

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.14.005

文章编号: 1005-8982 (2024) 14-0028-08

实验研究·论著

甲状旁腺激素与盐交互作用对肾脏结构和功能的影响*

黄仕琼, 梁荃, 李利华

(大理大学第一附属医院 老年病科, 云南 大理 671000)

摘要: **目的** 探讨甲状旁腺激素(PTH)与盐交互作用对肾脏结构和功能的影响。**方法** 选取8周龄雄性SD大鼠30只,随机分为假手术组、PTH组、低盐组(0.6%)、高盐组(8.0%)、PTH+低盐组和PTH+高盐组。按分组情况予胶囊渗透压泵持续泵入鼠重组PTH(1-34)₂ pmol/(kg·h)2周。大鼠按分组接受2周不同浓度的盐水灌胃,其中PTH组和假手术组仅用无菌注射用水灌胃。测量各组大鼠干预前后的体重和血压,并采集24 h尿液和血清样本,检测尿总蛋白(UTP)、尿钾离子(UK⁺)、尿钠离子(UNa⁺)、尿肌酐(UCre)、血钾离子(K⁺)、血钠离子(Na⁺)、血清肌酐等指标,计算肾小球滤过率。采用酶联免疫吸附试验检测血清PTH、血管紧张素Ⅱ(Ang Ⅱ)和醛固酮浓度。采用苏木精-伊红(HE)染色观察肾脏组织形态学变化,免疫组织化学法检测肾脏组织中肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、CD68的表达。**结果** PTH+高盐组大鼠收缩压、MAP较假手术组升高($P < 0.05$),且PTH+高盐组大鼠干预后收缩压较干预前升高($P < 0.05$)。各组大鼠干预后舒张压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。各组大鼠血清Na⁺/K⁺比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。高盐组、PTH+高盐组较假手术组升高($P < 0.05$),高盐组、PTH组、PTH+低盐组、PTH+高盐组较低盐组升高($P < 0.05$)。各组大鼠24 h UK⁺/Cre、24 h UTP/Cre比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。PTH+高盐组的24 h UNa⁺/Cre、24 h UNa⁺/K⁺水平较假手术组升高,肾小球滤过率较假手术组降低($P < 0.05$),PTH+高盐组的24 h UNa⁺/Cre、24 h UNa⁺/K⁺水平较低盐组升高,肾小球滤过率较低盐组降低($P < 0.05$)。高盐组、PTH组、PTH+低盐组、PTH+高盐组大鼠的肾小球体积增大,肾小管扩张,可见蛋白管型,肾间质少量炎症细胞浸润。PTH+高盐组大鼠的肾小球体积增大,小球内可见细胞及基质增生,肾小管扩张,可见蛋白管型,肾间质炎症细胞浸润。各组大鼠CD68、TNF-α、IL-1β阳性表达面积比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高盐、PTH可通过激活肾素-血管紧张素系统促进肾脏炎症的发生,两者可协同加重肾脏组织的炎症损伤,导致肾功能受损。

关键词: 肾脏炎性损伤; 甲状旁腺激素; 高盐; 肾素-血管紧张素系统

中图分类号: R692.7

文献标识码: A

Effect of the interaction between parathyroid hormone and salt on renal structure and function*

Huang Shi-qiong, Liang Quan, Li Li-hua

(Department of Geriatrics, The First Affiliated Hospital of Dali University, Dali, Yunnan 671000, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of the interaction between parathyroid hormone (PTH) and salt on renal structure and function. **Methods** Thirty 8-week-old male SD rats were selected and randomly divided into sham group, PTH group, low-salt group (0.6%), high-salt group (8%), PTH + low-salt group, and PTH + high-

收稿日期: 2023-07-29

* 基金项目: 国家自然科学基金(No: 82260076, No: 81660072, No: 81860084)

