

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.29.028

乌司他丁治疗大鼠中毒性急性肾损伤*

沈建明¹, 邓妍妍¹, 张艳霞¹, 田少江¹, 王黎萍¹, 李骏峰¹, 张迎春²

(湖北医药学院附属人民医院:1. 肾内科;2. 介入放射科, 湖北十堰 442000)

摘要:目的 探讨乌司他丁对大鼠中毒性急性肾损伤(AKI)的治疗作用及其机制。方法 24 只 SD 雄性大鼠分为对照组、模型组和治疗组,每组大鼠 8 只。模型组和治疗组连续 3 d 皮下注射庆大霉素($300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)建立大鼠中毒性 AKI 模型,第 4 天治疗组开始腹腔连续注射乌司他丁($30\,000 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)7 d。3 组大鼠在第 11 天检测血清肌酐(Cr)和胱抑素 C(Cys C)水平,尿液肾损伤分子-1(Kim-1)和中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)水平,观察肾脏病理学变化并行肾小管损伤半定量评分,检测肾组织匀浆丙二醛(MDA)含量、超氧化物歧化酶(SOD)活性和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性以及肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和 IL-1 β 浓度。结果 与对照组相比,模型组肾小管上皮细胞变性,肾小管囊腔扩张,管型形成,肾间质炎症细胞浸润,肾小管损伤半定量评分、血清 Cr 和 Cys C,尿 Kim-1 和 NGAL,肾组织 MDA、TNF- α 和 IL-1 β 水平升高,SOD 和 GSH-Px 活性下降。与模型组相比,治疗组肾脏病理改变减轻,肾小管损伤半定量评分、血清 Cr 和 Cys C,尿液 Kim-1 和 NGAL,肾组织 MDA、TNF- α 和 IL-1 β 水平降低,SOD 和 GSH-Px 活性升高。结论 乌司他丁通过抑制肾组织氧化应激,下调促炎症因子水平,治疗大鼠中毒性 AKI。

关键词:肾功能衰竭,急性;氧化应激;炎症;细胞因子类;乌司他丁

中图分类号: R586

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)29-3929-03

Curative effect of ulinastatin against toxic acute kidney injury in rats*

Shen Jianming¹, Deng Yanyan¹, Zhang Shaoxia¹, Tian Shaojiang¹, Wang Liping¹, Li Junfeng¹, Zhang Yingchun²

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Interventional Radiology, Renming Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan, Hubei 442000, China)

Abstract: Objective To explore the curative effect of ulinastatin against toxic acute kidney injury(AKI) in rats and its mechanism. **Methods** Twenty-four male SD(Sprague Dawley) rats were randomly divided into 3 groups, control group, model group and treatment group with 8 rats in each group. Rats were subcutaneously injected gentamicin($300 \text{ mg}/\text{kg}$ of body weight per day) for 3 days to establish models of toxic AKI. Rats in treatment group were intraperitoneally injected with a 7-day course of ulinastatin($30\,000 \text{ U}/\text{kg}$ of body weight per day) from 4th day. Detection of serum level of creatinine and Cystatin-C(Cys C), urinary concentration of kidney injury molecule-1(Kim-1) and neutrophil gelatinase-associated lipocalin(NGAL), activity of superoxide dismutase(SOD) and glutathione peroxidase(GSH-Px), content of malondialdehyde, levels of tumour necrosis factor-alpha(TNF- α) and interleukin-1 β (IL-1 β) in homogenate of renal tissues as well as observation of renal pathological changes and semiquantitative score in each group were conducted on 11th day. **Results** In model group, degeneration and necrosis of renal tubular epithelial cell, dilatation of renal tubular cavity and inflammatory cell infiltration in renal interstitial were observed. Renal pathological changes were milder in treatment group, when compared with the model group. Renal pathological semiquantitative score, serum level of creatinine and Cys C, urinary concentration of Kim-1 and NGAL, content of malondialdehyde, levels of TNF- α and IL-1 β in homogenate of renal tissues were higher in model group than in control group, while those in treatment group were lower than in model group($P < 0.01$, respectively). And activity of SOD and GSH-Px in homogenate of renal tissues were lower in model group than in control group, and those in treatment group were higher than in model group and control group($P < 0.01$, respectively). **Conclusion** Ulinastatin possesses a curative role in toxic AKI in rat via inhibiting oxidative stress and down-regulating levels of proinflammatory factor in renal tissues.

