



Berberine Ameliorates Renal Functional Disorders and Pulmonary Tissue Injury Following Renal Ischemia/Reperfusion in Rats

Firouzeh Gholampour^{1*}, Seyed Mohammad Owji², Seyedeh Somayeh Mousavinia¹

1. Dept. of Biology, School of Sciences, Shiraz University, Shiraz, Iran

2. Dept. of Pathology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

Received: 14 Feb 2014

Accepted: 10 May 2013

Abstract

Introduction: This study investigated the effect of berberine on renal dysfunction and histological damages of the lung induced by renal ischemia/ reperfusion at an early stage.

Methods: There were four experimental groups of adult male rats (n=7). Seven days before induction of ischemia, the Ber+I/R group received oral (by gavage) berberine (15 mg/kg/day) while the I/R group received distilled water. Renal arteries were not occluded in the sham group and Ber+sham group, and they were administered distilled water and berberine (15 mg/kg/day), respectively, by gavage 7 days before surgery. Renal ischemia was induced by occlusion of both renal arteries for 45 min followed by 24 h of reperfusion. Blood samples were collected for biochemical analysis, and finally lung samples were preserved for light microscopical examination.

Results: The 45 min ischemia/24 h reperfusion resulted in renal functional disorders and histological damages to the lung, which were associated with increased plasma levels of creatinine, blood urea nitrogen (BUN), lactate dehydrogenase (LDH) and alkaline phosphatase (ALK) during reperfusion period. In the Ber+I/R group, renal functional disorders and histological damage to the lung were improved, which was accompanied by less increase in plasma creatinine, BUN, LDH and ALK than those of the non-treated rats.

Conclusion: Berberine has an ameliorative effect on renal as well as pulmonary injuries following renal ischemia/reperfusion in rats.

Key words: Berberine, Renal ischemia/reperfusion, Lung, LDH, ALK

* Corresponding author e-mail: gholampour@shirazu.ac.ir
Available online at: www.phypha.ir/ppj

بربرین اختلالات عملکردی کلیه و آسیب بافتی ریوی متعاقب ایسکمی/خونرسانی مجدد کلیوی را در موش صحرایی بهبود می بخشد

فیروزه غلامپور^{۱*}، سید محمد اوجی^۲، سیده سمیه موسوی نیا^۱

۱. بخش زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شیراز، شیراز

۲. بخش پاتولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز

پذیرش: ۲۰ اردیبهشت ۹۳

دریافت: ۲۵ بهمن ۹۲

چکیده

مقدمه: در این پژوهش تأثیر بربرین بر ناکارآمدی کلیه و آسیب بافت ریوی القاء شده توسط ایسکمی/خونرسانی مجدد کلیوی در مراحل اولیه بررسی شد. **روش‌ها:** گروه‌های آزمایشی متشکل از چهار گروه (n=7) موش صحرایی نر بالغ بودند، که در آن حیوانات به مدت هفت روز قبل از القاء ایسکمی از طریق گاواژ، بربرین (۱۵ میلی گرم برکیلوگرم در روز) در گروه Ber+I/R و آب مقطر در گروه I/R دریافت نمودند. در گروه‌های sham و Ber+sham، که شریان‌های کلیه مسدود نمی شدند، به مدت هفت روز قبل از جراحی به ترتیب آب مقطر و بربرین (۱۵ میلی گرم برکیلوگرم در روز) به روش گاواژ داده می شد. ایسکمی کلیوی با بستن دو طرفه شریان کلیوی به مدت ۴۵ دقیقه ایجاد شد و به دنبال آن ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد صورت گرفت. نمونه‌های خونی برای سنجش بیوشیمیایی جمع آوری شدند، و در پایان نمونه‌های بافت ریه جهت مطالعه با میکروسکوپ نوری جدا و تثبیت گردیدند.

یافته‌ها: ۴۵ دقیقه ایسکمی/۲۴ ساعت خونرسانی مجدد کلیه موجب آسیب‌های عملکردی کلیه و بافتی ریه شد، که با افزایش سطوح پلاسمایی کراتینین، نیتروژن اوره خون (BUN)، لاکتات دهیدروژناز (LDH) و آلکالین فسفاتاز (ALK) در طی دوره خونرسانی مجدد همراه بودند. در گروه Ber+I/R، آسیب‌های عملکردی کلیه و بافتی ریه بهبود یافت که همراه با آن افزایش سطوح کراتینین، BUN، LDH و ALK کمتر از حیوانات تیمار نشده بود. **نتیجه‌گیری:** بربرین در مقابل آسیب‌های کلیوی و ریوی القاء شده توسط ایسکمی/خونرسانی مجدد کلیوی در موش صحرایی اثر بهبودی بخش دارد.

واژه‌های کلیدی: بربرین، ایسکمی/خونرسانی مجدد کلیه، ریه، LDH، ALK

مقدمه

ایسکمی و سمیت دارویی عوامل مهم پاتوفیزیولوژیکی هستند که منجر به توسعه ARF می شوند [۱، ۲، ۱۱، ۱۴]. التهاب جزء اصلی آغاز و تشدید آسیب کلیوی است، و التهاب موضعی بافت کلیه می تواند منبع توسعه التهاب و آسیب در اندام‌های خارج کلیوی باشد [۱۱].

مطالعات در انسان و مدل‌های جانوری نشان داده‌اند که ARF تأثیر مهمی بر عملکرد اندام‌های خارج از کلیه، بویژه ریه‌ها دارد [۱۱، ۱۴، ۲۷]. مشکلات ریوی، بویژه آسیب حاد ریوی (ALI) و نارسایی تنفسی، بطور رایج با ARF مرتبطند و در مرگ و میر افراد سهیم هستند [۳۳]. آسیب ریوی در ARF

نارسایی حاد کلیوی (ARF) رو به افزایش است و با هزینه‌های سنگین و عواقب بد کلینیکی، از جمله افزایش مرگ و میر، افزایش طول دوره بستری شدن در بیمارستان، و نیاز به دیالیز در افرادی که زنده می‌مانند، همراه است [۱۵، ۲۶].

