

急性心肌梗死合并慢性肾衰竭共病动物模型探讨及相关进展

张大武 刘剑刚

摘要 慢性肾脏疾病是心血管疾病进展的重要危险因素。临床中慢性肾衰竭合并心肌梗死患者病死率显著增加,但主要病理机制尚不清楚,且两者交互作用因素涉及方面广,建立心肾共病动物模型,是观察其潜在病理机制的重要手段。本文针对目前慢性肾衰竭和急性心肌梗死共病模型的建立方法和交互作用因素做一综述。

关键词 心肾综合征 心肌梗死 慢性肾衰竭 动物模型

中图分类号 R3 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2015.10.048

心脏与肾脏密切联系,其中任何一个脏器的紊乱经常导致另一脏器继发性紊乱或损伤。这种交互作用在临床发病机制中有着重要的角色被称为心肾综合征^[1]。慢性肾脏疾病是心血管疾病进展的重要危险因素之一。在慢性肾脏疾病的终末期,透析患者的心血管病死率比一般人群高 10~30 倍^[2]。在急性冠脉综合征中,与无慢性肾功能不全患者相比,合并慢性肾功能不全的患者有着更高的再次心肌梗死、心力衰竭和死亡的风险,且发生心绞痛症状不典型^[3-5]。慢性肾功能不全在急性心肌梗死患者的预后评估具有重要意义,如急性冠脉事件全球注册(GRACE)评分模型是一个预测急性心肌梗死住院病死率的危险评分系统,在这个模型中有一个变量就是血清肌酐水平,当血清肌酐水平每增加 1mg/dl,死亡风险增加 1.2 倍。一直以来,研究者都认为慢性肾功能不全导致的心功能损伤与体内肌酐等毒性产物蓄积密切相关,但是,仍然有许多因素导致了心脏功能和心肌细胞的损伤。由于临床中慢性肾衰竭合并心肌梗死患者的交互因素涉及方面广,主要病理机制尚不清楚,建立心肾共病动物模型,是观察其潜在机制的重要手段。

一、目前心肌梗死和肾衰竭共病模型建立方法

1. 手术造模方法:肾脏大部切除术是研究肾功能不全病理生理最常用的模型。心肌梗死和大部肾切

除术共病模型被 Dikow 等^[6]建立用来研究在心肾相互作用中心脏组织变化,这种变化可能是心脏疾病进展的潜在机制,研究结果显示肾功能不全大鼠心肌更容易受到缺血性损伤,大鼠心肌梗死面积显著增加,这也解释了肾衰竭患者心肌梗死后病死率增加的原因。研究组也分析了陈旧性心肌梗死模型的心肌重塑变化,在心肾功能不全共病模型中左心室重塑的程度增加,表现出左心室肥厚、毛细血管密度降低以及心肌纤维化,而且心脏超声结果显示这些变化同时伴有心功能的降低。贫血也是共病模型的一个主要表现^[7]。有证据显示急性心肌梗死患者发生院内获得性贫血与慢性肾功能不全密切相关,慢性肾功能不全合并贫血患者发生急性心肌梗死行经皮冠状动脉介入手术住院病死率显著增加^[8,9]。在心肌梗死为基础病的心力衰竭模型中,促红细胞生成素已经被显示能改善心脏功能和诱导血管新生^[10]。但是,这种作用并没有在伴随慢性肾衰竭的共病动物模型中被研究。因此,共病模型也能帮助理解贫血在急性心肌梗死合并慢性肾衰竭患者中的角色。

2. 药物造模方法:一个替代模型并不要求外科手术的干预,这个模型是由阿霉素诱导的肾脏损伤所造成的。研究表明阿霉素的注射不仅导致肾功能的恶化,而且心功能也被影响^[11]。阿霉素注射造成的心肾功能不全的表现在许多方面与人类心肾衰竭表现诸如功能上和组织病理上有相同之处^[12,13]。然而,造成心肌病所需要的剂量是高于造成严重肾功能不全的剂量。因此,同时造成两种器官功能不全的结果被限制。而且,心肾共病模型表现出的结果大部分是阿霉素毒性作用的结果而不是心肾相互作用的结果。

