

· 药物研究 ·

盐酸右美托咪定对丙泊酚 诱导原代培养皮质神经元凋亡的影响^{*}

李建立¹, 郭洪霞¹, 梁巍², 容俊芳¹, 刘锐³

(1.河北省人民医院麻醉科, 石家庄 050051; 2.河北省人民医院普外科, 石家庄 050051; 3.河北省胸科医院, 石家庄 050041)

摘 要 **目的** 探讨盐酸右美托咪定对丙泊酚诱导原代培养皮质神经元凋亡的影响及其机制。**方法** 将原代培养 7 d 的大鼠皮质神经元随机分为溶剂对照组(给予等体积 20% 脂肪乳)、丙泊酚组(丙泊酚终浓度 $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)和盐酸右美托咪定+丙泊酚组(盐酸右美托咪定终浓度分别为 0.001, 0.01, 0.1, 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 丙泊酚终浓度 $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 药物处理 12 h 后, 噻唑蓝(MTT)法检测神经元存活率, 光学显微镜观察神经元形态, Hoechst33258 核染色法检测神经元凋亡率, 罗丹明染色检测神经元线粒体膜电位。**结果** 与溶剂对照组比较, 丙泊酚组神经元存活率显著下降($P < 0.05$)。与丙泊酚组比较, 盐酸右美托咪定各剂量组神经元存活率升高($P < 0.01$), 作用呈剂量依赖性。与溶剂对照组比较, 光镜下丙泊酚组神经元数量明显减少, 胞体立体感消失, 细胞轮廓不清, 神经元轴突断裂。与丙泊酚组比较, 盐酸右美托咪定各剂量组神经元形态学损伤明显改善。与溶剂对照组比较, 丙泊酚组神经元凋亡率显著上升($P < 0.01$), 线粒体膜电位显著下降($P < 0.01$)。与丙泊酚组比较, 盐酸右美托咪定各剂量组神经元凋亡率显著下降($P < 0.01$), 线粒体膜电位显著上升($P < 0.01$)。**结论** 盐酸右美托咪定可通过抑制神经元线粒体膜电位下降, 减轻丙泊酚所致原代培养皮质神经元凋亡。

关键词 右美托咪定; 盐酸; 丙泊酚; 凋亡; 皮质神经元; 原代培养; 线粒体膜电位

中图分类号 R965

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2016)11-1164-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.002

Effect of Dexmedetomidine on Propofol-induced Neuroapoptosis by Reducing the Mitochondrial Membrane Potential in Primary Cultured Cortical Neurons of Rat

LI Jianli¹, GUO Hongxia¹, LIANG Wei², RONG Junfang¹, LIU Rui³ (1. Department of Anesthesiology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 2. Department of General Surgery, Hebei General Hospital, Shijiazhuang 050051, China; 3. Hebei Chest Hospital, Shijiazhuang 050041, China)

ABSTRACT **Objective** To investigate the effects and mechanism of dexmedetomidine on propofol-induced neuroapoptosis in primary cultured cortical neurons. **Methods** After the neurons being cultured for 7 days, they were divided into vehicle control group (equal volume of 20% fat emulsion), propofol group ($500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) and dexmedetomidine+propofol group (dexmedetomidine at 0.001, 0.01, 0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ and propofol at $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$). Twelve hours after treatments, neuron viability was measured by MTT assay, neuron structure was analyzed by microscope. Neuroapoptosis was detected by Hoechst33258 staining and mitochondrial membrane potential was measured by the fluorescent dye rhodamine 123 (Rh123). **Results** Compared with the vehicle control group, propofol inhibited neuron viability greatly ($P < 0.05$). Compared with propofol treatment group, dexmedetomidine increased neuron viability in a dose-dependent manner ($P < 0.01$). Lack of three-dimensional sense, faded color and unclear outline were observed, fractured neuron axons or neurons death were also observed in neurons treated by $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ propofol. While dexmedetomidine inhibited propofol-induced morphological damage, propofol ($500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) markedly increased the number of apoptotic neurons ($P < 0.01$) and decreased the mitochondrial membrane potential greatly ($P < 0.01$). Dexmedetomidine (0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) significantly decreased the number of apoptotic neurons ($P < 0.01$) and increased the mitochondrial membrane potential ($P < 0.01$). **Conclusion** Dexmedetomidine exerts its neuroprotective effects against propofol-induced neuroapoptosis by protecting the mitochondrial membrane potential.