* نویسنده مسئول مکاتبات: gholampour@shirazu.ac.ir

www.phypha.ir/ppj

وبگاه مجله:

گروه های تحت ایسکمی/خونرسانی مجدد شریان هر دو کلیه به مدت ۴۵ دقیقه مسدود شدند و به دنبال آن ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد انجام گرفت. در گروه های شاهد و شاهد دریافت کننده بربرین، شریان های کلیه مسدود نشدند و حیوانات به ترتیب آب مقطر و بربرین را به مدت ۷ روز قبل از جراحی دریافت نمودند. قبل از انجام ایسکمی/خونرسانی مجدد، ابتدا حیوانات با کتامین (۶۰ میلی گرم بر کیلو گرم، به روش داخل صفاقی) و زیلازین (۵ میلی گرم بر کیلو گرم، به روش داخل صفاقی) بیهوش شدند. در انتهای دوره خونرسانی مجدد، در حالت بیهوشی نمونه های خونی از بطن قلب جمع آوری گردیده و ریه چپ سریعاً جدا و در فرمالین ده درصد تثبیت گردید.

آنالیز بیوشیمیایی: نمونه های پلاسما جهت اندازه گیری غلظت کراتینین و نیتروژن اوره بر حسب میلی گرم در دسی لیتر توسط دستگاه اتوآنالایزر (Diruicf 800- چین) و با استفاده از کیت های مربوطه (شرکت پارس، کشور ایران) مورد سنجش قرار گرفتند. همچنین میزان فعالیت آنزیم های آلکالین فسفاتاز (ALP) و لاکتات دهیدروژناز (LDH) بوسیله دستگاه اتوآنالایزر و با استفاده از کیت های مربوطه (شرکت راندوکس، کشور انگلیس) اندازه گیری شد.

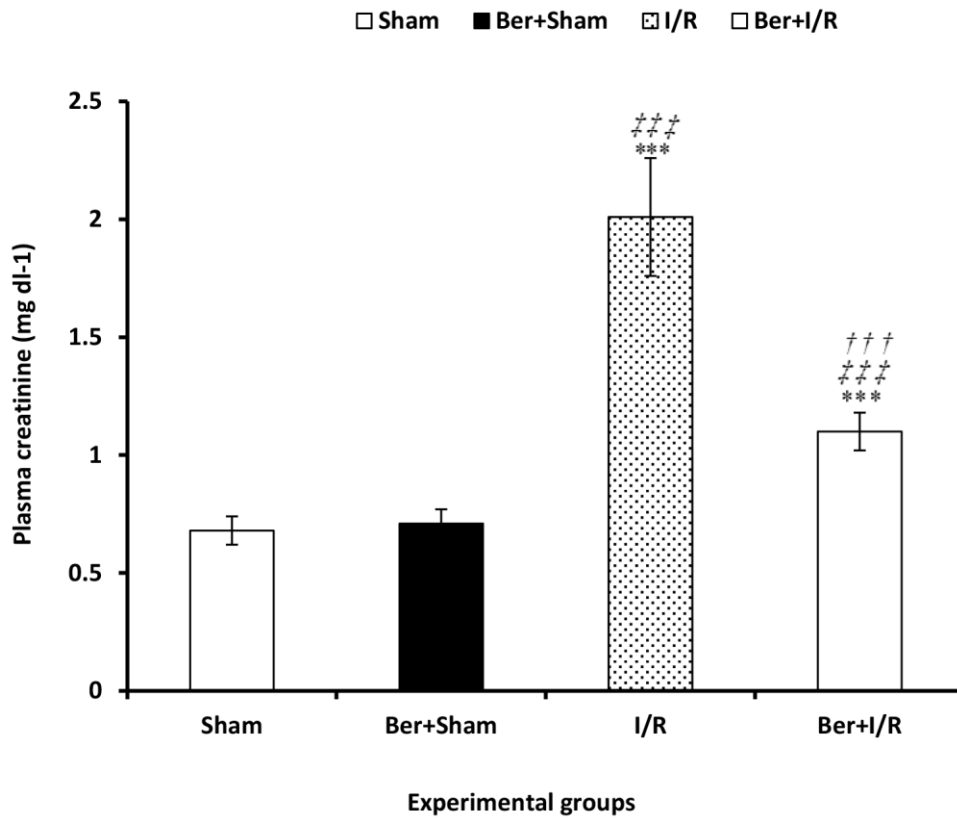
مطالعات هیستوپاتولوژیک: در این تحقیق پس از تثبیت نمونه های بافت ریه در فرمالین ده درصد و انجام مراحل آبیگری در درجات صعودی الکل، نمونه ها جهت شفاف شدن بافتها در گزین قرار داده شدند. پس از قرار دادن نمونه های بافت ریه در پارافین، برش های ۵ میکرونی توسط میکروتوم (Erma, Japan) از آنها تهیه شد. رنگ آمیزی برش ها با هوماتوکسیلین و ائوزین انجام شد. همه ی برش های سریال ۵ میکرونی در زیر میکروسکوپ (Olympus BX53) مورد مطالعه قرار گرفته و عکسها با دوربین (Olympus DP72) تهیه شدند. هر برش در حداقل ۱۰ میدان جداگانه مشاهده و از نظر وجود احتقان، ارتشاح نوتروفیل ها به داخل فضای بینابینی ریه، ضخامت دیواره آلوئولی (با استفاده از نرم افزار cellSens standard) و خونریزی داخل آلوئولی مورد بررسی قرار گرفت. سطح تظاهرات پاتولوژیک بنا بر میزان تغییرات درجه بندی شد: بدون تغییر با ۰، تغییرات کمتر از ۲۰٪ با ۱، تغییرات ۲۰٪ - ۴۰٪ با ۲، تغییرات ۴۰٪ - ۶۰٪ با ۳،

غالباً پیامد آسیب به دفع مایع است که باعث افزایش بیش از حد حجم، افزایش فشار هیدروستاتیک مویرگی، و ادم ریوی می گردد [۲۸، ۲۹]. در ARF ممکن است تولید میانجی های آسیب ریوی در کلیه افزایش یافته، یا کلیرانس آنها کاهش یابد، یا به متابولیسم آنها آسیب برسد [۱۴].

