

·论著·

阿司匹林对百草枯中毒大鼠肝肾功能的保护作用

占德华 陈可儿 黄卫东

【摘要】 **目的** 探讨阿司匹林对百草枯(PQ)中毒大鼠肝肾功能的保护作用。 **方法** 60只健康SD大鼠随机分为PQ单纯染毒组、赖氨酸阿司匹林治疗组及生理盐水对照组,每组20只。单纯染毒组予20%PQ 50 mg/kg一次性灌胃,3 h后予1 ml生理盐水腹腔注射;治疗组予20%PQ 50 mg/kg一次性灌胃染毒,3 h后予200 mg/kg赖氨酸阿司匹林一次性腹腔注射;对照组予生理盐水2 ml一次性灌胃,3 h后予1 ml生理盐水腹腔注射。在第1、3、7和14 d分批处死大鼠,腹主动脉采血,高速离心后取上清液,全自动生化仪检测血清谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN)水平,分离肝、肾予苏木素-伊红染色并观察病理结果变化。 **结果** PQ染毒后第3、7和14 d染毒组血清中ALT、AST、Cr和BUN的水平明显高于治疗组和对照组($P<0.05$),第1、3和7 d治疗组明显高于对照组($P<0.05$),第1 d染毒组血清中ALT、AST、Cr和BUN的水平明显高于对照组($P<0.05$),与治疗组相比,差异没有统计学意义($P>0.05$),第14 d治疗组与对照组比较,差异没有统计学意义($P>0.05$)。染毒组病理改变有充血水肿、炎症细胞浸润、变性坏死及结构紊乱等;治疗组改变明显减轻,且无结构紊乱;对照组结构清晰,未见充血水肿、炎症细胞浸润及坏死等病理表现。 **结论** 阿司匹林对百草枯中毒大鼠的肾功能有一定的保护作用。

【关键词】 赖氨酸阿司匹林;百草枯;肝;肾

Protective effects of aspirin on kidney and liver in rats poisoned by paraquat ZHAN De-hua, CHEN Ke-er, HUANG Wei-dong. Department of Emergency, First Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: HUANG Wei-dong, Email: huangweidong2003@hotmail.com

【Abstract】 Objective To investigate the protective effect of aspirin on kidney and liver in the rats poisoned by paraquat (PQ). **Methods** Sixty healthy Sprague-Dawley (SD) rats were randomly divided into PQ exposure group, aspirin-DL-lysine treatment group and 0.9% NaCl control group, 20 rats in each group. Rats in PQ exposure group were given PQ (50 mg/kg) orally, and 0.9% NaCl saline (1 ml) via intraperitoneal injection 3 h later. Rats in aspirin-DL-lysine treatment group were given PQ (50 mg/kg) orally, and an intraperitoneal injection with As-pirin-DL-lysine (200 mg/kg) 3 h later. Rats in control group were given

DOI: 10. 3877/ cma. j. issn. 1674-6880. 2010. 05. 005

作者单位:310003 杭州,浙江大学医学院附属第一医院急诊科(占德华、黄卫东);310004 杭州市拱墅区中西医结合医院中医皮肤科(陈可儿)

通讯作者:黄卫东,Email: huangweidong2003@hotmail.com

0.9% NaCl saline (2 ml) orally, and an injection of 1 ml 0.9% NaCl intraperitoneally 3 h later. Rats were sacrificed to obtain blood from abdominal aorta on the 1st, 3rd, 7th, and 14th d. Then the levels of alanine transaminase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), creatinine (Cr), and blood urea nitrogen (BUN) were detected by automatic biochemistry analyzer and pathological changes of liver and kidney were observed. **Results** Compared with the treatment and control groups, the levels of ALT, AST, Cr, and BUN in the PQ exposure group increased obviously on the 3rd, 7th and 14th d ($P<0.05$), and the levels of them in the treatment group were also higher than the control group on the 1st, 3rd, and 7th d ($P<0.05$). Compared with the control group, the levels of ALT, AST, Cr, and BUN increased obviously in the PQ exposure group ($P<0.05$), but there was no statistical difference between the PQ exposure group and the treatment group on the 1st d ($P>0.05$). On the 14th d, no significant differences were found between the treatment and control groups ($P>0.05$). The main pathological changes in the PQ exposure group were congestion, edema, inflammatory cell infiltration, vacuolar degeneration, necrosis and disorganization, while in the treatment group the changes were slighter without disorganization. **Conclusion** Aspirin may protect the kidney and liver of rats poisoned by paraquat.

