进食。适应喂养3d后，随机分为镉处理组和对照组，每组10只。镉处理组，皮下注射0.8%的氯化镉生理盐水，剂量1.0mg镉（Cd）/kg，3次/周，共注射10周。对照组，皮下注射生理盐水，剂量同上。分别于注射前及注射后各周采集血、尿标本。

1.2 实验标本

血标本，自兔耳缘静脉切口，采血4～5ml，分离血清后，即时测定尿素氮（UN）、肌酐（Cr），剩余部分保存于-30℃，用于GAA的测定。尿标本，用自制兔代谢笼收集24h尿液，离心去沉渣后，即时测定尿总蛋白（TP）、白蛋白（Alb）、β_2-微球蛋白（β_2-MG）、及UN、Cr。取部分尿标本保存于-30℃。肾皮质病理标本，10周后，用3%戊巴比妥钠（1ml/kg）麻醉动物后手术取肾脏，按常规方法制备肾皮质光镜、电镜标本。

1.3 实验检测方法

1.3.1 血清及尿液中GAA的测定 采用改进的Kai氏报道的高效液相层析法[4]。

1.3.2 其它实验指标的测定 UN，采用尿素酶法（试剂盒，深圳中山公司）；Cr，采用Jaffe反应速率法；尿TP，采用考马斯亮蓝G-250染料结合法；尿Alb，采用RIA法（试剂盒，北京北方免疫试剂研究所）；尿β_2-MG，采用RIA法（试剂盒，北京北方免疫试剂研究所）。

2 结果

2.1 对照组

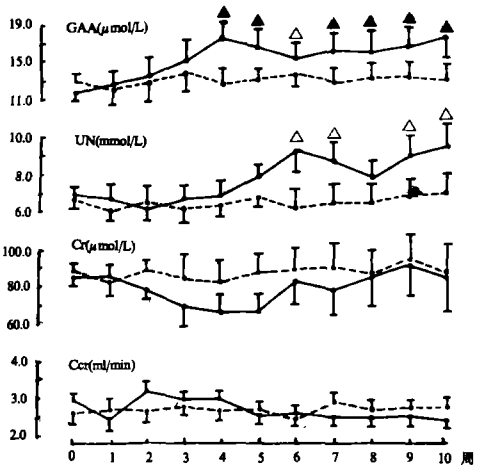
兔注射生理盐水后血清和尿液中各测定指标与注射前相比，均无显著性差异（$P>0.05$），见图1、2。肾皮质的电镜、光镜形态学观察也未见异常改变。

2.2 镉处理组

2.2.1 兔注射氯化镉后血清GAA等变化，见图1。

* 校中心实验室

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



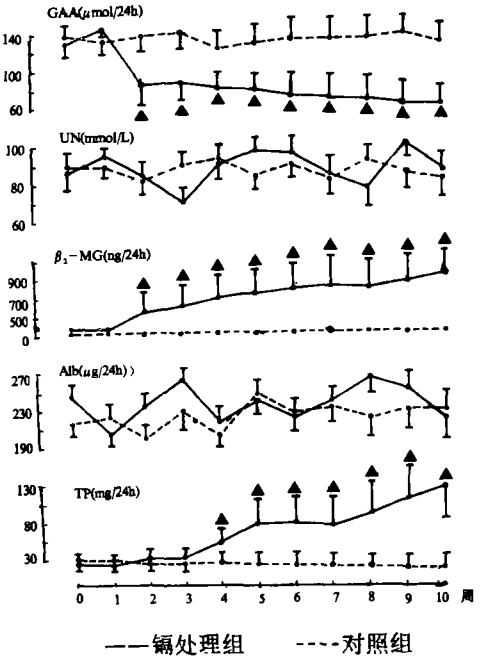
——镉处理组　　----对照组

与对照组比　△$P<0.05$，　▲$P<0.01$

图 1　血清中脒基乙酸等的变化

血清GAA随实验时间延长有逐渐增加的趋势，在第8周时自身对比（与注射前比较）即有明显升高，在第4周时与对照组比较也可见明显升高。血清UN随时间延长有缓慢上升趋势，但变化不明显（$P>0.05$）。血清Cr未见明显的变化。

2.2.2 兔注射氯化镉后尿液中GAA等的变化，见图2。尿液中GAA排泄量于第1周时有轻度增高，以后随实验时间延长迅速下降，第2周下降达30%，具有非常显著的变化（$P<0.001$），到第8周时几乎下降50%。β_2-MG排泄量在第2周时即有非常明显的升高，而且随时间延长逐渐增加。TP排泄量随时间延长也逐渐增加，到第4周时即可见非常显著的变化。UN、Alb排泄量未见明显的变化。肌酐清除率（Ccr）也没有明显的改变。



