DOI:10.16016/j.1000-5404.1992.02.021

前列环素、血栓素在缺血性肾损害中的作用

汪泽厚 何斌 莫华根 李开玉 李淑平 骆勇（第三军医大学新桥医院 肾病中心） 630037

提 要 采用兔肾缺血模型，用放免方法测定血浆及组织内6-keto-$PGF_{1\alpha}$和TXB_2的变化。结果提示肾缺血再灌流早期内、外髓质6-keto-$PGF_{1\alpha}$及全肾组织TXB_2显著增加，6-keto-$PGF_{1\alpha}$/TXB_2比值则显著下降。6-keto-$PGF_{1\alpha}$，TXB_2的异常代谢可能是缺血再灌流早期肾血流量减少和血流再分布的重要原因。

关键词 前列腺素X类；血栓素A_2；肾/损伤

前列环素（Prostacyclin，PGI_2）和血栓素（Thromboxane A_2，TXA_2）是一对相互拮抗的物质。有文献报道中毒性急性肾衰早期PGI_2和TXA_2与肾小球滤过率下降有关[1]。本实验选用家兔肾缺血模型，探讨两者在缺血性肾损害中的作用及其可能意义。

1 材料与方法

1.1 动物模型

健康家兔32只（本校实验动物饲养中心），体重2.16±0.29kg，雌雄兼用，随机分为4组。Ⅰ组：正常对照组；Ⅱ组：假手术组；Ⅲ组：缺血后再灌流3h组（3h组）；Ⅳ组：缺血后再灌流24h组（24h组）。动物用2.5%戊巴比妥钠静脉麻醉，切除左肾，Ⅰ组动物右肾不作任何处理，Ⅱ、Ⅳ组沿用Bia's方法[2]完全阻断肾血流120min，Ⅲ组恢复再灌流后3h活杀动物，Ⅳ组恢复再灌流观察24h后活杀。各组动物活杀时取右肾及下腔静脉血，肾脏离体后立即放入生理盐水冰浴中，分成4层取材，即外皮质、内皮质、外髓质和内髓质。

1.2 标本预处理

血液离心（3000rpm×10min）取血浆1ml用1mol/L HCl调pH至3～4，加重蒸馏乙酸乙酯4ml，提取2次，上清液合并至闪烁瓶中吹干，-20℃保存至放免测定时。分层肾组织用滤纸吸干血迹，准确称取10～20mg组织，加入2ml乙醇-生理盐水中（1:4），匀浆，离心（3000rpm×10min），取上清液1ml，用0.1mol/L HCl调pH至3～4，提取过程同血浆。

1.3 放免测定

选用解放军总医院研制的^{3}H-6-酮-前列腺素F1α（^{3}H-6-keto-$PGF_{1\alpha}$），^{3}H-血栓素B_2（^{3}H-TXB_2）药盒，非平衡法，LKB-1217型（芬兰产）自动液闪仪测定放射性强度。

1.4 肾功能测定

尿素氮（Blood urea nitrogen，BUN）用二乙酰-肟法测定，肌酐（Creatinine，Cr）用除蛋白饱和苦味酸法测定，血、尿钠用HG-3型火焰光度计（北京环保厂）测定。

1.5 病理检查

肾脏离体后立即取0.1cm^3数块放入3%戊二醛固定液中，常规电镜制样及锇酸染色，日本产H-300型电镜观察。另取部分标本用10%福尔马林固定，石腊包埋，HE染色。

1.6 统计学处理

实验结果以均数±标准差（$\bar{x}\pm S$）表示，组间比较用Student t检验。

2 结果

2.1 一般情况

动物实验后3h大部分清醒，明显萎靡状，呼吸快，食欲差，尿少，少数动物伴有轻度肉眼血尿。肾脏外髓质明显变红，充血状，外皮质苍白。

2.2 肾功能改变

3h组肾功能明显受损，24h组肾功能进一步损害（见表1）。

2.3 血浆6-keto-$PGF_{1\alpha}$和TXB_2改变

假手术组和缺血组（Ⅱ、Ⅳ组）血浆6-keto-$PGF_{1\alpha}$均较正常组显著下降。假手术组TXB_2较正常组显著下降，但3h组较假手术组显著升高，24h组降至假手术组水平。（见表2、3）。

