

酒石酸长春瑞滨胶束重复给药对 Beagle 犬肝、肾毒性研究

张彩霞¹, 钟 飞^{2, 3}, 胡 雷^{2, 3*}, 刘艳菊², 徐德璐², 葛 鹏², 兰天龙², 周博宇²

1. 天津药物研究院, 天津 300193

2. 天津药物研究院新药评价有限公司, 天津 300301

3. 天津市新药非临床评价技术工程中心, 天津 300301

摘要: 目的 研究长期重复给予注射用酒石酸长春瑞滨胶束(NVB-m)对Beagle犬肝、肾毒性的影响,同时设同类市售注射用酒石酸长春瑞滨(NVB)进行毒性比较研究。方法 Beagle犬48只,按体质量、性别随机分为对照组、空白胶束组、NVB组和NVB-m 6、12、24 mg/m²组,每组8只。NVB组给予24 mg/m²剂量的NVB,空白胶束组给予相同浓度的空白胶束,对照组给予生理盐水,静脉给药。进行一般状态观察,称取Beagle犬体质量,取血检测血清生化指标,采集尿液检测尿常规,大体解剖称量肝、肾质量,计算脏器系数并做组织病理学检查。结果 一般症状检查可见,NVB组、NVB-m 12、24 mg/m²组在给药期间有食欲不振、食量减少甚至拒食等症状,随给药次数增加而减轻。动物体质量在试验期间未见明显异常。血清生化检查可见,与对照组比较,给药期间NVB组及NVB-m 6、12、24 mg/m²组天冬氨酸转氨酶(AST)、天冬氨酸转氨酶(ALT)、总胆红素(TBIL)升高,总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)降低,其中NVB-m 24 mg/m²组对动物TP影响较NVB组轻微;NVB组及NVB-m 24 mg/m²组动物ALT升高(部分组别部分时间差异显著 $P<0.05$ 、 0.01),恢复期可恢复正常。尿生化检查、大体解剖及脏器质量检查、组织病理学检查未见明显异常。结论 NVB-m长期给药对Beagle犬有轻微肝毒性,主要表现为肝功指标异常;NVB-m对Beagle犬无肾毒性;NVB-m与NVB没有明显肝、肾毒性差异。

关键词: 酒石酸长春瑞滨胶束;酒石酸长春瑞滨;肝毒性;肾毒性

中图分类号: 文献标志码: 文章编号: 1674-6376 (2018) 10-1798-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.10.009

Study on hepatotoxicity and nephrotoxicity of Beagle dogs with vinorelbine tartrate micelle for injection repeated administration

ZHANG Caixia¹, ZHONG Fei^{2,3}, HU Lei^{2,3}, LIU Yanju², XU Delu², GE Peng², LAN Tianlong², ZHOU Boyu²

1. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research Co.Ltd, Tianjin 300193, China

2. Tianjin Institute of Pharmaceutical Research New Drug Evaluation Co. Ltd, Tianjin 300301, China

3. Tianjin Engineering Research Center of Drug Preclinical Assessment Technology, Tianjin 300301, China

Abstract: Objective To research the effect of repeated intravenous injection of vinorelbine tartrate micelles for injection (NVB-m) on hepatotoxicity and nephrotoxicity of Beagle dogs. At the same time, a comparative study on the toxicity of marketed vinorelbine tartrate for injection (NVB) was conducted. **Methods** 48 Beagle dogs were randomly divided into physiological control group, blank micelle group, market control group (NVB) and NVB-m 6, 12, 24 mg/m² dose group, with 8 dogs in each group. The market control group was given 24 mg/m² dose of NVB. The blank micelle group was given the same concentration of blank micelles as the drug group. Physiological saline was given to the physiological control group, intravenous administration. Beagle dogs were weighed, blood biochemical indexes were detected, urine routine was detected, liver and kidney weights were measured with gross anatomy, organ coefficient was calculated and histopathological examination was done. **Results** General symptoms test showed that NVB group, NVB-m 12, 24 mg/m² group had symptoms such as loss of appetite, decreased food intake and even antifeeding during the course of administration, which were alleviated with the increase of dosage times. There was no obvious abnormality in body weight during the experiment. Blood biochemical examination showed that AST, ALP, TBIL increased, TP and ALB decreased in NVB group and NVB-m 6, 12, 24 mg/m² group, of which NVB-m 24 mg/m² group had slight effect on TP, NVB group and NVB-m 24 mg/m²

