

镉诱导小鼠急性肝损伤模型的研究

吴永琴¹, 关存杰¹, 刘洪茂², 姬艳丽², 徐德祥²

摘要 **目的** 通过腹腔注射氯化镉(CdCl_2)建立小鼠急性肝损伤模型,初步阐明其分子机制。**方法** 以4 mg/kg CdCl_2 腹腔注射小鼠,观察各时间点小鼠肝组织病理变化和血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)的变化,探索 CdCl_2 引起明显肝损伤的染毒时间;以1、2、4 mg/kg CdCl_2 对小鼠腹腔注射染毒,筛选出 CdCl_2 诱导急性肝损伤的最佳染毒剂量;检测血清丙二醛(MDA)以及肝匀浆MDA、一氧化氮(NO)、谷胱甘肽(GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)含量,观察氧化应激在 CdCl_2 诱导的小鼠肝损伤中的作用。**结果** 以4 mg/kg CdCl_2 腹腔注射18 h后,肝组织出现片状坏死,肝细胞严重气球样变,血清ALT和AST明显升高。此外,与对照组比较, CdCl_2 处理18 h后,血清与肝脏MDA及肝脏NO水平显著升高,肝脏GSH、GSH-PX活性明显降低。**结论** 4 mg/kg CdCl_2 腹腔注射18 h后可成功建立小鼠急性肝损伤模型,其发生可能与MDA和NO升高,肝组织GSH含量、GSH-PX活性降低相关。

关键词 氯化镉;急性肝损伤;动物模型;MDA;NO;GSH

中图分类号 R 854; R 575

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)10-1443-05

中毒性肝损伤是指药物、外源性毒物及其代谢产物引起的肝脏损伤性病变,临床上十分常见,发病率仅次于病毒性肝炎。目前常用的肝损伤动物模型包括三大类,即化学性肝损伤动物模型、免疫性肝损伤动物模型和药物性肝损伤动物模型^[1-2]。目前化学性急性肝损伤模型的研究^[3-6]以对乙酰氨基酚、四氯化碳、酒精等的研究较为详细,而对重金属导致的急性肝损伤模型研究较少。重金属诱导的肝损伤的分子机制可能与四氯化碳等诱导的肝损伤机制不同,对四氯化碳等诱导的肝损伤有效的保肝药物是否适用于重金属诱导的肝损伤也应该重新思考。镉

对机体许多组织器官都具有毒性作用^[7],肝脏是急性镉暴露的主要靶器官之一。目前对镉诱导小鼠急性肝损伤的研究^[8-11]在剂量和时间上差异较大,且动物品系、性别不同,所诱导的肝脏毒性也有所不同^[12]。该研究对氯化镉(cadmium chloride, CdCl_2)诱导的肝损伤进行动态观察,筛选合适的染毒剂量及最佳染毒时间,建立镉诱导的肝损伤模型,为进一步研究重金属诱导的肝损伤分子机制及筛选保肝药物提供参考依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康清洁级ICR小鼠(6~8周龄,雄性,体重28~35 g)购自安徽省实验动物中心。实验前适应性喂养1周,自由饮食,昼夜均衡,温度20~25℃,湿度(50±5)%。实验遵循国家科学技术部条件财务司颁布的《中华人民共和国实验动物管理条例》,尽量减少实验动物使用数量和减少实验动物痛苦,禁止虐待动物。

1.2 试剂 CdCl_2 购自美国Sigma公司;血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽(glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)和一氧化氮(nitric oxide, NO)试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.3 动物处理 为动态观察 CdCl_2 诱导的急性肝损伤,镉处理组小鼠以0.1 ml/10 g体重经腹腔注射4 mg/kg CdCl_2 ,分别在处理6、12、18、24、48、72 h后剖杀。为探讨镉致小鼠急性肝损伤的剂量-效应关系,镉处理组小鼠经腹腔注射不同剂量的 CdCl_2 (1、2、4 mg/kg),镉处理后18 h剖杀小鼠。正常对照组给予等容量生理盐水。阳性对照组经腹腔注射给予300 mg/kg对乙酰氨基酚(acetaminophen, APAP)并于4 h后剖杀^[4]。收集血清用于生化指标检测;取肝脏称重后,取部分肝脏固定于4%多聚甲醛溶液中,用于制备石蜡切片。其余肝脏组织储存于-80℃,用于生化指标检测。

