

## 二氢吡啶类钙拮抗剂对多柔比星肾毒性的影响

刘丽林<sup>1</sup>, 黎七雄\*

(武汉大学医学院药理学系, 湖北 武汉 430071)

**摘要:** 目的 观察二氢吡啶类钙拮抗剂对多柔比星(Dox)肾毒性的影响。方法 Dox 单次  $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  尾静脉注射诱导大鼠肾损伤,造模后次日大鼠分别 ig 硝苯地平  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 尼群地平  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 氨氯地平  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , 连续 30 d, 于给药后 d 10, 20 和 30 收集各组大鼠 24 h 尿液测尿蛋白含量, 于末次给药 4 h 后处死大鼠, 测血清尿素氮和肌酐含量, 测肾皮质还原型谷胱甘肽(GSH), 丙二醛(MDA), 一氧化氮(NO)含量及谷胱甘肽-S-转移酶(GST), 过氧化物歧化酶(SOD), 一氧化氮合酶(NOS)活性。结果 硝苯地平组大鼠于给药 d 10 和 d 20 对 Dox 肾毒性的尿蛋白有增加作用, 给药 d 30 时, 对尿蛋白, 血清尿素氮和肌酐均无明显影响, 对肾组织 GSH, MDA, NO 含量及 GST, SOD, NOS 活性也无明显改变; 尼群地平组大鼠于给药 d 10, 20 和 30 时, 对 Dox 肾毒性的尿蛋白及血清尿素氮和肌酐含量均有升高作用, 并明显增加肾组织 MDA, NO 含量及 NOS 活性, 显著降低 GSH 含量及 GST, SOD 活性; 氨氯地平对 Dox 所致的尿蛋白, 血清尿素氮和肌酐含量的升高具有降低作用, 并明显降低肾组织 MDA, NO 含量及 NOS 活性, 显著增加 GSH 含量及 GST, SOD 活性。结论 硝苯地平对 Dox 肾毒性无明显影响, 尼群地平则有加重作用, 氨氯地平对 Dox 肾毒性具有保护作用。

**关键词:** 二氢吡啶类; 硝苯地平; 尼群地平; 氨氯地平; 多柔比星; 肾毒性

中图分类号: R972

文献标识码: A

文章编号: 1000-3002(2006)04-0329-05

二氢吡啶类钙拮抗剂(dihydropyridine calcium

收稿日期: 2005-08-02 接受日期: 2006-02-21

作者简介: 刘丽林(1981-), 女, 湖北省黄冈人, 药理学硕士, 主要从事肾脏药理研究。

\* 联系作者 E-mail: xiongqili54321@163.com Tel: (027)68758665

antagonists, DHP-CAs)是临床治疗心血管系统疾病的常用有效药物。此外, DHP-CAs 对多种器官如肝、肾和脑等均可产生较好的效应, 在临床应用的过程中逐步发现它在降压的同时对肾脏也能产生有益的保护作用, 已被广泛用于各种肾脏疾病的辅助治疗<sup>[1,2]</sup>, 但 DHP-CAs 对药物性肾毒性是否有保护作用, 其报道不一, 且存在明显的分歧<sup>[3,4]</sup>。本研究采用多柔比星(doxorubicin, Dox)作为药物性肾毒性模型, 进一步探讨 DHP-CAs 对药物性肾毒性是否有保护作用或加重作用, 以增加对 DHP-CAs 在药物性肾毒性方面的认识, 为临床安全用药提供可能的实验依据。

### 1 材料与方法

#### 1.1 实验动物

Sprague-Dawley(SD)大鼠, ♂, 体重 160 ~ 200 g, SPF 级, 由武汉大学医学院实验动物中心提供。

#### 1.2 受试药物与试剂

Dox 粉针剂购于山东省德州制药厂, 批号 030604; 硝苯地平(nifedipine)购于山西省临汾制药厂, 批号 03080901; 尼群地平(nitrendipine)购于郑州三九三德制药有限公司, 批号 20041101; 氨氯地平(amlodipine)购于辉瑞制药有限公司, 批号 45805035; 1-氯 2,4-二硝基苯(1-chloro-2,4-dinitrobenzene, CDNB); 5,5-二硫代对二硝基苯甲酸(5,5-dithio-bis-2-nitrobenzoic acid, DTNB)为 Organics 产品; 还原型谷胱甘肽(reduced glutathione, GSH)为 Amresco 产品。血清尿素氮(urea nitrogen), 血清肌酐(creatinine)及丙二醛(malondialdehyde, MDA), 过氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD), 一氧化氮(nitric oxide, NO), 一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)试剂盒均购于南京建成生物制品研究所, 以上操作均按说明书进行。

