不同腹膜透析模式对尿毒症大鼠残余肾功能的影响*

福州市第一医院 杨枫* 钟晓容 林贞明 柳林芬,福州 350009

摘要 目的:探讨不同腹膜透析模式对尿毒症大鼠残余肾功能的影响。方法:将 40 只 SD 大鼠随机分为 4 组:正常对照组、尿毒症组、尿毒症持续非卧床腹膜透析(CAPD)模型组、尿毒症自动腹膜透析(APD)模型组,每组 10 只。采用 5/6 肾脏切除法制作尿毒症大鼠模型,造模成功后再行腹透插管制作尿毒症大鼠腹膜透析模型,观察并记录各组大鼠一般情况,检测血 BUN、Cr、ALB 等水平,于第 10 周处死大鼠,腹膜功能检查,并取大鼠肾脏组织 HE 染色行病理评分。结果:与正常对照组相比,3 个模型组大鼠体质量均增长缓慢($P<0.05$),其中尿毒症组慢于 CAPD、APD 组;3 组大鼠 BUN、Cr 水平随时间延长而持续上升,ALB 水平下降,以尿毒症组最为显著[(17.89±1.74)mmol/L、(192.71±12.41)μmol/L、(31.13±2.50)g/L]。APD 组大鼠体质量、残肾质量、ALB 水平均高于 CAPD 组,BUN、Cr 水平略低于 CAPD 组,但 2 组间差异无统计学意义。CAPD 及 APD 组随着透析时间的延长,腹透超滤量逐渐减少,第 28 天超滤量明显少于初始腹透($P<0.05$),但 2 组腹透超滤量减少无统计学差异。与正常对照组比较,3 组大鼠肾小球有不同程度硬化,肾小管肾间质萎缩纤维化,肾小球和肾小管间质病理积分均显著升高($P<0.05$),其中尿毒症组升高最明显[(6.92±1.29)分、(6.63±2.37)分],其次为 CAPD 组[(5.30±1.18)分、(5.49±1.68)分]。结论:残余肾功能是腹膜清除效能不能弥补的,必须重视和保护腹膜透析患者的残余肾功能,APD 对残余肾功能可起到保护作用。

关键词 残余肾功能; 尿毒症; 持续非卧床腹膜透析; 自动腹膜透析

中图分类号 R692 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20180419

Effect of different peritoneal dialysis modes on residual renal function in uremic rats *YANG Feng**, *ZHONG Xiao-rong*, *LIN Zhen-ming*, *LIU Lin-fen*. *Fuzhou First Hospital*, *Fuzhou 350009*, *China*

Abstract Objective: To investigate the effect of different peritoneal dialysis modalities on residual renal function in uremic rats. Methods: Forty SD rats were randomly allocated to four groups: normal control group, uremia group, uremia group treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), uremia group treated with automatic peritoneal dialysis (APD), 10 for each group. Ureaplasma model was established by 5/6 nephrectomy. Peritoneal catheterization was used to make peritoneal dialysis model in uremic rats after successful modeling. The general situation of rats in each group was observed and recorded. The rats were sacrificed on the 10th week, the peritoneal function was examined, and the pathological score of rat kidney tissue was determined by HE staining. Results: As compared with normal control group, the body weight of three model groups increased slowly ($P<0.05$), of which the increase of body weight in uremia group was slower than in CAPD group and APD group. The levels of BUN and Cr in three model groups increased gradually, and the level of Alb decreased, most significantly in uremia group [(17.89±1.74)mmol/L, (192.71±12.41)μmol/L and (31.13±2.50)g/L]. The body weight, residual kidney mass and albumin in APD group were higher than those in CAPD group, while the levels of BUN and Cr were slightly lower than in CAPD group, but there was no significant difference between the APD and CAPD groups. With the extension of dialysis time in CAPD and APD groups, peritoneal ultrafiltration decreased gradually, and the amount of ultrafiltration on the 28th day was significantly less than that on the initial peritoneal dialysis ($P<0.05$), but there was no significant difference in the reduction of ultrafiltration between CAPD and APD groups. As compared with the normal control group, the glomeruli in the three model groups had different degrees of sclerosis, and renal tubular-renal interstitial fibrosis. The pathological scores of glomeruli and tubulointerstitium in the three model groups were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$), most significant in uremia group (6.92±1.29, 6.63±2.37), followed by CAPD group (5.30±1.18, 5.49±1.68) ($P<0.05$). Conclusion: Residual renal function is unable to make up for the peritoneal clearance. We must pay attention to protect the residual renal function in patients with peritoneal dialysis. APD may play a protective role in residual renal function.

