

· 专题论坛 ·

美托洛尔对急进海拔 3 400 m 大鼠的心肌保护作用研究

谢 华,王延玲,王 昌,李文斌,贾正平,王 荣 (兰州总医院全军高原环境损伤防治重点实验室,甘肃 兰州,730050)

[摘要] **目的** 探讨急进海拔 3 400 m 高原地区对大鼠心肌线粒体相关指标的影响,及美托洛尔干预后对心肌的保护作用。**方法** 将 36 只雄性 Wistar 大鼠随机分为 A 组(正常组,海拔 55 m)、B 组(缺氧组,海拔 3 400 m)、C 组(美托洛尔组,海拔 3 400 m),每组 12 只,从平原(上海 55 m)急进至高原(碌曲 3 400 m)。检测大鼠心率及血压,水合氯醛麻醉,腹主动脉采血,测定大鼠血气指标,解剖获取大鼠心脏组织,进行组织匀浆,测定氧化应激相关参数:超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO);线粒体功能相关参数:复合体-I、II、III、IV(COM-I、II、III、IV),琥珀酸脱氢酶(SDH),苹果酸脱氢酶(MDH),三磷酸腺苷(ATP)。**结果** 血气实验结果表明,大鼠急进高原后,美托洛尔组大鼠血氧分压和血氧饱和度有一定程度升高,与正常组比较,缺氧组体内 MDA 含量显著升高,而 SOD、NO 含量显著下降($P<0.01$),线粒体复合体 I、II、III、IV 分别较正常组下降 44.49%、32.38%、34.43%、20.16%。给予美托洛尔后,大鼠体内 MDA 下降 13.72%,SOD、NO 分别上升 25.73%、168.55%,线粒体复合体活性较缺氧组分别上升 44.92%、33.73%、37.11%、10.09%。缺氧组呼吸链 SDH 及 MDH 较正常组下降 29.51%、42.79%, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶、T-ATP 酶的活性分别下降 20.24%、27.56%、33.32%;给予美托洛尔干预后,SDH 和 MDH 较缺氧组上升 47.36%、88.57%, $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATP}$ 酶、T-ATP 酶的活性较缺氧组上升了 31.92%、26.95% 和 44.93%,实验结果表明美托洛尔能够增强 ATP 酶的活性。**结论** 在海拔 3 400 m 的急性缺氧条件下,心肌损伤与氧化应激指标和线粒体相关酶活性改变有关,而给予美托洛尔干预,有利于相关指标恢复正常,具有一定的缺氧心肌损伤的保护作用。

[关键词] 急性高原缺氧;氧化应激;线粒体;心肌

[中图分类号] R594.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1006-0111(2018)03-0238-05

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2018.03.010

The protective effects of metoprolol on rat myocardium at 3 400 m

XIE Hua, WANG Yanling, WANG Chang, LI Wenbin, JIA Zhengping, WANG Rong (Lanzhou General Hospital Key Lab of PLA for Prevention and Treatment of Injuries induced by High Altitude, Lanzhou 730050, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the effects on myocardial mitochondria-related indexes in rats after rapid elevation to 3 400 m altitude and myocardial protection effects with metoprolol. **Methods** Male Wistar rats were randomly divided into three groups with 12 rats in each group as follows, group A (normal group, 55 m above sea level), group B (hypoxia group, 3 400 m above sea level), group C (metoprolol group, 3 400 m above sea level). Heart rate and blood pressure were measured during the rapid transfer from the plain (Shanghai 55 m) to plateau of 3 400 m. Then, the rats were anesthetized with chloral hydrate. The blood was collected from the abdominal aorta and blood gas indexes were measured. The heart tissue was homogenized. The oxidative stress related parameters, such as superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO) were assayed. The mitochondrial function related parameters, such as complexes-I, II, III, IV, succinate dehydrogenase (SDH), malate dehydrogenase (MDH) and adenosine triphosphate (ATP) were measured. **Results** After the rats were exposed to high altitude, the blood oxygen tension and oxygen saturation in the metoprolol group were increased in comparison with the hypoxia group. Compared with the normal group, the content of MDA in the hypoxia group was increased significantly, while the content of SOD and NO were decreased significantly ($P<0.01$), the mitochondrial complex I, II, III and IV were also decreased 44.49%, 32.38%, 34.43% and 20.16%. Compared with hypoxia group, the MDA was decreased by 13.72%, while SOD and NO were increased by 25.73% and 168.55%, the activity of mitochondrial complexes were also increased by 44.92%, 33.73%, 37.11% and 10.09% for metoprolol group. The respiratory chain SDH and MDH in hypoxic

