



Ang II拮抗剂对慢性肾衰大鼠肾血流量和肾内氧耗的影响

祝婷婷¹, 范德生², 杨婧¹, 周珊珊¹, 王琛^{1Δ}, 严睿峻¹, 何立群¹

(1. 上海中医药大学附属曙光医院肾病科, 上海市教委创新团队, 上海市中医重点实验室, 上海 200021;
2. 上海中医药大学附属曙光医院病理科, 上海 200021)

【摘要】 目的 观察血管紧张素 II (Ang II) 拮抗剂对 5/6 (ablation /infarction, A/I) 肾切除诱导慢性肾衰竭 (CRF) 大鼠肾功能、肾血流量及肾内氧耗的影响。方法 制备 5/6 (A/I) 肾切除诱导慢性肾衰大鼠模型, 设正常组 (A 组, $n = 14$ 只), 模型组 (B 组, $n = 14$ 只), Ang II 拮抗剂治疗组 (氯沙坦钾联合福辛普利钠) (C 组, $n = 14$ 只)。给予相应干预, 疗程 60 d。分别测量尾动脉收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP), 检测大鼠尾静脉血清肌酐 (Scr)、尿素氮 (BUN)、血红蛋白 (Hb), 计算内生肌酐清除率 (Ccr)。干预 60 d 后, 检测肾血流量 (RBF)、腹主动脉和肾静脉血气 (AABG and RVBG), 左肾静脉压 (RVpO₂), 计算残余肾内氧耗 (QO₂/T_{Na}) 及观察残肾组织病理变化。结果 (1) 造模后与 A 组比较, B、C 两组的 Scr、BUN 和尾动脉 SBP、DBP 显著增加 ($P < 0.01$), Ccr、Hb 显著降低 ($P < 0.01$), 提示造模成功。(2) 干预后与 B 组比较, C 组的 Scr、尾动脉 SBP、DBP、QO₂/T_{Na} 明显下降 ($P < 0.01$), BUN 降低 ($P < 0.05$), Hb、Ccr、RVpO₂ 显著升高 ($P < 0.01$), RBF 升高 ($P < 0.05$)。 (3) 残肾组织病理形态学变化显示, C 组的肾组织病理变化明显减轻, 优于 B 组。结论 Ang II 拮抗剂可以增加慢性肾衰大鼠肾血流量, 降低肾内氧耗, 改善肾功能及减轻肾组织病理变化, 其肾脏保护作用机制可能与其调节细胞能量代谢, 改善肾内氧耗有关。

【关键词】 血管紧张素 II 拮抗剂; 肾血流量; 肾内氧耗; 慢性肾功能衰竭; 大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2014) 05-0001-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2014.05.001

Effects of angiotensin II blockade on renal blood flow and renal oxygen consumption in chronic renal failure rats

ZHU Ting-ting¹, FAN De-sheng², YANG Jing¹, ZHOU Shan-shan¹, WANG Chen¹, YAN Rui-jun¹, HE Li-qun¹

(1. Department of Nephology, 2. Department of Pathology, Shu-Guang Hospital, Shanghai Traditional Chinese Medicine University, Innovation Team of Shanghai Municipal Education Commission, Shanghai Key Laboratory of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200021, China)

Corresponding author: WANG Chen, E-mail: chenwang8@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the effects of angiotensin II (Ang II) blockade on renal function, renal blood flow and renal oxygen consumption in chronic renal failure (CRF) rats induced by 5/6th kidney ablation /infarction (5/6A/I). **Methods** Sprague-Dawley rats were randomly divided into 3 groups: the normal group (group A, $n = 14$), model group (group B, $n = 14$) and angiotensin II blockade (Cozaar with Monopril) treatment group (group C, $n = 14$). The chronic renal failure (CRF) rat models were induced by 5/6th kidney ablation/infarction. The tail artery systolic pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and tail vein serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), hemoglobin

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目 (No. 30973727); 教育部博士学科点专项基金 (2012310711004); 上海市中医药事业发展三年行动计划 (ZYSNXD-CC-MZY044); 上海市科委基金资助项目 (No. 08411962400)。