KEY WORDS Dexmedetomidine, hydrochloride; Propofol; Apoptosis; Cortical neuron, primary cultured; Membrane potential, mitochondrial

近年来,大量动物和体外细胞实验研究表明丙泊酚具有发育期神经毒性,可引起发育期动物大脑广泛脑区神经细胞和原代培养神经元凋亡^[1-4]。目前关于

丙泊酚发育期神经毒性对发育期大脑产生的损伤已引起广泛关注,因此寻找安全有效的措施防治丙泊酚的发育期神经毒性尤为重要。盐酸右美托咪定是一种高

选择性 α_2 肾上腺素受体激动药,具有镇静、镇痛和拮抗交感神经活性作用,近年来研究表明盐酸右美托咪定具有神经保护作用,并适用于婴幼儿麻醉^[5]。有研究表明盐酸右美托咪定可拮抗丙泊酚所致发育期大鼠大脑神经损伤,但具体机制不明^[6]。笔者利用原代培养皮质神经元研究盐酸右美托咪定对丙泊酚诱导的原代培养皮质神经元凋亡的影响及机制,以期为临床应用盐酸右美托咪定防治丙泊酚发育期神经毒性提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物 新生 24 h 内 SD 大鼠,清洁级,体重 5~6 g,雌雄不限,河北省实验动物中心提供,生产许可证号:SCXK(冀)2008-1-003,合格证号:1306346。

1.2 试剂 丙泊酚(Diprivan,意大利 AstraZeneca 公司,规格:200 mg/20 mL,批号:KW814),盐酸右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:200 μ g/1 mL,批号:14102132),20%脂肪乳购自广州百特公司,DMEM 培养液、胎牛血清、Neurobasal 培养液、B27 促生长剂购自美国 Gibco 公司,二甲亚砜(DMSO)、噻唑蓝(MTT)购自美国 Sigma 公司,罗丹明染料和胰蛋白酶购自北京索来宝公司。

1.3 皮质神经元原代培养 将出生 24 h 的 SD 幼鼠取大脑额叶皮质,4 $^{\circ}$ C 磷酸盐缓冲液(PBS)中剪碎,37 $^{\circ}$ C 水浴锅内 0.125%胰蛋白酶消化 15 min,含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基终止胰酶消化,去上清液,把呈白色絮状物的细胞加入含 10%胎牛血清的 DMEM 培养基,制成细胞悬液。100 目钢丝筛过滤,按 $1 \times 10^9 \cdot \text{L}^{-1}$ 密度接种于经多聚赖氨酸处理的培养板,在 5%二氧化碳(CO_2)培养箱 37 $^{\circ}$ C 恒温培养 24 h,Neurobasal+B27 培养基全量置换原培养基,以后每隔 2 d 半量换液 1 次。培养 7 d 的神经元用于后续实验。

1.4 实验分组 将原代培养皮质神经元分为溶剂对照组(给予等量 20%脂肪乳)、丙泊酚组(丙泊酚终浓度 $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、盐酸右美托咪定+丙泊酚组(盐酸右美托咪定终浓度分别为 0.001, 0.01, 0.1, 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,丙泊酚终浓度 $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。检测不同处理对神经元凋亡的影响时,分为溶剂对照

