

高渗和低渗造影剂对鼠的肾毒性及福辛普利或替米沙坦的保护作用

段绍斌¹, 邹琴², 李英娟¹, 彭佑铭¹, 刘伏友¹,
王予慧¹, 许向青¹, 姜文玲¹, 刘映红¹, 李军¹

(1. 中南大学湘雅二医院肾内科, 长沙 410011; 2. 湖南郴州市第一人民医院肾内科, 郴州 423000)

[摘要] 目的: 比较高渗造影剂和低渗造影剂的肾毒性, 探讨福辛普利或替米沙坦对造影剂肾毒性是否有保护作用及其可能的作用机制。方法: 健康纯系 SD 大鼠 48 只, 雌雄各半, 随机分为正常对照组、甘油对照组、高渗造影剂组 (HOCM)、低渗造影剂组 (LOCM)、福辛普利预防组及替米沙坦预防组。除正常对照组外, 其余组以 25% 高渗甘油盐水 10 mL/kg 后腿肌肉注射, 诱导甘油肾损害模型。福辛普利或替米沙坦预防组在注射造影剂前 1 h 分别予以福辛普利 10 mg/kg 或替米沙坦 5 mg/kg 灌胃。注射造影剂后 48 h 处死大鼠, 采用自动生化分析仪检测血清肌酐 (SCr) 水平, 采用放射免疫法测定血浆血管紧张素 II (Ang II) 水平。取左肾下极肾脏组织匀浆, 采用比色法测肾组织中 caspase-3 活性; 另取右肾下极肾组织, 采用 HE 染色观察肾组织病理损害; 采用免疫组织化学法检测肾组织 claudin-1 蛋白的表达; 采用 TUNEL 染色检测肾小管上皮细胞凋亡。结果: 注射造影剂后 48 h, 高渗和低渗造影剂均可引起肾小管上皮细胞凋亡, HOCM 组凋亡率明显高于 LOCM; 与对照组和 LOCM 组比较, HOCM 组血清 SCr 和血浆 Ang II 水平明显增高, 肾组织 claudin-1 蛋白的表达和 caspase-3 酶活性上调; 福辛普利或替米沙坦预防组 SCr 和 Ang II 水平明显降低, 肾组织 claudin-1 蛋白的表达和 caspase-3 酶的活性明显下调, 肾组织损害减轻, 肾小管上皮细胞凋亡率明显降低。结论: HOCM 及 LOCM 均可诱导肾小管上皮细胞凋亡, 且 HOCM 的作用更强。其机制可能与高渗造影剂上调 caspase-3 活性和 claudin-1 蛋白表达及 Ang II 水平增高有关; 福辛普利或替米沙坦对造影剂肾毒性有一定保护作用。

[关键词] 造影剂; 肾毒性; 福辛普利; 替米沙坦; claudin-1; caspase-3

[中图分类号] R692.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-7347(2007)05-0812-07

Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media : Protective role of forsinopril or telmisartan in a rat model

DUAN Shao-bin¹, ZOU Qin², LI Ying-juan¹, PENG You-ming¹, LIU Fu-you¹,
WANG Yu-hui¹, XU Xiang-qing¹, JIANG Wen-ling¹, LIU Ying-hong¹, LI Jun¹

(1. Department of Nephrology, Second Xiangya Hospital of Central South University, Changsha 410011;

2. Department of Nephrology, First Hospital of Chenzhou, Hunan Chenzhou 423000, China)

Abstract: **Objective** To compare the nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media (HOCM and LOCM), and to determine the protective role of forsinopril or telmisartan and its possi-

①收稿日期 (Date of reception) 2006-09-10

作者简介 (Biography) 段绍斌 (1966-), 男, 湖南新化人, 博士, 副教授, 主要从事急性肾损伤和慢性肾脏病的发病机制及防治方面的研究。

通讯作者 (Corresponding author) 邹琴, E-mail: zouqin7953@yahoo.com.cn

基金项目 (Foundation item) 湖南省科技厅社会发展科研项目 (1013-98) This work was supported by Department of Science and Technology of Hunan province of P. R. China (1013-98)

ble mechanism. **Methods** Forty eight healthy SD rats were randomly divided into 6 groups: a normal control group, a glycerol control group, a low-osmolar contrast media (LOCM) group, a high-osmolar contrast media (HOCM) group, a forsinopril group, and a telmisartan group. Glycerine for inducing kidney damage was given to all rats except the normal control group. Twenty-four hours after the injection of glycerine, the mixed forsinopril suspension (10 mg/kg) or telmisartan (5 mg/kg) was poured into the stomach in the preventive group. Serum creatinine (SCr) and plasm angiotensin II (Ang II) levels were detected by an automatic biochemical analyzer and radioimmunoassay; caspase-3 activity and claudin-1 expression of the renal tissue were detected by fluorometric method and immunohistochemical method. The renal injury was assessed by hematoxylin and eosin (HE) staining and terminal deoxynucleotide mediated nick and labeling (TUNEL) staining, respectively.