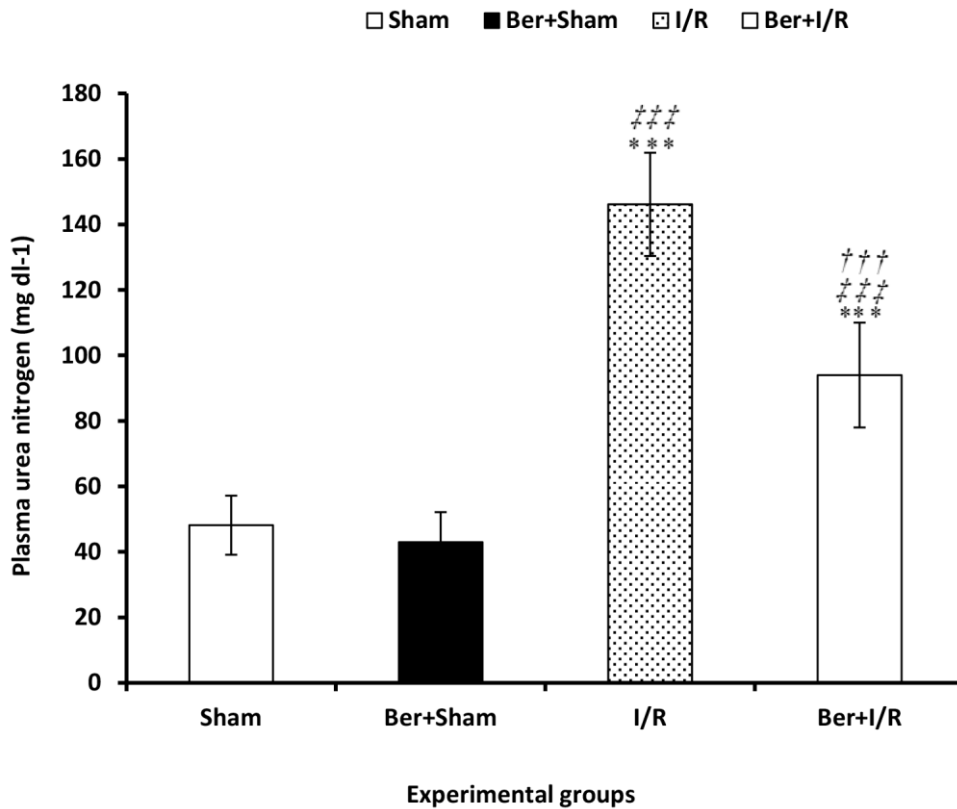
بربرین یک آلکالوئید گیاهی موجود در بسیاری از گیاهان دارویی همچون زرشک است. بربرین در سالیان اخیر به دلیل داشتن اثرات متعدد بیوشیمیایی و فارماکولوژیک، از جمله فعالیت های ضد سرطانی، ضد ویروسی، ضد باکتریایی، آنتی اکسیدانی و ضد التهابی توجه بسیار زیادی را به خود جلب نموده است [۱۷، ۳۰]. بویژه، اثرات حفاظتی بربرین روی بافت کبد [۸، ۱۰] و کلیه [۵، ۳۱] که از طریق فعالیت آنتی اکسیدانی و ضد التهابی آن صورت می گیرد. از این رو، هدف از این تحقیق این بود که اثر بربرین روی اختلالات عملکردی کلیه و آسیب های بافتی ریوی القاء شده توسط ۴۵ دقیقه ایسکمی و ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد کلیه در موش صحرایی مورد بررسی قرار گیرد.

مواد و روش ها

۲۸ سر موش صحرایی نر با محدوده وزنی ۳۰۰ تا ۳۵۰ گرم از نژاد ویستار به طور تصادفی انتخاب شدند. حیوانات در دمای 22 ± 2 درجه سانتیگراد و شرایط محیطی ۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی نگهداری شده و از نظر مصرف آب و غذا در تمام دوره آزمایش محدودیتی نداشتند. مسائل اخلاقی در مورد کار با حیوانات آزمایشگاهی نظیر بیهوشی در هنگام جراحی زیر نظر کمیته اخلاق زیستی بخش زیست شناسی کاملاً رعایت گردید. حیوانات بطور تصادفی به چهار گروه هفت تایی تقسیم شدند: شاهد (Sham)، تحت ایسکمی/خونرسانی مجدد (I/R)، تحت ایسکمی/خونرسانی مجدد و دریافت کننده بربرین (Ber+I/R)، و شاهد دریافت کننده بربرین (Ber+Sham). گروه های دریافت کننده بربرین (شرکت فلوکا)، به مدت هفت روز بربرین را به میزان ۱۵ میلی گرم بر کیلوگرم در روز به روش گاوژ دریافت می کردند. پس از گذشت ۷ روز، در



a)



b)

شکل ۱- مقادیر پلاسمایی کراتینین (a) و نیتروژن اوره (b) به صورت میانگین \pm خطای معیار در انتهای دوره ۲۴ ساعته خونرسانی مجدد بعد از ۴۵ دقیقه ایسکمی دو طرفه کلیوی در گروه درمان نشده (گروه I/R) و گروه دریافت کننده دارو (Ber+ I/R). در گروه های Sham و Ber+Sham، شریانهای کلیه مسدود نشده‌اند. (***)P<0/001 در مقایسه با گروه Sham، (***)P<0/001 در مقایسه با گروه Ber+Sham، (###)P<0/001 در مقایسه با گروه I/R

جدول ۱. درجه کل آسیب‌های بافتی ریه بعد از ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد بدنبال ۴۵ دقیقه ایسکمی دو طرفه کلیوی در گروه‌های مختلف

Group	Histopathological score
Sham	0.00 ± 0.00
Ber+Sham	0.00 ± 0.00
I/R	17.00 ± 0.43 ^a
Ber+I/R	11.71 ± 0.80 ^{ab}

$P < 0.001$ نسبت به گروه‌های Sham و Ber+Sham

$P < 0.001$ نسبت به گروه I/R

سطح ALP در مقایسه با مقدار آن در گروه I/R کاهش معنی داری یافت ($P < 0.01$).