基金项目:国家自然科学基金青年基金资助项目(81303128);国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81173384,81273934)

作者单位:100091 北京,中国中医科学院西苑医院心血管病中心

通讯作者:刘剑刚,电子信箱:liujiangang2002@sina.com

3. 药物联合手术造模方法:Byrne 等^[14]研究应用含有 0.75% 的腺嘌呤的食物给予大鼠造成肾功能不全模型,再进行心脏冠状动脉前降支的结扎手术,建立心肌梗死和慢性肾衰竭共病模型。同时,研究组将这个模型与肾大部切除术合并急性心肌梗死的共病模型进行相关指标的对比,结果显示,肾脏大部切除术相对于腺嘌呤诱导的肾功能不全动物模型而言,有着典型的高血压、左心室肥厚和较严重的贫血,但腺嘌呤诱导的慢性肾功能不全大鼠的血清肌酐水平显著高于肾大部切除动物模型。然而,由于肾脏大部切除术造成的炎症反应可能会干预慢性肾功能不全本身诱发的炎症反应结果,因此,应用腺嘌呤造模或肾脏大部切除术造模应根据需要观察的相关指标来确定。

综上所述,在啮齿类动物中建立心脏和肾脏功能不全的方式有多种,可以用来建立心肾交互作用的新的模型^[15]。这些模型既有优点,也有缺点,许多模型需要外科手术或者外源性物质注射干预,从而减少了与临床情况的相似性。而且,诸如心肌梗死或者肾脏组织的切除均是在正常组织上进行的,这种调节机制并没有被激活。因此,一个好的动物模型在模拟心肾的交互作用方面,不仅能模拟心、肾、血流动力学和神经体液改变的临床特征,同时也能允许治疗作用的评估。如此一个模型应该包含以肾脏和心脏两个器官功能进行性恶化为特征的损伤。在发展一个新的模型上重要的是减少心肾功能到一定程度,能够导致进一步功能不全的发展以及有足够的生存时间延续这种发展。进而在不同疾病发展时期方面进行心肾交互作用病理生理的研究。

二、目前心肾交互作用的主要参与因素

慢性肾衰竭患者血中尿素氮和肌酐水平升高以及各种蛋白质和电解质紊乱。这些因素与心肌细胞功能紊乱、下降的心肌毛细血管密度、增加的左心室重量密切相关,同时也会导致心肌功能紊乱和纤维化。目前参与心肾交互作用的因素有血流动力学因素、肾素-血管紧张素系统(rennin-angiotensin system, RAS)、交感神经系统(sympathetic nervous system, SNS)以及炎症反应等,这些构成了心肾交互作用的主要因素^[16]。在肾衰竭进展和慢性肾脏疾病高发心血管事件的人群中,SNS 起着决定性的作用,其是慢性肾衰竭患者心血管病死率增加的重要因素。SNS 高度活跃主要以血浆去甲肾上腺素水平增加和活跃的交感神经纤维中去甲肾上腺素外溢增高为表现。实验研究使用去甲肾上腺素来模拟 SNS 的活跃

程度。静脉注射异丙肾上腺素或去甲肾上腺素可导致急性收缩带损伤,这种结果主要归因于相对的低氧血症,肌纤维膜渗透性增加,钙超载,环磷酸腺苷增多, α 肾上腺素受体和 β 肾上腺素受体激活以及氧化性儿茶酚胺代谢产物增加^[17]。而长期给予大鼠儿茶酚胺类物质可引起间质纤维化, β 肾上腺素受体介导的正性肌力反应下降,心肌细胞凋亡以及泵功能紊乱。去甲肾上腺素刺激大鼠心肌细胞凋亡的机制可能与活性氧-肿瘤坏死因子-半胱天冬酶信号通路有关。在慢性肾衰竭患者中,SNS 长期过度激活能诱导心肌细胞的凋亡,心肌肥厚和纤维化,通过去除大鼠心脏交感传入神经手术能明显减轻心肌重塑和改善心脏功能^[18]。另一方面,SNS 的活跃可直接刺激肾素释放进而激活 RAS。