收稿日期: 2018-08-15

基金项目: 国家科技重大新药创制项目(2015ZX09501004);天津市科技计划项目(16PTGCCX00090)

第一作者: 张彩霞,高级工程师,硕士,主要负责项目的研发管理和对外合作。

*通信作者: 胡 雷,副研究员,硕士,研究方向为临床前药物安全性评价。Email: hul@tjipr.com

group could increase ALT. Urine biochemical examination, gross anatomy and viscera weight examination, histopathological examination showed no obvious abnormality. **Conclusions** NVB-m had slight hepatotoxicity to Beagle dogs, mainly showing abnormal liver function index; NVB-m had no nephrotoxicity to Beagle dogs; NVB-m and NVB had no significant difference in hepatotoxicity and nephrotoxicity.

Key words: vinorelbine tartrate micelles for injection; vinorelbine tartrate for injection; hepatotoxicity; nephrotoxicity

酒石酸长春瑞滨(NVB)为半合成长春花生物碱,有广谱抗肿瘤活性,且毒性低^[1]。由于干扰细胞有丝分裂期微管的聚集而产生细胞毒作用^[2],是目前治疗转移性及复发性乳腺癌、非小细胞肺癌最有效的药物之一^[3-4],与其他药物联合治疗晚期或复发性卵巢癌^[5]、食管癌^[6]、头颈部癌^[7]、淋巴瘤^[8]等也取得较好疗效,故临床应用日趋广泛。然而,与其他细胞毒抗肿瘤药物一样,长春瑞滨缺乏对肿瘤组织的选择性,有较严重的剂量相关性毒性^[9]。将NVB做成胶束能靶向将药物运输至肿瘤细胞,降低药物毒性并提高药物疗效,但其毒性研究还不完整。通常抗肿瘤药物长期或大剂量使用时容易损害肝、肾功能^[10],本研究通过长春瑞滨胶束(NVB-m)3个月长期毒性试验,探讨其可能对肝、肾产生的毒性作用,并与市售NVB进行比较研究。

1 材料

1.1 供试品

NVB-m(批号20121220)、NVB(批号201301012)、空白胶束(批号20110829、20130228),均为白色冻干粉末,由北京德科瑞医药科技有限公司提供,4℃避光保存。

1.2 实验动物

7~9月龄普通级Beagle犬,购自上海新冈实验动物场,实验动物生产许可证号SCXK(沪)2012-0009。采用全封闭观察室单笼饲养,饲养房间温度为16~26℃,湿度为40%~70%,换气次数不少于8次全新风/h,12h明12h暗交替,自由摄食饮水。

1.3 主要仪器

7080全自动生化分析仪(日本株式会社日立高新技术);EASLYTE PLUS电解质分析仪(MEDICA CORPORATION);BX51普通光学显微镜(OLYMPUS CORPORATION TOKYO, JAPAN);URITEST-300尿液分析仪(桂林优利特电子集团有限公司);DP71图像采集系统(OLYMPUS CORPORATION TOKYO, JAPAN);ML203电子天平(梅特勒-托利多仪器有限公司)。

