

N-乙酰半胱氨酸对顺铂诱导急性肾损伤后 肾脏组织氧化应激水平的影响

罗景慧¹, 杨迎暴^{2*}

(1. 南方医院药学部, 广州 510515; 2. 南方医科大学药学院药理学系, 广州 510515)

[摘要] **目的:**研究顺铂(cisplatin, CDDP)诱导大鼠急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)后肾脏组织氧化应激水平及N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)的干预作用。**方法:**静脉注射CDDP制备大鼠AKI模型。大鼠随机分为空白对照组、AKI模型对照组、NAC低、中、高剂量组(50, 100, 200 mg·kg⁻¹)、维生素C(Vit C)对照组(100 mg·kg⁻¹)。大鼠预先连续给药3 d后, 给予CDDP, 再继续给药5 d。测定大鼠体质量、肾质量、肾脏指数、尿蛋白排泄率。试剂盒测定肾脏组织乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、还原型谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)、15-F2t-异前列腺素(15-F2t-Isop)水平。免疫组化法观察8-OHdG阳性细胞。Western blot测定Cu-Zn-SOD蛋白表达。**结果:**与空白对照组相比, CDDP诱导AKI模型组体质量、肾质量、肾脏指数下降, 尿蛋白排泄率由(0.43±0.09)g显著增加为(2.24±0.41)g, LDH, MDA, 15-F2t-Isop, 8-OHdG阳性细胞显著增加, CAT, SOD, GSH, GSH-Px和Cu-Zn-SOD表达显著下降(P<0.01)。与AKI模型组相比, NAC组尿蛋白排泄率降低为(0.56±0.19)g, 具有显著差异。同时, AKI模型组肾脏指数, LDH, MDA, SOD, CAT, 15-F2t-Isop, GSH, GSH-Px水平和8-OHdG阳性细胞数分别为(2.71±0.55)×10⁻², (6.92±0.51)KU·mg⁻¹, (68.6±9.2)nmol·mg⁻¹, (61±15)U·mg⁻¹, (5.12±1.04)U·mg⁻¹, (63.2±9.62)ng·mg⁻¹, (159±18)nmol·mg⁻¹, (72±15)U·mg⁻¹, (12.25±2.23)个, NAC组200 mg·kg⁻¹组分别为(2.96±0.32)×10⁻², (4.62±0.26)KU·mg⁻¹, (39.5±7.9)nmol·mg⁻¹, (109±20)U·mg⁻¹, (9.85±1.21)U·mg⁻¹, (41.8±4.65)ng·mg⁻¹, (225±16)nmol·mg⁻¹, (128±22)U·mg⁻¹, (3.26±0.96)个, 两组相比较, 具有非常显著差异(P<0.01), Cu-Zn-SOD表达显著增加(P<0.01)。**结论:**NAC有效拮抗CDDP的肾损伤作用, 可能与其增强肾脏组织抗氧化活性、降低CDDP诱导AKI时肾脏组织氧化应激水平有关。

[关键词] N-乙酰半胱氨酸; 顺铂; 急性肾损伤; 氧化应激

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0170-06

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120727.1037.004.html>

[网络出版时间] 2012-07-27 10:37

Effect of N-acetylcysteine on Oxidative Stress in Acute Kidney Injury Induced by Cisplatin

LUO Jing-hui¹, YANG Ying-bao^{2*}

(1. Department of Pharmacy, Nanfang Hospital, Guangzhou 510515, China;

2. Department of Pharmacology, School of Pharmaceutical Sciences,
Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of N-acetylcysteine (NAC) on acute injured kidney (AKI) induced by cisplatin (CDDP). **Method:** The rats were injected CDDP intravenously to make AKI model. The rats were randomly divided into 6 groups, including the normal control group, CDDP-induced AKI model group, NAC groups (50, 100, 200 mg·kg⁻¹) and Vit C control group (100 mg·kg⁻¹). NAC and Vit C were

[收稿日期] 20111204(008)

[基金项目] 广东省医学科研基金项目(A2008413); 南方医科大学南方医院院长基金项目(2009B029)

[第一作者] 罗景慧, 博士, 副主任药师, 从事肾脏损伤防治新药研究与开发, Tel:020-61642170, E-mail:luojingh@fimmu.com