Key words Residual renal function; Uremia; Continuous ambulatory peritoneal dialysis; Automatic peritoneal dialysis

腹膜透析是终末期肾病替代治疗的有效方法之一。近年来,越来越重视腹膜透析患者的残余肾功能,残余肾功能与腹膜透析患者的生存质量、心血管事件和死亡率密切相关[1,2]。为此,我们通过建立尿毒症大鼠模型,模拟不同的腹膜透析模式,探讨不

* 基金项目:福建省自然科学基金(No:2015J0105)

* 通信作者:杨枫,E-mail:yf5067505@163.com

同腹膜透析模式对尿毒症模型残余肾功能的影响。

材料与方法

动物与分组 健康雄性 SD 大鼠 40 只，体质量 250～300 g，SPF 级，由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供。饲养室温保持在(20±3)℃。实验前适应性喂养 1 周，随机分为 4 组：正常对照组(不予任何处置，同期喂养)，尿毒症组(不插管也不进行透析)，尿毒症持续非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis，CAPD)模式组(CAPD 组)，尿毒症自动腹膜透析(automatic peritoneal dialysis，APD)模式组(APD 组)，每组 10 只。

动物模型的制备 本实验尿毒症大鼠模型采用 5/6 肾脏切除法制作[3]。大鼠造模 4 周后取尾动脉血测肌酐值或尿素氮值，升高达到正常值(造模前取血)的 2～3 倍者即为尿毒症大鼠模型。造模成功后再行腹透插管制作尿毒症大鼠腹膜透析模型[3]。插管成功 1 周后开始透析，CAPD 组：每日清醒时透析循环 2 次，2.5% 腹透液 10 mL/100g 留腹 2 h，后麻醉 4 h(透析液留腹)，引流出透析液即可。APD 组：每日麻醉时透析循环 2 次，2.5% 腹透液 10 mL/100g留腹 2 h 后，小鼠清醒时腹透液留腹 4 h 后，引流出透析液。2 组治疗均持续 28 d。

腹膜功能检查[4] CAPD 组、APD 组大鼠停止透析24 h后行腹膜功能测定。每只大鼠麻醉后，2.5% 腹透液 20 mL 注入腹腔，90 min 后处死大鼠并留取血液标本，同时剪开腹壁，准确量取腹腔超滤量。

观察指标及操作方法 观察并记录各组大鼠一般情况(体重、进食、尿量)，分别于第 5 周、10 周检测血 BUN、Cr、白蛋白(ALB)等水平，并在透析开始及透析第 14、28 天计算透析超滤量。于第 10 周清洁处死大鼠，取大鼠肾脏组织行 HE 染色，并在光镜下对肾脏组织进行半定量积分。根据吴小川等[5]所制定的小儿紫癜性肾炎病理定量分析方法对肾小球、肾小管间质病理改变进行半定量评分。

统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件，计量资料均采用($\bar{x}\pm s$)表示，多组间资料比较，方差齐者，采用 One-Way ANOVA 分析，方差不齐者，采用 Kruskal-Wallis 分析，以 $\alpha=0.05$ 作为检验水准，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

尿毒症大鼠模型 在左肾 2/3 切除术后无大鼠死亡，而右肾切除术后 1 周内尿毒症组死亡 2 只，APD 组死亡 1 只，其余存活的大鼠均愈合良好。术后第 5 周，大鼠手术切口均已愈合。尿毒症大鼠腹膜透析模型：CAPD 及 APD 组腹透插管成功后切口均愈合良好，CAPD 组 1 只大鼠因腹膜炎死亡，1 只大鼠腹透导管被大网膜部分包裹但导管引流通畅，未出现堵管情况；APD 组 2 只大鼠导管被大网膜全部包裹出现引流不畅甚至堵管，经再次腹透置管术后，腹透管引流通畅。

大鼠的一般情况 各组大鼠体质量随时间的延长而增加，与正常对照组大鼠体质量相比，第 5、10 周 3 个模型组大鼠体质量均增长缓慢($P<0.05$)，而第 10 周尿毒症组体质量较 CAPD、APD 组增长缓慢，差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。尿毒症组与 CAPD 组及 APD 组残肾质量比较，差异有统计学意义($P<0.05$)。与正常对照组相比，3 个模型组大鼠 BUN、Cr 水平随时间延长而持续上升，以尿毒症组最为显著，第 10 周尿毒症组 BUN、Cr 水平较 CAPD 及 APD 组明显升高，差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。3 个模型组大鼠 ALB 水平较对照组明显下降，但第 10 周 CAPD、APD 组 ALB 水平与尿毒症组相比却明显提高，差异有统计学意义($P<0.05$)。APD 组大鼠体质量、残肾质量、ALB 均高于 CAPD 组，BUN、Cr 水平略低于 CAPD 组，但 2 组间差异无统计学意义，见表 1。