1.4 ALT、AST活力测定 采用改良赖氏比色法测定血清ALT、AST活力以评价肝脏损伤程度。遵

2015-05-08 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:31000664);安徽医科大学2011年博士科研资助项目(编号:XJ201114);安徽医科大学“青年拔尖人才支持计划”,高等学校省级特色专业建设点项目(编号:2013tszy010)

作者单位:安徽医科大学¹第一临床医学院,²公共卫生学院,合肥230032

作者简介:吴永琴,男,本科生;

姬艳丽,女,副教授,硕士生导师,责任作者,E-mail: jiyanyan@126.com

照试剂盒说明书进行操作。

1.5 GSH 含量及 GSH-PX 活力测定 采用 Beutler 改良法检测肝组织 GSH 含量, Lowry 法测定肝组织蛋白含量。GSH-PX 活力测定参照试剂盒说明。

1.6 脂质过氧化测定 通过测定脂质过氧化的羰基产物 MDA 水平来反映肝组织的氧化应激水平, MDA 含量测定采用 TBARS 比色法。NO 采用化学法测定。

1.7 肝脏组织 HE 染色 取小鼠完整未破损的肝脏组织块, 置于 4% 多聚甲醛中固定。经无水乙醇溶液脱水、二甲苯透明、石蜡包埋、5 μm 连续切片、HE 染色、光学树脂封片, 在光学显微镜下观察肝脏组织病理学变化并拍照, 每组分别制备不同小鼠 HE 染色切片, 由安徽医科大学第一附属医院病理科完成。

1.8 统计学处理 采用 SPSS 13.0 软件进行分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用方差分析检验各组之间差异有无统计学意义。

2 结果

2.1 急性镉暴露对雄性小鼠体重及肝脏重量的影响 在染毒观察期内没有小鼠死亡。4 mg/kg CdCl₂ 处理 12 h 后小鼠体重及肝脏绝对重量明显下降, 48 h 后小鼠体重基本恢复, 72 h 后肝脏绝对重量恢复 ($F=2.86/3.43, P<0.05$), 见表 1。不同剂量镉暴露对小鼠体重及肝脏重量的影响 ($F=3.23/3.94, P<0.05$), 见表 2。与正常对照组比较, 4 mg/kg CdCl₂ 暴露 18 h 后小鼠的体重和肝脏重量明显下降。

表 1 4 mg/kg CdCl₂ 对雄鼠体重、肝脏重量的影响 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	处理前体重 (g)	处理后体重 (g)	肝脏绝对重量 (g)
正常对照	33.99 \pm 1.49	34.58 \pm 1.31	2.15 \pm 0.26
Cd-6 h	33.97 \pm 2.06	33.69 \pm 1.97	2.04 \pm 0.22
Cd-12 h	33.96 \pm 1.92	32.35 \pm 1.86*	1.72 \pm 0.09**
Cd-18 h	34.46 \pm 2.41	32.04 \pm 1.74*	1.78 \pm 0.18**
Cd-24 h	34.26 \pm 2.11	31.64 \pm 2.14*	1.59 \pm 0.12**
Cd-48 h	34.42 \pm 3.50	32.36 \pm 3.64	1.71 \pm 0.26**
Cd-72 h	33.47 \pm 3.43	32.45 \pm 3.67	1.83 \pm 0.36

与正常对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

表 2 不同剂量 CdCl₂ 对雄鼠体重、肝脏重量的影响 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	处理前 体重 (g)	处理后 体重 (g)	肝脏绝对 重量 (g)
正常对照	31.71 \pm 1.88	33.11 \pm 2.47	2.01 \pm 0.28
1 mg/kg CdCl ₂	31.35 \pm 2.53	31.91 \pm 2.79	1.62 \pm 0.35*
2 mg/kg CdCl ₂	31.16 \pm 1.68	30.46 \pm 2.24*	1.69 \pm 0.18*
4 mg/kg CdCl ₂	31.07 \pm 1.86	29.40 \pm 1.28**	1.65 \pm 0.14**