[通讯作者] * 杨迎暴, 博士, 教授, 从事临床药理学研究, Tel:020-32789417, E-mail:yangyb@fimmu.com

administered once a day three days before CDDP was given. And then NAC and Vit C were continuously given ip for five days. The body weight, kidney weight, kidney index, urinary protein excretion rate of rats were determined. The commercial kits were employed to test the concentrations of lactate dehydrogenase (LDH), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT), reduced glutathione (GSH), glutathione peroxidase (GSH-Px), 15-F2t-isoprostane (15-F2t-Isop). Eight-OHdG positive cells were counted by immunohistochemical staining. The expression of Cu-Zn-SOD was measured by Western blot. **Result:** Compared with the normal control group, the weight of body and kidney, kidney index, the concentration of CAT, SOD, GSH, GSH-Px and Cu-Zn-SOD expression were significantly decreased, while urinary protein excretion rate and the concentration of LDH, MDA, 15-F2t-Isop, 8-OHdG positive cells were significantly increased ($P < 0.01$) in the CDDP-induced kidney injury group. NAC and Vit C significantly reduced urinary protein excretion rate and the concentration of LDH, MDA, 15-F2t-Isop, 8-OHdG positive cells and increased kidney index, the concentration of CAT, SOD, GSH, GSH-Px and Cu-Zn-SOD expression compared with the AKI model group ($P < 0.01$). **Conclusion:** NAC protect kidney from CDDP injury by suppressing the oxidative stress.

[**Key words**] *N*-acetylcysteine; cisplatin; acute kidney injury; oxidative stress

顺铂 (cisplatin, CDDP) 为临床常用的高效、广谱抗肿瘤药物,既单独应用,又常见于各种中西药联合用药方案^[1-2]。但是,由于其可引起急性肾功能损伤 (acute kidney injury, AKI) 甚至不可逆慢性肾功能衰竭,因此,严重限制了它的临床应用。研究表明, CDDP 可破坏肾脏组织氧自由基代谢的平衡状态,激发肾组织脂质过氧化物水平,形成活性氧代谢产物,提示 CDDP 的肾损伤作用与提高肾脏氧化性应激水平有关^[3-5]。

N-乙酰半胱氨酸 (*N*-acetylcysteine, NAC) 为临床常用祛痰药,近年研究表明,其作为巯基供体,具有抗氧化作用,并干扰自由基生成和清除已形成自由基,调节细胞代谢活性,在呼吸、心血管、神经系统、AIDS 的实验和临床研究中均有广泛应用前景^[6-9]。本文拟研究 NAC 对 CDDP 性肾损伤的保护作用及机制,为开发 NAC 作为 AKI 拮抗药物提供实验资料。

1 材料

1.1 动物 健康雄性 SD 大鼠,体重 200 ~ 250 g,由广东省医学实验动物中心。

1.2 药品与试剂 NAC (Sigma, St. Louis, MO, USA, 批号 A0737), CDDP (Nippon Kayaku, Tokyo, Japan, 批号 20090422), 尿微量白蛋白测试盒 (免疫比浊法,上海太阳生物技术公司,批号 20100712), 维生素 C (Vit C) (天津力生制药股份有限公司, 090810), 乳酸脱氢酶 (LDH)、丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、还原型谷胱甘肽 (GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、15-F2t-异前列腺 (15-F2t-Isop) 测定试剂盒 (南京

建成生物工程研究所,批号分别为 20100802, 20100513, 20100810, 20100828, 20100413, 20100205, 20100310), 蛋白抑制剂 cocktail (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA, 批号 P8340), 磷酸酶抑制剂 cocktail (Roche Indianapolis, USA), 小鼠抗 8-OHdG、兔抗 Cu-Zn-SOD (Santa Cruz, Santa Cruz, CA, USA, 批号为 sc-66036), HRP-IgG 二抗 (Pierce, Rockford, IL, USA, 批号 31448)。其他试剂均为分析纯。

