

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.10.003

## 内皮素 A 受体拮抗剂预处理对犬体外循环后肾功能的影响\*

白毅平<sup>1</sup>,冯建国<sup>1</sup>,刘力<sup>1</sup>,龙翔<sup>1</sup>,张亚兵<sup>2</sup>,刘斌<sup>2</sup>

(1.西南医科大学附属医院麻醉科,四川泸州 646000;2.四川大学华西医院麻醉科,成都 610000)

**[摘要]** **目的** 观察内皮素 A 受体拮抗剂预处理对犬体外循环(CPB)后肾功能影响。**方法** 选择 18 只雄性比格犬,采用随机数字表法分为 3 组( $n=6$ ):假手术组(Sham 组)、CPB 组、内皮素 A 受体拮抗剂组(ETA 组)。ETA 组中,CPB 前 1 h 持续泵入内皮素 A 受体拮抗剂西他生坦 0.7 mg/kg,30 min 输注完毕。采集各组体温、平均动脉压及动脉血气,检测血肌酐、尿素氮浓度,评估肾小管坏死评分,并测定磷酸化蛋白激酶(p-Akt),磷酸化内皮型一氧化氮合酶(p-eNOS)蛋白表达浓度。**结果** CPB 后 2 h,CPB 组和 ETA 组血肌酐和尿素氮明显高于术前( $P<0.05$ ),ETA 组明显低于 CPB 组( $P<0.05$ );ETA 组肾小管坏死评分明显低于 CPB 组( $P<0.05$ );ETA 组 p-Akt,p-eNOS 表达明显高于 CPB 组( $P<0.05$ )。**结论** CPB 可能导致急性肾损伤,内皮素 A 受体拮抗剂预处理可减轻 CPB 后急性肾损伤。

**[关键词]** 体外循环;肾功能;内皮素 A 受体拮抗剂**[中图分类号]** R453.9**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2018)10-1305-04

## Influence of endothelin A receptor antagonist pretreatment on renal function after cardiopulmonary bypass in beagles\*

BAI Yiping<sup>1</sup>,FENG Jianguo<sup>1</sup>,LIU Li<sup>1</sup>,LONG Xiang<sup>1</sup>,ZHANG Yabin<sup>2</sup>,LIU Bin<sup>2</sup>

(1. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou, Sichuan 646000, China; 2. Department of Anesthesiology, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu, Sichuan 610000, China)

**[Abstract]** **Objective** To observe the influence of endothelin A receptor antagonist pretreatment on renal function after cardiopulmonary bypass (CPB) in beagles. **Methods** A total of 18 male beagles were selected and allocated to 3 groups ( $n=6$ ) by adopting the random number table method: sham operation group (Sham group), CPB group and endothelin A receptor antagonist (ETA) group. Sitaxsentan 0.7 mg/kg in the ETA group was infused by continuous pumping for 30 min at 1 h prior to CPB. The body temperature, mean arterial pressure (MAP) and arterial gas were collected. The concentrations of serum creatinine (Scr) and blood urea nitrogen (BUN) were detected. The renal tubular necrosis score was evaluated, and the expression levels of phosphorylated Akt (p-Akt), phosphorylated eNOS (p-eNOS) were also detected. **Results** Serum SCr and BUN levels at 2 h after CPB in the CPB and ETA group were significantly higher than those before operation ( $P<0.05$ ), and the ETA group was obviously lower than the CPB group ( $P<0.05$ ); the renal tubular necrosis score in the ETA group was obviously lower than that in the CPB group ( $P<0.05$ ). Expressions of p-Akt, p-eNOS in the ETA group were significantly higher than those in the CPB group ( $P<0.05$ ). **Conclusion** CPB might contribute to acute kidney injury, the endothelin A receptor antagonist pretreatment might alleviate acute kidney injury after CPB.