组(给予等容量 20%脂肪乳)、丙泊酚组(终浓度为 $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、盐酸右美托咪定+丙泊酚组(盐酸右美托咪定终浓度 0.1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$,丙泊酚终浓度 $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)。

1.5 形态学观察 光镜观察不同处理后皮质神经元的形态变化。体外培养至 7 d 的神经元,不同处理 12 h 后,光镜观察形态变化。

1.6 神经元存活率测定 MTT 法检测神经元存活率。神经元体外培养至第 7 天,药物处理 12 h 后,去除培养液,加入 MTT 液 10 μL ,37 $^{\circ}$ C 孵育 4 h,加入二甲亚砜(DMSO)200 μL 溶解甲臜结晶,用多功能酶标仪测定波长 570 nm 处吸光度(A)值。以溶剂对照组神经元存活率为 100%,以各处理组 A 值与溶剂对照组比值计算细胞存活率。

1.7 Hoechst33258 核染色法检测神经元凋亡 给予不同药物处理神经元 12 h 后,移去培养液,用冷 PBS 冲洗 3 次,4%多聚甲醛固定神经元 30 min,冷 PBS 冲洗 3 次,加入 Hoechst33258 染液处理神经元 8 min 后, PBS 漂洗 3 次,在荧光显微镜下随机选取 5 个视野计数,计算神经元凋亡率。

1.8 罗丹明染色检测皮质神经元线粒体膜电位 罗丹明 123 可被线粒体吸收,线粒体通透性增加导致膜电位变化,罗丹明 123 可被线粒体释放,导致细胞内罗丹明 123 荧光强度改变。将细胞接种于 6 孔板体外培养至第 7 天,按上述分组方法分别处理 12 h, PBS 洗涤 3 次,加入 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$ 罗丹明 123 染液,37 $^{\circ}$ C 孵育 30 min。PBS 洗涤 3 次后荧光显微镜下观察摄片, Image 软件分析平均荧光强度并进行统计学分析。

1.9 统计学方法 应用 SPSS13.0 版统计软件,数据均用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析和 SNK 检验进行数据分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 不同剂量盐酸右美托咪定对丙泊酚诱导原代培养皮质神经元损伤的影响 与溶剂对照组[细胞存活率(99.9 ± 3.7)%]比较,丙泊酚组细胞存活率[(58.2 ± 5.2)%]显著下降($P < 0.01$); $500 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 丙泊酚处理皮质神经元,同时加入 0.001, 0.01, 0.1, 1 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸右美托咪定处理 12 h,细胞存活率分别为(60.1 ± 4.1)%, (77.3 ± 6.3)%, (88.2 ± 4.8)%, (81.4 ± 7.2)%。与丙泊酚组比较,均明显升高($P < 0.01$),升高作用呈浓度依赖性。因 $0.1 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 盐酸右美托咪定保护作用最强,后续研究均采用该浓度。

2.2 对神经元形态影响 原代培养 7 d 的皮质神经

收稿日期 2015-08-24 修回日期 2015-09-25

基金项目 *河北省卫生厅指令性课题(ZL20140095)

作者简介 李建立(1976-),男,河北赵县人,副主任医师,在读博士,主要从事麻醉药理学研究。E-mail: hbljianli@163.com。

通信作者 刘锐(1976-),女,河北石家庄人,副教授,硕士,主要从事药理学研究。E-mail: rayliu163@163.com。

元经不同药物处理 12 h 后,光镜下溶剂对照组神经元胞体丰满,突起较长,形成复杂的神经网络。与溶剂对照组比较,丙泊酚组神经元数量明显减少,细胞轮廓不清,神经元轴突断裂。与丙泊酚组比较,盐酸右美托咪定+丙泊酚组神经元形态变化明显改善(图 1)。

2.3 盐酸右美托咪定对丙泊酚诱导原代培养皮质神经元凋亡的影响 溶剂对照组仅有少量凋亡细胞呈亮蓝色,凋亡率(6.2 ± 0.8)%。与溶剂对照组比较,丙泊酚组皮质神经元凋亡率显著上升($P<0.01$),大多数细