1.3 仪器 Bio-rad 电泳仪 (美国 Bio-rad 公司), Olympus DP70 显微镜及图像处理软件 (日本 Olympus 公司), 722 分光光度计 (上海光学仪器厂), BS224S 型电子分析天平 (北京赛多斯仪器有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组与实验方案 大鼠 48 只,随机分为 6 组,每组 8 只,包括空白对照组、CDDP 诱导 AKI 模型对照组、*N*-乙酰半胱氨酸组 (NAC, 50, 100, 200 mg·kg⁻¹), Vit C 对照组 (100 mg·kg⁻¹)。NAC 与 Vit C 组每日 ip 给药 1 次,连续 3 d 后, CDDP 模型对照组、NAC 组与 Vit C 组均静脉注射 CDDP (5 mg·kg⁻¹) 1 次,随后继续 ip 给药,连续 5 日。空白对照组 ip 给予空白溶剂,每日 1 次。

2.2 样品取得与处理 于最后 1 次给药后,大鼠单只代谢笼饲养 24 h,收集尿液,记录尿液体积,离心后取上清, -80 °C 冰箱冻存供总蛋白和微量白蛋白 (mAlb) 测定。取出大鼠,乙醚麻醉,称重,打开腹腔,暴露膀胱,收集尿液,暴露腹主动脉,以冰 PBS 由腹主动脉灌注后,迅速取出双肾,去除被膜,冰 PBS 漂洗干净,以滤纸吸干水分称重,以双肾重

(mg) 与体重 (g) 之比表示肾脏指数。肾脏组织横切成片状, 分成两部分, 一部分快速以液氮冻存, -80 °C 冰箱保存供测定 LDH, MDA, SOD, CAT, GSH, GSH-Px, 15-F2t-Isop 和 Cu-Zn-SOD 蛋白表达; 另一部分以 5% 甲醛固定过夜, 石蜡包埋、切片, 供检测 8-OHdG 阳性细胞。

2.3 肾脏组织 LDH, MDA, SOD, CAT, GSH, GSH-Px, 15-F2t-Isop 的测定 取 200 mg 肾脏组织制备的匀浆样本, 严格按试剂盒说明书, 测定肾组织 LDH, MDA, SOD, CAT, GSH, GSH-Px, 15-F2t-Isop 水平。

2.4 免疫组化检查 8-OHdG 阳性细胞 石蜡包埋, 切片, 常规脱蜡脱水, 用新鲜配制的体积分数为 3% H₂O₂ 处理后, 以 10% 正常猴血清阻断非特异性反应, PBS (pH 7.4) 洗涤, 然后与特异性单克隆抗体小鼠抗 8-OHdG 2 mg·L⁻¹ 共同孵育, 4 °C 过夜。PBS (pH 7.4) 洗涤, 与生物素偶联猴抗小鼠 IgG 室温孵育 30 min。PBS 洗后, 与链霉亲和素偶联过氧化物酶室温孵育 30 min, 再以含 0.05 mol·L⁻¹ 3, 3'-二氨基联苯胺的 Tris 缓冲液配制的 H₂O₂ 显色 (DAB) 显色 20 min, 苏木素复染, 脱水, 透明, 封固, 显微镜下胞浆中有棕色颗粒者为 8-OHdG 阳性细胞。每组 8 只大鼠各取 1 张切片, 每张切片采集 8 个连续不重叠视野 (400×), 对阳性细胞进行计数。

2.5 Western blot 检测 Cu-Zn-SOD 蛋白表达水平 取肾脏组织 100 mg 在冰冻下研成粉末, 以 1 mL 缓冲液 [1% (v/v) NP-40, 0.1% [w/v) SDS, 0.5% (w/v) 脱氧胆酸钠, 150 mmol·L⁻¹ NaCl 和 20 mmol·L⁻¹ Tris-HCl, pH 8.0] 匀浆, 其中含苯甲磺酰氟