**[Key words]** cardiopulmonary bypass; renal function; endothelin A receptor antagonists

体外循环心脏术后肾损伤发生率为 20%~30%,而肾损伤患者围术期病死率为 20%~80%<sup>[1]</sup>,病死率的高低与肾损伤的严重程度呈明显正相关<sup>[2]</sup>。前期临床结果提示,较体外循环(CPB)前肾脏超声微泡造影指标而言,儿童及成人 CPB 术中肾脏各个区域的灌注均出现了降低<sup>[3-4]</sup>。KUMAR 等<sup>[1]</sup>讨论术后肾损伤与 CPB 期间肾灌注密切相关,并且肾损伤若早期

诊断和治疗可以完全恢复<sup>[5]</sup>。内皮素 A 受体在肾脏内仅表达在血管平滑肌上,其拮抗剂西他生坦可以高选择性扩张肾血管,改善肾微循环。本文采用西他生坦预处理,观察其对 CPB 下比格犬肾功能影响,现将研究结果报道如下。

**1 材料与方法****1.1 材料** 雄性比格犬 18 只,2~4 岁,10~15 kg,

采用随机数字表法分为 3 组( $n=6$ ):假手术组(Sham 组)全身麻醉 5 h;CPB 组转机 2 h 并心脏复跳后观察 2 h;CPB+内皮素受体拮抗剂组(ETA 组)在 CPB 前 1 h 持续泵入西他生坦 0.7 mg/kg(批号:B29F7E10070, 上海源叶生物科技有限公司)。

**1.2 方法** 经上下腔及主动脉插管建立 CPB,采用非搏动性灌注,浅低温 CPB( $32\sim 34\text{ }^{\circ}\text{C}$ ),CPB 期间转机流量  $1.8\sim 2.2\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^2$ ,维持平均动脉压力( $60\sim 90\text{ mm Hg}$ ),血气管理采用  $\alpha$ -稳态管理策略。通过同种异体输血维持血细胞比容(Hct)  $24\%\sim 28\%$ ,心肌保护采用自制 HTK(细胞内)停跳液。CPB 前( $T_1$ )、CPB 1 h( $T_2$ )、CPB 结束( $T_3$ )、CPB 后 1 h( $T_4$ )、CPB 后 2 h( $T_5$ )采集体温、平均动脉压(MAP)和动脉血气[酸碱度(pH)、二氧化碳分压( $\text{PaCO}_2$ )、氧分压( $\text{PaO}_2$ )、血红蛋白(Hb)、血氧饱和度( $\text{SaO}_2$ )]; $T_1$ 、 $T_5$ 抽取外周血监测血肌酐及尿素氮,根据 KDIGO 指南<sup>[6]</sup>,观察评定急性肾损伤(AKI)。

CPB 停机观察 2 h 后,采集脏肾标本,分别保存于 4%甲醛或  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  冰箱中。肾脏标本,4%甲醛固定,脱水,石蜡包埋并切片,常规行苏木精-伊红(HE)染色。镜下观察肾脏组织病理学改变,肾小管坏死表

现为刷状缘丢失,扩张,管型形成,细胞分解。由 2 位有经验的医师依坏死肾小管所占比例对其严重程度进行半定量评分。评分标准:0 分,正常组织,无可见明显损伤;1 分,很少量的肾小管坏死(少于 10%);2 分,轻度肾小管坏死(10%~25%);3 分,中度肾小管坏死( $>25\%\sim 75\%$ );4 分,重度肾小管坏死( $>75\%$ )<sup>[7]</sup>。低温保存肾剪取小块组织,加入裂解液与蛋白酶抑制剂研磨、离心,Western blot 测定磷酸化蛋白激酶(p-Akt),磷酸化内皮型一氧化氮合酶(p-eNOS)蛋白水平。

**1.3 统计学处理** 采用 SPSS15.0 统计软件进行分析处理,计量资料用  $\bar{x}\pm s$  表示,组间比较采用  $t$  检验;计数资料用率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验,检验水准  $\alpha=0.05$ ,以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结 果

**2.1 3 组各时间点体温与 MAP 分析** CPB 组和 ETA 组  $T_2$  的体温与 MAP 明显低于  $T_1$  ( $P<0.05$ ),其余时间点比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ );Sham 组体温与 MAP 各时间点比较差异无统计学意义 ( $P>0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组各时间点体温与 MAP 比较( $\bar{x}\pm s$ )