[基金项目] 国家科技重大专项(2008ZXJ09014-010);国家自然科学基金(81403004, 81401552, 81673508);全军后勤科研“十二五”重大项目(AWS14L0005);全军医学科研“十二五”重点项目(BWS12J012);甘肃省自然科学基金(145RJZA111, 1606RJZA176)

[作者简介] 谢 华,主任药师,研究方向:高原药理学,Tel:(0931)8996371,Email:xiehua-72@163.com

[通讯作者] 王 荣,教授,主任药师,博士生导师,Tel:(0931)8994675,Email:wangrong-69@163.com;贾正平,教授,主任药师,博士生导师

group were decreased by 29.51% and 42.79% and the activity of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ and T-ATPase were decreased by 20.24%, 27.56% and 33.32% in comparison with the normal group. After intervention with metoprolol, SDH and MDH were increased by 47.36% and 88.57% separately, the activities of $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ and T-ATPase were also increased by 31.92%, 26.95%, 44.93% in comparison with hypoxia group. Those results indicated that metoprolol can increase ATPase activity. **Conclusion** Under the condition of acute hypoxia at 3 400 m above sea level, myocardial injury is related to the changes of oxidative stress and mitochondrial-related enzyme activity. Metoprolol helps to normalize the related indicators and provides the protection for myocardial injury caused by hypoxia.

[Key words] acute high-altitude hypoxia; oxidative stress; mitochondria; myocardium

机体从平原地区急进高原后,组织器官会因为环境氧分压的降低而出现缺氧,机体血氧饱和度也随之降低。高原缺氧环境对心脏的功能改变将影响血液的分布和流变学,从而导致机体发生一系列的生理和病理改变^[1]。心脏输送氧气及血液至机体各部位,是需氧量较大的组织器官,其对环境氧分压变化所致的摄氧量改变十分敏感^[2]。氧化应激是近年来研究高原缺氧损伤的重要方向^[3],心肌的氧化损伤也是心肌疾病的重要因素之一^[4]。而机体的自主应答是低氧适应的关键因素^[5],急性缺氧导致某些自主应答,主要包括呼吸系统的外周化学感受器刺激换气过度,以及心脏系统的交感活性增强导致的心率及心输出量增加^[6]。而无论是肺小动脉压的升高、心率增加,还是心脏做功增加,都会刺激活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的生成,ROS 损害组织细胞、蛋白结构及 DNA 等,且线粒体受 ROS 损伤是最为直接的,线粒体功能受损又会加重机体氧化应激损伤,减少对氧的利用及产能,对心脏及其他器官造成影响^[7]。课题组通过检测大鼠心肌细胞内超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)、一氧化氮(nitric oxide, NO)的含量,评估机体心肌细胞的氧化应激变化,通过测定线粒体内相关酶复合体-I、II、III、IV (COM-I、II、III、IV)、琥珀酸脱氢酶(succinate dehydrogenase, SDH)、苹果酸脱氢酶(malate dehydrogenase, MDH)、三磷酸腺苷(adenosine triphosphate, ATP)的活性,评价缺氧心肌细胞对氧气的利用情况,并以此探讨急进高原缺氧环境对大鼠心脏的影响,以及氧化应激在心肌受损中的作用。美托洛尔为 β 受体阻滞剂,在心血管系统有广泛的作用,口服后能舒张血管,降低心肌耗氧量。本研究将从氧化应激及线粒体损伤角度,探讨在高原缺氧环境下,美托洛尔是否同样具有心肌保护作用。本实验以大鼠急进3 400 m高原缺氧后,探讨大鼠心肌受损的影响机制以及给予美托洛尔后对心肌的保护作用。