2.4 肾组织6-keto-$PGF_{1\alpha}$和TXB_2的变化

正常肾组织自外皮质向内髓质6-keto-$PGF_{1\alpha}$

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

表1 各组肾功能结果（$\bar{x}\pm s$）

组别	Bun(mmol/L)	Cr(μmol/L)	Ccr(ml/min)	FENa (%)
正常组 （Ⅰ）	5.57±0.97	136.14±16.80	3.05±1.09	0.34±0.32
假手术组（Ⅱ）	8.16±1.54*	151.16± 9.72	4.27±1.89	0.69±0.49
3h组（Ⅲ）	10.39±2.10$^{\Delta}$	302.33±48.62$^{\times}$	0.34±0.13$^{\times}$	4.56±1.36$^{\times}$
24h组（Ⅳ）	25.20±2.55$^{\times}$	526.00±72.49$^{\times}$	0.10±0.07$^{\times}$	9.67±3.71$^{\times}$

* 与正常组比较$P<0.01$； $^{\Delta}$ 与假手术组比较$P<0.05$； $^{\times}$ 与假手术组比较$P<0.01$

表 2 血浆及肾组织6-keto-PGF$_{1\alpha}$（$\bar{x}\pm s$）

组别	P(pg/ml)	OC(pg/mg)	IC(pg/mg)	OM(pg/mg)	IM(pg/mg)
Ⅰ	2278.99±788.31	96.10±53.17	79.31±33.41	116.89±45.01	399.05±269.95
Ⅱ	833.90±433.72$^{\Delta}$	55.67±13.39	73.69±29.93	110.22±44.33	283.19±142.87
Ⅲ	1195.68±339.44$^{\Delta}$	96.13±74.45	97.54±30.43	201.74±67.28*	511.42±199.18*
Ⅳ	512.55±216.64$^{\Delta}$	75.32±36.11	69.14±22.32	107.63±43.96	270.54±193.52

$^{\Delta}$ 与正常组比较$P<0.001$ * 与假手术组比较$P<0.001$

P：血浆；OC：外皮质；IC：内皮质；OM：外髓质；IM：内髓质

表3 血浆及肾组织TXB_2的改变（$\bar{x}\pm s$）

组别	P(pg/ml)	OC(pg/mg)	IC(pg/mg)	OM(pg/mg)	IM(pg/mg)
Ⅰ	499.27±197.86	18.90±7.47	17.60±7.49	27.58±11.09	69.64±41.99
Ⅱ	200.36±103.21$^{\Delta}$	11.95±6.65	11.55±5.50	18.23±10.60	26.25±15.98
Ⅲ	501.93±172.80$^{\times}$	29.28±9.89$^{\Delta\Delta}$	22.44±9.86*	34.25± 5.00$^{\times}$	90.45±42.44$^{\times}$
Ⅳ	187.87± 49.89$^{\Delta\Delta}$	15.04±6.58	11.13±3.25	17.54± 7.68	22.86±10.37$^{\Delta}$

$^{\Delta}$ 与正常组比较$P<0.01$； $^{\Delta\Delta}$与正常组比较$P<0.001$； * 与假手术组比较$P<0.05$；
$^{\times}$ 与假手术组比较$P<0.01$

逐渐升高，其中内髓质与其他3层比较相差非常显著（$P<0.05$）；与假手术组比较3h组外髓质及内髓质均显著升高，24h组各层含量与正常组或假手术组比较无显著性差异。

正常内髓质TXB_2显著高于其他3层。假手术组较正常组降低，其中内髓质有显著性差异（$P<0.05$），与血浆浓度降低相吻合。3h组各层均较假手术组显著升高，与正常组比较轻度升高，其中外皮质有统计学意义（$P<0.05$）（表2、3）。