Results In diatrizoate-injected rats, SCr and Ang II levels were increased ($P < 0.05$). Expression of claudin-1 protein and caspase-3 activity in the renal tissue was upregulated. The histologic changes and percentage of apoptotic cells were milder in the LOCM rats than those in the HOCM rats. In the group pretreated with forsinopril or telmisartan, no increase in the levels of SCr and Ang II was discovered. The expression of claudin-1 protein and caspase-3 activity was significantly lower than that in the HOCM group. The renal injuries induced by diatrizoate were alleviated. **Conclusion** Both HOCM and LOCM could cause cellular apoptosis in the kidney. LOCM was less toxic to rat kidney than HOCM. Nephrotoxicity induced by HOCM might be related to caspase-3, claudin-1 and Ang II. Forsinopril or telmisartan may protect the renal tissue from nephrotoxicity induced by diatrizoate.

Key words: contrast media; nephrotoxicity; forsinopril; telmisartan; claudin-1; caspase-3

[*J Cent South Univ (Med Sci)*, 2007, 32(5):0812-07]

临床上约 10% 的急性肾衰竭由造影剂所致, 占住院病人发生急性肾衰竭的第 3 位。造影剂肾毒性的发病机制主要与肾缺血、直接肾小管毒性和局部氧化物增加致肾损伤有关^[1]。研究表明, 肾素血管紧张素系统、一氧化氮、内皮素、前列腺素、血栓素等内源性血管活性物质在介导造影剂肾毒性中起重要作用^[2-6]。Claudin-1 是一种跨膜蛋白, 位于紧密连接处, 在肾脏主要分布于肾小管和 Bowman's capsule, 实验肾缺血模型肾组织 claudin-1 表达上调^[7]。

细胞凋亡 (apoptosis) 又称程序性细胞死亡 (programmed cell death, PCD), 凋亡是在基因调控下的一种细胞自主性死亡现象, 它对机体有重要的生理和病理意义; 其中 caspase-3 活化被认为是凋亡发生的分子标志^[8-9]。笔者以前的体外实验表明, 高渗造影剂上调凋亡相关基因 bax 蛋白表达和 caspase-3 酶活性^[10]。

血管收缩是注射造影剂所致的重要病理生理改变, 已有研究显示巯甲丙脯酸可减轻高渗造影剂导致的血管收缩, 抑制血管紧张素 II (Ang II) 的增高^[6]。临床实验观察到培哚普利对造影剂肾毒性有一定保护作用, 但其机制未明^[11]。替米沙坦是特异性 Ang II 拮抗剂, 而且 Ang II 在组织对损伤的反应中发挥的重要作用均可通过使用 AT1 受体拮抗剂而得到减轻或阻断。本研究从凋亡水平比较高渗和低渗造影剂对鼠的肾毒性; 研究 caspase-3, Ang II 及 claudin-1 在造影剂肾毒性中的作用; 探讨福辛普利或替米沙坦对造影剂肾毒性的保护作用及其可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料 健康 SD 大鼠购自中南大学湘雅二医院试验动物中心, 高渗造影剂泛影葡胺购自上

海旭东海普药业有限公司,低渗造影剂欧乃派克购自上海安盛药品有限公司,福辛普利(蒙诺)购自中美上海施贵宝制药有限公司,替米沙坦(美卡素)购自德国勃林格殷格翰公司,原位细胞凋亡检测试剂盒为武汉博士德生物工程技术有限公司产品,兔抗鼠 claudin-1 多克隆抗体为美国 Invitrogen 公司产品, caspase-3 检测试剂盒为美国 Promega 公司产品, Ang II 放射免疫分析试剂盒购自北京北方生物技术研究所。

1.2 实验分组与处理 选用健康纯系 SD 大鼠 48 只,雌雄各半,体质量 180 ~ 220 g,鼠龄相当,单笼喂养,验尿蛋白阴性后随机分为:(1)正常对照组,(2)甘油对照组(单用甘油),(3)高渗造影剂组(甘油 + 复方泛影葡胺),(4)低渗造影剂组(甘油 + 欧乃派克),(5)福辛普利预防组(甘油 + 复方泛影葡胺 + 福辛普利),(6)替米沙坦预防组(甘油 + 复方泛影葡胺 + 替米沙坦),每组 8 只。

