

扑热息痛肝毒性中炎症反应的研究进展

李会英¹, 潘家琪², 汤治元^{2*} (1. 宁波大学医学院附属医院, 浙江 宁波 315020; 2. 宁波大学医学院, 浙江 宁波 315211)

摘要: 扑热息痛(*N*-acetyl-para-aminophenol, APAP)是临床应用最广泛的解热镇痛药; 作为肝毒性工具药物, APAP 也被广泛用于药物肝毒性机制研究和测试药物的护肝潜力。炎症是加重细胞损伤的一个潜在因素, 也能限制细胞损伤, 清除细胞碎片和促进再生。30 余年来, APAP 肝毒性机制的研究和讨论一直在持续。笔者针对 APAP 肝毒性中的细胞内事件, 尤其是与炎症反应、炎症介质、炎症细胞之间的关系进行综述, 为临床应用和毒性机制研究提供参考。

关键词: 扑热息痛; 肝毒性; 炎症

中图分类号: R969

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)06-0763-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.032

Progress of Inflammation in Liver Toxicity Caused by Acetaminophen

LI Huiying¹, PAN Jiaqi², TANG Zhiyuan^{2*} (1. The Affiliated Hospital of Medical College of Ningbo University, Ningbo 315020, China; 2. Medical School of Ningbo University, Ningbo 315211, China)

ABSTRACT: As the most widely used antipyretic analgesic, acetaminophen has been widely used as a model drug to study mechanisms of chemical-induced liver toxicity and test hepato-protective potential of new drugs. Inflammation may aggravate cell damage, by limiting cell injury, removing cell debris and promoting regeneration. The mechanisms of AAP-induced liver cell injury have been extensively investigated and discussed for more than 30 years. This review focuses on the intracellular events of acetaminophen-induced hepatotoxicity, particularly the relevance of the inflammatory response, inflammatory mediators and inflammatory cells, to help improve clinical application and lay a good basis for mechanism investigation.

KEYWORDS: acetaminophen; hepatotoxicity; inflammation

扑热息痛(*N*-acetyl-para-aminophenol, APAP)选择性抑制下丘脑体温调节中枢前列腺素的合成, 具有较强的解热镇痛作用, 但抗炎作用极弱, 因此临床主要用于退热和镇痛。经典的观点认为, APAP 体内经肝脏代谢, 代谢的中间产物 *N*-乙酰基-对-苯醌亚胺(*N*-acetyl-para-benzoquinone imine, NAPQI)具有毒性。过量 APAP 可致急性肝坏死, 进展迅速者可发生暴发性肝功能衰竭并引起死亡。

在美国和英国, APAP 肝毒性是药物引起肝功能衰竭的最常见原因^[1]。现有的治疗措施多基于动物早期机制研究, 防止未消化的药物的吸收和增强活性代谢产物 *N*-乙酰半胱氨酸物的解毒作用。笔者概述了近年来 APAP 肝毒性反应中细胞内事件的一些新认识, 特别是炎症介质、炎症细胞的作用等, 为临床应用和毒性机制研究提供参考。

1 扑热息痛诱导肝损伤的生物化学机制

1.1 毒性的代谢激活和启动

在体内, 90%的 APAP 结合葡萄糖醛酸或硫酸后被排泄。余下的 5%~10%多通过细胞色素 P450 (cytochrome P450, CYP)系统, 特别是 CYP2E1 代谢产生 NAPQI, 该毒性代谢物由谷胱甘肽 (glutathione, GSH)解毒^[2]。一旦肝细胞内 GSH 被耗竭, NAPQI 与蛋白质的巯基可发生反应形成 APAP 蛋白质加合物; 其中结合在线粒体上的蛋白质被认为与肝损伤有关。由于大多数 APAP 共价修饰的蛋白质的活性只受到轻微影响, 蛋白质共价结合本身不能完全解释肝毒性。因此, 蛋白质加合物的形成是关键性启动因素, 它的进一步传播和放大才导致肝毒性^[3]。

