

• 实验研究 Experimental research •

前列地尔预防对比剂肾病的实验研究

吴 宽, 虞希祥, 林永胜, 游梦星

【摘要】 目的 观察注射用前列地尔干乳剂(优帝尔)对对比剂肾病(contrast-induced nephropathy, CIN)的预防作用。**方法** 选择日本大耳白兔 40 只,随机分成对照组和实验组,每组 20 只。对照组通过股动脉插管后经介入导管注射对比剂(优维显 370)3 g/kg,实验组术前 30 min 及术后 6 h、12 h 经耳缘静脉给予前列地尔 0.5 ug/kg,并注射对比剂(优维显 370)3 g/kg。分别在术前 30 min 及术后 24 h、48 h 查动物血清肌酐和尿素氮。术后 72 h 取动物右侧肾脏,进行病理学检查。**结果** 两组动物在注入对比剂 24 h 后血肌酐均有上升,差异有统计学意义($P < 0.05$);但实验组上升水平低于对照组,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。注射对比剂 24 h 后,对照组发生 CIN 6 只(30%),实验组 1 只(5%),组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。实验组光镜下病理形态学改变较对照组不明显,两组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 前列地尔干乳剂能降低注射对比剂后血肌酐的上升水平和 CIN 的发生率,具有保护肾脏的作用。

【关键词】 肾病; 对比剂; 动物实验

中图分类号:R 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2012)-11-0947-04

The protection of prostaglandin E1 against contrast-induced nephropathy: an experimental study
WU Kuan, YU Xi-xiang, LIN Yong-sheng, YOU Meng-xing. Department of Interventional Therapy, Rui'an Municipal People's Hospital, Rui'an City, Zhejiang Province 325200, China

Corresponding author: YU Xi-xiang, E-mail: yudsa@126.com

【Abstract】 Objective To investigate the effect of prostaglandin E1 (PGE1) on the prevention of contrast-induced nephropathy (CIN) in experimental rabbits. **Methods** A total of 40 Japanese rabbits were randomly and equally divided into study group and control group. After catheterization through femoral artery, contrast agent (3g/kg plus 10ml normal saline) was infused through catheter in the rabbits of the control group. For rabbits of the study group, intravenous administration of PGE1 (0.5 ug/kg plus 10 ml normal saline) via ear-margin veins was carried out each time at 30 minutes before operation and 6, 12 hours after operation, and contrast agent (3 g/kg) was also infused through catheter. The serum creatinine and urea nitrogen levels were determined at 30 minutes before operation and 24, 48 hours after operation. At 72 hours after the operation, the right kidneys of the animals were removed and sent for pathologic examination. The results were analyzed. **Results** At 24 hours after the injection of contrast agent, an obvious increase in serum creatinine was seen in the animals of the both groups, and the difference in serum creatinine was statistically significant when compared with that determined before the use of contrast agent ($P < 0.05$). The increase in serum creatinine of the study group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$). At 24 hours after the injection of contrast agent, CIN occurred in 6 rabbits of the control group (30%) and in one rabbit of the study group (5%), and significant difference in the occurrence of CIN existed between the two groups. Optical microscopic examination showed that pathologic changes in the rabbits of the study group were less obvious than those in the rabbits of the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** PGE1 can effectively suppress the increasing degree of serum creatinine after the injection of contrast agent, and reduce the occurrence of CIN, therefore, PGE1 has the protective effect for renal function.(J Intervent Radiol, 2012, 21: 947-950)

【Key words】 nephropathy; contrast agent; animal experiment

DOI:10.3969/j.issn.1008-794X.2012.11.013

作者单位: 325200 浙江省瑞安市人民医院介入科(吴 宽);
温州医学院附属第三医院介入科(虞希祥、林永胜、游梦星)

通信作者: 虞希祥 E-mail: yudsa@126.com

近年来,我国介入治疗得到了广泛的推广和迅速发展,因血管内介入治疗需要对比剂才能完成手

术, 而对比剂引发的对比剂肾病 (contrast-induced nephropathy, CIN) 在临床上并不少见, 因此需要采用一定的预防措施。经研究证明新一代的前列地尔制剂干乳剂 (优帝尔) 具有扩张肾血管, 增加肾血流量, 抑制血小板在肾脏内聚集, 保护细胞的作用^[1-2]。本研究针对前列地尔干乳剂是否能降低血管内介入手术后 CIN 的发生率进行初步研究。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

6 月龄日本大耳白兔 40 只, 体重 (2.7 ± 0.5) kg, 随机分成对照组和实验组, 每组 20 只。对照组通过股动脉插管后经介入导管注射对比剂, 实验组术前分次经耳缘静脉给予前列地尔干乳剂 (重庆药友制药有限公司) 以及对照组同样的方法注射对比剂。