——镉处理组　　----对照组

图 2　尿液中脒基乙酸等的变化

2.2.3 镉处理组兔肾皮质的病理变化　光镜下可见肾小球结构无异常改变，近曲小管上皮细胞浊肿变性，远曲小管少数管腔内见透明管型，间质部分区域血管扩张充血。电镜下见近曲小管上皮细胞微绒毛多有减少或粘连融合，胞浆肿胀突入管腔内，电子密度降低。细胞内溶酶体增多增大，内含颗粒性或髓鞘样高电子密度物质。有时可见电子致密物质散在或聚集于胞浆内。线粒体和内质网轻度肿胀、扩张。（图略）

3　讨　论

3.1 镉中毒引起肾近曲小管的损害

镉中毒主要由工业接触及环境污染引起，可经呼吸道或肠道吸收进入体内。由于镉生物半衰期长（超过10年），长期低浓度接触可导致镉在某些组织中积聚，肾脏则负担全身的30%～50%量。镉中毒时由于金属选择性结合于近端肾小管，主要损害此部位。脒基乙酸在甘油、药物等所致的肾衰模型中的变化已有报道[2]，重金属中毒性肾损害的改变还未见报道。本实验采用给兔重复小剂量注射氯化镉，造成肾损害。病理切片和血清UN、Cr及尿液UN、Alb以及Ccr等结果表明，镉诱发兔肾损害时肾小球结构和功能未见明显改变，主要损害肾小管。尿β_2-MG在镉处理组2周后就显著高于对照组（$P<0.001$）及实验前水平（$P<0.001$），说明β_2-MG排出增加是镉中毒时肾小管损害的灵敏指标。尿TP在镉处理组4周后才显著高于对照组（$P<0.01$）。

3.2 血清及尿液GAA在镉诱发兔肾损害时的变化

一般认为，血清GAA在肾衰时没有明

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

显的变化或降低，尿中排泄量则明显降低。主要因为肾脏受损时，GAA合成系统受抑，导致其产生减少[2]。GAA是肌酸的前体物质，主要在肾脏、胰腺和其它器官中由甘氨酸和精氨酸在脒基转移酶作用下合成。在哺乳动物体内，肾脏是合成GAA的重要器官[1]。也有文献报道在慢性肾衰血液透析患者中血清GAA含量可升高[3]。据推测，导致这些差异的原因可能与肾脏受损时肾脏内甘氨酰脒基转移酶的活性改变有关，肾近曲小管内GAA和精氨酸的合成系统受抑时，可导致血清和尿液GAA含量的下降；而在某些情况下，由于肾脏中GAA合成受抑，机体可代偿性增加其它器官内GAA的合成，可导致血清GAA的升高；另一方面，肾近曲小管的分泌和重吸收功能受损时，也可加重血清GAA的升高[2][3][5]。我们的实验结果支持后一种观点，但有关血清GAA升高的详细机理仍不明确，有待进一步研究。我们的实验结果表明，镉诱发肾小管功能受损时，尿液GAA排泄明显下降的时间与尿液β_2-MG排出明显增多的时间相一致（见图），可作为一项有用的早期观察指标。至于镉处理组于第1周时尿液GAA排泄轻微升高，可能是肾近曲小管对GAA的重吸收减少，导致尿中排泄量短暂升高，与头孢噻啶引起肾中毒时的变化相类似[5]。因此，尿中GAA排泄量在正常范围内往往并不能排除肾功能的受损，因为这需要从肾脏GAA合成和转运两方面来考虑。一般可以肯定，尿液中GAA排泄量降低时，肾脏功能必定受损。

参考文献

1. 安東明夫.尿毒症の病態と Uremic toxin - Guanidine 誘導体.最新医学 1976；31：1695
2. 佐佐木匡秀，朴 勤植.グアニジノ化合物誘導体. Guanidino compounds derivatives. 日本臨床 1989；47（增刊）：397
3. DeDeyn P, Marescau B, Lornoy W, et al. Guanidino compounds in uremic dialysed patients. Clin Chim Acta 1986；167：143
4. Kai M, Miyazaki T, Ohkura Y. High-performance liquid chromatographic measurement of guanidino compounds of clinical importance in human urine and serum by precolumn fluorescence derivatization using benzoin. J Chromatogr 1984；311：257
5. Kuwagaki Y and Sudo Jun-ichi. Interrelation of urinary and plasma levels of guanidinoacetic acid with alteration in renal activity of glycine amidinotransferase in acute renal failure rats. Chem Pharm Bull 1989；37：781