(PMSF, 1 μmol·L⁻¹)、蛋白抑制剂 cocktail 和磷酸酶抑制剂 cocktail, 匀浆液在 4 °C 以 15 000 × g 离心 20 min, 取上清液即为蛋白提取液, -80 °C 保存备用。取蛋白提取液, Folin-酚进行蛋白质定量, 取相当于 15 μg 蛋白量的蛋白提取液样本上样, 然后按常规进行 SDS-PAGE 凝胶电泳, 电转移至 PVDF 膜, 以含 5% 脱脂奶粉的 TBS 室温下封闭 2 h, 在膜上加入兔抗 Cu-Zn-SOD (1:500), 4 °C 下孵育过夜。弃一抗, 以 TBS 洗涤 3 次, 每次 10 min。加入 TBS 稀释的 HRP-IgG 二抗中 (1:5 000), 室温孵育 2 h。弃二抗, 以 TBS 洗涤 3 次, 每次 10 min, 加入 ECL 发光剂, 室温下孵育 5 min 后用 X 射线感光胶片曝光, 显影和定影。用凝胶成像分析系统对 Cu-Zn-SOD 蛋白条带与相应的内参照 β-actin 条带进行灰度扫描, 以两者扫描强度比值作为蛋白的相对表达量。

2.6 数据处理 结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 13.0 进行组间数据比较, $P < 0.05$ 为有显著性差异。

3 结果

3.1 NAC 对 CDDP 诱导 AKI 大鼠体质量、肾质量、肾脏系数、尿蛋白排泄量的影响 与空白对照组相比, CDDP 诱导 AKI 模型组体质量、肾质量、肾脏指数显著下降, 而尿蛋白排泄量显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 给予 NAC 后, 与模型组相比, NAC 200 mg·kg⁻¹ 组可显著增加体质量和肾质量, NAC 100, 200 mg·kg⁻¹ 组显著增加肾指数, 降低尿蛋白排泄量 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 与 Vit C 组相似, 且具有一定剂量依赖性, 见表 1。

表 1 NAC 对 CDDP 诱导 AKI 大鼠体质量、肾质量、肾脏系数、尿蛋白排泄率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	体质量/g	肾质量/g	肾脏指数/×10 ⁻²	尿蛋白排泄量/g
空白对照	-	336 ± 42	9.82 ± 1.57	3.06 ± 0.38	0.43 ± 0.09
模型对照	-	269 ± 25 ¹⁾	7.36 ± 1.22 ²⁾	2.71 ± 0.55 ¹⁾	2.24 ± 0.41 ²⁾
NAC	50	272 ± 31	7.48 ± 2.18	2.78 ± 0.29	1.73 ± 0.35 ³⁾
	100	285 ± 24	8.35 ± 1.26	2.91 ± 0.24 ³⁾	1.22 ± 0.15 ⁴⁾
	200	304 ± 29 ³⁾	8.67 ± 0.95 ³⁾	2.96 ± 0.32 ³⁾	0.56 ± 0.19 ⁴⁾
Vit C	100	297 ± 55	8.73 ± 1.16 ⁴⁾	2.97 ± 0.26 ³⁾	0.61 ± 0.21 ⁴⁾

注: 与空白对照比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组相比³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$ (表 2~5 同)。

3.2 NAC 对 CDDP 诱导 AKI 大鼠肾脏 LDH, MDA, SOD, CAT 的影响 与空白对照组相比, CDDP 诱导 AKI 模型组 LDH, MDA 水平升高, SOD 和 CAT 显著下降 ($P < 0.05$, $P < 0.01$); 给予 NAC 和 Vit C 后, 与模型组相比, LDH, MDA 水平显著降低, SOD 和 CAT 显著升高 ($P < 0.05$, $P < 0.01$), 见表 2。

3.3 NAC 对 CDDP 诱导 AKI 大鼠肾脏 15-F2t-Isop 水平的影响 与空白对照组相比, CDDP 诱导 AKI 模型组 15-F2t-Isop 显著升高 ($P < 0.01$); 给予 NAC 和 Vit C 后, 与模型组相比, 15-F2t-Isop 水平显著降低 ($P < 0.01$), 见表 3。