胞呈亮蓝色,部分细胞核呈碎片状,部分染色质边集,凋亡率(43.9 ± 4.1)%。与丙泊酚组比较,盐酸右美托咪定+丙泊酚组皮质神经元凋亡率显著降低($P<0.01$),凋亡率(22.1 ± 3.1)%(图 2)。

2.4 盐酸右美托咪定对原代培养皮质神经元线粒体膜电位的影响 与溶剂对照组比较,丙泊酚组皮质神经元线粒体膜电位显著降低($P<0.01$)。与丙泊酚组比较,盐酸右美托咪定+丙泊酚组皮质神经元线粒体膜电位显著上升($P<0.01$)(图 3)。

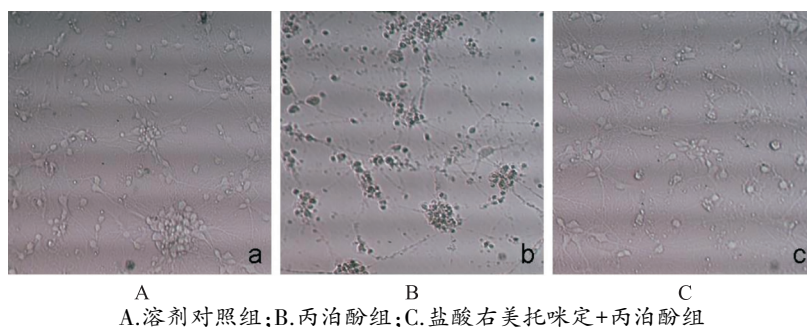
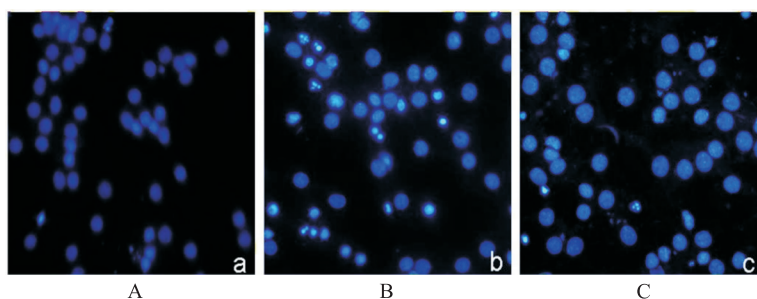


图 1 3 组皮质神经元形态($\times 200$)

A. control group; B. propofol group; C. dexmedetomidine plus propofol group

Fig.1 Morphology of the neurons in three groups of cortex($\times 200$)

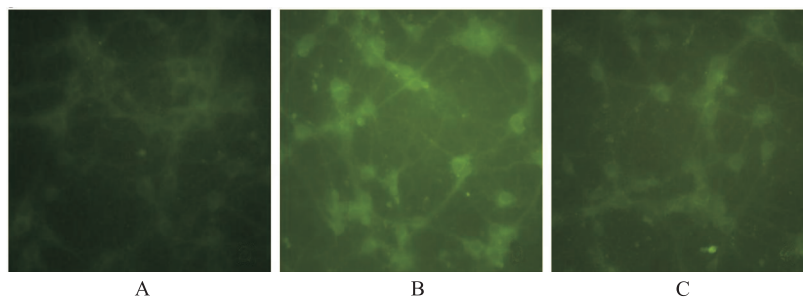


A. 溶剂对照组; B. 丙泊酚组; C. 盐酸右美托咪定+丙泊酚组

图 2 盐酸右美托咪定对丙泊酚诱导原代培养皮质神经元凋亡的影响($\times 200$)

A. control group; B. propofol group; C. dexmedetomidine plus propofol group

Fig.2 Effect of dexmedetomidine treatment on propofol-induced neuroapoptosis in primary cultured cortical neurons($\times 200$)