2 方法

2.1 实验设计

实验设6个组,分别为对照组、空白胶束组、

NVB组和NVB-m 6、12、24 mg/m²组,每组8只Beagle犬,雌雄各半。NVB-m剂量设置为:6、12、24 mg/m²,分别为临床拟给药日剂量30 mg/m²的0.2、0.4和0.8倍^[11],NVB组剂量设置为24 mg/m²,空白胶束组给予同给药组相同浓度的空白胶束,对照组给予生理盐水。给药量根据最新体质量计算,iv给药。给药频率与临床拟用频率一致,即21 d为1个周期,第1、8天各给药1次,给药时长为3个月,约4个给药周期。末次给药后为停药恢复期,约2个给药周期。

2.2 指标检查

2.2.1 一般症状 观察Beagle犬给药过程中及给药后的外观、精神、活动、给药部位情况等。适应期、每次给药前1天、恢复期测定比格犬体质量。

2.2.2 血清生化 给药前、第1次给药后第1、3、7天(d1-1、d1-3、d1-7),第4次给药后第2、14天(d4-2、d4-14),第6次给药后第2、14天(d6-2、d6-14),第8次给药后第2、14天(d8-2、d8-14),恢复第21、41天(r21、r41),从桡静脉取血,试剂盒法检测血清中天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、γ-谷氨酰转氨酶(γ-GT)、碱性磷酸酶(ALP)、血清尿素氮(BUN)、肌酐(CREA)、总胆固醇(TCHO)、血糖(GLU)、总蛋白(TP)、白蛋白(ALB)、总胆红素(TBIL)、三酰甘油(TG)、肌酸磷酸激酶(CK)、K⁺、Na⁺、Cl⁻水平。

2.2.3 尿生化 给药前、第4次药后第1天(d4-1)、第7次药后第1天(d7-1)、恢复第1、20、40天(r1、r20、r40)收集新鲜尿液进行尿液生化检查,包括胆红素、尿胆原、酮体、尿糖、尿蛋白、隐血、pH、亚硝酸盐、白细胞、尿比重。

2.2.4 脏器质量及系数 给药期结束和恢复期结束动物禁食约1 d,用3%戊巴比妥钠进行麻醉放血处死,对脏器进行外观及剖开肉眼检查,剖取肝、肾,精密称取质量,计算脏器系数。

脏器系数=脏器质量(g)/动物体质量(kg)

2.2.5 组织学 给药结束和恢复结束解剖时取出肝、肾,置于4%甲醛固定液中,常规脱水、浸蜡、包埋、切片、HE染色、透明、封片,光学显微镜下观察各组织的病理变化。

2.3 统计学分析

采用Excel 2003进行数据分析,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,首先进行方差齐性检验,再采用组间 t 检验或非参数检验。

3 结果

3.1 NVB-m对Beagle犬一般症状的影响

给药及恢复期观察期间,对照组、空白胶束组、NVB-m 6 mg/m²组动物一般观察均未见明显异常;NVB-m 12 mg/m²组动物在给药期偶见稀便、呕吐;NVB-m 24 mg/m²组动物有5/8出现精神沉郁、活动减少、个别动物形体消瘦等症状,这些症状随时间先逐渐加重,后随着给药次数的增加逐渐减轻,实验期间有2/8动物死亡。NVB组动物均出现精神沉郁、活动减少、俯卧、呕吐、腹泻、个别动物形体消瘦等症状,这些症状随时间先逐渐加重,后随着给药次数的增加逐渐减轻,实验期间有2/8动物死亡。NVB组、NVB-m 12、24 mg/m²组在给药期间有食欲不振、食量减少甚至拒食等症状,随给药次数增加而减轻。

NVB-m 6 mg/m²组在d5-6、d6-13、d7-6、d8-13的体质量较对照组体质量轻微偏低,通过综合分析认为无明显剂量关系,为动物个体差异造成,非药物毒性所致。其余各组在试验期间体质量情况未见明显异常。结果见图1。

