

硒对阿霉素肾毒性防护作用的实验研究 ()

赵玉洲 任 忠 陈三敏 刘彦慧

【摘要】 目的 探讨硒对阿霉素肾毒性的防护作用及作用机理。方法 采用紫外分光光度法、邻苯三酚自氧化法等方法测定不同剂量、不同顺序补硒后大鼠血中过氧化氢酶 (CAT)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH - Px) 活性及过氧化脂质 (LPO) 含量的变化。结果 补充硒 (Se) 制剂可显著提高应用阿霉素后大鼠血液中 CAT、SOD、GSH - Px 活性, 尤以 GSH - Px 为著, Lpo 生成明显下降; 预防性应用和及时补 Se, 可有效阻抗阿霉素产生的毒性作用; 一旦大鼠阿霉素肾病形成再行补 Se, 则呈现不可逆变化 (短期内)。结论 硒对阿霉素产生的肾毒性具有防护作用。

【关键词】 硒; 超氧化物歧化酶; 过氧化氢酶; 谷胱甘肽过氧化物酶; 过氧化脂质

【中图分类号】 R332

Experimental study of protective effect of selenium on adriamycin ' s nephrotoxicity

ZHAO Yu - Zhou, REN Zhong, CHEN San - Min, et al

(the First Affiliated Hospital of Xinxiang Medical College)

【Abstract】 Objective To research the protective effect and its mechanism of action about selenium (Se) on adriamycin ' s nephrotoxicity. **Method** The pyrogallol autoxidation and the ultraviolet ultraviolet spectrophotometry, the changes of the activities and quality of lipid peroxide (LPO) of serum catalase (CAT), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH - Px) in adriamycin ' s rats were observed. **Results** After supplying Se medicine in time, it can increase the activities of serum GSH - Px, CAT, SOD in the rats, and the increasing of GSH - Px in all rats were the most obviously, but decrease obviously LPO. There would be not good effects with Se medicine as soon as the rats suffering from adriamycin ' s nephrotoxicity and wasn ' t obvious changes even preventive Se medicine. **Conclusion** Se possesses the protective effects on adriamycin ' s nephrotoxicity.

【Key words】 selenium; superoxide dismutase; catalase glutathione peroxidase; lipid peroxide

应用阿霉素制作鼠肾病综合征 (NS) 模型^[1], 在应用阿霉素的同时按不同顺序补 Se, 观察大鼠血中 GSH - Px、SOD、CAT 的活力变化及 Lpo 含量的改变, 探讨硒对阿霉素肾毒性的防护作用和作用机理。

1 材料和方法

1. 1 材料 亚硒酸钠 (cp, 中国金山县兴醛化工厂、批号 930501); 阿霉素 (Italy, 5022BA); UV - 260 紫外分光光度计 (日本产); 大白鼠, 60 只, 体重 150 ~ 200g, 河南医科大学动物养殖中心提供。

1. 2 方法 将大白鼠随机分为 6 组, 每组 10 只。

对照组, 实验进程中, 与其它组同时经尾静

脉 iv 等量生理盐水。

阿霉素 6mg kg⁻¹ 经尾静脉 iv。24h 后经尾静脉 iv 亚硒酸钠 2mg kg⁻¹ d⁻¹, 连用 3d。

阿霉素 6mg kg⁻¹ 经尾静脉 iv。3d 后经尾静脉 iv 亚硒酸钠 2mg kg⁻¹ d⁻¹, 连用 3d。

亚硒酸钠 2mg kg⁻¹ 经尾静脉 iv, 连用 3d 后, 经尾静脉 iv 阿霉素 6mg kg⁻¹。

亚硒酸钠 2mg kg⁻¹ d⁻¹, 经尾静脉 iv, 连续 3d。

阿霉素 6mg kg⁻¹, 经尾静脉 iv。

3wk 后断头处死大白鼠, 取血备用, 剖腹取出双肾, 备病检用。

CAT 采用 Nelson 的紫外分光光度法^[2]; SOD 采用赵玉洲的改良邻苯三酚自氧化紫外分光光度法^[3]; GSH - Px 采用唐琴华的谷胱甘肽过氧化物酶比色法^[4]; Lpo 采用李家林的紫外分光光度法^[5]测定。