表 1 4 组大鼠不同时间检验指标的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	只	体质量(g)	残肾质量(g)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	ALB(g/L)
正常对照组	10					
透析前		273.40±6.20	-	6.99±0.97	60.19±11.73	41.83±2.40
第 5 周		309.50±31.80	-	7.23±0.68	63.37±17.56	43.28±1.90
第 10 周		332.20±37.50	-	7.19±1.21	67.81±13.73	44.56±2.10
尿毒症组	8					
透析前		269.20±8.60	-	7.03±0.84	62.74±16.66	40.69±1.70
第 5 周		276.50±25.90*	-	13.29±1.23*	155.49±15.80*	32.87±1.50*
第 10 周		299.10±27.60*	1.23±0.16	17.89±1.74*	192.71±12.41*	31.13±2.50*

续表

组别	只	体质量(g)	残肾质量(g)	BUN(mmol/L)	Cr(μmol/L)	ALB(g/L)
CAPD 组	9					
透析前		271.90 ± 7.30	-	6.93 ± 0.73	60.56 ± 12.33	41.47 ± 1.80
第 5 周		273.90 ± 33.10 *	-	13.42 ± 0.95 *	154.03 ± 18.47 *	32.55 ± 1.60 *
第 10 周		310.80 ± 36.50 *△	1.30 ± 0.23 △	15.77 ± 1.25 *△	171.90 ± 14.52 *△	34.53 ± 2.20 *△
APD 组	9					
透析前		273.20 ± 9.60	-	7.11 ± 0.54	61.81 ± 10.95	40.38 ± 1.90
第 5 周		277.80 ± 25.20 *	-	13.28 ± 1.08 *	152.49 ± 11.23 *	32.33 ± 1.70 *
第 10 周		313.40 ± 36.70 *△	1.31 ± 0.18 △	15.65 ± 0.93 *△	167.15 ± 17.17 *△	34.75 ± 1.60 *△

注:与正常对照组同时间比较,* $P<0.05$;与尿毒症组同时间比较,△ $P<0.05$

大鼠不同时间腹透超滤量的变化　随着透析时间的延长,2 组大鼠腹膜透析腹透超滤量逐渐减少,第 28 天超滤量明显少于初始腹透($P<0.05$),APD 组腹透超滤量较 CAPD 组略减少,但差异无统计学意义,见表 2。

表 2　2 组大鼠不同时间腹透超滤量的变化 (mL,$\bar{x}\pm s$)

组别	只	第 1 天	第 14 天	第 28 天
CAPD 组	9	76.13 ± 11.25	72.92 ± 13.84	64.49 ± 19.68 *
APD 组	9	73.68 ± 13.31	69.27 ± 21.28	61.32 ± 16.37 *

注:与第 1 天比较,* $P<0.05$

组织学检查　光镜下肾脏 HE 染色显示:对照组未见明显病理改变,肾小球、肾小管及肾间质均未见明显异常。尿毒症模型组大鼠肾组织中,肾小球有不同程度的局灶节段性硬化,部分球囊粘连,肾小管萎缩,肾间质纤维化,并有多炎性细胞浸润。尿毒症腹膜透析模型组大鼠肾组织也可见肾小球硬化,肾小管萎缩,肾间质纤维化及炎性细胞浸润等病理改变,但较尿毒症组明显减轻,见图 1。