【作者简介】 祝婷婷 (1988 年 -), 女, 硕士研究生。E-mail: 491836184@qq.com

【通讯作者】 王琛。E-mail: chenwang8@hotmail.com

(Hb) and creatinine clearance rate (Ccr) were assessed before and after intervention. The course of treatment was sixty days. The renal blood flow (RBF), blood gas analysis of abdominal aortic and renal vein, left renal vein pressure (RV-pO₂) were detected and remnant renal oxygen consumption (QO₂/T_{Na}) was calculated, and the pathological changes of remnant kidney were observed after the 60 d intervention. **Results** (1) Compared with the group A, the levels of Scr, BUN and tail artery SBP, DBP were significantly increased ($P < 0.01$ for all), and the levels of Ccr and Hb were significantly decreased ($P < 0.01$) in the groups B and C, demonstrating the successful modeling. (2) Compared with the group B, the levels of Scr, tail artery SBP, DBP and QO₂/T_{Na} were significantly decreased ($P < 0.01$ for all), the levels of BUN were decreased ($P < 0.05$), the levels of Hb, Ccr and RVpO₂ were significantly increased ($P < 0.01$ for all), the level of RBF was increased ($P < 0.05$) in the group C after intervention. (3) The histopathological examination of the remnant renal tissue showed that the pathological changes in the group C were apparently reduced, better than those of the Group B. **Conclusions** Angiotensin II blockade can increase RBF, reduce renal oxygen consumption, improve renal function, and reduce the renal pathological changes in CRF rats. The mechanism of renal protection may be related to the regulation of cellular energy metabolism and improvement of renal oxygen consumption.

【Key words】 Angiotensin II blockade; Renal blood flow; Renal oxygen consumption; Chronic renal failure; Rats

肾间质纤维化是各类慢性肾脏疾病 (chronic kidney disease, CKD) 进展至终末期肾脏病的共同特征^[1,2]。诸多研究证据显示,慢性肾脏疾病存在肾小管间质的缺血缺氧^[3,4],缺血缺氧不仅是导致肾间质纤维化的主要病理环节,而且是肾小管间质病变进展的重要机制之一^[1]。本研究通过建立 5/6 (ablation/infarction, A/I) 肾切除大鼠缺血缺氧慢性肾功能衰竭 (CRF) 模型^[5],探讨 Ang II 拮抗剂 (ACEI 联合 ARB) 对慢性肾衰大鼠肾功能的保护机制。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF 级成年 SD 大鼠 50 只,雄性,8 周龄,体重 190 ~ 210 g,由上海西普尔-必凯实验动物有限公司提供【SCXK(沪)2008-0016】。饲养于上海曙光医院实验动物 SPF 中心【SYXK(沪)2009-0069】。饲养于昼夜明暗交替时间 12h/12h,室温(22 ± 2)℃,相对湿度(55 ± 2)% 环境下,自由饮食(饲料为市售固体饲料,饮用水为自来水)。按实验动物使用的 3R 原则,给予大鼠人道的关怀。

1.2 实验模型制作与干预

从 50 只大鼠中选取 14 只为假手术组(A 组),其余的 36 只按 5/6(A/I)慢性肾衰模型法制备大鼠肾衰模型^[4]。造模方法:用 2% 戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)腹腔注射麻醉大鼠,备皮后,在左侧肋弓下 0.5 cm、脊柱向左旁开 1 cm 处切开一垂直于脊柱(长约 2.5 cm)的切口。无菌条件下经腹膜后取左肾,分离肾包膜。将左肾动脉的 2/3 分支结扎,缝合。7 d 后摘除右肾。28 d 后断尾法采血,测定肾

功能指标,剔除造模失败和死亡动物后,造模成功存活共计 28 只,造模成功率为 84%。在存活的 28 只大鼠中,根据血清肌酐水平分组,按 Scr 组间无统计学差异,随机取 28 只分为模型组(B 组)和西药组(C 组),每组 14 只。三组干预方法:按照大鼠药物剂量 = 成人标准体重(60 kg)常规用量 × 20 倍灌胃。A 组和 B 组予纯净水 2 mL 灌胃;C 组予氯沙坦钾联合福辛普利钠药液 2 mL(6.42 mg/mL)灌胃,均每日 1 次,连续 60 d。

