

# 三磷酸腺苷二钠对慢性高原病大鼠肝脏保护作用

夏克尔江·苏来曼<sup>1</sup>, 高振<sup>2</sup>, 迪丽努尔·买买提依明<sup>3</sup>, 单莲莲<sup>4</sup>, 张向阳<sup>3</sup>, 艾尼娃尔·艾克木<sup>4</sup>

1. 新疆医科大学, 乌鲁木齐 830011
2. 新疆医科大学附属中医医院国家中医临床研究基地, 乌鲁木齐 830011
3. 新疆医科大学第一附属医院综合心脏内科, 乌鲁木齐 830011
4. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830011

**摘要** 为研究三磷酸腺苷二钠对慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)大鼠肝脏的保护作用, 取60只SD大鼠, 对其中50例进行慢性高原病造模后, 随机分为高原模型组、硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠低剂量组、三磷酸腺苷二钠中剂量组、三磷酸腺苷二钠高剂量组, 每组10只; 剩余10只平原环境饲养为正常对照组; 造模30 d后, 根据大鼠体重进行干预。连续灌胃15 d后, 测定肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)等指标。结果发现, 与正常对照组比较, 高原模型组和硝苯地平对照组大鼠体内的Hcy, IL-6, CRP, MDA, ALT和AST水平升高, SOD和GSH-PX水平降低, PAP升高, 提示高原低氧对大鼠的肝脏造成损害。与高原模型组比较, 三磷酸腺苷二钠高剂量组大鼠体内的Hcy, IL-6, CRP, MDA, ALT和AST水平降低( $P < 0.05$ ), SOD和GSH-PX水平升高( $P < 0.05$ )。故而认为高剂量的三磷酸腺苷二钠对CMS大鼠肝脏有保护作用。

**关键词** 三磷酸腺苷二钠; 肝脏; 慢性高原病

**中图分类号** R291.5

**文献标志码** A

**doi** 10.3981/j.issn.1000-7857.2015.10.012

## Protective effect of trinosin on the liver of chronic mountain sickness rat model

SULAIMAN Xiakeerjiang<sup>1</sup>, GAO Zhen<sup>2</sup>, MAIMAITIYIMING Dilinuer<sup>3</sup>, SHAN Lianlian<sup>4</sup>, ZHANG Xiangyang<sup>3</sup>, AIKEMU Ainiwaer<sup>4</sup>

1. Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
2. Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Xinjiang Medical University & National Clinical Research Base of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830011, China
3. Department of Cardiac Syndrome Internal Medicine, the First Affiliated Hospital, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China
4. College of Pharmacy, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China

收稿日期: 2015-03-01; 修回日期: 2015-04-14

基金项目: 新疆维吾尔自治区心血管病研究实验室开放课题(XJDX0903-2013-01); 新疆少数民族科技人才特殊培养计划科研项目(201423125); 新疆医科大学天山英才工程项目(Y0382023)

作者简介: 夏克尔江·苏来曼, 助理研究员, 研究方向为维吾尔药物及其新药的研发, 电子信箱: xkslm7777@163.com; 艾尼娃尔·艾克木(通信作者), 副教授, 研究方向为维吾尔药物及其新药的研发, 电子信箱: ainiwa@sina.com

引用格式: 夏克尔江·苏来曼, 高振, 迪丽努尔·买买提依明, 等. 三磷酸腺苷二钠对慢性高原病大鼠肝脏保护作用[J]. 科技导报, 2015, 33(10): 113-119.

**Abstract** To study the protective effect of trinosin on the liver of chronic mountain sickness (CMS) rat model, CMS was induced in 50 of 60 SD rats, which were randomly divided into CMS model group, nifedipine control group, high, medium, low dosage trinosin groups and blank control group (10 each). Fifty rats were in low pressure oxygen cabin for 30 days except for the blank control group. After continuous gavage administration for 15 days according to their weights, we tested the indexes of pulmonary artery pressure (PAP), homocysteine (Hcy), interleukin-6 (IL-6), C-reactive protein (CRP), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-PX), alanine aminotransferase (ALT), and aspartate transaminase (AST). The results showed that compared with the blank control group, the CMS model group and nifedipine control group had higher levels of PAP, Hcy, IL-6, CRP, MDA, ALT and AST ( $P < 0.05$ ), but lower levels of SOD and GSH-PX ( $P < 0.05$ ), indicating the rat liver was damaged under hypoxic condition. Compared with the CMS model group, the high dosage trinosin group had lower levels of Hcy, IL-6, CRP, MDA, ALT and AST ( $P < 0.05$ ), but higher levels of SOD and GSH-PX ( $P < 0.05$ ), indicating high dosage of trinosin had protective effect on the liver of CMS rat model.

