

强度近似于双氯芬酸钠软膏。从实验中可知,紫杉醇镇痛作用主要出现在造模 10~60 min,提示药物的镇痛作用与其参与炎症机制有关^[13]。

本课题的研究显示,通过薄膜分散法及高压微射流技术的应用,制备的紫杉醇脂质体粒径分布均匀,平均粒径集中在 100 nm 左右,能够透过表皮减少甲醛致痛小鼠舔足次数、减轻致炎大鼠足爪的肿胀程度,证明其具有较好的镇痛抗炎作用。将紫杉醇药物制成外用制剂,可以用于治疗局部由炎症引起的肿胀和疼痛,使用方便,减少或避免口服用药物引起的不良反应。本研究为今后该制剂的进一步开发奠定了基础,为炎性疼痛患者提供了新的治疗途径。

REFERENCES

- [1] SHI Q W. Historical story on natural medicinal chemistry of taxol [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 2011, 42(10): 1878-1883.
- [2] YUAN S F, ZHU L J, ZHEGN W E, et al. Effect of baicalein combined paclitaxel on proliferation of human lung carcinoma cell [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(12): 1306-1310.
- [3] ZHANG J, YIN T J. Clinical observation of albumin-bound paclitaxel on 45 patients with advanced malignant tumors [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2014, 34(5):

- 392-395.
- [4] BRAHN E, CALIF E. Use of taxol in the treatment of rheumatoid arthritis: United States, 5583153 [P]. 1996-12-10.
- [5] KUROSE A, YOSHIDA W, YOSHIDA M, et al. Effects of paclitaxel on cultured synovial cells from patients with rheumatoid arthritis [J]. Cytometry, 2001, 44: 349-354.
- [6] GUO X X, HE Y H, HE W, et al. Study on preparation of nimesulide liposome gel and its cutaneous permeation kinetics *in vitro* [J]. Chin Pharm J(中国药理学杂志), 2008, 43(1): 35-39.
- [7] LIU H, WU H Z, SHENG L. The study of dermatological liposomes [J]. Prog Pharm Sci(药学进展), 2000, 24(3): 141-144.
- [8] SCHREIER H, BOUWSTRA J. Liposome and niosomes as topical drug carrier dermal and transdermal drug delivery [J]. J Control Release, 1994, 30(1): 1.
- [9] WANG H K, ZHANG H. The research progress of gel agent [J]. J Zhejiang Chin Med Univ(浙江中医药大学学报), 2012, 36(9): 1054-1056.
- [10] ASONGALEM E A, FOYET H S, NGOGANG J, et al. Analgesic and anti-inflammatory activities of *Erigeron floribundus* [J]. J Ethnopharmacol, 2004, 91(2/3): 301-308.
- [11] YANG X L, YANG B, LI C L, et al. Preparation and *in vitro* transdermal diffusion characteristics of paclitaxel nano-liposomes gel [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2015, 32(2): 156-161.
- [12] DARYL C D, OLIVIER M, KEELUNG H, et al. Optimizing liposomes for delivery of chemotherapeutic agents to solid tumors [J]. Pharmacol Rev, 1999, 51(3): 691-743.
- [13] WANG M, QIAN H M. Anti-inflammatory and analgesic effects of diclofenac potassium spray [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2004, 21(5): 365-367.

收稿日期: 2014-06-12

非诺贝特对糖尿病大鼠肾功能改善作用及抗氧化应激机制

华国萍, 宁洁* (天津市南开医院, 天津 300100)