#### 1.3 动物分组及处理

取 SD 大鼠 35 只, 从中随机取 28 只参照文献[5]

经尾静脉单次注射 Dox 6.5 mg·kg<sup>-1</sup>后,随机分为 5 组:正常对照组, Dox 模型组, 硝苯地平 15 mg·kg<sup>-1</sup>组, 尼群地平 10 mg·kg<sup>-1</sup>组, 氨氯地平 5 mg·kg<sup>-1</sup>组。每组 7 只。于造模后 d 2, 以上各给药组每日 ig 给药 1 次, 给药体积 10 mL·kg<sup>-1</sup>, 连续给药 30 d, 对照组和模型组分别给予相应体积蒸馏水。各组动物分别于造模后 d 10, 20 和 30 置代谢笼收集 24 h 尿液待测; 于末次给药后 4 h 动物称重, 取血制备血清待测, 取肾脏制备肾皮质匀浆待测。

1.4 肾皮质匀浆的制备

取肾脏, 将肾皮质剪碎去血, 用冰冷 0.9% NaCl 溶液漂洗 3 次, 按照 1: 9 (W/V) 加入 Tris-HCl 缓冲液 (0.05 mol·L<sup>-1</sup> Tris-HCl, 1.15% KCl, pH 7.4) 制成匀浆液。

1.5 观察指标及测定方法

尿蛋白定量采用磺基水杨酸比浊法<sup>[6]</sup>; 肾皮质 GSH 含量用 DTNB 比色法<sup>[7]</sup>, GST 活性用 CDNB 比色法<sup>[8]</sup>; 血清尿素氮和肌酐含量及肾皮质 MDA 含量, SOD 活性, NO 含量, NOS 活力测定按照试剂说明书进行。

1.6 统计学分析

所得数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示, 运用 SPSS11.5 统计软件处理, 组间比较用方差分析和 *q* 检验。

2 结果

2.1 二氢吡啶类钙拮抗剂对多柔比星大鼠 24 h 尿蛋白含量的影响

各组大鼠于给药后 d 10, 20 和 30 置代谢笼收集 24 h 尿, 测 24 h 尿蛋白含量。表 1 结果显示, 给药

Tab 1. Effects of dihydropyridine calcium antagonists (DHP-CAs) on content of 24-h urine protein of rats treated by doxorubicin (Dox)

| Drug/mg·kg <sup>-1</sup> | Urine protein/mg·d <sup>-1</sup> |                            |                            |
|--------------------------|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|
|                          | 10                               | 20                         | 30 (d)                     |
| Control                  | 0.44 ± 0.16                      | 0.49 ± 0.14                | 0.51 ± 0.34                |
| Dox model                | 0.77 ± 0.15**                    | 10.28 ± 1.71**             | 5.80 ± 1.66**              |
| Nif 15                   | 1.29 ± 0.42 <sup>#</sup>         | 12.81 ± 1.81 <sup>#</sup>  | 7.47 ± 2.68                |
| Nit 10                   | 1.52 ± 0.51 <sup>##</sup>        | 15.64 ± 1.83 <sup>##</sup> | 10.19 ± 1.00 <sup>##</sup> |
| Aml 5                    | 1.05 ± 0.26 <sup>#</sup>         | 12.03 ± 2.09               | 4.07 ± 0.89 <sup>#</sup>   |

Nif; nifedipine; Nit; nitrendipine; Aml; amlodipine. The rats of Nif, Nit and Aml groups were given drugs *po* daily for 30 d after the single iv injection of Dox 6.5 mg·kg<sup>-1</sup>.  $\bar{x} \pm s, n = 7$ . \*\* *P* < 0.01, compared with control group; <sup>#</sup>*P* < 0.05, <sup>##</sup>*P* < 0.01, compared with Dox model group.

