

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.02.031

View this article at: http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2015.02.031

氯化钆药理作用研究进展

张雨, 蔡莉 综述

(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院内四科, 哈尔滨 150040)

[摘要] 钆为一种稀有金属, 现被广泛用于实验研究。近年来通过对动物实验研究发现: 氯化钆具有抑制肿瘤侵袭转移、减轻缺血再灌注损伤、抑制免疫炎症反应等保护作用。本文总结国内外氯化钆对治疗疾病及其药理作用的研究进展, 以期能够对该领域有一个较为全面的认识, 为治疗某些疾病寻找新的线索和突破口。

[关键词] 氯化钆; 肿瘤; 再灌注损伤; 免疫炎症

Progress of the pharmacological effects of gadolinium chloride

ZHANG Yu, CAI Li

(The Fourth Department of Medicine Oncology, Harbin Medical University Cancer Hospital, Harbin 150040, China)

Abstract Gadolinium, a rare-earth metal, has been widely used in experimental study. In recent years, the study of animal experiments has shown that gadolinium chloride could inhibit tumor invasion and metastasis, relieve ischemia-reperfusion injury, and reduce the immune inflammatory reactions. In order to better understand the pharmacological effects of gadolinium chloride, we reviewed the studies in this field.

Keywords gadolinium chloride; tumor; reperfusion injury; immune inflammation

1 氯化钆在肿瘤方面的研究

肿瘤是机体在各种致瘤因素的作用下, 局部组织的细胞在基因水平上失去了正常调控, 导致异常增生而形成的新生物。肿瘤的转移是恶性肿瘤患者致死的常见原因, 肿瘤细胞浸润周围组织血管, 在转移部位浸出血管并形成新的转移灶。恶性肿瘤的发生、发展、浸润及转移是一个相当复杂的, 也是多因素参与的过程。近年来通过对动物实验研究发现, 氯化钆可通过多种作用机制

抑制小鼠体内肿瘤细胞的发生及转移。通过静脉注射的方式将肺腺癌细胞移植入小鼠的肌肉中, 在肿瘤移植后的第3或8天给予腹腔注入氯化钆, 通过对病灶的测量发现, 注入氯化钆后小鼠体内肺转移的数量减少, 其成效在肿瘤移植后第8天注入氯化钆更为显著^[1]。这表明: 在肿瘤转移的某个特定阶段注入氯化钆可有效减少肿瘤转移的数量。Zhanaeva等^[2]给小鼠肝中植入肿瘤细胞前24 h静脉注入氯化钆, 可缩小植入肝脏肿瘤的体积, 减轻肿瘤导致的肝脏组织变性坏死, 进而延长小

收稿日期 (Date of reception): 2014-11-29

通信作者 (Corresponding author): 蔡莉, Email: caili@ems.hrbmu.edu.cn

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金面上项目 (81172214). This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81172214).

鼠的寿命。同时实验发现: 注入氯化钆后可抑制小鼠肝中枯否细胞的吞噬功能, 并使肝中组织蛋白酶L的活性明显降低。氯化钆对肿瘤抑制作用机制很可能与其抑制肝中枯否细胞的功能、降低肝中组织蛋白酶L的活性相关。为进一步证实氯化钆具有抑制肿瘤侵袭转移的作用, Zhanaeva等^[3]又在小鼠体内植入肺腺癌及肝癌细胞前24 h注入巨噬细胞抑制剂氯化钆, 发现可减轻移植瘤细胞的数量及质量, 证实氯化钆确实具有降低肿瘤侵袭及转移的作用。Wen等^[4]用二甲胍诱导大肠癌小鼠肝转移, 在特定阶段注入氯化钆后, 分别在7、16、21 h测量转移至肝中瘤结节的数量, 发现在注入氯化钆21 h时, 实验组转移至肝中的癌结节数量较对照组明显减少。同时实验发现, 注入氯化钆后肝中CD3⁺ T细胞和表达诱导型一氧化氮合酶的浸润细胞增多, 而表达血管内皮生长因子的浸润细胞数量减少。还有实验^[5]表明: 氯化钆通过抑制细胞外调节蛋白激酶(ERK)和P38丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路, 起到抑制前列腺癌细胞转移的作用, 并通过增加骨保护素(osteoprotegerin, OPG)蛋白的表达及抑制核因子 κ B受体活化因子配体(RANKL蛋白)的表达, 进而抑制癌细胞诱导破骨细胞的分化, 降低前列腺癌骨转移的发生率。更有研究^[6]表明: 氯化钆具有协同钙离子促进钙黏蛋白的产生、促使钙黏蛋白由细胞质移向细胞膜的作用, 更强的抑制结肠黏膜的异常增殖。多项实验已经证实, 氯化钆的确具有抑制肿瘤侵袭转移的作用。其原理可能与其抑制表达血管内皮生长因子的浸润细胞、抑制ERK和P38丝裂原活化蛋白激酶信号传导通路的表达、以及协同钙离子的作用有关。

