

DOI:10.16305/j.1007-1334.2016.09.024

两种鹿鞭水提物对顺铂诱导小鼠急性肾损伤的保护作用

王海璐¹, 徐凌志², 王全凯¹, 杨慧海¹, 张 晶¹

1. 吉林农业大学中药材学院(吉林 长春 130118); 2. 长春科技学院医药学院(吉林 长春 130600)

【摘要】 目的 研究和比较两种鹿鞭水提物对顺铂(CDDP)诱导小鼠急性肾损伤保护作用,并探讨可能机制。**方法** 64只雄性小鼠随机均等分为空白对照组、CDDP模型组、新西兰马鹿鞭和梅花鹿鞭水提物高、中、低剂量(100 μg/g、200 μg/g、400 μg/g)+CDDP保护组;各鹿鞭保护组连续灌胃7天,在第5天给药1h后(除空白对照组)小鼠均腹腔注射CDDP(20 μg/g)诱导急性肾损伤。造模48h后,测定小鼠血清和肾组织中肾功能指标水平和观察HE染色肾脏组织病理学切片变化。**结果** 与CDDP模型组比较,两种鹿鞭水提物各剂量保护组均可改善肾功能指标水平和肾损伤状况,梅花鹿鞭较新西兰马鹿鞭效果更佳,其中梅花鹿鞭水提物高剂量保护组效果最为显著:BUN、CRE和MDA显著降低($P<0.01$),SOD和GSH显著升高($P<0.01$);明显改善损伤肾脏中肾小管变性和坏死的现象,但未恢复正常水平。**结论** 两种鹿鞭水提物均对顺铂诱导小鼠急性肾损伤有明显保护作用,可能与清除自由基和抗氧化应激作用有密切联系。

【关键词】 鹿鞭水提物;顺铂;急性肾损伤;保护作用;氧化应激

Protective effects of two kinds of aqueous extract of *Penis et Testis Cervi* against cisplatin-induced acute kidney injury in mice

WANG Hai-lu¹, XU Ling-zhi², WANG Quan-kai¹, YANG Hui-hai¹, ZHANG Jing¹

1. College of Chinese Medicinal Materials, Jilin Agricultural University, Changchun, 130118; 2. College of Medicine, Changchun Collidge of Science and Technology, Changchun, 130600

Abstract: Objective To investigate and compare the protective effect of two kinds of aqueous extractive of *Penis et Testis Cervi* against cisplatin(CDDP)-induced acute kidney injury in mice and discuss the possible mechanism. **Methods** 64 mice were evenly and randomly divided into the control group, CDDP model group, aqueous extract of penis cervi of *Cervus nippon* and *Cervus elaphus* with low-, mid- and high- dose(100, 200, 400 mg/kg respectively) groups, 8 mice in each group. The different groups of *Penis et Testis Cervi* were intragastrical administrated with corresponding aqueous extract for 7 days, the mice(except the control group) were intraperitoneally injected with CDDP(20 μg/g) to induce acute kidney injury on fifth day 1h after administration. After modeling 48 h, the index level of renal function in serum and kidney tissue was measured and the pathological change was observed by HE staining. **Results** Compared with CDDP model group, the groups treated with two kinds of aqueous extract of *Penis et Testis Cervi* against with different dose were all improved the index level of renal function and renal damage, and the effect of penis cervi in *Cervus nippon* was better than *Cervus elaphus*. It showed the most significant effect in the group treated with penis cervi of *Cervus nippon* at high dose, which the contents of BUN, CRE and MDA significantly decreased($P<0.01$) and the activity of SOD and GSH significantly increased($P<0.01$). It obviously improved the degeneration and necrosis of renal tubule, but not recovered. **Conclusion** These two kinds of aqueous extract of *Penis et Testis Cervi* effectively protected mice from the acute kidney injury induced by cisplatin. It may be closely related to cleaning out radicals and anti-oxidative stress.