d 10, 20 和 30 Dox 模型组尿蛋白含量与对照组相比显著升高; 硝苯地平 15 mg·kg<sup>-1</sup>组对 Dox 引起 d 10 和 d 20 尿蛋白含量的升高有增加作用; 尼群地平 10 mg·kg<sup>-1</sup>组于给药 d 10, 20 和 30 对 Dox 引起尿蛋白含量的升高有明显增加作用; 氨氯地平 5 mg·kg<sup>-1</sup>组对 Dox 所致的 d10 尿蛋白升高有所增加, 对 d 20 尿蛋白含量无明显升高作用, 对 d 30 尿蛋白含量有降低作用。

2.2 二氢吡啶类钙拮抗剂对多柔比星大鼠血清尿素氮和肌酐含量的影响

各组大鼠于给药后 d 30 处死, 取血制备血清测血清尿素氮和肌酐含量 (表 2)。Dox 模型组血清尿素氮和肌酐含量与对照组比较, 差异具有高度显著性, 分别是对照组的 1.16 和 1.71 倍; 硝苯地平 15 mg·kg<sup>-1</sup>组对 Dox 所致的血清尿素氮和肌酐含量升高无明显影响; 尼群地平 10 mg·kg<sup>-1</sup>组血清尿素氮和肌酐含量分别是 Dox 模型组的 1.1 和 1.2 倍; 氨氯地平 5 mg·kg<sup>-1</sup>组血清尿素氮和肌酐含量均有下降, 分别比 Dox 模型组降低 12% 和 18%。

Tab 2. Effects of DHP-CAs on contents of urea nitrogen (UN) and creatinine (Cr) in serum of rats treated by Dox

| Drug/mg·kg <sup>-1</sup> | UN/mmol·L <sup>-1</sup> | Cr/μmol·L <sup>-1</sup> |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|
| Control                  | 7.3 ± 0.6               | 64 ± 10                 |
| Dox model                | 8.5 ± 0.4**             | 110 ± 15**              |
| Nif 15                   | 8.6 ± 0.6               | 104 ± 15                |
| Nit 10                   | 8.9 ± 0.4 <sup>#</sup>  | 129 ± 14 <sup>#</sup>   |
| Aml 5                    | 7.5 ± 0.5 <sup>#</sup>  | 89 ± 10 <sup>#</sup>    |

See Tab 1 for treatment.  $\bar{x} \pm s, n = 7$ . \*\* *P* < 0.01, compared with control group; <sup>#</sup>*P* < 0.05, compared with Dox model group.

2.3 二氢吡啶类钙拮抗剂对多柔比星大鼠肾皮质还原型谷胱甘肽含量和谷胱甘肽-S-转移酶活性的影响

大鼠处死后即取肾脏制备肾皮质匀浆, 测大鼠死后 4 h 时各组大鼠肾皮质 GSH 含量及 GST 活性, 表 3 结果所示, Dox 模型组 GSH 含量和 GST 活性与对照组比较均有明显下降, 分别下降 27% (*P* < 0.05) 和 13% (*P* < 0.01)。硝苯地平 15 mg·kg<sup>-1</sup>组对 Dox 所致 GSH, GST 下降无明显影响; 尼群地平 10 mg·kg<sup>-1</sup>组 GSH 含量, GST 活性与 Dox 模型组比较均降低 18%; 氨氯地平 5 mg·kg<sup>-1</sup>组对 Dox 所致

**Tab 3. Effects of DHP-CAs on glutathione (GSH) content and on glutathione-S-transferase (GST) activity in renal cortex of rats treated by Dox**

| Drug/mg·kg <sup>-1</sup> | GSH/μmol·g <sup>-1</sup> | GST/μmol·g <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> |
|--------------------------|--------------------------|---|
| Control                  | 0.15 ± 0.03              | 36.4 ± 3.2                                  |
| Dox model                | 0.11 ± 0.02*             | 31.7 ± 2.1**                                |
| Nif 15                   | 0.11 ± 0.02              | 30.4 ± 2.3                                  |
| Nit 10                   | 0.09 ± 0.01 <sup>#</sup> | 26.1 ± 1.7 <sup>##</sup>                    |
| Aml 5                    | 0.13 ± 0.01 <sup>#</sup> | 34.4 ± 1.4 <sup>#</sup>                     |

See Tab 1 for treatment.  $\bar{x} \pm s, n = 7$ . \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , compared with control group; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$ , compared with Dox model group.