摘要: 目的 研究非诺贝特对糖尿病大鼠肾功能的改善作用及其机制。方法 大鼠一次性腹腔注射链脲佐菌素 $65 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 制备糖尿病模型, 随机分为对照组、模型组, 非诺贝特低、中、高剂量($20, 40, 80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)组, 每组 10 只, 每天灌胃给予相应剂量的非诺贝特, 于第 8 周末测尿白蛋白(Alb)、视黄醇结合蛋白(RBP)和肌酐; 腹主动脉取血, 测定血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)。取出肾脏, 一部分肾组织用 4°C 生理盐水冲洗后, 称重研磨制成匀浆, 再离心, 取上清液测定 MDA、SOD 活性、GSH 活性、NO 含量、NOS 活性和 Na-K-ATP 酶活性。另一部分肾组织光镜下检测组织病理学变化。结果 与对照组相比, 模型组 Alb 和 RBP 明显升高($P<0.05$), 肾组织中 NO 含量、NOS、GSH 和 SOD 活性明显降低($P<0.05$), MDA 含量明显升高, Na-K-ATP 酶活性降低($P<0.05$), 肾组织病理损伤严重。与模型组相比, 非诺贝特 $80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组 Alb 和 RBP 明显降低($P<0.05$), 肾组织中 NO 含量、NOS、GSH-Px 和 SOD 活性明显上升、MDA 含量明显下降, Na-K-ATP 酶活性升高($P<0.05$), 肾组织病理损伤减轻。结论 非诺贝特能降低糖尿病大鼠肾脏损伤起保护作用, 这可能与提高肾脏抗氧化应激损伤有关。

关键词: 非诺贝特; 糖尿病肾病; 氧化应激; 肾保护

中图分类号: R965.1

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)03-0285-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.007

作者简介: 华国萍, 女, 药师 Tel: (022)27435950
(022)27435950 E-mail: wmarcuspsn@163.com

E-mail: wangyjnk@163.com

*通信作者: 宁洁, 女, 博士, 副主任药师 Tel:

Protective Effect and Anti-oxidative Stress Mechanism of Fenofibrate in the Kidney of Diabetic Rats

HUA Guoping, NING Jie* (Tianjin Nankai Hospital, Tianjin 300100, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the protective effect of fenofibrate(FF) in the kidney of diabetic rats and mechanism of anti-oxidative stress. **METHODS** All the rats were randomly divided into normal control group, model group and FF (80, 40, 20 mg·kg⁻¹) group. Diabetic models were established by a single injection of streptozotocin(STZ). Then model group were given distilled water and FF(80, 40, 20 mg·kg⁻¹) groups were fed with FF. After 8 weeks, Alb, RBP in urine and blood glucose and HbA1c were detected. The renal tissue was acquired for measuring MDA, SOD, GSH, NO, NOS and Na-K-ATP. Histopathological changes in renal tissues were detected. **RESULTS** Compared with normal control group, Alb and RBP and renal concentration of MDA of FF 80 mg·kg⁻¹ group increased significantly($P<0.05$), while the activity of SOD, NO, NOS, Na-K-ATP and GSH decreased significantly($P<0.05$). Compared with model group, Alb and RBP and renal concentration of MDA of FF 80 mg·kg⁻¹ group decreased significantly($P<0.05$), while the activity of SOD, NO, NOS, Na-K-ATP and GSH increased significantly($P<0.05$). Histopathology of rats in model group showed renal tubular injury, basophilic change, atrophy, or cystic expansion, mild interstitial inflammatory infiltration while it showed interstitial inflammatory infiltration in FF 80 mg·kg⁻¹ group. **CONCLUSION** FF plays a protective role on diabetic rats renal damage, which may be related with inhibition of oxidative stress.

KEY WORDS: fenofibrate; diabetic nephropathy; oxidative stress; renal protection

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病引起的严重和危害性最大的慢性并发症,是糖尿病患者的主要死亡原因之一^[1-3],其发病机制尚未完全阐明,通常认为反应性氧化产物过多是造成DN各种损害的共同机制之一^[4-6],目前研究已经确定高血糖是产生ROS过多的直接原因^[7],大量研究已证实,抗氧化具有保护肾脏的作用^[8],因此提高机体抗氧化能力对于DN的早期预防和治疗具有重要的意义,近年来很多动物和临床研究显示非诺贝特(fenofibrate, FF)作为降低胆固醇的药物的另一个强大作用是提高机体抗氧化能力^[9-12],对机体有显著保护作用,但FF对DN的保护作用研究较少。因此,本研究观察DN大鼠氧化应激水平,并采用FF进行干预,探讨FF对DN大鼠肾脏氧化应激水平的影响及其对肾功能的改善作用,为进一步临床应用FF进行辅助治疗DN提供可能的实验依据和理论基础。