表2 NAC对CDDP诱导AKI大鼠肾脏LDH,MDA,SOD,CAT的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	LDH/KU·mg ⁻¹	MDA/nmol·mg ⁻¹	SOD/U·mg ⁻¹	CAT/U·mg ⁻¹
空白对照	-	4.24 ± 0.16	35.4 ± 4.7	132 ± 21	12.5 ± 2.11
模型对照	-	6.92 ± 0.51 ¹⁾	68.6 ± 9.2 ²⁾	61 ± 15 ²⁾	5.12 ± 1.04 ²⁾
NAC	50	5.78 ± 0.29 ³⁾	56.2 ± 8.6)	85 ± 22 ³⁾	8.25 ± 1.52 ⁴⁾
	100	4.69 ± 0.18 ⁴⁾	47.6 ± 8.4 ⁴⁾	102 ± 17 ⁴⁾	9.67 ± 1.62 ⁴⁾
	200	4.62 ± 0.26 ⁴⁾	39.5 ± 7.9 ⁴⁾	109 ± 20 ⁴⁾	9.85 ± 1.21 ⁴⁾
Vit C	100	4.57 ± 0.35 ⁴⁾	36.8 ± 7.2 ⁴⁾	105 ± 16 ⁴⁾	9.10 ± 1.78 ⁴⁾

表3 NAC对CDDP诱导AKI大鼠肾脏15-F2t-Isop的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	15-F2t-Isop/ng·mg ⁻¹
空白对照	-	34.7 ± 6.23
模型对照	-	63.2 ± 9.62 ²⁾
NAC	50	52.2 ± 6.25 ³⁾
	100	44.4 ± 6.82 ⁴⁾
	200	41.8 ± 4.65 ⁴⁾
Vit C	100	42.2 ± 6.54 ⁴⁾

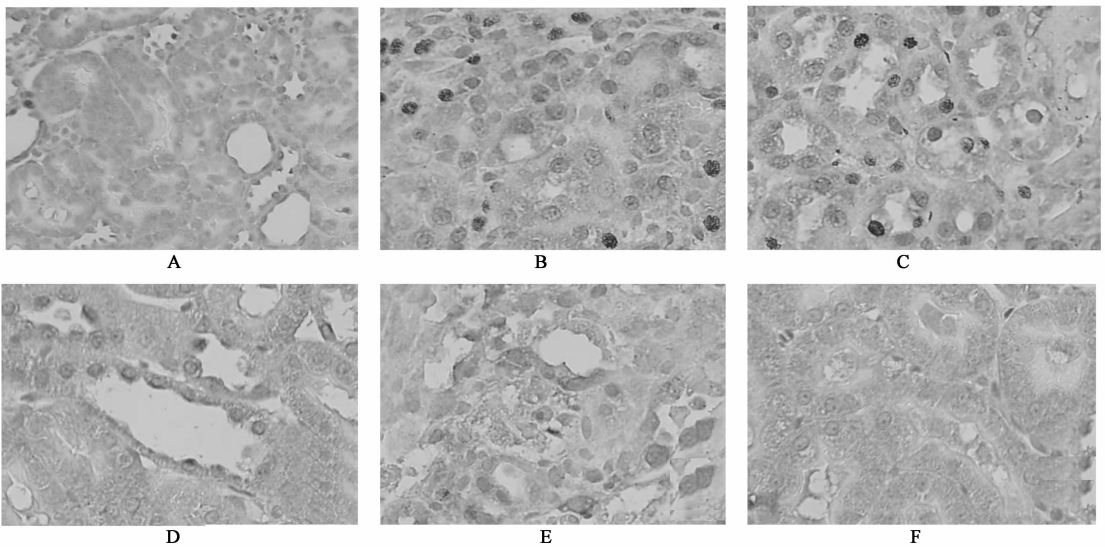
表4 NAC对CDDP诱导AKI大鼠肾脏GSH,GSH-Px的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	GSH/nmol·mg ⁻¹	GSH-Px/U·mg ⁻¹
正常对照	-	262 ± 24	145 ± 18
模型对照	-	159 ± 18 ¹⁾	72 ± 15 ²⁾
NAC	50	172 ± 19 ³⁾	93 ± 14 ³⁾
	100	209 ± 23 ³⁾	113 ± 25 ⁴⁾
	200	225 ± 16 ³⁾	128 ± 22 ⁴⁾
Vit C	100	232 ± 26 ³⁾	136 ± 19 ⁴⁾