1.2 线粒体氧化应激和细胞损伤的扩布

APAP 过量与线粒体呼吸抑制、肝 ATP 耗竭

基金项目: 国家自然科学基金项目(81273582); 宁波市自然科学基金项目(2012A610211)

作者简介: 李会英, 女, 副主任药师 Tel: (0574)87035783 E-mail: lhy661016@163.com *通信作者: 汤治元, 男, 副教授 Tel: (0574)87609608 E-mail: tangzhiyuan@nbu.edu.cn

及线粒体氧化应激有关^[4]。尽管 APAP 过量导致活性氧的形成增加,但脂质过氧化作用并不被认为是细胞损伤的关联机制^[5]。相对照而言,坏死肝细胞中硝基酪氨酸蛋白加合物染色呈阳性,提示过氧化亚硝酸盐的形成^[6]。APAP 过量使用后,诱导型一氧化氮合酶(inducible NO synthase, iNOS)会产生一些 NO,这些 NO 与过氧化物快速反应形成过氧化亚硝酸盐,但该反应扩散有限。过氧化亚硝酸盐形成主要发生在线粒体中,因为超氧负离子不易透过生物膜。虽然 GSH 可有效清除过氧化亚硝酸盐,但 APAP 暴露后胞浆内和线粒体内的 GSH 会大量消耗,肝细胞将不受保护。过氧化亚硝酸盐与细胞内蛋白质反应,致线粒体中的酪氨酸硝基化^[7]。活性氧和过氧化亚硝酸盐参与了对线粒体 DNA 的损伤和线粒体膜孔的开放,从而触发线粒体膜电位崩溃,诱导细胞坏死。通过治疗干预迅速恢复线粒体 GSH 水平,过氧化亚硝酸盐就会被有效清除,并减轻细胞损伤。这些数据表明,过氧化亚硝酸盐确实是 APAP 肝毒性的关键性介质^[8]。

外源性 NO 被证明具有抵抗 APAP 肝毒性的作用,这与内源性 NO 在过氧化亚硝酸盐形成中的作用相反;对于这种结果,有多种解释。在给 APAP 之前,过量的外源性 NO 抑制 CYP,从而减少 NAPQI 形成。也有人认为 NO 可通过亚硝基化使蛋白酶灭活。此外,外源性 NO 可能改善 APAP 过量后产生的微循环障碍,限制损伤的发展。还有人认为过量的 NO 能减少炎症介质的形成,并参与清除活性氧。因此 NO 产生的时间、数量和位置的不同可能决定了其增强还是减轻 APAP 诱导的肝损伤。

1.3 核 DNA 断裂与扑热息痛的肝毒性

除了线粒体功能障碍外, DNA 断裂继发核溶解是 APAP 诱导的肝损伤机制中另一早期现象。Corcoran 等^[9]首次通过琼脂糖凝胶发现了 DNA 断裂,这一发现之后被 TUNEL 等方法证实^[10-12]。由于 APAP 并不引起 caspases 酶系的活化,前述 DNA 断裂并不等同于细胞凋亡中的 DNA 断裂;它们的着色模式和碎片大小等有着根本的差异。虽然核酸内切酶抑制剂的细胞保护作用表明毒性过程中 DNA 断裂,但聚合酶[poly(ADP-ribose) polymerase, PARP]并没有参与。PARP 过度激活导致细胞内 NAD⁺和 ATP 耗竭,从而导致细胞坏死;然而,在

APAP 肝毒性期间, PARP 激活多发生在 APAP 给药后 6~12 h 之间,此时细胞已经处在坏死过程中。动物实验中,与野生型相比, APAP 肝毒性在 PARP^{-/-}小鼠中毒性表现是加重的^[13]。