的 GSH, GST 下降具有明显升高作用, 分别是 Dox 模型组的 1.2 倍和 1.1 倍。

#### 2.4 二氢吡啶类钙拮抗剂对多柔比星大鼠肾皮质丙二醛含量和过氧化物歧化酶活性的影响

各组大鼠肾皮质中 MDA, SOD 的改变如表 4 所示。Dox 模型组 MDA 含量比对照组升高 20%; 而 SOD 活性与对照组相比降低 13%, 均有显著性意义 ( $P < 0.01$ )。与 Dox 模型组比较, 硝苯地平 15 mg·kg<sup>-1</sup> 组对 MDA 含量及 SOD 活性均无明显影响; 尼群地平 10 mg·kg<sup>-1</sup> 组可增加 MDA 含量和降低 SOD 活性 ( $P < 0.05$ ); 氨氯地平 5 mg·kg<sup>-1</sup> 组对 MDA 含量, SOD 活性均有明显改善作用, 分别比 Dox 模型组降低 7% ( $P < 0.05$ ), 增加 22% ( $P < 0.01$ )。

**Tab 4. Effects of DHP-CAs on malondialdehyde (MDA) content and superoxide dismutase (SOD) activity in renal cortex of rats treated by Dox**

| Drug/mg·kg <sup>-1</sup> | MDA/μmol·g <sup>-1</sup> protein | SOD/nmol·min <sup>-1</sup> ·g <sup>-1</sup> protein |
|--------------------------|----------------------------------|---|
| Control                  | 1.06 ± 0.04                      | 22.1 ± 1.8  |
| Dox model                | 1.27 ± 0.07**                    | 19.1 ± 1.2**  |
| Nif 15                   | 1.29 ± 0.09                      | 21.0 ± 1.6  |
| Nit 10                   | 1.45 ± 0.17 <sup>#</sup>         | 16.6 ± 2.1 <sup>#</sup>                             |
| Aml 5                    | 1.18 ± 0.07 <sup>#</sup>         | 23.4 ± 2.6 <sup>##</sup>                            |

See Tab 1 for treatment.  $\bar{x} \pm s, n = 7$ . \*\*  $P < 0.01$ , compared with control group; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$ , compared with Dox model group.

#### 2.5 二氢吡啶类钙拮抗剂对多柔比星大鼠肾皮质一氧化氮含量和一氧化氮合酶活性的影响

表 5 结果表明, Dox 模型组肾皮质 NO 含量和

NOS 活力分别比对照组明显增加 ( $P < 0.01$ )。硝苯地平 15 mg·kg<sup>-1</sup> 组对 Dox 所致的 NO 含量和 NOS 活力升高无明显影响; 尼群地平 10 mg·kg<sup>-1</sup> 组可增加 Dox 所致的 NO 含量和 NOS 活力, 分别增加 9% 和 6%; 氨氯地平 5 mg·kg<sup>-1</sup> 组对 Dox 所致 NO 含量和 NOS 活力升高具有降低作用, 分别降低 17% 和 4%。

**Tab 5. Effects of DHP-CAs on nitric oxide (NO) content and nitric oxide synthase (NOS) activity in renal cortex of rats treated by Dox**

| Drug/mg·kg <sup>-1</sup> | NO/μmol·g <sup>-1</sup> protein | NOS/nmol·min <sup>-1</sup> ·g <sup>-1</sup> protein |
|--------------------------|---------------------------------|---|
| Control                  | 0.186 ± 0.020                   | 0.471 ± 0.016                                       |
| Dox model                | 0.230 ± 0.018**                 | 0.522 ± 0.015**                                     |
| Nif 15                   | 0.222 ± 0.018                   | 0.528 ± 0.015                                       |
| Nit 10                   | 0.254 ± 0.021 <sup>#</sup>      | 0.551 ± 0.031 <sup>#</sup>                          |
| Aml 5                    | 0.194 ± 0.021 <sup>##</sup>     | 0.495 ± 0.019 <sup>#</sup>                          |

See Tab 1 for treatment.  $\bar{x} \pm s, n = 7$ . \*\*  $P < 0.01$ , compared with control group; <sup>#</sup>  $P < 0.05$ , <sup>##</sup>  $P < 0.01$ , compared with Dox model group.