هیستوپاتولوژی: نتایج حاصل از مطالعات هیستوپاتولوژی موافق با میزان فعالیت اندازه گیری شده آنزیم‌های پلازما بودند. در نمونه‌های بافت ریه گروه‌های Sham و Ber+Sham هیچ حالت غیر طبیعی یا تغییرات هیستوپاتولوژیکی مشاهده نگردید (شکل ۳). در گروه I/R برجسته‌ترین آسیب‌های مورد مشاهده عبارت بودند از: افزایش ضخامت سیتوم آلوئولی (درجه ۴)، احتقان عروقی در مویرگ‌های دیواره آلوئول (درجه ۵)، ارتشاح نوتروفیل‌ها به فضاهای بینابینی (درجه ۵) و خونریزی داخل آلوئولی (درجه ۴). در گروه Ber+I/R آسیب‌ها در مقایسه با گروه I/R با شدت کمتری مشاهده شدند. مجموع درجه‌های هیستوپاتولوژیکی، که تغییرات توصیف شده را مشخص می‌نماید، در جدول ۱ نشان داده شده است.

بحث

ایسکمی یک یا هر دو کلیه مشکلی متداول در طی جراحی آئورت، پیوند کلیه، یا بیهوشی قلبی عروقی است که منجر به ناکارآمدی و آسیب کلیه می‌گردد [۳، ۲۴، ۳۲]. حتی زمانی که خونرسانی مجدد کلیه برقرار می‌شود، آسیب کلیوی بیشتری ایجاد می‌گردد. این آسیب خونرسانی مجدد، توسعه استرس اکسیداتیو مثلاً از طریق تولید آنیونهای سوپراکسید را در بر می‌گیرد [۲۳]. ایسکمی/خونرسانی مجدد کلیه اغلب بوسیله میانجی‌هایی که از کلیه آسیب دیده به داخل گردش خون آزاد می‌شوند یا بواسطه تغییرات بیوشیمیایی، در آسیب سایر اندامهای خارج کلیوی سهیم است [۴، ۱۳، ۱۴]. از آنجا که کلیه‌ها نقش مهمی را در تولید و حذف میانجی‌های آسیب ریوی دارند و مجاورت طولانی مدت با این میانجی‌ها در آسیب ریوی نقش دارد [۱۱، ۱۴]، در تحقیق حاضر تغییرات عملکردی کلیه و بافتی ریه در فاز اولیه خونرسانی مجدد کلیه بررسی شدند. بعلاوه، مشخص گردید که استفاده از برترین قبل از ایسکمی می‌تواند ناکارآمدی کلیوی و آسیب‌های بافتی ریوی القاء شده توسط نارسایی حاد کلیوی را تعدیل نماید.

تغییرات ۸۰٪ - ۶۱٪ با ۴، تغییرات بیش از ۸۰٪ با ۵. مجموع تمام نمرات عددی در هر گروه به عنوان نمره کل هیستوپاتولوژیکی در نظر گرفته شد.

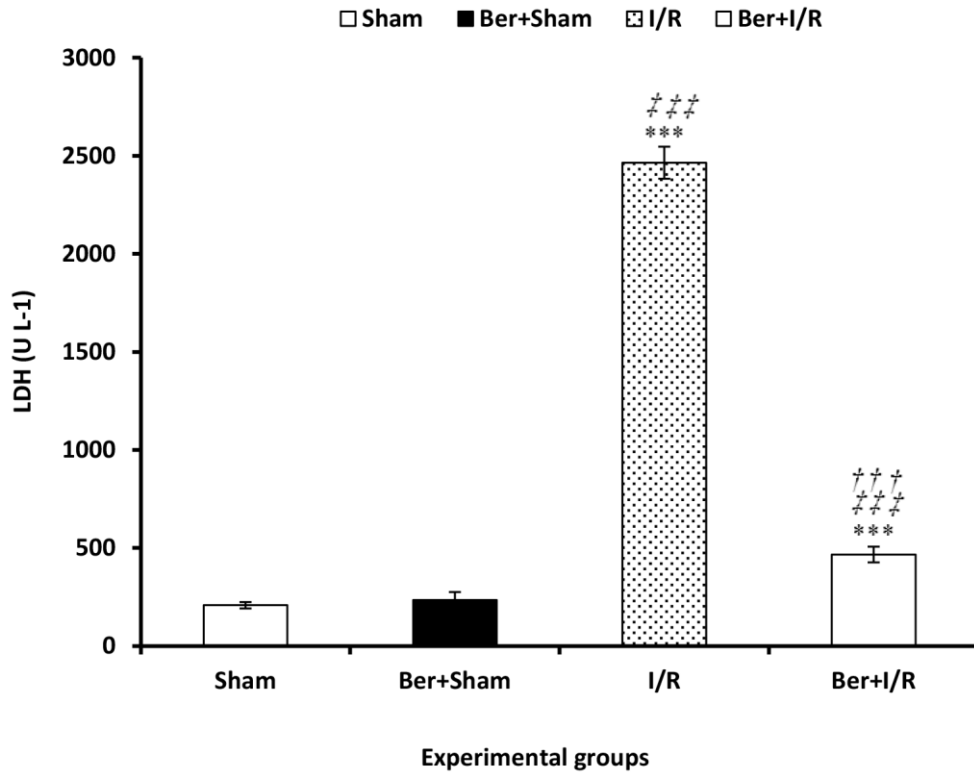
آنالیز آماری: داده‌ها به صورت میانگین \pm خطای معیار ارائه و تمام تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم افزار آماری SPSS و با در نظر گرفتن سطح معنی داری $P < 0.05$ انجام پذیرفتند. جهت مقایسه بین گروهی مقادیر پارامترهای مورد مطالعه از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه و به دنبال آن آزمون دانکن استفاده شد.

