

论著·基础研究

# 大鼠血中 AQP-2 与 DIC 相关急性非少尿型肾损伤的相关性分析\*

张文铮,金英玉<sup>#</sup>,王一多,辛晓敏<sup>△</sup>

(哈尔滨医科大学附属第一医院检验科,黑龙江哈尔滨 150001)

**摘要:**目的 研究弥散性血管内凝血(DIC)相关的急性非少尿型肾损伤与大鼠血中水通道蛋白 2(AQP-2)的相关性,探讨 AQP-2 作为 DIC 相关急性非少尿型肾损伤早期诊断指标的意义。方法 清洁级雄性 Wistar 大鼠 24 只随机分为两组。对照组( $n=9$ )静脉滴注 10 mL 无菌生理盐水,大鼠滴注 4 h 3 只,6 h 3 只,8 h 3 只;实验组( $n=15$ )注射脂多糖(LPS)溶液(LPS 30 mg/kg 体质量,溶于 10 mL 无菌生理盐水,滴注 LPS 4 h 5 只,6 h 5 只,8 h 5 只。各组静脉滴注后取血液检测血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、D-二聚体(D-D)、血浆纤维蛋白原(FIB)、血清肌酐(SCr)、血尿素(BUN)水平,监测各组在滴注 LPS 时间段内的尿量;滴注结束后取各组肾、肺组织 HE 染色及纤维素染色,观察组织中微血栓形成情况以及组织病理损伤;同时酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测血液中 AQP-2、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、加压素(AVP)、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )的水平。采用 SNK- $q$  及直线相关方法对结果进行统计学分析,绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算曲线下面积(AUC)来评价 AQP-2 和 SCr 的诊断价值。结果 各个实验亚组 PLT 和 FIB 水平与对照组相比明显减低( $P<0.05$ );实验组 PT 与对照组相比延长,尿量、血清中 D-D、TNF- $\alpha$  和 AVP、SCr、BUN 明显增高( $P<0.05$ );实验组各亚组大鼠的血清中 AQP-2 和对照组相比有明显减低的趋势,差异有统计学意义( $P<0.05$ )。AQP-2 和 TNF- $\alpha$ 、AVP、IL-1 $\beta$  呈负相关( $r=-0.557$ 、 $-0.629$ 、 $-0.780$ );光镜下,LPS 6 h 组可见肺毛细血管有微血栓形成,肺间质水肿;肾有炎细胞浸润。结论 大鼠静脉持续注射 LPS 诱导大鼠建立 DIC 相关急性非少尿型肾损伤模型,随着病程的发展,AQP-2 在血中有下降趋势,并且与 AVP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  呈负相关,提示 AQP-2 可能参与大鼠 DIC 早期的肾损伤,为非少尿型急性肾损伤早期辅助性诊断提供新的指标。

**关键词:**内毒素; 弥散性血管内凝血; 急性非少尿型肾损伤; 水通道蛋白

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.001

中图法分类号:R392.7;R-332

文章编号:1673-4130(2018)15-1793-05

文献标识码:A

## Correlation between AQP-2 and DIC-related acute non-oliguric renal injury in rat blood\*

ZHANG Wenzheng, JIN Yingyu<sup>#</sup>, WANG Yiduo, XIN Xiaomin<sup>△</sup>

(Department of Clinical Laboratory, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang 150001, China)

**Abstract: Objective** To investigate the correlation of aquaporins 2(AQP-2) in blood of rats with DIC-related acute non-oliguric kidney injury and to explore the significance of AQP-2 as an early diagnostic indicator of DIC-related acute non-oliguric kidney injury. **Methods** Twenty-four male Wistar rats were randomly divided into 2 groups: control group (10 mL sterile saline, drip 4 h ( $n=3$ ), 6 h ( $n=3$ ), 8 h ( $n=3$ )). The experimental group was injected with lipopolysaccharide (LPS) solution (LPS 30 mg/kg body weight, dissolved in 10 mL sterile saline, LPS 4 h ( $n=5$ ), 6 h ( $n=5$ ), 8 h ( $n=5$ )). blood platelet (PLT), Prothrombin time(PT), D-Dimer (D-D), plasma fibrinogen (FIB), serum creatinine(SCr), blood urea nitrogen (BUN) were measured in each group. The urine volume of each group was monitored during the LPS instillation. HE staining and cellulose staining of kidney and lung tissues of each group were performed after dripping, and the microthrombus formation in the tissue was observed As well as histopathological damage. At the same time, the levels of AQP-2, tumor necrosis factor- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ), Arginine vasopressin (AVP), Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) in blood were