与正常对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

2.2 急性镉暴露对雄性小鼠肝脏组织病理学的影响 正常对照组肝组织切片显示肝小叶结构正常, 肝细胞以中央静脉为中心, 向周围呈放射状排列, 肝索和肝血窦清晰可见; 阳性对照组肝小叶结构破坏, 出现片状坏死, 肝窦淤血, 肝细胞胞质淡染呈气球样变, 胞核溶解, 炎症细胞浸润。4 mg/kg CdCl₂ 染毒后, 肝组织病理损伤随时间先逐渐加重, 以 18 h 最为严重, 肝组织切片出现片状坏死, 坏死区肝索紊乱, 中央静脉和部分肝窦淤血, 肝细胞肿大呈气球样变, 胞质淡染疏松化, 胞膜破坏及胞核碎裂, 炎症细胞浸润。1 mg/kg CdCl₂ 剂量组肝组织肝小叶结构仍然保持正常; 2 mg/kg CdCl₂ 剂量组肝细胞排列轻微错乱, 部分区域出现肝细胞片状变性, 炎症细胞轻微浸润。见图 1、2。

2.3 急性镉暴露对血清 ALT 与 AST 的影响

APAP 处理 4 h 后血清中 ALT 明显升高, 见表 3。与正常对照组比较, 4 mg/kg CdCl₂ 处理 12 h 后血清 ALT、AST 明显升高, 18 h 达最高峰, 在镉处理后 24 h 血清 ALT、AST 下降, 72 h 基本恢复正常 ($F=4.89/4.43, P<0.01$)。此外, 与正常对照组比较, 1 mg/kg 与 2 mg/kg CdCl₂ 仅引起 ALT、AST 的轻微升高, 而 4 mg/kg CdCl₂ 处理 18 h 后的血清 ALT、AST 明显高于其它两个剂量组, 差异有统计学意义 ($F=15.6/50.2, P<0.01$)。见表 4。

2.4 急性镉暴露对小鼠肝脏氧化应激指标的影响

与正常对照组比较, 镉暴露组小鼠血清 MDA、肝脏 MDA、肝脏 NO 水平随时间逐渐升高 ($F=5.33$ 、

表 3 4 mg/kg CdCl₂ 对雄鼠血清 ALT、AST 的影响 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

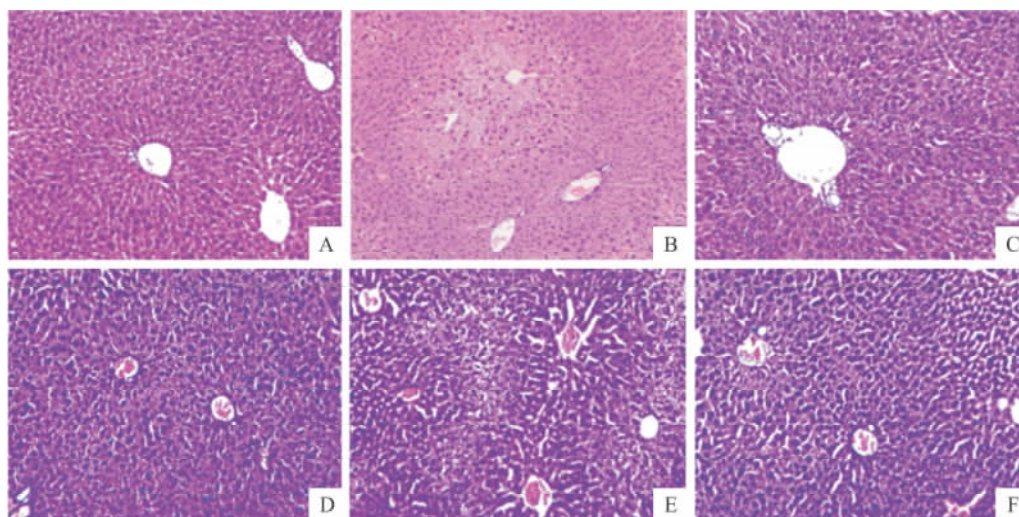
组别	ALT (U/L)	AST (U/L)
正常对照	20.25 \pm 4.16	22.33 \pm 6.48
阳性对照	150.29 \pm 33.88**	
Cd-6 h	34.56 \pm 23.16	39.28 \pm 11.53
Cd-12 h	45.36 \pm 17.80**	48.83 \pm 12.37**
Cd-18 h	222.12 \pm 119.9**	99.09 \pm 46.05**
Cd-24 h	76.55 \pm 52.05*	56.35 \pm 15.04**
Cd-48 h	45.50 \pm 17.19**	35.67 \pm 19.57
Cd-72 h	19.87 \pm 5.52	53.67 \pm 19.64**