**Keywords** trinosin; liver; chronic mountain sickness

三磷酸腺苷二钠是一种辅酶,也是核苷酸衍生物,参与脂肪、蛋白质、糖以及核苷酸的代谢。当体内吸收、分泌、肌肉收缩、进行生化合成反应以及机体进行生理机能等需要能量时,三磷酸腺苷分解成二磷酸腺苷及磷酸基,同时释放出能量<sup>[1]</sup>。三磷酸腺苷二钠能够穿透血-脑脊液屏障,提高神经细胞膜性结构的稳定性和重建能力、促进神经突起的再生长。三磷酸腺苷二钠在体内主要经肝代谢,少量经肾代谢排出<sup>[2]</sup>。低氧容易导致肝脏的损伤<sup>[3]</sup>,有关三磷酸腺苷二钠对受损肝脏保护作用的报道不多。肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension, PAH)是一种临床常见的病症,是慢性肺心病的重要病理生理基础,引起此病的原因很多,其发生机理暂不清楚。高原低氧引起的低氧性肺动脉高压较为常见,低氧性肺动脉高压是慢性高原病等发病的重要病理生理变化之一。本实验建立慢性高原病(chronic mountain sickness, CMS)大鼠模型,以PAH作为CMS大鼠模型造模的指标,研究三磷酸腺苷二钠对CMS大鼠的肺动脉压(pulmonary artery pressure, PAP)、同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、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)、谷丙转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶(aspartate transaminase, AST)等指标以及肝脏病理的影响,旨在探讨三磷酸腺苷二钠对CMS大鼠模型肝脏的保护作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 试剂与仪器

三磷酸腺苷二钠片(成都天台山制药有限公司,批号:120601);硝苯地平片(山西云鹏制药有限公司,产品批号C120304);大鼠白介素-6(IL-6)试剂盒(eBioscience公司,批号:74350026);大鼠同型半胱氨酸(Hcy)试剂盒(HCB公司,批号:NH056CS);大鼠C-反应蛋白(CRP)试剂盒(上海西唐生物科技有限公司,批号:3400630);大鼠超氧化物歧化酶

(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20130410);大鼠丙二醛(MDA)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20130409);大鼠谷胱甘肽-过氧化物酶(GSH-PX)试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号:20130401)。Olympus AU400全自动生化分析仪(日本Olympus公司);低压氧舱:在西北地区平时和战时卫勤保障人工试验舱(位于兰州军区新疆乌鲁木齐医院)。BL-420电生理记录仪(成都泰盟电子有限公司);小动物呼吸机(北京科思佳科技有限责任公司,型号:ks606731)。

### 1.2 实验动物

健康SD大鼠60只,要求体重为160~200 g。新疆医科大学动物中心提供,许可证号:SCXK(新)2011-0004。

### 1.3 慢性高原病大鼠造模

在西北地区平时和战时卫勤保障人工试验舱(位于兰州军区新疆乌鲁木齐医院),模拟海拔为5000 m,温度范围为18~26℃,湿度范围为40%~60%,压力为54.1 kPa(391.4 mmHg),氧气分压为10.84 kPa(80.8 mmHg)。每天观察大鼠的行为、自主活动、摄食、饮水、毛发、粪便、尿液,眼、耳、鼻、口有无分泌物,每日测量体重。30 d后,进行干预。

### 1.4 实验动物分组

取SD大鼠60只,随机分为6组,每组10只。取其中的5组(50只大鼠)进行慢性高原病造模。造模30 d后,根据大鼠体重进行干预。1)三磷酸腺苷二钠高剂量组:给予三磷酸腺苷二钠3.2398 mg,每日1次,灌胃15 d;2)三磷酸腺苷二钠中剂量组:给予三磷酸腺苷二钠1.6199 mg,每日1次,灌胃15 d;3)三磷酸腺苷二钠低剂量组:给予三磷酸腺苷二钠0.8099 mg,每日1次,灌胃15 d;4)硝苯地平组:给予硝苯地平片2.7 mg,每日1次,灌胃15 d;5)高原模型组:给予等量生理盐水灌胃,每日1次;6)正常对照组:给予等量生理盐水灌胃,平原环境正常饲养。