\* 基金项目:国家自然青年基金项目(81501825);黑龙江省青年科学基金(QC2012C035)。

作者简介:张文铮,女,硕士研究生,主要从事止血与血栓方面的研究。 <sup>#</sup> 共同第一作者:金英玉,女,主任医师,主要从事临床血液学检验及相关疾病机制的研究。 <sup>△</sup> 通信作者,E-mail:hydy0720@163.com。

本文引用格式:张文铮,金英玉,王一多,等.大鼠血中 AQP-2 与 DIC 相关急性非少尿型肾损伤的相关性分析[J].国际检验医学杂志,2018,39(15):1793-1797.

detected by ELISA. The results of SNK-*q* and linear correlation method were used to analyze the results. The ROC curve and calculate the area under the curve (AUC) to evaluate the diagnostic value of AQP-2 and SCr.

**Results** The content of PLT and FIB in each experimental group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The PT in the experimental group was prolonged compared with that in the control group, and the urine volume, DD, TNF- $\alpha$ , AVP, UREA and CREA in serum were significantly increased ( $P < 0.05$ ). Serum levels of AQP-2 in the serum of each group in the experimental group were significantly decreased compared with the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). AQP-2 was negatively correlated with TNF- $\alpha$ , AVP and IL-1 $\beta$  ( $r = -0.557, -0.629, -0.780$ ) Thrombosis, interstitial lung edema; kidney infiltration of inflammatory cells. **Conclusion** Continuous intravenous injection of LPS induces the establishment of a rat model of acute non-oliguric kidney injury associated with DIC. As the course of the disease progresses, AQP-2 shows a decreasing trend in blood and is negatively correlated with AVP, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$ . Suggesting that AQP-2 may be involved in the early renal injury of DIC in rats and provide a new index for the early diagnosis of non-oliguric acute kidney injury.

**Key words:** lipopolysaccharide; disseminated intravascular coagulation; nonoliguria acute kidney injury; aquaporins

弥散性血管内凝血(DIC)是以凝血活化和广泛微血栓形成特征的一种临床综合征,多由感染和创伤引起,容易并发多器官功能衰竭,预后不良,是临床亟待解决的难题。DIC 早期病理学变化为广泛微血栓形成,其发生部位广泛,以肺、肾、脑、胃肠道及皮肤黏膜常见。其中肾脏发生损伤时,容易继发水电解质酸碱平衡代谢紊乱,非少尿型急性肾损伤患者早期症状不明显,有较高的危险评分,迁延预后,病死率高。水通道蛋白(AQPs)是肾脏水盐代谢的重要结构基础,可以反应肾功能的动态变化并且为早期预防及治疗急性肾损伤提供了新的靶点。水通道蛋白 2(AQP-2)在肾脏集合管水平最多,通过加压素(AVP)对 AQP-2 的调节,改变集合管对水通透性维持机体水、电解质代谢。本文通过静脉滴注脂多糖(LPS)诱导大鼠建立 DIC 相关非少尿急性肾损伤模型,探讨血液中 AQP-2 作为辅助诊断性指标的意义。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

**1.1.1 实验动物** 清洁级 Wistar 雄性大鼠,鼠龄 8~10 周,体质量 180~200 g,由哈尔滨医科大学第一临床医学院动物实验中心提供,实验动物使用许可证号 SYXK(黑)2013-002。

**1.1.2 试剂** LPS(美国 SIGMA 公司);凝血酶原时间(PT)、血浆纤维蛋白原(FIB)(日本希森美康公司);大鼠 AQP-2 酶联免疫试剂盒、大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )的水平酶联免疫试剂盒、大鼠加压素(AVP)酶联免疫试剂盒、大鼠 D 二聚体(D-D)酶联免疫试剂盒、大鼠 AVP、白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )酶联免疫试剂盒(上海信帆公司)。

