

顺铂肾毒性的实验研究

李革新¹, 姚书杰², 陆春伟¹, 金亚平¹, 孙贵范¹

(1. 中国医科大学公共卫生学院, 辽宁 沈阳 110001; 2. 辽宁电力卫生事业管理处, 辽宁 沈阳 110000)

摘要: 选择雄性昆明种小鼠, 经腹腔连续注射顺铂 5 d。观察不同剂量顺铂对小鼠的毒作用及其停药后不同时间的转归。结果可见顺铂引起小鼠体重下降、肾脏器系数和肾损伤指标的异常, 并呈剂量依赖关系。给予 3.0~4.0 mg/kg 的顺铂可产生明显的肾损伤。顺铂所致肾损伤在停药后可缓慢恢复。

关键词: 顺铂; 动物实验模型; 肾毒性

中图分类号: R979.1 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2004)03-0186-02

Experimental study on renal toxicity induced by cis-platinum

LI Ge-xin¹, YAO Shu-jie², LU Chun-wei¹, JIN Ya-ping¹, SUN Gui-fan¹

(1. School of Public Health, China Medical University, Shenyang 110001, China; 2. Liaoning Electric Power Company, Section of Health Administration, Shenyang 110000, China)

Abstract: The cis-platinum was intraperitoneally administered to Kunming male mice weighed 28 to 30 grams consecutively for five days to observe toxic effects induced by different doses of cis-platinum and outcomes after withdrawal of cis-platinum. The results showed that body weight reduced in cis-platinum-treated mice with abnormal kidney coefficient and renal injury index, in a dose-dependent pattern. Obvious damage in the kidney of mice could be induced after administration of cis-platinum for 5 days consecutively at doses ranging from 3.0 to 4.0 mg/kg of body weight. Toxic lesion due to cis-platinum could be recovered slowly after its withdrawal.

Key words: cis-Platinum; Animal experimental model; Renal toxicity

顺铂是临床上常用的广谱抗癌药, 其抗癌作用和肾毒性均与剂量正相关, 这限制了它在临床上的大剂量使用^[1]。如何预防顺铂的毒副作用是当前人们关注的问题^[2~4]。建立廉价、高效的动物实验模型对于更好地研究顺铂毒性的防治药物是十分必要的^[5,6]。为此, 本研究以昆明种小鼠为实验对象, 以顺铂的肾损伤为评价指标, 建立顺铂毒性损伤的动物实验模型, 为顺铂毒性的防治研究提供科学参考资料。

1 材料与方法

1.1 实验动物和染毒

选择雄性昆明种小鼠, 体重 28~30 g, 自由饮水和进食。观察 1 周后, 随机分组, 每组 10 只。将顺铂针剂(齐鲁制药厂生产, 批号: 0204013)用生理盐水配成质量浓度为 1 mg/ml 的水溶液, 实验组小鼠经腹腔注射染毒。对照组小鼠每次腹腔注射生理盐水 0.2 ml。

1.2 实验设计和分组

1.2.1 不同剂量顺铂对小鼠的毒作用 参照文献[7, 8]和预实验结果, 选取 2.0 mg/kg、3.0 mg/kg、3.5 mg/kg 和 4.0 mg/kg 的顺铂剂量进行染毒, 分 4 个实验组和 1 个对照组。连续给药 5 d, 在停药后的第 2 天处死动物。分别取血和肾组织等进行指标检测。

1.2.2 顺铂停药后不同时间小鼠肾损伤的转归 在上述实验基础上, 选取 3.5 mg/kg 的顺铂剂量, 分 3 个实验组和 1 个对照组, 每组 10 只小鼠。连续 5 d 经腹腔注射顺铂, 分别在停药后的