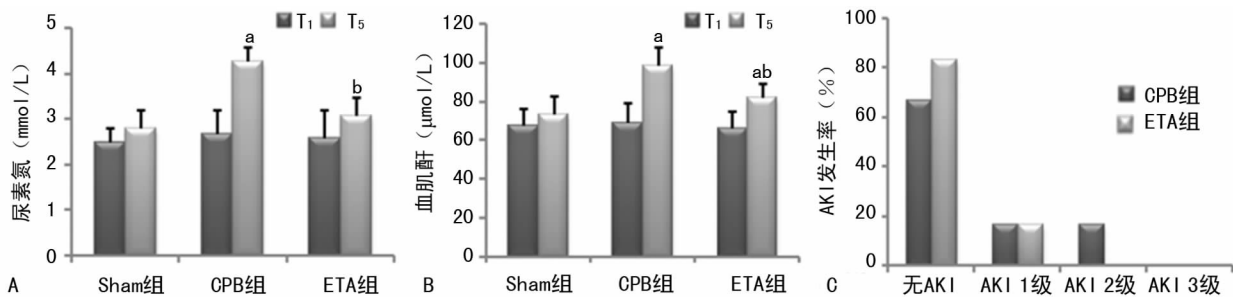
时间点	Sham 组		CPB 组		ETA 组	
	体温( $^{\circ}\text{C}$ )	MAP(mm Hg)	体温( $^{\circ}\text{C}$ )	MAP(mm Hg)	体温( $^{\circ}\text{C}$ )	MAP(mm Hg)
$T_1$	$36.8\pm 0.4$	$79.8\pm 18.4$	$36.8\pm 0.3$	$78.3\pm 15.8$	$36.6\pm 0.5$	$82.2\pm 17.6$
$T_2$	$36.7\pm 0.3$	$78.5\pm 12.9$	$32.5\pm 0.7^a$	$61.9\pm 11.3^a$	$33.3\pm 0.7^a$	$62.4\pm 11.3^a$
$T_3$	$36.8\pm 0.3$	$77.3\pm 12.5$	$37.4\pm 0.5$	$68.7\pm 14.4$	$37.2\pm 0.5$	$74.2\pm 10.5$
$T_4$	$36.7\pm 0.4$	$78.3\pm 11.2$	$36.7\pm 0.3$	$73.8\pm 12.5$	$36.8\pm 0.3$	$70.9\pm 12.4$
$T_5$	$36.7\pm 0.3$	$81.2\pm 13.4$	$36.5\pm 0.5$	$77.8\pm 17.5$	$36.5\pm 0.6$	$77.9\pm 16.9$