3.4 NAC对CDDP诱导AKI大鼠肾脏GSH,GSH-Px含量的影响 与空白对照组相比,CDDP诱导AKI模型组GSH,GSH-Px含量显著减少($P < 0.05, P < 0.01$);给予NAC和Vit C后,与模型组相比,GSH,GSH-Px含量显著增加($P < 0.05, P < 0.01$),见表4。

3.5 NAC对CDDP诱导AKI大鼠肾脏8-OHdG阳

性细胞的影响 图1(A~F)可见,空白对照组肾脏组织中,很少见8-OHdG阳性细胞,CDDP诱导AKI大鼠模型组可见大量胞浆染成黄褐色8-OHdG阳性细胞,与空白对照组相比,差异具有非常显著统计学意义($P < 0.01$),NAC组和Vit C组8-OHdG阳性细胞数明显减少,与CDDP模型对照组相比,具有显著统计学差异($P < 0.01$),见表5。



A. 空白对照组;B. CDDP模型组;C. NAC 50 mg·kg⁻¹组;D. NAC 100 mg·kg⁻¹组;E. NAC 200 mg·kg⁻¹组;F. Vit C 100 mg·kg⁻¹组

图1 NAC对CDDP诱导AKI大鼠肾脏8-OHdG阳性细胞的影响(400×)

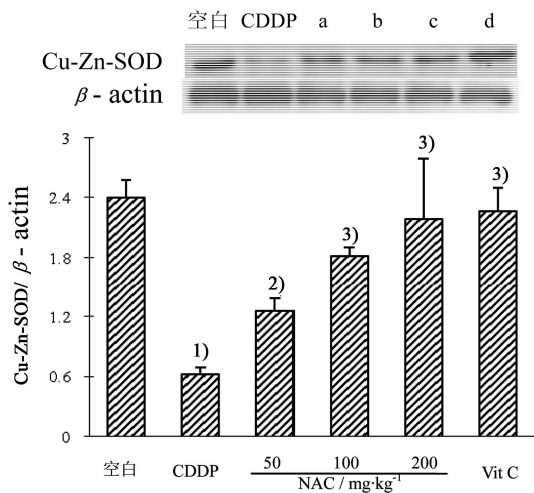
3.6 NAC对CDDP诱导AKI大鼠肾脏Cu-Zn-SOD蛋白表达的影响 与空白对照组相比,CDDP诱导

AKI模型组Cu-Zn-SOD蛋白表达水平非常显著降低($P < 0.01$);与模型组相比,NAC组和Vit C组Cu-

表 5 NAC 对 CDDP 诱导 AKI 大鼠肾脏
8-OHdG 阳性细胞的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	8-OHdG 阳性细胞/个
正常对照	-	1.12 \pm 0.58
模型对照	-	12.25 \pm 2.32 ²⁾
NAC	50	8.34 \pm 1.53 ³⁾
	100	3.42 \pm 0.87 ⁴⁾
	200	3.26 \pm 0.96 ⁴⁾
Vit C	100	2.03 \pm 0.28 ⁴⁾

Zn-SOD 蛋白表达增加,具有非常显著统计学差异 ($P < 0.01$) 图 2。



a. NAC 50 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; b. NAC 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; c. NAC 200 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$;
d. Vit C 100 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$; 与空白对照比较¹⁾ $P < 0.01$;
与模型组相比²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$

图 2 NAC 对 CDDP 诱导 AKI 大鼠肾脏
Cu-Zn-SOD 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

4 讨论

本研究结果表明, NAC 可以逆转 CDDP 引起大鼠体重、肾质量和肾指数下降, 使尿蛋白排泄率下降, 有效抑制脂质过氧化反应和改善抗自由基能力, 从而保护肾脏功能。

众所周知, CDDP 的肾损伤作用与其改变肾脏组织中氧化应激状态关系极为密切^[3-4]。本文结果证实, CDDP 可以提高 MDA, 15-F2t-Isop 水平, 增加 8-OHdG 阳性细胞率, 提示 CDDP 使促氧化物增; 同时, CDDP 降低 CAT, GSH, GSH-Px, SOD 和 Cu-Zn-SOD 蛋白水平, 提示肾脏组织中抗氧化物减少; LDH 水平升高表明肾脏细胞受损, 导致损伤肾脏功能, 说明 CDDP 诱导 AKI 模型成功。