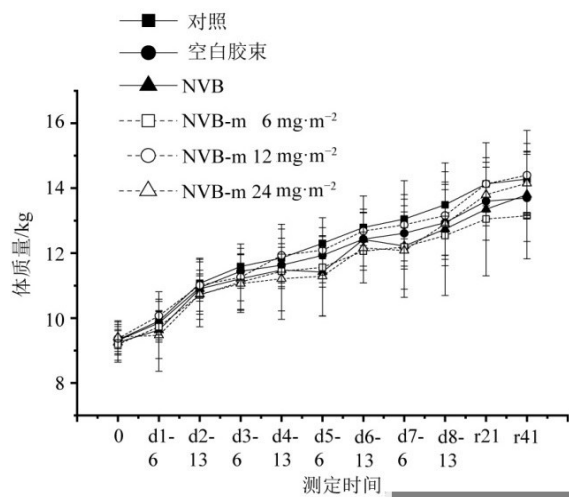


图1 NVB-m对Beagle犬体质量的影响

Fig. 1 Effect of NVB-m on body weight of Beagle dogs

3.2 NVB-m对Beagle犬血生化的影响

与对照组比较,NVB及NVB-m 6、12、24 mg/m²组动物AST、ALP、TBIL升高,TP、ALB降低(部分组别差异显著 $P < 0.05$ 、 0.01),在恢复期可恢复正常,其中NVB-m 24 mg/m²组对动物TP影响较NVB

组轻微(部分时间差异显著 $P < 0.05$ 、 0.01);NVB组及NVB-m 24 mg/m²组可使动物ALT升高;以上指标NVB-m 24 mg/m²组与NVB组比较除TP外未见明显毒性差异。其余各检测指标未见明显异常。部分结果见表1~3。

3.3 NVB-m对Beagle犬尿生化的影响

试验期间,各次尿液检查未发现动物尿液中胆红素、尿胆原、酮体、尿糖、尿蛋白、隐血、pH、亚硝酸盐、白细胞、尿比重等的明显变化。

3.4 NVB-m对Beagle犬脏器质量及系数的影响

大体解剖检查可见,各只动物毛顺,有光泽,营养状况良好;胸、腹膜光滑,胸、腹腔内未见积液、粘连,被检脏器形态、颜色、位置等未见肉眼可见的病理改变。脏器质量检查可见,给药结束时NVB-m 12、24 mg/m²组肝脏系数轻微增高,但数值变化比较轻微,在组织病理学检查中也未见到相应的病理学改变,故分析认为非药物影响。结果见表4。

3.5 NVB-m对Beagle犬肝、肾病理变化的影响

由图2可见,给药结束各组肝脏小叶完整,肝窦排列整齐,细胞核清晰可见,有较多的脂肪空泡,但有轻度的炎细胞浸润。由图3可见,给药结束各组肾脏肾小球完整,肾小管清晰可见,但有轻度的炎细胞浸润,部分肾小管上皮轻度空泡变性。给药期间NVB-m 24 mg/m²组、NVB组死亡动物,可见部分肾小管变性坏死,见图4。

4 讨论

细胞毒类抗肿瘤药物的毒性易发生于代谢旺盛的组织,通常毒性作用大,安全范围小,具有蓄积性和延迟性,因此与其他化学药物相比,其安全性研究具有一定的灵活性和特殊性。这类药物长期毒性试验的主要目的在于预测受试物的毒性靶器官、毒性的性质、程度、剂量反应关系和可逆性。与其他药物比较,细胞毒类抗肿瘤药物的长期毒性试验更关注受试物的最大耐受量;高剂量应充分暴露受试物的毒性反应,尽量寻找到受试物的最大耐受量;低剂量应可引起动物出现较轻的毒性反应^[11]。本实验中设置的高剂量为24 mg/m²,在前期研究中该剂量表现出较大的毒性,该剂量已经达到动物最大耐受量或最小致死剂量。因此,本研究剂量设计与普通药物剂量设计存在一定区别,高剂量(24 mg/m²)低于临床拟用剂量(30 mg/m²)。实验结果显示,受试物有良好的剂量反应关系,在恢复期异常指标可恢复正常,毒性可逆。高剂量24 mg/m²未发现动物死亡,说明该剂量为受试物的最大耐受量。肝脏