1.3 主要试剂及设备

氯沙坦钾(杭州默沙东制药有限公司,批号:H20030654),福辛普利钠(中美上海施贵宝制药有限公司,批号:H19980197),超声波血流检测仪(美国 Transonic System Inc,型号:T206U),血压仪(北京软隆科技有限公司智能无创血压计,BP-98A),血气分析仪(i-STAT,美国 Abbott Point of Care Inc),血气生化多项测试卡片(i-STAT EG7 + 芯片)。

1.4 模型评价

1.4.1 生化指标检测

采集大鼠血液及尿液标本经全自动生化分析仪检测 Scr、BUN、Hb。用内生肌酐清除率(Ccr)代替肾小球滤过率(GFR): $Ccr(\text{mL}/\text{min}) = \text{尿肌酐} \times 24 \text{ h 尿量}(\text{mL}) / \text{血清肌酐} \times 1440$ ^[6]。

1.4.2 肾内血流量和肾内耗氧量检测

干预 60 d 后测定大鼠的肾血流量:2% 戊巴比妥钠(0.2 mL/100 g)腹腔注射麻醉大鼠后,局部备皮常规消毒,沿腹白线从剑突下切开长约 7 cm 的纵行切口,暴露左肾,剥离血管外包膜,分离肾动、静脉。用超声波血流检测仪的检测探头,探测肾静脉血流量,待血流稳定后,读取 RBF 值并记录后,取出

检测探头,分离腹主动脉外血管包膜,暴露腹主动脉,用 1 mL 血气针分别从腹主动脉、肾静脉中抽取约 0.2 mL 动静脉血,采用血气分析仪的血气生化多项测试卡片分别检测腹主动脉和肾静脉的氧饱和度($O_2Hb\%$)、氧分压(PO_2)、左肾静脉压($RVpO_2$)。过程中注意无菌操作。腹主动脉、肾静脉氧含量计算公式: $QO_2(A-V) = AQO_2 - VQO_2$, $AQO_2 = (1.39 \times tHb \times O_2Hb\% + PO_2 \times 0.003) \div 100$, $VQO_2 = (1.39 \times tHb \times O_2Hb\% + PO_2 \times 0.003) \div 100$, $T_{Na} = (F_{Na} - U_{Na}V)$, $F_{Na} = GFR \times P_{Na}$ 。肾内氧耗应用钠吸收的氧耗(QO_2/T_{Na}) = QO_2/T_{Na} (mL/mmol) 来计算。

1.4.3 病理学改变

干预 60 d 后,于采集血标本后摘取残肾组织,置于 4% 甲醛溶液中固定 > 24 h 后,经全自动组织脱水机脱水后石蜡包埋,制成 3 μm 的切片。常规 HE 染色后,观察肾脏组织病理形态。

1.5 统计学处理

采用 SPSS18.0 统计软件进行统计学处理。计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用单因素方差分析,多重比较采用 LSD, S-N-K 法,各组内治疗前

表 1 造模 28 d 后各组大鼠各指标变化($\bar{x} \pm s, n = 14$)

Tab.1 Changes of the indicators in different groups of rats at 28 days after modeling

组别 Groups	血肌酐 Scr, $\mu mol/L$	尿素氮 Bun, mmol/L	内生肌酐清除率 Ccr, mL/min	血红蛋白 Hb, g/L
正常组 Normal	28.71 \pm 5.80	5.82 \pm 1.31	1.689 \pm 0.357	151.07 \pm 4.891
模型组 Model	63.50 \pm 9.94 ^{△△}	13.50 \pm 2.26 ^{△△}	0.555 \pm 0.108 ^{△△}	118.14 \pm 7.843 ^{△△}
西药组 Ang II blockade	63.36 \pm 10.03 ^{△△}	13.31 \pm 1.87 ^{△△}	0.580 \pm 0.067 ^{△△}	118.21 \pm 6.447 ^{△△}

注:与正常组比较,△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the normal group, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$.