1.2 实验方法

实验前动物禁食 12 h, 禁水 72 h。实验组术前 30 min 及术后 6 h、12 h 以 $0.5 \mu\text{g/kg}$ (加入 10 ml 生理盐水中) 经耳缘静脉给予前列地尔干乳剂, 而对照组同时给予 10 ml 生理盐水。用 10% 水合氯醛腹腔麻醉后去毛、消毒、铺巾、暴露股动脉后直视下采用 Seldinger 技术穿刺兔股动脉, 采用导管导丝联动技术, 将导管插至腹主动脉平第 12 胸椎水平后按照造影参数 (优维显 370 总量 3 g/kg, 速度 2 ml/s, 压力 150 psi) 注射对比剂。术前 72 h 和术后 24 h 测体重。术前 30 min 及术后 24 h、48 h 后分别经耳缘静脉抽血, 测定肾功能相关指标。术后 72 h 取出右侧肾脏进行病理检查。

1.3 观察指标

1.3.1 一般情况 观察两组动物精神状态、食欲、体重变化。

1.3.2 肾功能检测 术前 30 min 及术后 24 h、48 h 查血清肌酐和尿素氮。

1.3.3 肾脏病理学检查 所有肾脏标本均取肾上极, 样本制作成 $3 \mu\text{m}$ 石蜡切片后行 HE 染色, 在光镜下观察肾小球、肾小管的镜下病理改变。肾小球系膜细胞增生和中性粒细胞浸润, 肾小管上皮细胞空泡样变性, 蛋白管型形成按照以下标准进行分级: 无损伤 (- 或 0), 轻度 (+ 或 1, 相对孤立的病变), 中度 (++) 或 2, 病变面积 $< 25\%$, 重度 (+++) 或 3, 病变面积 $> 25\%$ 。

1.4 统计学方法

采用 SPSS16.0 统计学软件进行数据分析, 计量

资料用均数 \pm 标准差表示, 每组数据先进行方差齐性检验, 如方差齐则用 t 检验, 方差如不齐则用 t' 检验, 计数资料用 χ^2 检验, 等级资料用非参数秩和检验。P < 0.05 表示为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

术后第 2 天两组动物均出现精神差、不愿活动、食欲下降、拒水、嗜睡等现象。两组动物在手术前后体重均有下降。

2.2 肾功能指标

术前 30 min 及术后 24 h、48 h 的血清肌酐、尿素氮的检测结果显示见表 1。

表 1 实验动物肾功能指标的变化 ($\bar{x} \pm s$)

参数	对照组	实验组
肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)		
术前 30 min	60.10 ± 1.59	60.90 ± 1.69
术后 24 h	82.30 ± 3.51	67.80 ± 2.06
Cr 增加绝对值	22.10 ± 2.17	7.15 ± 1.05
术后 48 h	66.70 ± 1.94	61.50 ± 1.63
尿素氮 (mmol/L)		
术前 30 min	5.89 ± 1.37	5.99 ± 1.34
术后 24 h	6.01 ± 1.45	6.07 ± 1.43
术后 48 h	5.93 ± 1.49	5.97 ± 1.45

从表 1 可见, 术前 30 min 的血清肌酐和尿素氮数值两组间比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 24 h 两组血清肌酐均有上升, 但实验组明显低于对照组, 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。术后 24 h 的血清尿素氮两组未见明显变化, 与术前比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。术后 48 h 血清肌酐两组均有好转。对照组有 6 只发生 CIN (30%), B 组有 1 只发生 CIN (5%), 组间差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 肾脏组织病理学

从表 2 可见, 对照组动物肾组织发生肾小球系膜细胞增生和中性粒细胞浸润 (图 1), 肾小管及集合管上皮细胞空泡样变性、细胞脱落、菌团形成 (图 2), 蛋白管型形成 (图 3)。实验组肾组织仅见轻度肾小球系膜细胞增生和中性粒细胞浸润, 轻微肾小管上皮细胞变性, 肾小管管腔内较少见到典型的蛋白管型。两组间三项指标差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

介入治疗因创伤少和疗效显著等优点得到广泛应用和迅速发展, 而应用对比剂后发生的 CIN 是

表 2 实验动物肾脏病理学改变 (只)

组别	肾小球系膜细胞增生和白细胞浸润				肾小管及集合管上皮细胞空泡样变性、细胞脱落、菌团形成				蛋白管型形成			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
对照组	9	7	4	0	1	12	7	0	8	9	3	0
实验组	14	6	0	0	12	7	0	0	16	3	1	0