[通信作者] 李利华, E-mail: lilihuayncn@163.com

salt group. Rats were given recombinant PTH (1-34) [2 pmol/(kg·h)] via capsule osmotic pump for 2 weeks according to the grouping situation. In addition, rats in each group were given different concentrations of saline by gavage for 2 weeks, except for the PTH group and the sham group, which were given sterile injection water only by gavage. The body weight and blood pressure of each group of rats were measured before and after intervention. The 24-hour urine and serum samples were collected to detect indicators such as urine total protein, urine potassium, urine sodium, urine creatinine, blood potassium, blood sodium, and serum creatinine, and to calculate the glomerular filtration rate. The concentrations of serum PTH, angiotensin II (Ang II), and aldosterone were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. The renal morphology was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining, and the expressions of tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-1 β (IL-1 β), and CD68 in renal tissues were detected by immunohistochemistry. **Results** The systolic pressure and MAP in the PTH + high-salt group were higher than those in the sham group ($P < 0.05$), and the systolic pressure after intervention was higher than that before intervention in the PTH + high-salt group ($P < 0.05$). There was no difference in the diastolic pressure among the groups ($P > 0.05$). The serum Na^+/K^+ ratio was not different among the groups ($P > 0.05$). The 24-hour UK^+/Cre and UTP/Cre ratios were not different among the groups ($P > 0.05$). The levels of PTH, Ang II and ALD in the high-salt group and the PTH + high-salt group were higher than those in the sham group ($P < 0.05$), and those in the high-salt group, PTH group, PTH + low-salt group, and PTH + high-salt group were higher compared to those in the low-salt group ($P < 0.05$). The 24-hour UNa^+/Cre and UNa^+/K^+ ratios were higher and the glomerular filtration rate was lower in the PTH + high-salt group than in the sham group ($P < 0.05$). The 24-hour UNa^+/Cre and UNa^+/K^+ ratios were higher and the glomerular filtration rate was lower in the PTH + high-salt group than in the low-salt group ($P < 0.05$). Increased glomerular volume, renal tubule dilation, protein casts and mild inflammatory cell infiltration in the renal interstitium were observed in rats of the high-salt group, the PTH group, the PTH + low-salt group, and the PTH + high-salt group. For rats in the PTH + high-salt group, there were increases in the glomerular volume, glomerular mesangial cell and stromal hyperplasia, renal tubule dilation, protein casts and inflammatory cell infiltration in the renal interstitium. The CD68-, TNF- α -, and IL-1 β -positive areas were different among the groups ($P < 0.05$). **Conclusion** High salt and PTH promote renal inflammation by activating the renin-angiotensin system, and they synergistically aggravate the inflammatory injury of renal tissues and lead to renal dysfunction.

Keywords: renal inflammatory injury; parathyroid hormone; high salt; renin-angiotensin system

慢性肾脏病 (chronic kidney disease, CKD) 是世界范围内发病率和病死率较高的疾病, 缺乏有效的预防性措施, 肾脏炎症控制不佳是导致进行性肾损伤的原因之一^[1]。对于 CKD 患者来说, 不恰当的饮食习惯 (如长期的高盐饮食), 会通过血压依赖性和非依赖性机制加速 CKD 的进展。盐摄入增加会导致自发性高血压大鼠血压升高并促进肾损伤^[2]。国外有研究表明, 维持 CKD 患者的血清甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 在 1.13 ~ 1.78 mmol/L 会降低 CKD 患者的死亡风险^[3]。高水平的 PTH 会引起肾脏损伤。临床研究发现, 在原发性甲状旁腺功能亢进症 (primary hyperparathyroidism, PHPT) 患者中, PTH 水平高的 PHPT 患者发生急性肾损伤的风险增加^[4]; 对有肾功能损害的 PHPT 患者进行甲状旁腺切除术后, 患者的肾功能得到了改善^[5]。PHPT 患者甲状旁腺切除术后体内的血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II)、醛固酮 (Aldosterone, ALD) 水平较术前明显

降低^[6], 说明高水平的 PTH 与肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 之间可能存在交互作用。

以上研究结果说明盐摄入量增加与高水平的 PTH 都会对肾脏造成损害, 并影响肾脏功能。国内外研究盐摄入量与 PTH 对肾脏的影响, 都是在肾脏已经损害或者是具有损害风险 (如高血压) 的条件下进行的, 而研究盐摄入量增加与 PTH 对正常肾脏结构和功能的影响很少。因此, 本研究旨在通过动物实验研究不同浓度的盐摄入与 PTH 干预对正常 Sprague-Dawley 大鼠肾脏的结构和功能的影响, 通过观察肾脏组织的形态学改变, 对比不同干预下大鼠血清 PTH、Ang II、ALD 以及肾功能的差异, 阐明不同盐浓度摄入与 PTH 干预引起肾脏损害的作用机制。为临床控制 CKD 患者盐摄入量与 PTH 水平提供科学理论依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

30 只 SPF 级 SD 雄性大鼠, 8 周龄, 体重 290 ~ 330 g, 由湖南斯莱克景达实验动物有限公司提供, 饲养于云南省大理大学下关校区实验动物科技中心动物房观察室(IVC), 实验动物生产许可证号: SCXK(湘)2019-0004, 实验动物使用许可证号: SYXK(滇)K2011-0004。饲养条件: 温度(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$, 湿度(50 ± 5)%, 换气次数 20 ~ 70 次/h, 12 h 光照/黑暗循环, 自由摄食饮水。所有操作符合大理大学动物实验伦理要求, 满足 3R 原则(No: 2020-SL-02, 2020-PZ-02)。

1.2 试剂与仪器

鼠重组甲状旁腺素 1-34(批号 52232-67-4)购自英国 Tocris 公司, 0.9% 生理盐水(批号 H20044024)购自国药集团容生制药有限公司, 10% 水合氯醛溶液(批号 200710)购自大理大学第一附属医院麻醉科制室, 10% 中性甲醛固定液(编号 PH0996)购自福州飞净生物科技有限公司, 大鼠 Ang II 酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)试剂盒(批号: H21013556)、大鼠 PTH ELISA 试剂盒(批号 H10013235)均购自武汉华美生物有限公司, ALD ELISA 试剂盒(批号 P277307)购自美国 R&D 公司, 植入式胶囊渗透压泵(型号 1002, Alzet Osmotic Pumps)购自美国 Durect Corporation 公司, CD68 兔多克隆抗体(批号 28058-1-AP)购自武汉三鹰生物技术有限公司, 肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)兔多克隆抗体(批号 GB11188)和白细胞介素-1 β (Interleukin-1 β , IL-1 β)兔多克隆抗体(批号 GB11113)均购自武汉塞维尔生物技术有限公司, HRP 标记山羊抗兔 IgG(批号 GB23303)、免疫组织化学染色试剂盒 DAB 显色剂(批号 G1211)均购自武汉塞维尔生物技术有限公司。