Keywords: aqueous extract of *Penis et Testis Cervi*; cisplatin; acute kidney injury; protective effect; oxidative stress

顺铂(cisplatin, CDDP)被广泛用作抗肿瘤化疗药物,临床可治疗多种恶性肿瘤,包括宫颈癌、卵巢癌、肺

癌及头颈部恶性肿瘤等,是最常用和有效的实体抗肿瘤化疗药物之一^[1-2]。但其对正常组织的毒副作用大,如耳毒性、心脏毒性、胃肠道毒性等^[3-4],其中以肾毒性最为常见,主要可引起由肾功能障碍导致的急性肾衰竭和肾损伤^[5-6],肾脏损伤一般是由氧化应激损伤所导致^[7]。顺铂致肾损伤机制仍尚未完全明确,但有报道发现氧化性损伤可能是顺铂引起肾功能损伤的主要原因^[8-9]。因此,探索和寻找具有抗氧化作用的天然药物对预防和治疗急性肾损伤是一种切实可行的方法,具有重要意义。

〔基金项目〕吉林省科技发展计划项目(20140204063YY);吉林省长春市科技计划项目(13NK06)

〔作者简介〕王海璐,女,硕士生,主要从事天然产物化学方面研究

〔通讯作者〕张晶,博士,教授,硕士生导师。

E-mail: zhjing0701@163.com

徐凌志,硕士,讲师。E-mail: 37034071@qq.com

鹿鞭(*Testis et Penis Cervi*)为传统珍贵中药之一,历史悠久,是鹿科动物梅花鹿(*Cervus nippon*)和马鹿(*Cervus elaphus*)的干燥带睾丸的阴茎。《中药大辞典》记载其味甘咸,性温,无毒,归肝、肾、膀胱三经,有补肾壮阳和益精活血之功效,具有抗疲劳、抗衰老和有益创伤愈合等多种药理活性作用^[10-11],但还未有鹿鞭对肾损伤保护作用的研究报道。梅花鹿和马鹿为鹿鞭的主要鹿源来源,两者成分组成大体一致,含量略有不同;实验研究发现,两种鹿鞭水提物具有良好的抗氧化应激作用,同时传统中药学认为鹿鞭也具有壮肾和补肾功效^[12-13]。因此,研究鹿鞭水提物对肾损伤的保护作用具有合理性和开发潜力。

本文建立顺铂诱导小鼠急性肾损伤模型,研究两种鹿鞭(新西兰马鹿鞭和梅花鹿鞭)水提物对小鼠急性肾损伤的保护作用并比较效果差异,探讨其与氧化应激作用的相关机制,为鹿鞭进一步开发和利用提供依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 雄性 ICR 小鼠 64 只,SPF 级,体质量(20±2)g,购自长春市亿斯实验动物技术有限责任公司,动物许可证号为 SCXY-(吉) 2011-0004。

1.1.2 药物与试剂 新西兰马鹿鞭和梅花鹿鞭(干燥品)来源于吉林伊通鹿场,由王全凯教授鉴定为新西兰马鹿鞭(*Cervus elaphus*)和梅花鹿鞭(*Cervus nippon*)。

干燥品粉碎后过 100 目筛,称取两种鹿鞭粉末各 20.000 g,用水按料液比 1:3,超声提取 3 次,每次 1 h,合并提取液,浓缩,蒸干,即得新西兰马鹿鞭水提物(XM)和梅花鹿鞭水提物(HL)。

顺铂(cisplatin≥99.9%),美国 Sigma 公司;肌酐(CRE)检测试剂盒、尿素氮(BUN)检测试剂盒、丙二醛(MDA)测定试剂盒、谷胱甘肽(GSH)测定试剂盒和超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒,南京建成生物工程研究所;其余化学试剂均为分析纯。

1.1.3 仪器 BP211D 电子天平(万分之一),德国 Switzerland 公司;KQ-250DB 数控超声清洗器,昆山超声波仪器有限公司;TGL-16G 离心机,上海安亭科学仪器制造厂;SpectraMax Plu384 续光谱扫描式酶标仪,美谷分子仪器有限公司。