یافته‌ها

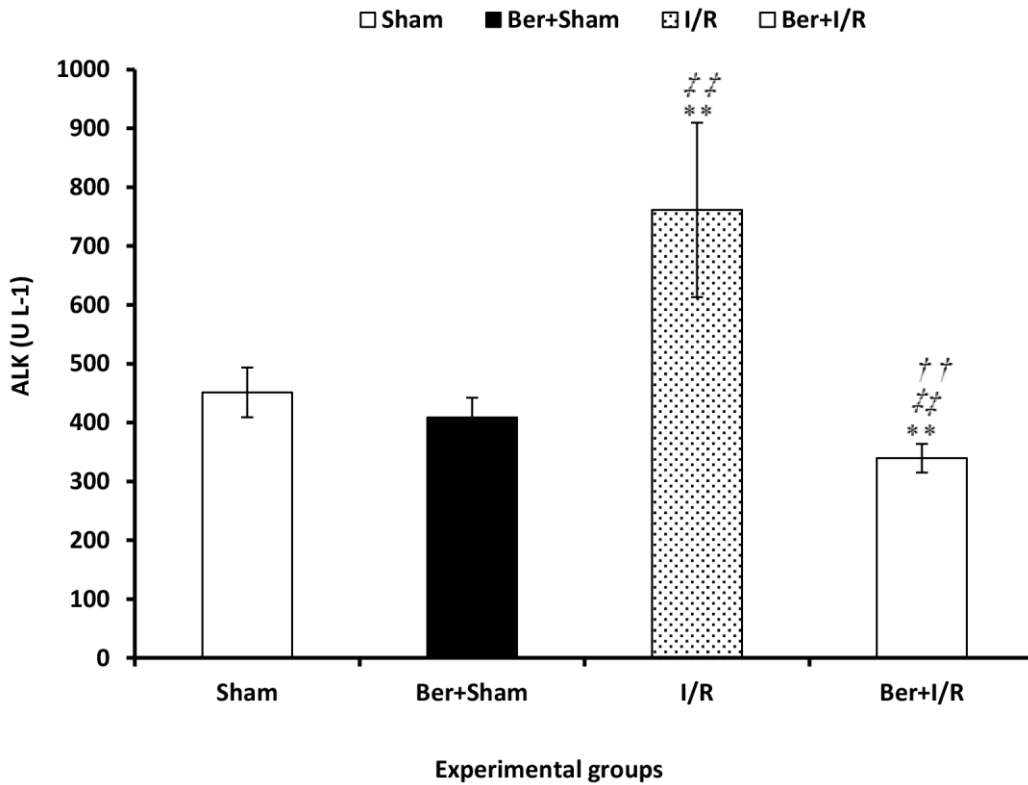
شکل ۱ نشان می‌دهد که سطوح پلاسمایی کراتینین و نیتروژن اوره در گروه I/R نسبت به مقادیرشان در گروه‌های Sham و Ber+Sham افزایش یافته‌اند ($P < 0.001$). تیمار با Ber+I/R در گروه موجب کاهش سطوح کراتینین و نیتروژن اوره پلازما در مقایسه با گروه I/R گردید ($P < 0.001$).

شکل ۲ نشان می‌دهد که سطح پلاسمایی LDH نسبت به سطح آن در گروه‌های Sham و Ber+Sham افزایش زیادی یافته است ($P < 0.001$). سطح LDH در گروه Ber+I/R در مقایسه با مقدار آن در گروه I/R کاهش یافت ($P < 0.001$)، در حالیکه با سطح آن در گروه‌های Sham و Ber+Sham تفاوت معنی داری نداشت.

شکل ۲ همچنین نشان می‌دهد که سطح ALP در گروه I/R بالاتر از سطح آن در گروه‌های Sham و Ber+Sham است ($P < 0.01$). در گروه تیمار شده با برترین (Ber+I/R)

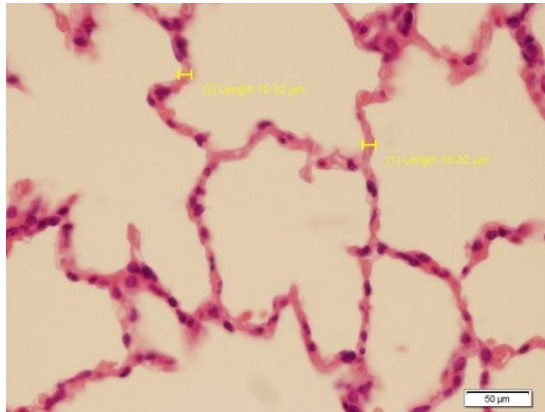


a)

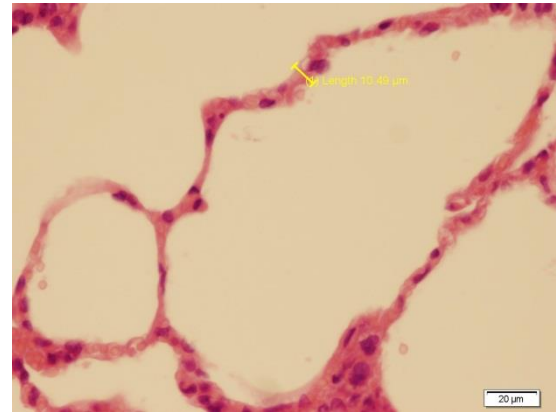


b)