2 氯化钆在缺血再灌注损伤疾病中的研究

大量研究已经证实, 氯化钆可抑制肝中枯否细胞细胞因子的分泌, 一定程度上降低肝脏缺血再灌注损伤的程度, 枯否细胞是肝中定居的巨噬细胞, 正常情况下通过吞噬外源颗粒起到保护肝细胞的作用, 而一旦枯否细胞被激活, 就释放大促炎细胞因子, 脂质炎性递质, 氧自由基等介导肝脏损伤。枯否细胞抑制剂氯化钆通过促进血红素加氧酶(heme oxygenase 1, HO-1)mRNA的表达, 使血中NO的含量增加, 最终提高血管活性、提高细胞内cGMP浓度达到舒张血管的作用, 减轻肝脏缺血再灌注损伤^[7]。另外, 有研究^[8]表明: 氯化钆也可通过抑制巨噬细胞Caspase-3蛋白的表

达, 减少肝细胞的凋亡、再灌注后活化因子的释放以及自由基的损伤, 从而在缺血再灌注过程中保护肝脏功能。肝缺血再灌注时, IL-6有助于肝细胞再生, 氯化钆促进肝细胞再生的作用机制可能与其促进IL-6的产生有关^[9]。也有研究^[10]发现, 肝缺血再灌注损伤时注入氯化钆可明显减轻肝细胞变性坏死程度, 其机制可能是通过封闭枯否细胞的吞噬功能实现对移植肝缺血再灌注损伤的保护作用。Wang等^[11]研究证实, 氯化钆通过抑制Fas-FasL-Caspase信号传导通路和Caspase3的激活抑制肝胆管细胞凋亡, 进而在肝缺血再灌注损伤中起到保护肝脏的作用。Kiris等^[12]表明, 氯化钆还可通过抑制心肌组织中巨噬细胞氧自由基的产生、脂质过氧化反应及中性粒细胞的激活, 进而减轻冠状动脉缺血引起的心肌缺血再灌注损伤。综上, 氯化钆可减轻缺血再灌注损伤主要与抑制巨噬细胞功能相关, 也可通过抑制Fas-FasL-Caspase信号传导通路, 减轻肝脏等脏器缺血再灌注损伤。

3 氯化钆在免疫疾病方面的相关研究

肝移植术后异种抗原刺激活化循环血中的T细胞, 活化的CD8⁺ T细胞直接攻击移植植物, CD4⁺ T细胞通过释放多种细胞因子直接或间接损伤靶细胞。因此, 任何阻断T细胞活化的措施均可干预急性排斥反应。氯化钆抑制急性排斥反应的主要机制是: 一方面, 阻断枯否细胞对外来抗原的吞噬和摄取, 抑制抗原在枯否细胞内的递呈和MHC分子的结合。另一方面, 氯化钆也能下调枯否细胞表面共刺激分子的表达, 可以在上游途径阻断T淋巴细胞活化的相关免疫刺激, 抑制T细胞的激活^[13]。血吸虫病是一种寄生虫感染引起的免疫性疾病。慢性血吸虫感染诱导宿主产生CD4⁺CD25⁺ T细胞, CD4⁺CD25⁺ T细胞主要分泌IL-10和TGF- β , 并表达转录因子Foxp3, 氯化钆可降低IL-10水平, 同时也减少CD4⁺CD25⁺ T细胞的数量以及Foxp3在肉芽肿周围的分布, 最终减轻血吸虫感染所致的迟发超敏反应^[14]。总之, 研究证实氯化钆减轻免疫疾病的损伤主要是通过抑制T细胞活化的各个环节, 最终抑制T细胞活化, 减轻免疫反应。