1.2 分组与干预 64 只小鼠随机分为 8 组:①空白对照组(CG):按小鼠体质量(0.01 ml/g)连续灌胃 0.9% NaCl 溶液 7 天;②CPPD 模型组:按小鼠体质量(0.01 ml/g)灌胃 0.9% NaCl 溶液 5 天后,第 5 天灌胃 1 h 后腹腔注射顺铂(20 μg/g)造模,随后继续用 0.9% NaCl 溶液灌胃 2 天;③梅花鹿鞭和新西兰马鹿鞭水提物保护组(HL-H、HL-M、HL-L、XM-H、XM-M、XM-L):按小鼠体质量(0.01 ml/g)分别以梅花鹿鞭和新西兰马鹿鞭水提物低、中和高剂量(100、200、400 μg/g)连

续灌胃保护 5 天后,在第 5 天灌胃 1 h 后腹腔注射顺铂(20 μg/g)诱导小鼠急性肾损伤,随后继续灌胃保护 2 天^[14-15]。所有小鼠第 7 天给药前 12 h 禁食不禁水,给药 1 h 后眼眶内静脉取血后处死。整个给药期间观察小鼠饮食、饮水量和体质量变化等日常活动情况。

1.3 取材与指标检测

1.3.1 小鼠体质量变化率、饮食饮水量变化情况和肾脏指数测定 每天灌胃给药前记录饮水和饮食量变化情况,计算小鼠顺铂造模前后体质量变化率。小鼠处死后立即取新鲜两侧肾脏去包膜脂肪称重,并计算肾脏指数=(肾脏质量/体质量)×100%。

1.3.2 血清及肾脏组织中肾功能指标测定 取血液样本 2 ml,待血液凝固 30 min 后,3 500 r/min 离心取上清液,测定血清中尿素氮(BUN)、肌酐(CRE)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)和谷胱甘肽(GSH)含量水平。

冰浴状态下剖腹取双侧肾脏,去除肾被膜,左肾剪取肾皮质按 1:9 比例加入冰浴 0.9% NaCl 溶液稀释研磨制备成 10% 匀浆组织液。在 4℃ 下 4 200 r/min 离心 10 min,取上清液按照试剂盒的步骤进行肾脏组织匀浆中 SOD、MDA 和 GSH 含量水平测定。

1.3.3 肾脏组织病理检测 取小鼠右侧肾脏用 5% 甲醛溶液固定 48 h 后做病理切片,经过酒精脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、切片和 HE 染色,使用显微镜观察肾脏组织病理学变化。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 LSD 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 实验动物造模前后整体状态变化 与 CG 组比较,CDDP 模型组造模后小鼠明显少动,毛色稀疏无光泽,饮食和饮水量明显下降,体质量急剧下降,说明 CDDP 对小鼠具有损伤作用;解剖后肾脏颜色变浅且均有出血现象,重量减少,说明 CDDP 对小鼠健康状况和肾脏均有损伤作用,造模成功。与 CDDP 模型组比较,各组小鼠状态明显有所改善:皮毛有光泽,活动量、饮食和饮水量均有所增加,体质量明显增加;解剖后肾脏颜色接近空白对照组呈深红或红色,表面出血点减少,说明两种鹿鞭水提物均可改善小鼠健康状况和缓解肾脏损伤。

2.2 小鼠体质量变化情况和肾脏指数测定 与 CG 组比较,CDDP 模型组小鼠造模后体质量、造模前后变化率、肾脏质量和指数均极显著下降($P < 0.01$),说明 CDDP 对小鼠身体和肾脏都有极强的损伤作用,造模成功;与 CDDP 模型组比较,各组小鼠体质量、变化率、肾脏质量和指数均明显增高,其中 XM-H、HL-H 和 HL-M 组小鼠体质量和肾脏质量均极显著增加($P < 0.01$),

XM-H 和 HL-H 肾脏指数极显著上升,差异有统计学意义($P<0.01$);且各组造模后小鼠体质量变化率均极显著升高,说明鹿鞭水提物可防止顺铂导致体质量急剧下降的影响,改善肾脏状况,具有保护作用。同时,与 XM-H 组体质量相比, XM-M、XM-L 和 HL-L 组间差异

表 1 各组小鼠体质量变化和肾脏指数变化情况比较($n=8,\bar{x}\pm s$)