第 2 天、5 天和 10 天处死小鼠, 取血和肾等进行如下指标检测。

1.3 检测指标

1.3.1 体重变化曲线 每天在给药前测量小鼠体重, 观察各组小鼠体重的变化。

1.3.2 血清尿素氮(BUN)水平测定 乙醚麻醉动物, 摘眼球取血, 二乙酰肼法, 采用南京建成生物工程研究所生产的试剂盒, 按说明书要求进行测定。

1.3.3 肾脏器系数 处死小鼠后, 立即取肾组织, 新鲜称重, 计算脏器系数[脏器系数=(脏器质量/体重)g×100%]。

1.4 统计分析

实验数据输入计算机, 利用 SPSS 统计分析软件进行各組间均值的方差分析。

2 结果

2.1 不同剂量顺铂对小鼠的毒作用

2.1.1 各组小鼠体重变化曲线 各实验组小鼠的平均体重在给予顺铂后, 均呈下降趋势。从给药后的第 3 天, 各实验组小鼠的平均体重均显著低于对照组, 而各实验组间的平均体重未见明显差异。见图 1。

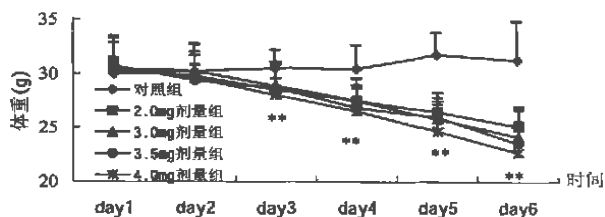


图 1 各组小鼠体重变化曲线

收稿日期: 2003-11-17; 修回日期: 2003-12-24

作者简介: 李革新(1958-), 女, 主管技师, 主要从事金属毒理学研究。

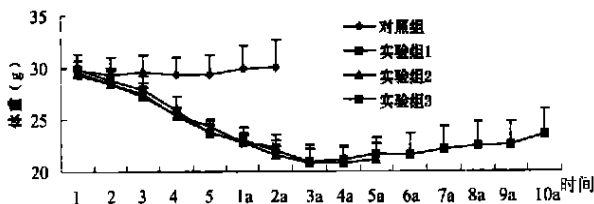
2.1.2 不同剂量顺铂对肾组织的损伤 实验组小鼠的肾系数及 BUN 水平较对照组升高, 4.0 mg/kg 顺铂剂量组的肾系数与对照组比较差异显著; 3.5 和 4.0 mg/kg 顺铂剂量组的血 BUN 水平与对照组比较差异有非常显著意义。见表 1。

表 1 不同剂量顺铂对小鼠肾脏系数、BUN 水平的影响

分组	染毒剂量 (mg/kg)	n	肾脏系数 (%)	BUN (mmol/L)
对照组	0	10	1.323±0.124	206.41±20.60
实验组 1	2.0	10	1.368±0.015	214.28±17.92
实验组 2	3.0	10	1.482±0.115	274.55±33.74
实验组 3	3.5	10	1.450±0.162	570.98±172.06 **
实验组 4	4.0	10	1.715±0.193 **	836.16±136.56 **

2.2 停药后不同时间顺铂毒性损伤的转归

2.2.1 各组小鼠体重的变化 图 2 表明, 各实验组小鼠的平均体重在停药后的第 3 d 达到最低值, 随后体重缓慢回升。



注: 1~5——给药时间; 1a~10a——停药后时间

图 2 停药后不同时间各组小鼠体重变化曲线

2.2.2 各组小鼠肾损伤指标的变化 表 2 表明, 各实验组的肾系数、BUN 水平均较对照组升高, 且差异有显著性。停药后 10 d 组的血 BUN 水平较停药后 2 d 组降低, 差异有显著意义。

表 2 顺铂停药后不同时间小鼠肾脏系数、BUN 水平的变化

分组	停药天数	n	肾脏系数 (%)	BUN (mmol/L)
对照组		10	1.293±0.088	188.09±20.32
实验组 1	10	8	1.421±0.079 **	348.88±33.09 ** △△
实验组 2	5	8	1.501±0.047 **	403.33±39.10 **
实验组 3	2	10	1.481±0.120 *	436.71±49.83 **

与对照组比较 * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 实验组 1 与实验组 3 比较 △△ $P < 0.01$ 。

3 讨论

目前, 在顺铂毒性的研究中, 常采用一次性大剂量的给药方式, 给药剂量可达到 10~20 mg/kg, 而临床多采取连用

5 d 后间歇一段时间的给药方式。为了研究顺铂对听力的损伤, 多采用豚鼠和大鼠为实验对象。给药方式和动物种属的不同, 影响了不同实验结果间的对比分析, 豚鼠和大鼠的饲养和管理成本较高, 不利于需要大样本动物的实验研究。