4 氯化钆在炎症相关疾病的研究

炎症性肠病是一种病因不明的慢性肠道炎症性疾病, 氯化钆可通过抑制巨噬细胞NF- κ B信号传导通路, 减轻肠粘膜巨噬细胞促炎因子的产生来

缓解症状^[15]。急性肺损伤是急性出血性胰腺炎的常见并发症, 从较轻的低氧血症到严重的急性呼吸窘迫综合征均可出现。研究^[16]表明: 氯化钆能诱导急性胰腺炎肺泡巨噬细胞发生凋亡, 抑制其活化, 减少炎症介质的分泌, 进而减轻肺损伤, 其中, Fas/FasL系统的活化可能参与了巨噬细胞的凋亡。氯化钆也可通过增加肺泡巨噬细胞中肿瘤抑制蛋白CYLD的表达, 进而抑制肺泡巨噬细胞NF- κ B的表达, 抑制TNF- α 、IL-1细胞因子的释放, 减轻急性胰腺炎所致的肺损伤^[17]。内毒素可引起巨噬细胞的过度活化, 导致大量炎症介质和细胞因子的合成及释放, 从而导致内毒素血症所致的组织器官炎性损伤。有实验^[18]表明: 内毒素血症时, 氯化钆抑制巨噬细胞释放TNF- α 、IL-1, 促进MCP-1、IL-10等细胞因子的释放, 明显减轻脂多糖所致的肺损伤。严重感染时发生的脓毒血症是急性肺损伤(acute lung injury, ALI)最重要的危险因素之一, 全身炎症反应是ALI发病机制的一个关键步骤, 研究^[19]表明: 氯化钆通过干扰巨噬细胞和中性粒细胞的功能以及抑制嗜中性粒细胞浸润, 从而抑制巨噬细胞分泌TNF- α 等促炎因子, 循环血中促炎因子水平的降低, 使得对肺泡巨噬细胞的刺激减轻, 进而多种细胞因子的生成减少, 阻止炎症的发生、发展, 使肺组织损伤得到一定程度的改善。氯化钆具有抑制炎症的作用, 上述实验研究证实其作用机制可能与其抑制NF- κ B信号传导通路, 减少炎症介质的释放有关。

5 展望

目前, 关于氯化钆药理作用的研究已取得较大的进展, 但仍未完全阐明, 其作用原理还有待更进一步的研究。氯化钆作为潜在的临床药物, 相信, 通过对其药理作用的深入研究、探索疾病治疗谱, 并将基础实验研究与临床工作紧密结合, 从而为疾病的治疗提供可靠的理论依据和新的治疗途径。

参考文献

- Zhanaeva SY, Alekseenko TV, Korolenko TA. Effect of gadolinium chloride on the growth and metastasizing of lewis pulmonary adenocarcinoma in mice[J]. Bull Exp Biol Med, 2008, 146(5): 612-615.
- Zhanaeva SY, Korolenko TA, Nikitenko EV, et al. Effect of liver macrophage depression on the development of liver metastases of