表 2 造模 28 d 后大鼠血压值变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Tab.2 Changes of blood pressure values of rats at 28 days after modeling

组别 Groups	收缩压 SBP	舒张压 DBP
正常组 Normal	97.80 \pm 5.61	72.70 \pm 5.31
模型组 Model、西药组 Ang II blockade	119.60 \pm 4.33 ^{△△}	84.20 \pm 5.20 ^{△△}

注:与正常组比较,△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the normal group, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$.

表 3 60 d 后各组大鼠各指标的变化($\bar{x} \pm s, n = 14$)

Tab.3 Changes of the indicators in different groups of rats at 60 days after modeling

组别 Groups	血肌酐 Scr, $\mu mol/L$	尿素氮 Bun, mmol/L	内生肌酐清除率 Ccr, mL/min	血红蛋白 Hb, g/L
正常组 Normal	29.00 \pm 4.88	5.95 \pm 1.60	1.719 \pm 0.209	151.14 \pm 7.533
模型组 Model	64.14 \pm 5.93 ^{△△}	13.63 \pm 2.64 ^{△△}	0.549 \pm 0.040 ^{△△}	116.50 \pm 9.820 ^{△△}
西药组 Ang II blockade	55.00 \pm 8.02 ^{△△**}	11.96 \pm 1.83 ^{△△*}	0.731 \pm 0.039 ^{△△**}	128.50 \pm 9.913 ^{△△**}

注:与正常组比较,△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$ 。与模型组比较,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the normal group, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$. Compared with the model group, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

后比较采用重复测量设计的方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 造模后生化指标比较

与 A 组比较,B、C 组的 Scr、Bun 明显升高($P < 0.01$), Ccr、Hb 明显降低($P < 0.01$);与 A 组比较,B、C 组的尾动脉 SBP、DBP 明显升高($P < 0.01$),表示造模成功。见表 1、表 2。

2.2 治疗 60 d 后各组指标比较

2.2.1 生化指标比较

与 A 组比较,B、C 组的 Scr、Bun 明显升高($P < 0.01$), Ccr、Hb 明显下降($P < 0.01$)。与 B 组比较,C 组的 Scr 明显下降($P < 0.01$), Bun 下降($P < 0.05$), Hb、Ccr 明显上升($P < 0.01$)。见表 3。

2.2.2 各组 Scr、Bun、Ccr 比较

A 组内比较,经模拟治疗后 Scr、Bun、Ccr 水平无变化($P > 0.05$)。B 组内比较,经模拟治疗后 Scr、Bun、Ccr 水平无变化($P > 0.05$)。C 组内比较,经治疗后 Scr 水平明显下降($P < 0.01$), Bun 水平下降($P < 0.05$), Ccr 水平明显升高($P < 0.01$)。见表 4。

表 4 60 d 后各组大鼠 Scr、Bun、Ccr 前后比较($\bar{x} \pm s, n=14$)

Tab. 4 Comparison of Scr, Bun, Ccr values before and after treatment in different groups of rats

组别 Groups	血肌酐 Scr/ $\mu\text{mol/L}$		尿素氮 Bun/ mmol/L		内生肌酐清除率 Ccr/ mL/min	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
正常组 Normal	28.71 \pm 5.80	29.00 \pm 4.88 \blacklozenge	5.82 \pm 1.31	5.95 \pm 1.60 \blacklozenge	1.689 \pm 0.357	1.719 \pm 0.209 \blacklozenge
模型组 Model	63.50 \pm 9.94	64.14 \pm 5.93 \blacklozenge	13.50 \pm 2.26	13.63 \pm 2.64 \blacklozenge	0.555 \pm 0.108	0.549 \pm 0.040 \blacklozenge
西药组 Ang II blockade	63.36 \pm 10.03	55.00 \pm 8.02 $\diamond\diamond$	13.31 \pm 1.87	11.96 \pm 1.83 \diamond	0.580 \pm 0.067	0.731 \pm 0.039 $\diamond\diamond$