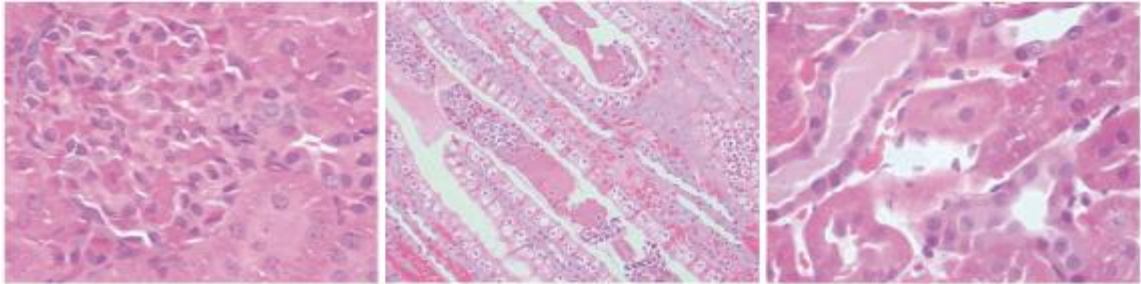


图 1 肾小球系膜细胞增生和中性粒细胞浸润(HE, × 400) 图 2 肾小管及集合管上皮细胞空泡样变性、细胞脱落、菌团形成(HE, × 400) 图 3 肾小管内蛋白管型形成(HE, × 400)

注。CIN 是指使用对比剂 24 ~ 72 h 后血清肌酐上
升值超过 44.2 μmol/L 或超过造影前基础水平的
25%。

CIN 的发病机制主要是肾血管收缩引起肾髓质
缺血缺氧,而对比剂对肾小管的毒性,以及氧自由
基损伤和肾小管堵塞也起了一定的作用^[8]。目前公
认能预防 CIN 的措施是水化疗法^[9],它具有降低对
比剂粘滞性,对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统的
作用而降低肾血管收缩,以及增加尿量,在一定程
度上预防肾小管堵塞和减少体内缩血管物质的产
生,减轻肾组织的缺血缺氧。其他措施如应用 N-乙
酰半胱氨酸、碳酸氢钠、他汀类药物等^[4,10-12],但尚缺
乏公认的预防性药物措施。我们的研究之所以选择
前列地尔干乳剂这一药物,是有学者报道前列地尔
能有效预防 CIN 的发生^[13],而前列地尔干乳剂是新
一代的前列地尔制剂,也是国内唯一的注射用干乳
剂,与一般前列地尔注射液(凯时)相比较有明显不
同:① 一般前列地尔注射液的主要杂质(PGA1)相
当高,其他杂质也未进行控制,而前列地尔干乳剂
通过无菌过滤和低温冷冻干燥技术,其 PGA1 严格
控制在 10%以内,其他杂质控制在 1%以内,因此两
者有着不同的质量标准要求。② 前列地尔干乳剂可
以储存在常见的阴凉条件下,而一般前列地尔注射
液的储存条件要求相当苛刻,因此前列地尔干乳剂
既保留了脂微球的物理性质,又显著提升了脂微球
的化学稳定性。将前列地尔干乳剂应用于 CIN 预防
主要基于以下作用:① 直接舒张血管平滑肌和抑制
神经末梢释放去甲肾上腺素作用,因此有明显扩张

其常见的并发症。国外报道 CIN 在高危人群(慢性
肾病、糖尿病、高血压、高龄等)中的发生率明显增
加(90%)^[2-3],是医源性急性肾衰竭的第三大原因^[4],
其发病率为 1% ~ 6%^[5]。严重的 CIN 发生后需处
理,延长了住院治疗时间^[6-7],这意味着 CIN 将成为
今后重要的健康问题,应该引起介入医生的高度关

肾血管,增加肾血流量,通过抑制血小板释放血栓
素,保护细胞作用^[1,14]。② 增加肾小球滤过率,减低
肾小球的内压力,降低血高凝状态,改善红细胞变
形能力,从而改善血液流变学,降低尿液中蛋白质
含量,从而改善肾功能^[1,15]。③ 稳定溶酶体膜,抑制
炎症反应,调节水钠平衡,产生利尿作用^[1]。其次
前列地尔干乳剂具有更好的物理特性,以磷脂双分
子层作为载体,增加了药物的脂溶性,减少了对血
管壁的刺激和延长了药效持续时间,由于是用纳米
乳剂而使前列腺素更多地聚集于肾组织中,具有明
显的靶向性。以上作用和 CIN 的发病机制基本相
符。随着社会老龄化时代的到来,很多符合介入治
疗的患者大多数伴有脑血管病、冠心病、糖尿病等
慢性疾病,前列地尔干乳剂对这类疾病本身有临床
价值。