最近的研究表明,核 DNA 断裂取决于氧化应激/过氧化亚硝酸盐介导的线粒体功能障碍^[7]。APAP 过量使用早期, Bcl-2 家族成员 Bax 易位到线粒体;在 Bax^{-/-}小鼠中,线粒体氧化应激水平的变化不大,但细胞色素 C 等从线粒体膜间的释放被延迟, DNA 断裂和肝损伤也被延迟。后期的毒性损伤和 DNA 断裂在野生型小鼠和 Bax^{-/-}小鼠之间没有区别。这些结果表明, Bax 易位触发线粒体蛋白质的提前释放,这可能会促使核 DNA 断裂,但后期过氧化亚硝酸盐引起损伤时, Bax 的影响就不是特别显著了。

1.4 APAP 肝损伤中代谢功能的变化

基于核磁共振技术的代谢组学研究表明,高剂量 APAP 导致小鼠线粒体的三羧酸循环无法利用丙酮酸盐,同时肝线粒体中脂肪酸 β 氧化作用减弱^[14]。在另一项基于液质联用技术的代谢组学研究中, APAP 过量通过 CYP2E1 介导的代谢活化和氧化应激可导致脂肪酸氧化作用的不可逆抑制,表现为长链脂肪酸代谢物及其代谢基因表达水平的变化^[15]。在 APAP 诱导肝毒性期间,过氧化物酶体增殖物激活受体 α (PPAR α)的靶基因诱导编码线粒体 UCP2 防止活性氧产生增多,同时提示 UCP2 的诱导也可能是脂肪酸 β -氧化过程中对线粒体保护的重要机制^[16]。

2 APAP 引起肝损伤的炎症反应

APAP 过量导致肝细胞肿胀死亡,因此该过程必然发生炎症反应。其中包括最初 12 h 内巨噬细胞和淋巴细胞的激活,中性粒细胞(4~24 h)和单核细胞(24~48 h)在肝内的聚集。在 APAP 的肝毒性期间广泛的无菌性炎症总体是有益的;被激活的炎症细胞不仅参与去除坏死的细胞碎片,还可以限制促炎介质的形成和作用,同时促进组织修复^[17]。然而,这些炎症细胞具体是参与去除细胞碎片,还是促进再生,目前还没有统一的观点。

2.1 Kupffer 细胞和巨噬细胞对 APAP 肝毒性的作用

早期的大鼠实验中,高剂量 APAP 激活 Kupffer 细胞,且单核细胞在 24 h 内向肝脏聚集;使用氯化钇和硫酸葡聚糖灭活巨噬细胞能够减轻肝损伤^[18],该保护作用在小鼠 APAP 毒性模型中

也有报道。氯化钇等灭活 Kupffer 细胞主要通过降低活性氧来实现。然而,这种解释也存在一些问题,首先,大多数活跃的 Kupffer 细胞都位于门静脉周围区域,远离小叶中心过氧亚硝酸盐形成的位置和肝损伤的位置^[19]。其次,gp91phox(参与巨噬细胞中过氧化物的产生)缺陷的小鼠和野生型小鼠中,肝损伤和氧化应激水平相似^[20-22]。也有报道指出,氯化钇在 APAP 肝毒性中只起到轻微的保护作用,不能完全肯定 APAP 肝毒性时 Kupffer 细胞对氧化应激和过氧亚硝酸盐形成是否有促进作用^[3]。

2.2 炎症介质在 APAP 肝毒性中的作用

在 Kupffer 细胞耗竭的小鼠中 APAP 诱导肝损伤加重,这与 IL-10 和 IL-6 的衰减有关^[20]。APAP 肝毒性中,IL-6 促进肝细胞再生,而 IL-10 则限制致炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 的形成。这些致炎细胞因子促进 iNOS 表达,增加过氧亚硝酸盐的形成,加重肝损伤。IL-10^{-/-}小鼠中致炎细胞因子形成增加,iNOS 表达增加和细胞损伤加重等现象也能够支持上述结论^[23]。