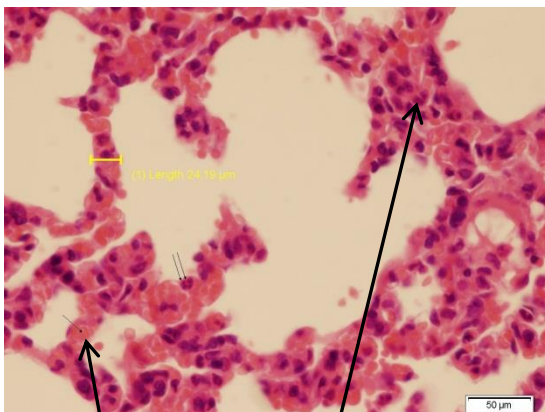
شکل ۲- مقادیر پلاسمای LDH (a) و ALK (b) به صورت میانگین \pm خطای معیار در انتهای دوره ۲۴ ساعته خونرسانی مجدد بعد از ۴۵ دقیقه ایسکمی دو طرفه کلیوی در گروه درمان نشده (گروه I/R) و گروه دریافت کننده دارو (Ber+I/R)، در گروه های Sham و Ber+Sham، شریانهای کلیه مسدود نشده‌اند. در مقایسه با گروه Sham، $P < 0.001$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ در مقایسه با گروه Ber+Sham، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ در مقایسه با گروه I/R



Sham (a)



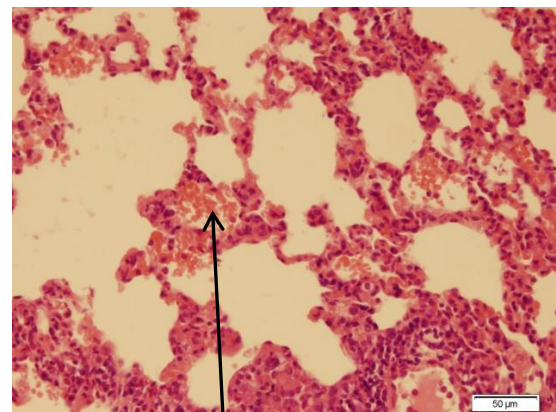
Ber+ Sham (b)



Alveolar capillary

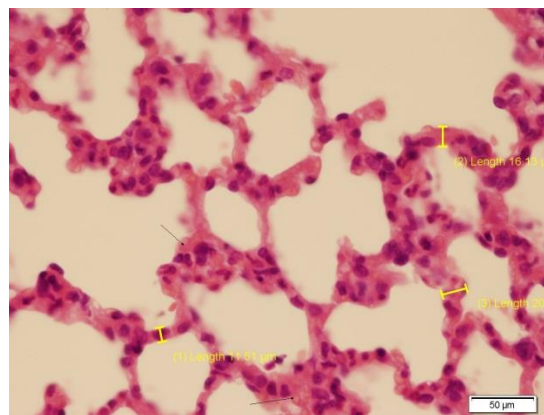
Neutrophil

I/R (c)



Red Blood Cells

I/R (d)



Ber+ I/R (e)

شکل ۳- مقطع عرضی از بافت ریه در گروه Sham (a)، گروه Ber+ Sham (b)، گروه I/R (c، d)، گروه Ber+ I/R (e) با بزرگنمایی $\times 400$ و رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین

موجب آسیب کلیوی گردیده است.

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ۳۲ دقیقه ایسکمی/۲۴ ساعت خونرسانی مجدد کلیه [۴] و نیز ۶۰ دقیقه ایسکمی/۳۶

در تحقیق حاضر افزایش سطح کراتینین و نیتروژن اوره پلاسما بعد از آسیب ایسکمی/خونرسانی مجدد کلیه مشاهده گردید. این نتایج نشان دادند که ایسکمی/خونرسانی مجدد

سنگفرشی است که در بین آنها مویرگها، رشته های الاستیک و رتیکولار، ماتریکس و سلولهای بافت همبند قرار گرفته اند. مویرگها و ماتریکس بافت همبند تشکیل بافت بینابینی را می دهند [۲۵]. یکی از پیامدهای آسیب حاد ریوی ناشی از نارسایی حاد کلیوی ایسکمیک رسوب فیبرین به داخل بافت بینابینی است [۹]. بنابراین می توان گفت که افزایش ضخامت دیواره آلوئولی در این تحقیق احتمالاً به دلیل رسوب فیبرین از مویرگها به داخل بافت بینابینی تبغه های آلوئولی است که این اتفاق نیز به علت افزایش نفوذپذیری عروق (مویرگها) ریوی به دنبال نارسایی حاد کلیوی ایسکمیک رخ می دهد.

در حیواناتی که در معرض ایسکمی/خونرسانی مجدد قرار گرفته و بربرین را دریافت نموده بودند (گروه Ber+I/R)، ارتشاح نوتروفیلها به داخل فضای بینابینی ریه، افزایش ضخامت دیواره های آلوئولی و میزان احتقان عروق ریوی نسبت به گروه I/R تخفیف یافته و هیچ خونروی آلوئولی مشاهده نگردید. بنابراین می توان گفت که احتمالاً بربرین با سرکوبی یا کاهش فعالیت فاکتورهای التهابی [۷] توانسته تا حدودی التهاب ریوی ناشی از نارسایی حاد کلیوی ایسکمیک، که دلیل اصلی مهاجرت نوتروفیلی به بافت بینابینی ریه بوده است، را بهبود بخشد و از ایجاد اختلال در یکپارچگی اندوتلیوم مویرگی جلوگیری نموده و مانع از افزایش بیش از حد نفوذپذیری عروق ریوی گردد.

در این تحقیق سطح ALP و LDH به عنوان شاخص آسیب سلولی اندازه گیری شد. طبق نتایج این تحقیق سطوح ALP و LDH بعد از آسیب ایسکمیک/خونرسانی مجدد (۴۵ دقیقه/۲۴ ساعت) افزایش یافتند (شکل ۲) که احتمالاً نشان دهنده آسیب بافت ریه می باشد. در حالیکه، بربرین از تغییرات فعالیت آنزیم های ALP و LDH جلوگیری نمود، که اثرات بهبودی بخش بربرین بر روی آسیبهای سلولی را مشخص می کند. موافق با نتایج تحقیق حاضر، مطالعات قبلی نیز نشان داده اند که بربرین از طریق اثرات ضد التهابی خود موجب بهبودی آسیب حاد ریوی القاء شده توسط دود سیگار [۲۱]، و نیز کاهش توکسیسیته و فیبروز ریوی القاء شده توسط بلئومایسین [۷] می گردد.