1 材料与方法

1.1 试剂

FF(杭州民生药业有限公司,批号:215204);超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD,批号:20120410),丙二醛(malondialdehyde, MDA,批号:20120303),谷胱甘肽过氧化物酶试剂盒(glutathione peroxidase, GSH,批号:20120417),一氧化氮(nitricoxide, NO,批号:20120623),一氧化氮合酶试剂盒(nitricoxidesynthase, NOS,批号:20120711)均购自南京建成生物工程研究所;

链脲佐菌素(streptozotocin, STZ,美国Sigma公司)。

1.2 动物

SPF级SD大鼠,体质量为200~240 g,♂,由北京维通利华实验动物技术有限公司提供,动物许可证号:SCXX(京)2007-0001,实验动物使用许可证号:SYXK(津)2009-0001。

2 方法

2.1 动物处理与分组^[13]

大鼠适应性喂养1周,随机分为对照组和糖尿病组,禁食不禁水12 h后,糖尿病组一次性腹腔注射STZ 65 mg·kg⁻¹(STZ溶于0.1 mol·L⁻¹、pH 4.2的柠檬酸/柠檬酸钠缓冲液中,现配现用,冰浴保存),72 h后,禁食不禁水测定大鼠空腹血糖,挑选血糖含量>16.7 mmol·L⁻¹大鼠为糖尿病模型大鼠,参考大鼠体质量,挑选造模成功的大鼠随机分为模型组和FF高、中、低剂量组(80, 40, 20 mg·kg⁻¹),每组10只,FF高、中、低剂量组1次·d⁻¹给予相应剂量的FF,对照组和模型组给予相应的生理盐水,持续8周。

2.2 指标的检测

第8周末次给药后将各组大鼠放于代谢笼中收集24 h尿液,测尿白蛋白(Alb)、视黄醇结合蛋白(RBP)和肌酐,然后在无菌条件下打开腹腔,腹主动脉取血,测定血糖和糖化血红蛋白(HbA1c)。取出肾脏,取出1 g肾组织加入9 mL生理盐水于玻璃匀浆管中制成10%组织匀浆,匀浆机匀浆后于4℃ 13 333 r·min⁻¹离心20 min,取上清,严格

按照试剂盒说明测定 MDA 水平、SOD 活性、GSH 活性、NO 含量、NOS 活性和 Na-K-ATP 酶活性。

2.3 HE 染色对病理组织学的检测

肾脏用 10%甲醛固定 48 h, 经常规取材, 脱水后石蜡包埋, 制片, HE 染色, 在光镜下检查。

2.4 统计方法

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析统计, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 FF 对糖尿病大鼠血糖和 HbA1c 的影响

与对照组相比, 模型组大鼠血糖和 HbA1c 含量明显升高($P < 0.05$); FF 各剂量组(80, 40, 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)中血糖和 HbA1c 含量与对照组相比明显升高($P < 0.05$), 与模型组相比差异无统计学意义。结果表明, FF 对糖尿病大鼠血糖和 HbA1c 含量没有直接的作用, 结果见表 1。

表 1 FF 对糖尿病大鼠血糖和 HbA1c 的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Effect of fenofibrate on blood glucose and HbA1c in diabetic rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	血糖/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	HbA1c/%
对照组	3.86 $\pm$ 1.87	3.77 $\pm$ 0.43
模型组	21.11 $\pm$ 1.27 ¹⁾	12.26 $\pm$ 3.98 ¹⁾
FF 高剂量组	26.79 $\pm$ 3.22 ¹⁾	12.17 $\pm$ 2.19 ¹⁾
FF 中剂量组	21.20 $\pm$ 3.75 ¹⁾	13.79 $\pm$ 4.52 ¹⁾
FF 低剂量组	23.97 $\pm$ 4.10 ¹⁾	12.92 $\pm$ 4.05 ¹⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$ 。

Note: compared with normal group, ¹⁾ $P < 0.05$.