### 3 讨论

钙拮抗剂为临床常用的治疗心脑血管疾病药物, 其中 DHP-CAs 主要用于高血压病的治疗。近年来更多关注的是 DHP-CAs 降压外的作用, 尤其对肾脏的影响。硝苯地平, 尼群地平, 氨氯地平虽均为 DHP-CAs, 但化构有所不同, 前两者在二氢吡啶环上第二位置侧链上均为甲基, 而后者为一碱性 (pH 8.6) 胺基团, 此胺基团在生理 pH 时 90% 以上呈离子化状态, 使得氨氯地平在生化、药代用药效学上明显不同于硝苯地平, 尼群地平<sup>[9]</sup>。它们对药物性肾毒性是否有保护作用, 其报道不一, 且存在明显的分歧<sup>[3,4]</sup>。作者在研究中发现, 硝苯地平大鼠于给药 d 10 和 d 20 对 Dox 肾毒性的尿蛋白有增加作用, 给药 d 30 时对尿蛋白, 血清尿素氮和肌酐均无明显影响, 对肾组织 GSH, MDA, NO 含量及 GST, SOD, NOS 活性也无明显改变; 尼群地平大鼠于给药 d 10, 20 和 30 对 Dox 肾毒性的尿蛋白及血清尿素氮和肌酐含量均有升高作用, 并明显增加肾组织 MDA, NO 含量及 NOS 活性, 显著降低 GSH 含量及 GST, SOD 活性; 氨氯地平对 Dox 所致的尿蛋白, 血

清尿素氮和肌酐含量的升高具有降低作用,并明显降低肾组织 MDA, NO 含量及 NOS 活性,显著增加 GSH 含量及 GST, SOD 活性。由此可见,硝苯地平对 Dox 的肾毒性无明显改善作用,尼群地平则有加重其损伤,而氨氯地平对 Dox 的肾毒性具有明显保护作用。这 3 种钙拮抗剂对 Dox 肾毒性影响的差异性其原因尚不清楚,可能与以下因素有关:①有文献报道<sup>[10]</sup>,硝苯地平,尼群地平扩张入球小动脉的作用明显强于出球小动脉,而这一作用可能引起肾小球的高压,高灌注及高滤过,最终导致肾脏功能下降及蛋白尿,对肾脏不仅无保护作用,反而有害;但也有人认为<sup>[11]</sup>,钙拮抗剂对球内压的影响与其整体降压作用相关,在整体情况下,血压的下降可抵消其扩张入球小动脉造成肾小球毛细血管压的不利作用,对肾脏可能有益。②另有文献<sup>[12]</sup>指出,不同的钙拮抗剂其对入球、出球小动脉舒张程度不一样,对肾脏形态及功能影响不一。氨氯地平对肾脏的保护作用可能与整体降压和球内压共同效应有关。③文献表明氨氯地平具有较好的抗氧化作用,与其二氢吡啶环中的氮 3 氧基团有关,当 pH 值处于生理状态时,该基团 90% 以上处于带电荷状态,这种正性的调控使得氨氯地平与细胞膜磷脂群之间有明显的静电相互作用<sup>[13]</sup>。氨氯地平具有高亲脂性及其能为促进清除自由基反应提供质子和离子的稳定化构,此化构能抑制细胞膜及脂蛋白相关的脂质过氧化的损伤,且这种作用不依赖于钙通道的调节<sup>[14]</sup>。另有文献提示<sup>[15]</sup>,氨氯地平对 NO 及 eNOS, iNOS 可能有双向调节作用,一方面可诱导 eNOS 生成 NO 舒张血管,增加肾血流量,但另一方面下调 iNOS 减少 NO 生成对抗细胞损伤起保护作用,此外还表明,氨氯地平明显增加 SOD 活性可能是通过  $O_2^{\cdot-}$  的作用促进 NO 的降解。硝苯地平,尼群地平对 Dox 肾损伤无保护作用是否与其化学结构中没有氮-3-氧基团有关,有待于进一步研究。