بربرین مهمترین آلكالوئید موجود در زرشک می باشد [۳۰]. علاوه بر زرشک، بربرین در ریشه، پوست و ساقه های

ساعت خونرسانی مجدد کلیه [۱۱] باعث ایجاد آسیب در بافت ریه می گردند. در این تحقیق ساختار بافت شناسی ریه به منظور تعیین میزان آسیب القاء شده توسط ۴۵ دقیقه ایسکمیک/۲۴ ساعت خونرسانی مجدد کلیه مورد مطالعه قرار گرفت. بررسی برشهای گروه I/R احتقان عروقی، ارتشاح نوتروفیلها به داخل فضای بینابینی ریه، افزایش ضخامت سپتوم آلوئولی و خونریزی داخل آلوئولی را نشان داد. مطالعات دیگر نشان داده اند که آسیب حاد کلیوی منجر به رهاسازی کموکین ها و سیتوکین های مختلف، و نیز افزایش بیان ژن های پیش التهابی در ریه های سالم می گردد [۱۱، ۱۴]. همچنین، در مدل ایسکمیک/خونرسانی مجدد و نیز در مدل نفروکتومی دوطرفه در رت، فراخوانی نوتروفیلها به داخل ریه های سالم مشاهده شده است [۱۱، ۱۸]، که مؤید نتایج حاصل از تحقیق حاضر می باشد.

از آنجا که در آسیب حاد ریوی متعاقب نارسایی حاد کلیوی یکپارچگی غشای مویرگی از بین می رود [۱۴]، می توان ارتشاح نوتروفیلها به داخل فضای بینابینی ریه را به از بین رفتن یکپارچگی غشای مویرگی نسبت داد. بعلاوه، طبق مطالعات انجام شده آسیب حاد کلیوی ناشی از ایسکمیک یکپارچگی اندوتلیال سد مویرگی - آلوئولی را از بین می برد و باعث افزایش نفوذ پذیری عروق ریوی می گردد [۱۹]. از این رو، سلولهای خونی براحتی مویرگ را ترک کرده و وارد فضای آلوئولی می شوند و خونروی آلوئولی اتفاق می افتد. از طرفی حضور نوتروفیلها در بافت بینابینی ریه نیز تخریب آناتومیک مویرگها (اختلال در سد مویرگی - آلوئولی) را هدایت می کنند و باعث خروج گلبولهای قرمز به داخل آلوئولها و فضای بینابینی می شوند [۱۶].

یکی دیگر از آسیب های بافتی مشاهده شده در این تحقیق احتقان عروق ریوی بود. بر اساس مطالعات صورت گرفته شده نارسایی حاد کلیوی ایسکمیک و همچنین نفروکتومی دو طرفه، آسیب ریوی مشابهی را ایجاد می کنند که یکی از نشانه های آن احتقان عروق ریوی می باشد [۳، ۴۰، ۳۲]. احتقان انفعالی (غیر فعال) به دلیل فشار خون بالا در مویرگها، که ناشی از یک اختلال قلبی یا ضعف مویرگهای خونی به دنبال نشت خون می باشد، اتفاق می افتد [۱۲].

هر سپتوم بین آلوئولی مشتمل بر دو لایه اپی تلیال

خونریزی داخل آلوئولی گردد. از آنجا که بربرین به عنوان یک عامل ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی عمل می‌نماید [۸، ۲۲، ۳۰، ۳۵]، نتیجه گیری می‌شود که خواص ضد التهابی و آنتی اکسیدانی بربرین در بهبودی آسیب های کلیوی و ریوی مورد مشاهده در این تحقیق نقش دارند.

سپاسگزاری

این تحقیق در بخش زیست شناسی دانشگاه شیراز و با استفاده از گرنت شماره GR-SCST-117-88 انجام گرفته است. از زحمات سرکار خانم حمیده جبه دارباشی جهت همکاری در تهیه اسلایدهای بافت شناسی در بخش پاتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز قدردانی می‌گردد.

تعداد زیادی از گیاهان دیگر مثل انگور اورگون Berberis (aquifolium) و خوک طلاایی (Hydrastis canadensis) نیز یافت می‌شود [۳۴]. بربرین و مشتقات آن برای درمان تومور، دیابت، بیماری قلبی- عروقی، هیپرلیپمی، التهاب، عفونت ویروسی و باکتریایی، آسیب ایسکمی مغزی، بیماری- های روانی، آلزایمر، پوکی استخوان و سیروز کبدی به کار می‌رود [۲۰].

به طور کلی ۴۵ دقیقه ایسکمی و ۲۴ ساعت خونرسانی مجدد کلیه، نارسایی حاد کلیوی را همراه با آسیب های بافتی ریه در موشهای صحرائی القاء کرد. لیکن، دادن بربرین قبل از ایسکمی، عملکرد کلیه را بهتر کرد و توانست احتقان عروقی، ارتشاح نوتروفیلها به داخل فضای بینابینی ریه، افزایش ضخامت سپتوم آلوئولی را کاهش دهد و مانع از

and alleviates fatty liver induced by a high-fat diet in rats. *Lipid Res* 51 (2010) 2504-2515.