根据前列地尔干乳剂的药品说明书,注射本品
5 min 后组织内前列地尔含量最高,以后缓慢下降
至消失,主要分布在肾、肝、肺中,给药后 24 h 内
90%从尿中排泄,因此,我们的实验也参照说明书的
给药剂量(0.5 μg/kg)和时间。肾小球系膜细胞增生
和中性粒细胞浸润、肾小管上皮细胞变性、蛋白管
型形成也是 CIN 的特征,在我们的实验中有 7 只发
生 CIN,均发现轻、中度的肾小球系膜细胞增生和
中性粒细胞浸润和肾小管上皮细胞空泡样变性、细胞
脱落,实验组见到蛋白管型 4 只,而对照组则有 12
只,可见前列地尔干乳剂能降低蛋白管型的形成。
在所有实验动物中均未见到重度肾小球上皮细胞
增生、肾小管上皮细胞变性和蛋白管型形成,可能

与我们使用低渗非离子型对比剂和对比剂剂量低有关。

在本实验中,实验兔在手术前 30 min 及术后 6 h、12 h 经耳缘静脉注前列地尔干乳剂,剂量为 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$,我们没有检测尿蛋白,也未检测实验动物的血压和心率,目前在国内外文献中尚少见有关前列地尔干乳剂可以预防 CIN 的基础和临床研究,因此,应用前列地尔干乳剂后对相关因素的影响以及该制剂应用的剂量和时机尚需进一步研究。本实验结果显示,前列地尔干乳剂能降低对比剂应用后血清肌酐上升值和 CIN 的发生率,能减少肾小球系膜细胞增生和中性粒细胞浸润,以及肾小管和集合管上皮细胞空泡样变性、细胞脱落、菌团形成,减少肾小管管腔内蛋白管型的形成,可能是预防血管介入治疗后 CIN 发生的有效药物,有必要进行进一步的实验动物和临床研究。

[参考文献]

- [1] 李 勇,唐 捷. 前列地尔的药理研究进展 [J]. 西南军医, 2006, 8: 79 - 81.
- [2] Toprak O, Cirit M. Risk factors for contrast-induced nephropathy [J]. Kidney Blood Press Res, 2006, 29: 84 - 93.
- [3] Toprak O, Cirit M, Yesil M, et al. Impact of diabetic and pre-diabetic state on development of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease [J]. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22: 819 - 826.
- [4] Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, et al. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy[J]. JAMA, 2006; 2765 - 2779.
- [5] Parfrey P. The clinical epidemiology of contrast - induced nephropathy [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2005, 28: S3 - S11.
- [6] Tepel M, Aspelin P, Lameire N. Contrast-induced nephropathy: a clinical and evidence-based approach [J]. Circulation, 2006, 113: 1799 - 1806.
- [7] Mccullough PA, Stacul F, Becker CR, et al. Contrast-Induced nephropathy (CIN) consensus working panel: executive summary[J]. Rev Cardiovasc Med, 2006, 7: 177 - 197.
- [8] Detrenis S, Meschi M, Musini S, et al. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast - induced nephropathy: state of the art[J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20: 1542 - 1550.
- [9] Thomsen HS. How to avoid CIN: guidelines from the European Society of Urogenital Radiology [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20 Suppl 1: i18 - i22.
- [10] Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty[J]. N Engl J Med, 2006, 354: 2773 - 2782.
- [11] Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N - acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography[J]. Kidney Int, 2003, 64: 2182 - 2187.
- [12] Solomon R, Deray G, Consensus Panel for CIN. How to prevent contrast - induced nephropathy and manage risk patients: practical recommendations[J]. Kidney Int Suppl, 2006; S51 - S53.
- [13] 李文华, 韩 飞, 李东野, 等. 前列地尔脂微球载体制剂对急性冠状动脉综合症患者介入治疗术后造影剂肾病的预防作用 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5: 4228 - 4230.
- [14] Wu CC, Wu CI, Wang WY, et al. Low concentrations of resveratrol potentiate the antiplatelet effect of prostaglandins[J]. Planta Med, 2007, 73: 439 - 443.
- [15] Dolegowska B, Pikuła E, Safranow K, et al. Metabolism of eicosanoids and their action on renal function during ischaemia and reperfusion: the effect of alprostadil [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2006, 75: 403 - 411.

(收稿日期:2012-06-05)

(本文编辑:侯虹鲁)