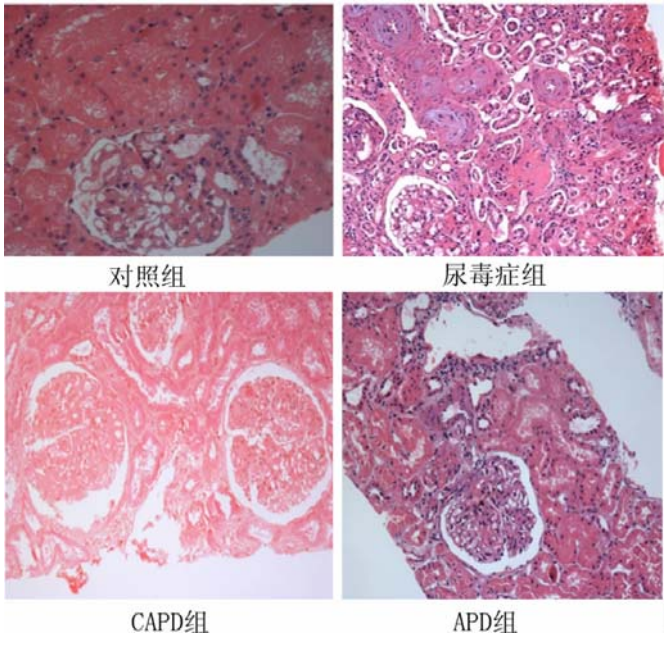


图 1　肾小球、肾小管及肾间质病理变化(×200)

肾脏病理积分变化　与正常对照组比较,尿毒症组无论是否腹膜透析,其肾小球和肾小管间质病理积分均显著升高($P<0.05$)。与尿毒症组相比,CAPD 组和 APD 组肾小球和肾小管间质病理积分指数均明显降低($P<0.05$)。而 APD 组亦低于 CAPD 组($P<0.05$),见表 3。

表 3　4 组大鼠第 10 周肾脏病理积分　(分,$\bar{x}\pm s$)

组别	只	肾小球病变积分	肾小管病变积分
正常组	10	0.00 ± 0.00	0.00 ± 0.00
尿毒症组	8	6.92 ± 1.29 △	6.63 ± 2.37 △
CAPD 组	9	5.30 ± 1.18 △*	5.49 ± 1.68 △*
APD 组	9	4.33 ± 1.31 △*#	4.32 ± 1.75 △*#

注:与正常对照组比较,△ $P<0.05$;与尿毒症组比较,* $P<0.05$;与 CAPD 组比较,# $P<0.05$

讨　论

5/6 肾切除尿毒症大鼠模型是通过手术切除大部分肾组织,使残余肾组织代偿性肥大,出现肾小球高灌注、高滤过、高压力,导致肾小球硬化、小管间质萎缩纤维化等病变。本实验通过 5/6 肾切除法造模 4 周后,肾切除大鼠体重明显下降,且 BUN、Cr 水平明显升高,肾小球滤过率下降,肾功能受损,造模成功。随后进行腹透导管植入,建立腹膜透析模型,其中 APD 组麻醉平卧下连续腹透以模拟夜间行自动腹膜透析。2 组腹透大鼠随着透析时间的延长,腹透超滤量逐渐减少,第 28 天超滤量明显少于初始腹透,原因可能与大鼠腹膜表面积明显大于其体形有关。APD 组腹透超滤量较 CAPD 组略减少,原因可能与使用麻醉药物影响淋巴回流有关[6],导致引流量减少。

残余肾功能指肾组织受损后健存肾组织的滤过重吸收和内分泌功能,随着残余肾功能的下降,必然出现一系列的代谢紊乱、电解质酸碱失衡和内分泌失调等问题。近年来,在透析患者中残余肾功能的

重要性已受到越来越广泛的重视[7]，残余肾功能是透析治疗无法完全替代的，尤其在腹膜透析患者中有着极其重要意义。已有研究显示残余肾功能有利于腹透患者的长期生存[8]，残余肾功能存在明显降低腹透患者的病死率和心血管事件的发生，并影响其生存质量，而残余肾功能的丢失则是影响腹透患者全因死亡率的危险因素，也是引起腹透患者心血管事件死亡的主要原因[9]。

影响腹透患者残余肾功能的因素有[10]：基础疾病的进展、透析液生物相容性、大剂量的透析液、反复的感染、肾毒性药物的使用、炎症介质[11]的持续作用等。俞雨生等[12]分析发现残余肾功能迅速下降或丢失多为血管炎和糖尿病肾病类疾病，分别占此类疾病的 66.7% 及 25.9%，说明原发病持续性进展是导致残余肾功能迅速下降的重要因素之一。研究证实超滤量过大，腹透患者很快发生终点事件，而超滤量维持在 -200 ~ 200 之间的患者，1 年后尿量无明显改变，超滤量过大可致机体有效血容量减少，进一步加重肾脏缺血，使尿量迅速减少，肌酐清除量显著降低[10]。