组别	最终体质量(g)	造模后体质量变化率(%)	肾脏质量(g)	肾脏指数(%)
CG 组	31.67±1.91	3.9±1.2	0.56±0.05	1.76±0.08
CDDP 模型组	26.89±1.43**	-16.3±12.7**	0.39±0.05**	1.44±0.20**
XM-H 组	28.68±1.11 ^{###}	-1.4±4.0 ^{###}	0.47±0.01 ^{###}	1.65±0.04 ^{###}
XM-M 组	26.84±2.09 ^{△△▽▽}	-5.6±2.9 ^{###△△▽▽}	0.42±0.04	1.56±0.15 ^{△▽}
XM-L 组	27.03±2.06 ^{△△▽▽}	-6.3±3.7 ^{###△△▽▽}	0.42±0.02	1.54±0.09 ^{△▽}
HL-H 组	29.20±2.11 ^{###}	-3.6±3.2 ^{###}	0.49±0.03 ^{###}	1.68±0.08 ^{###}
HL-M 组	29.00±1.90 ^{###}	-4.5±4.2 ^{###△△▽▽}	0.45±0.02 ^{###}	1.56±0.05 ^{△▽}
HL-L 组	27.71±1.95 ^{△△▽▽}	-7.8±2.3 ^{###△△▽▽}	0.43±0.02 [#]	1.57±0.07 ^{△▽}

注:与 CG 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与 CDDP 模型组比较, # $P<0.05$, ### $P<0.01$; 与 XM-H 组比较, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$; 与 HL-H 组比较, ▽ $P<0.05$, ▽▽ $P<0.01$

2.3 对 CDDP 损伤小鼠血清中肾功能指标的影响
与 CG 组比较,CDDP 模型组小鼠血清 BUN 和 CRE 含量水平极显著升高($P<0.01$),肾小球过滤功能严重紊乱,肾脏严重受损;与 CDDP 模型组比较,各组可使 CDDP 损伤小鼠血清 BUN 和 CRE 水平明显降低,减轻肾功能损伤状,但均未恢复到正常水平,各高中剂量组差异显著($P<0.05$)。同时,与 XM-H 组 BUN 和 CRE 比较, XM-M、XM-L 和 HL-L 组间差异极显著($P<0.01$);与 HL-H 组比较, HL-L、XM-M 和 XM-L 组间差异极显著($P<0.01$)。见表 2。

与 GC 组比较,CDDP 模型组小鼠血清中 MDA 水平极显著升高($P<0.01$),SOD 和 GSH 水平极显著下降($P<0.01$),抗氧化代谢水平严重低下。与 CDDP 模型组比较,各组能改善抗氧化指标水平,其中 HL-H 组极显著升高 SOD、GSH 水平和降低 MDA 水平,差异均具有统计学意义($P<0.01$);同时,与 XM-H 组 SOD、

表 3 各组小鼠血清中 SOD、MDA 和 GSH 比较($n=8,\bar{x}\pm s$)

组别	SOD(U/mg Pro)	MDA(mmol/g Pro)	GSH(mg/L)
CG 空白对照组	122.69±19.93	4.90±0.36	258.78±30.09
CDDP 模型组	79.61±7.68**	6.41±0.45**	172.67±28.77**
XM-H 组	105.14±6.33 ^{###}	5.52±0.01 [#]	221.11±60.10 [#]
XM-M 组	90.86±19.69 ^{△▽▽}	5.92±0.04 ^{△▽▽}	210.00±30.11 ^{△▽▽}
XM-L 组	86.85±14.01 ^{△▽▽}	6.03±0.02 ^{△▽▽}	191.11±20.83 ^{△▽▽}
HL-H 组	110.15±5.77 ^{###}	5.39±0.03 ^{###}	230.00±26.33 ^{###}
HL-M 组	103.28±12.76 ^{###▽▽}	5.81±0.02 ^{▽▽}	207.78±22.57 ^{▽▽}
HL-L 组	88.75±16.01 ^{△▽▽}	6.20±0.02 ^{△▽▽}	183.33±30.98 ^{△▽▽}

注:与 CG 组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与 CDDP 模型组比较, # $P<0.05$, ### $P<0.01$; 与 XM-H 组比较, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$; 与 HL-H 组比较, ▽ $P<0.05$, ▽▽ $P<0.01$