与正常对照组比较: * $P<0.05$, ** $P<0.01$

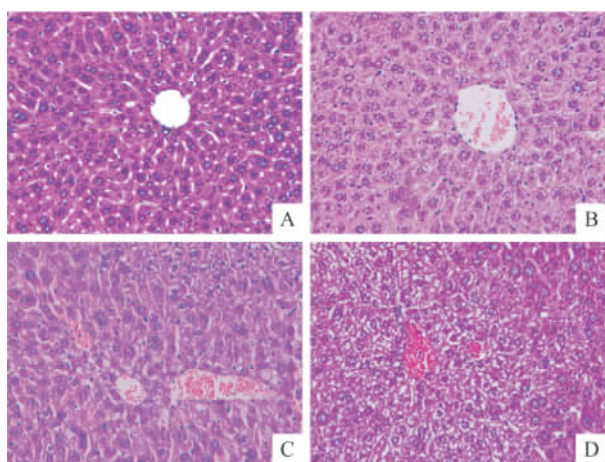
表 4 不同剂量 CdCl₂ 对雄鼠血清 ALT、AST 的影响 ($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	ALT (U/L)	AST (U/L)
正常对照	20.96 \pm 5.26	23.74 \pm 7.51
1 mg/kg CdCl ₂	29.73 \pm 17.09	38.47 \pm 11.58
2 mg/kg CdCl ₂	37.22 \pm 24.38	39.67 \pm 15.99*
4 mg/kg CdCl ₂	148.56 \pm 45.37***	108.40 \pm 9.82** $\Delta\Delta$

与正常对照组比较: * $P<0.05$; ** $P<0.01$; 与 1 mg/kg CdCl₂ 组比较: *** $P<0.01$; 与 2 mg/kg CdCl₂ 组比较: $\Delta\Delta P<0.01$

图1 4 mg/kg CdCl₂ 对小鼠肝脏组织病理学的影响 HE × 100

A: 正常对照组; B: 阳性对照组; C: 4 mg/kg CdCl₂ 处理 6 h; D: 4 mg/kg CdCl₂ 处理 12 h; E: 4 mg/kg CdCl₂ 处理 18 h; F: 4 mg/kg CdCl₂ 处理 24 h

图2 不同剂量 CdCl₂ 对小鼠肝脏组织病理学的影响 HE × 200

A: 正常对照组; B: 1 mg/kg CdCl₂ 处理后 18 h; C: 2 mg/kg CdCl₂ 处理后 18 h; D: 4 mg/kg CdCl₂ 处理后 18 h

6.40、8.16, $P < 0.01$), 而且具有剂量效应关系 ($F = 6.46、14.42、13.30, P < 0.01$), 4 mg/kg CdCl₂ 处理 18 h 达到高峰; 而 GSH 含量及 GSH-PX 活力随时间

逐渐降低 ($F = 28.99、17.38, P < 0.01$), 于 18 h 达到最低点, 72 h 基本恢复正常, 并具有剂量效应关系 ($F = 60.49、21.98, P < 0.01$), 见表 5、6。

3 讨论

近年来,随着新药、新化学物质的不断出现和环境污染加剧,药物中毒性肝损伤的发病率呈明显上升趋势。中毒性肝损伤的发病机制非常复杂,对其肝损伤的分子机制目前尚不清楚。选择合适的肝损伤模型是探讨中毒性肝损伤的发病机制、做好防治肝损伤研究的前提。镉是环境中常见的有毒重金属元素,肝脏是镉急性中毒损伤的主要靶器官。本研究通过腹腔注射 CdCl₂ 建立小鼠急性肝损伤的模型。结果显示: 4 mg/kg CdCl₂ 腹腔注射 18 h 后引起小鼠肝脏出现明显的病理损伤,肝组织出现片状坏死区,肝细胞呈严重气球样变,中央静脉和肝窦淤血严重。