#### 4 参考文献:

- [1] Tobe S. Update on calcium antagonists and the kidney[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2003, **12**(3):309-315.
- [2] Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression[J]. *Kidney Int*, 2004, **65**(6):1991-2002.
- [3] Carvalho da Costa M, de Castro I, Neto AL, Ferreira AT, Burdmann EA, Yu L. Cyclosporin A tubular effects contribute to nephrotoxicity: role for  $Ca^{2+}$  and  $Mg^{2+}$  ions [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, **18**(11):2262-2268.
- [4] Arici M, Usalan C, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration [J]. *Int Urol Nephrol*, 2003, **35**(2):255-261.
- [5] Bertani T, Poggi A, Pozzoni R, Delaini F, Sacchi G, Thoua Y, et al. Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats: sequence of pathologic events [J]. *Lab Invest*, 1982, **46**(1):16-23.
- [6] Wei MJ. Quantitative determination of protein in the urine [A]. In: Yu SD, eds. *Clinical Basical Laboratory Medicine* (临床基础检验学) [M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 1997. 178-182.
- [7] Thomas G, Skrinska V. Determination of glutathione in human platelets [J]. *Chin Chem*, 1985, **31**(2):350-351.
- [8] Liu GT. Determination of glutathione-S-transferase [A]. In: Xu SY, Bian PQ, Chen X, eds. *Methodology of Pharmacological Experiment* (药理学实验方法学) [M]. 3rd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2002. 520.
- [9] Lin XR. Calcium antagonists [A]. In: Geng HY, Wang SH, eds. *Practical Pharmacotherapy* (实用治疗药理学) [M]. 2nd eds. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003. 804-805.
- [10] Francischetti EA, Barroso I, da Silva A, Fagundes VG. Effects of long-term administration of isradipine on renal hemodynamics and sodium metabolism [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, **19**(Suppl 3):S90-S92.
- [11] Neumayer HH, Kunzendorf U. Renal protection with the calcium antagonists [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1991, **18**(Suppl 1):11-18.
- [12] Honda M, Hayashi K, Matsuda H, Kubota E, Tokuyama H, Okubo K, et al. Divergent renal vasodilator action of L- and T-type calcium antagonists *in vivo* [J]. *J Hypertension*, 2001, **19**(11):2031-2037.
- [13] Mason RP, Walter MF, Trumbore MW, Olmstead EG Jr, Mason PE. Membrane antioxidant effects of the charged dihydropyridine calcium antagonist amlodipine [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, **31**(1):275-281.
- [14] Zhao SP. Non-antihypertension role of amlodipine [J]. *Chin J Hypertension* (中国高血压杂志), 2005, **13**(2):67-69.

[15] Li JR, Xiong SD, Li YG, Zhang YC. Effects of amlodipine on expression of nitric oxide synthase in myocardial ischemia/reperfusion model in hypercholesterolemia

rats[J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther*(中国临床药理学与治疗学), 2004, 9(8):901-905.

## Effect of dihydropyridine calcium antagonists on doxorubicin-induced nephrotoxicity in rats

LIU Li-Lin, LI Qi-Xiong\*

(Department of Pharmacology, Medical College, Wuhan University, Wuhan 430071, China)

**Abstract:** **AIM** To investigate whether dihydropyridine calcium antagonists can protect rats from nephrotoxicity induced by doxorubicin (Dox). **METHODS** Nephrotoxicity was induced in rats by single tail intravenous injection of Dox ( $6.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). Nifedipine  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , nitrendipine  $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , and amlodipine  $5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  were administered orally after Dox injection for 30 d. Urine samples were collected respectively for measuring the content of urinary protein on d 10, 20 and 30 and the rats were sacrificed 4 h after the last administration, serum urea nitrogen (UN) and serum creatinine (Cr) were tested. The contents of glutathione (GSH), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) and activities of superoxide dismutase (SOD), glutathione-S-transferase (GST) and nitric oxide synthase (NOS) were measured in renal cortex. **RESULTS** The contents of urinary protein on d 10 and 20 in rats given nifedipine were higher

than in those rats treated with Dox. The contents of urinary protein on d 10, 20 and 30, UN, Cr, MDA, NO and activity of NOS were significantly higher, but GSH level and activities of SOD, GST were significantly lower in rats given nitrendipine than those in rats treated with Dox. The contents of urinary protein on d 30, UN, Cr, MDA, NO and activity of NOS were decreased, but GSH level and activities of SOD, GST were increased in rats of amlodipine group compared with Dox group. **CONCLUSION** Nifedipine can't protect, while nitrendipine can aggravate and amlodipine can protect against the Dox-induced nephrotoxicity in rats. **Key words:** dihydropyridine; nifedipine; nitrendipine; amlodipine; doxorubicin; renal toxicity

\* Corresponding author.