2.5 6-keto-PGF$_{1\alpha}$/TXB_2比值的变化

缺血再灌流后血浆6-keto-PGF$_{1\alpha}$/TXB_2比值显著下降。手术创伤（假手术组）能明显升高内、外髓质6-keto-PGF$_{1\alpha}$/TXB_2比值，缺血再灌流3h后血浆、外皮质和内髓质该比值与假手术组比较明显下降，再灌流24h基本恢复到假手术组水平（表4）。

表 4 血浆及肾组织6-keto-PGF$_{1\alpha}$/TXB_2比值（$\bar{x}\pm s$）

组 别	P	OC	IC	OM	IM
Ⅰ	5.52±1.44	5.17±1.92	4.73±1.27	4.49±1.52	6.67±2.03
Ⅱ	4.05±1.62	5.28±2.34	6.25±2.20	6.59±1.49$^{\Delta}$	11.60±4.11$^{\Delta}$
Ⅲ	2.68±1.15$^{\times}$	3.09±1.35$^{\Delta *}$	4.20±2.18	6.20±1.73	6.25±2.23*
Ⅳ	3.00±1.22$^{\times}$	5.32±2.09	6.50±2.49	7.45±2.64$^{\Delta}$	11.45±2.60$^{\Delta}$

$^{\Delta}$ 与正常组比较$P<0.05$； $^{\times}$ 与正常组比较$P<0.01$； * 与假手术组比较$P<0.05$

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

3 讨 论

肾缺血再灌流后肾血流量明显减少，特别是皮质血流量减少是早期肾小球滤过率下降的重要原因[3][4]。本实验结果表明缺血再灌流3h时外髓质、内髓质6-keto-$PGF_1\alpha$及全肾组织TXB_2均显著升高。血浆和外髓质两者比值均显著下降，提示外皮质两者代谢不均衡。PGI_2/TXA_2比值是维持血液动力学稳定的重要因素。PGI_2使血管扩张并减少血小板聚集，TXA_2收缩血管，促进血小板聚集。TXB_2增加，使全肾血流量减少，同时由于髓质6-keto-$PGF_1\alpha$增加，髓质血管扩张，加重皮质血流减少[3 6]。

手术创伤也能降低内、外髓质TXB_2含量，但不改变肾组织6-keto-$PGF_1\alpha$的合成，这一改变是否与创伤引起水需要量增加，机体为减少水排出而引发的自身调节有关尚待探讨。

PGI_2和TXA_2升高的机制与缺血引起肾小血管内皮细胞损害有关[6][7]。病理检查中发现，缺血再灌流3h时肾小球毛细血管内皮细胞及髓质毛细血管内皮细胞肿胀，少数可见基底膜剥脱，肾小球毛细血管内可见血小板聚集现象，我们推测，TXB_2升高与肾组织内相嵌的血小板释放TXB_2增多有关，肾缺血后毛细血管内皮细胞肿胀，基底膜剥脱，暴露基底膜下的胶原纤维，再灌流后血小板粘附其上，引起血小板聚集，TXB_2释放增多。肾脏TXB_2增多引起肾血流量下降。

综上所述，肾缺血再灌流早期花生四烯酸代谢异常，TXA_2合成增多，PGI_2合成不均衡增加，引起两者比值的改变，导致全肾血流减少和血流再分布，是肾缺血后肾小球滤过率下降的重要原因。

参 考 文 献

1. Kamal FB. Roles for thromboxane and leukotriens in endotoxin-induced acute renal failure. Kidney Int 1986;30:474
2. Bia MJ. Effect of cyclosporine of renal ischemic injury. Transplantation 1987;43(6):800
3. Marson J, Toachim T, Welsch J. Role of the medullary perfusion defect in the pathogenesis of ischemic renal failure. Kidney Int 1984, 26:238
4. Marson J. Disparty between surface and deep nephron function early after renal ischemia. Kidney Int 1983;24:27
5. Shlomo L, Alexander F, Kobzik L, et al. Prostacyclin and thromboxane moderate postischemic renal failure. Surgery 1985;98(2):207
6. Sraer J, Siess W, Oudinet JP, et al. In vitro prostaglandins synthesis by various rat renal preparations. Biochim Biophysica Acta 1982;710:45
7. Sraer J, Wolf C, Oudinet JP, et al. Human glomeruli release fatty acids which stimulate thromboxane synthesis in platelets. Kidney Int 1987;32:62