**1.1.3 仪器** Sysmex 血凝仪 5100(日本希森美康

公司);全自动全血细胞计数仪(日本希森美康公司);全自动生化分析仪(美国强生公司);酶标仪(郑州安图实验仪器有限公司)。

### 1.2 方法

**1.2.1 实验动物分组及模型建立** 将 24 只 Wistar 大鼠随机分组,分为对照组和实验组,对照组 9 只,实验组 15 只。实验组:用 10%水合氯醛(3 mL/kg)腹腔注射麻醉大鼠后,经股静脉注射连续滴注 LPS(30 mg/kg 溶于 10 mL 无菌生理盐水)4 h( $n=5$ )、6 h( $n=5$ )、8 h( $n=5$ );对照组麻醉同上,连续 4 h( $n=3$ )、6 h( $n=3$ )、8 h( $n=3$ )滴注 10 mL 无菌生理盐水。

**1.2.2 标本采集** 实验组和对照组连续滴注前排空大鼠膀胱,膀胱插管检测滴注期间大鼠的尿量;各组滴注结束后,迅速打开胸腔,用 10 mL 注射器经心脏取血约 5 mL,其中 3 mL 注入枸橼酸钠抗凝剂(1:9)采血管中,1 mL 注入乙二胺四乙酸二钾(EDTA-K<sub>2</sub>)的采血管中充分混匀,1 mL 注入普通血清管中。将混有枸橼酸钠抗凝剂的血液标本室温离心 3 500 r/min,10 min,分离血浆。采血后立即摘取大鼠肺脏,打开腹腔摘下大鼠肾脏,所有组织用生理盐水冲洗后,将大鼠肾及肺于甲醛中固定,待进行形态学检查。

**1.2.3 标本的检测** 血浆凝血及纤溶功能的检测:使用凝血分析仪(SYSMEX CA5100)测定血浆中 PT、FIB;使用全自动血细胞计数仪(SYSMEX XE-2000)测定全血血小板计数(PLT);应用双抗体夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA)方法测定血浆中的 TNF- $\alpha$ 、AVP、AQP-2、D-D、IL-1 $\beta$ ;使用全自动生化分析仪检测血清中肌酐(SCr)、血尿素(BUN)。肺肾组织光镜下形态学检查将用甲醛固定的肺、肾组织切

片,苏木素-伊红染色(HE 染色)和纤维素染色后,光镜下进行形态学检查,观察肺、肾组织中微血栓的形成和形态学变化。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件处理实验数据,计量资料均以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较采用 SNK-*q* 检验;相关性分析采用 Pearson 相关分析,以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)并计算曲线下面积(AUC)。

2 结 果

2.1 验证 DIC 相关的急性非少尿型肾损伤模型建立

**2.1.1 大鼠血液标本凝血指标的检测结果** LPS 4、6、8 h 组的 PLT、PT、FIB 的检测结果见表 1。LPS 8 h 组 PLT 下降最明显。各实验组在 LPS 注射后 PLT、FIB 有下降趋势,PT 有延长趋势,D-D 有升高的趋势。大鼠对照组滴注生理盐水 4、6、8 h 各项指标无明显差异,故对照组每组取 3 只大鼠结果平均值分析。

表 1 对照组与实验组血液学指标变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标       | <i>n</i> | PLT( $\times 10^9/L$ ) | PT(s)        | FIB(g/L)    | D-D(ng/mL)  |
|----------|----------|------------------------|--------------|-------------|-------------|
| 对照组      | 9        | 1 044 ± 288            | 10.46 ± 2.87 | 1.83 ± 0.29 | 0.58 ± 0.02 |
| 实验组      |          |                        |              |             |             |
| 4 h 组    | 5        | 784 ± 255              | 10.95 ± 1.15 | 1.16 ± 0.35 | 0.65 ± 0.04 |
| 6 h 组    | 5        | 711 ± 201              | 11.92 ± 1.94 | 0.92 ± 0.20 | 1.12 ± 0.04 |
| 8 h 组    | 5        | 453 ± 165              | 16.68 ± 2.40 | 0.52 ± 0.16 | 1.38 ± 0.08 |
| <i>P</i> |          | 0.007                  | 0.001        | 0.000       | 0.000       |