3.2 FF 对糖尿病大鼠尿液 Alb 和 RBP 的影响

试验采用收集 24 h 尿液, 为了排除尿量的影响, Alb 和 RBP 均以 Ucr 校正, 结果显示: 与对照组相比, 模型组大鼠尿液 Alb 和 RBP 水平明显升高($P < 0.05$), FF 高剂量组(80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)治疗效果较好, 40, 20 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组也有治疗效果, FF 40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组与模型组相比有显著性差异($P < 0.05$), 但与对照组相比仍存在显著性差异($P < 0.05$)。结果见表 2。

3.3 FF 对糖尿病大鼠肾脏 MDA 水平和 GSH 及 SOD 活性的影响

与对照组相比, 模型组大鼠 MDA 水平明显升高, 而 SOD、GSH 活性明显下降($P < 0.05$); 经 FF 干预后, FF 高剂量组(80 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)MDA 水平明显下降而 SOD、GSH 活性明显升高($P < 0.05$), 与对

照组相比差异无统计学意义; FF 中剂量组(40 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)有一定的治疗效果, 使 MDA 水平明显下降而 SOD、GSH 活性明显升高($P < 0.05$), 但与对照组相比仍有显著性差异($P < 0.05$)。结果见表 3。

表 2 FF 对糖尿病大鼠尿液 Alb 和 RBP 的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Effect of fenofibrate on Alb and RBP in diabetic rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	Alb	RBP
对照组	22.9 $\pm$ 7.8	12.487 $\pm$ 1.196
模型组	94.7 $\pm$ 12.6 ¹⁾	41.834 $\pm$ 4.917 ¹⁾
FF 高剂量组	26.3 $\pm$ 3.9 ²⁾	14.429 $\pm$ 3.181 ²⁾
FF 中剂量组	47.6 $\pm$ 11.6 ¹⁾²⁾	22.269 $\pm$ 1.876 ¹⁾²⁾
FF 低剂量组	85.9 $\pm$ 9.6 ¹⁾	18.759 $\pm$ 1.414 ¹⁾²⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: compared with normal group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$.

表 3 FF 对糖尿病大鼠肾脏 MDA 水平和 GSH 及 SOD 活性的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Effect of fenofibrate on MDA level, GSH and SOD activities of kidney tissue in diabetic rats($n=10, \bar{x} \pm s$)

组别	SOD/ $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ 蛋白	GSH-Px/ $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$ 蛋白	MDA/ $\mu\text{mol} \cdot \text{g}^{-1}$
对照组	97.3 $\pm$ 17.8	289.1 $\pm$ 49.7	0.46 $\pm$ 0.17
模型组	46.5 $\pm$ 11.8 ¹⁾	177.2 $\pm$ 34.4 ¹⁾	1.56 $\pm$ 0.47 ¹⁾
FF 高剂量组	87.2 $\pm$ 32.1 ²⁾	257.4 $\pm$ 37.9 ²⁾	0.63 $\pm$ 0.22 ²⁾
FF 中剂量组	73.4 $\pm$ 16.2 ¹⁾²⁾	226.8 $\pm$ 13.5 ¹⁾²⁾	0.89 $\pm$ 0.12 ¹⁾²⁾
FF 低剂量组	44.5 $\pm$ 11.7 ¹⁾	187.9 $\pm$ 31.4 ¹⁾	1.46 $\pm$ 0.58 ¹⁾

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与模型组比较, ²⁾ $P < 0.05$ 。

Note: compared with normal group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with model group, ²⁾ $P < 0.05$.

3.4 FF 对糖尿病大鼠肾皮质 NO 含量、NOS 和 Na-K-ATP 酶活性的影响

与对照组相比, 糖尿病大鼠 NO 水平明显降低、Na-K-ATP 酶和 NOS 活性明显下降($P < 0.05$); 经 FF 干预后, FF 高剂量组 NO 水平、Na-K-ATP 酶和 NOS 活性明显升高($P < 0.05$), 与对照组相比差异无统计学意义, FF 中、低剂量组有一定治疗效果, 使 NO 水平明显下降, 而 NOS、Na-K-ATP 酶活性明显升高($P < 0.05$), 但与对照组相比仍有显著性差异($P < 0.05$)。结果见表 4。

3.5 FF 对糖尿病大鼠肾组织病理学的影响

在光镜下检查证实, 对照组大鼠肾小球、肾小管结构清晰、形态正常, 无异常病理表现。模型组大鼠肾脏病理形态学产生一定的变化, 主要表现为肾小管弥漫性肾小管浊肿变性, 部分管腔扩张, 间质增生、炎性细胞浸润, 肾小球萎缩、