ALT 和 AST 是一组催化氨基酸在氨基酸与 α -酮

表5 4 mg/kg CdCl₂ 对小鼠血清与肝脏氧化应激指标的影响 ($n = 6, \bar{x} \pm s$)

组别	血清 MDA (nmol/ml)	肝脏 MDA ($\mu\text{mol/gprot}$)	肝脏 NO ($\mu\text{mol/gprot}$)	肝脏 GSH ($\mu\text{mol/gprot}$)	肝脏 GSH-PX (U/L)
正常对照	6.09 \pm 1.03	2.14 \pm 0.61	0.38 \pm 0.15	67.05 \pm 5.65	754.72 \pm 58.54
Cd-6 h	6.69 \pm 1.93	2.00 \pm 0.56	0.46 \pm 0.18	59.21 \pm 10.55*	692.23 \pm 36.97*
Cd-12 h	10.02 \pm 3.03**	3.23 \pm 1.36**	0.65 \pm 0.22**	35.05 \pm 6.54**	601.48 \pm 27.06**
Cd-18 h	10.54 \pm 1.87**	6.92 \pm 2.18**	1.17 \pm 0.39**	17.48 \pm 5.55**	529.41 \pm 37.40**
Cd-24 h	8.63 \pm 1.55**	2.75 \pm 1.11	0.60 \pm 0.15**	38.63 \pm 6.28**	607.85 \pm 20.89**
Cd-48 h	6.24 \pm 0.99	2.49 \pm 0.26	0.57 \pm 0.32	61.89 \pm 10.56	727.77 \pm 65.72
Cd-72 h	7.22 \pm 1.58	2.18 \pm 0.31	0.36 \pm 0.16	62.77 \pm 11.30	733.61 \pm 69.31

与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

表6 不同剂量 CdCl₂ 对小鼠血清与肝脏氧化应激指标的影响($n=6, \bar{x} \pm s$)

组别	血清 MDA(nmol/ml)	肝脏 MDA($\mu\text{mol/gprot}$)	肝脏 NO($\mu\text{mol/gprot}$)	肝脏 GSH($\mu\text{mol/gprot}$)	肝脏 GSH-PX(U/L)
正常对照	6.13 \pm 0.76	1.88 \pm 0.32	0.36 \pm 0.11	66.09 \pm 6.05	728.17 \pm 52.42
1 mg/kg CdCl ₂	7.10 \pm 1.68	1.93 \pm 0.62	0.43 \pm 0.33	50.12 \pm 8.70*	683.80 \pm 58.22
2 mg/kg CdCl ₂	7.85 \pm 1.83*	1.92 \pm 0.82	0.81 \pm 0.44*	40.31 \pm 6.56**	595.66 \pm 33.59**
4 mg/kg CdCl ₂	10.00 \pm 1.66**	6.84 \pm 1.26**	1.15 \pm 0.31**	19.91 \pm 5.00**	525.16 \pm 41.34**

与正常对照组比较: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

酸间转移的酶,是反映肝实质损害的主要酶类。当肝细胞被破坏、细胞膜通透性增高及线粒体损伤时,ALT 和 AST 活力升高,酶活力的高低与肝细胞受损的程度相一致。本研究显示:腹腔注射 4 mg/kg CdCl₂ 后,小鼠血清 ALT、AST 逐渐升高,18 h 达到峰值,24 h 明显下降,72 h 基本恢复正常。4 mg/kg CdCl₂ 处理 18 h 后的小鼠血清 ALT、AST 明显高于 1、2 mg/kg 剂量组。根据上述实验结果,单次腹腔注射 4 mg/kg CdCl₂ 18 h 后能够诱导成年雄性 ICR 小鼠发生急性肝损伤。