A. 溶剂对照组; B. 丙泊酚组; C. 盐酸右美托咪定+丙泊酚组

图 3 不同处理对原代培养皮质神经元线粒体膜电位的影响($\times 200$)

A. control group; B. propofol group; C. dexmedetomidine plus propofol group

Fig.3 Effect of different treatments on mitochondrial membrane potential of primary cultured cortical neurons($\times 200$)

3 讨论

笔者在本实验通过研究盐酸右美托咪定对丙泊酚诱导原代培养皮质神经元凋亡的影响,发现盐酸右美托咪定抑制了丙泊酚引起的原代培养皮质神经元损伤,表现为皮质神经元存活率升高,凋亡率下降,其机制可能通过抑制丙泊酚引起的线粒体膜电位下降而实现的。

丙泊酚通过激动 γ 氨基丁酸 A 型受体 (Gamma amino acid type A receptor, GABAR) 和抑制 *N*-甲基-*D*-天冬氨酸受体 (*N*-methyl-*D*-aspartic acid receptor, NMDAR) 发挥麻醉作用,《中华人民共和国药典》2010 年版提示丙泊酚慎用于 <3 岁患儿,但该药具有起效快、苏醒快、并发症少等优点,在实际临床工作中仍被广泛应用于婴幼儿麻醉的诱导与维持。近年来大量动物实验和细胞研究表明,丙泊酚对发育期大脑具有神经毒性^[1-4],因此丙泊酚临床应用,尤其是在婴幼儿麻醉中的应用,引起广泛关注。本研究发现,丙泊酚可对原代培养皮质神经元产生损伤,表现为神经元形态学损伤,细胞存活率下降,细胞凋亡率上升,出现细胞核固缩和裂解等细胞凋亡的典型表现。

针对麻醉药引起的发育期大脑损伤,美国国立卫生研究院 (national institutes of health, NIH)、美国食品药品监督管理局 (food and drug administration, FDA) 以及国际麻醉研究学会 (international anesthesia research society, IARS) 要求不仅要研究麻醉药神经毒性的发生机制,而且要寻找有效的措施防治麻醉药引起的发育期神经损伤。众多学者对如何防治丙泊酚对婴幼儿大脑产生的神经损伤进行了广泛研究,发现锂剂、乙酰左旋肉碱等对丙泊酚引起的神经元损伤有保护作用^[7-8],但它们在婴幼儿使用的安全性有待进一步探讨。盐酸右美托咪定是另一高选择性 α_2 肾上腺素受体激动药,具有镇静镇痛作用,作为麻醉辅助药物广泛应用于临床麻醉。目前大量研究发现,盐酸右美托咪定具有神经保护作用,如对缺血-再灌注损伤^[9],高氧诱导的发育期大脑损伤^[10]产生保护作用。另有动物实验研究表明,盐酸右美托咪定可对麻醉药氯胺酮、异氟烷以及丙泊酚引起的发育期大鼠大脑凋亡样损伤产生保护作用,但盐酸右美托咪定减轻麻醉药发育期神经毒性的机制目前还不清楚^[6,11-12]。另有研究认为,盐酸右美托咪定本身对发育期大脑不产生神经损伤作用^[13]。盐酸右美托咪定是否对抗丙泊酚诱导的原代培养皮质神经元损伤,笔者未见报道,故在本实验中对此进行了研究。