肾组织有少量炎细胞浸润,上皮细胞肿胀(图 2)。

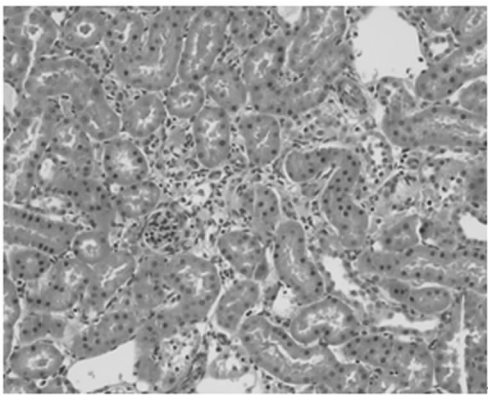


图 2 LPS 6 h 组肾组织(HE 染色  $\times 200$ )

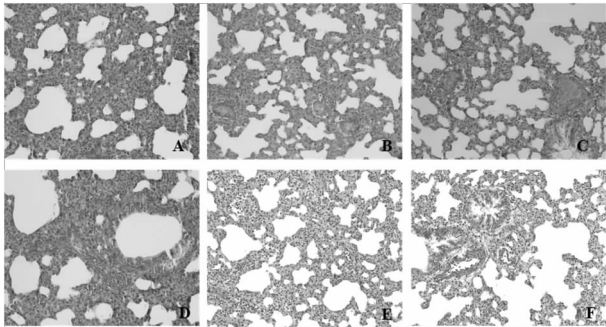
**2.1.3 大鼠肾功能指标检测及尿量** LPS 4、6、8 h 组尿量 and 对照组相比明显增加( $P < 0.05$ );SCr 在 LPS 4 h 组开始升高,LPS 6 h 组开始 SCr 明显增加,且大于基础值的 1.5 倍,提示急性肾损伤;LPS 6 h BUN 有升高的趋势,LPS 8 h 组明显升高( $P < 0.05$ )。见表 2。

表 2 对照组与实验组尿量、SCr、BUN 的变化比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标       | <i>n</i> | 尿量( $\mu L$ ) | SCr( $\mu mol/L$ ) | BUN( $\mu mol/L$ ) |
|----------|----------|---------------|--------------------|--------------------|
| 对照组      | 9        | 1 391 ± 476   | 47.5 ± 19.1        | 10.03 ± 0.86       |
| 实验组      |          |               |                    |                    |
| 4 h 组    | 5        | 1 520 ± 425   | 60.9 ± 12.8        | 11.85 ± 2.03       |
| 6 h 组    | 5        | 1 986 ± 520   | 76.0 ± 6.6         | 14.54 ± 4.58       |
| 8 h 组    | 5        | 2 888 ± 572   | 91.0 ± 12.8        | 16.19 ± 3.32       |
| <i>P</i> |          | 0.001         | 0.002              | 0.02               |

表 3 血液中 AQP-2 和 AVP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 指标       | <i>n</i> | AQP-2( $\mu g/L$ ) | AVP(ng/L)   | TNF- $\alpha$ (ng/L) | IL-1 $\beta$ (ng/mL) |
|----------|----------|--------------------|-------------|----------------------|----------------------|
| 对照组      | 9        | 50.64 ± 3.44       | 4.09 ± 0.72 | 52.56 ± 9.63         | 27.09 ± 9.63         |
| 实验组      |          |                    |             |                      |                      |
| 4 h 组    | 5        | 49.58 ± 4.69       | 4.56 ± 1.00 | 65.70 ± 20.39        | 35.87 ± 2.22         |
| 6 h 组    | 5        | 43.64 ± 6.78       | 5.51 ± 0.32 | 79.30 ± 13.76        | 41.96 ± 2.76         |
| 8 h 组    | 5        | 31.97 ± 6.08       | 7.32 ± 0.72 | 89.92 ± 6.99         | 46.68 ± 0.93         |
| <i>P</i> |          | 0                  | 0           | 0.003                | 0                    |



注:A 为 LPS 4 h 组肺组织;B 为 LPS 6 h 组肺组织;C 为 LPS 8 h 组肺组织;D、E、F 为对照组肺组织

图 1 肺组织形态学检查(纤维素染色  $\times 200$ )