表1 NVB-m重复给药对Beagle犬血清ALT的影响($\bar{x}\pm s$)
Table 1 Effect of NVB-m repeated administration on ALT ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)	n/只	ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)					
			d1-1	d1-3	d1-7	d4-2	d4-14	d6-2
对照	—	8	28.15±6.71	29.41±5.26	27.35±5.38	32.78±4.52	32.94±3.70	30.80±4.64
空白胶束	—	8	27.65±5.86	28.54±4.93	26.14±4.92	32.33±3.99	31.03±3.66	28.69±3.66
NVB	24	6	27.81±4.19	22.47±4.99*	22.88±4.73	31.57±6.98	62.93±61.42	56.37±35.15
NVB-m	6	8	28.73±5.76	28.90±2.90	26.41±5.32	30.20±5.16	29.44±2.44*	24.59±3.12**▲
	12	8	24.50±3.79	22.25±3.75**▲	21.35±2.64*▲	25.99±4.47**▲▲	28.11±5.89	31.04±14.16
	24	6	26.61±5.56	28.10±13.73	23.35±8.74	29.50±24.12	25.79±4.74**▲	23.70±7.76**
组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)	n/只	ALT/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)					
			d6-14	d8-2	d8-14	r21	r41	
对照	—	8	34.71±4.15	34.83±3.56	33.15±4.49	33.60±1.98	32.95±3.32	
空白胶束	—	8	33.63±6.98	36.53±15.32	32.35±4.04	32.85±4.03	29.90±1.41	
NVB	24	6	65.12±73.24	79.45±32.96*	61.58±55.40	61.95±45.89	45.20±27.44	
NVB-m	6	8	32.51±3.93	30.63±3.03*	32.44±5.36	36.40±0.28	33.60±0.00	
	12	8	33.45±10.94	34.70±6.78	29.83±3.76	34.10±1.84	32.70±2.55	
	24	6	31.71±6.47	91.56±64.53▲	38.52±9.46	56.75±29.34	49.45±24.68	

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与空白胶束组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$; 与NVB组比较: # $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ vs blank micelle group; # $P<0.05$ vs NVB group

表2 NVB-m重复给药对Beagle犬血清ALP的影响($\bar{x}\pm s$)
Table 2 Effect of NVB-m repeated administration on ALP ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)	n/只	ALP/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)					
			d1-1	d1-3	d1-7	d4-2	d4-14	d6-2
对照	—	8	117.91±15.16	118.71±15.11	118.51±16.14	111.74±14.03	109.31±12.80	103.40±13.84
空白胶束	—	8	132.21±28.57	134.50±25.23	133.81±25.82	138.58±25.94*	133.96±19.91*	126.40±23.97*
NVB	24	6	149.60±41.26	142.55±19.07*	152.83±40.07*	133.00±33.42	170.28±94.92	196.97±97.73*
NVB-m	6	8	122.93±16.79	126.68±14.23	119.56±9.74	147.10±37.68*	120.20±10.73	153.15±38.61**
	12	8	148.25±35.79*	165.01±40.35**	171.30±46.32**	154.48±23.99**	158.31±49.36*	175.04±64.42**
	24	6	124.71±40.86	166.88±90.04	203.84±61.67**▲	178.34±75.20*	170.37±77.92*	159.96±44.97**
组别	剂量/ ($\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}$)	n/只	ALP/($\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$)					
			d6-14	d8-2	d8-14	r21	r41	
对照	—	8	103.34±15.99	101.68±18.71	100.99±22.56	89.00±30.69	87.50±26.45	
空白胶束	—	8	126.19±22.29*	128.43±25.81*	123.60±21.30	123.20±7.92	114.70±3.25	
NVB	24	6	184.95±172.55	280.20±224.44*	195.42±165.67	186.85±121.98	109.00±31.96	
NVB-m	6	8	121.38±15.01*	163.26±53.78**	129.31±30.34	113.20±15.41	107.45±3.75	
	12	8	150.03±39.31**	176.56±40.45**▲	139.79±37.69*	152.00±8.77	128.45±44.48	
	24	6	120.64±27.74	239.73±33.17**▲▲	141.47±28.08*	130.90±7.07	178.35±38.54	