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与  $T_1$  比较

表 2 3 组犬动脉血气分析比较

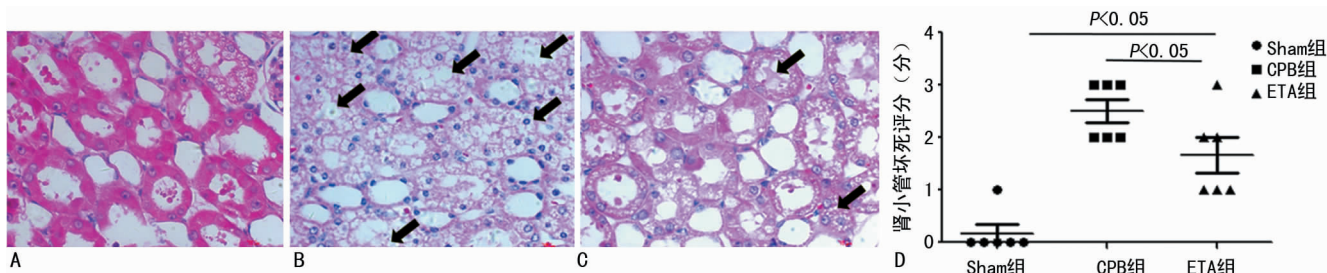
时间点	组别	pH( $\bar{x}\pm s$ )	$\text{PaCO}_2$ ( $\bar{x}\pm s$ , mm Hg)	$\text{PaO}_2$ ( $\bar{x}\pm s$ , mm Hg)	Hb( $\bar{x}\pm s$ , g/L)	$\text{SaO}_2$ (%)
$T_1$	Sham 组	$7.35\pm 0.07$	$32.30\pm 5.70$	$463.67\pm 15.07$	$126.8\pm 11.8$	100
	CPB 组	$7.38\pm 0.04$	$35.00\pm 4.63$	$470.50\pm 14.88$	$139.8\pm 20.7$	100
	ETA 组	$7.37\pm 0.05$	$36.05\pm 4.23$	$454.40\pm 13.68$	$117.9\pm 18.7$	100
$T_2$	Sham 组	$7.34\pm 0.06$	$39.44\pm 6.35$	$447.67\pm 18.23$	$115.7\pm 20.6$	100
	CPB 组	$7.38\pm 0.02$	$37.35\pm 3.45$	$275.56\pm 28.75^a$	$83.2\pm 15.6^a$	100
	ETA 组	$7.37\pm 0.04$	$38.69\pm 3.73$	$254.37\pm 25.88^a$	$80.9\pm 14.9^a$	100
$T_3$	Sham 组	$7.39\pm 0.04$	$35.44\pm 4.16$	$429.65\pm 15.44$	$114.1\pm 18.7$	100
	CPB 组	$7.40\pm 0.03$	$37.54\pm 3.38$	$347.45\pm 21.34^a$	$84.3\pm 12.3^a$	100
	ETA 组	$7.39\pm 0.04$	$38.75\pm 2.88$	$355.72\pm 15.88^a$	$81.4\pm 17.3^a$	100
$T_4$	Sham 组	$7.37\pm 0.05$	$37.28\pm 3.23$	$451.11\pm 12.27$	$111.8\pm 20.7$	100
	CPB 组	$7.38\pm 0.02$	$38.28\pm 3.29$	$433.24\pm 22.45$	$91.5\pm 13.6^a$	100
	ETA 组	$7.40\pm 0.04$	$39.05\pm 3.43$	$429.45\pm 16.23$	$92.7\pm 16.9^a$	100
$T_5$	Sham 组	$7.37\pm 0.05$	$37.28\pm 3.23$	$451.11\pm 12.27$	$111.8\pm 20.7$	100
	CPB 组	$7.37\pm 0.04$	$37.58\pm 3.55$	$418.33\pm 19.25$	$88.9\pm 12.5^a$	100
	ETA 组	$7.37\pm 0.05$	$36.57\pm 4.16$	$438.73\pm 14.72$	$89.0\pm 13.1^a$	100

<sup>a</sup>: $P<0.05$ ,与  $T_1$  比较



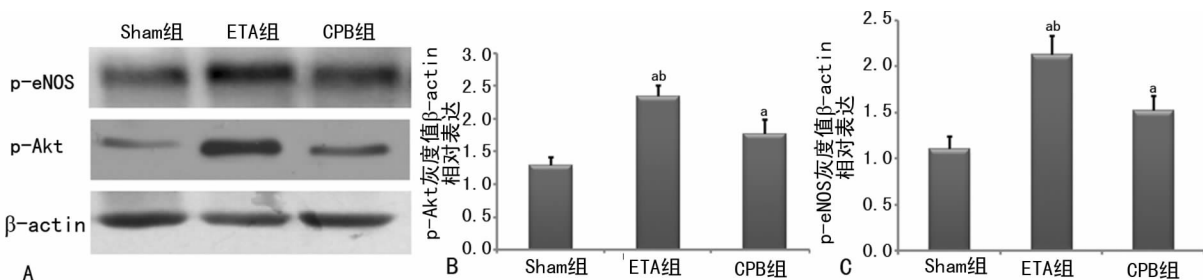
A: 3 组 T<sub>1</sub> 和 T<sub>5</sub> 时尿素氮比较; B: 3 组 T<sub>1</sub> 和 T<sub>5</sub> 时血肌酐比较; C: CPB 组与 ETA 组不同等级 AKI 发生率。<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 T<sub>1</sub> 比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 CPB 组比较