（收稿：1991-07-30；修回：1992-01-29）

Study on the significance of prostacyclin and thromboxane in the pathogenesis of ischemic renal injury in rabbits

Wang Zehou, He Bin, Mo Huagen, et al (Center of Renal Disease, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College, Chongqing, 630037)

Abstract In order to investigate the significance of prostacyclin and thromboxane A_2 in the pathogenesis of ischemic renal injury, the level of 6-keto-$PGF_1\alpha$ and TXB_2 in the plasma and the dissected slices of the kidneys of the

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

rabbits with ischemic renal injury was determined with RIA. It was found that 6-keto-$PGF_1\alpha$ increased significantly in the outer and inner medullae, TXB_2 increased significantly in all the renal slices, and the 6-keto-$PGF_1\alpha/TXB_2$ ratio decreased significantly in the outer cortex 3 hours after reperfusion. The findings suggest that the imbalance between the synthesis of prostacyclin and thromboxane A_2 might be resporsible for the decline and redistribution of renal blood flow in the early stage of acute ischemic renal failure.

Key words prostaglandins X; thromboxane A_2; kidney/IN

(上接162页)

深黄色，皮肤弹性明显减弱，牛皮纸样感，无水泡，伤后24h皮下水肿明显。组织学检查表皮全部坏死脱落，真皮层胶元纤维结构不清，深层上部也有上述改变，但可见一些残存的皮肤附件存在，再下有较多的中性粒细胞浸润，血管扩张充血。

三度烧伤：伤后皮肤面积显著缩小，颜色焦黄并有焦臭味。皮肤弹性完全消失，似皮革样感，无水泡，伤后24h皮下水肿显著。切片镜检，表皮全部坏死脱落，真皮层胶元纤维肿胀融合成片，结构模糊不清，或呈均匀无结构状，皮下脂肪及部分肌细胞混浊肿胀，血管扩张充血，有大量炎细胞浸润，

3 讨　论

通过使用不同温度的火焰对犬皮肤进行不同时间的烧伤实验结果表明，火焰温度的高低及作用时间的长短，是造成皮肤烧伤严重程度的两个关键因素，温度愈高，作用时间愈长，烧伤则愈深，但较低温度的火焰，只要延长对皮肤的作用时间，同样也可以达到较高温度造成的烧伤深度。值得注意的是，本实验使用600℃，800℃和1000℃ 3种不同温度的火焰对皮肤进行致伤时，作用时间超过15s后，全都造成三度烧伤，作用10s时，除600℃的是浅二度外，其余两种较高温度的仍为深二度，只是在2s时，最高的1000℃火焰，才为浅二度烧伤。根据这一实验结果，可以认为，对一般常见的火灾事故，在人员烧伤的预防上，无论是自救还是互救，尽快地脱离或拍灭火焰是至关重要的，如能争取在3s左右脱离或拍灭身上火焰，即使是人体通常无任何防护的暴露部位，一般也不致于造成损害容貌或破坏机体功能的深度烧伤。

本实验结果还表明，3种不同温度的火焰造成皮肤轻度与深度之间的烧伤，作用时间相差很短，只有几秒之差。在火灾事故中，常有救火人员在灭火过程中，造成自身大面积深度烧伤。根据本实验结果，救火人员如确有必要进入火场，又缺乏任何防护条件，宁可多次短时进入，也勿在火场内停留时间过久，这既有利于达到救火的目的，也可避免造成自身的严重烧伤。

关键词 灼伤；狗

参 考 文 献

1. 第三军医大学烧伤防治协作组主编。烧伤治疗学。北京：人民卫生出版社，1977：92
2. Matter P. Research in Burns. 1970：43
3. Muir K. Burns and their treatmant. Second edition. London, 1974：5
4. 吴公良，主编，野战外科学。上海：上海科学技术出版社，1981：92

（收稿：1991-09-09，修回：1992-01-27）

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