1 材料与方法

1.1 仪器与试剂

GL-20A 高速冷冻离心机(中国湘西仪器仪表总厂),SpectraMax i3 酶标仪(美国 Molecular Device),海王星 500E 手持式 GPS(上海达塞导航设备有限公司),液氮罐(乐山东亚机电工贸有限公司),MDF-U2086S 超低温冰箱(日本 SANYO),UV2800S 紫外分光光度计(上海舜宇恒平科学仪器有限公司)。

0.9% 氯化钠注射液(规格:500 ml:4.5 g,辰欣药业有限公司,批号:1308270724),10% 水合氯醛溶液(规格:10 ml/瓶,兰州总医院,批号:130815),SOD、MDA、NO、SDH、MDH 测定试剂盒(南京建成试剂有限公司),GENMED 线粒体复合体 I、II、III、IV 测定试剂盒(上海杰美基因医药科技有限公司)。 $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ 酶、 $\text{Ca}^{2+} - \text{Mg}^{2+} - \text{ATPase}$ 酶、T-ATP 测定试剂盒(上海杰美基因医药科技有限公司)。

1.2 动物与分组

健康雄性清洁级 Wistar 大鼠 36 只(200 ± 20) g,购自上海斯莱克实验动物有限责任公司,动物合格证号:2007000524909。按照随机化原则,将大鼠分为 A 组(正常组,上海 55 m,大气压:95.6 kPa,经纬度:31° 30' NW,121° 52' EL,温度 24 °C,相对湿度:73%),B 组(缺氧组,甘肃碌曲 3 400 m,大气压:71.1 kPa,经纬度:34° 61' NW,102° 04' EL,温度:13 °C,相对湿度:41%),C 组(美托洛尔组,甘肃碌曲 3 400 m),每组 12 只。

1.3 实验方法

平原实验大鼠在上海完成实验,高原实验大鼠由上海航空托运,3 h 内运输至甘肃兰州中川机场后,立即由空调箱式货车急进至碌曲(海拔 3 400 m),急进过程在 12 h 内完成,货车运输过程中采用果冻饲养,实验过程中采用标准饲料及自来水饲养。按体表面积折算法^[8],将人体用药剂量换算为大鼠用药剂量,美托洛尔的给药剂量为

4.465 mg/kg (0.5 ml 的 0.9% 氯化钠注射液溶解配制, tid)。到达高原后, 适应性饲养 1 d 开始灌胃给予药物。连续给药 3 d 后 (正常组于所在地, 灌胃给予 0.5 ml 的 0.9% 氯化钠注射液), 开始实验。

1.4 测定指标

1.4.1 心率、血压及血气指标的测定

实验时, 先测定大鼠心率及血压, 随后采用水合氯醛麻醉, 取腹主动脉血, 测定大鼠血气相关指标, 测定指标包括血液酸碱度 (pH), 动脉血氧分压 (partial pressure of oxygen, PaO₂), 动脉血氧饱和度 (oxygen saturation, SaO₂), 动脉血二氧化碳分压 (partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂), 血红蛋白 (hemoglobin, Hb)。快速解剖取心脏, 在预冷 0.9% 氯化钠注射液中清洗, 滤纸拭干称重, 并用手术刀切取心尖部位, 分别于 2.5% 戊二醛及 10% 甲醛溶液中固定, 剩余心肌组织于液氮中冷冻, 随后转移至 -80 °C 冰箱保存。

1.4.2 氧化应激指标的测定^[9]