图 1 3 组血肌酐、尿素氮及 AKI 发生率比较



A: Sham 组肾小管 HE 染色(HE, ×200); B: CPB 组肾小管 HE 染色(HE, ×200); C: ETA 组肾小管 HE 染色(HE, ×200); D: 3 组肾小管坏死评分点状图。箭头显示变性坏死的肾小管上皮细胞

图 2 3 组肾小管坏死评分比较



A: Western blot 蛋白条带; B: p-Akt 灰度值与  $\beta$ -actin 灰度值的比值柱形图; C: p-eNOS 灰度值与  $\beta$ -actin 灰度值的比值柱形图。<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与 Sham 组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 CPB 组比较

图 3 3 组 p-Akt、p-eNOS 蛋白表达比较

**2.2 动脉血气分析** CPB 组和 ETA 组中, 与 T<sub>1</sub> 相比, PaO<sub>2</sub> 在 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub> 时刻明显降低, Hb 在 T<sub>2</sub>、T<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>、T<sub>5</sub> 时刻明显降低 ( $P < 0.05$ ), 其余各时间点比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 见表 2。

**2.3 3 组血肌酐、尿素氮及 AKI 发生率** T<sub>5</sub> 时 CPB 组血肌酐和尿素氮明显高于 T<sub>1</sub> 时 ( $P < 0.05$ ), T<sub>5</sub> 时 ETA 组明显低于 CPB 组 ( $P < 0.05$ ); ETA 组的 AKI 发生率明显低于 CPB 组 ( $P < 0.05$ ), 见图 1。

**2.4 肾小管坏死评分** CPB 组及 ETA 组肾小管坏死评分明显高于 Sham 组 ( $P < 0.05$ ), CPB 组明显高于 ETA 组 ( $P < 0.05$ ), 见图 2。

**2.5 3 组蛋白表达** 与 Sham 组比较, CPB 组及 ETA 组 p-Akt, p-eNOS 表达明显增加 ( $P < 0.05$ ); 与 CPB 组比较, ETA 组 p-Akt, p-eNOS 表达明显增加 ( $P < 0.05$ ), 见图 3。

### 3 讨论

AKI 在体外循环心脏手术中的高发生率和不良

预后给患者带来了巨大痛苦, 也增加了医院成本, 更不利于社会医疗资源的合理配置<sup>[8-10]</sup>。既往有研究探讨了相关防治措施, 但由于发病机制不清, 缺乏有效的早期检测手段, 临床干扰因素多等原因, 目前尚无有效可靠的干预手段。

本课题组<sup>[3-4]</sup>及其他课题组<sup>[11-12]</sup>研究发现, 即使 CPB 期间正常的 MAP, 肾微循环灌注仍然明显降低。O'NEIL 等<sup>[13]</sup>指出, 其原因可能与 CPB 非生理性灌注引起的肾微循环灌注改变相关, 但其改变的根本原因仍有待进一步研究。任何原因造成的肾微循环灌注降低均可导致肾血管内皮系统受损, 最终可致肾损伤<sup>[14]</sup>。内皮素是强有力的血管收缩剂, 生理相关肽主要是 ET-1, 其受体 ETA 受体主要分布在肾血管平滑肌细胞, 调节肾脏微循环; 西他生坦是高选择性 ETA 受体阻断剂<sup>[15]</sup>。为此, 本课题小组提出假设: 西他生坦通过改善体外循环期间肾脏微循环灌注, 预防 CPB 后 AKI。