【Key words】 Aspirin-DL-lysine; Paraquat; Liver; Kidney

百草枯(paraquat, PQ)属联吡啶阳离子有机杂环类除草剂,因具有广谱触杀、遇土迅速钝化及非选择性等特性,自1962年首次使用后,迅速被广泛应用,同时引起人体中毒事件也明显增加。PQ会导致肺、肝、肾等多脏器功能损害,因缺乏有效解毒剂,死亡率达25%~76%,甚至更高^[1-3]。阿司匹林是临床常见的非甾体类抗炎药,且具有很强的抗氧化特性^[4],近来有研究表明高剂量阿司匹林对百草枯中毒有一定效果,本实验观察阿司匹林对百草枯中毒大鼠肝肾功能保护作用及机制,为人体PQ中毒临床治疗提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验材料 健康SD大鼠60只,体质量190~210 g(购于浙江医学科学院),20%PQ溶液购于先正达南通作物保护有限公司,赖氨酸阿司匹林购于上海新亚药业有限公司。

1.2 实验方法 60只大鼠随机分为染毒组、治疗组、对照组。染毒组予20%PQ溶液50 mg/kg稀释灌胃;治疗组在PQ染毒3 h后予赖氨酸阿司匹林200 mg/kg腹腔注射;对照组予2 ml生理盐水灌胃3 h后予1 ml生理盐水腹腔注射。在第1、3、7和14 d分批处死大鼠,腹主动脉采血,高速离心后取上清液,全自动生化分析仪检测血清中谷丙转氨酶(alanine transaminase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、肌酐(creatinine, Cr)和血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)的水平,分离肝肾组织,10%甲醛固定,石蜡包埋切片,HE染色后显微镜观察组织病理学改变。

1.3 统计学处理 所有数据用SPSS 14.0统计分析软件处理。计量资料用均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间用 t 检验,以 $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 生化指标结果 全自动生化仪检测结果表明,PQ染毒后第3、7和14 d,染毒组血清中

ALT、AST、Cr 和 BUN 的水平明显高于对照组和治疗组 ($P<0.05$), 第 1、3 和 7 d, 治疗组明显高于对照组 ($P<0.05$); 第 1 d, 染毒组血清中 ALT、AST、Cr 和 BUN 的水平明显高于对照组 ($P<0.05$), 与治疗组相比升高, 但差异没有统计学意义 ($P>0.05$); 第 14 d, 治疗组 ALT、AST、Cr 和 BUN 的水平仍高于对照组, 但两组间差异没有统计学意义 ($P>0.05$), 见表 1。