近年来, NAC 的抗氧化作用及其在组织损伤防治中的作用越来越引起人们的关注^[10-11]。NAC 一

方面补充细胞内 GSH 水平, 提高 GSH (还原型)/GSSG (氧化型) 比值, 另一方面促进细胞内重要的非酶类抗氧化物合成和活性维持, 对于清除自由基、稳定细胞膜及细胞内膜系统结构、稳定重要生命大分子如酶类及蛋白质的功能等具有重要作用。NAC 对组织损伤包括肝损伤的抗氧化治疗效果已得到证实^[12], 但对肾损伤的影响, 尚无定论, 甚至存在不一致之处, 既有研究证明 NAC 是具有潜在临床应用价值的抗肾损伤药物^[5, 13-14], 同时也存在截然相反观点^[15], 因此, NAC 在改善肾脏功能方面的应用有待深入探讨。本研究结果表明, NAC 降低 MDA, 15-F2t-异前列腺烷等氧化应激因子水平, 降低 8-OHdG 阳性细胞率, 提高 CAT, GSH, GSH-Px, SOD 和 Cu-Zn-SOD 蛋白等抗氧化物水平, 提示 NAC 通过抑制促氧化物产生和提高抗氧化物水平, 显著降低 CDDP 诱导的氧化应激水平, 对于减轻因氧化应激引起的肾脏组织损伤具有一定意义。实验还发现, NAC 的抗氧化作用与 Vit C 相似, 在某些方面后者作用更强, 但无显著性差异, 考虑到 NAC 稳定性好、不良反应少, 推测 NAC 的研究必将为为进一步探索药物性肾损伤防治提供可靠实验依据。

综上所述, CDDP 引起肾脏损伤与氧化应激水平升高有着密切关系, NAC 显著抑制 CDDP 诱导肾脏氧化应激水平, 减轻氧化应激对肾脏组织的继发性损伤, 对肾脏产生保护作用。

[参考文献]

- [1] 王天武. 艾迪注射液联合化疗治疗晚期非小细胞肺癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 261.
- [2] 牛东生, 王梅云, 侯永超, 等. 周剂量多西他赛联合低剂量顺铂、氟尿嘧啶治疗晚期食管癌[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(7): 237.
- [3] 孙家跃. 顺铂肾毒性机制及防护方法的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2010, 10(5): 478.
- [4] 俞建忠. 黄芩抗顺铂致肾损伤的研究进展[J]. 中国实用医药, 2010(32): 220.
- [5] Luo J, Tsuji T, Yasuda H, et al. The molecular mechanisms of the attenuation of cisplatin-induced acute renal failure by *N*-acetylcysteine in rats[J]. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(7): 2198.
- [6] 周晓燕, 张建福, 张咏梅. NAC 对器官缺血/再灌注损伤保护作用的研究进展[J]. 徐州医学院学报, 2009, 29(7): 478.
- [7] Baniyadi S, Eftekhari P, Tabarsi P, et al. Protective effect of *N*-acetylcysteine on antituberculosis drug-induced hepatotoxicity[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2010, 22(10): 1235.

染料木素对 Iso 致心肌肥厚大鼠的抗氧化及抑制炎症反应作用研究

眭荣燕¹, 王万辉², 连磊凡¹, 李红燕¹, 黎晓¹, 黄志华¹, 曾靖^{3*}

(1. 赣南医学院基础医学院, 江西 赣州 341000;

2. 赣南医学院第一附属医院, 江西 赣州 341000;

3. 赣南医学院药学院, 江西 赣州 341000)