2.4 对 CDDP 损伤小鼠肾组织脂质过氧化的影响
与 CG 组比较,CDDP 模型组小鼠肾组织 MDA 水平极显著升高($P<0.01$),GSH 和 SOD 水平极显著下降($P<0.01$);与 CDDP 模型组比较,各组小鼠肾组织

极显著($P<0.01$);与 HL-H 组相比,HL-L、XM-M 和 XM-L 组间差异极显著($P<0.01$);各组间造模后体质量变化率均具有统计学意义,肾脏质量无统计学意义,高剂量组肾脏指数与中低剂量组差异显著($P<0.05$)。见表 1。

MDA 和 GSH 水平相比, XM-M、XM-L 和 HL-L 组间差异显著($P<0.05$);与 HL-H 组比较, HL-M、HL-L、XM-L 和 XM-M 组间差异极显著($P<0.01$)。见表 3。

表 2 各组小鼠肾功能指标比较($n=8,\bar{x}\pm s$)

组别	BUN(μmol/L)	CRE(μmol/L)
CG 组	5.86±0.96	20.17±2.95
CDDP 模型组	10.26±0.50**	36.33±2.99**
XM-H 组	6.67±1.31 ^{###}	29.26±2.13 ^{###}
XM-M 组	8.42±1.78 ^{#△△▽▽}	31.44±3.51 ^{#△△}
XM-L 组	9.11±2.08 ^{△△▽▽}	34.75±7.21 ^{△△▽▽}
HL-H 组	6.21±1.68 ^{###}	25.00±1.87 ^{###}
HL-M 组	7.61±1.31 ^{###}	30.89±2.94 ^{###}
HL-L 组	8.99±1.75 ^{△△▽▽}	32.76±1.27 ^{△△▽▽}

注:与 CG 比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与 CDDP 模型组比较, # $P<0.05$, ### $P<0.01$; 与 XM-H 组比较, △ $P<0.05$, △△ $P<0.01$; 与 HL-H 组比较, ▽ $P<0.05$, ▽▽ $P<0.01$

MDA 水平下降、SOD 和 GSH 水平上升,脂质过氧化状况得到改善,两种鹿鞭水提物缓解肾组织细胞损伤程度;其中 HL-H 组 SOD、MDA 和 GSH 水平均差异显著($P<0.05$);与高剂量组抗氧化应激水平相比,低剂量

组均具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。详见表 4。

表 4 各组小鼠肾组织中 SOD、MDA 和 GSH 水平比较($n = 8, \bar{x} \pm s$)

组别	SOD(U/mg Pro)	MDA(mmol/g Pro)	GSH(mg/g Pro)
CG 组	151.60 ± 18.66	7.20 ± 0.44	377.93 ± 62.28
CDDP 模型组	91.51 ± 27.99 **	11.36 ± 0.92 **	215.84 ± 54.16 **
XM-H 组	134.37 ± 14.00 ###	9.60 ± 2.42 ▽	307.03 ± 114.10 #
XM-M 组	122.26 ± 18.00 #	10.95 ± 2.80 ▽ ▽	281.93 ± 42.49
XM-L 组	95.57 ± 16.77 △ △ ▽ ▽	11.17 ± 1.83 △ ▽ ▽	235.92 ± 58.32 △ ▽
HL-H 组	140.27 ± 10.34 ###	7.92 ± 0.83 #	323.76 ± 49.56 ###
HL-M 组	123.04 ± 26.33 ###	9.84 ± 1.55 ▽	286.12 ± 56.68
HL-L 组	116.53 ± 21.26 # △ ▽ ▽	10.80 ± 6.92 ▽ ▽	250.56 ± 39.22 ▽

注:与 CG 组相比, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与 CDDP 模型组相比, # $P < 0.05$, ### $P < 0.01$; 与 XM-H 组相比, △ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$; 与 HL-H 组相比, ▽ $P < 0.05$, ▽▽ $P < 0.01$

2.5 对 CDDP 损伤小鼠肾脏组织病理变化的影响
与 CG 组比较,CDDP 模型组小鼠肾脏组织变化明显:肾小管腔阻塞出血,肾小管空泡变性和扩张,上皮细胞脱落和变性坏死,肾间质炎症细胞浸润等病理现象。各鹿鞭水提物保护组的小鼠肾脏病理变化均较 CDDP