以往研究表明,丙泊酚对发育期大脑产生损伤与线粒体凋亡通路密切相关^[14]。线粒体控制细胞凋亡

的发生主要取决于三磷酸腺苷 (ATP) 的持续产生以及线粒体膜电位的稳定。线粒体膜电位是评价线粒体功能的敏感指标。正常情况下线粒体内膜的质子泵将基质泵入外室,使细胞膜内电位较细胞质低 1.0~2.0 mV,正常线粒体膜电位是维持线粒体进行氧化磷酸化、产生 ATP 的决定条件,线粒体膜电位的稳定有利于细胞的正常生理功能。细胞凋亡时,线粒体呼吸链受到抑制,膜电位发生变化,进而释放细胞色素 C 以及其他凋亡诱导因子,引起一系列凋亡级联反应,最终诱导细胞凋亡。线粒体功能受抑主要表现为膜电位下降和膜不稳定性,膜电位下降是细胞凋亡发生的早期事件,早于细胞核凋亡特征出现以前。线粒体膜电位下降,线粒体氧化磷酸化过程出现障碍,从而影响离子泵和导致线粒体停止产生 ATP,引起线粒体能量代谢障碍^[15]。有研究表明,阻止线粒体膜电位的下降可抑制细胞凋亡的发生^[16]。Rh123 是一种阳离子亲脂性荧光染料,对细胞膜具有通透性,能够依靠线粒体跨膜电位进入线粒体基质,被线粒体摄取,其摄取率与线粒体膜电位呈正相关,Rh123 荧光强度降低,提示线粒体膜电位降低^[17]。本研究结果显示,盐酸右美托咪定通过抑制丙泊酚引起的神经元线粒体膜电位下降减轻丙泊酚诱导的皮质神经元凋亡,表现为皮质神经元形态学损伤明显改善,细胞存活率升高,细胞凋亡率下降。

总之,盐酸右美托咪定具有保护神经元免受丙泊酚损伤作用,其机制是通过抑制丙泊酚引起的线粒体膜电位下降作用实现的。因此,使用盐酸右美托咪定和丙泊酚联合进行婴幼儿麻醉的诱导和维持可能是有利于婴幼儿麻醉方法。本研究为围术期应用盐酸右美托咪定预防丙泊酚引起的发育期大脑损伤提供了初步的实验依据和理论依据。

参考文献

- [1] HUN J, JIN S, CHEN X, et al. Propofol administration during early postnatal life suppresses hippocampal neurogenesis [J]. *Mol Neurobiol*, 2016, 53(2): 1031-1034.
- [2] KAREN T, SCHLAGER G W, BENDIX I, et al. Effect of propofol in the immature rat brain on short-and long-term neurodevelopmental outcome [J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e64480.
- [3] ZHONG Y, LIANG Y, CHEN J, et al. Propofol inhibits proliferation and induces neuroapoptosis of hippocampal neurons in vitro via downregulation of NF- κ B p65 and Bel-2 and upregulation of caspase-3 [J]. *Cell Biochem Funct*, 2014, 32(8): 720-729.
- [4] BERNIS M, SEEBERG L, SCHMIDT M, et al. High-dose propofol triggers short-term neuroprotection and long-term neurodegeneration in primary neuronal cultures from rat