离心机购自美国 Thermo Scientific 公司, 酶标检测仪购自美国 BioTeK 公司, 7600 型全自动生化仪购自日立诊断产品(上海)有限公司, 小动物无创血压测量仪购自上海新软信息科技有限公司。

1.3 动物分组和模型复制

SD 大鼠随机分为假手术组、PTH 组、低盐组(0.6%)、高盐组(8.0%)、PTH + 低盐组(0.6%)、PTH + 高

盐组(8.0%), 每组 5 只。将 10% 水合氯醛稀释为 5%, 按 1 mL/100 g 进行腹腔注射, 麻醉后颈部背后皮下植入渗透性微泵, 按分组情况微量泵持续泵入鼠重组 PTH 2 pmol/(kg·h)2 周; 术后根据分组情况同时予不同浓生理盐水按 1 mL/100 g 体重持续灌胃 2 周(假手术组和 PTH 组灌胃注射用水)。所有大鼠实验过程中给予普通饲料进行饲养, 自由饮水, 每 2 天称重 1 次, 每 3 天更换垫料 1 次。

1.4 观察和检测指标

术前测量每组大鼠体重, 使用小动物无创血压测量仪测量大鼠尾动脉血压 3 次, 取平均值用于统计学分析; 平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)=舒张压+1/3 脉压。灌胃 2 周结束后, 再次测量体重和血压。干预结束后, 使用代谢笼收集各组大鼠的 24 h 尿, 尿液离心后去沉渣, 留取上清液, 用全自动生化仪检测尿总蛋白(UTP)、尿钾(UK⁺)、尿钠(UNa⁺)和尿肌酐(UCre); 用全自动生化仪检测取各组大鼠血清钾(K⁺)、钠(Na⁺)、肌酐浓度, 计算 Na⁺/K⁺ 比值以及 24 h 的 UK⁺/Cre、UNa⁺/Cre、UNa⁺/K⁺、UTP/Cre 比值; 采用 ELISA 法检测血清 PTH、Ang II、ALD 水平。根据各组大鼠体重及血清肌酐计算各组大鼠肾小球滤过率(<http://idal.uv.es/aclara>)^[7]。摘取两侧肾脏, 生理盐水清洗后, 剔除包膜, 肾脏放置于 10% 中性甲醛固定液保存, 采用苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE staining)观察肾脏的病理变化。

1.5 免疫组织化学法检测肾组织中 CD68、TNF- α 、IL-1 β 的表达

将石蜡包埋的肾组织制成 5 μm 厚切片, 按照免疫组织化学法检测肾组织中 CD68、TNF- α 、IL-1 β 的表达(稀释比例分别为 1:1 000、1:400、1:800), 以 PBS 代替一抗作为阴性对照, 每个标本在 400 倍光镜下随机选取 8 个视野, 采用 Image-Pro Plus 进行半定量分析, 阳性部位的棕色深浅以平均光密度值表示。

1.6 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 比较用方差分析, 两两比较用 LSD- t 检验; 采用 GraphPad Prism 9.0 软件进行作图。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠干预前后收缩压、舒张压和 MAP 比较

各组大鼠干预前收缩压、舒张压和 MAP 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组大鼠干预后

收缩压、MAP 比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), PTH + 高盐组大鼠收缩压、MAP 较假手术组升高 ($P < 0.05$), 且 PTH + 高盐组大鼠干预后收缩压较干预前升高 ($P < 0.05$)。各组大鼠干预后舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 各组大鼠干预前后收缩压、舒张压和 MAP 比较 ($n=5$, mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	收缩压		舒张压		MAP	
	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
假手术组	102.15 ± 1.78	102.96 ± 2.21	86.68 ± 3.71	90.54 ± 2.40	91.84 ± 2.90	94.68 ± 2.25
PTH 组	97.47 ± 4.06	101.91 ± 12.00	77.00 ± 9.89	78.58 ± 5.02	83.83 ± 7.93	86.35 ± 7.11
低盐组	101.36 ± 11.26	103.86 ± 4.57	85.55 ± 8.49	81.54 ± 2.24	90.82 ± 9.41	88.98 ± 2.97
高盐组	108.23 ± 13.44	112.60 ± 10.70	89.14 ± 15.68	85.63 ± 3.22	95.50 ± 14.81	94.62 ± 4.41
PTH + 低盐组	105.36 ± 7.83	108.02 ± 7.91	90.33 ± 8.74	88.07 ± 13.85	95.34 ± 8.28	94.72 ± 11.83
PTH + 高盐组	112.04 ± 4.66	126.90 ± 7.26	98.18 ± 4.58	105.17 ± 7.81	102.80 ± 4.54	112.41 ± 6.91
F 值	1.922	7.011	2.605	5.732	2.436	6.922
P 值	0.140	0.001	0.061	0.061	0.075	0.001