**2.1.2 肺、肾组织电镜下形态学检查** LPS 4 h 组肺组织未见血栓形成(图 1A);LPS 6 h 组肺组织有少量液体渗出,毛细血管扩张充血,并且有微血栓形成(图 1B);LPS 8 h 组肺组织结构有液体渗出,毛细血管充血进一步加重,微血栓形成增多(图 1C)。对照组 4 h、6 h、8 h 组各组肺组织纤维素染色均未见血栓及明显异常的病理改变(分别为图 1D、E、F)。肾组织纤维素染色并未见微血栓形成,HE 染色,LPS 6 h 可见到

**2.2 各组血液中 AQP-2、TNF- $\alpha$ 、AVP、IL-1 $\beta$  检测结果及相关性分析** 与对照组相比,实验组 LPS 4、6、8 h 组大鼠血清中的 AVP、TNF- $\alpha$  均可见升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );实验组各组大鼠血清中 AQP-2 水平明显减低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3;血液标本中 AQP-2 和 AVP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 $\beta$  呈负相关( $r = -0.629$ 、 $-0.557$ 、 $-0.780$ ,  $P < 0.05$ )。见图 3。

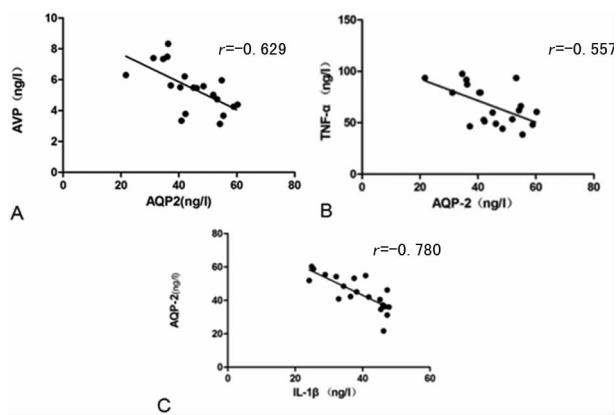


图 3 AQP-2 和 AVP、TNF-α、IL-1β 相关性分析

**2.3 SCr 和 AQP-2 ROC 曲线分析** SCr 和 AQP-2 曲线下面积(AUC)分别为 0.889 和 0.960,95%CI 分别为 0.772 9~1.040 0、0.879 9~1.040 0,P 值分别为 0.01、0.03。见图 4。

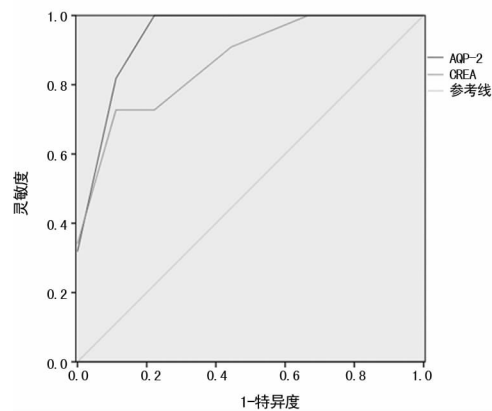


图 4 SCr 和 AQP-2 ROC 曲线分析

3 讨 论

LPS 是内毒素的主要成分,主要由革兰阴性杆菌产生,是临床引起感染的常见因素。严重的创伤或感染易诱发 DIC,DIC 容易并发多器官功能损伤,病死率会增加<sup>[1-3]</sup>。在本研究中,LPS 滴注结束后各实验组与滴注等量生理盐水的对照组相比,全血 PLT、血浆 FIB 水平下降,PT 延长,D-D 升高;各组在 LPS 注射后显示出逐渐增强的凝血倾向,6 h 组在大鼠肺组织毛细血管中发现微血栓,符合 DIC 诊断标准与 PARIKH 等<sup>[1]</sup>的研究结果一致。

急性肾损伤是临床上常见的危重急症,代谢产物及毒素排泄主要经过肾脏代谢,LPS 经肾小管重吸收后,使得肾小管上皮细胞处在高水平的 LPS 微环境中,可能对肾小管上皮细胞的结构和功能产生一定的影响<sup>[4]</sup>。临床中将急性肾损伤分为少尿型和非少尿型,非少尿型肾损伤的主要特点是尿量没有明显减少,但肾脏的结构和功能出现进行性损伤,SCr 可见升高<sup>[5-6]</sup>,但 SCr 变化的时间有滞后性<sup>[7]</sup>,在临床上容易被忽视从而导致病情发现时间延后,造成严重的损