注:与各组内治疗前比较, $\diamond P < 0.05$, $\diamond\diamond P < 0.01$, $\blacklozenge P > 0.05$ 。

Note: Compared within each group before treatment, $\diamond P < 0.05$, $\diamond\diamond P < 0.01$, $\blacklozenge P > 0.05$ 。

表 5 60 d 后各组大鼠 RBF、RVpO₂、QO₂/T_{Na} 指标变化($\bar{x} \pm s, n=14$)Tab. 5 Changes of RBF, RVpO₂, QO₂/T_{Na} values in different groups of rats at 60 days after modeling

组别 Groups	肾血流量 RBF	左肾静脉压 RVpO ₂ , mmHg	肾内氧耗 QO ₂ /T _{Na}
正常组 Normal	8.643 \pm 1.550	51.21 \pm 4.84	1.000 \pm 0.153
模型组 Model	5.571 \pm 1.158 $\triangle\triangle$	41.07 \pm 4.86 $\triangle\triangle$	1.771 \pm 0.357 $\triangle\triangle$
西药组 Ang II blockade	6.536 \pm 0.634 $\triangle\triangle$ *	46.79 \pm 3.85 $\triangle\triangle$ **	1.514 \pm 0.114 $\triangle\triangle$ **

注:与正常组比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ 。与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the normal group, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ 。Compared with the model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.2.3 各组 RBF、RVpO₂、QO₂/T_{Na} 比较

与 A 组比较,各组 RBF、RVpO₂ 明显降低($P < 0.01$),肾内氧耗明显升高($P < 0.01$)。与 B 组比较,C 组的 RBF 升高($P < 0.05$),RVpO₂ 明显升高($P < 0.01$),肾内氧耗明显降低($P < 0.01$)。说明经西药治疗后,慢性肾衰模型大鼠肾内血流情况改善,肾内氧耗减少。见表 5。

2.2.4 各组大鼠血压比较

与 A 组比较,B 组的 SBP、DBP 明显升高($P < 0.01$),C 组的 SBP 明显升高($P < 0.01$),DBP 升高($P < 0.05$)。与 B 组比较,C 组的 SBP、DBP 明显降低($P < 0.01$)。说明经西药治疗后,慢性肾衰模型大鼠的收缩压和舒张压降低明显。见表 6。

表 6 60 d 后各组大鼠血压变化情况($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab. 6 Changes of blood pressure values in different groups of rats at 60 days after modeling

组别 Groups	收缩压 SBP	舒张压 DBP
正常组 Normal	97.50 \pm 3.10	72.00 \pm 5.637
模型组 Model	119.10 \pm 3.84 $\triangle\triangle$	84.90 \pm 5.801 $\triangle\triangle$
西药组 Ang II blockade	107.90 \pm 2.85 $\triangle\triangle$ **	77.70 \pm 3.06 $\triangle\triangle$ **

注:与正常组比较, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ 。与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

Note: Compared with the normal group, $\triangle P < 0.05$, $\triangle\triangle P < 0.01$ 。Compared with the model group,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$ 。

2.3 病理学观察

肾组织形态学表现:HE 染色可见正常组(A 组)肾小球结构正常,管腔无扩张,毛细血管基底膜呈线性,无增厚,包曼氏囊囊腔清晰,无扩张,肾间质无炎性细胞浸润,无纤维组织增生。5/6(A/I)模型

组(B 组)大鼠肾小球结构紊乱,呈弥漫性硬化,球囊粘连,肾小球周围纤维化,毛细血管腔严重受压闭塞,肾间质炎性细胞浸润,肾小管可见蛋白管型。西药组(C 组)肾小球结构较 5/6(A/I)模型组清晰,包曼氏囊存在,未见明显球囊粘连,囊腔结构较 5/6(A/I)组完整,肾小球纤维化较 5/6(A/I)组有所减轻,管腔无明显扩张,间质有少量炎性细胞浸润,蛋白管型较 5/6(A/I)组减少。见图 1(彩插 15)。