### 1.5 大鼠肺动脉压的测定

以上各组连续干预15 d后,用氯胺酮1支(50 mg/mL)、地西洋1支(5 mg/mL)和阿托品1支(0.5 mg/mL)混合均匀,然后

稀释1倍共10 mL,稀释后的液体按0.75 mL/100 g腹腔注射麻醉后,大鼠仰卧位固定,剪开颈部和胸部皮肤,然后沿胸骨正中中线打开胸腔,完全暴露肺和心脏。用充满肝素化的生理盐水的7号针头插入肺动脉测量肺动脉压力,肉眼可以直接看到针头的位置。针头的另一端利用自制导管和压力换能器相连将压力变化通过生物信号记录仪记录数据。

### 1.6 大鼠血清学指标的测定

大鼠腹主动脉取血,室温下放置30 min,3000 r/min离心20 min,取上清液,使用购买的相应试剂盒测定炎性介质血清CRP、IL-6、Hcy、SOD、MDA、GSH-PX,Olympus AU400全自动生化仪测定血清中ALT和AST含量。

### 1.7 大鼠肝脏的苏木精-伊红染色

末次给药24 h后处死SD大鼠取出肝脏,将10%甲醛溶液固定的肝脏组织标本依次放入70%酒精3 h、80%酒精2 h、90%酒精1.5 h、95%酒精2 h、100%酒精1 h;然后置于二甲苯30 min进行透明;在熔融的54℃低熔点石蜡中浸润3 h,浸蜡标本于室温下自然凝固为蜡块。肝脏组织切片的制备:将蜡块包埋的肝脏制成4 μm的石蜡切片,依次在30%~40%酒精和38℃的水中展开,用载玻片捞取切片。放置于37℃的烘箱中过夜,室温保存。常规苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE染色):将切片连续3次浸入二甲苯,各进行15 min脱蜡;连续两次在100%酒精中2 min、95%酒精中2 min、80%酒精中2 min,自来水冲洗;浸入苏木精染液中染色6 min,自来水冲洗;0.1%盐酸酒精中分色数秒,自来水冲洗;0.5%氨水返蓝,自来水水洗3次;再浸入伊红染液数秒,自来水冲洗;最后分别置于80%酒精数秒、95%酒精数秒、100%酒精数秒,100%酒精2 min脱水。64℃温箱内干燥10 min后,滴加1滴中性树脂胶,盖上盖玻片,晾干封固。在光学显微镜下观察大鼠肝脏切片。

### 1.8 统计学方法

应用SPSS 17.0统计软件,所有资料均作正态性检验和方差齐性检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和 $\chi^2$ 检验。组间比较用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果与分析

### 2.1 三磷酸腺苷二钠对CMS大鼠肺动脉压的影响

与正常对照组比较,高原模型组、硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠各剂量组中的PAP有上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与高原模型组比较,硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠各剂量组PAP均有降低,硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠高中剂量组差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。硝苯地平对照组对照药物硝苯地平和三磷酸腺苷二钠高、中、低剂量均可降低CMS大鼠PAP,见表1。

表1 给药后CMS大鼠肺动脉压的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Pulmonary artery pressure of CMS rats after drug administration ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	肺动脉压/kPa
正常对照组	10	2.57±0.35 <sup>▲</sup>
高原模型组	10	5.76±0.68 <sup>*</sup>
硝苯地平对照组	10	3.77±0.43 <sup>*▲</sup>
三磷酸腺苷二钠高剂量组	10	4.20±0.55 <sup>*▲</sup>
三磷酸腺苷二钠中剂量组	10	4.57±0.57 <sup>*▲</sup>
三磷酸腺苷二钠低剂量组	10	5.09±0.56 <sup>*</sup>

注:与正常对照组比较,<sup>\*</sup> $P < 0.05$ ;与高原模型组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$ 。下同。

### 2.2 三磷酸腺苷二钠对CMS大鼠血清中CRP、IL-6和Hcy血清学因子的影响

与正常对照组CRP和IL-6含量比较,高原模型组、硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠各剂量组有升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与高原模型组CRP和IL-6含量比较,硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠各剂量组有降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与正常对照组Hcy含量比较,高原模型组、硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠中、低剂量组中的Hcy有上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而三磷酸腺苷二钠高剂量组的Hcy含量接近正常值。与高原模型组Hcy含量比较,硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠各剂量组有降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表2。