2.2 各组大鼠血清 Na⁺/K⁺、PTH、Ang II、ALD 水平比较

各组大鼠血清 Na⁺/K⁺ 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组 PTH、Ang II、ALD 水平比较, 差异

均有统计学意义 ($P < 0.05$)。高盐组、PTH + 高盐组较假手术组升高 ($P < 0.05$), 高盐组、PTH 组、PTH + 低盐组、PTH + 高盐组较低盐组升高 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 各组大鼠血清 Na⁺/K⁺、PTH、Ang II、ALD 水平比较 ($n=5$, $\bar{x} \pm s$)

组别	Na ⁺ /K ⁺	PTH/(pg/mL)	Ang II/(pg/mL)	ALD/(pg/mL)
假手术组	32.5 ± 1.3	131.1 ± 14.1	123.5 ± 49.7	117.5 ± 42.1
低盐组	34.3 ± 1.9	114.0 ± 81.6	112.7 ± 9.3	83.1 ± 54.3
高盐组	34.1 ± 1.7	228.2 ± 22.5	178.8 ± 29.7	144.1 ± 24.7
PTH 组	35.9 ± 2.5	205.6 ± 48.5	173.3 ± 20.5	148.2 ± 18.7
PTH + 低盐组	32.7 ± 1.9	189.8 ± 23.4	199.5 ± 13.5	148.8 ± 16.93
PTH + 高盐组	33.8 ± 2.8	254.1 ± 68	231.4 ± 43.5	172.1 ± 33.4
F 值	1.091	4.442	7.356	3.213
P 值	0.401	0.009	0.001	0.030

2.3 各组大鼠 24 h 的 UK⁺/Cre、UNa⁺/Cre、UNa⁺/K⁺、UTP/Cre、肾小球滤过率比较

各组大鼠 24 h UK⁺/Cre、24 h UTP/Cre 比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。各组大鼠 24 h UNa⁺/Cre、24 h UNa⁺/K⁺、肾小球滤过率比较, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。PTH + 高盐组的 24 h UNa⁺/Cre、24 h UNa⁺/K⁺ 水平较假手术组升高, 肾小球滤过率较假手术组降低 ($P < 0.05$), PTH + 高盐组的 24 h UNa⁺/Cre、24 h UNa⁺/K⁺ 水平较低盐组升高, 肾小球滤过率

较低盐组降低 ($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 各组大鼠肾脏组织形态学观察

假手术组、低盐组大鼠的肾小球形态结构正常, 血管腔无狭窄, 肾小管上皮细胞排列整齐, 未见明显炎症细胞浸润及纤维化。高盐组、PTH 组、PTH + 低盐组、PTH + 高盐组大鼠的肾小球体积增大, 肾小管扩张, 可见蛋白管型, 肾间质少量炎症细胞浸润。PTH + 高盐组大鼠的肾小球体积增大, 小球内可见

表 3 各组大鼠 24 h 的 UK⁺/Cre、UNa⁺/Cre、UNa⁺/K⁺、UTP/Cre、肾小球滤过率比较 (n=5, $\bar{x} \pm s$)

组别	24 h UK ⁺ /Cre	24 h UNa ⁺ /Cre	24 h UNa ⁺ /K ⁺	24 h UTP/Cre	肾小球滤过率/(mL/min)
假手术组	13.9 ± 4.7	10.2 ± 5.0	0.70 ± 0.20	86.4 ± 23.8	0.293 ± 0.09
低盐组	15.0 ± 4.6	8.7 ± 4.0	0.57 ± 0.15	97.0 ± 11.0	0.237 ± 0.02
高盐组	15.3 ± 1.5	9.8 ± 3.6	0.50 ± 0.10	121.4 ± 15.8	0.140 ± 0.03
PTH 组	17.7 ± 4.4	10.0 ± 3.2	0.53 ± 0.05	119.6 ± 19.8	0.130 ± 0.04
PTH + 低盐组	14.7 ± 4.4	12.9 ± 5.8	0.83 ± 0.29	107.0 ± 40.0	0.135 ± 0.01
PTH + 高盐组	15.2 ± 4.8	24.0 ± 10.8	1.65 ± 0.60	143.6 ± 68.0	0.083 ± 0.04
F 值	0.277	3.806	7.325	1.071	11.761
P 值	0.919	0.017	0.001	0.410	0.000

细胞及基质增生,肾小管扩张,可见蛋白管型,肾间质炎症细胞浸润。见图 1。

2.5 各组大鼠肾脏组织 CD68、TNF-α、IL-1β 阳性表达面积比较

各组大鼠 CD68、TNF-α、IL-1β 阳性表达面积比

较,差异均有统计学意义(P<0.05)。免疫组织化学染色结果示,各组肾脏组织 TNF-α、IL-1β、CD68 的阳性表达主要位于肾小管区域,PTH + 高盐组 CD68、TNF-α、IL-1β 的表达还位于肾小球的球囊上。见表 4 和图 2~4。