目前研究^[2,12]显示镉离子对肝脏的毒性作用与氧化应激导致的脂质过氧化有关,镉离子消耗 GSH,与分子巯基蛋白结合,引起活性氧化物如超氧阴离子、羟自由基、过氧化氢等的增多。MDA 是脂质过氧化反应的主要产物,其含量的高低间接反应了机体细胞受自由基攻击的严重程度。GSH-PX 是体内广泛存在的抗氧化酶,其活性的高低反映了机体抗氧化能力和清除自由基的能力,在细胞内起到保护细胞膜结构和功能完整的作用。GSH 是有效的巯基抗氧化剂,能有效防止脂质过氧化,从而减轻氧化应激。本实验表明,在给予 4 mg/kg CdCl₂ 12 h 后小鼠血清与肝脏 MDA 升高,至染毒后 18 h 达峰值;而 4 mg/kg CdCl₂ 处理后肝脏 GSH-PX 活力与 GSH 水平显著降低,至 18 h 达最低值,并呈明显的时间-效应关系及剂量-效应关系。提示在本模型中,小鼠的肝脏受到了自由基的攻击程度比较严重,自身的抗氧化及清除自由基的能力下降。NO 是一种重要的细胞内第二信使,对肝细胞具有双重作用,高浓度的 NO 通过多种机制导致肝细胞损伤或凋亡,也使肝细胞产生大量自由基,造成 MDA 升高^[13-15]。本实验结果显示,单次腹腔注射 4 mg/kg CdCl₂ 18 h 后小鼠肝匀浆中 NO 的含量显著升高,提示镉引起肝脏氧化应激损伤。

综上所述,本研究显示,以 4 mg/kg CdCl₂ 腹腔注射 18 h 后可成功建立小鼠急性肝损伤模型,为探讨重金属类毒物诱导肝损伤的发生机制、筛选保肝药物、探索保肝作用机制提供了实验动物模型。

参考文献

- [1] 凌银娣,刘海燕,黄巨恩,等. 急性肝损伤实验动物模型的研究进展[J]. 解剖学杂志, 2012, 35(3): 389-91.
- [2] Ingawale D K, Mandlik S K, Naik S R. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): a critical discussion[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 37(1): 118-33.
- [3] 陶莉,陈熙,张程,等. 内质网应激在四氯化碳致急性肝损伤中的作用[J]. 中国药理学通报, 2013, 29(11): 1536-40.
- [4] 梁英丽,章叶发,张程,等. 褪黑素减轻对乙酰氨基酚的急性肝脏毒性[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(2): 138-41.
- [5] 刘晓倩,张志辉,张程,等. 单次乙醇暴露对小鼠肝脏甘油三酯合成的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2013, 48(4): 372-4.
- [6] 石嫦娥,陈熙,张程,等. SREBP-1c 激活在细菌脂多糖引起小鼠肝脏脂质沉积中的作用[J]. 安徽医科大学学报, 2011, 46(12): 1227-30.
- [7] Hartwig A. Mechanisms in cadmium-induced carcinogenicity: recent insights[J]. Biometals, 2010, 23(5): 951-60.
- [8] Eybl V, Kotyzová D. Protective effect of manganese in cadmium-induced hepatic oxidative damage, changes in cadmium distribution and trace elements level in mice[J]. Interdiscip Toxicol, 2010, 3(2): 68-72.
- [9] Park S J, Lee J R, Jo M J, et al. Protective effects of Korean red ginseng extract on cadmium-induced hepatic toxicity in rats[J]. J Ginseng Res, 2013, 37(1): 37-44.
- [10] Fouad A A, Qureshi H A, Yacoubi M T, et al. Protective role of carnosine in mice with cadmium-induced acute hepatotoxicity[J]. Food Chem Toxicol, 2009, 47(11): 2863-70.
- [11] Wu K C, Liu J J, Klaassen C D. Nrf2 activation prevents cadmium-induced acute liver injury[J]. Toxicol Appl Pharmacol, 2012, 263(1): 14-20.
- [12] Cuypers A, Plusquin M, Remans T, et al. Cadmium stress: an oxidative challenge[J]. Biometals, 2010, 23(5): 927-40.
- [13] 周毕军,刘菲,黄川锋,等. 鬼针草水提物对急性肝损伤小鼠 NO、IFN- γ 和氧化应激的影响[J]. 中医临床研究, 2014, 6(16): 12-4.
- [14] 邹登峰,张可峰,谢爱泽. 金花茶多糖抗小鼠免疫性肝损伤作用的研究[J]. 华西药学杂志, 2014, 29(5): 525-7.
- [15] 戈娜,梁惠,刘颖,等. 海兔素对慢性酒精性肝损伤大鼠肝超微结构及 NO 和 iNOS 的影响[J]. 中国海洋药物, 2014, 33(3): 63-8.