表 1 各组不同时间大鼠血清 ALT、AST、Cr 和 BUN 的比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	例数	ALT (U/L)	AST (U/L)	Cr (mmol/L)	BUN (μ mmol/L)
对照组	第 1 d	5	30.6 \pm 2.1	137.4 \pm 3.8	30.3 \pm 2.6	5.5 \pm 0.5
	第 3 d	5	29.2 \pm 1.6	137.2 \pm 4.8	29.9 \pm 2.4	5.6 \pm 1.2
	第 7 d	5	30.6 \pm 2.1	138.4 \pm 4.8	29.7 \pm 1.8	5.7 \pm 0.6
	第 14 d	5	30.4 \pm 1.8	137.8 \pm 3.1	29.5 \pm 1.5	5.4 \pm 0.9
染毒组	第 1 d	5	44.0 \pm 1.6 ^a	176.2 \pm 9.5 ^a	45.5 \pm 0.9 ^a	9.1 \pm 0.9 ^a
	第 3 d	5	58.0 \pm 2.9 ^b	284.6 \pm 8.8 ^b	49.6 \pm 2.9 ^b	13.3 \pm 1.0 ^b
	第 7 d	5	48.2 \pm 1.6 ^b	267.0 \pm 6.3 ^b	43.2 \pm 1.9 ^b	11.4 \pm 0.9 ^b
	第 14 d	5	41.4 \pm 1.5 ^b	207.2 \pm 5.8 ^b	37.1 \pm 1.5 ^b	10.1 \pm 0.8 ^b
治疗组	第 1 d	5	41.8 \pm 1.9 ^c	165.0 \pm 8.1 ^c	42.4 \pm 2.6 ^c	8.7 \pm 0.8 ^c
	第 3 d	5	54.4 \pm 2.4 ^c	272.8 \pm 8.4 ^c	45.7 \pm 2.4 ^c	11.9 \pm 0.9 ^c
	第 7 d	5	45.8 \pm 1.8 ^c	257.2 \pm 7.5 ^c	40.9 \pm 1.4 ^c	10.3 \pm 0.7 ^c
	第 14 d	5	32.8 \pm 1.9	142.4 \pm 3.2	31.2 \pm 0.7	6.5 \pm 0.7

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与对照组和治疗组比较,^b $P<0.05$;与对照组比较,^c $P<0.05$

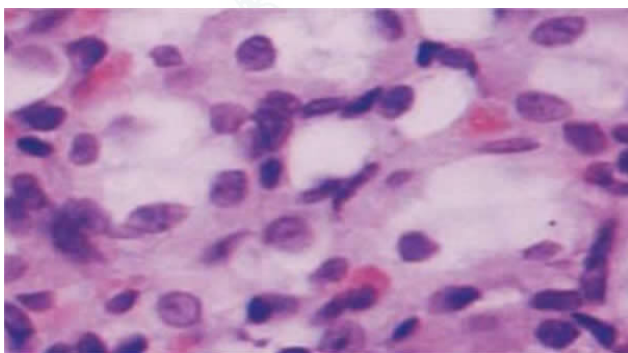
2.2 病理变化 对照组肝肾组织结构清晰,未见水肿、炎症细胞浸润及坏死等病理表现(图 1、图 4)。染毒组肾脏表面有细小出血点,光镜下可见上皮细胞肿胀,空泡变性、坏死、核固缩及肾小球结构紊乱等(图 2);染毒组大鼠肝呈暗红色,充血水肿,光镜下可见炎症细胞浸润,肝细胞坏死,肝小叶结构破坏(图 5)。治疗组肝肾细胞肿胀、充血轻,细胞坏死及炎症细胞浸润少,无明显结构紊乱(图 3、图 6)。

3 讨论

PQ 化学名为 1,1-二甲基-4,4-联吡啶二氯化物,属二价阳离子,可以通过消化道、呼吸道及皮肤吸收入体内,进入人体后,通过单电子传递和氧化还原反应,释放血小板衍生生长因子、白介素-1、白介素-2 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子和生成 O_2^- 、 H_2O_2 和 OH 等大量活性氧自由基,从而诱导细胞膜脂质过氧化、影响能量合成、引起一系列炎症反应等,导致肺、肝、肾等多脏器功能损害。PQ 中毒自 1966 年首次报道以来,因为发病机制不完全明确、缺乏有效解毒剂及高死亡率,一直被国内外医界关注。