所有大鼠在注射甘油前 24 h 禁水、不禁食,除正常对照组外其余各组用浓度 25% 的甘油按 10 mL/kg 于后腿深部肌肉注射,注射甘油后恢复自由进水和进食;正常对照组于大鼠后腿肌肉注射等量的生理盐水。注射甘油后 24 h,查尿蛋白(++ ~ +++) 示甘油肾损害制模成功。福辛普利或替米沙坦预防组在注射造影剂前 1 h 分别予以福辛普利 10 mL/kg 或替米沙坦 5 mL/kg 灌胃;灌胃 1 h 后高渗造影剂组和预防组分别从尾静脉注射 76% 复方泛影葡胺(300 g/L,10 mL/kg),低渗造影剂组从尾静脉注射相同碘浓度等体积的欧乃派克。正常对照组和甘油对照组从尾静脉注射等体积的生理盐水,注射造影剂后 48 h,采用 10% 水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉,腹主动脉采血和取肾,然后处死大鼠。

1.3 生化和免疫指标测定

1.3.1 血清肌酐检测 从腹主动脉取血标本 3 mL,在 4 °C 以 1 500 r/min 离心 15 min,收集血清冻存于 -70 °C。采用全自动生化分析仪(OLMPUS AU100, Japan)测定血清肌酐(SCr)水平。

1.3.2 血浆 Ang II 水平测定 取血 5 mL,加入新鲜配置含 0.3 mol/L EDTA、0.32 mmol/L 二巯基丙醇、0.34 mol/L 8-巯基喹啉硫酸盐的试管中,混匀,4 °C,3 000 r/min 离心 10 min,分离出血浆,-70 °C 冰箱冻存备用。采用放射免疫分析法测定血浆 Ang II 水平,操作步骤按试剂盒说明书严格

进行。

1.3.3 肾组织 caspase-3 酶活性测定 取 50 mg 肾皮质,加入 500 μ L 组织裂解液进行组织匀浆,4 °C,15 000 r/min 离心 15 min,收集上清液,-70 °C 冰箱中保存。采用考马斯亮兰法测定其蛋白浓度。采用比色法测定肾组织 caspase-3 酶活性,每个待测样本均设阴性对照孔、反应孔和抑制反应孔,按试剂盒说明书操作于 405 nm 处测定吸光度值。根据下列公式: $[(\Delta A - 0.049) \times 0.012 \times 100] / (\text{反应时间} \times \text{样本蛋白含量})$ 计算 caspase-3 酶的活性, A1 = 反应孔吸光度值 - 阴性对照孔吸光度值, A2 = 抑制对照孔吸光度值 - 阴性对照孔吸收值, $\Delta A = A1 - A2$ 。酶活性单位定义为 37 °C 时一定量蛋白质每小时反应所产生 p-硝基苯胺(p-NA)的量 [pmol / (μ g · h)]。

1.4 肾脏组织病理形态学观察

1.4.1 HE 染色观察肾脏组织的病理变化 取每个大鼠右侧肾脏下极组织(包括皮质和髓质),用 10% 的中性甲醛固定 12 ~ 24 h,常规脱水,石蜡包埋,切片,HE 染色,光镜检查每组肾脏病理标本。

1.4.2 TUNNEL 染色检测肾组织肾小管上皮细胞凋亡 采用 TUNNEL 试剂盒检测。石蜡切片,常规脱蜡,Proteinase K 在 37 °C 消化 5 ~ 15 min,加 TdT, Dig-d UTP 及标记缓冲液 37 °C 孵育 2 h,加生物素化抗地高辛抗体(1:100)37 °C 孵育 30 min, DAB 显色,苏木素复染。阳性结果为细胞核呈棕黄色颗粒,以不含 TdT 液体代替反应液作为空白对照。显微镜下观察,每张切片从 10 个不同的视野计算肾皮质区肾小管上皮细胞凋亡率。

1.4.3 免疫组织化学法检测肾组织 claudin-1 蛋白表达 常规石蜡切片,二甲苯脱蜡,100% ~ 75% 乙醇梯度脱水,用柠檬酸盐缓冲液进行抗原热修复,加兔抗大鼠 claudin-1 抗体(1:100),4 °C 过夜,37 °C 恒温烤箱复温 30 min,加生物素标记的二抗, DAB 显色,苏木素复染, PBS 缓冲液为阴性对照,光镜下观察抗 claudin-1 抗体染色阳性的细胞胞浆呈程度不同、基本均匀的棕黄色粗大颗粒。应用 HPIAS-1000 彩色病理图文分析系统在 200 倍视野下进行图像分析,每张切片随机选取肾皮质区 10 个视野测定该视野的灰度值,统计平均灰度值作半定量分析,其灰度值越小表示阳性着色越深。