Key words: kidney failure, acute; oxidative stress; inflammation; cytokines; ulinastatin

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是临床常见的急危重症,病死率高^[1-2]。引起 AKI 的病因很多,其中肾毒性物质所导致的中毒性 AKI 占 20%^[3]。在中毒性 AKI 的发病机制中,氧化应激和炎症反应具有重要作用。研究发现,乌司他丁可以下调烧伤大鼠体内促炎性因子的水平^[4]。本研究应用庆

大霉素制备大鼠中毒性 AKI 模型,并在造模成功后予以乌司他丁治疗,以探讨其对大鼠中毒性 AKI 的治疗作用及其机制。

1 材料与方法

1.1 主要药品和试剂 乌司他丁(国药准字 H19990134, 100 000 U/支)由广东天普生化医药股份有限公司生产,加入

0.9%氯化钠注射液配置为 10 000 U/mL。大鼠肾损伤分子-1 (kidney injury molecule-1, Kim-1)、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白 (neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α) 及 IL-1 β ELISA 试剂盒购自上海蓝基生物科技有限公司; 丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px) 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

1.2 实验动物及分组 SPF 级雄性 SD 大鼠 24 只, 体质量 (230 \pm 20)g, 由湖北医药学院实验动物中心提供。在湖北医药学院附属人民医院实验动物中心适应性饲养 1 周后随机分为对照组、模型组和治疗组, 每组 8 只。

1.3 方法 大鼠皮下注射庆大霉素 (300 mg \cdot kg $^{-1}$ \cdot d $^{-1}$, 连续 3 d) 制备中毒性 AKI 模型, 对照组予以 0.9%氯化钠注射液注射 (7.5 mL \cdot kg $^{-1}$ \cdot d $^{-1}$, 连续 3 d)。第 4 天治疗组开始腹腔注射乌司他丁 30 000 U \cdot kg $^{-1}$ \cdot d $^{-1}$, 连续 7 d, 对照组和模型组腹腔连续注射 0.9%氯化钠注射液注射 (3 mL \cdot kg $^{-1}$ \cdot d $^{-1}$) 7 d。3 组均于第 11 天留取大鼠尿液标本后, 腹腔注射 10%水合氯醛 (5 mL/kg) 麻醉, 开腹由下腔静脉取血 5 mL 离心 (离心半径 7 cm, 3 000 r/min, 离心 5 min) 后留取血清备用。经腹主动脉注入 4 $^{\circ}$ C 等渗磷酸盐缓冲液 (pH7.4) 100 mL 灌洗至肾脏转为苍白留取左侧肾脏, 置于 4%多聚甲醛溶液固定备用; 留取右肾组织, 用锡箔纸迅速包好后置入液氮罐中, 并于 -80 $^{\circ}$ C 冷冻保存备用。

1.4 观察指标 全自动生化分析仪检测血清肌酐 (Cr) 和胱抑素 C (Cys C) 水平。ELISA 法检测各组尿 Kim-1 和 NGAL 水平。取肾皮质部分, 常规制片后 HE 染色, 光学显微镜观察肾组织病理学改变, 并参照 Zhou 等^[5] 的方法由两位病理医师光镜下进行肾小管损伤半定量评分后取平均值。0 分: 正常肾小管; 1 分: 仅有肾小管上皮细胞变性而无坏死; 2 分: 近端肾小管

上皮细胞变性、坏死、增生, 官腔扩张、蛋白管型、间质淋巴细胞浸润等改变小于或等于 25%; 3 分: 上述改变小于或等于 50%; 4 分: 上述改变小于或等于 75%; 5 分: 上述改变大于 75%。取冷冻肾组织制备肾皮质组织匀浆后收集上清液, 硫代巴比妥酸法检测 MDA 含量、黄嘌呤氧化酶法检测 SOD 活性、二硫代二硝基苯甲酸直接法检测 GSH-Px 活性, ELISA 法检测 TNF- α 和 IL-1 β 浓度。

1.5 统计学处理 采用 Stata10.0 软件进行统计学分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较采用 Scheffe 法, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