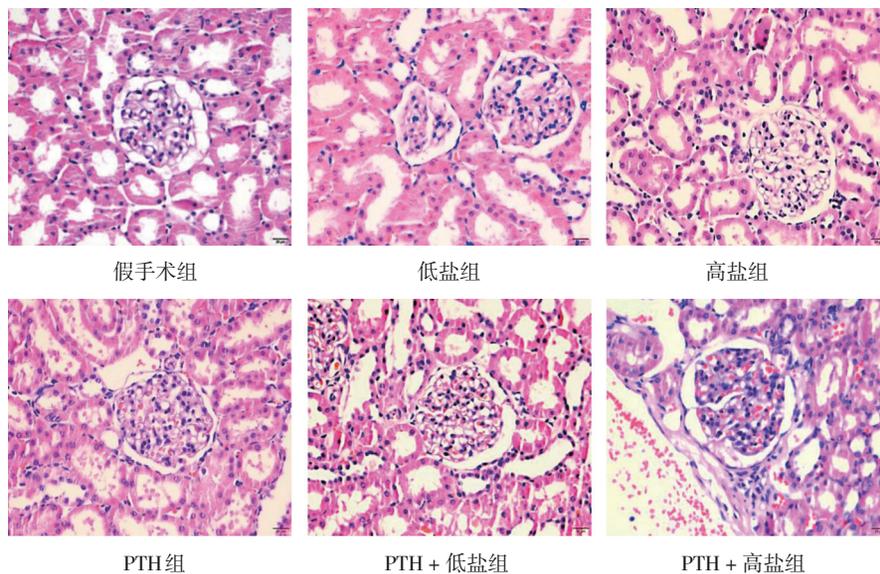


图 1 各组大鼠肾脏组织形态学观察 (HE 染色 × 400)

表 4 各组大鼠肾脏组织 CD68、TNF-α、IL-1β 阳性表达面积比较 (n=5, %, $\bar{x} \pm s$)

组别	CD68	TNF-α	IL-1β
假手术组	18.6 ± 5.8	13.9 ± 1.9	18.5 ± 1.3
低盐组	13.5 ± 1.6	13.4 ± 1.4	19.1 ± 0.7
高盐组	24.1 ± 0.8	20.1 ± 0.4	21.4 ± 1.2
PTH 组	25.2 ± 1.9	21.7 ± 1.2	22.1 ± 1.7
PTH + 低盐组	25.9 ± 2.8	21.1 ± 1.6	20.9 ± 0.9
PTH + 高盐组	28.6 ± 3.4	24.6 ± 0.8	22.8 ± 1.9
F 值	9.345	55.534	9.850
P 值	0.000	0.000	0.000

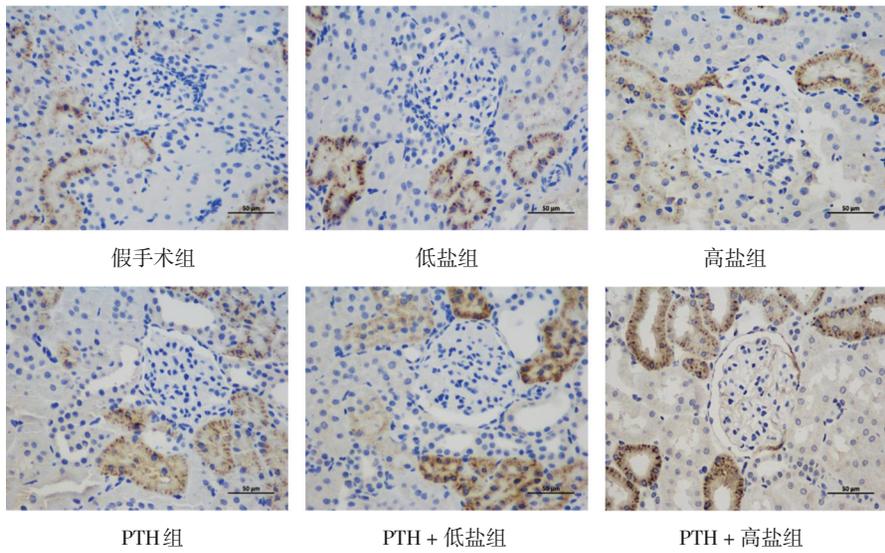


图 2 各组大鼠肾脏组织 CD68 的表达 (免疫组织化学染色 × 400)