样本处理: 将心肌组织置于冰上缓慢解冻, 用预冷的剪刀剪去包膜、血管等组织, 用预冷的 0.9% 氯化钠注射液清洗, 滤纸拭干, 称取心室部位 0.2 g, 放入小烧杯, 按 1:9 (V:V) 比例加入预冷的 PBS 缓冲液 1 ml, 将心肌组织剪碎, 转入玻璃匀浆器, 在冰浴中匀浆 6~8 min 至匀浆完全, 再用 0.8 ml PBS 冲洗小烧杯及匀浆器, 合并匀浆液, 匀浆液于 4 °C 低温离心 (4 000 r/min, 15 min), 取上清液分装, 一份保存于冰水中待用, 其余保存于 -80 °C 冰箱备用。整个过程均在 0~4 °C 低温条件下进行, 所有溶液及器具均高压灭菌。取当天匀浆液, 按试剂盒说明书要求, 测定 MDA、SOD 及 NO 含量, 并利用考马斯亮蓝法测定匀浆液总蛋白含量^[10]。

1.4.3 心肌线粒体复合体的测定

称取 200 mg 心肌组织, 用玻璃匀浆器在冰浴中匀浆, 匀浆液组成: 0.01 mol/L Tris-HCl, 0.000 1 mol/L EDTA-2Na, 0.01 mol/L 蔗糖, 0.8% 氯化钠溶液 (pH=7.4)^[11]。用低温离心机以 2 000 r/min 离心 15 min, 取出上清液, 再将沉淀用匀浆液混悬后同法离心 15 min。合并 2 次上清液, 于低温高速离心机以 10 000 r/min 离心 15 min, 弃上清液, 沉淀再混悬, 再次高速离心, 最后沉淀物为线粒体, 用匀浆液混悬, 分装保存于 -80 °C 冰箱。

按试剂盒方法测定线粒体中 NADH (复合物 I)、琥珀酸氧化还原酶 (复合物 II)、细胞色素 C 氧化还原酶 (复合物 III)、细胞色素 C 还原酶 (复合物 IV), 每间隔 30 s 读数 1 次, 共读数 7 次, 用公式计

算样品总活性及特异活性值。

1.4.4 心肌呼吸链相关酶的测定

称取 200 mg 心肌组织, 用玻璃匀浆器在冰浴中匀浆, 匀浆液组成: 0.01 mol/L Tris-HCl, 0.000 1 mol/L EDTA-2Na, 0.01 mol/L 蔗糖, 0.8% 氯化钠溶液 (pH=7.4)。用低温离心机以 1 500 r/min 离心 15 min, 取出上清液, 即为 ATP 匀浆液, 分装保存于 -80 °C 冰箱。

取心肌匀浆液用 ATP 试剂盒进行测定, 分别计算 Na⁺-K⁺-ATP 酶、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP 酶、T-ATP 酶的活性。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据处理, 采用单因素方差分析进行多样本比较, 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 实验结果

2.1 各实验组大鼠心率的变化

由表 1 结果可知, 与 A 组相比, B 组心率 (heart rate, HR) 上升 27.08%, 收缩压 (systolic blood pressure, SBP) 上升 10.68%, 无创血压 (noninvasive blood pressure, NBP) 上升 14.04%, 舒张压 (diastolic blood pressure, DBP) 上升 26.96% ($P<0.05$); 而与 B 组相比, C 组 HR 下降 14.35%, SBP 下降 6.57% ($P>0.05$), NBP 下降 10.26% ($P>0.05$), DBP 下降 12.36% ($P>0.05$)。提示急进高原后大鼠心率明显增加, 收缩压、舒张压均显著上升, 大鼠给予美托洛尔在抑制心率过快及血压上升方面有一定效果。

表 1 各实验组大鼠心率变化 ($\bar{x}\pm s, n=12$)

组别	HR (次/min)	SBP (mmHg)	NBP (mmHg)	DBP (mmHg)
A 组	326.15± 13.24	103.00± 4.15	85.50± 11.42	70.10± 14.51
B 组	414.50± 95.46*	114.00± 5.65*	97.50± 17.67*	89.00± 24.04*
C 组	355.00± 19.79#	106.50± 0.71#	87.50± 4.94#	78.00± 7.07#