大多数学者认为腹膜透析能更好地保护残余肾功能，原因如下：腹膜透析利用患者自身腹膜作为半透膜，生物相容性好，另外腹膜透析心血管稳定性好，避免了循环血容量快速变化而造成的肾组织缺血。已行腹膜透析大鼠肾组织中的肾小球硬化，肾小管萎缩，肾间质纤维化及炎性细胞浸润等病理改变均轻于未行腹膜透析大鼠，肾小球和肾小管间质病理积分指数明显低于未行腹膜透析大鼠，差异有统计学意义。腹膜透析有效保护 5/6 肾切除大鼠残余肾功能，显著降低尿毒症模型大鼠血清 Scr、BUN 水平，并提高残肾组织滤过功能，保护肾功能、延缓慢性肾小球硬化。

关于腹膜透析模式对残余肾功能的影响仍存在争议。研究表明 APD 可使患者残余肾功能迅速下降，推测可能和 APD 血液动力学相对不稳定，及治疗使用较多高渗透析液有关[13,14]。另有研究表明 APD 和 CAPD 影响残余肾功能下降并没有不同[15]，透析方式不是影响腹膜透析患者长期生存的独立影响因素[16]。我们实验麻醉状态模拟夜间平卧行 APD，降低腹压，未见腹膜炎的发生。APD 组大鼠体质量、残肾质量、ALB 均高于 CAPD 组大鼠，肾小球和肾小管间质病理积分指数明显低于CAPD组，APD 起到了很好地保护残余肾功能的作用。

参 考 文 献

1 Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, et al. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study[J]. Am Soc Nephrol, 2001, 12(10): 2158-2162.

2 Munguía-Miranda C, Ventura-García Mde J, Ávila-Díaz M, et al. Factors related to residual renal function loss in patients in peritoneal dialysis[J]. Rev Med Inst Mex Seguro Soc, 2015, 10 (5): 578-583.

3 聂振禹，陈争跃，包蓓艳. 一种改良的尿毒症腹膜透析大鼠模型[J]. 中国病理生理杂志，2013，29(11)：2109-2112.

4 Song SH, Kwak IS, Yang BY, et al. Role of rosiglitazone in lipopolysaccharide-induced peritonitis: a rat peritoneal dialysis model[J]. Nephrology, 2009, 14(2): 155-163.

5 吴小川，易著文，何小解，等. 小儿紫癜性肾炎肾脏病理定量分析[J]. 湖南医科大学学报，2000，25(4)：403-405.

6 张晓东，钱家麒. 腹膜透析动物模型研究进展[J]. 国外医学泌尿系统分册，2005，3(25)：353-355.

7 Sikorska D, Pawlaczyk K, Olewicz-Gawlik A, et al. The importance of residual renal function in peritoneal dialysis[J]. Int Urol Nephrol, 2016, 48(12): 2101-2108.

8 Cho Y, Johnson DW, Vesey DA, et al. Utility of urinary biomarkers in predicting loss of residual renal function: the BALANZ trial[J]. Petit Dial Int, 2015, 35(2): 159-171.

9 Wang AY, Wang M, Woo J, et al. Inflammation, residual kidney function and cardiachypertrophy are interrelated and combine adversely to enhance mortality and cardiovascular death risk of petitoneal dialysis patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(8): 2186-2194.

10 邵丹妮，熊飞，陈文莉. 新发腹膜透析患者残余肾功能下降的影响因素分析[J]. 中华肾脏病杂志，2015，4(31)：246-250.

11 路静芬，王晓慧，姚颖，等. 高通量血液透析联合左卡尼汀治疗对维持性血液透析患者营养状况和生存质量的影响[J]. 内科急危重症杂志，2016，22(4)：262-266.

12 俞雨生，张炯，袁增慧，等. 腹膜透析患者残余肾功能下降速率及影响因素[J]. 肾脏病与透析移植杂志，2006，4(15)：340-344.

13 Hufnagel G, Michel C, QueffeulouG, et Al. The influence of automated peritoneal dialysis on the decrease in residual renal function[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(5): 1224-1228.

14 Rodriguez-Carmona A, Perez-Fontan M, Garca-Naveiro R, et al. Compared time profiles of ultrafiltration, sodium removal, and renal fonction in incident CAPD and automated peritoneal dialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(1): 132-145.

15 Holley JL, Aslam N, Bernardini J, et al. The influence of demographic factors and modality on loss of residual renal function in incident peritoneal dialysis patients[J]. Perit Dial Int, 2001, 21(3): 302-305.

16 彭晓艳，王海云，李阳，等. 自动化腹膜透析治疗终末期肾病患者长期生存分析[J]. 中华肾脏病杂志，2017，33(10)：738-744.

（2018-01-03 收稿 2018-05-07 修回）