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与空白胶束组比较: ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group; ▲ $P<0.05$ ▲▲ $P<0.01$ vs blank micelle group

可能为受试物的毒性靶器官,在临床用药时应密切注意肝脏指标,为临床应用提供了指导。

本实验组织病理学检查可见部分脏器的自发性病变或是动物自身发育异常,包括给药结束和恢复结束发生在对照组、空白胶束组、NVB组、NVB-

m 6、12、24 mg/m^2 组少量或部分动物的肝、肾间质轻度炎细胞浸润、肝脏微小肉芽肿形成、少量肾小管上皮轻度空泡变性等。上述病变出现的比例和病变程度各给药组与同期对照组比较,经等级指数检验无统计学差异(NVB-m 24 mg/m^2 组肝脏间质炎细

表3 NVB-m重复给药对Beagle犬TP的影响($\bar{x} \pm s$)Table 3 Effect of NVB-m repeated administration on TP ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·m ⁻²)	n/只	TP/(g·L ⁻¹)					
			d1-1	d1-3	d1-7	d4-2	d4-14	d6-2
对照	—	8	58.63±1.66	58.11±2.62	58.28±1.82	55.48±1.89	59.89±1.96	59.09±1.80
空白胶束	—	8	59.63±3.18	59.76±2.80	58.99±2.53	57.10±1.29	60.65±1.64	59.48±2.50
NVB	24	6	58.60±3.63	54.28±1.49**	54.45±1.75**	52.42±1.40**	56.00±2.64**	53.55±1.81**
NVB-m	6	8	60.13±4.10	59.43±4.72	59.73±4.75	58.73±3.77*	62.14±5.08	59.88±4.21
	12	8	58.49±3.85	55.85±3.57▲	58.06±3.69	54.93±3.31	59.83±3.85	56.83±4.42
	24	6	60.94±3.98	59.56±9.09	56.80±2.61	56.09±1.90 ^{##}	58.09±1.91▲	55.70±1.66**▲ ^{##}

组别	剂量/ (mg·m ⁻²)	n/只	TP/(g·L ⁻¹)				
			d6-14	d8-2	d8-14	r21	r41
对照	—	8	61.29±1.80	60.85±1.73	60.75±1.48	63.90±0.57	66.05±0.64
空白胶束	—	8	61.41±2.35	61.43±1.43	61.18±2.34	65.90±4.81	65.00±4.10
NVB	24	6	55.35±1.80**	56.53±2.99**	55.27±1.85**	60.80±1.56	62.15±3.61
NVB-m	6	8	61.71±3.64	62.21±3.53	61.20±3.43	63.05±0.21	63.55±0.49*
	12	8	59.68±3.88	59.18±4.33	58.90±3.25	61.05±2.19	63.55±3.89
	24	6	58.67±2.22*▲ [#]	60.43±8.11	58.18±3.57	62.90±2.12	64.00±0.99