RAS 与 SNS 相同,也是心肾互联双向反应的必备条件,被认为是典型的心肾链接系统,既可被急性心肌梗死激活,也可被肾衰竭激活。下降的肾动脉压、增加的肾静脉压和 SNS 活性均可触发肾素的释放,而这些因素均可发生在心肌梗死和(或)慢性肾衰竭中^[19]。RAS 的活化与心肌重塑和纤维化相关^[20]。在临床研究中显示 RAS 的抑制与改善心肌梗死患者的预后相关,这些患者中有许多也有慢性肾脏疾病。相比之下,RAS 抑制剂是否能阻止急性心力衰竭患者的急性肾损伤(或者肾功能的恶化)并不清楚。事实上,RAS 抑制剂在这些患者中经常被中断,因为他们被认为可加重肾功能的恶化,这种情况可能就是错误的。目前在心肾综合征动物模型中 RAS 抑制剂作用在肾脏血流动力学和分泌功能或者在心脏功能方面的研究仍缺少报道。尽管许多药物针对 RAS 或 SNS,但是针对这些系统的双重作用在心肾衰竭共病模型的研究尚未见报道,也没有有力的临床试验表明心肾综合征的临床表现能被如此治疗阻止。

炎症反应是尿毒症患者发生心肌梗死和猝死的一个危险因素。基础研究和临床观察已经表明肾损伤是一个促炎症反应状态,以细胞因子和炎症趋化因子的大量产生为特点。例如,双侧肾切除术或腹腔镜下供体肾切除术诱导的急性肾损伤会出现血清中白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、IL-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)和单核细胞趋化蛋白-1 的增高。而且,有证据表明,慢性肾衰竭患者容量负荷过重和静脉充血是炎症介质活化的另一因素。由于血管内充血造成的生物

机械性压力刺激血管内皮本身成为细胞因子生成的另一来源。是否急性肾损伤相关的细胞因子水平增加能影响心脏的功能需进一步研究。在一个前瞻性、多中心、队列临床研究中,急性肾损伤人群血清促炎性细胞因子 IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α 和 C 反应蛋白水平增加。高水平的 C 反应蛋白和促炎性细胞因子诸如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 能刺激肾素和去甲肾上腺素的释放,激活 SNS 和 RAS。这个结果提供证据表明在伴有急性肾损伤的危重患者中促炎性反应可能促进远邻器官的功能不全,如细胞因子介导的心脏功能不全。这些临床研究数据被证实与急性肾损伤动物模型的研究结果是一致的。

三、展 望

心肌梗死合并慢性肾衰竭共病动物模型是一个非常重 要的实验工具,可以用来研究新的病理机制和相关通路以及为临床前研究确定有效的干预方法。目前有很少的动物模型被推荐用于心肾综合征的研究,心脏和肾脏衰竭的异质性限制了建立完美地心肾综合征动物模型的可能性。而且,在建立心肾衰竭的动物模型通常是急性期状态,而在人类的心脏和(或)肾脏功能不全通常发展很多年。近年来,分子技术快速发展,为建立理想的心肾衰竭动物模型提供了可能性,在某种程度上应用心肾共病动物模型用于实验研究能更好地理解肾脏和心脏的病理生理联系,从而为更好地确定心肾综合征的临床治疗策略提供一个必要的基础工具。