本研究发现,犬 CPB 期间转机流量、MAP、Hb 都在既往研究推荐的正常范围(调节转机流量  $1.8\sim 2.2\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ ,维持 MAP  $60\sim 90\text{ mm Hg}$ ; Hb  $70\sim 100\text{ g/L}$ )<sup>[16-17]</sup>,也并未出现缺氧,但 CPB 后血肌酐都明显高于 CPB 前。根据 KDIGO 指南对 AKI 的分级标准<sup>[6]</sup>,CPB 组 2 只犬发生 AKI,发生率为 33.3%,与文献报道结果相近( $20\%\sim 30\%$ )<sup>[18]</sup>,而西他生坦预处理后的犬,急性肾损伤发生率降为 16.7%。肾微循环灌注降低会造成肾血管内皮系统受损,最终引起肾损伤<sup>[14]</sup>。GUAN 等<sup>[15]</sup>研究也显示,ETA 受体阻断剂可增加肾血流及肾小球滤过率,从而改善肾微循环灌注、减少肾损伤。本研究采用了大动物模型,且是 CPB 完全阻断上下腔,更接近于临床,得到与 GUAN 研究一致的结果。在进一步的 HE 染色病理结果中发现,给予西他生坦预处理后,肾小管水肿减轻,坏死评分明显降低,可推断西他生坦可能通过保护肾小管结构的稳定,从而保护肾功能。在既往的小动物非 CPB 缺血模型中,也有研究佐证本研究结果<sup>[19-20]</sup>。

本研究能明确观察到西他生坦预处理 CPB 犬后,除了血肌酐及肾小管坏死评分降低,肾组织中 p-Akt 及 p-eNOS 蛋白表达也明显升高。在既往缺血损伤模型中<sup>[21]</sup>,p-Akt 可以活化内皮型一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),促进 eNOS 磷酸化,形成 p-eNOS,刺激血管内皮细胞合成和释放 NO。NO 可以通过弥散的方式扩散到周围平滑肌细胞,引起平滑肌细胞松弛,舒张血管,改善微循环。NO 同时又具有抗炎、细胞保护、抗氧化和调节线粒体呼吸链的作用<sup>[22-23]</sup>。本研究中西他生坦预处理对 CPB 犬肾脏的保护作用,可能与其激活 Akt-eNOS 信号通路,促进 NO 释放,改善动物肾微循环灌注有关。本课题组计划进一步实验将采用影像学实时监测肾脏微循环灌注,用确切数据证实西他生坦对微循环的改善程度。

肾损伤有功能损伤及结构损伤两个阶段<sup>[13,24]</sup>。功能损伤阶段是在损伤早期由于内皮受损、炎症因子释放、内皮 NO 表达下降等因素引起一过性的毛细血管收缩导致的损伤。本课题组既往研究显示,CPB 期间肾微循环灌注降低<sup>[3-4]</sup>,术后一过性的血肌酐和尿素增加可能与这个原因相关。结构损伤是在损伤后期出现内皮细胞坏死、毛细血管缺失导致微循环障碍引起的肾损伤,继而引起血肌酐和尿素氮升高。本课题发现 CPB 组血肌酐和尿素明显升高,肾小管坏死评分也明显升高,证明发生了结构损伤;西他生坦预处理后结构损伤得到明显改善,可能与西他生坦激活 Akt-eNOS 信号通路,刺激 NO 合成和释放,改善微循环相关。