伤,预后不良。本实验中,实验组 6 h 组可以见到肾组织出现炎症反应,SCr、尿素氮水平也可见升高,SCr 大于基础值的 1.5 倍,随着时间延长 SCr、BUN 水平逐渐升高,且实验组尿量并未见减少,且有升高的趋势。由此可见,与对照组相比,LPS 诱导大鼠 DIC 在可以引起急性非少尿型肾损伤。以往有研究认为,DIC 相关的急性肾损伤是由肾脏微血栓形成引起组织缺血缺氧,进而引发更严重的肾脏损伤<sup>[8]</sup>。但在本次实验中,并未见肾脏血栓形成,可能由于肾脏血流量大,血栓高凝期短暂,血栓在肾脏不易形成或不容易被观察到,推测肾损伤除血栓形成引起以外还存在其他途径。

AQPs 是一类分布在多种类型细胞的细胞膜上的疏水性蛋白,在生理和病理状态下均可参与水分子的快速转运。目前研究发现,哺乳动物的 13 种 AQPs,其中 7 种主要分布于肾脏,已经明确 AQP 1~4 是肾脏维持水平衡的重要的分子基础<sup>[9]</sup>。AQP-2 分布于肾脏集合管上皮及集合管管腔膜近膜侧细胞内的囊泡中,是唯一受加压素调节的水通道蛋白<sup>[10]</sup>。肾脏对水的重吸收和浓缩主要发生在近端小管,髓袢降支细段和集合管,虽然只有约 20%的水于集合管重吸收,却对机体水平衡的调节至关重要<sup>[11-12]</sup>。TRAN 等<sup>[13]</sup>研究认为,内毒素可激活内皮细胞及白细胞,使之分泌 TNF-α、IL-1β 等炎症因子。这些炎症因子的产生<sup>[14]</sup>,参与协同构成炎症细胞网络,进一步加重炎症反应,诱导肾小管上皮细胞凋亡等因素可能会引起肾脏损伤和 AQP-2 的减少,进而影响水和小分子物质的代谢的原因。AVP 调节集合管通透性的主要目标是集合管管腔膜顶端水通道,主要包括短期调节和长期调节<sup>[15]</sup>。AVP 作用于细胞 AQP-2 水通道,增加 AQP-2 表达,磷酸化和运输,参与机体水代谢调节<sup>[16]</sup>。本实验研究发现,随着 LPS 注射 4、6 和 8 h 后,AQP-2 在血中水平下降,AVP 水平反而增加,二者呈负相关。可能由于由 LPS 诱导的内毒素血症中的肾髓质中 AVP 的受体表达下降所致<sup>[17]</sup>。有研究证明 IL-1β 能够在体外减少肾髓质中 AVP 受体数目,LPS 注射后短时间内即可引起 TNF-α、IL-1β 等相关炎症因子表达增加,炎症因子表达的局部增加参与受体的改变过程<sup>[18]</sup>。AQP-2 水平的变化反映了肾脏损伤时血管加压素早期参与水的浓缩功能<sup>[19]</sup>。

通过 AQP-2 和 TNF-α、AVP 及 IL-1β 的相关性分析显示,AQP-2 与 TNF-α、AVP、IL-1β 均呈负相关,可以间接反映 AQP-2 参与了 LPS 诱导的 DIC 相关急性非少尿型肾损伤的病理过程。同时随着肾损伤病程的推进,血中 AQP-2 水平明显减少,且早于 SCr,LPS 输注 4 h 后,SCr 和 BUN 和对照组相比差

异无统计学意义( $P>0.05$ ),而此时 AQP-2 的变化差异有统计学意义( $P<0.05$ )。SCr 和 AQP-2 的 ROC 曲线下面积分别为 0.889 和 0.960,由此可见 AQP-2 作为肾损伤早期指标更有意义。有研究表明 AQP-2 有明显的时间依从性,随着肾损伤时间的延长进行性减低,与肾组织病理损伤程度一致,能够较好的反映 AKI 的严重程度<sup>[20]</sup>。