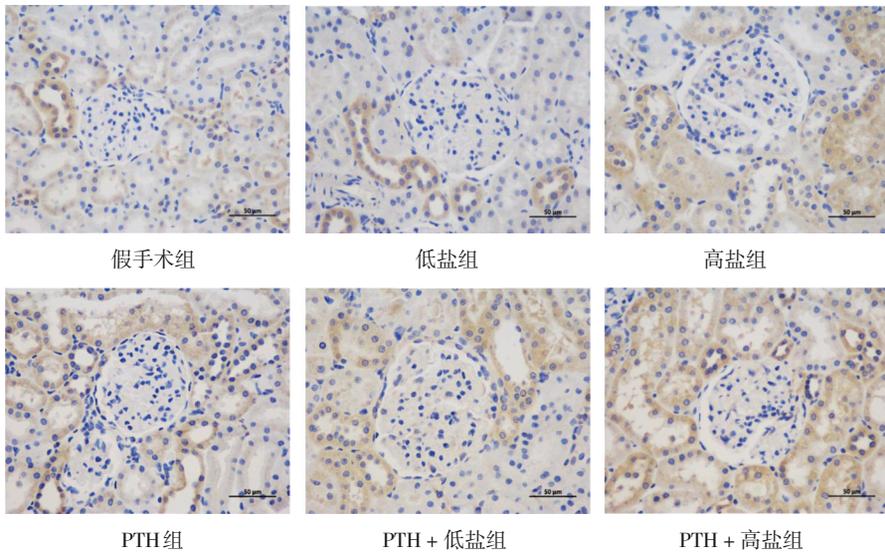


图 3 各组大鼠肾脏组织 TNF- α 的表达 (免疫组织化学染色 × 400)

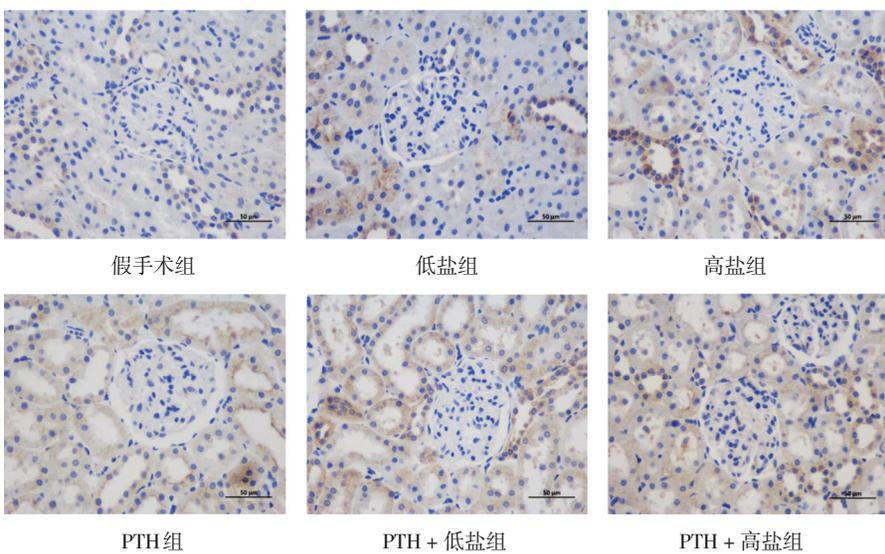


图 4 各组大鼠肾脏组织 IL-1 β 的表达 (免疫组织化学染色 × 400)

3 讨论

本研究主要发现高盐、PTH 单独或者是共同干预可导致 SD 大鼠血清 PTH、Ang II、ALD 水平升高, 并出现增生性肾小球肾炎病理学改变, 肾脏组织 CD68、TNF- α 、IL-1 β 表达升高; 并引起肾小球滤过率降低。高盐和 PTH 共同干预还可导致血压升高, 24 h 尿 UNa⁺/Cre 和 UNa⁺/K⁺ 水平升高。

TIYASATKULKOVIT 等^[8]使用 8% 氯化钠喂养大鼠后发现, 高盐会导致尿液和粪便中钙流失增加, 并引起钙吸收分数降低, 导致血钙降低, 进而引起 PTH 分泌增加^[9]。PTH 与 PTH/PTH 相关肽受体和电压门控 L 型钙通道结合, 启动激活 RAS 的多种信号转导通路, 增加 Ang II 分泌^[10]; 有学者通过大量的动物研究发现高水平的 PTH 会增加 ALD 分泌^[11-13]。高盐摄入会增加大鼠体内血管紧张素 II 1 型受体 (angiotensin II type 1 receptor, AT1R) 的基因和蛋白表达来促进 Ang II 的分泌^[14]。Ang II 与高盐摄入可以增加 ALD 合酶基因的 mRNA、蛋白质的表达, 增加 ALD 分泌^[15]。有学者通过实验证明, 高盐摄入即使不引起血压升高也会对脉管系统、心脏、肾脏、皮肤、大脑和骨骼产生不利影响^[16]。