表2 给药后CMS大鼠血清中CRP、IL-6、Hcy血清学因子指标变化的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2 Variation of CRP, IL-6 and Hcy in the rat serum after drug administration ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CRP/(ng·mL <sup>-1</sup> )	IL-6/(pg·mL <sup>-1</sup> )	Hcy/(μmol·mL <sup>-1</sup> )
正常对照组	10	74.325±9.2 <sup>▲</sup>	48.112±3.5 <sup>▲</sup>	21.241±3.2 <sup>▲</sup>
高原模型组	10	221.351±14.1 <sup>*</sup>	169.331±12.7 <sup>*</sup>	58.316±5.5 <sup>*</sup>
硝苯地平对照组	10	158.231±21.3 <sup>*▲</sup>	139.232±14.1 <sup>*▲</sup>	48.261±5.5 <sup>*▲</sup>
三磷酸腺苷二钠高剂量组	10	92.133±4.1 <sup>*▲</sup>	80.215±11.3 <sup>*▲</sup>	23.112±4.5 <sup>*▲</sup>
三磷酸腺苷二钠中剂量组	10	113.123±9.3 <sup>*▲</sup>	111.324±12.5 <sup>*▲</sup>	31.213±7.2 <sup>*▲</sup>
三磷酸腺苷二钠低剂量组	10	165.331±12.6 <sup>*▲</sup>	138.812±12.3 <sup>*▲</sup>	45.115±6.3 <sup>*▲</sup>

### 2.3 三磷酸腺苷二钠对 CMS 大鼠血清中 SOD、MDA、GSH-PX 的影响

与正常对照组比较,高原模型组、硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠中、低剂量组中 SOD 和 GSH-PX 含量下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而三磷酸腺苷二钠高剂量组的 SOD 和 GSH-PX 含量接近正常值。与高原模型组比较,硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠中、低剂量组中的 SOD 和 GSH-PX

含量明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

与正常对照组比较,高原模型组、硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠中、低剂量组中 MDA 上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而三磷酸腺苷二钠高剂量组中 MDA 含量接近正常值。与高原模型组比较,硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠各剂量组中 MDA 含量降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 给药后 CMS 大鼠血清中 SOD、MDA、GSH-PX 变化的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 3 Variation of SOD, MDA and GSH-PX in the rat serum after drug administration ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SOD/(U·mg <sup>-1</sup> ·prot)	GSH-PX/(U·mg <sup>-1</sup> ·prot)	MDA/(nmol·mL <sup>-1</sup> )
正常对照组	10	264.25±13.27 <sup>▲</sup>	1633.17±33.11 <sup>▲</sup>	8.23±1.27 <sup>▲</sup>
高原模型组	10	171.33±14.13 <sup>*</sup>	1005.51±32.15 <sup>*</sup>	16.22±1.41 <sup>*</sup>
硝苯地平对照组	10	213.21±14.12 <sup>▲</sup>	1280.31±22.13 <sup>▲</sup>	13.58±1.33 <sup>▲</sup>
三磷酸腺苷二钠高剂量组	10	242.21±15.24 <sup>▲</sup>	1563.13±39.13 <sup>▲</sup>	8.03±1.01 <sup>▲</sup>
三磷酸腺苷二钠中剂量组	10	210.31±15.25 <sup>▲</sup>	1293.38±51.72 <sup>▲</sup>	9.02±1.03 <sup>▲</sup>
三磷酸腺苷二钠低剂量组	10	189.21±14.28 <sup>▲</sup>	1101.43±48.15 <sup>▲</sup>	12.82±1.37 <sup>▲</sup>

### 2.4 三磷酸腺苷二钠对 CMS 大鼠血清中 ALT 和 AST 的影响

与正常对照组比较,高原模型组、硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠高剂量组中 ALT 含量上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中三磷酸腺苷二钠高剂量组的 ALT 含量接近正常值。与高原模型组比较,正常对照组、三磷酸腺苷二钠高

剂量组中的 ALT 含量最低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

与正常对照组比较,高原模型组、硝苯地平对照组、三磷酸腺苷二钠中、低剂量组中 AST 含量上升,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与高原模型组比较,正常对照组、三磷酸腺苷二钠高、中剂量组中 AST 含量降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),其中三磷酸腺苷二钠高剂量组中 AST 含量最为接近正常对照组,见表 4。

表 4 给药后 CMS 大鼠血清中 ALT 和 AST 变化的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Table 4 Variation of ALT and AST in the rat serum after drug administration ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ALT/(U·L <sup>-1</sup> )	AST/(U·L <sup>-1</sup> )
正常对照组	10	11.15±1.46 <sup>▲</sup>	13.84±1.89 <sup>▲</sup>
高原模型组	10	17.01±1.55 <sup>*</sup>	16.05±1.16 <sup>*</sup>
硝苯地平对照组	10	16.28±2.36 <sup>*</sup>	15.06±1.21 <sup>*</sup>
三磷酸腺苷二钠高剂量组	10	12.35±1.32 <sup>▲</sup>	14.03±1.02 <sup>▲</sup>
三磷酸腺苷二钠中剂量组	10	14.46±3.21	15.14±1.01 <sup>▲</sup>
三磷酸腺苷二钠低剂量组	10	14.86±2.46	15.46±1.25 <sup>*</sup>