* $P<0.05$, 与 A 组比较; # $P<0.05$, 与 B 组比较

2.2 各实验组大鼠血气指标变化

实验大鼠血气指标参数见表 2, 与 A 组相比, B 组 PaO₂、SaO₂、PaCO₂ 显著降低, Hb 显著升高, 与 B 组比较, C 组 PaO₂、SaO₂ 显著升高。结果提示, 急进高原后大鼠给予美托洛尔干预, 其机体血氧含量可

表2 各实验组大鼠血气指标变化($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	pH 值	PaO ₂ (mmHg)	SaO ₂ (%)	PaCO ₂ (mmHg)	Hb (g/L)
A组	7.38±0.03	99.40±7.73	97.60±0.71	43.40±4.45	122.8±0.54
B组	7.40±0.03	50.75±5.25*	85.85±3.90*	32.52±2.71*	151.5±0.15*
C组	7.41±0.02	66.83±10.34#	92.70±2.97#	34.00±3.16	148.7±2.13

* $P < 0.05$, 与 A 组比较; # $P < 0.05$, 与 B 组比较

有一定程度的提升。

2.3 各实验组大鼠心肌氧化应激相关指标的变化

各实验组大鼠心肌氧化应激指标见表3,与A组比较,B组SOD下降12.18%,NO下降66.94%,MDA上升36.00% ($P < 0.05$);与B组比较,C组SOD上升25.73%,NO上升168.55%,MDA下降13.72% ($P < 0.05$)。结果表明,给予美托洛尔能有效改善机体的过氧化损伤。

表3 各实验组大鼠心肌氧化应激指标变化($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	SOD (U/mg)	MDA (nmol/mg)	NO (nmol/mg)
A组	11.33±1.77	0.75±0.10	4.81±1.87
B组	9.95±1.23*	1.02±0.09*	1.49±0.34*
C组	12.51±1.02#	0.88±0.07#	4.27±0.73#

* $P < 0.05$, 与 A 组比较; # $P < 0.05$, 与 B 组比较

2.4 各实验组大鼠心肌线粒体复合体的变化

各实验组大鼠心肌线粒体复合体指标见表4,与A组比较,B组中线粒体复合体I-IV活性均明显下降,分别下降44.49%、32.38%、34.43%、20.16% ($P < 0.05$),与B组比较,C组的复合体I-IV活性均明显增加,分别上升44.92%、33.73%、37.11%、10.09% ($P < 0.05$)。表明美托洛尔能提高心肌细胞复合体I-IV的活性。

2.5 各实验组大鼠心肌呼吸链相关指标的变化

表4 各实验组大鼠心肌线粒体复合物活性变化[(nmol/(min·mg)), $\bar{x} \pm s, n=12$]

组别	COM-I	COM-II	COM-III	COM-IV
A组	20.34±3.81	45.21±4.82	43.56±3.27	40.82±5.36
B组	11.29±2.90*	30.57±3.52*	28.56±2.87*	32.59±3.49*
C组	15.91±2.89#	40.88±3.83#	39.16±3.01#	35.88±3.26#

* $P < 0.05$, 与 A 组比较; # $P < 0.05$, 与 B 组比较

各实验组大鼠心肌呼吸链相关指标见表5,与A组比较,B组SDH、MDH、Na⁺-K⁺-ATP、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶活性均显著下降,分别为29.51%、42.79%、20.24%、27.56% ($P < 0.05$);与B组比较,C组SDH、MDH、Na⁺-K⁺-ATP、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP酶活性均显著升高,分别为47.36%、88.57%、31.92%、26.95% ($P < 0.05$)。各实验组大鼠心肌T-ATP酶活性无统计学差异。缺氧组MDH、SDH、ATP含量有不同程度下降,提示由MDH、SDH介导的电子传递减弱,线粒体氧化磷酸化下降,产能下降,大鼠给予美托洛尔后能在一定程度上改善机体氧化损伤。