综上所述,CPB 可能会导致急性肾损伤,内皮素 A 受体拮抗剂预处理可能通过激活 Akt-eNOS 信号

通路,可促进 NO 释放,为改善肾微循环灌注起到肾保护作用。

## 参考文献

- [1] KUMAR A B, SUNEJIA M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury[J]. *Anesthesiology*, 2011, 114(4):964-970.
- [2] UCHINO S, BELLOMO R, GOLDSMITH D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(7):1913-1917.
- [3] ZHANG L U, ZHANG J Y, ZHONG X F, et al. Exploration of renal microcirculation perfusion during cardiopulmonary bypass with contrast-enhance ultrasound[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Edi)*, 2015, 46(6):846-850.
- [4] ZHONG X F, ZHU D A, LU Q, et al. Monitoring renal microcirculation perfusion alteration with contrast-enhanced ultrasound during cardiopulmonary bypass[J]. *J Sichuan Univ (Med Sci Edi)*, 2013, 44(4):646-650.
- [5] GOLDBERG R, DENNEN P. Long-term outcomes of acute kidney injury[J]. *Adv Chronic Kidney Dis*, 2008, 15(3):297-307.
- [6] ALSEIARI M, MEYER K B, WONG J B. Evidence underlying KDIGO (kidney disease: improving global outcomes) guideline recommendations: a systematic review [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 67(3):417-422.
- [7] BADYLAK S F, KERN K B, TACKER W A, et al. The comparative pathology of open chest vs. mechanical closed chest cardiopulmonary resuscitation in dogs[J]. *Resuscitation*, 1986(13):249-264.
- [8] VOLPON L C, SUGO E K, CONSULIN J C, et al. Epidemiology and outcome of acute kidney injury according to pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease and kidney disease: improving global outcomes criteria in critically ill children-A prospective study[J]. *Ped Crit Care Med*, 2016, 17(5):e229-238.
- [9] CABRAL F C, GARCIA P C R, MATTIELLO R, et al. Influence of acute kidney injury defined by the pediatric risk, injury, failure, loss, end-stage renal disease score on the clinical course of PICU patients[J]. *Ped Crit Care Med*, 2015, 16(8):e275-282.
- [10] GIL-RUIZ GIL-ESPARZA M A, ALCARAZ ROMERO A J, ROMERO OTERO A, et al. Prognostic relevance of early AKI according to pRIFLE criteria in children undergoing cardiac surgery[J]. *Pediatric Nephrology*, 2014, 29(7):1265-1272.
- [11] RICKSTEN S E, BRAGADOTTIR G, REDFORS B. Renal oxygenation in clinical acute kidney injury[J]. *Critic Care*, 2013, 17(2):221.
- [12] LANNEMYR L, BRAGADOTTIR G, KRUMBHOLZ V, et al. Effects of cardiopulmonary bypass on renal perfusion, filtration, and oxygenation in patients undergoing cardiac surgery[J]. *Anesthesiology*, 2017, 126(2):205-213.
- [13] O'NEI M P, FLEMING J C, BADHWAR A, et al. Pulsatile versus nonpulsatile flow during cardiopul-

转移<sup>[8,10]</sup>。在对 FXYP6 胞外区单抗功能进行研究的实验中,本研究发现其可抑制高表达 FXYP6 蛋白的肝癌 HepG2 细胞增殖,其抑制作用与制备的胞外区单抗有一定的浓度依赖性,胞外区单抗属于阻断性抗体,然而高浓度单抗较中浓度单抗抑制细胞增殖作用无明显差异。

总之,本研究成功制备了分泌针对 FXYP6 胞内区或胞外区的单抗杂交瘤细胞株,并制备了 FXYP6 胞外区功能阻断性单抗,这为研究 FXYP6 蛋白的组织分布、具体作用机制和一些肿瘤的靶向治疗奠定了良好基础。

## 参考文献

- [1] MIYASHITA T, AKIYAMA K, INAMOTO R, et al. Presence of FXYP6 in the endolymphatic sac epithelia[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 513(1): 47-50.
- [2] BIESEMANN C, GRINBORG M, LUQUET E, et al. Proteomic screening of glutamatergic mouse brain synaptosomes isolated by fluorescence activated sorting[J]. *EMBO J*, 2014, 33(2): 157-170.
- [3] SHIINA N, YAMAGUCHI K, TOKUNAGA M, RNG105 deficiency impairs the dendritic localization of mRNAs for Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase subunit isoforms and leads to the degeneration of neuronal networks[J]. *J Neurosci*, 2010, 30(38): 12816-12830.
- [4] ZHONG N, ZHANG R, QIU C, et al. A novel replicated association between FXYP6 gene and schizophrenia[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2011, 405(1): 118-121.
- [5] CHEN X F, SUN M Z, HU Y Z, et al. FXYP6 is a new biomarker of cholangiocarcinoma[J]. *Oncol Lett*, 2014, 7(2): 393-398.
- [6] 陈雄飞,周宁新,张红红. FXYP6 在肝门胆管癌中的表达

及临床意义[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2016, 23(11): 1344-1347.