### 2.5 病理学观察

如图 1 所示,正常对照组:正常对照组肝组织结构正常,未发现病变。肝细胞正常,肝小叶结构清晰,肝索呈放射状排列。高原模型组:高原模型组肝脏正常结构不清,肝小叶结构消失,肝细胞肿胀且排列混乱,放射状结构消失,可见点状坏死及肝细胞嗜酸性病变,中央静脉及部分肝窦扩张充血。硝苯地平对照组:肝梭放射状结构恢复,但细胞普遍肿胀呈颗粒样变或散在嗜酸性病变;中央静脉有中度充血及明

显肿胀。ATP 低剂量组(ATPL):肝梭放射状结构不明显,肝细胞普遍水肿,偶见颗粒样变或嗜酸性病变,中央静脉明显肿胀充血且周围肝窦普遍扩张充血。ATP 中剂量组(ATPM):可观察到肝梭的放射状结构,中央静脉严重扩张但充血较 ATPL 组轻,肝窦有轻度充血,部分肝细胞水肿。ATP 高剂量组(ATPH):肝组织结构趋于正常,可观察到肝梭放射状结构,中央静脉存在轻微充血但有扩张,肝窦轻度充血,肝细胞水肿不明显且偶见颗粒样变。

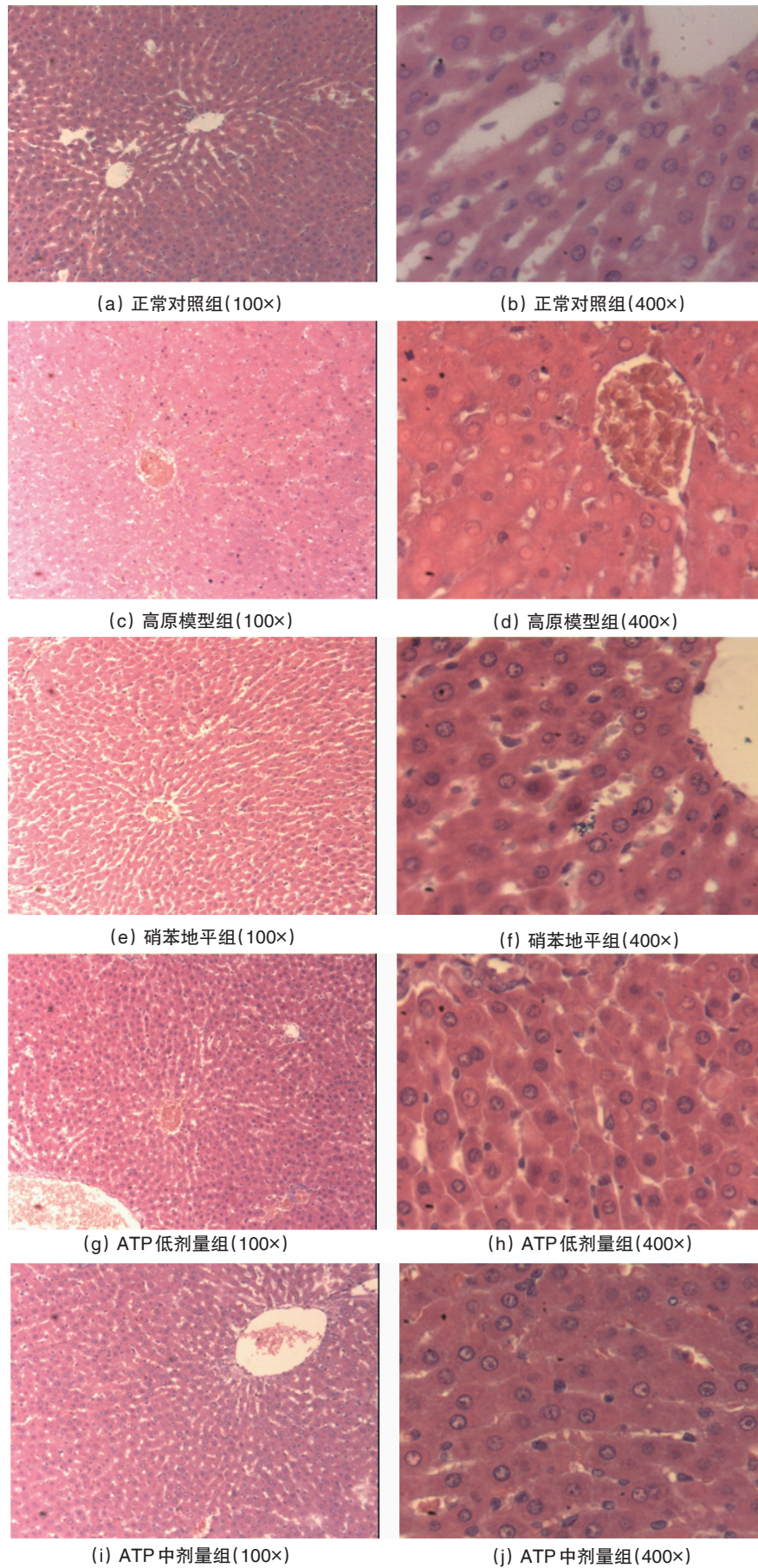


图1 各组大鼠肝脏病理学检查(HE染色)

Fig. 1 Pathological observation on the rat liver of different groups (HE staining)

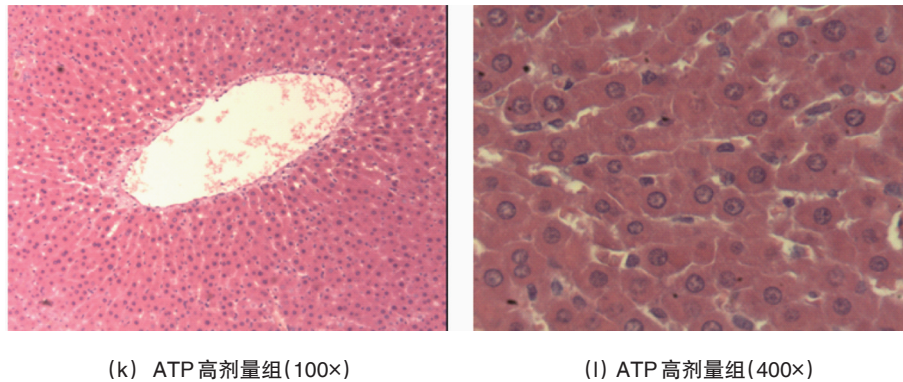


图1 各组大鼠肝脏病理学检查(HE染色)(续)

Fig. 1 Pathological observation on the rat liver of different groups (HE staining) (continued)

### 3 讨论

HPH发病的中心环节是肺血管阻力增加,主要病理变化是肺动脉收缩反应增强及以平滑肌细胞增生为主要特征的肺血管结构重建<sup>[4]</sup>。早期研究认为,肺动脉高压是肺血管收缩反应性增强的结果<sup>[5]</sup>。本实验发现,与正常对照组比较,高原模型组的肺动脉压力明显上升,提示CMS大鼠模型造模良好。

