

茶多酚对顺铂所致肾损伤的作用及其可能机制探讨

刘桂香¹, 李清钊¹, 姚林¹, 蔚德敏²

(1. 华北煤炭医学院预防医学系, 河北 唐山 063000; 2. 唐山卫校附属医院, 河北 唐山 063000)

摘要: 目的 研究茶多酚 (TP) 对顺铂 (DDP) 所致肾毒性作用的保护作用及其可能机制。方法 小鼠随机分为 4 组: 对照组、DDP 组、DDP+高剂量 TP 组、DDP+低剂量 TP 组, 分别给药处理后, 观察血清中尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr) 变化情况, 测定肾组织匀浆中超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的活性。结果 DDP 组的血清中 BUN 及 Cr 值上升与对照组比较差异有显著性 ($P < 0.05$), 加入高剂量 TP 以后血清中 BUN 及 Cr 值低于 DDP 组 ($P < 0.05$)。给予 DDP 后 SOD、GSH-Px 活性降低与对照组比较差异有显著性; DDP+高剂量 TP 组 SOD 及 GSH-Px 值高于 DDP 组 ($P < 0.05$)。结论 TP 在一定程度上缓解 DDP 所致的肾损伤, 其可能机制可能与抗氧化功能有关。

关键词: 茶多酚; 顺铂; 肾损伤; 抗氧化功能

中图分类号: O625.31 文献标识码: A 文章编号: 1002-221X(2001)05-0273-02

Effects of tea polyphenols on renal damage caused by cis-platinum and its possible mechanism

LIU Gui-xiang¹, LI Qing-zhao¹, YAO Lin¹, YU De-min²

(1. Department of Preventive Medicine, North China Coal Medical College, Tangshan 063000, China; 2. Hospital Affiliated of Tangshan Hygiene School, Tangshan 063000, China)

Abstract Objectives To study the protective effects of tea polyphenols (TP) on renal damage caused by cis-platinum (DDP) and its possible mechanism. **Methods** Mice were divided into four groups randomly, i. e., control group, DDP group, DDP plus high-dose TP group and DDP plus low-dose TP. After treatment, changes in their serum level of urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) were observed and activities of superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) were determined. **Results** Serum levels of BUN and Cr increased in the DDP group, as compared with the controls, with a significant difference ($P < 0.05$). Levels of BUN and Cr in the DDP plus high-dose TP group were significantly lower than those in the DDP group ($P < 0.05$). Activities of SOD and GSH-Px in the DDP group were significantly lower than those in the controls. Activities of SOD and GSH-Px in the DDP plus high-dose TP group were significantly higher than those in the DDP group ($P < 0.05$). **Conclusion** TP could alleviate renal damage caused by cis-platinum to certain extent, with a possible mechanism of antioxidation.

Key words: Tea polyphenols; Cis-platinum; Renal damage; Anti-oxidation

茶多酚是从茶叶中提取的一种酚类物质, 实验表明^[1]: 其具有抗癌、防癌、清除自由基、增强机体免疫力、阻止脂质过氧化等功能。顺铂是一种广谱高效的化疗药物, 已广泛应用于临床, 并显示了较强的抗癌作用, 但是顺铂也具有对肾脏的毒性作用, 在临床应用, 往往由于严重的肾功能损伤而限制了药物的使用。本研究通过动物实验对临床指标检测, 观察茶多酚对顺铂所致肾毒性的拮抗作用。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 昆明种小白鼠, 体质量 18~22 g,

由华北煤炭医学院动物中心提供。

1.1.2 药品及试剂 顺铂, 齐鲁制药厂生产 (批号: 9912028); 茶多酚, 浙江农业大学茶研所提供。

1.2 实验方法

1.2.1 分组及处理方法 小白鼠随机分为 4 组 (雌、雄各半), 即对照组、DDP 组、DDP 高/低剂量 TP 组。(1) 对照组: 腹腔注射生理盐水; (2) DDP 组: 腹腔注射顺铂 2mg/kg (0.2mg/ml), 总计给药 10 次, 总剂量为 20mg/kg。(3) DDP+高剂量 TP 组: DDP 的浓度、剂量、给药途径同上, TP 每天喂饲 1.0g/kg。(4) DDP+低剂量 TP 组: DDP 的浓度、剂量、给药途径同上, TP 每天喂饲 0.5g/kg。33 天后处死。

1.2.2 观察指标 血清尿素氮 (BUN)、肌酐 (Cr)、超氧化物歧化酶 (SOD) 及谷胱甘肽过氧化物酶

收稿日期: 2001-01-05; 修回日期: 2001-04-28

作者简介: 刘桂香, (1954-), 女, 天津人, 实验师。

(GSH-Px)。

1.2.3 统计学方法 用 Excel 软件计算, 用 SAS 软件进行方差分析及 t 检验。

2 结果

2.1 小鼠血清中尿素氮、肌酐检测结果

表 1 各组 BUN、Cr 检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数 (只)	BUN (mmol/L)	Cr ($\mu\text{mol/L}$)
对照组	10	6.93 $\pm$ 0.61	25.4 $\pm$ 2.98
DDP 组	10	10.31 $\pm$ 0.88*	31.3 $\pm$ 2.94*
DDP+低剂量 TP 组	10	9.22 $\pm$ 0.82 Δ	28.6 $\pm$ 2.75 Δ
DDP+高剂量 TP 组	10	8.33 $\pm$ 0.89 Δ	28.7 $\pm$ 2.87 Δ