表5 各实验组大鼠心肌呼吸链相关指标变化($\bar{x} \pm s, n=12$)

组别	SDH [$\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg})$]	MDH [$\mu\text{mol}/(\text{min} \cdot \text{mg})$]	Na ⁺ -K ⁺ -ATP (U/mg)	Ca ²⁺ -Mg ²⁺ -ATP (U/mg)	T-ATP (U/mg)
A组	28.19±5.19	38.25±3.23	151.18±4.26	160.24±3.28	88.77±2.81
B组	19.87±4.27*	21.88±5.45*	115.09±5.77*	99.22±4.11*	85.53±3.90
C组	29.28±3.97#	41.26±4.73#	132.44±2.40#	118.86±1.30#	83.32±1.34

* $P < 0.05$, 与 A 组比较; # $P < 0.05$, 与 B 组比较

3 讨论

通过对大鼠心率、血压的监测可以看出,急进高原后,大鼠心率、最大心输出量增加,血压上升,尤其是DBP显著升高,说明急进高原后大鼠心脏负荷增加。血气实验结果表明,以美托洛尔干预急进高原大鼠后,其机体血氧饱和度和血氧分压均显著提升,可能与其可降低心肌耗氧量有关。本次研究表明,大鼠心率的增加、血压上升及心脏负担加重,使心肌组织中氧自由基增多,脂质过氧化水平上升,SOD清除水平下降^[3],这些过氧化水平的改变与心肌线粒体呼吸链中的ROS损伤紧密相关^[12]。在ATP形成过程中需要大量的还原当量(NADH⁺H⁺),主要存在于呼吸链中,分为NADH及FADH₂氧化呼吸链,大多数脱氢酶(如MDH为NAD⁺辅基),其电子通过NADH氧化呼吸链进行传递,而SDH的电子通过黄素腺嘌呤二核苷酸递氢体(FADH₂)传递^[13]。胞质中的草酰乙酸通过苹果酸-天冬氨酸进入线粒体参与氧化呼吸,需要MDH的参与。若胞质中MDH活性减少,将对氧化呼吸链造成影响,减弱氧化磷酸化;而膜上的Na⁺-K⁺-ATP、Ca²⁺-Mg²⁺-ATP活性下降,Na⁺及K⁺在细胞内外的浓

度差减小,膜电位降低,抑制 ATP 的分解,抑制了氧化磷酸化,最终造成线粒体功能受损^[14]。但在高原低氧环境下,机体氧利用减少的同时心肌做功增加,线粒体功能受到抑制,ROS 大量产生^[15],损害线粒体膜及细胞膜的完整性,进而减弱线粒体氧化磷酸化,使细胞内物质外漏,胞内肿胀继而破裂。

而近来研究发现线粒体复合体 I、III 是产生 ROS 损伤的主要部位^[16]。在本实验中对正常组及缺氧组大鼠心肌的线粒体 I-IV 复合体进行测定分析,发现急进 3 400 m 大鼠线粒体复合体 COM-I、II、III、IV 含量均较正常组明显下降,提示其活性受低氧低气压的影响,进而促使 ROS 损伤增加。而胞质中的 MDH 活性明显下降,使得胞质中的 NADPH 难以进入线粒体参与氧化呼吸,减少氧化磷酸化,胞质中 SDH 活性下降,进一步使线粒体 COM-II 活性下降,大量生成 ROS,体内 SOD 清除减慢,致使 MDA 显著增加,进一步加重机体损伤。课题组前期实验证实^[17],机体的过氧化与呼吸性碱中毒或代谢性酸中毒及病理损伤是相关的,其对心肌的损伤非常明显。