低氧可诱导核转录因子- $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)的表达,目前NF- $\kappa$ B被认为是调控机体炎症反应的总源头,活化后上调IL-6等多种炎症介质<sup>[6]</sup>。IL-6是一种糖蛋白,具有抑制炎症和免疫调节作用。异常增高的IL-6可激活补体及CRP的表达,产生细胞损害。Hartmann等<sup>[7]</sup>报道在高海拔低氧条件下可增加血液中IL-6和CRP的含量。CRP是急性时相反应蛋白之一,正常状态下,CRP分子以五聚体形式存在;当机体出现炎症、感染、组织损伤时,在IL-6等细胞因子的刺激下,CRP主要在机体肝脏生成。一方面CRP参与机体的防御功能。另一方面,CRP对补体激活后的炎症反应所带来的潜在破坏性具有限制作用<sup>[8]</sup>。目前CRP已经被认为是系统炎症有效的标志物之一。本结果显示,高原模型组大鼠的IL-6水平提高,在IL-6等细胞因子的刺激下,其CRP水平也提高,肝脏病理结果也说明低氧使大鼠肝脏受到损伤。而三磷酸腺苷二钠的各剂量组大鼠的CRP水平降低,提示三磷酸腺苷二钠可对抗低氧导致大鼠肝脏产生的过高CRP。为进一步证实肝脏受损伤的程度,对大鼠体内的同型半胱氨酸进行研究。Hcy是人体内的一种含硫氨基酸,为甲硫氨酸和半胱氨酸代谢过程中的重要中间产物。在机体肝脏被认为是代谢Hcy的主要器官的代谢主要依靠肝脏细胞,肝脏细胞通过对Hcy的合成和分解来维持其平衡。正常机体内,Hcy很少被释放到血液中,所以,体内的Hcy一般为低浓度状态;肝脏受到损伤时,Hcy水平升高,本实验高原模型组大鼠的Hcy水平亦升高,进一步说明该组大鼠的肝脏已受损伤。近期也有报道认为,Hcy与肝脏疾病的发生具有一定的相关性<sup>[9]</sup>。当给予不同剂量的三磷酸腺苷二钠后,高原模型组大鼠的Hcy水