- [7] GAO Q, CHEN X F, DUAN H X, et al. FXYP6: a novel therapeutic target toward hepatocellular carcinoma[J]. *Protein Cell*, 2014, 5(7): 532-543.
- [8] 李征,何翦太. FXYP6 蛋白在鼻咽癌组织中的表达[J]. *中国耳鼻咽喉颅底外科杂志*, 2011, 17(4): 252-254, 258.
- [9] LI Z M, ZHANG H Y, WANG Y X, et al. MicroRNA-137 is downregulated in human osteosarcoma and regulates cell proliferation and migration through targeting FXYP6[J]. *J Drug Target*, 2016, 24(2): 102-110.
- [10] 任瑞敏,王云龙,张怡青,等. 利用改良后的脾内免疫和半固体培养基法制备单克隆抗体[J]. *生物技术通报*, 2013(8): 166-169.
- [11] GEERING K. FXYP proteins; new regulators of Na-K-ATPase[J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2006, 290(2): F241-250.
- [12] GAUT J P, CRIMMINS D L, LOCKWOOD C M, et al. Expression of the Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-transporting ATPase gamma subunit FXYP2 in renal tumors[J]. *Mod Pathol*, 2013, 26(5): 716-724.
- [13] LOFTAS P, ARBMAN G, SUN X F, et al. FXYP-3 expression in relation to local recurrence of rectal cancer[J]. *Radiat Oncol J*, 2016, 34(1): 52-58.
- [14] BIASIOTTA A, D'ARCANGELO D, PASSARELLI F, et al. Ion channels expression and function are strongly modified in solid tumors and vascular malformations[J]. *J Transl Med*, 2016, 14(1): 285.
- [15] LIU J, ZHOU N X, ZHANG X D. A monoclonal antibody against human FXYP6[J]. *Hybridoma (Larchmt)*, 2011, 30(5): 487-490.

(收稿日期:2017-09-20 修回日期:2017-12-18)

(上接第 1308 页)

- monary bypass; microcirculatory and systemic effects[J]. *Thorac Surg*, 2012, 94(6): 2046-2053.
- [14] BASILE D P. Challenges of targeting vascular stability in acute kidney injury[J]. *Kidney Int*, 2008, 74(3): 257-258.
- [15] GUAN Z, VANBEUSECUM J P, INSCHO E W. Endothelin and the renal microcirculation[J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(2): 145-155.
- [16] ROSNER M H, PORTILLA D, OKUSA M D. Analytic reviews: cardiac surgery as a cause of acute kidney injury: pathogenesis and potential therapies[J]. *J Int Care Med*, 2008, 23(1): 3-18.
- [17] PAROLARI A, ALAMANNI F, GHERLI T, et al. Cardiopulmonary bypass and oxygen consumption: oxygen delivery and hemodynamics[J]. *Ann Thora Surg*, 1999, 67(5): 1320-1327.
- [18] KUMAR A B, SUNEJA M. Cardiopulmonary bypass-associated acute kidney injury [J]. *Anesthesiology*, 2011(114): 964-970.
- [19] 吴平,陈孝文,江黎明,等. 内皮素受体拮抗剂联合内皮源

血管松弛因子防治大鼠缺血性急性肾衰竭[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2004, 5(3): 133-135.

- [20] 郑传东,苟欣. 肾缺血再灌注损伤的内皮素作用的生物学研究[J]. *重庆医科大学学报*, 2007, 32(2): 218-221.
- [21] BLANES M G, OUBAHA M, RAUTUREAU Y, et al. Phosphorylation of -tyrosine 801 of vascular endothelial growth factor receptor-2 is necessary for akt-dependent endothelial nitric-oxide synthase activation and nitric oxide release from endothelial cells[J]. *J Biol Chem*, 2007, 282(14): 10660-10669.
- [22] SHU X, KELLER T C S, BEGANDT D, et al. Endothelial nitric oxide synthase in the microcirculation[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(23): 4561-4575.
- [23] BHATRAJUA P, CRAWFORD B J, HALL M, et al. Inhaled nitric oxide: current clinical concepts[J]. *Nitric Oxide*, 2015(50): 114-128.
- [24] 兰晓莉,李春艳. 核素显像在肾脏疾病评价中的临床应用[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2015, 29(10): 885-888.

(收稿日期:2017-09-18 修回日期:2017-12-16)