1.5 统计学处理 实验结果用均数 \pm 标准差

($\bar{x} \pm s$)表示,各组间比较采用随机区组方差分析(多个样本之间的两两比较采用LSD-*t*检验),两个指标之间关系采用直线相关分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组血清SCr和血浆Ang II水平 高渗造影剂组SCr和血浆Ang II水平较正常对照组、甘油对照组和低渗造影剂组明显增高($P < 0.05$),而福辛普利或替米沙坦预防组血清SCr和血浆Ang II水平较高渗造影剂组明显降低($P < 0.05$)(表1)。

2.2 各组肾组织中caspase-3酶活性测定 低渗造影剂与甘油对照组间比较无明显差异($P > 0.05$)。高渗造影剂组肾组织中caspase-3活性较正常对照组、甘油对照组和低渗造影剂组明显升高($P < 0.05$)。福辛普利或替米沙坦预防组caspase-3活性较高渗造影剂组明显下调($P < 0.05$)(图1)。

2.3 肾脏的病理学检查

2.3.1 HE染色观察肾脏病理改变 正常对照组大鼠肾小球、肾小管、肾间质均基本正常;甘油对照组大鼠,可见轻度局灶肾小管损害,部分上皮细胞肿胀,细小空泡样变性,管腔内单个脱落的上皮细胞碎片;高渗造影剂组大鼠肾小管上皮细胞广泛空泡样变性,可见肾小管坏死,上皮细胞脱落,管腔内大量的脱落细胞和蛋白形成管型,肾小球内皮细胞、上皮细胞肿胀、变性,系膜基质轻度增多。肾间质灶性水肿,伴有炎性细胞浸润;低渗造影剂组肾损害较高渗造影剂组损害轻,可见较多的空泡样变性,局灶性肾小管坏死,部分管腔内有蛋白管型。福辛普利或替米沙坦预防组肾损害亦较高渗造影剂组损害轻,肾小管上皮细胞轻度肿胀,部分空泡样变,肾间质有少量炎性细胞浸润(图2)。

2.3.2 肾组织claudin-1免疫组织化学染色

Claudin-1在肾组织肾小管表达,而肾小球无表达。坏死时表达最强,肾组织切片视野平均灰度值最

低,颜色最深,胞浆着色呈深棕黄色。高渗造影剂组肾组织claudin-1平均灰度值较正常对照组、甘油对照组和低渗造影剂组明显降低($P < 0.05$),福辛普利或替米沙坦预防组肾组织claudin-1平均灰度值较高渗造影剂组明显上调($P < 0.05$)(图3,4)。

表1 各组血清肌酐和血浆Ang II水平比较($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Comparison of serum SCr and plasma Ang II levels in 6 groups ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	SCr($\mu\text{mol/L}$)	Ang II (ng/L)
正常对照组	21.34 \pm 2.10 *	238.96 \pm 35.90 *
甘油对照组	30.72 \pm 5.30 *	418.07 \pm 30.35 *
低渗造影剂组	36.20 \pm 8.72 *	459.87 \pm 64.16 *
高渗造影剂组	72.13 \pm 10.28	558.64 \pm 26.03
福辛普利预防组	43.5 \pm 16.7 *	238.56 \pm 26.99 *
替米沙坦预防组	37.25 \pm 8.62 *	276.80 \pm 65.78 *

与高渗造影剂组比较, * $P < 0.05$

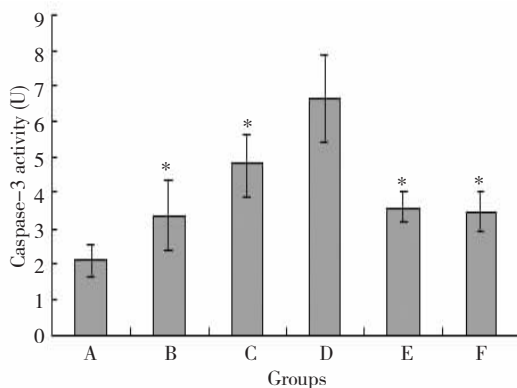


图1 各组肾组织中caspase-3活性变化 A:正常对照组; B:甘油对照组; C:低渗造影剂组; D:高渗造影剂组; E:福辛普利预防组; F:替米沙坦预防组 与高渗造影剂组比较, * $P < 0.05$