与对照组比较:* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$;与空白胶束组比较:▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$;与NVB组比较:° $P < 0.05$ °° $P < 0.05$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group; ▲ $P < 0.05$ ▲▲ $P < 0.01$ vs blank micelle group; ° $P < 0.05$ °° $P < 0.05$ vs NVB group表4 给药结束NVB-m对Beagle犬肝和肾脏器质量及系数的影响($\bar{x} \pm s$)Table 4 Effect of NVB-m on organ weight and coefficient of thymus and spleen of Beagle dogs in the end of dosage ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg·m ⁻²)	n/只	肝		肾	
			质量/g	系数/(g·kg ⁻¹)	质量/g	系数/(g·kg ⁻¹)
对照	—	6	344.59±22.55	25.57±1.68	54.94±10.24	4.07±0.65
空白胶束	—	6	333.32±27.63	25.78±2.14	57.17±8.11	4.42±0.64
NVB	24	4	354.11±46.15	27.74±2.47	58.65±10.42	4.56±0.19
NVB-m	6	6	342.53±32.56	27.29±2.84	57.03±6.12	4.53±0.35
	12	6	367.06±39.06	28.28±2.14*	58.35±6.05	4.49±0.16
	24	4	366.98±54.91	28.58±1.56*	57.01±10.38	4.43±0.33

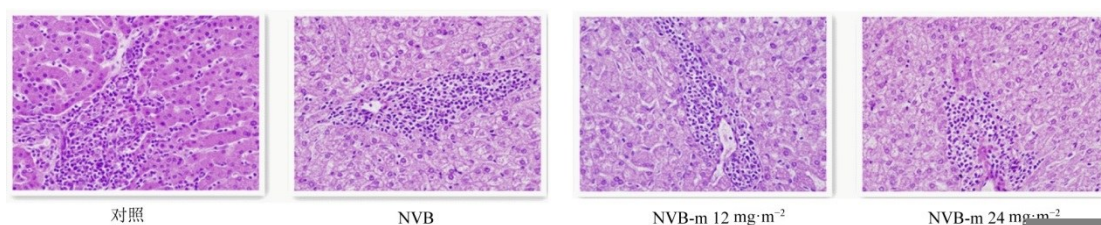
与对照组比较:* $P < 0.05$ * $P < 0.05$ vs control group

图2 NVB-m对Beagle犬肝脏病理变化的影响(HE, ×40)

Fig. 2 The effect of NVB-m on pathological changes in liver of Beagle dogs(HE, ×40)

胞浸润与对照和空白胶束组比较,虽有统计学意义,但病变程度较轻且是动物常见的背景性病变),根据病变性质和发病情况分析上述组织病理学改变与供试品无关,而是动物自发性病变或是动物自

身发育异常所致。

肝脏富含药物 I 相代谢和 II 相代谢所需的各种酶,是药物的主要清除器官。肝脏清除分为肝脏代谢和胆汁代谢两种方式,大多数的药物经过肝脏

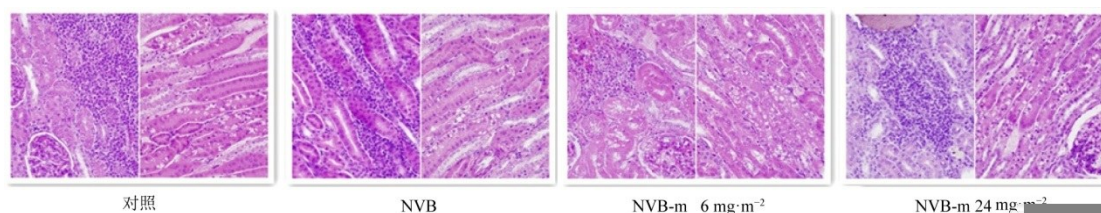


图3 NVB-m对Beagle犬肾脏病理变化的影响(HE, ×40)

Fig. 3 The effect of NVB-m on pathological changes in kidney of Beagle dogs(HE, ×40)

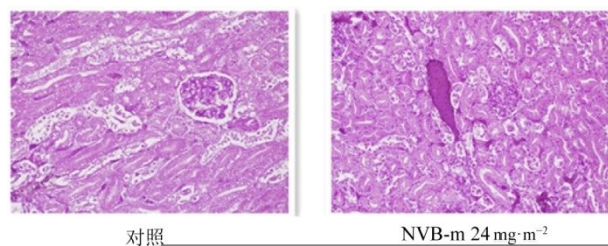


图4 给药期间死亡动物肾脏病理检查结果(HE, ×20)