3 讨论

在生理情况下,肾脏通过肾小管活跃的重吸收实现对机体内环境的调节作用,肾小管的主动重吸收需要大量氧供,而肾小管间质的氧供有限,易出现组织的缺血缺氧^[1]。自 Fine 等^[7]提出慢性缺氧假说以来,越来越多的证据显示慢性肾脏疾病存在肾小管间质的缺血缺氧^[3,4]。

在病理残肾组织,肾小管间质的缺血缺氧先于其病理学改变。研究显示,肾小管毛细血管网的早期缺血缺氧与肾素-血管紧张素系统(RAS)的激活有关^[3]。在各种血管活性物质中,RAS 系统的局部激活尤为重要,它导致出球小动脉的收缩,肾小管周围毛细血管的低灌注,引起下游肾小管间质的缺氧^[8]。缺血缺氧直接参与肾间质纤维化,而间质纤维化又进一步影响肾小管间质的血流供应和氧的弥散^[1],肾小管细胞的长期缺血缺氧,严重影响其线粒体的能量代谢,最终导致细胞凋亡^[8]。

RAS 的激活,增加了 Ang II 的水平^[9]。Ang II 是 RAS 中最主要的效应物质^[10],通过与其受体结

合,从多种途径参与肾间质纤维化。Ang II 通过诱导全身和肾小球高血压,引起继发于肾内血管收缩的缺血性肾损伤,减少肾血流量,升高滤过膜通透性导致蛋白尿^[11],增加管周毛细血管网的丢失,造成无效的细胞呼吸^[8]等血流动力学作用促进肾小球硬化及肾间质纤维化进展。在纤维化过程中,Ang II 也作为一种促炎细胞因子存在,它激活单核细胞,增加促炎介质(细胞因子、趋化因子、粘附分子、NF- κ B)^[10],可能导致局部炎症^[11]。Ang II 同时激活成纤维细胞^[12],促使肾小管上皮细胞经上皮-间充质细胞转分化为成纤维细胞^[13],刺激促纤维化细胞因子 TGF- β 的产生,诱导氧化应激,并刺激血管和肾小球系膜细胞的增殖和肥大^[11],增加基质沉积^[14]等非血流动力学作用加速病变进展。

ACEI 可通过经典途径抑制血管紧张素 I (Ang I) 转换为 Ang II 发挥作用,而对于非经典途径产生的 Ang II 无能为力,出现“逃逸”现象^[15]。ARB 则直接阻断 Ang II 与其受体结合而发挥作用^[16],可以同时阻断非经典途径产生的 Ang II 的作用。两者联合应用能够完全阻断 Ang II 信号途径^[17]。近年来,一些研究发现,ACEI 和 ARB 联用能产生更好的肾脏保护作用^[18,19]。

通常肾小管 99% 以上的钠的重吸收需要消耗细胞线粒体产生的 ATP,因此肾内氧耗(QO_2) 主要与钠的重吸收(T_{Na}) 有着直接密切关系。本实验采用肾动-静脉之间的氧含量差与肾小管重吸收钠的比值(QO_2/TNa) 可衡量肾内氧耗^[20,21]。

既往研究显示,ACEI/ARB 可能通过增加肾血流量,提高肾间质微血管氧分压来起到保护肾脏的作用^[22,23]。ACEI/ARB 不仅降低肾小球内高血压,也可能通过抑制 Ang II 促炎症和血管收缩作用^[12],延缓肾小管周围毛细血管管腔面积的缺氧相关性狭窄和扭曲、保护毛细血管网状结构的完整性以及管腔通畅^[3],减少大分子蛋白从肾脏滤除^[24],减轻因纤维化应答引起的毛细血管网闭塞^[13],减轻肾小管上皮细胞的缺氧,下调缺氧反应性基因的表达,增加皮层组织氧张力^[3],改善线粒体的能量代谢等途径延缓慢性肾衰进展。本实验结果表明:氯沙坦钾联合福辛普利钠能明显降低 CRF 大鼠的 Scr、肾内氧耗(QO_2/T_{Na})、SBP、DBP($P < 0.01$),降低 BUN($P < 0.05$),显著提高 Hb、Ccr、肾血流量、 $RVpO_2$ ($P < 0.01$),可验证了本研究结果与既往的研究显示不谋而合,本研究肾组织病理结果显示:与模型组相