本研究结果表明, 顺铂对小鼠肾脏具有明显的毒性作用。腹腔注射 3.5 mg/kg 顺铂就可引起明显毒性反应; 连续 5 d 给药后, 肾损伤在停药后的第 2~5 天较严重。小鼠体重变化也表明, 停药后第 3~4 天的体重降到最低, 并出现个别小鼠死亡。此后逐渐恢复进食, 体重也有缓慢增长。因此, 在采用小鼠进行顺铂毒性的防治研究时, 选择 3.0~4.0 mg/kg 的染毒剂量, 于停药后的 2~3 d 进行观察评价是较为适宜的。顺铂引起的消化道反应常使小鼠无法进食, 可能是导致小鼠体重下降的主要原因。

参考文献:

- [1] Robson H, Meyer S, Shalet SM, et al. Platinum agents in the treatment of osteosarcoma: efficacy of cisplatin vs. carboplatin in human osteosarcoma cell lines [J]. Med Pediatr Oncol, 2002, 39: 573-580.
- [2] Parlakpinar H, Sahra E, Ozer MK, et al. Physiological and pharmacological concentrations of melatonin protect against cisplatin-induced acute renal injury [J]. J Pineal Res, 2002, 33: 161-166.
- [3] Sato S, Yamate J, Saito T, et al. Protective effect of taurine against renal interstitial fibrosis of rats induced by cisplatin [J]. Naunyn-Schmiedeberg Arch Pharmacol, 2002, 365: 277-283.
- [4] Leonetti C, Biroccio A, Gabellini C, et al. Alpha-tocopherol protects against cisplatin-induced toxicity without interfering with antitumor efficacy [J]. Int J Cancer, 2003, 104: 243-250.
- [5] Townsend DM, Hangan MH. Inhibition of gamma-glutamyl transpeptidase or cysteine S-conjugate beta-lyase activity blocks the nephrotoxicity of cisplatin in mice [J]. J Pharmacol Exp Ther, 2002, 300: 142-148.
- [6] Townsend DM, Deng M, Zhang L, et al. Metabolism of cisplatin to a nephrotoxin in proximal tubule cells [J]. J Am Soc Nephrol, 2003, 14: 1-10.
- [7] Watanabe K, Inai S, Jimouchi K, et al. Nuclear factor kappa B (NF-kappa B)-inducible nitric oxide synthase (iNOS/NOS II) pathway damages the stria vascularis in cisplatin-treated mice [J]. Anticancer Res, 2002, 22: 4081-4085.
- [8] Ekholm A, Lindberg A, Laurell G, et al. Ototoxicity, nephrotoxicity and pharmacokinetics of cisplatin and its monohydrated complex in the guinea pig [J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2003, 51: 36-42.
- [9] Schwartz B S, Lee B K, Stewart W, et al. Associations of delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype with plant exposure duration, and blood lead and zinc protoporphyrin levels in Korean lead workers [J]. Am J Epidemiol, 1995, 142: 738-745.
- [10] Schwartz B S, Lee B K, Stewart W, et al. delta-aminolevulinic acid dehydratase genotype modifies four hour urinary lead excretion after oral administration of dimercapsuccinic acid [J]. Occup Environ Med, 1997, 54: 241-246.
- [11] Schwartz B S, Stewart W F, Bolla K L, et al. Past adult lead exposure is associated with longitudinal decline in cognitive function [J]. Neurology, 2000, 55: 1144-1150.

(上接第 180 页)

- [7] Smith CM, Wang X, Hu H, et al. A polymorphism in the delta-aminolevulinic acid dehydratase gene may modify the pharmacokinetics and toxicity of lead [J]. Environ Health Perspect, 1995, 103: 248-253.
- [8] 田琳. 体内骨铅含量测量的研究进展 [J]. 中华劳动卫生职业病杂志, 2002, 10 (5): 387-389.
- [9] Needleman H I, Riess J A, Tobin M J, et al. Bone lead levels and delinquent behavior [J]. JAMA, 1996, 275: 363-369.
- [10] Roels H, Lauwerys R, Konings J, et al. Renal function and hyperfiltration capacity in smelter workers with high bone lead [J]. Occup Environ Med, 1994, 51: 505-512.