参考文献

- 1 Ronco C, Chionh CY, Haapio M, *et al.* The cardiorenal syndrome [J]. *Blood Purif*, 2009, 27(1): 114-126
- 2 Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, *et al.* 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes; a report of the american college of cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): e139-e228
- 3 El-Menyar A, Zubaid M, Sulaiman K, *et al.* In-hospital major clinical outcomes in patients with chronic renal insufficiency presenting with acute coronary syndrome; data from a registry of 8176 patients [J]. *Mayo Clin Proc*, 2010, 85(4): 332-340
- 4 Liu Y, Gao L, Xue Q, *et al.* Impact of renal dysfunction on long-term outcomes of elderly patients with acute coronary syndrome: a longitudinal, prospective observational study [J]. *BMC Nephrol*, 2014, 15: 78
- 5 Moukarbel GV, Yu ZF, Dickstein K, *et al.* The impact of kidney function on outcomes following high risk myocardial infarction; findings from 27 610 patients [J]. *Eur J Heart Fail*, 2014, 16(3): 289-299
- 6 Dikow R, Kihm LP, Zeier M, *et al.* Increased infarct size in uremic

- rats; reduced ischemia tolerance? [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2004, 15(6): 1530-1536
- 7 Jie KE, Verhaar MC, Cramer MJ, *et al.* Erythropoietin and the cardiorenal syndrome: cellular mechanisms on the cardiorenal connectors [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 291(5): 932-944
- 8 Choi JS, Kim YA, Kang YU, *et al.* Clinical impact of hospital-acquired anemia in association with acute kidney injury and chronic kidney disease in patients with acute myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(9): e75583
- 9 Shiraishi J, Kohno Y, Nakamura T, *et al.* AMI-Kyoto Multi-Center Risk Study Group. Prognostic impact of chronic kidney disease and anemia at admission on in-hospital outcomes after primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2014, 55(4): 301-306
- 10 Kagaya Y, Asaumi Y, Wang W, *et al.* Current perspectives on protective roles of erythropoietin in cardiovascular system: erythropoietin receptor as a novel therapeutic target [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2012, 227(2): 83-91
- 11 Rashikh A, Pillai KK, Najmi AK, *et al.* Protective effect of a direct renin inhibitor in acute murine model of cardiotoxicity and nephrotoxicity [J]. *Fundam Clin Pharmacol*, 2014, 28(5): 489-500
- 12 Mihailovic-Stanojevic N, Jovovic D, Miloradovic Z, *et al.* Reduced progression of adriamycin nephropathy in spontaneously hypertensive rats treated by losartan [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(4): 1142-1150
- 13 Ulu N, Buikema H, van Gilst WH, *et al.* Vascular dysfunction in adriamycin nephrosis: different effects of adriamycin exposure and nephrosis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(6): 1854-1860
- 14 Byrne CJ, McCafferty K, Kieswich J, *et al.* Ischemic conditioning protects the uremic heart in a rodent model of myocardial infarction [J]. *Circulation*, 2012, 125(10): 1256-1265
- 15 Szymanski MK, de Boer RA, Navis GJ, *et al.* Animal models of cardiorenal syndrome: a review [J]. *Heart Fail Rev*, 2012, 17(3): 411-420
- 16 Braam B, Joles JA, Danishwar AH, *et al.* Cardiorenal syndrome - current understanding and future perspectives [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(1): 48-55
- 17 Zhang DY, Anderson AS. The sympathetic nervous system and heart failure [J]. *Cardiol Clin*, 2014, 32(1): 33-45
- 18 Wang HJ, Wang W, Cornish KG, *et al.* Cardiac sympathetic afferent denervation attenuates cardiac remodeling and improves cardiovascular dysfunction in rats with heart failure [J]. *Hypertension*, 2014, 64(4): 745-755
- 19 Wen ZZ, Cai MY, Mai Z, *et al.* Angiotensin II receptor blocker attenuates intrarenal renin-angiotensin-system and podocyte injury in rats with myocardial infarction [J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e67242
- 20 Faria-Costa G, Leite-Moreira A, Henriques-Coelho T. Cardiovascular effects of the angiotensin type 2 receptor [J]. *Rev Port Cardiol*, 2014, 33(7-8): 439-449

(收稿日期:2015-03-02)

(修回日期:2015-03-06)