References

- [1] Ali BH, Al Moundhri MS, Agents ameliorating or augmenting the nephrotoxicity of cisplatin and other platinum compounds: a review of some recent research. *Food Chem Toxicol* 44 (2006) 1173-1183.
- [2] Ali BH, Al Moundhri MS, Tag EM, Nemmar A, Tanira MO, The ameliorative effect of cysteine prodrug L-2-oxothiazolidine-4-carboxylic acid on cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Fundam Clin Pharmacol* 21 (2007) 547-553.
- [3] Aronson S, Blumenthal R, Perioperative renal dysfunction and cardiovascular anesthesia: concerns and controversies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 12 (1998) 567-586.
- [4] Awad AS, Ye H, Huang L, Li L, Foss FW Jr, Macdonald TL, Lynch KR, Okusa MD, Selective sphingosine 1-phosphate 1 receptor activation reduces ischemia-reperfusion injury in mouse kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 290 (2006) 1516-1524.
- [5] Bashir S, Gilani AH, Antiuro lithic effect of berberine is mediated through multiple pathways. *Eur J Pharmacol* 651 (2011) 168-175.
- [6] Chang X, Yan H, Fei J, Jiang M, Zhu H, Lu D, Gao X, Berberine reduces methylation of the MTP promoter and alleviates fatty liver induced by a high-fat diet in rats. *Lipid Res* 51 (2010) 2504-2515.
- [7] Chitra P, Saiprasad G, Manikandan R, Sudhandiran G, Berberine attenuates bleomycin induced pulmonary toxicity and fibrosis via suppressing NF- κ B dependant TGF- β activation: a biphasic experimental study. *Toxicol Lett* 219 (2013) 178-193.
- [8] Domitrovi'ca R, Jakovac H, Blagojevi'cb G, Hepatoprotective activity of berberine is mediated by inhibition of TNF-, COX-2, and iNOS expression in CCl4-intoxicated mice. *Toxicology* 28 (2011) 33-43.
- [9] Fan J, TLR cross-talk mechanism of hemorrhagic shock-primed pulmonary neutrophil in filtration. *Open Crit Care Med J* 2 (2010) 1-8.
- [10] Feng Y, Siu KY, Ye X, Wang N, Yuen MF, Leung CH, Tong Y, Kobayashi S, Hepatoprotective effects of berberine on carbon tetrachloride-induced acute hepatotoxicity in rats. *Chin Med* 5 (2010) 1-6.
- [11] Grigoryev DN, Liu M, Hassoun HT, Cheadle C, Barnes KC, Rabb H, The local and systemic inflammatory transcriptome after acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 19 (2008) 547-558.
- [12] Guazzi M, Arena R, Pulmonary hypertension with left-sided heart disease. *NR Cardio* 144 (2010) 1-12.
- [13] Hassoun H, Grigoryev DN, Lie M, Liu M, Cheadle C, Tuder RM, Rabb H, Ischemic acute kidney injury

- induces a distant organ functional and genomic response distinguishable from bilateral nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 204 (2007) 921-925.
- [14] Hoke T S, Douglas I S, Murakami O, Klein C L, He Z, Fang W, Thurman J M, Tao Y, Dursun B, Voelkel NF, Edelstein CL, Faubel S, Acute renal failure after bilateral nephrectomy is associated with cytokine-mediated pulmonary injury. *J Am Soc Nephrol* 18 (2007) 155-164.
- [15] Hoste EA, Schurgers M, Epidemiology of acute kidney injury: how big is the problem? *Crit Care Med* 36 (2008) 146-151.
- [16] Ioachimescu OC, Stoller JK, Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. *CCJM* 75 (2008) 258-280.
- [17] Ji HF, Shen L, Berberine: A potential multipotent natural product to combat alzheimer's disease. *Molecules* 16 (2011) 6732-6740.
- [18] Kim do J, Park SH, Sheen MR, Jeon US, Kim SW, Koh ES, Woo SK, Comparison of experimental lung injury from acute renal failure with injury due to sepsis. *Respiration* 73 (2006) 815-824.
- [19] Kramer AA, Postter G, Salhab KF, Mendez C, Rabb H, Renal ischemia /reperfusion lead to macrophage-mediated increase in pulmonary vascular permeability. *Kidney Int* 55 (1999) 2362-2367.
- [20] Li B, Zhu WL, Chen KX, Advances in the study of berberine and its derivative. *Yao Xue Xue Bao* 43 (2008) 773-787.
- [21] Lin K, Liu S, Shen Y, Li Q, Berberine attenuates cigarette smoke-induced acute lung inflammation. *Inflammation* 36 (2013) 1079-1086.
- [22] Lou T, Zhang Z, Xi Z, Liu K, Li L, Liu B, Huang F, Berberine inhibits inflammatory response and ameliorates insulin resistance in hepatocytes. *Inflammation* 34 (2011) 659-667.
- [23] Masztalerz M, Włodarczyk Z, Czuczejko J, Slupski M, Kedziora J, Superoxide anion as a marker of ischemia-reperfusion injury of the transplanted kidney. *Transplant Proc* 38 (2006) 46-48.
- [24] McCombs PR, Roberts B, Acute renal failure following resection of abdominal aortic aneurysm. *Surg Gynecol Obstet* 148 (1979) 175-178.
- [25] Mescher A. *Junqueira's Basic Histology: text and atlas*, McGraw Hill Higher Education, London, 13th, 2013.
- [26] Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M, Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 299 (2008) 793-805.
- [27] Pierson DJ, Respiratory considerations in the patient with renal failure. *Respir Care* 51 (2006) 413-422.
- [28] Prezant DJ, Effect of uremia and its treatment on pulmonary function. *Lung* 168 (1990) 1-14.
- [29] Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A, Acute renal failure: Definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest* 114 (2004) 5-14.
- [30] Singh A, Duggal S, Kaur N, Singh J, Berberine: Alkaloid with wide spectrum of pharmacological activities. *J Nat Prod* 3 (2010) 64-75.
- [31] Singh AP, Muthuraman AC, Jaggi AS, Singh N, Grover K, Dhawan R, Animal models of acute renal failure. *Pharmacolo Rep* 64 (2012) 31-44.
- [32] Troppmann C, Gillingham KJ, Benedetti E, Almond PS, Gruessner RW, Najarian JS, Matas AJ, Delayed graft function, acute rejection, and outcome after cadaver renal transplantation. The multivariate analysis. *Transplantation* 59 (1995) 962-968.
- [33] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, Doig GS, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Ronco C, Beginning and ending supportive therapy for the kidney (BEST Kidney) investigators: Acute renal failure in critically ill patients: A multinational, multicenter study. *JAMA* 294 (2005) 813-818.
- [34] Wongbutdee J, Physiological Effects of Berberine. *Thai Pharm Health Sci J* 4 (2009) 78-83.
- [35] Zhou H, Mineshita S, The effect of berberine chloride on experimental colitis in rats in vivo and in vitro. *J Pharmacol Exp Ther* 294 (2000) 822-829.