美托洛尔为 β 受体阻滞剂,对心脏的 β 受体选择性高,其通过抑制心脏的快速搏动,减轻心肌做功,减少心肌氧耗,具有降低外周交感活性、阻断某些支配血管的去甲肾上腺素能神经突触前膜的 β_2 受体、抑制其正反馈作用而减少去甲肾上腺素释放的作用^[18]。本研究结果表明,美托洛尔可以增强线粒体复合体 II 及 III 的活性,增强胞质中 MDH、SDH 的活性,使其趋于正常水平,维持正常的呼吸链,以促进体内 ROS 的产生及消除,具有一定程度的改善急进高原环境大鼠心肌损伤作用。

【参考文献】

- [1] Higgins JP, Tuttle T, Higgins JA. Altitude and the heart: Is going high safe for your cardiac patient? [J]. *Am Heart J*, 2010, 159(1): 25-32.
- [2] Vigo DE, Pérez Lloret S, Videla AJ, et al. Heart rate non-linear dynamics during sudden hypoxia at 8230 m simulated altitude[J]. *Wilderness Environ Med*, 2010, 21(1): 4-10.
- [3] Salama SA, Omar HA, Maghrabi IA, et al. Iron supplementation at high altitudes induces inflammation and oxidative injury to lung tissues in rats [J]. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014, 274(1):1-6.
- [4] Wold LE, Ceylan-Isik AF, Ren J. Oxidative stress and stress

- signaling: menace of diabetic cardiomyopathy [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2005, 26(8):908-917.
- [5] Radák Z, Asano K, Fu Y, et al. The effect of high altitude and caloric restriction on reactive carbonyl derivatives and activity of glutamine synthetase in rat brain [J]. *Life Sci*, 1998, 62(15): 1317-1322.
- [6] Bhagat R, Yasir A, Vashisht A, et al. High altitude simulation, substance P and airway rapidly adapting receptor activity in rabbits [J]. *Respir Physiol Neurobiol*, 2011, 178(2): 329-336.
- [7] Skulachev VP. Cationic antioxidants as a powerful tool against mitochondrial oxidative stress [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 441(2): 275-279.
- [8] 赵伟,孙国志.不同种实验动物间用药量换算[J]. *畜牧兽医科技信息*, 2010(5): 39-45.
- [9] Kumar D, Rizvi SI. A critical period in lifespan of male rats coincides with increased oxidative stress [J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2014, 58(3): 427-433.
- [10] 张龙翔. *生化实验方法和技术* [M]. 2 版.北京:高等教育出版社, 1997.
- [11] Solinas P, Fujioka H, Radivoyevitch T, et al. Aging effects on oxidative phosphorylation in rat adrenocortical mitochondria [J]. *Mech Ageing Dev*, 2014 (138): 10-14.
- [12] Gouspillou G, Hepple RT. Facts and controversies in our understanding of how caloric restriction impacts the mitochondrion [J]. *Exp Gerontol*, 2013, 48(10):1075-1084.
- [13] Xiong JW, Zhu LP, Jiao XM, et al. Evidence for ΔpH surface component (ΔpHS) of proton motive force in ATP synthesis of mitochondria [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2010, 1800(3): 213-222.
- [14] Hua JS, Li LP, Zhu XM. Effects of moxibustion pretreating on SOD and MDA in the rat of global brain ischemia [J]. *J Tradit Chin Med*, 2008, 28(4): 289-292.
- [15] Sasaki H, Ray PS, Zhu L, et al. Oxidative stress due to hypoxia/reoxygenation induces angiogenic factor VEGF in adult rat myocardium: possible role of NF κ B [J]. *Toxicology*, 2000, 155(1-3): 27-35.
- [16] Dröse S. Differential effects of complex II on mitochondrial ROS production and their relation to cardioprotective pre- and postconditioning [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2013, 1827(5): 578-527.
- [17] 王延玲,王荣,杨锁泉,等.急进不同海拔环境对大鼠心肌的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2014(3): 312-316.
- [18] 黄立双,刘伟丽,弓景波,等.多沙唑嗪和美托洛尔对腹主动脉缩窄致高血压大鼠血管重塑的影响[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2015, 29(2): 208-212.

【收稿日期】 2018-02-23 【修回日期】 2018-04-04

【专栏编辑】 李睿旻