RAAS 除了调节机体水盐电解质平衡和血压的作用, 对肾脏的炎症反应也具有调节作用。有研究表明, Ang II 通过激活 AT1R 发挥促炎作用, 体内 Ang II 水平升高后会激活 AT1R 和血管紧张素 II 2 型受体 (Angiotensin II type 2 receptor, AT2R)^[17], 在血管紧张素转换酶 2 的作用下将 Ang II 分解为血管紧张素-(1-7)。有动物研究发现, 在输注 Ang II 后会上调肾小管细胞中 AT2R 表达, 并与炎症细胞相关^[18]; 使用 AT1R 和 AT2R 拮抗剂后可以降低肾脏炎症细胞浸润程度^[19]。向野生型小鼠体内输注血管紧张素-(1-7) 会加剧小鼠体内的炎症反应, 促进肾脏炎症的发生^[20]。DING 等^[21]通过对大鼠输注 ALD 后发现, 大鼠肾脏出现炎症损伤的表现, 且 IL-1 β 等炎症指标上调。RAAS 对肾脏进行炎症反应调节的机制是复杂多样的。肾脏组织发生炎症损伤后凋亡细胞和抗炎因子可诱导巨噬细胞分泌, 并介导肾脏修复和再生^[22]。MA 等^[23]通过动物实验研究发现 Ang II 可以通过巨噬细胞诱导肾脏损伤。在免疫细胞中, 炎症小体激活导致 IL-1 β 和 IL-1 α 的释放, IL-1 α 和 IL-1 β 都能连接存在于肾内外几乎所有细胞上的 IL-1 受

体^[24]。升高的 ANG II 会促进 TNF- α 的形成; TNF- α 是促炎细胞因子的组成部分, 有研究发现 TNF- α 可通过调节肾脏的血流动力学和排泄功能直接作用于肾脏^[25]。TNF- α 是一种由免疫细胞 (主要是 T 淋巴细胞) 产生的促炎细胞因子, 与盐敏感性高血压和相关的肾损伤有关^[25]。IL-1 家族是一组细胞因子, 在调节感染和无菌性损伤相关的免疫反应方面至关重要, 由 IL-1 α 和 IL-1 β 、IL-18、IL-33、IL-37、IL-38 和 IL-36 等组成^[26], 其表达升高与肾功能受损有关^[27]。以上研究提示 RAAS 可激活 CD68、TNF- α 、IL-1 β , 促进炎症损伤的发生。本研究结果中, 高盐摄入、PTH 干预后肾脏组织出现增生性肾小球肾炎病理学改变, 且肾脏组织中 CD68、TNF- α 、IL-1 β 的表达升高, 肾小球滤过率降低; 两者共同干预下肾脏组织中 TNF- α 、IL-1 β 的表达较单独干预时升高, 且 24 h 尿 UNa⁺/Cre 和 UNa⁺/K⁺ 水平升高。而 24 h UNa⁺/K⁺ 可以作为判断肾功能下降的预测指标^[28-29], UTP/Cre 也可作为肾脏疾病的早期检测指标^[30]。

国内外研究发现氯化钠喂养大鼠后即使不引起血压升高也会对肾脏造成损害^[16], 过高的 PTH 水平也会对肾脏造成损害^[4], 并影响肾功能。本研究在 SD 大鼠上验证了高盐摄入与 PTH 可通过激活 RAAS 对肾脏造成炎症损伤, 进一步证实了高盐摄入与过高的 PTH 会影响肾脏的结构与功能。未来可进行深入研究, 探讨高盐与 PTH 对增生性肾小球肾炎发生的其他机制。

综上所述, 高盐、PTH 单独或共同干预可激活 RAAS, 导致肾脏炎症损伤。本研究结果为 CKD 患者严格控盐和控制合适的 PTH 水平提供了科学依据, 有利于指导临床治疗。

参考文献:

- [1] ERNANDEZ T, MAYADAS T N. The changing landscape of renal inflammation[J]. Trends Mol Med, 2016, 22(2): 151-163.
- [2] HOSOHATA K, YOSHIOKA D, TANAKA A, et al. Early urinary biomarkers for renal tubular damage in spontaneously hypertensive rats on a high salt intake[J]. Hypertens Res, 2016, 39(1): 19-26.
- [3] FLOEGE J, KIM J, IRELAND E, et al. Serum iPTH, calcium and phosphate, and the risk of mortality in a European haemodialysis population[J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26(6): 1948-1955.
- [4] BELLI M, MARTIN R M, BRESCIA M D G, et al. Acute and long-term kidney function after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism[J]. PLoS One, 2020, 15(12): e0244162.