Fig. 1 Changes of caspases-3 activity in the renal tissue A: Normal control; B: Glycerine control group; C: LOCM group; D: HOCM group; E: Forsinopril prevention group; F: Telmisartan prevention group Compared with the HOCM group, * $P < 0.05$

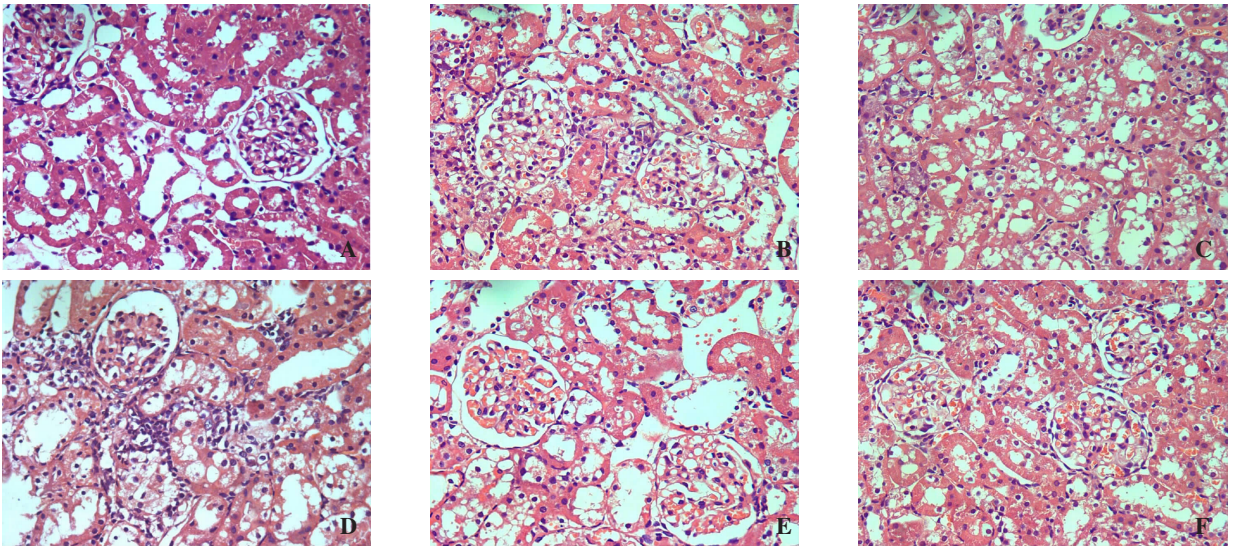


图2 光镜下各组肾脏病理改变(HE, $\times 200$) A:正常对照组;B:甘油对照组;C:低渗造影剂组;D:高渗造影剂组;E:福辛普利预防组;F:替米沙坦预防组

Fig.2 Pathological changes of each group under light microscope (HE, $\times 200$) A: Normal control group; B: Glycerine control group; C: LOCM group; D: HOCCM group; E: Forsinopril prevention group; F: Telmisartan prevention group