- embryos[J].J Int Med Res,2009,37(3):680-688.
- [5] YUEN V W.Dexmedetomidine: Perioperative application in children[J].Paediatr Anaesth,2010,20(3):256-264.
- [6] LI J, XIONG M, NADAVALLURU P R, et al. Dexmedetomidine attenuates neurotoxicity induced by prenatal propofol exposure[J].J Neurosurg Anesthesiol, 2016, 28(1):51-61.
- [7] LIU F, RAINOSEK S W, SADOVOVA N, et al. Protective effect of acetyl-L-carnitine on propofol-induced toxicity in embryonic neural stem cells[J].Neurotoxi, 2014, 42:49-57.
- [8] STRAIKO M M, YOUNG C, CATTANO D, et al. Lithium protects against anesthesia-induced developmental neuroapoptosis[J]. Anesthesiology, 2009, 110(4):862-868.
- [9] 张晓青,贾建丽,冯明静,等.右美托咪定减轻大鼠全脑缺血再灌注损伤[J].基础医学与临床,2013,3(1):117-118.
- [10] SIFRINGER M, VON HAEFEN C, KRAIN M, et al. Neuroprotective effect of dexmedetomidine on hyperoxia-induced toxicity in the neonatal rat brain[J].Oxid Med Cell Longev, 2015:530371.
- [11] DUAN X, LI Y, ZHOU C, et al. Dexmedetomidine provides neuroprotection: impact on ketamine-induced neuroapoptosis in the developing rat brain[J].Acta Anaesthesiol Scand,2014,58(9):1121-1126.
- [12] LI Y, ZENG M, CHEN W, et al. Dexmedetomidine reduces isoflurane-induced neuroapoptosis partly by preserving PI3K/Akt pathway in the hippocampus of neonatal rats[J]. PLoS One, 2014, 9(4):e93639.
- [13] KOO E, OSHODI T, MESCHTER C, et al. Neurotoxic effects of dexmedetomidine in fetal cynomolgus monkey brain[J].J Toxicol Sci, 2014, 39(2):251-262.
- [14] ZOU W, XIAO H, GU M, et al. Propofol induces rat embryonic neural stem cell apoptosis by activating both extrinsic and intrinsic pathways[J].Mol Med Rep, 2013, 7(4):1123-1128.
- [15] HAEBERLEIN S L. Mitochondrial function in apoptotic neuronal cell death[J].Neurochem Res, 2004, 29(3):521-530.
- [16] 陈家宁,张俊峰,王涛.右美托咪啶预处理对新生乳鼠心肌细胞低氧/复氧所致能量代谢障碍的影响[J].医药导报,2013,32(9):1130-1133.
- [17] BARACCA A, SGARBI G, SOLAINI G, et al. Rhodamine 123 as a probe of mitochondrial membrane potential: evaluation of proton flux through F(0) during ATP synthesis[J]. Biochim Biophys Acta, 2003, 1606(1-3):137-146.

尿毒灵对转化生长因子- β_1 诱导的 HK-2 转分化的干预*

党泽春¹, 袁小红^{1,2}

(1.广州中医药大学第二临床医学院,广州 510120;2.广东省中医药科学院,广州 510006)

摘要 目的 探讨人转化生长因子- β_1 (TGF- β_1)刺激人肾小管上皮细胞(HK-2)转分化(EMT)过程中尿毒灵对细胞增殖和形态变化的影响。**方法** 不同浓度 TGF- β_1 分别诱导肾小管上皮细胞 24, 48, 72 h, 通过细胞增殖及形态观察结果选取最佳 EMT 诱导浓度和时间。将 HK-2 分为空白对照组、模型对照组、正常给药组、模型给药组, 噻唑蓝(MTT)法检测各组细胞增殖情况, 倒置显微镜观察各组细胞形态变化。**结果** TGF- β_1 能不同程度抑制细胞增殖, 结合细胞形态观察结果, 5 ng · mL⁻¹ TGF- β_1 作用 72 h 抑制效果最强($P < 0.05$), 且此时细胞发生 EMT 作用最明显, 可作为中药防治 EMT 的细胞模型。与模型对照组比较, 不同浓度尿毒灵均能减弱 TGF- β_1 对 HK-2 的抑制作用, 使其趋向于正常化, 浓度为 160 μ g · mL⁻¹ 差异有统计学意义($P < 0.05$)。形态学观察显示, 不同浓度尿毒灵可以减轻 TGF- β_1 诱导的 HK-2 纤维样改变, 使细胞形态不同程度地向铺路石样转变, 趋于正常。**结论** 尿毒灵能一定程度逆转 TGF- β_1 引起的 HK-2 细胞转分化作用, 使细胞趋于正常。

关键词 尿毒灵; 转化生长因子 β_1 ; 人肾小管上皮细胞; 转分化

中图分类号 R286; R965

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2016)11-1168-05

DOI 10.3870/j.issn.1004-0781.2016.11.003