（收稿：1991-06-17；修回：1992-01-28）

The changes of serum and urine guanidinoacetic acid level after cadmium chloride-induced renal injury in rabbits

Zhao Shuming, Huang Junfu, Liu Qianyu, et al (Central Clinical Laboratory, Southwest Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630038)

Abstract Subcutaneous injection of 1.0 mg/kg cadmium chloride in 0.8% solution was given to rabbits weighing 1.7～2.5kg 3 times a week for 10 weeks. An equal volume of normal saline was injected to the rabbits of the control

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

group. Blood specimen from the auricle vein and 24-hour-urine of every rabbit were collected once a week. Ten weeks later the renal cortex of the rabbits was resected, processed routinely and examined under optical microscopy. The level of guanidinoacetic acid (GAA) of the serum and urine was determined with HPLC. It was found that the serum level of GAA increased after 3 weeks of cadmium administration while urinary excretion of GAA increased slightly in the first week and decreased significantly in the second week of cadmium injection and thereafter.

Key words cadmium; kidney/IN; guanidinoacetic acid; rabbits

火焰温度及其作用时间对犬皮肤烧伤深度的影响

练伟坤 刘荫秋 郭瑞峰 王大田 蒋苏平 熊仁平 吴国萍（第三军医大学 野战外科研究所）630042

烧伤在平战时均十分常见，且成人烧伤多见于火焰热力引起[1][2][3]。随着燃烧武器的发展，战时烧伤的比例也随之增高，根据历次常规武器战争统计，其发生率约占伤员总数的3%～10%[4]。有关烧伤的临床和病理报道较多，但火焰温度及其作用时间对皮肤烧伤深度影响的文章少见。本实验旨在观察用600℃、800℃及1000℃，分别对皮肤作用不同时间后所造成的烧伤深度，供烧伤防治时参考。

1 材料与方法

实验使用四川地区杂种犬5条，雄性，体重在10至15kg之间，在3%戊巴比妥钠静脉麻醉下（30 mg/kg体重），剪除背部长毛，用20%硫化钠脱净残毛后再用清水把皮肤抹洗干净。

用汽油喷灯火焰致伤，温度为600℃，800℃和1000℃，每一温度致伤时间分2 s，5 s，10s，15s和20s五个点，用一块中部挖去3.0cm×4.0cm空缺的石棉板，放置犬背脱毛区，按实验所需的温度和作用时间分别进行致伤，每一时间点重复实验5至8次，取得至少5个至多为8个的实验数据。致伤所需温度通过调节火焰与皮肤距离达到。用配镍铬镍铝电热偶的自动平衡温度记录仪测量记录致伤温度，在伤后24h取皮肤组织切片检查烧伤深度。

2 实验结果

2.1 火焰温度和作用时间与皮肤烧伤深度的关系

从表1可以看出，当火焰温度以600℃、800℃和1000℃分别对皮肤进行致伤时，作用15s后，全都达到三度烧伤，作用10s时，也都有深二度以上的烧伤，作用5 s时，除600℃的为浅二度外其余两种温度仍为深二度，只是作用2 s时，1000℃的才为浅二度烧伤。

表1 不同速度和作用时间所致的烧伤深度

火焰温度（℃）	烧伤时间（s）				
	2	5	10	15	20
600		Ⅰ⁻	Ⅰ⁺	Ⅱ	
800		Ⅰ⁺	Ⅰ⁺	Ⅱ	
1000	Ⅰ⁻	Ⅰ⁺	Ⅱ	Ⅱ	Ⅱ

注：Ⅰ⁻ 为浅二度；Ⅰ⁺ 为深二度；Ⅱ为三度烧伤

2.2 皮肤烧伤后的病理改变

火焰烧伤后，皮肤表面即因烧伤程度不同而出现不同的改变，伤后24h取皮肤组织切片检查，可看到组织结构的改变，其改变程度因烧伤深度的不同而异。

浅二度烧伤：伤后皮肤面积缩小，颜色淡黄，皮肤弹性减弱，组织切片见表皮全层凝固坏死，有的表皮层已脱落，真皮浅层水肿，血管明显扩张充血。

深二度烧伤：伤后皮肤面积明显缩小，颜色呈

（下转166页）

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