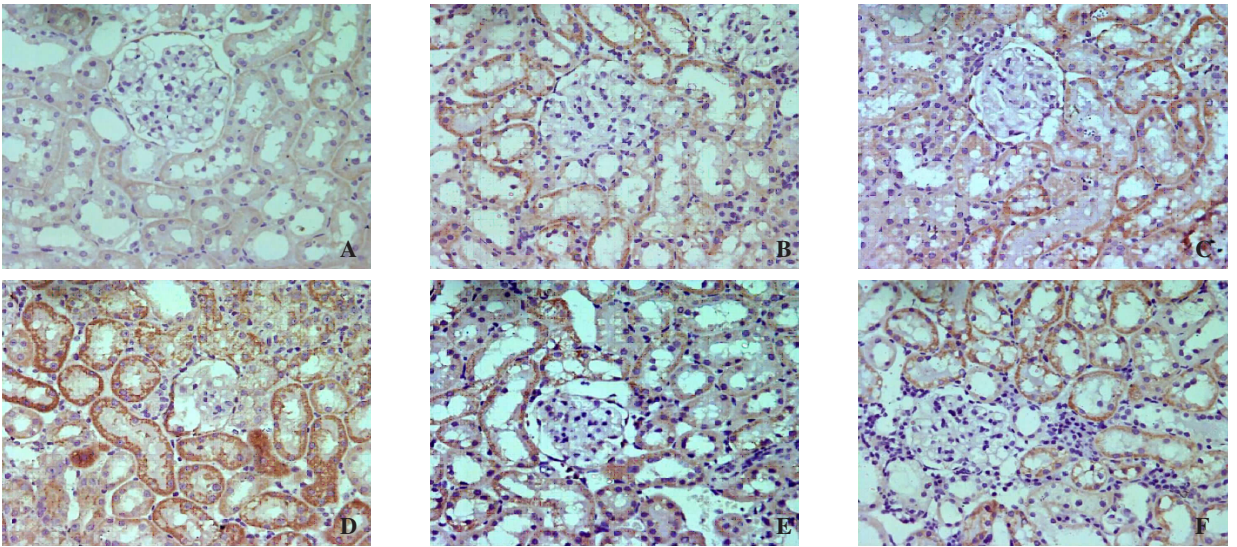


图3 光镜下各组肾组织 claudin-1 免疫组织化学染色结果($\times 200$) A:正常对照组;B:甘油对照组;C:低渗造影剂组;D:高渗造影剂组;E:福辛普利预防组;F:替米沙坦预防组

Fig.3 Immunohistochemical staining of renal tissue in each group ($\times 200$) A: Normal control group; B: Glycerine control group; C: LOCM group; D: HOCCM group; E: Forsinopril prevention group; F: Telmisartan prevention group

2.3.3 TUNEL 染色检测肾小管上皮细胞凋亡

低渗造影剂组肾小管上皮细胞凋亡率较正常对照组和甘油对照组显著增高($P < 0.05$),高渗造影剂组的肾小管上皮细胞凋亡率较正常对照组、

甘油对照组和低渗造影剂组明显升高($P < 0.05$),福辛普利或替米沙坦预防组肾小管上皮细胞凋亡率较高渗造影剂组明显降低(图5)。

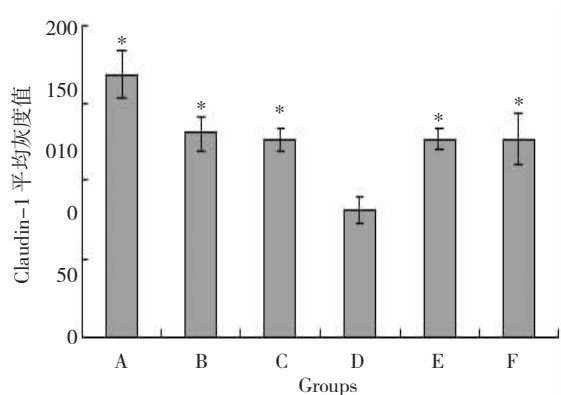


图4 各组肾组织 claudin-1 蛋白表达平均灰度值 A:正常对照组;B:甘油对照组;C:低渗造影剂组;D:高渗造影剂组;E:福辛普利预防组;F:替米沙坦预防组 与高渗造影剂组比较, * $P < 0.05$

Fig. 4 Average grey value of claudin-1 protein expression in the renal tissue of each group A: Normal control group; B: Glycerine control group; C: LOCM group; D: HOCCM group; E: Forsinopril prevention group; F: Telmisartan prevention group Compared with the HOCCM group, * $P < 0.05$

2.3.4 直线相关分析 高渗造影剂组血浆 Ang II 和肾组织 caspase-3 酶活性分别与肾小管上皮细胞凋亡率呈直线正相关,其相关系数分别为 0.747 和 0.837, $P < 0.05$ 。

3 讨 论

现有研究表明,造影剂对肾小管上皮细胞损伤不仅与渗透压有关,而且与碘离子浓度有一定关系,高渗造影剂的肾毒性高于低渗造影剂^[1,10,12-13]。本实验建立鼠造影剂肾毒性模型,进一步从凋亡水平比较高渗造影剂与低渗造影剂的肾毒性。结果显示高渗和低渗造影剂均可引起细胞凋亡,但高渗造影剂诱导肾小管上皮细胞凋亡更加明显,且肾小管上皮细胞出现广泛的空胞变性,肾小管坏死,管腔内有脱落细胞和蛋白管型。进一步支持笔者以前的研究结果,在甘油肾损害鼠模型中,高渗造影剂肾毒性明显高于低渗造影剂^[1,10]。

细胞凋亡是在基因调控下的一种细胞自主性死亡现象。目前已发现有多种基因参与细胞凋亡的调控如 *c-myc*, *bcl-2*, *ICE* 和 *Fas/Apo* 等。这些基因的调控需要细胞内一系列信号通路进行转导,其中 caspase-3 的活化是细胞凋亡蛋白酶级联反应的必经之路^[8,9]。研究表明, caspase-3 的活化在实验性慢性环孢素 A 的肾毒性和顺铂诱导的人近端