比,西药组肾组织病理变化明显减轻。

综上所述,本实验运用 ACEI 联合 ARB 治疗,可以降低慢性肾衰大鼠血压,降低肾内氧耗(QO_2/T_{Na}),增加残肾的血流量,改善肾功能,减轻残肾组织的病理改变。其肾脏保护作用机制可能与其调节细胞能量代谢,改善肾内氧耗有关。

(本文图 1 见彩插 15。)

参 考 文 献

- [1] 王海燕. 肾脏病学. 第三版 [M]. 北京:人民卫生出版社, 126, 799-820.
- [2] 胡安康, 朱孝荣, 袁红花. 慢性肾衰竭大鼠模型的建立 [J]. 中国实验动物学报, 2011, 19(1):34-38.
- [3] Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, et al. Evidence of tubular hypoxia in the early phase in the remnant kidney model [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(5):1277-1288.
- [4] Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, et al. Haematocrit and the risk of developing end-stage renal disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18:899-905.
- [5] Kliem V, Johnson RJ, Alpers CE, et al. Mechanisms involved in the pathogenesis of tubulointerstitial fibrosis in 5/6-nephrectomized rats [J]. Kidney Int, 1996, 49(3):666-678.
- [6] 王海燕. 肾脏病临床概览 [M]. 北京:北京大学医学出版社, 2009. 12:18-19.
- [7] Fine LG, Bandyopadhyay D, Norman J T. Is there a common mechanism for the progression of different types of renal diseases other than proteinuria? Towards the unifying theme of chronic hypoxia [J]. Kidney Int, 2000, 57:S22-S26.
- [8] Nangaku M. Chronic hypoxia and tubulointerstitial injury: a final common pathway to end-stage renal failure [J]. J Am Soci Nephrol, 2006, 17(1):17-25.
- [9] Graciano ML, de Cassia Cavaglieri R, Dellê H, et al. Intrarenal renin-angiotensin system is upregulated in experimental model of progressive renal disease induced by chronic inhibition of nitric oxide synthesis [J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(7):1805-1815.
- [10] Koo JW. Renal interstitial fibrosis and angiotensin inhibition [J]. Electrolyte Blood Press, 2006, 4(1):35-43.
- [11] Long DA, Price KL, Herrera-Acosta J, et al. How does angiotensin II cause renal injury? [J]. Hypertension, 2004, 43(4):722-723.
- [12] Rodriguez-Iturbe B, Johnson RR, Herrera-Acosta J. Tubulointerstitial damage and progression of renal failure [J]. Kidney Int, 2005, 68:S82-S86.
- [13] Manotham K, Tanaka T, Matsumoto M, et al. Transdifferentiation of cultured tubular cells induced by hypoxia [J]. Kidney Int, 2004, 65(3):871-880.
- [14] Nangaku M. Mechanisms of tubulointerstitial injury in the kidney: final common pathways to end-stage renal failure [J]. Intern Med, 2004, 43(1):9-17.
- [15] Hollenberg NK, Fisher ND, Price DA. Pathways for angiotensin