平下降,提示三磷酸腺苷二钠对CMS大鼠受损伤的肝脏具有保护作用。另外,AST和ALT是与肝脏损伤相关的肝功能指标,是肝脏得以正常运转的催化剂,可直接反应肝脏的健康。当肝细胞发生异常坏死时,会引起肝脏损伤,AST和ALT会释放到血液中,造成血清中AST和ALT含量偏高。ALT增高反映肝病的活动程度,AST增高则反映了肝细胞损害的严重程度<sup>[10]</sup>。本研究也显示了在CMS大鼠血清中AST和ALT含量增高,证明存在低氧肝损伤,并且在给予三磷酸腺苷二钠后,模型大鼠血清中AST和ALT含量下降,其中三磷酸腺苷二钠高剂量组最为接近正常对照组AST和ALT的含量。

正常情况下,自由基生成与清除之间的动态平衡是靠以SOD和GSH-PX为主的酶系统和非酶类抗氧化防御系统维持<sup>[11]</sup>,不会对机体造成明显的损伤。SOD对底物显示绝对专一性,其作用是歧化超氧阴离子自由基,生成过氧化氢( $H_2O_2$ )和氧气( $O_2$ )。 $H_2O_2$ 与 $O_2$ 反应能生成活性很强的羟自由基<sup>[12]</sup>。羟自由基可直接作用于细胞膜上的不饱和脂肪酸,引发不饱和脂肪酸过氧化反应并最终生成MDA<sup>[13]</sup>。SOD常与MDA的测定相互配合,SOD活力的高低反映机体清除氧自由基的能力,MDA的高低反映机体细胞受自由基攻击的严重程度。GSH-PX是机体内广泛存在的一种重要的催化过氧化氢分解的酶。它能催化 $H_2O_2$ 与还原型谷胱甘肽反应,生成氧化型谷胱甘肽,从而分解 $H_2O_2$ ,防止产生毒性很强的羟自由基,起到保护细胞膜结构和功能完整的作用。以往试验及研究表明,高原病患者有不同程度的肝功能异常,并认为与该区域人群体内氧自由基代谢紊乱有关<sup>[14]</sup>。已有研究认为,低氧肝损伤可能与脂质过氧化损伤有关系<sup>[15]</sup>。研究结果显示高原模型组大鼠的SOD和GSH-PX降低,MDA水平上升,提示CMS大鼠的肝功能出现异常。采用各剂量的三磷酸腺苷二钠干预处理高原模型组大鼠后,其SOD和GSH-PX的水平上升,MDA水平下降,CMS大鼠的肝脏病理结果也显示给药干预后肝脏有明显的改善,其中高剂量三磷酸腺苷二钠组的SOD、GSH-PX和MDA水平接近正常值。因此,高剂量的三磷酸腺苷二钠对CMS大鼠模型的肝脏具有较好的保护作用。

#### 4 结论

CMS大鼠的Hcy、IL-6和CRP水平提高,提示CMS大鼠的肝脏已受到损伤。而三磷酸腺苷二钠干预CMS大鼠后,可以提高肝脏的SOD和GSH-Px水平,减少脂质过氧化产物MDA的生成,清除氧自由基,三磷酸腺苷二钠CMS大鼠肝脏起到保护作用。