◇ 药学研究 ◇

白藜芦醇诱导人肺腺癌 A549 细胞细胞凋亡
及其与 p38 MAPK 信号途径的联系华丛书¹, 陈海¹, 张朝东¹, 赵欢², 陈晓宇²

摘要 目的 探讨白藜芦醇(Res)诱导人肺腺癌 A549 细胞株凋亡及其与 p38 MARK 信号通路的联系。方法 CCK-8 法检测 Res 对人肺腺癌 A549 细胞增殖抑制作用, Annexin V-FITC/PI 双染法检测 Res 对肺腺癌 A549 细胞凋亡率, Western blot 法检测 Res 对人肺腺癌 A549 细胞 Caspase 剪切片断 (Caspase-1、Caspase-3) 表达的影响, 及其对丝裂原激活蛋白激酶 (MAPK) 通路蛋白 (p38、p-p38) 表达的影响。结果 Res 对人肺腺癌 A549 细胞株生长呈浓度依赖性的抑制作用, 48 h 的 Res 作用肺腺癌 A549 的半数抑制浓度 (IC₅₀) 值为 (10.6 ±

1.2) μmol/L。用 10 μmol/L Res 处理 A549 细胞 24、36、48 h, 细胞凋亡率较对照组明显增加 ($P < 0.01$)。Res 作用于 A549 细胞 48 h 后, Western blot 法检测显示 Caspase-1、Caspase-3 蛋白出现断裂片断, p38、p-p38 表达亦增高。

结论 Res 明显诱导人肺腺癌 A549 细胞毒作用, 诱导 A549 细胞凋亡, 其机制与激活 p-p38 MAPK 途径有关。

关键词 细胞凋亡; 信号通路; 白藜芦醇; 肺腺癌 A549 细胞

中图分类号 R 737.3

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2015)10-1447-04

2015-06-15 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81373421)

作者单位: ¹安徽省胸科医院胸外科, 合肥 230022

²安徽医科大学组织胚胎学教研室, 合肥 230032

作者简介: 华丛书, 男, 硕士;

陈晓宇, 男, 博士, 教授, 硕士生导师, 责任作者, E-mail:

chenxy@ahmu.edu.cn

天然的多酚类化合物白藜芦醇(resveratrol, Res)广泛存在于葡萄、虎杖、花生等植物体内。近年来, Res 的药理作用得到充分研究, Res 具有广泛的生物学和药理学活性, 如抗氧化、抗炎、免疫调节、抗肿瘤和神经保护等效应^[1]。研究^[2]证实, 丝裂原激活蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase,

Establishment of mouse model of acute liver injury
induced by cadmium chlorideWu Yongqin¹, Guan Cunjie¹, Liu hongmao², et al(¹The First School of Clinical, ²School of Public Health, Anhui Medical University, Hefei 230032)

Abstract Objective To establish the mouse model of acute liver damage induced cadmium chloride and elucidate the mechanism of Cd-induced-liver injury. **Methods** The adult male mice were intraperitoneally (i. p.) injected with a single dose of CdCl₂ (4 mg/kg) and killed at different time (6, 12, 18, 24 h) after Cd treatment, or administered with different doses of CdCl₂ (1, 2 or 4 mg/kg) i. p. and sacrificed at 18 h after Cd exposure. The control group received only equal volumes of normal saline. Histopathology of liver tissues, serum of ALT, AST and MDA, and MDA, NO, GSH, GSH-PX of liver tissues were observed. **Results** 18 hours after the treatment of using 4 mg/kg dosage, i. p., liver tissues appeared visible pathological changes with severe ballooning degeneration and necrosis, the levels of ALT and AST in serum were obviously higher. In addition, at 18 h after Cd treatment, the levels of MDA and NO in liver tissues significantly increased in the cadmium group, however, the level of GSH and the activity of GSH-PX in liver tissues significantly decreased. **Conclusion** A mouse model of acute liver injury is successfully established by intraperitoneal injection with 4 mg/kg CdCl₂ at 18 hours after Cd treatment. The mechanism might be associated with the increase of MDA and NO and the decrease of the level of GSH and the activity of GSH-PX in liver tissues.

Key words cadmium chloride; acute liver injury; animal model; MDA; NO; GSH