APAP 过量使用后 4~24 h,致炎细胞因子 TNF- α 和 IL-1 产生,拮抗 TNF- α 或 IL-1,能减弱 APAP 诱导的肝损伤^[24]。在 TNF I 型受体基因敲除(TNF-R1^{-/-})小鼠中也表现类似的保护作用;但也有报道 APAP 使用后 8 h 内 TNF^{-/-}小鼠和野生小鼠肝损伤程度相似^[25];甚至有报道认为 TNF-R1^{-/-}小鼠中 APAP 肝毒性是加重的。因此,TNF- α 在 APAP 肝毒性中的作用上不完全明确。

诱导型热休克蛋白(例如,HSP70)能有效地减轻 APAP 导致的肝损伤。APAP 过量诱导环氧酶 COX-2,增加前列腺素形成。COX-2^{-/-}小鼠或用 COX-2 抑制剂处理的动物对 APAP 更敏感,且肝损伤的加重与诱导型热休克蛋白缺损有关。相反,在 APAP 使用后,巨噬细胞移动抑制因子(MIF^{-/-})缺陷小鼠仅存在轻微的肝损伤,这与热休克蛋白大幅增加相关^[26]。

IFN- γ 是病理生理过程中另一个炎症介质。APAP 导致 IFN- γ 大量形成,IFN- γ ^{-/-}小鼠肝损伤减轻。中和 IFN- γ 能减少细胞因子、趋化因子和 NO 的形成,减少白细胞浸润;然而,其参与保护作用的机制仍不清楚。由于自然杀伤(NK)细胞和 NKT 细胞是 IFN- γ 生成的主要来源,在 NK 细胞和 NKT 细胞缺陷的动物中也观察到类似的保护作用^[27]。但这些研究中炎性组织损伤的机制仍不清楚。

2.3 炎性介质和再生

肝细胞损伤会触发组织再生;在临床和实验研究中,再生反应初期可以限制整体上的损伤和预防肝衰竭。TNF- α 是 APAP 肝毒性时诱导肝细胞再生的重要介质,同时能刺激 IL-6 的形成^[28]。IL-6 可促进再生和诱导保护性热休克蛋白的表达。在体内和肝细胞培养中,APAP 过量使用后,中性粒细胞激活的活化肽-78、IFN- γ 诱导的蛋白-10 和 IL-8 等均促进肝组织再生,且效果显著^[29-30]。在生物防治策略中,预防性的静脉注射白细胞介素-22(STAT3 活化细胞因子)可以显著降低肝毒性指标 ALT 水平和组织病理损伤,这一过程恰好与体内肝细胞增殖同时进行,说明 STAT3 介导的炎症通路参与了 APAP 引起的急性肝损伤^[31],但尚未见直接证据表明 APAP 肝毒性中 STAT3 信号通路的变化规律。虽然这些趋化因子能有效的减少后续损伤,甚至在 APAP 给药 10 h 后还能促进再生,但具体的分子机制还还不清楚^[30]。

2.4 中性粒细胞在 APAP 肝毒性中的作用

中性粒细胞在 APAP 肝毒性中的作用仍然有争议。APAP 过量诱导细胞损伤,4~24 h 内大量中性粒细胞聚集至肝脏;和中性粒细胞上 β 2-整合素的抗体并不能防止 APAP 所致的肝损伤。很多研究并不支持中性粒细胞在 APAP 肝毒性机制中的作用,反而提示中性粒细胞参与去除受损的细胞或细胞碎片^[32]。也有些研究间接提示中性粒细胞可能参与了 APAP 诱导的肝毒性;IFN- γ ^{-/-}小鼠和 NK、NKT 细胞耗竭的小鼠中 APAP 肝毒性减轻,中性粒细胞减少^[27,33];这些研究仅显示了相关性,并没有提供直接的证据表明中性粒细胞介导了细胞损伤;因此,中性粒细胞在 APAP 肝毒性病理生理过程中的功能需进一步研究和确认。