- HA-1 tumor in mice[J]. Bull Exp Biol Med, 2004, 137(6): 581-584.
- Zhanaeva SY, Korolenko TA, Nekrasov BG, et al. Stimulation of macrophages increases, while suppression of these cells inhibits metastatic dissemination of two transplantable mouse tumors in the liver and lungs[J]. Bull Exp Biol Med, 2005, 140(4): 449-451.
- Wen SW, Ager EI, Christophi C. Bimodal role of Kupffer cells during colorectal cancer liver metastasis[J]. Cancer Biol Ther, 2013, 14(7): 606-613.
- Wang P, Zou XM, Huang J, et al. Gadolinium inhibits prostate cancer PC3 cell migration and suppresses osteoclast differentiation in vitro[J]. Cell Biol Int, 2011, 35(11): 1159-1167.
- Attali D, Jenkins B, Aslam MN, et al. Growth control in colon epithelial cells: gadolinium enhances calcium-mediated growth regulation[J]. Biol Trace Elem Res, 2012, 150(1-3): 467-476.
- 陆森, 钱叶本. 抑制Kupffer Cell对大鼠肝脏切除微循环障碍的影响[J]. 肝胆外科杂志, 2013, 21(2): 141-144.
- LU Sen, QIAN Yeben. Restrain Kupffer Cell can improve liver of rats caused by IRI microcirculation[J]. Journal of Hepatobiliary Surgery, 2013, 21(2): 141-144.
- 初晨, 王勤勇, 李建一. 氯化钆在肝脏缺血再灌注损伤中的保护作用[J]. 中国现代普通外科进展, 2012, 15(6): 426-430.
- CHU Cheng, WANG Qinyong, LI Jianyi. Protection of GdCl₃ to the hepatic ischemia-reperfusion injury[J]. Chinese Journal of Current Advances in General Surgery, 2012, 15(6): 426-430.
- Chen YX, Sato M, Kawachi K, et al. Neutrophil-mediated liver injury during hepatic ischemia-reperfusion in rats[J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2006, 5(3): 436-42.
- 权虎, 贺志军, 左朝辉, 等. 三氯化钆对移植肝缺血再灌注损伤的保护作用[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(53): 9898-9902.
- QUAN Hu, HE Zhijun, ZUO Zhaohui, et al. Protective effect of gadolinium chloride against ischemia-reperfusion injury to the transplanted liver[J]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2012, 16(53): 9898-9902.
- Wang B, Zhang Q, Zhu B, et al. Protective effect of gadolinium chloride on early warm ischemia/reperfusion injury in rat bile duct during liver transplantation[J]. PLoS One, 2013, 8(1): e52743.
- Kiris I, Okutan H, Savas C, et al. Gadolinium chloride attenuates aortic occlusion-reperfusion-induced myocardial injury in rats[J]. Saudi Med J, 2007, 28(3): 347-52.
- 彭勇, 龚建平, 刘长安, 等. 氯化钆抑制大鼠肝移植急性排斥反应的机理[J]. 中华器官移植杂志, 2005, 26(4): 229-232.
- PENG Yong, GONG Jianping, LIU Changan, et al. Effect of gadolinium chloride on suppressing acute rejection following liver allograft transplantation in the rats[J]. Chin Organ Transplant, 2005, 26(4): 229-232.

14. 杨江华, 贺蕾, 王涛, 等. 氯化钆对血吸虫肉芽肿期肝脏调节性T细胞的抑制作用[J]. 中国人兽共患病学报, 2009, 25(12): 1174-1176.
YANG Jianghua, HE Lei, WANG Tao, et al. The inhibitory effect of gadolinium chloride on the regulatory T cells of mice with hepatic granuloma caused by *Schistosoma japonicum*[J]. Chinese Journal of Zoonoses, 2009, 25(12): 1174-1176.
15. Du C, Wang P, Yu Y, et al. Gadolinium chloride improves the course of TNBS and DSS-induced colitis through protecting against colonic mucosal inflammation[J]. Sci Rep, 2014, 4: 6096.
16. 程石, 闫文貌, 宋茂民. 氯化钆诱导急性坏死性胰腺炎肺泡巨噬细胞凋亡机制的研究[J]. 中国普通外科杂志, 2007, 16(10): 972-975.
CHENG Shi, YAN Wenmao, SONG Maomin. Mechanism of apoptosis of alveolar macrophages in severe acute pancreatitis induced by gadolinium chloride[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2007, 16(10): 972-975.
17. 靳杯, 刘立民, 闫文貌, 等. 肿瘤抑制蛋白CYLD在急性坏死性胰腺炎大鼠肺损伤中的作用[J]. 中华肝胆外科杂志, 2013, 19(1): 58-61.
JIN Bei, LIU Limin, YAN Wenmao, et al. The role of tumor suppressor factor CYLD in lung injury associated with acute necrotizing pancreatitis[J]. Chinese Journal of Hepatobiliary Surgery, 2013, 19(1): 58-61.
18. Kono H, Fujii H, Amemiya H, et al. Role of Kupffer cells in lung injury in rats administered endotoxin 1[J]. J Surg Res, 2005, 129(2): 176-189.
19. 强准, 张继峰, 侯林义, 等. 氯化钆对脓毒症大鼠急性肺损伤的肺保护作用[J]. 中国医药指南, 2013, 11(16): 403-404.
QIANG Zhun, ZHANG Jifeng, HOU Linyi, et al. The Lung Protective Role by Gadolinium Trichloride in Sepsis of the Rats Acute Lung Injury[J]. Guide of China Medicine, 2013, 11(16): 403-404.

本文引用: 张雨, 蔡莉. 氯化钆药理作用研究进展 [J]. 临床与病理杂志, 2015, 35(2): 310-313. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.02.031

Cite this article as: ZHANG Yu, CAI Li. Progress of the pharmacological effects of gadolinium chloride[J]. Journal of Clinical and Pathological Research, 2015, 35(2): 310-313. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2015.02.031