#### 参考文献(References)

- [1] 梁远兵,董现龙. 三磷酸腺苷二钠氯化镁治疗COPD急性加重期患者肺动脉高压疗效观察[J]. 中国临床医生, 2011, 39(8): 54-55.  
Liang Yuanbing, Dong Xianlong. Clinical observation of adenosine disodium triphosphate and magnesium chloride in the treatment of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary diseases' pulmonary alveolar hypertension[J]. Chinese Journal for Clinicians, 2011, 39(8): 54-55
- [2] 皮凤梅,屠锡德,吴悦. 三磷酸腺苷二钠脂质体的制备及其对心肌缺血小鼠组织能量状态的影响[J]. 药理学学报, 2010, 45(10): 1322-1326.  
Pi Fengmei, Tu Xide, Wu Yue. Preparation of ATP-2Na loaded liposome and its effect on tissues energy state in myocardial ischemic mice[J]. Acta Pharmaceutica Sinica, 2010, 45(10): 1322-1326.
- [3] 荣黎,戴立里,曾维政,等. 红景天甙对拟高原缺氧大鼠肝损伤的保护作用[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2010, 14(31): 5813-5817.  
Rong Li, Dai Lili, Zeng Weizheng, et al. Protective effect of salidroside on liver injury of rats under altitude hypoxia simulation[J]. Journal of Clinical Rehabilitative Tissue Engineering Research, 2010, 14(31): 5813-5817.
- [4] Budhiraja R, Tuder R M, Hassoun P M. Endothelial dysfunction in pulmonary hypertension[J]. Circulation, 2004, 109(2): 159-165.
- [5] Runo J R, Loyd J E. Primary pulmonary hypertension[J]. Lancet, 2003, 361(9368): 1533-1544.
- [6] Flohe S B, Bruggemann J, Herder C, et al. Enhanced Proinflammatory response to endotoxin after priming of macrophages with lead ions[J]. Journal of Leukocyte Biology, 2002, 71(3): 417-424.
- [7] Hartmann G, Tschop M, Fischer R, et al. High altitude increases circulating interleukin-6, interleukin-1 receptor antagonist and C-reactive protein [J]. Cytokine, 2000, 12(3): 246-252.
- [8] De Carvalho J F, Hanaoka B, Szyper-Kravitz M, et al. C-reactive protein and its implications in systemic lupus erythematosus[J]. Acta Reumatologica Port, 2007, 32(4): 317-322.
- [9] Olsson M L, Clausen H. Modifying the red cell surface: Towards an ABO-universal blood supply[J]. British Journal of Haematology, 2008, 140(1): 3-12.
- [10] 王灿,苗志敏,李长贵,等. 人体尿酸水平对血清谷丙转氨酶和谷草转氨酶水平的影响[J]. 山东医药, 2010, 50(29): 1-3.  
Wang Can, Miao Zhimin, Li Changgui, et al. Impact of uric acid on alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase[J]. Shandong Medical Journal, 2010, 50(29): 1-3.
- [11] 高志,邓友章. 中药骨筋宝汤对膝关节骨性关节炎患者血清SOD、NO及MDA水平的影响[J]. 海南医学院学报, 2012, 18(3): 341-343.  
Gao Zhi, Deng Youzhang. Influence of Gujing Bao Tang on SOD, NO and MDA levels in patients osteoarthritis of the knee[J]. Journal of Hainan Medical University, 2012, 18(3): 341-343.
- [12] 李洁,张耀斌,邢良美. 不同低氧训练模式对大鼠肝脏及肾脏组织内自由基代谢的影响[J]. 体育科学, 2008, 28(5): 56-61.  
Li Jie, Zhang Yaobin, Xing Liangmei. Effect of different hypoxic training methods on free radical metabolism of liver and kidney tissue in mice[J]. China Sport Science, 2008, 28(5): 56-61.
- [13] 秦德安,苏丹,王晓玲. 橙皮苷对羟自由基的消除作用[J]. 中国药理学杂志, 1996, 31(7): 396-398.  
Qin Dean, Su Dan, Wang Xiaoling. Scavenging action to hydroxyl free radical of hesperidin[J]. Chinese Pharmaceutical Journal, 1996, 31(7): 396-398.
- [14] 崔建华,张西洲,王宏运,等. 慢性高原病肝功能及血清酶的改变[J]. 临床军医杂志, 2006, 34(6): 677-678.  
Cui Jianhua, Zhang Xizhou, Wang Hongyun, et al. Liver function and serum enzyme changes of chronic mountain sickness[J]. Clinical Journal of Medical Officer, 2006, 34(6): 677-678.
- [15] Martin R, Fitzl G, Mozet C, et al. Effect of age and hypoxia/reoxygenation on mRNA expression of antioxidative enzymes in rat liver and kidneys[J]. Experimental Gerontology, 2002, 37(12): 1481-1487.

(责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·



### 中国科协与腾讯签署“互联网+科普”合作协议

2015年4月30日,中国科协与腾讯公司在中国科技馆签署“互联网+科普”合作框架协议。中国科协党组书记、常务副主席、书记处第一书记尚勇,腾讯公司董事会主席兼首席执行官马化腾出席签字仪式并座谈。

根据协议,双方将全面推进“互联网+科普”战略合作,着眼于移动互联网的发展趋势,增强科普在社交媒体中的影响力,推动科普内容、活动、产品等在腾讯多平台、跨终端的全媒体推送,推动科技知识在移动互联网和社交圈中的流行,共同营造互联网+科普创新环境,推动大数据、云计算等在科学传播领域的发展与应用,提升科普的社会影响力,促进全民科学素质提升,引领移动互联网科普浪潮。

详见中国科协网<http://www.cast.org.cn/n35081/n35473/n35503/16360371.html>。