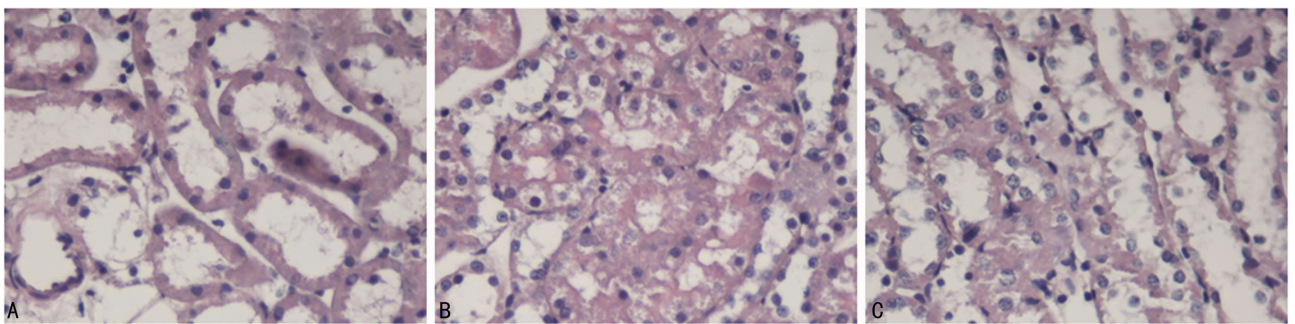
2.1 各组大鼠血清 Cr 和 Cys C、尿 Kim-1 和 NGAL 比较 与对照组相比, 模型组血清 Cr 和 Cys C、尿 Kim-1 和 NGAL 水平均升高, 治疗组上述指标均较模型组低, 上述差异均有统计学意义 ($P < 0.01$), 见表 1。

2.2 各组大鼠肾脏病理学改变比较 对照组大鼠的肾小球及肾小管结构基本正常; 模型组可见肾小管上皮细胞变性, 肾小管囊腔扩张, 管型形成, 肾间质炎症细胞浸润, 半定量评分 (3.25 \pm 0.60) 分较对照组 (0.19 \pm 0.26) 分升高 ($P < 0.01$); 治疗组大鼠的肾小管损伤较模型组轻, 半定量评分 (2.06 \pm 0.50) 分较模型组下降 ($P < 0.01$), 见图 1。

表 1 各组大鼠血清 Cr、Cys C 和尿 Kim-1、NGAL 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	血清 Cr (μ mol/L)	血清 Cys C (mg/L)	尿 Kim-1 (ng/mL)	尿 NGAL (ng/mL)
对照组	43.92 \pm 6.89	0.93 \pm 0.14	1.51 \pm 0.50	2.23 \pm 0.45
模型组	283.99 \pm 16.43 ^a	3.49 \pm 0.60 ^a	14.78 \pm 3.56 ^a	14.23 \pm 2.23 ^a
治疗组	145.68 \pm 10.05 ^{ab}	2.21 \pm 0.38 ^{ab}	10.04 \pm 2.37 ^{ab}	7.90 \pm 1.34 ^{ab}

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.01$, 与模型组比较。



A: 对照组; B: 模型组; C: 治疗组。

图 1 各组大鼠肾组织形态学比较 (HE \times 400)

表 2 各组大鼠肾 MDA、SOD、GSH-Px、TNF- α 和 IL-1 β 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	MDA (nmol/mg prot)	SOD (U/mg prot)	GSH-Px (U/mg prot)	TNF- α (pg/mg prot)	IL-1 β (pg/mg prot)
对照组	1.34 \pm 0.30	173.80 \pm 29.05	11.97 \pm 1.46	67.23 \pm 9.98	143.50 \pm 14.88
模型组	5.05 \pm 1.48 ^a	93.05 \pm 17.82 ^a	7.12 \pm 1.02 ^a	135.69 \pm 15.72 ^a	265.95 \pm 41.36 ^a
治疗组	3.16 \pm 0.82 ^{ab}	137.53 \pm 22.57 ^{ab}	9.49 \pm 1.28 ^{ab}	92.89 \pm 12.16 ^{ab}	193.24 \pm 20.08 ^{ab}

^a: $P < 0.01$, 与对照组比较; ^b: $P < 0.01$, 与模型组比较。

2.3 各组大鼠肾组织 MDA、SOD、GSH-Px 比较 与对照组

比较, 模型组肾组织 MDA 含量升高、SOD 和 GSH-Px 活性降

低;与模型组比较,治疗组肾组织 MDA 水平降低,SOD 和 GSH-Px 活性升高;上述差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

2.4 各组大鼠肾组织 TNF- α 和 IL-1 β 比较 模型组大鼠肾组织 TNF- α 和 IL-1 β 水平较对照组高,治疗组肾组织 TNF- α 和 IL-1 β 水平较模型组降低;上述差异均有统计学意义($P < 0.01$),见表 2。