Fig. 4 Pathological examination results of dead animals during administration(HE, ×20)

的代谢之后,进入肾脏代谢。本实验肝功能检测结果显示,ALT、AST、TBIL、ALP升高,TP、ALB降低,说明有一定的肝细胞损伤,细胞膜通透性增加,细胞内酶渗漏入血,胆红素代谢障碍或肝内胆汁淤积,正常肝细胞逐渐减少,肝细胞合成功能变差。但AST数值低于ALT,所有指标在停药后均恢复正常,且组织病理学检查未发现肝脏有实质性病变。可知NVB-m对肝脏有一定的毒性,但无器质性损伤,且毒性是可逆的,无延迟性毒性反应。

血液中BUN和CREA水平是目前临床评价肾功能最常用的指标^[12],反映了肾小球滤过、浓缩的功能。本试验肾功能检测结果显示,BUN无异常,CREA虽降低但无明显剂量-反应关系,亦无明确的毒理学意义。肾的组织病理学检查显示,只有给药过程中死亡动物出现部分肾小管坏死,这有可能是解剖时动物脏器发生轻微自溶导致,而非药物的毒性作用。尿生化检查未见明显异常。因此,NVB-m对肾脏无毒性作用。

NVB-m对Beagle犬有轻微的肝毒性,无肾毒性。NVB-m与NVB没有明显肝、肾毒性差异,未发现毒性增加。

参考文献

- [1] Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast

cancer with more than three positive nodes: ten-year results [J]. JAMA, 1995, 273(7): 542-547.

- [2] Okouneva T, Hill B T, Wilson L, et al. The effects of vinflunine, vinorelbine and vinblastine on centromere dynamics [J]. Mol Cancer Ther, 2003, 2(5): 427-436.
- [3] Depierre A, Lemarie E, Dabouis G, et al. A phase II study of Navelbine (vinorelbine) in the treatment of non-small-cell lung cancer [J]. Am J Clin Oncol, 1991, 14(2): 115-119.
- [4] Loo W T, Sasano H, Chow L W. Effects of capecitabine and vinorelbine on cell proliferation, metabolism and COX2 and p16 expression in breast cancer cell lines and solid tumour tissues [J]. Biomed Pharmacother, 2007, 61(9): 596-600.
- [5] 马继敏. 长春瑞滨联合顺铂治疗复发性卵巢癌的临床疗效 [J]. 中外健康文摘, 2009, 6(22): 47-49.
- [6] 尹序德, 周澄亚, 陈 晶, 等. 长春瑞滨联合多西紫杉醇治疗晚期食管癌疗效观察 [J]. 中国基层医药, 2009, 16(8): 1490-1491.
- [7] 潘险峰, 徐炎华. 奈达铂联合长春瑞滨治疗晚期头颈部恶性肿瘤 67 例疗效分析 [J]. 长江大学学报: 自然科学版, 2008, 5(3): 29-30.
- [8] 陈 洁, 董戴玉, 杨镜明. 长春瑞滨为主的联合方案治疗恶性淋巴瘤临床观察 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2003, 10(2): 201-202.
- [9] Yoh K, Niho S, Goto K, et al. Randomized trial of drip infusion versus bolus injection of vinorelbine for the control of local venous toxicity [J]. Lung Cancer, 2007, 55(3): 337-341.
- [10] 张代钊. 化疗副反应的中西医治疗--肝胆毒性、肾脏毒性 [J]. 东方药膳, 2010(7): 26-28.
- [11] 细胞毒类抗肿瘤药物非临床研究技术指导原则 [S]. 2006.
- [11] 胡玉海. 血肌酐、血尿素氮评价慢性肾脏病患者肾功能时与年龄的相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(10): 1313-1314.