#### 4 结 论

LPS 诱导大鼠 DIC 相关急性非少尿型肾损伤时血中 AQP-2 水平和 TNF- $\alpha$ 、AVP、IL-1 $\beta$  呈负相关,且与常规 SCr 相比, AQP-2 在疾病早期变化更明显,可以提示 AQP-2 参与肾损伤的过程,在疾病早期可以起到辅助诊断的作用,为 DIC 相关并发症尤其是急性肾损伤的诊断和治疗提供一个新的方向。

#### 参考文献

- [1] PARIKH A, SHAW A. The economics of renal failure and kidney disease in critically ill patients[J]. Crit Care Clin, 2012, 28(1): 99-111, vii.
- [2] HOSTE E A, BAGSHAW S M, BELLOMO R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(8): 1411-1423.
- [3] SINGBARTL K, KELLUM J A. AKI in the ICU: definition, epidemiology, risk stratification, and outcomes[J]. Kidney Int, 2012, 81(9): 819-825.
- [4] 闫振成, 贾昆霞, 张建国, 等. 内毒素脂多糖对培养肾小管上皮细胞凋亡和增殖的影响[J]. 第三军医大学学报, 2001, 23(11): 1276-1278.
- [5] MORGAN D J, HO K M. A comparison of nonoliguric and oliguric severe acute kidney injury according to the risk injury failure loss end-stage (RIFLE) criteria[J]. Nephron Clin Pract, 2010, 115(1): c59-c65.
- [6] ZARBOCK A, GOMEZ H, KELLUM J A. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies[J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(6): 588-595.
- [7] 李军辉, 宣昶有, 魏盟, 等. KIM-1、NGAL、Cys-C 联合检测造影剂肾病的研究[C]//全国中西医结合肾脏病学会, 第十一届全国中西医结合肾脏病学术会议论文汇编. 北京: 北京出版社, 2011: 35-38.
- [8] GOMEZ H, INCE C, DE BACKER D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation,

microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury[J]. Shock, 2014, 41(1): 3-11.

- [9] MORELLE J, GOFFIN E, DEVUYST O. Molecular physiology of water balance[J]. N Engl J Med, 2015, 373(2): 196.
- [10] SASAKI S. Aquaporin 2: from its discovery to molecular structure and medical implications[J]. Mol Aspects Med, 2012, 33(5/6): 535-546.
- [11] BONILLA-FELIX M. Development of water transport in the collecting duct[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2004, 287(6): F1093-F1101.
- [12] LOO C S, CHEN C W, WANG P J, et al. Quantitative apical membrane proteomics reveals vasopressin-induced actin dynamics in collecting duct cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(42): 17119-17124.
- [13] TRAN M, TAM D, BARDIA A, et al. PGC-1 $\alpha$  promotes recovery after acute kidney injury during systemic inflammation in mice[J]. J Clin Invest, 2011, 121(10): 4003-4014.
- [14] 王鑫, 孙桂芹, 周强, 等. 血浆 NF- $\kappa$ B 和 IL-8 在急性百草枯中毒肾损伤中的作用及褪黑素对其影响的研究[J]. 河北医药, 2016, 38(15): 2296-2298.
- [15] ZHANG D, XU G F, ZHANG R N, et al. Decreased expression of aquaporin 2 is associated with impaired endometrial receptivity in controlled ovarian stimulation[J]. Reprod Fertil Dev, 2016, 28(4): 499-506.
- [16] MOELLER H B, FUGLSANG C H, FENTON R A. Renal aquaporins and water balance disorders[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2016, 30(2): 277-288.
- [17] ECELBARGER C A, MURASE T, TIAN YING, et al. Regulation of renal salt and water transporters during vasopressin escape[J]. Prog Brain Res, 2002, 139(1): 75-84.
- [18] CASTELEIJN N F, MESSCHENDORP A L, BAE K T, et al. Polyuria due to vasopressin V2 receptor antagonism is not associated with increased ureter diameter in ADPKD patients[J]. Clin Exp Nephrol, 2017, 21(3): 375-382.
- [19] 蒋丰智, 崔其亮. 新生鼠急性缺血性肾功能衰竭时 AQP2 表达的改变[J]. 赣南医学院学报, 2012, 32(1): 7-9.
- [20] SEMERARO N, AMMOLLO C T, SEMERARO F, et al. Sepsis, thrombosis and organ dysfunction[J]. Thromb Res, 2012, 129(3): 290-295.

(收稿日期: 2017-08-20 修回日期: 2017-10-28)