- II generation in intact human tissue: evidence from comparative pharmacological interruption of the renin system [J]. *Hypertension*, 1998, 32(3):387-392.
- [16] 刘付捷, 陈贤, 黄访英, 等. 中晚期慢性肾衰竭患者应用 ACEI 和 AR1B 有效性及安全性初探 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2007, 8(6):349-350.
- [17] 陈楠, 陈佳韵. ACEI 和 ARB 的肾脏保护机制、临床研究及其应用 [J]. *中华医学信息导报*, 2005, 20(5):14-14.
- [18] Komine N, Khang S, Wead LM, et al. Effect of combining an ACE inhibitor and an angiotensin II receptor blocker on plasma and kidney tissue angiotensin II levels [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(1):159-164.
- [19] Jacobsen P, Andersen S, Rossing K, et al. Dual blockade of the renin-angiotensin system versus maximal recommended dose of ACE inhibition in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2003, 63(5):1874-1880.
- [20] 杨婧, 王琛, 邵命海, 等. 肾衰 II 号方对 5/6 肾切除大鼠肾血流量和肾内氧耗影响及其作用机制 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2011, 12(7):578-581.
- [21] Deng A, Tang T, Singh P, et al. Regulation of oxygen utilization by angiotensin II in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(2):197-204.
- [22] Norman JT, Stidwill R, Singer M, et al. Angiotensin II blockade augments renal cortical microvascular pO₂ indicating a novel, potentially renoprotective action [J]. *Nephron Physiol*, 2003, 94(2):39-46.
- [23] Deng A, Tang T, Singh P, et al. Regulation of oxygen utilization by angiotensin II in chronic kidney disease [J]. *Kidney Int*, 2009, 75(2):197-204.
- [24] 李小飞, 余学清. 血管紧张素转换酶抑制剂和血管紧张素受体阻滞剂在治疗慢性肾脏疾病患者蛋白尿的临床疗效对照研究 [J]. *中国医药导报*, 2013, 9(35):69-70.

[收稿日期] 2014-03-18

· 快讯 ·

关于在科学研究中防控埃博拉病毒的建议

自今年 2 月以来,从几内亚开始的新一轮埃博拉疫情正呈加速蔓延之势,截至 9 月 7 日,几内亚、利比里亚、塞拉利昂等国共报告埃博拉出血热病例 4366 例,死亡 2218 人。8 月 8 日,WHO 正式宣布,西非埃博拉疫情是“国际关注的公共卫生突发紧急事件”,是近 40 年来这类疫情最复杂的一次暴发。

埃博拉病毒病(Ebola virus disease, EVD)是由埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)引起的一种急性出血性传染病。世界卫生组织已将 EBOV 列为对人类危害最严重的第 4 级病毒,按照中华人民共和国卫生部制定的《人间传染的病原微生物名录》中的要求,EBOV 危害程度属于一类,“动物感染实验”必须在动物生物安全四级实验室(ABSL-4)内进行,可在生物安全三级实验室(BSL-3)内进行“未经培养的感染材料的操作”,可在生物安全二级实验室(BSL-2)内进行“灭活材料的操作”。

埃博拉病毒的自然宿主虽尚未最后确定,但已有多方证据表明猴子及猩猩等野生非人灵长类动物以及其他动物有 EBOV 感染现象,其在自然界的循环方式尚不清楚。接触传播是本病最主要的传播途径。有动物实验表明,埃博拉病毒可通过气溶胶传播,虽未证实,也应予以警惕,做好防护。

鉴于上述情况,中国实验动物学会组织专家于 2014 年 9 月 12 日在北京举办了“埃博拉病毒与生物安全培训班”。同时特向涉及或可能涉及埃博拉病毒的相关实验动物的生产、使用单位,以及检验检疫部门提出以下建议:

一、各相关单位应组织人员充分学习埃博拉病毒相关知识,掌握病毒和疾病的性质、传播方式、防护措施等,并及时了解疫情现状和埃博拉病毒防控、检测手段的更新情况。

二、各单位实验动物管理部门应根据疫情发展和上级要求,制定适合本单位实际情况的防控办法,并进行重点宣传,同时加强管理,规范各类实验操作。

三、各教学、研究机构人员在埃博拉病毒疫情未得到有效控制前,应尽量减少与高风险感染动物的接触。

四、非人灵长类作为重要的实验动物,在进口检疫过程中,特别是对于从非洲进口的动物,须严格做好检疫排查工作,尤其要严防莱斯顿型埃博拉病毒疫情传入我国。建议应用最新检测手段,增加对埃博拉病毒的单项检验。

五、各正在使用非人灵长类实验动物进行科学研究的单位及生产企业,应根据疫情发展制定本单位的防控方案,采取必要措施防止埃博拉病毒在动物群体内引起疫情。如发现埃博拉出血热疑似病例应立即向有关机构报告。

中国实验动物学会