3 讨 论

制备动物中毒性 AKI 模型的方法很多,皮下或腹腔内注射庆大霉素是一种常用的方法^[6]。参考 Zhang 等^[7]报道的方法,本实验中大鼠连续 3 d 皮下注射庆大霉素 $300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,与国外 Otunctemur 等^[8]对大鼠连续 14 d 腹腔注射庆大霉素($100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{day}^{-1}$)相似,模型组大鼠出现血清 Cr 升高,肾脏病理显示肾小管损伤和坏死,说明在本实验中成功制备了大鼠中毒性 AKI 模型。Cys C、尿 Kim-1 和 NGAL 是近年出现的新的反映肾损伤的指标,其中 Cys C 与内生肌酐清除率负相关,比血清 Cr 和内生肌酐清除率更加敏感地反映肾小球滤过率^[9],尿 Kim-1 和 NGAL 则是诊断早期急性肾损伤的敏感指标^[10]。本研究中,模型组大鼠血清 Cys C 和尿 Kim-1、NGAL 水平也较对照组升高,这进一步证实大鼠 AKI 模型制备成功。对中毒性 AKI 大鼠给予乌司他丁治疗 7 d 后,血清 Cr 和 Cys C 以及尿 Kim-1 和 NGAL 水平降低,肾组织病理学异常改变减轻,说明乌司他丁对庆大霉素诱导的中毒性 AKI 具有治疗作用,可以促进肾功能的恢复。

氧化应激在庆大霉素诱导的中毒性 AKI 的发生中具有重要作用^[11]。MDA、SOD 和 GSH-Px 是常用的反映组织氧化应激损伤的指标^[12]。MDA 是脂质过氧化物的降解产物,其含量升高反映脂质过氧化增强。SOD 和 GSH-Px 是重要的抗氧化剂,能够阻断脂质过氧化的链式反应,清除有害氧自由基的毒性,其水平下降反映自由基清除能力减弱。与国外 Ozbek 等^[13]连续 14 d 对大鼠腹腔注射庆大霉素后观察的结果相似,本实验也观察到模型组大鼠肾组织 MDA 升高、SOD 和 GSH-Px 降低,进一步证实庆大霉素诱导的中毒性 AKI 大鼠存在肾组织氧化应激损伤。在严重烧伤大鼠模型中,乌司他丁通过抑制氧化应激反应,进而减轻肾损伤、保护肾功能^[14]。本研究中予以乌司他丁治疗后,大鼠肾组织 MDA 水平下降、SOD 和 GSH-Px 活性增强,说明乌司他丁可以减轻中毒性 AKI 大鼠肾组织氧化应激损伤。而研究已证实,通过减轻氧化应激,可以减轻庆大霉素诱导的 AKI^[15]。因此作者认为,乌司他丁对大鼠中毒性 AKI 的治疗作用可能与其减轻大鼠肾组织氧化应激有关。

炎性反应也与中毒性 AKI 的发生密切相关,炎性反应可以引起肾小管损伤,上皮细胞凋亡和(或)坏死^[16]。TNF- α 和 IL-1 β 是炎症级联反应中关键的促炎性因子。国外研究发现,庆大霉素诱导的 AKI 大鼠肾组织内 TNF- α 和 IL-1 β 的 mRNA 表达增强,TNF- α 水平增加,通过抑制 TNF- α 和 IL-1 β 的 mRNA 的表达,下调促炎性因子水平,减轻炎性反应,可以减轻肾损伤、保护肾功能^[17]。本实验观察到,模型组大鼠肾组织 TNF- α 和 IL-1 β 水平升高,提示庆大霉素诱导的中毒性 AKI 大鼠肾组织存在炎性反应。在脓毒症及内毒血症大鼠模型中,

乌司他丁可以下调已经升高的促炎性因子水平、上调抗炎性因子的水平,从而拮抗炎性反应^[18-19]。本实验中对中毒性 AKI 大鼠应用乌司他丁治疗后,大鼠肾组织 TNF- α 和 IL-1 β 水平降低,说明乌司他丁可以下调中毒性 AKI 大鼠肾组织促炎性因子水平,这可能是该药治疗中毒性 AKI 的机制之一。

综上所述,乌司他丁可以治疗庆大霉素诱导的大鼠中毒性 AKI,其机制可能与抑制肾组织氧化应激反应和下调肾组织促炎性因子水平有关。

参考文献:

- [1] Fang Y, Ding X, Zhong Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population[J]. *Blood Purif*, 2010, 30(2):120-126.
- [2] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294(7):813-818.
- [3] Perazella MA. Drug use and nephrotoxicity in the intensive care unit[J]. *Kidney Int*, 2012, 81(12):1172-1178.
- [4] 孙勇, 孙曙光, 王静, 等. 乌司他丁对严重烧伤大鼠肠道损伤及炎症因子的影响[J]. *重庆医学*, 2011, 40(26):2601-2602, 2605.
- [5] Zhou Y, Vaidya VS, Brown RP, et al. Comparison of kidney injury molecule-1 and other nephrotoxicity biomarkers in urine and kidney following acute exposure to gentamicin, mercury, and chromium [J]. *Toxicol Sci*, 2008, 101(1):159-170.
- [6] Singh AP, Muthuraman A, Jaggi AS, et al. Animal models of acute renal failure[J]. *Pharmacol Rep*, 2012, 64(1):31-44.
- [7] Zhang J, Brown RP, Shaw M, et al. Immunolocalization of Kim-1, RPA-1, and RPA-2 in kidney of gentamicin-, mercury-, or chromium-treated rats: relationship to renal distributions of iNOS and nitrotyrosine[J]. *Toxicol Pathol*, 2008, 36(3):397-409.
- [8] Otunctemur A, Ozbek E, Cekmen M, et al. Protective effect of montelukast which is cysteinyl-leukotriene receptor antagonist on gentamicin-induced nephrotoxicity and oxidative damage in rat kidney[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(3):403-410.
- [9] 杨富强, 董明驹, 朱磊. 血清胱抑素 C 在评价 IgA 肾病肾小球滤过功能中的应用[J]. *重庆医学*, 2011, 40(4):349-350.
- [10] Nguyen MT, Devarajan P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury[J]. *Curr Opin Pediatr*, 2008, 23(12):2151-2157.
- [11] Koyner JL, Sher AR, Antioxidants MP. Do they have a place in the prevention or therapy of acute kidney injury? [J]. *Nephron Exp Nephrol*, 2008, 109(4):e109-117.
- [12] 骆助林, 任建东, 田伏洲, 等. 氢气生理盐水对创伤性胰腺炎大鼠氧化应激损伤作用的研究[J]. (下转第 3934 页)

挥神经保护作用。Timmons 等^[11]研究发现咖啡因使 6-羟基多巴胺(6-OHDA)诱导的人类多巴胺神经母细胞瘤 SH-SY5Y 细胞模型 Akt 显著磷酸化,具有减轻神经毒素的作用,且这种作用可以被 P13K 抑制剂 LY294002 所抑制。丙炔苯丙胺可能通过激活 Akt 磷酸化,引起 Nrf2 核转位,最终发挥对 MPP+ 诱导的 PC12 细胞的保护作用^[12]。雷沙吉兰在啮齿类 MPTP 模型中通过激活 Akt,对 6-OHDA 诱导的细胞死亡有保护作用^[13]。红景天甙在 PD 小鼠模型中能使 P13K/Akt 信号转导途径中 Akt 在 ser473 位点以及 GSK-3 β 在 ser 9 位点的磷酸化程度增高,发挥神经保护作用^[14-15]。在本研究中,SchA 明显提高 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞的 p-Akt 表达水平,提示 SchA 可能通过影响 PI3/Akt 通路来发挥神经细胞的保护作用。

综上所述,SchA 缓解 MPP+ 诱导的 SH-SY5Y 细胞损伤与 NO 生产量及 p-AKT 蛋白表达改变有关。但 NO 的进一步影响机制及 Akt 信号转导途径下游参与调控凋亡和增殖的分子还需进一步明确。

参考文献:

- [1] Alves G, Forsaa EB, Pedersen KF, et al. Epidemiology of parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2008, 255(5): 18-32.
- [2] Lin S, Fujii M, Hou DX. Molecular mechanism of apoptosis induced by schizandrae-derived lignans in human leukemia HL-60 cells[J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(2): 590-597.
- [3] 侯微, 魏忠宝, 高薇, 等. 五味子甲素·乙素及丙素对 HaCat 细胞氧化损伤的保护作用研究[J]. *安徽农业科学*, 2013, 41(3): 1047-1049.
- [4] 秦小清, 梁宇光, 高洪志, 等. 五味子甲素对 K562/ADR、HL60/ADR、MCF-7/ADR 多药耐药逆转机制的研究[J]. *中国药理学通报*, 2011, 27(3): 329-334.
- [5] Kavya R, Saluja R, Singh S, et al. Nitric oxide synthase regulation and diversity: implications in Parkinson's disease[J]. *Nitric Oxide*, 2006, 15(4): 280-294.
- [6] Bashkatova V, Alam M, Vanin A, et al. Chronic adminis-

tration of rotenone increases levels of nitric oxide and lipid peroxidation products in rat brain[J]. *Exp Neurol*, 2004, 186(2): 235-241.

- [7] 安丽凤, 刘树民, 董杨, 等. MPP+ 诱导 PC12 细胞氧化应激损伤的实验研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2010, 37(11): 2243-2245.
- [8] Takata MK, Yamaguchi F, Nakanose K, et al. Neuroprotective effect of D-psicose on 6-hydroxydopamine-induced apoptosis in rat pheochromocytoma (PC12) cells[J]. *J Biosci Bioeng*, 2005, 100(5): 511-516.
- [9] Zhang L, Dawson VL, Dawson TM. Role of nitric oxide in Parkinson's disease[J]. *Pharmacol Ther*, 2006, 109(1/2): 33-41.
- [10] Rose S, Mackenzie GM, Jenner P et al. Nitric oxide and basal ganglia degeneration[J]. *Adv Neurol*, 1999(80): 247-254.
- [11] Timmons S, Coakley MF, Moloney AM, et al. Akt signal transduction dysfunction in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Lett*, 2009, 467(1): 30-35.
- [12] Nakaso K, Ito S, Nakashima K. Caffeine activates the PI3K/Akt pathway and prevents apoptotic cell death in a Parkinson's disease model of SH-SY5Y cells[J]. *Neurosci Lett*, 2008, 432(2): 146-150.
- [13] 肖海兵. 丙炔苯丙胺对 MPP+ 诱导的帕金森病 PC12 细胞模型的保护机制研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2011.
- [14] Sagi Y, Mandel S, Amit T, et al. Activation of tyrosine kinase receptor signaling pathway by rasagiline facilitates neurorescue and restoration of nigrostriatal dopamine neurons in post-MPTP-induced parkinsonism[J]. *Neurobiol Dis*, 2007, 25(1): 35-44.
- [15] 张宇红, 叶民, 汪锡金, 等. 红景天甙对帕金森病模型小鼠 PI3K/蛋白激酶 B 信号转导途径的影响[J]. *临床神经病学杂志*, 2008, 21(2): 133-135.

(收稿日期: 2014-06-08 修回日期: 2014-07-14)

(上接第 3931 页)

重庆医学, 2013, 42(4): 361-362.

- [13] Ozbek E, Ilbey YO, Simsek A, et al. Rosiglitazone, peroxisome proliferator receptor-gamma agonist, ameliorates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats[J]. *Int Urol Nephrol*, 2010, 42(3): 579-587.
- [14] Gao C, Huan J, Li W, et al. Protective effects of ulinastatin on pancreatic and renal damage in rats following early scald injury[J]. *Burns*, 2009, 35(4): 547-552.
- [15] Cekmen M, Otunctemur A, Ozbek E, et al. Pomegranate extract attenuates gentamicin-induced nephrotoxicity in rats by reducing oxidative stress[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(2): 268-274.
- [16] Karkar A. Modulation of renal inflammation: therapeutic strategies[J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2008, 19(1): 1-

19.

- [17] Bae EH, Kim IJ, Joo SY, et al. Renoprotective effects of sildenafil in POCA-salt hypertensive rats[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2012, 36(1): 248-257.
- [18] Cao YZ, Tu YY, Chen X, et al. Protective effect of Ulinastatin against murine models of sepsis: inhibition of TNF- α and IL-6 and augmentation of IL-10 and IL-13[J]. *Exp Toxicol Pathol*, 2012, 64(6): 543-547.
- [19] Tanaka R, Fujita M, Tsuruta R, et al. Urinary trypsin inhibitor suppresses excessive Generation of superoxide anion radical, systemic inflammation, oxidative stress, and endothelial injury in endotoxemic rats[J]. *Inflamm Res*, 2010, 59(8): 597-606.

(收稿日期: 2014-05-08 修回日期: 2014-06-12)