[摘要] 目的: 观察染料木素(Gen)对异丙肾上腺素(Iso)所致心肌肥厚大鼠的抗氧化及抑制炎症反应作用。方法: 采用背部 sc 给予 Iso $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 连续 10 d, 建立大鼠心肌肥厚模型。造模第 2 天, 正常对照组及模型组于背部 sc 给予 NS $2 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, 溶剂对照组给予等体积 7% DMSO, Gen 组给予等体积的 Gen 0.03, 0.1, 0.3 $\mu\text{mol} \cdot \text{kg}^{-1}$, 连续 14 d。末次给药后禁食 12 h, 称体重, 麻醉, 取静脉血, 分离血清, 取心脏, 称左心室质量, 计算左心室质量参数; 检测血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)活性及丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量; 放射免疫学方法检测心肌组织白细胞介素 2(interleukin-2, IL-2)含量。结果: 与正常对照组相比, 模型组大鼠左心室质量参数明显升高($2.48 \pm 0.11 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$, $P < 0.001$), 血清 SOD 活性明显降低($128.19 \pm 11.20 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.05$), 血清 MDA 含量增高($15.81 \pm 1.96 \text{ mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.05$), 血清 MPO 活性提高($12.22 \pm 2.34 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.05$), 心肌组织 IL-2 含量增高($11.41 \pm 1.08 \text{ pg} \cdot \text{mgprot}^{-1}$, $P < 0.05$)。染料木素低、中、高剂量明显提高血清 SOD 活性(160.47 ± 16.01 , 164.36 ± 9.39 , $172.03 \pm 8.42 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.01$), 降低血清 MDA 含量(11.96 ± 2.17 , 11.72 ± 0.73 , $10.93 \pm 0.52 \text{ mmol} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.05$), 降低血清 MPO 活性(9.84 ± 2.03 , 8.91 ± 2.03 , $7.51 \pm 1.97 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$, $P < 0.01$), 降低心肌组织 IL-2 含量(9.70 ± 1.81 , 5.95 ± 3.39 , $6.33 \pm 1.19 \text{ pg} \cdot \text{mg prot}^{-1}$, $P < 0.05$)。结论: 染料木素可通过提高抗氧化能力及抗炎反应抑制 Iso 诱导的大鼠心肌肥厚。

[关键词] 染料木素; 异丙肾上腺素; 心肌肥厚; 抗氧化作用; 抗炎反应

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0175-04

[收稿日期] 20120227(010)

[基金项目] 江西省科技厅科技项目(20093191)

[第一作者] 眭荣燕, 大学本科, 讲师, 从事中药药理研究, Tel: 13879768599, E-mail: 13807078399@163.com

[通讯作者] * 曾靖, 硕士, 教授, 硕士研究生导师, 从事心血管药理、中药药理的研究, Tel: 13879769873, E-mail: zengjing61@hotmail.com

- [8] Chen G, Shi J, Hu Z, et al. Inhibitory effect on cerebral inflammatory response following traumatic brain injury in rats: a potential neuroprotective mechanism of *N*-acetylcysteine [J]. *Mediators Inflamm*, 2008, 716: 458.
- [9] 宋健文, 刘增甲, 谭晓辉, 等. *N*-乙酰半胱氨酸减轻大鼠纹状体甲基苯丙胺神经毒性[J]. *中国药理学通报*, 2009, 25(6): 765.
- [10] 杨文华, 张健, 高立文, 等. 蓝萼甲素诱导 K562 细胞毒作用机制的初步研究[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2011, 17(19): 181.
- [11] Singh D, Kaur R, Chander V, et al. Antioxidants in the prevention of renal disease [J]. *J Med Food*, 2006, 9:443.
- [12] Liu Y, Zhang H, Zhang L, et al. Antioxidant *N*-acetylcysteine attenuates the acute liver injury caused by X-ray in mice [J]. *Eur J Pharmacol*, 2007, 575 (1/3): 142.
- [13] Mishima K, Baba A, Matsuo M, et al. Protective effect of cyclic AMP against cisplatin-induced nephrotoxicity [J]. *Free Radic Biol Med*, 2006, 40(9):1564.
- [14] Dickey D T, Wu Y J, Muldoon L L, et al. Protection against cisplatin-induced toxicities by *N*-acetylcysteine and sodium thiosulfate as assessed at the molecular, cellular, and *in vivo* levels [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 314(3): 1052.
- [15] Morgan P G, Georghiou M, Flynn F, et al. Lack of renoprotective effect of i. v. *N*-acetylcysteine in patients with chronic renal failure [J]. *Br J Anaesth*, 2007, 99: 143.

[责任编辑 聂淑琴]