- [5] NAIR C G, BABU M, JACOB P, et al. Renal dysfunction in primary hyperparathyroidism; effect of parathyroidectomy: a retrospective cohort study[J]. *Int J Surg*, 2016, 36(Pt A): 383-387.
- [6] DOBREVA E A, BIBIK E E, EREMKINA A K, et al. Dynamic changes of renin-angiotensin-aldosterone system parameters after surgery of primary hyperparathyroidism[J]. *Ter Arkh*, 2020, 92(10): 63-69.
- [7] PELLICER-VALERO Ó J, MASSARO G A, CASANOVA A G, et al. Neural network-based calculator for rat glomerular filtration rate[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(3): 610-621.
- [8] TIYASATKULKOVIT W, AKSORNTHONG S, ADULYARITTHIKUL P, et al. Excessive salt consumption causes systemic calcium mishandling and worsens microarchitecture and strength of long bones in rats[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1850.
- [9] VILLA-ETCHEGOYEN C, LOMBARTE M, MATAMOROS N, et al. Mechanisms involved in the relationship between low calcium intake and high blood pressure[J]. *Nutrients*, 2019, 11(5): 1112.
- [10] ROSSIER M F, BURNAY M M, VALLOTTON M B, et al. Distinct functions of T- and L-type calcium channels during activation of bovine adrenal glomerulosa cells. *Endocrinology*, 1996, 137(11):4817-26.
- [11] CECCOLI L, RONCONI V, GIOVANNINI L, et al. Bone health and aldosterone excess[J]. *Osteoporos Int*, 2013, 24(11): 2801-2807.
- [12] CHHOKAR V S, SUN Y, BHATTACHARYA S K, et al. Hyperparathyroidism and the calcium paradox of aldosteronism[J]. *Circulation*, 2005, 111(7): 871-878.
- [13] MANIERO C, FASSINA A, GUZZARDO V, et al. Primary hyperparathyroidism with concurrent primary aldosteronism[J]. *Hypertension*, 2011, 58(3): 341-346.
- [14] KATAYAMA I A, PEREIRA R C, DOPONA E P B, et al. High-salt intake induces cardiomyocyte hypertrophy in rats in response to local angiotensin II type I receptor activation[J]. *J Nutr*, 2014, 144(10): 1571-1578.
- [15] LU J, WANG H W, AHMAD M, et al. Central and peripheral slow-pressor mechanisms contributing to angiotensin II -salt hypertension in rats[J]. *Cardiovasc Res*, 2018, 114(2): 233-246.
- [16] ROBINSON A T, EDWARDS D G, FARQUHAR W B. The influence of dietary salt beyond blood pressure[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2019, 21(6): 42.
- [17] KAWAI T, FORRESTER S J, O'BRIEN S, et al. AT1 receptor signaling pathways in the cardiovascular system[J]. *Pharmacol Res*, 2017, 125(Pt A): 4-13.
- [18] RUIZ-ORTEGA M, ESTEBAN V, SUZUKI Y, et al. Renal expression of angiotensin type 2 (AT2) receptors during kidney damage[J]. *Kidney Int Suppl*, 2003(86): S21-S26.
- [19] ESTEBAN V, RUPEREZ M, VITA J R, et al. Effect of simultaneous blockade of AT1 and AT2 receptors on the NFkappaB pathway and renal inflammatory response[J]. *Kidney Int Suppl*, 2003(86): S33-S38.
- [20] ESTEBAN V, HERINGER-WALTHER S, STERNER-KOCK A, et al. Angiotensin-(1-7) and the G protein-coupled receptor MAS are key players in renal inflammation[J]. *PLoS One*, 2009, 4(4): e5406.
- [21] DING W, XU C Y, WANG B, et al. Rotenone attenuates renal injury in aldosterone-infused rats by inhibiting oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and inflammasome activation[J]. *Med Sci Monit*, 2015, 21: 3136-3143.
- [22] CAO Q, HARRIS D C H, WANG Y P. Macrophages in kidney injury, inflammation, and fibrosis[J]. *Physiology (Bethesda)*, 2015, 30(3): 183-194.
- [23] MA S T, ZHANG Y, HE K C, et al. Knockout of TRPA1 exacerbates angiotensin II -induced kidney injury[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 317(3): F623-F631.
- [24] ANDERS H J. Of inflammasomes and alarmins: IL-1 β and IL-1 α in kidney disease[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2016, 27(9): 2564-2575.
- [25] MEHAFFEY E, MAJID D S A. Tumor necrosis factor- α , kidney function, and hypertension[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 313(4): F1005-F1008.
- [26] PFEILER S, WINKELS H, KELM M, et al. IL-1 family cytokines in cardiovascular disease[J]. *Cytokine*, 2019, 122: 154215.
- [27] WIHASTUTI T A, AINI F N, TJAHJONO C T, et al. Lp-PLA2 selective inhibitor (darapladi) effect in lowering the expression level of IL-1B and IL-6 in the renal at type 2 diabetes mellitus[J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, 15: 503-508.
- [28] DERIAZ D, GUESSOUS I, VOLLENWEIDER P, et al. Estimated 24-h urinary sodium and sodium-to-potassium ratio are predictors of kidney function decline in a population-based study[J]. *J Hypertens*, 2019, 37(9): 1853-1860.
- [29] YATABE M S, IWAHORI T, WATANABE A, et al. Urinary sodium-to-potassium ratio tracks the changes in salt intake during an experimental feeding study using standardized low-salt and high-salt meals among healthy Japanese volunteers[J]. *Nutrients*, 2017, 9(9): 951.
- [30] ALAO M A, ASINOBI O A, IBRAHIM O R, et al. Spot urine protein-to-creatinine ratio compared with dipstick proteinuria as a primary screening tool for renal disease in a community setting[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2021, 32(6): 1655-1665.

(李科 编辑)

本文引用格式: 黄仕琼, 梁荃, 李利华. 甲状旁腺激素与盐交互作用对肾脏结构和功能的影响[J]. *中国现代医学杂志*, 2024, 34(14): 28-35.

Cite this article as: HUANG S Q, LIANG Q, LI L H. Effect of the interaction between parathyroid hormone and salt on renal structure and function[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2024, 34(14): 28-35.