河南省教委资助课题

作者单位 453100 河南卫辉 新乡医学院一附院

1.3 统计学处理方法 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用 t 检验。

附表 大白鼠血液 CAT、SOD、GSH-Px、Lpo 测定结果

Tab Detection results of CAT, SOD, GSH-Px, Lpo in rat's blood

组别	CAT K/gHb	SOD gHb ⁻¹ L ⁻¹	GSH-Px U L ⁻¹	Lpo ²³³ mL ⁻¹
经尾静脉 iv 等量生理盐水	88.83 ± 44.87	1660.55 ± 256.97	129.15 ± 5.75	1.2967 ± 0.1999
iv 阿霉素 6mg kg ⁻¹ , 24h 后 iv 亚硒酸钠 2mg kg ⁻¹ , 连用 3d	87.17 ± 14.07	1562.09 ± 274.52	101.39 ± 5.80	1.4033 ± 0.1440
iv 阿霉素 6mg kg ⁻¹ , 3d 后 iv 亚硒酸钠 2mg kg ⁻¹ 连用 3d	71.31 ± 25.82	1248.97 ± 287.50	82.57 ± 9.46	3.1801 ± 0.5161
iv 亚硒酸钠, 2mg kg ⁻¹ d ⁻¹ , 连用 3d 后, iv 阿霉素 6mg kg ⁻¹ 一次	78.72 ± 17.07	1534.60 ± 206.70	85.08 ± 5.16	1.7867 ± 0.2404
亚硒酸钠 2mg kg ⁻¹ d ⁻¹ , 连用 3d	89.37 ± 15.52	1782.47 ± 409.46	129.91 ± 12.13	1.2470 ± 0.1951
iv 阿霉素 6mg. kg ⁻¹ 一次	70.52 ± 23.34	1200.51 ± 365.18	82.56 ± 5.63	2.313 ± 0.7970

2 结果

2.1 各实验组与对照组的比较 单用亚硒酸钠组与对照组无明显差异 ($P > 0.5$), 其它各组与对照组之间均有显著性差异 ($P < 0.025 \sim 0.001$), CAT 除外 (本组实验测得的 CAT 值不稳定)。

2.2 实验组与单用阿霉素组的比较 除、组之间无显著性差异外 ($P > 0.5$), 其它各组与组之间均有显著性差异 ($P > 0.025 \sim 0.001$)。

2.3 实验组与单用亚硒酸钠组的比较、组、组与组之间均有显著性差异 ($P > 0.025 \sim 0.001$)。

2.4 不同顺序应用阿霉素组与单用阿霉素组间的比较、组之间无显著性差异 ($P > 0.5$),、组、组与组之间均有显著性差异 ($P > 0.025 \sim 0.001$)。

3 讨论

一系列生化研究表明: 阿霉素能与黄素蛋白质, 尤其是微粒体 NADPH- 细胞色素 P₄₅₀ 还原酶和线粒体 NADH 脱氢酶发生氧化还原反应而形成自由基 (FR)^[6]。FR 作为一种强氧化剂在生物体内的新陈代谢中, 引起机体组织细胞膜的损伤, 产生一系列的病理变化。在泌尿系中 FR 可引起肾小球结构卤化, 内皮细胞肿胀, 上皮细胞足突融合, 肾小球基膜降解。位于细胞膜上的 Lpo 改变了细胞膜的液体镶嵌的多种酶的空间结构^[7], 引起膜孔增大, 脆性增加, 通透性增高, 毛细血管内皮细胞等组织细胞的广泛损伤, 促使炎症发展, 炎症又产生更多的 FR, 从而形

成损伤的恶性循环。

Se 具有较强的抗氧化作用, 参与 GSH-Px 的合成且具有类 GSH-Px 样活性, 二者之间存在有剂量依赖关系。GSH-Px、SOD、CAT 在体内能有效地分解 Lpo, 减少 Lpo 产生的毒性作用。而 Lpo 的产生, 则是阿霉素引起组织毒性作用的重要机理之一。大鼠阿霉素肾病血检表明: 硒可明显升高血中 GSH-Px、SOD、CAT 活力, 减少 Lpo 产生, 从而减轻了 Lpo 对组织细胞的损伤, 对肾脏具有保护作用。提示预防性用硒和肾脏损伤后及时补硒可有效地防止阿霉素对肾脏损伤及帮助修复, 然而一旦大鼠阿霉素肾病形成再给予硒制剂在实验阶段内尚未见到可逆性转变。

参考文献

- 1 李宝春, 崔若兰, 张晓英, 等. 大鼠阿霉素肾病模型的建立. 第一军医大学学报, 1992; 13 (5): 485
- 2 魏振装. 四种中草药煎剂对小鼠血中 SOD 和 CAT 活力的影响. 中草药, 1985; 6: 11
- 3 赵玉洲. 改良邻苯三酚自氧化法检测人体末梢血中 SOD. 新乡医学院报, 1991; 8 (1): 27
- 4 唐琴华. 血清谷胱甘肽过氧化物酶比色法. 临床检验杂志, 1993; 11 (3): 124
- 5 李家林. 紫外分光光度法测定血浆中 Lpo 含量及临床意义探讨. 昆明医学, 1988; 9 (11): 14
- 6 孙娟, 陈金城, 陈媛. Ebselen 抗阿霉素致的脂质过氧化作用机理探讨. 第一军医大学学报, 1994; 4 (14): 246
- 7 黄宝润. 小儿肾病综合征微量原素硒与血清蛋白质、尿蛋白的相互关系及临床意义. 临床儿科杂志, 1993; 4 (11): 235

(收稿日期 1998-02-02)

(本文编辑 柴延丰)