上皮细胞空泡变性, 肾小囊内水肿液滞留。经 FF 干预后, FF 高剂量组($80\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)病理变化减轻, 表现为轻度炎性浸润; FF 低剂量组($20\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)炎性细胞浸润, 上皮细胞空泡变性。结果见图 1。

表 4 FF 对糖尿病大鼠肾脏 NO 水平、NOS 和 Na-K-ATP 酶活性的影响($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

Tab. 4 Effect of fenofibrate on NO level, NOS and Na-K-ATP activities of kidney tissue in diabetic rats($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白	NOS/ $\text{nmol}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白	Na-K-ATP/ $\mu\text{mol}\cdot\text{g}^{-1}$ 蛋白
对照组	0.66 ± 0.42	0.83 ± 0.01	$2\ 106.7\pm 219.5$
模型组	$0.27\pm 0.12^{1)}$	$0.46\pm 0.02^{1)}$	$1\ 283.5\pm 314.6^{1)}$
FF 高剂量组	$0.60\pm 0.28^{2)}$	$0.78\pm 0.01^{2)}$	$1\ 992.3\pm 311.7^{2)}$
FF 中剂量组	$0.51\pm 0.31^{1)2)}$	$0.59\pm 0.02^{1)2)}$	$2\ 017.5\pm 139.2^{1)2)}$
FF 低剂量组	$0.35\pm 0.10^{1)}$	$0.53\pm 0.02^{1)}$	$1\ 598.0\pm 176.3^{1)2)}$

注: 与对照组比较, $^{1)}P<0.05$; 与模型组比较, $^{2)}P<0.05$ 。

Note: compared with normal group, $^{1)}P<0.05$; compared with model group, $^{2)}P<0.05$.

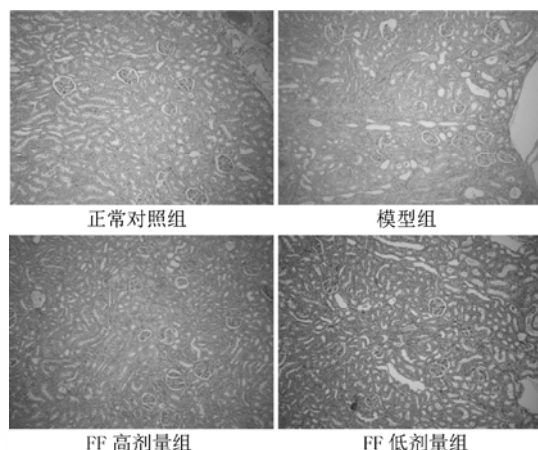


图 1 FF 对糖尿病大鼠肾组织病理学的影响($100\times$)

Fig. 1 Effect of fenofibrate on histopathological changes of renal tissues in diabetic rats($100\times$)

4 讨论

DN 是终末期肾功能衰竭和糖尿病患者死亡的主要原因, 且发病率逐年上升, 给社会和个人造成了巨大负担, 微量白蛋白尿是 DN 早期主要临床表现。DN 患者尿微量白蛋白排泄增加, 提示其肾脏血管内皮损害, 是诊断早期 DN 的金指标^[14], 本实验采用 STZ 制备糖尿病大鼠模型, 其血糖和糖化血红蛋白显著升高, 8 周后发现其 Alb 和 RBP 显著升高, 表明糖尿病大鼠已逐步进展为 DN, 给予 FF 干预后, Alb 和 RBP 显著下降, 而血糖和 HbA1c 并无显著变化, 提示 FF 对 DN 有一定保护作用, 且这种保护作用独立于降糖作用之外。

DN 病程发展中, 增加的自由基产物和抗氧化剂防御系统活性的减低可引起糖尿病状态下氧化应激的加剧, 造成恶性循环^[15]。

目前, 研究已经确定在高血糖的影响下能产生 ROS 的多种细胞, 包括肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞和血管平滑肌细胞, MDA 是脂质过氧化产物, 通过 MDA 含量可以反映脂质过氧化程度, SOD、GSH 是机体主要抗氧化酶, SOD 和 GSH 水平是反映机体抗氧化能力的重要标准^[16-17]。本研究中, 通过连续 8 周给予 FF 发现可以显著降低 MDA 含量, 提高 GSH 和 SOD 活性, 说明 FF 可以提高肾脏的抗氧化应激能力。