模型组有所改善,虽未恢复到正常水平,但对肾组织损伤起到了较为明显的改善作用。与其他保护组比较, XM-H 组和 HL-H 组对小鼠急性肾损伤起到了显著改善作用,主要表现在出血点较少,肾小管排列规则,上皮细胞胞界较清晰和变性坏死现象减少等。见图 1。

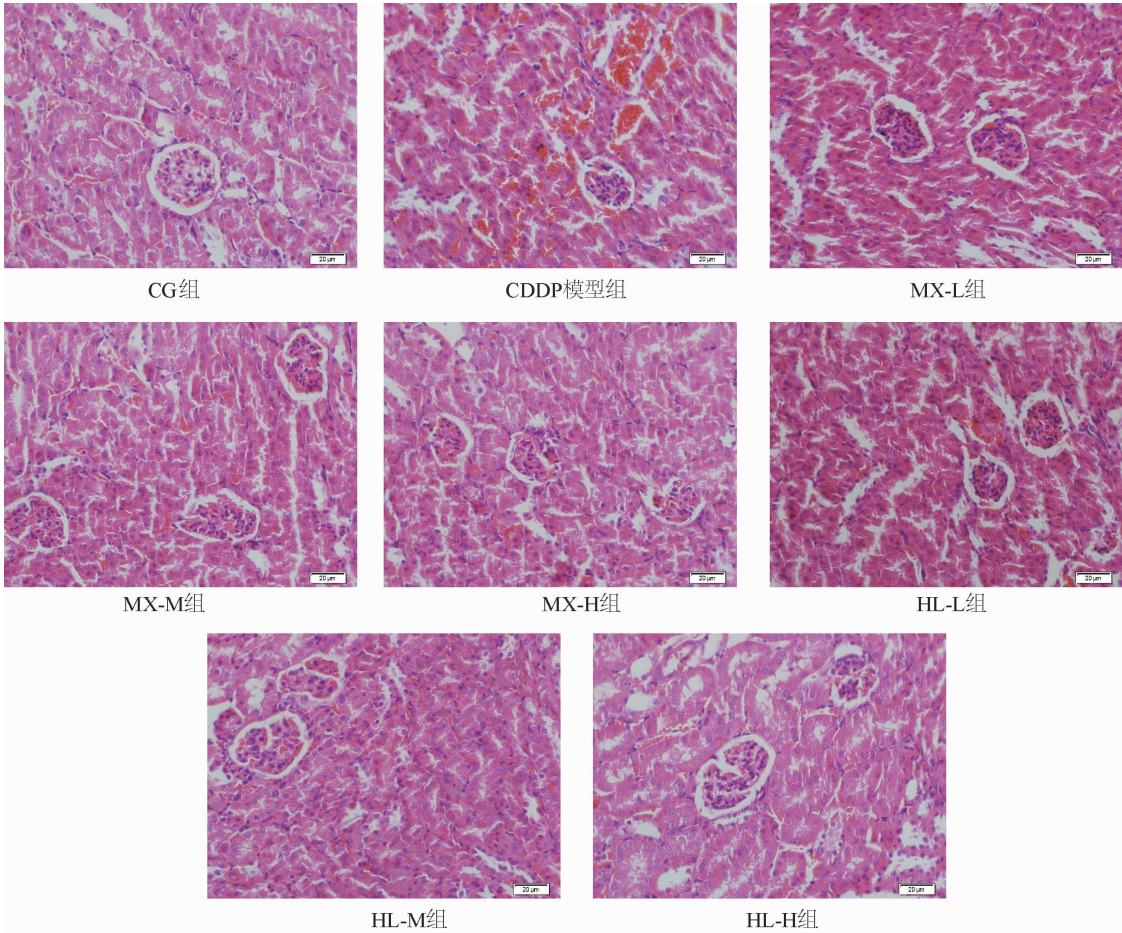


图 1 各组小鼠肾脏组织病理情况(HE, ×200)

3 讨论

肾脏是体内主要的代谢器官,产生尿液、排泄代谢产物、维持体液平衡和酸碱平衡等。顺铂是目前临床上最常用和有效的化疗药物,但长期用药易引起肾小球滤过作用降低,导致急性肾毒性和急性肾功能损伤^[16-18],所以寻找能够降低顺铂致肾毒性和保护肾脏