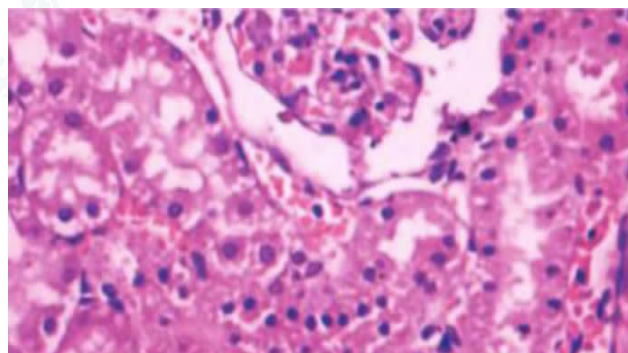
肝肾是人体最大的解毒器官与主要排泄器官,也是毒物主要损害的靶器官^[5]。PQ 进入人体后,对肝肾组织细胞直接毒害和引起全身血流动力学改变等导致肝肾功能衰竭。有研究表明,PQ 进入人体后 24 h 内经肾排出 50%~70%,随粪排出约 30%^[6]。王龙等^[7]研究发现,PQ 中毒肾脏损伤比肺部症状早,且肾损伤不仅影响 PQ 中毒患者预后^[8],还会促进肺间质纤维化^[9]。所以保护肝肾受到损害对降低 PQ 中毒死亡率具有很大积极意义。

阿司匹林为非选择性环氧合酶抑制剂,具有抗氧化、抗炎、抑制血小板聚集及神经保护作用。抗氧化损伤机制可能为诱导铁蛋白表达,结合游离铁,从而阻止通过 Fenton 反应产生的 OH,或促进铁蛋白的合成从而保护上皮细胞免受氧化应激影响^[10]。环氧合酶-2 为诱导型酶,在



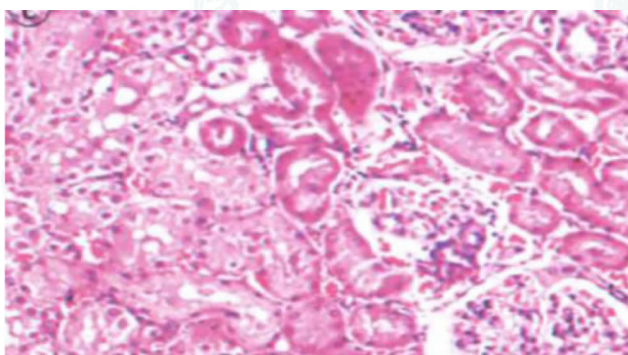
偶见充血

图1 对照组肾脏第3 d(HE×400)



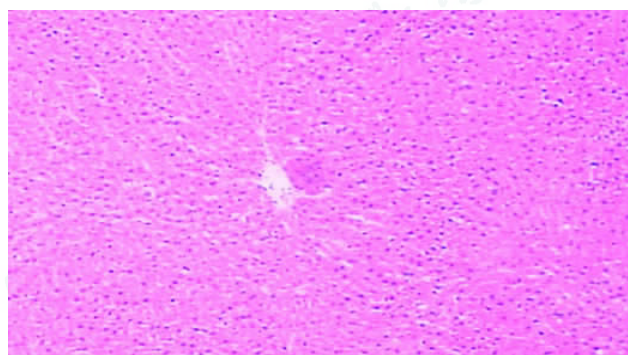
上皮细胞坏死, 结构紊乱

图2 染毒组肾脏第3 d(HE×400)



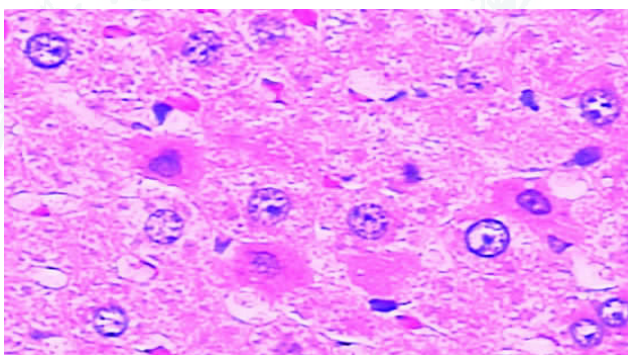
上皮细胞胀, 部分空泡变性

图3 治疗组肾脏第3 d(HE×400)