Na-K-ATP 酶是判断肾脏病情的重要标志, 反映肾基底膜的损伤程度^[18]。肾脏病理组织学检查同样证实给予较长时间的 FF 后, 会明显改善糖尿病大鼠引起的肾脏嗜碱性变以及炎性浸润。肾脏病理形态及肾功能明显改善, FF 中、低剂量组中肾脏氧化指标则只出现部分缓解和减轻, 进一步说明 FF 对肾脏的保护作用存在剂量关系。

NO、NOS 也是机体抗氧化能力重要指标^[19], NO 代谢参与内皮依赖性血管舒张(EDVR)和组织损伤机制, EDVR 作用减弱在微血管并发症的发生、发展中起重要作用。体内 NO 生成的主要限速因素是 NOS, 临床上常根据患者的 NOS 水平判断其 NO 的分布和量。本研究发现, 糖尿病模型大鼠 NO 含量降低, NOS 活性降低, 提示糖尿病大鼠对血管内皮细胞和 NOS 活性有损伤作用, 经过 FF 干预后, NOS 活性增加, NO 含量升高, 进一步显示 FF 对肾脏氧化损伤的保护作用。

本研究通过体内动物实验证实, FF 对肾脏产生直接的保护作用, 对糖尿病大鼠肾功能的损伤具有改善作用, 且可能存在一定的剂量关系, 其改善的机制可能是与降低肾脏组织 MDA 含量, 显著增加 GSH 含量和 SOD 活性, 提升 NO 含量、Na-K-ATP 酶和 NOS 活性有关, 从而提高机体组织抗氧化能力, 对于目前临床上 DN 的治疗提供了参考依据, 可能成为一个新的用于 DN 肾功能损伤改善治疗的辅助药物, 但这需要更进一步的临床试验验证。

REFERENCES

- [1] ZHANG L L, LIU S H, WANG F L, et al. Effect of ginkgo leaf extract on oxidative stress and haemodynamics in diabetic nephropathy patients [J]. Chin J Clin Pharmacol Ther(中国临