损伤状况的中药具有重要意义。血清中尿素氮(BUN)和肌酐(CRE)水平是最主要的肾功能指标,可以通过肾小球滤过功能损害的程度来反映肾功能状态和肾脏损伤状况^[19-20]。与 CG 组比较,CDDP 模型组小鼠血清中 BUN 和 CRE 含量显著增加($P < 0.01$),同时出现体质量和肾脏指数急剧下降,饮食、饮水和活动量减少,

肾脏出血等病理损伤,符合急性肾损伤表现。研究两种鹿鞭水提物对顺铂导致急性肾损伤小鼠的保护作用,与 CDDP 模型组相比,各组均可明显改善小鼠肾损伤状况:体质量和肾脏指数升高,饮食、饮水和活动量增加,血清中 BUN 和 CRE 的含量下降,其中 HL-H、HL-M 和 XM-H 组小鼠血清中 BUN 和 CRE 含量极显著降低($P < 0.01$),但是仍未恢复到正常水平。

肾脏损伤最主要是由氧化应激损伤所导致,顺铂诱导小鼠急性肾损伤是一个复杂过程,有研究证实氧化应激反应确实是顺铂致肾损伤的主要原因之一。通过测定 SOD、MDA 和 GSH 水平反映出 CDDP 损伤小鼠肾组织脂质过氧化状况和机体清除自由基的能力,也可间接反映出肾脏组织细胞损伤的程度^[21-22];其中 MDA 氧化还原循环系统是细胞内最重要的抗氧化系统之一,而 SOD 和 GSH 则是该循环系统中最重要的两种化合物,对于维持细胞完整性、参与细胞代谢有重要意义^[23-24]。本实验测定顺铂诱导急性肾损伤小鼠血清和肾组织中 SOD、MDA 和 GSH 水平,可直接反映肾组织细胞氧化性损伤和机体内脂质过氧化的程度;结果发现,两种鹿鞭水提物均可升高小鼠血清和肾组织 MDA 水平,下降 GSH 和 SOD 水平,减少氧自由基生成和改善氧化应激,对改善顺铂造成的肾组织细胞氧化性损伤程度具有良好的作用;与 CDDP 模型组比较,各组均可明显改善肾氧化应激损伤状况,HL-H、HL-M、XM-H 和 XM-M 组小鼠肾组织和血清 SOD 极显著升高($P < 0.01$),肾组织 MDA HL-H 组显著降低($P < 0.05$),血清 MDA HL-H 组极显著降低($P < 0.01$)和 XM-H 组显著降低($P < 0.05$),肾组织和血清 GSH HL-H 组极显著升高($P < 0.01$)和 XM-H 组显著升高($P < 0.05$);同时,结合肾组织病理学切片进一步证明,两种鹿鞭水提物可缓解肾小球和肾小管上皮细胞坏死及出血病理现象,作用机制可能与其清除自由基和抗氧化活性有密切联系。

综合对比各项肾功能指标和氧化应激水平,梅花鹿鞭水提物较新西兰马鹿鞭水提物保护效果更佳,存在剂量依赖关系。以上数据为鹿鞭应用于临床治疗顺铂所致急性肾损伤提供理论依据,对鹿鞭进一步的合理开发利用具有重要意义。

参考文献:

- [1] Maurmann L, Belkacemi L, Adams NR, *et al.* A novel cisplatin mediated apoptosis pathway is associated with acid sphingomyelinase and FAS proapoptotic protein activation in ovarian cancer [J]. *Apoptosis*, 2015, 20(7): 960-974.
- [2] Chan C, Wheeler M, Geldart T, *et al.* Clinical outcomes following neoadjuvant cisplatin-based chemotherapy for bladder cancer in elderly compared with younger patients[J]. *Eur J Cancer Care(Engl)*, 2015, 24(2): 155-162.
- [3] Aramy I, Safirstein RL. Cisplatin nephrotoxicity[J]. *Semin Nephrol*, 2003, 23(5): 460-464.
- [4] Sastry J, Kellie SJ. Severe neurotoxicity, ototoxicity and nephrotoxicity following high-dose cisplatin and amifostine [J]. *Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 22(5): 441-445.
- [5] Siddik ZH. Cisplatin: mode of cytotoxic action and molecular basis of resistance [J]. *Oncogene*, 2003, 22(47): 7265-7279.
- [6] Pabla N, Dong Z. Cisplatin nephrotoxicity: mechanisms and renoprotective strategies [J]. *Kidney Int*, 2008, 73(9): 994-1007.
- [7] Lusania A, Joana DB. Protective effects of vitamin C against cisplatin-induced nephrotoxicity and lipid peroxidation in adult rats [J]. *Parmacol Res*, 2000, 41(4): 405-411.
- [8] Sugihara K, Nakano S, Gemba M. Effect of cisplatin on in vitro production of lipid peroxides in rat kidney cortex [J]. *Jpn J Pharmacol*, 1987, 44(1): 71-76.
- [9] Zhong LF, Zhang JG, Zhang M, *et al.* Protection against cisplatin-induced lipid peroxidation and kidney damage by procaine in rats [J]. *Arch Toxicol*, 1990, 64(7): 599-600.
- [10] 宋百军, 李丹华. 鹿鞭的药理作用及开发利用 [J]. *动物科学与动物医学*, 2002, 19(2): 79-80.
- [11] 李峰, 柴瑞华, 康廷国. 鹿鞭补益作用实验研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2005, 32(10): 1075.
- [12] 方志伟, 宋立群, 刘非. 鹿鞭补酒补肾壮阳作用的实验研究 [J]. *中医药信息*, 2004, 21(5): 61-63.
- [13] 王海璐, 张晶, 殷涌光. 鹿鞭的化学成分及药理活性研究现状 [J]. *经济动物学报*, 2016, 20(1): 54-57.
- [14] 冯震, 汪洋, 薛晓敏, 等. 肌肽对顺铂所致小鼠急性肾损伤的保护作用 [J]. *华东师范大学学报: 自然科学版*, 2009, 11(6): 32-37, 63.
- [15] 王国明, 李爽, 范宁, 等. 人参皂苷 K 对顺铂所致小鼠急性肾损伤的保护作用 [J]. *中药药理与临床*, 2015, 31(1): 44-46.
- [16] 李春媚, 赵钰, 阮颖新, 等. 卡维地洛对顺铂致大鼠急性肾衰竭的预防作用 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2007, 21(5): 434-437.
- [17] Eljack ND, Ma HY, Drucker RJ, *et al.* Mechanisms of cell uptake and toxicity of the anticancer drug cisplatin [J]. *Metallomics*, 2014, 6(11): 2126-2133.
- [18] Nagwani S, Tripathi YB. Amelioration of cisplatin induced nephrotoxicity by PTY: a herbal preparation [J]. *Food Chem Toxicol*, 2010, 48(8-9): 2253-2258.
- [19] Naziroglu M, Karaoğlu A, Aksoy AO. Selenium and high dose vitamin E administration protects cisplatin-induced oxidative damage to renal, liver and lens tissues in rats [J]. *Toxicology*, 2004, 195(2-3): 221-230.
- [20] Iseri S, Ercan F, Gedik N, *et al.* Simvastatin attenuates cisplatin-induced kidney and liver damage in rats [J]. *Toxicology*, 2007, 230(2-3): 256-264.
- [21] Fan FY, Huang LZ, Wang GY, *et al.* Effect of carnosine on prevention of reperfusion liver injury during hemorrhagic shock and reperfusion in rats [J]. *Chin J Hepatol*, 2006, 14(12): 942-943.
- [22] 韩立强, 杨国宇, 王艳玲, 等. 肌肽清除自由基及抗氧化性质的作用研究 [J]. *河南工业大学学报: 自然科学版*, 2006, 27(1): 43-46.
- [23] 李昱辰, 仲来福. 姜黄素对顺铂所致大鼠肾毒性的防护作用 [J]. *毒理学杂志*, 2006, 20(2): 91-93.
- [24] 郭晔, 刘晔, 许立功, 等. 氨磷汀对顺铂肾毒性损伤的保护作用及其机制的研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2006, 28(1): 8-12.