3 结论

APAP 过量后,肝细胞损伤开始于 APAP 活性代谢物的产生和 GSH 耗竭(0~30 min),然后共价结合胞浆和线粒体的蛋白质(30~120 min),引起线粒体功能障碍,活性氧和过氧亚硝酸盐形成,从而导致线粒体膜孔开放和线粒体膜电位崩溃(2~6 h);线粒体功能障碍也导致核 DNA 断裂和溶解,这些事件都导致肝细胞肿胀坏死。肝细胞,Kupffer 细胞和 NK 细胞等释放的细胞内容物和炎症介质的形成使巨噬细胞和中性粒细胞募集至肝

脏。主流的研究结果认为这些巨噬细胞和中性粒细胞有利于去除坏死细胞,产生限制炎症反应和促进细胞再生的介质。

APAP 肝毒性过程的核心是细胞内事件(代谢活化,氧化应激和功能障碍,核 DNA 损伤)导致肝细胞肿胀坏死。炎症反应可能通过支持细胞内活动(促进 iNOS 的诱导和过氧化亚硝酸盐的形成)或直接促进氧化应激(通过 NADPH 氧化酶产生活性氧)加重细胞损伤;但炎症反应对去除细胞碎片和促进细胞再生也至关重要。因此,治疗性干预措施应能够减少细胞死亡,促进修复和激活细胞周期,并能限制过度炎症反应。基于目前证据,导致细胞肿胀坏死的信号传导机制预期存在大量的关联靶点;深入研究代谢活化和共价结合后的生化事件对设计保护性干预措施可能具有重要的临床意义。