- 床药理学与治疗学), 2009, 14(7): 823-826.
- [2] TIAN X, WEI J F, LIU X H, et al. Influence of Bailing capsule on the activity of VEGF and inflammatory factor of the diabetic nephropathy patients with peritoneal dialysis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(7): 891-894.
- [3] YAN Z D, XIAO J H, TAO D Q, et al. Clinical observation on the effect of combination therapy with telmisartan and kallidinogenase for early diabetic nephropathy [J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2013, 33(2): 139-142.
- [4] HA H, HWANG I A, PARK J H, et al. Role of reactive oxygen species in the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2008, 82(Suppl 1): S42-45.
- [5] XU S, JIANG B, MAITLAND K A, et al. The thromboxane receptor antagonist S18886 attenuates renal oxidant stress and proteinuria in diabetic apolipoprotein E2-deficient mice [J]. Diabetes, 2006, 55(1): 110-119.
- [6] BEISSWENGER P J, DRUMMOND K S, NELSON R G, et al. Susceptibility to diabetic nephropathy is related to dicarbonyl and oxidative stress [J]. Diabetes, 2005, 54(11): 3274-3281.
- [7] LABUNSKYY V M, GLADYSHEV V N. Role of reactive oxygen species-regulated signaling pathogenesis [J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(12): 1362-1372.
- [8] FANG F, WU Y G, DONG J, et al. Effects of total glucosides of paeony on oxidative stress in renal tissue of diabetic rats [J]. Chin J Pharmacol Toxicol, 2008, 22(3): 199-204.
- [9] WANG Y, LIU Q, QIN M Z, et al. Effects of fenofibrate on expression Trx mRNA in aorta of diabetic rat [J]. Shandong Med J(山东医药), 2011, 51(52): 39-41.
- [10] CHUNG H W, LIM J H, KIM M Y, et al. High-fat diet-induced renal cell apoptosis and oxidative stress in spontaneously hypertensive rat are ameliorated by fenofibrate through the PPAR α -FoxO3a-PGC-1 α pathway [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27(6): 2213-2225.
- [11] NI L S, JIN J N, ZHENG J C, et al. Inhibition of fenofibrate or rosiglitazone on production of extracellular matrix and oxidative stress of glomerular mesangial cells incubated with high concentration of glucose [J]. Chin J Pharmacol Toxicol(中国药理学与毒理学杂志), 2009, 23(1): 34-38.
- [12] ZHAO J J, ZHAO L F, YANG H, et al. Effects of fenofibrate on the triglyceride metabolism and oxidative stress in steatotic HepG2 cells [J]. Nat Med Front China(中国医疗前沿), 2011, 6(23): 4-5.
- [13] YUAN J Y, XIE X J, LI Y, et al. Effects of fenofibrate on expression of MCP-1 and FN in kidney of diabetic rat [J]. Chin J Cell Mole Immunol(细胞与分子免疫学杂志), 2009, 25(9): 826-827.
- [14] INCERTI J, ZELMANOVITZ T, CAMARGO J L, et al. Evaluation of tests for microalbuminuria screening in patients with diabetes [J]. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(5): 2402-2407.
- [15] IINO K, LWASE M, SONOKI K, et al. Combination treatment of vitamin C and desferrioxamine suppresses glomerular superoxide and prosta-glandin E production in diabetic rats [J]. Diabetes Obes Metab, 2005, 7(1): 106-109.
- [16] MURAOKA S, MIURA T. Free radicals mediate cardiac toxicity induced by adriamycin [J]. Yakugaku Zasshi, 2003, 123(10): 855-866.
- [17] FOGLI S, NIERI P, BRESCHI M C. The role of nitric oxide in anthracycline toxicity and prospects for pharmacologic prevention of cardiac damage [J]. FASEB J, 2004, 18(6): 664-675.
- [18] ZHOU W B, YAO J, WANG J Y, et al. Effects of polydatin on oxidative stress and Na⁺, K⁺-ATPase activity in kidney of diabetic rat [J]. Chin Pharmacol Bull(中国药理学通报), 2013, 29(11): 1625-1626.
- [19] PRABHAKAR S S. Role of nitric oxide in diabetic nephropathy [J]. Nephrol, 2004, 24(4): 333-334.

收稿日期: 2014-02-28

银杏内酯 B 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及机制研究

熊年¹, 韦晟² (1.安吉县人民医院, 浙江 安吉 313300; 2.南京市鼓楼医院, 南京 210000)

摘要: 目的 探讨银杏内酯 B(ginkgolide B, GB)对心肌缺血再灌注损伤大鼠模型的心肌保护作用及其保护机制。方法 建立大鼠心肌缺血再灌注模型, 100 只 SD 大鼠随机分为 5 组: 假手术组, 缺血再灌注模型组, GB 高、中、低剂量组(60.0, 30.0, 15.0 mg·kg⁻¹), 每组 20 只, 于术前灌胃给药 7 d。通过开胸结扎冠状动脉左前降支 30 min 后松开再灌注, 形成心脏局灶缺血再灌注模型。造模 48 h 后检测心功能变化, 染色计算梗死面积, 病理切片染色评价氧化应激的程度, RT-PCR 和 Western blot 分别监测心肌细胞中凋亡相关蛋白 Bcl-2、Bax 的变化, 及 p-Erk、p-Jnk、p-p38 磷酸化水平变化。结果 GB 预处理能显著改善大鼠缺血再灌注损伤后的心功能; GB 中、高剂量组可显著降低 Erk、Jnk 及 p38 磷酸化; 激活抗凋亡和抗氧化通路, 发挥对心肌缺血再灌注的保护作用。结论 在缺血再灌注前连续给药 GB 能缩小缺血再灌注损伤造成的梗死面积, 改善心功能。这一保护作用可能是通过抗氧化和抗凋亡信号通路综合作用实现的。

关键词: 银杏内酯 B; 心肌缺血再灌注损伤; 抗氧化; 抗凋亡

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)03-0289-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.03.008

作者简介: 熊年, 男, 副主任药师

Tel: 13355828886

E-mail: hm070115@163.com