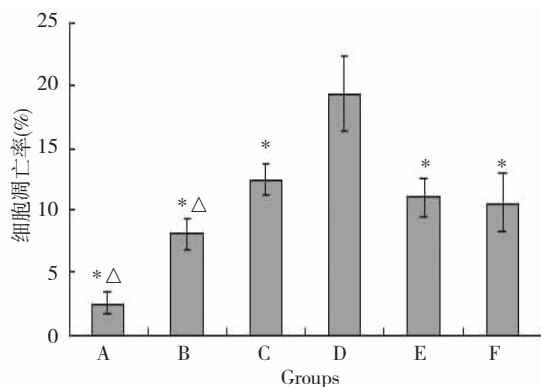


图5 TUNEL 染色检测肾组织肾小管上皮细胞凋亡率 A:正常对照组;B:甘油对照组;C:低渗造影剂组;D:高渗造影剂组;E:福辛普利预防组;F:替米沙坦预防组 与高渗造影剂组比较, * $P < 0.05$;与低渗造影剂组比较, $\Delta P < 0.05$

Fig. 5 Percentage of apoptotic cells measured by TUNEL staining A: Normal control group; B: Glycerine control group; C: LOCM group; D: HOCCM group; E: Forsinopril prevention group; F: Telmisartan prevention group Compared with the HOCCM group, * $P < 0.05$; Compared with Group LOCM, $\Delta P < 0.05$

肾小管细胞凋亡中起作用^[9,14-16];同时,高渗造影剂可导致人肾小管上皮细胞凋亡, caspase-3 酶的活性上调^[10]。本实验进一步建立鼠造影剂肾毒性模型,探讨 caspase-3 酶活性在造影剂肾毒性中作用。结果显示,高渗造影剂组肾组织 caspase-3 酶活性明显高于其余各组,预防组 caspase-3 酶活性明显降低,高渗造影剂组 caspase-3 酶活性与肾小管上皮细胞凋亡率成正相关。进一步支持过去的体外实验结果, caspase-3 酶活性与造影剂诱导肾小管上皮细胞凋亡有关^[10]。

肾血管收缩是注射造影剂后重要的病理生理变化^[2,5,17]。临床研究提示,肾素血管紧张素系统在造影剂肾毒性和环孢素 A 肾毒性中起一定作用^[6,18]。其中 Ang II 是肾素血管紧张素系统最主要的生物活性物质,主要作用表现为对肾小球入球及出球小动脉的收缩作用,增加肾小球基底膜通透性。本实验表明,高渗造影剂组血浆 Ang II 水平明显增高,伴有血清 SCr 水平和肾小管上皮细胞凋亡率的明显上升;另一方面,福辛普利或替米沙坦预防组血浆 Ang II 水平较高渗造影剂组明显降低,肾组织损伤减轻。提示 Ang II 可能介导造影剂引起的肾血管收缩,导致肾脏缺血缺氧,在造影剂肾毒性中起重要作用。

Claudin-1 是紧密连接蛋白 claudin 家族中的一员,在内皮细胞间的分布呈不均一性,具有封闭上皮细胞和内皮细胞间隙,防止可溶性物质从细胞

一侧扩散到另一侧的屏障功能,以维持上皮细胞两侧物质成分的差异。Northern 印迹证实 claudin-1 至 19 在肾脏不同部位均有表达^[19],在肾缺血模型中,肾组织 claudin-1 表达也增强^[9]。本试验表明高渗造影剂肾组织 claudin-1 蛋白的表达明显上调,预防组肾组织 claudin-1 蛋白的表达明显下调,提示 claudin-1 在造影剂肾毒性中起一定作用。

造影剂肾毒性是 X 线造影剂主要的并发症之一,减少造影剂肾毒性发生的主要措施是预防。已有临床研究证实,血管紧张素转换酶抑制剂卡托普利和培哚普利对造影剂肾毒性有一定预防作用,但其机制未明^[5,6,11,20]。替米沙坦是特异性 Ang II (AT1 型)拮抗剂,可有效地降低 Ang II 活性的增高,但目前尚无报导证实其对造影剂肾毒性是否具有保护作用。本实验结果显示在替米沙坦或福辛普利预防组,SCr 和 Ang II 水平明显降低,肾组织 caspase-3 酶活性和 claudin-1 蛋白表达下调,肾组织病理损害明显减轻。这提示福辛普利、替米沙坦对造影剂肾毒性有一定保护作用,其机制可能为抑制造影剂致血浆 Ang II 水平的增高,下调肾组织 caspase-3 酶活性和 claudin-1 的蛋白表达,从而减轻造影剂所致的肾脏损害。

综上所述,在甘油肾毒性鼠模型中,低渗和高渗造影剂均可诱导肾小管上皮细胞凋亡,但高渗造影剂致凋亡更明显;这可能与高渗造影剂显著上调 caspase-3 酶活性、claudin-1 蛋白表达及 Ang II 水平有关;福辛普利和替米沙坦对造影剂肾毒性有一定保护作用。

参考文献:

[1] Duan S B, Liu F Y, Luo J A, et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model [J]. *Acta Radiol*, 2000, 41 (5): 503-507.