*与对照组比较 $P < 0.05$, Δ 与 DDP 组比较 $P < 0.05$

由表 1 可以看出, DDP 组 BUN 及 Cr 值高于对照组 ($P < 0.05$); DDP+高、低剂量 TP 组的 BUN 及 Cr 值低于 DDP 组 ($P < 0.05$)。

2.2 肾组织匀浆中 SOD、GSH-Px 活性结果

表 2 各组 SOD、GSH-Px 活性检测结果 ($\bar{x} \pm s$) U

组别	动物数 (只)	SOD	GSH-Px
对照组	15	860.01 $\pm$ 202.25	84.53 $\pm$ 5.66
DDP 组	15	467.22 $\pm$ 215.15*	71.66 $\pm$ 5.22*
DDP+低剂量 TP 组	15	581.67 $\pm$ 203.61*	72.77 $\pm$ 8.94*
DDP+高剂量 TP 组	15	781.25 $\pm$ 190.16 Δ	79.52 $\pm$ 6.55 Δ

*与对照组比较 $P < 0.05$, Δ 与 DDP 组比较 $P < 0.05$

表 2 结果显示, DDP 组、DDP+低剂量 TP 组 SOD、GSH-Px 活性降低与对照组比较差异均有显著性; DDP+高剂量 TP 组 SOD 及 GSH-Px 值均高于 DDP 组 ($P < 0.05$)。

3 讨论

顺铂进入机体以后, 主要经肾脏排泄, 其毒作用以肾脏最为明显^[3]。本次实验结果表明 (表 1) DDP 组的尿素氮、肌酐升高与对照组比较差异有显著性; 加入低剂量 TP 组和高剂量 TP 组其值均低于 DDP 组,

差异有显著性。Dentino 报道^[3], 顺铂主要损伤肾小管, 特别是近曲小管和集合管, 使上皮细胞水肿变性、基底增厚、肾间质轻度纤维化, 临床表现为尿素氮、肌酐增高, 与本实验结果一致。

超氧化物歧化酶 (SOD) 和谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 均是机体内重要抗氧化酶, 阻断脂质过氧化连锁反应^[4]。有氧化性损伤或自由基产生时, SOD、GSH-Px 消耗而活性降低。因此, SOD、GSH-Px 活性高低反映了氧化性损伤的轻重。本实验结果亦见顺铂组明显低于对照组, 与 DDP 组相比差别有显著性。顺铂在机体内可产生自由基, 并诱导一氧化氮合酶 (NOS) 活性增高而产生 NO, 从而启动始氧化性损害, 导致肾受损。提示茶多酚能使顺铂所致的氧化性损伤有一定减轻, 可能与茶多酚结构中富含含酚羟基, 提供活泼氢使自由基灭活有关; 同时它亦可抑制诱发 NO 合酶 (iNOS) mRNA 的表达, 阻断转录因子核因子 KappaB 的活化, 从而抑制 iNOS 转录, 降低 iNOS 蛋白质及其活性, 阻断 NO 合成, 使氧化与抗氧化达到平衡, 故可阻断顺铂的氧化性损伤^[5]。

综上所述, 茶多酚在一定程度上能拮抗顺铂所致的肾损伤, 高剂量茶多酚的保护作用最好, 其机制可能与其抗氧化作用有关。

参考文献:

- [1] 谭小华, 张亚历, 姜泊. 茶叶抗癌机理研究进展 [J]. 国外医学肿瘤学分册, 1998, 25 (1): 4.
- [2] 邓成艳, 黄荣丽, 里利娟, 等. 顺铂的毒副作用及其防治 [J]. 中华妇产科学杂志, 1995, 30 (6): 376-378.
- [3] Dentino M, Luft FC, Yum MN, et al. Long term effect of cisdiamminodichloride platinum (CDDP) on renal function and structure in man [J]. Cancer, 1978, 41: 1274.
- [4] 夏奕明, 朱莲珍. 血和组织中谷胱甘肽过氧化物酶活力的测定方法 [J]. 卫生研究, 1987, 16 (4): 29-32.
- [5] 史育燕. 茶多酚的抗氧化作用及机制 [J]. Foreign Medical Sciences Section on Pharmacy, 1998, 25 (4): 196-199.

欢迎订阅《中国工业医学杂志》

《中国工业医学杂志》是中华人民共和国卫生部主管, 中华预防医学会主办的全国性学术刊物。

本刊以综合报道劳动卫生职业病为主要内容, 又增加了职业性外伤、烧伤、农药中毒、职业性妇科、五官科多发病等内容。本刊愿成为劳动卫生职业病工作者及厂矿工卫、安技人员和综合性医院医务工作者、医学院校师生的良师益友。在全国首届优秀科技期刊评比中本刊曾获三等奖, 并在中华预防医学会系列杂志评比中多次获奖。本刊为预防医学、卫生学类中文核心期刊、国家科技部中国科技论文统计源期刊。

本刊为双月刊, A4 开本, 64 页, 每期定价 6.00 元, 全年定价 36.00 元 (含邮费)。邮发代号: 8-215, 请到当地邮局订阅。2002 年征订工作已经开始, 在邮局漏订的订户, 可直接与编辑部联系。编辑部地址: 沈阳市铁西区南十一西路 18 号 (邮编 110024), 电话: 024-25731414。开户行: 交通银行沈阳分行铁西办事处 (邮编 110021), 帐号: 203201502043-08, 帐户: 《中国工业医学杂志》编辑部。款到即寄发票。