REFERENCES

- [1] LEE W M. Acetaminophen and the U. S. Acute Liver Failure Study Group: lowering the risks of hepatic failure [J]. *Hepatology*, 2004, 40(1): 6-9.
- [2] MITCHELL J R, JOLLOW D J, POTTER W Z, et al. Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 1973, 187(1): 211-217.
- [3] JAESCHKE H, KNIGHT T R, BAJT M L. The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Toxicol Lett*, 2003, 144(3): 279-288.
- [4] KNIGHT T R, KURTZ A, BAJT M L, et al. Vascular and hepatocellular peroxynitrite formation during acetaminophen toxicity: role of mitochondrial oxidant stress [J]. *Toxicol Sci*, 2001, 62(2): 212-220.
- [5] KNIGHT T R, FARISS M W, FARHOOD A, et al. Role of lipid peroxidation as a mechanism of liver injury after acetaminophen overdose in mice [J]. *Toxicol Sci*, 2003, 76(1): 229-236.
- [6] HINSON J A, PIKE S L, PUMFORD N R, et al. Nitrotyrosine-protein adducts in hepatic centrilobular areas following toxic doses of acetaminophen in mice [J]. *Chem Res Toxicol*, 1998, 11(6): 604-607.
- [7] COVER C, MANSOURI A, KNIGHT T R, et al. Peroxynitrite-induced mitochondrial and endonuclease-mediated nuclear DNA damage in acetaminophen hepatotoxicity [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2005, 315(2): 879-887.
- [8] KNIGHT T R, HO Y S, FARHOOD A, et al. Peroxynitrite is a critical mediator of acetaminophen hepatotoxicity in murine livers: protection by glutathione [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2002, 303(2): 468-475.
- [9] RAY S D, SORQUE C L, RAUCY J L, et al. Early loss of large genomic DNA *in vivo* with accumulation of Ca^{2+} in the nucleus during acetaminophen-induced liver injury [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1990, 106(2): 346-351.
- [10] LAWSON J A, FISHER M A, SIMMONS C A, et al. Inhibition of Fas receptor (CD95)-induced hepatic caspase activation and apoptosis by acetaminophen in mice [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1999, 156(3): 179-186.
- [11] GUJRAL J S, KNIGHT T R, FARHOOD A, et al. Mode of cell death after acetaminophen overdose in mice: apoptosis or oncotic necrosis? [J]. *Toxicol Sci*, 2002, 67(2): 322-328.
- [12] KNIGHT T R, JAESCHKE H. Acetaminophen-induced inhibition of Fas receptor-mediated liver cell apoptosis: mitochondrial dysfunction versus glutathione depletion [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2002, 181(2): 133-141.
- [13] COVER C, FICKERT P, KNIGHT T R, et al. Pathophysiological role of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) activation during acetaminophen-induced liver cell necrosis in mice [J]. *Toxicol Sci*, 2005, 84(1): 201-208.
- [14] COEN M, LENZ E M, NICHOLSON J K, et al. An integrated metabolomic investigation of acetaminophen toxicity in the mouse using NMR spectroscopy [J]. *Chem Res Toxicol*, 2003, 16(3): 295-303.
- [15] CHEN C, KRAUSZ K W, SHAH Y M, et al. Serum metabolomics reveals irreversible inhibition of fatty acid beta-oxidation through the suppression of PPARalpha activation as a contributing mechanism of acetaminophen-induced hepatotoxicity [J]. *Chem Res Toxicol*, 2009, 22(4): 699-707.
- [16] PATTERSON A D, SHAH Y M, MATSUBARA T, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha induction of uncoupling protein 2 protects against acetaminophen-induced liver toxicity [J]. *Hepatology*, 2012, 56(1): 281-290.
- [17] JAESCHKE H, WILLIAMS C D, RAMACHANDRAN A, et al. Acetaminophen hepatotoxicity and repair: the role of sterile inflammation and innate immunity [J]. *Liver Int*, 2013, 32(1): 8-20.
- [18] LASKIN D L, GARDNER C R, PRICE V F, et al. Modulation of macrophage functioning abrogates the acute hepatotoxicity of acetaminophen [J]. *Hepatology*, 1995, 21(4): 1045-1050.
- [19] JAMES L P, MCCULLOUGH S S, KNIGHT T R, et al. Acetaminophen toxicity in mice lacking NADPH oxidase activity: role of peroxynitrite formation and mitochondrial oxidant stress [J]. *Free Radic Res*, 2003, 37(12): 1289-1297.
- [20] JU C, REILLY T P, BOURDI M, et al. Protective role of Kupffer cells in acetaminophen-induced hepatic injury in mice [J]. *Chem Res Toxicol*, 2002, 15(12): 1504-1513.
- [21] ITO Y, BETHEA N W, ABRIL E R, et al. Early hepatic microvascular injury in response to acetaminophen toxicity [J]. *Microcirculation*, 2003, 10(5): 391-400.
- [22] KNIGHT T R, JAESCHKE H. Peroxynitrite formation and sinusoidal endothelial cell injury during acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice [J]. *Comp Hepatol*, 2004, 3(Suppl 1): S46.
- [23] BOURDI M, MASUBUCHI Y, REILLY T P, et al. Protection against acetaminophen-induced liver injury and lethality by interleukin 10: role of inducible nitric oxide synthase [J]. *Hepatology*, 2002, 35(2): 289-298.
- [24] BLAZKA M E, WILMER J L, HOLLADAY S D, et al. Role of proinflammatory cytokines in acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1995, 133(1): 43-52.
- [25] GARDNER C R, LASKIN J D, DAMBACH D M, et al. Exaggerated hepatotoxicity of acetaminophen in mice lacking tumor necrosis factor receptor-1. Potential role of inflammatory mediators [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2003, 192(2): 119-130.
- [26] BOURDI M, REILLY T P, ELKAHLOUN A G, et al. Macrophage migration inhibitory factor in drug-induced liver injury: a role in susceptibility and stress responsiveness [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2002, 294(2): 225-230.
- [27] LIU Z X, GOVINDARAJAN S, KAPLOWITZ N. Innate immune system plays a critical role in determining the progression and severity of acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Gastroenterology*, 2004, 127(6): 1760-1774.