[2] Briguori C, Airolidi F, Morici N, et al. New pharmacological protocols to prevent or reduce contrast media nephropathy [J]. *Minerva Cardioangiol*, 2005, 53(1): 49-58.

[3] Yang D, Jia R H, Yang D P, et al. Dietary hypercholesterolemia aggravates contrast media-induced nephropathy [J]. *Chin Med J*, 2004, 117(4): 542-546.

[4] Cantley L G, Spokes K, Clark B, et al. Role of endothelin and prostaglandins in radioccontrast-induced renal artery constriction [J]. *Kidney Int*, 1993, 44 (6): 1217-1223.

[5] Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effect of contrast media on renal hemodynamic and tubular function in chronic renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 1995, 6(5): 1451-1458.

[6] Gupta RK, Kapoor A, Tewari S, et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study [J]. *Indian Heart J*, 1999, 51 (5): 521-526.

[7] Kieran N E, Doran P P, Connolly S B, et al. Modification of the transcriptomic response to renal ischemia/reperfusion injury by lipoxin analog [J]. *Kidney Int*, 2003, 64 (2): 480-492.

[8] Wong V Y, Keller P M, Nuttall M E, et al. Role of caspases in human renal proximal tubular epithelial cell apoptosis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2001, 433 (2-3): 135-140.

[9] McLaughlin B, Hartnett K A, erhardt J A, et al. Caspase-3 activation is essential for neuroprotection in preconditioning [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100 (2): 715-2021.

[10] Duan S B, Zhou X R, Liu F Y, et al. Comparative cytotoxicity of high- osmolar and low- osmolar contrast media on HKC in vitro [J]. *J Nephrol*, 2006, 19 (6): 717-724.

[11] 段绍斌,周晓蓉,彭佑铭,等. 氨氯地平 and 培哚普利预防放射造影剂肾毒性前瞻随机临床研究 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2003, 12(5): 419-422.

DUAN Shao-bin, ZHOU Xiao-rong, PENG You-ming, et al. Prevention of radio contrast media induced nephrotoxicity by perihdopril and amlodipime in humans [J]. *Nephrol Dialy Transplant*, 2003, 12(5): 419-422.

[12] Soejima K, Uozumi J, Kanou T, et al. Nonionic contrast media are less nephrotoxic than ionic contrast media to rat renal cortical slices [J]. *Toxicol lett*, 2003, 143 (1): 17-25.

[13] 段绍斌,周晓蓉,彭佑铭,等. 高渗和低渗造影剂对人肾小管上皮细胞的毒性作用 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2006, 22(2): 88-93.

DUAN Shao-bin, ZHOU Xiao-rong, PENG You-ming, et al. Cytotoxicity of high-osmolar and low-osmolar contrast media on human renal tubular epithelial cells [J]. *China J Nephrol*, 2006, 22(2): 88-93.

[14] Kaushal G P, Kaushal V, Hong X, et al. Role and regulation of activation of caspases in cisplatin induced injury to renal tubular epithelial cells [J]. *Kidney Int*, 2001, 60 (5): 1726-1736.

[15] Tayem Y, Johnson T R, Mann B E, et al. Protection against cisplatin-induced nephrotoxicity by a carbon monoxide-releasing molecule [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290 (4), F789-794.

[16] Ortiz A, Lorz C, Catalan M, et al. Cyclosporine A induces apoptosis in murine tubular epithelial cells: role of caspases [J]. *Kidney Int Suppl*, 1998, 68: S25-29.

[17] Itoh Y, Yano T, Sendo T, et al. Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media [J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 97 (4): 473-488

[18] Hannedouche T, Natov S, Garev L, et al. Renal haemodynamic effects of short term cyclosporin A administration in patients with insulin-dependent diabetes mellitus [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1990, 5(3): 168-173

[19] Kiuchi-Saishin Y, Gotoh S, Furuse M, et al. Differential expression patterns of claudins, tight junction membrane proteins, in mouse nephron segments [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(4): 875-886.

[20] Cox C D, Tsikouris J P. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? A review of the literature [J]. *J Clin Pharmacol*, 2004, 44(4): 327-337.