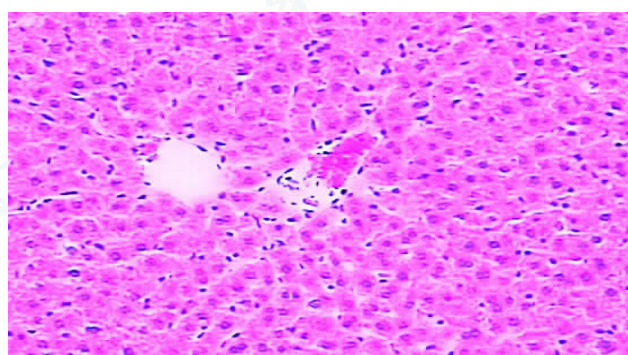
组织结构清晰

图4 对照组肝脏第3 d(HE×200)



细胞坏死, 结构紊乱

图5 染毒组肝脏第3 d(HE×200)



细胞肿胀, 炎症细胞浸润

图6 治疗组肝脏第3 d(HE×200)

生长因子、细胞因子、炎症因子等因素作用下,表达迅速上调,环氧合酶-2引起的前列腺素合成增加又可促进其他炎症介质的产生,阿司匹林通过抑制环氧合酶-2从而减少炎症介质产生及减轻炎症反应。

本实验结果显示赖氨酸阿司匹林治疗组的ALT、AST、Cr和BUN数值在每个时间段均低于PQ染毒组,且在第3、7和14 d,差异具有统计学意义($P < 0.05$),尤其第14 d治疗组ALT、AST、Cr和BUN的数值与对照组比较,差异没有统计学意义($P > 0.05$),另外治疗组肝肾组织充血、细胞坏死、炎症细胞浸润等病理改变较单纯染毒组明显减轻。表明阿司匹林对PQ中毒大鼠肝肾有保护作用,为临床应用提供了一定理论依据。

参 考 文 献

- 1 Suntres ZE. Role of antioxidants in paraquat toxicity. *Toxicology*, 2002, 180 (1): 65-77.
- 2 Hwang K Y, Lee EY, Hong SY. Paraquat intoxication in Korea. *Arch Environ Health*, 2002, 57 (2): 162-166.
- 3 聂时南. 百草枯中毒及预后影响因素分析. *医学研究生学报*, 2009, 22(10): 1009-1011.
- 4 Shi X, Ding M, Dong, et al. Antioxidant properties of aspirin: characterization of the ability of aspirin to inhibit silica-induced lipid peroxidation, DNA damage, NF-kappa B activation, and TNF-alpha production. *Mol cell biochem*, 1999, 199 (1-2): 93-102.
- 5 刘芙蓉, 石汉文, 扈琳, 等. 肾损伤对百草枯中毒患者预后影响的分析. *临床荟萃*, 2008, 23(2): 119-121.
- 6 Ecker JL, Gibson JE, Hook JB. In vitro analysis of the renal handling of paraquat. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1975, 34 (1): 170-177.
- 7 王龙, 陈丽. 百草枯中毒致急性呼吸窘迫综合征与急性肾功能衰竭临床分析. *内科急危重症杂志*, 2002, 8 (1): 25.
- 8 Hong SY, Yang DH, Hwang KY. Associations between laboratory parameters and outcome of paraquat poisoning. *Toxicol Lett*, 2000, 118 (1-2): 53-59.
- 9 田英平, 苏建玲, 高恒波, 等. 113例百草枯中毒救治体会. *中国急救医学*, 2006, 26(7): 542-543.
- 10 Oberle S, Polte T, Abate A, et al. Aspirin increases ferritin synthesis in endothelial cells: a novel antioxidant pathway. *Circ Res*, 1998, 82 (9): 1016-1020.

(收稿日期: 2010-09-20)

(本文编辑: 王思师)

占德华, 陈可儿, 黄卫东. 阿司匹林对百草枯中毒大鼠肝肾功能保护作用[J/CD]. *中华危重症医学杂志: 电子版*, 2010, 3(5): 309-313.