- [28] MASUBUCHI Y, BOURDI M, REILLY T P, et al. Role of interleukin-6 in hepatic heat shock protein expression and protection against acetaminophen-induced liver disease [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2003, 304(1): 207-212.
- [29] HOGABOAM C M, BONE-LARSON C L, STEINHAUSER M L, et al. Novel CXCR2-dependent liver regenerative qualities of ELR-containing CXC chemokines [J]. *Faseb J*, 1999, 13(12): 1565-1574.
- [30] BONE-LARSON C L, HOGABOAM C M, EVANHOFF H, et al. IFN-gamma-inducible protein-10 (CXCL10) is hepatoprotective during acute liver injury through the induction of CXCR2 on hepatocytes [J]. *J Immunol*, 2001, 167(12): 7077-7083.
- [31] SCHEIERMANN P, BACHMANN M, GOREN I, et al. Application of interleukin-22 mediates protection in experimental acetaminophen-induced acute liver injury [J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(4): 1107-1113.
- [32] CHOSAY J G, ESSANI N A, DUNN C J, et al. Neutrophil margination and extravasation in sinusoids and venules of liver during endotoxin-induced injury [J]. *Am J Physiol*, 1997, 272(5 Pt 1): G1195-1200.
- [33] ISHIDA Y, KONDO T, OHSHIMA T, et al. A pivotal involvement of IFN-gamma in the pathogenesis of acetaminophen-induced acute liver injury [J]. *Faseb J*, 2002, 16(10): 1227-1236.

收稿日期: 2013-11-19

树枝状大分子的抗菌作用研究进展

赵惠^a, 王明智^a, 罗晓星^b, 薛小燕^{b*} (第四军医大学药学院, a.学员队, b.药理学教研室, 西安 710032)

摘要: 目的 对各种树枝状大分子抗菌效能及其毒性的研究进展进行总结, 为该类物质的进一步开发及应用提供参考。方法 查阅国内外相关文献, 进行分析、归纳和综述。结果 具有抗菌活性的树枝状大分子主要包括糖、阳离子、肽、阴离子类及聚酰胺-胺类等树枝状大分子, 上述大分子抗菌谱广, 活性高, 不容易诱导细菌耐药且生物相容性较好。结论 树枝状大分子是一类潜在的抗菌候选分子及抗菌涂层材料, 有良好的应用前景。

关键词: 树枝状大分子; 抗菌活性; 毒性

中图分类号: R978

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)06-0767-10

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.033

Advance in Research of the Antibacterial Effect of Dendrimers

ZHAO Hui^a, WANG Mingzhi^a, LUO Xiaoxing^b, XUE Xiaoyan^{b*} (*The Fourth Military Medical University, School of Pharmacy, a.Student Company, b.Department of Pharmacology, Xi'an 710032, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE The research progress of antibacterial activity and toxicity for all kinds of dendrimers were summarized to provide a reference for further development and application of this kind of material. **METHODS** Literatures related with antibacterial effect of dendrimers from all over the world, were collected, analyzed and summarized. **RESULTS** Many classes of dendrimers, including glycodendrimers, cationic dendrimers, peptide-based dendrimers and anionic dendrimers, show strong antimicrobial activity with wide antimicrobial spectrum, which also have good biocompatibility and do not induce bacteria resistance easily compared with traditional antibiotics. **CONCLUSION** Dendrimers is a potential kind of antibacterial candidates which can be used as antibacterial agents and coating materials with a broad application prospect.

KEY WORDS: dendrimers; antibacterial activity; toxicity

由于抗菌药物滥用而导致细菌耐药在全世界范围内的蔓延愈演愈烈, 尤其是多重耐药菌甚至超级细菌的出现, 已成为临床抗感染治疗面临的重大难题, 然而进入新世纪以来, 抗菌药物的研发却严重滞后。细菌耐药率的逐年攀升和临床可用抗菌药物的日益减少, 使得寻找新型抗菌药物成为世界各国科学家的重要研究目标。近年来研

究发现, 一类超支化, 单分散的大分子, 即树枝状大分子, 具有潜在的广谱抗微生物活性, 有望成为新一代的抗菌药物。笔者基于现有的国内外研究结果, 主要综述了树枝状大分子抗菌作用及其毒性的研究现状。

1 树枝状大分子结构及合成方法

树枝状大分子具有树的拓扑结构, 是一类人