

· 论 著 ·

普罗布考不同预处理疗程对肝硬化大鼠肝脏缺血再灌注损伤保护作用的研究^{*}

王金涛¹, 郑 军^{1△}, 郑卫红², 刘 伟¹, 罗春华³, 王雅琴⁴

(1. 三峡大学第一临床医学院普外科, 湖北宜昌 443003; 2. 三峡大学医学院药理研究室, 湖北宜昌 443002; 3. 三峡大学第一临床医学院检验科, 湖北宜昌 443003; 4. 三峡大学医学院病理研究室, 湖北宜昌 443002)

摘要:目的 探讨普罗布考不同预处理疗程对大鼠肝硬化肝脏缺血再灌注(I/R)损伤保护作用及其机制。方法 30 只 Wistar 雄性成年肝硬化大鼠随机分为 5 组($n=6$), 假手术组(A 组)、对照组(B 组)以及普罗布考不同预处理组(C、D、E 组)。模型建立后测定血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、乳酸脱氢酶(LDH)及碱性磷酸酶(AKP)的水平; 测定肝组织中超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、髓过氧化物酶(MPO)含量, 并进行组织学观察。结果 I/R 术前 1 d 各组大鼠血清学检测指标无明显差异。再灌注 2、4 h, 普罗布考不同预处理组血清转氨酶及肝组织 SOD、MDA、MPO 均优于 B 组($P<0.05$)。在光镜下及电镜下观察各组肝组织及细胞微结构时, A 组损伤最为轻, 其次是 E 组, B 组损伤最重。结论 普罗布考对大鼠肝脏 I/R 的保护作用可能与增加内源性抗氧化剂、减少氧自由基及提高肝细胞抗缺氧能力等因素有关。

关键词:再灌注损伤; 普罗布考; 缺血预处理; 肝硬化

doi: 10.3969/j.issn.1671-8348.2012.31.004

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)31-3249-03

The study on protective mechanism of preconditioning with different treatment courses of Probuconol on ischemia-reperfusion injury in cirrhotic rats^{*}

Wang Jintao¹, Zheng Jun^{1△}, Zheng Weihong², Liu Wei¹, Luo Chunhua³, Wang Yaqin⁴

(1. Department of General Surgery, the First College of Clinical Medical Science, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China; 2. Department of pharmacology, College of Medical Science, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002, China; 3. Department of Clinical Laboratory, the First Clinical Medicine College, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443003, China; 4. Department of Pathology, College of Medical Science, Three Gorges University, Yichang, Hubei 443002, China)

Abstract: Objective To explore the possible protective mechanism of preconditioning with different treatment courses of Probuconol on liver ischemia/reperfusion(I/R) injury in rats. **Methods** A total of 30 male Wistar cirrhotic rats were randomly divided into five groups($n=6$): sham-operation group(group A), control group(group B), groups of probuconol preconditioning with terms (group C, D, E). The model had was made, then we determinated alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase and Alkaline Phosphatase in serum; Superoxide dismutase(SOD), Malondialdehyde(MDA), Myeloperoxidase(MPO) in tissue, While observing liver tissue and the cells. **Results** There was no significant difference in serological testing of the rats in each group the day before I/R. The groups of probuconol preconditioning with terms were superior to the group B in serum transaminase and SOD, MDA, MPO of liver tissue at 2 h and 4 h after reperfusion($P<0.05$). Observed each group of liver tissue and microstructure of cells with light microscopy and transmission electron microscopy, group A was lightest injury of which, followed by group E, and the most serious injury was group B. **Conclusion** The mechanism of the pretreatment of Probuconol may be related to the increasing level of endogenous antioxidants, reducing the release of oxygen free radicals and improving the ability of liver cells against hypoxia.

Key words: reperfusion injury; Probuconol; ischemic pretreatment; liver cirrhosis

普罗布考(Probuconol)具有较强的抗氧化剂作用,除了具有减少氧自由基、丙二醛(MDA)、氧化性低密度脂蛋白(ox-LDL)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的合成与释放,以及降低超氧化物歧化酶(SOD)的过度消耗之外,新近研究还表明,其对心、肾、脑等脏器的缺血再灌注(ischemia/reperfusion, I/R)损伤有保护作用^[1-2]。本研究选择普罗布考预处理肝硬化大鼠,观察其不同预处理疗程对硬化肝脏 I/R 损伤的保护作用及探讨其可能机制,现报道如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 健康雄性 Wistar 大鼠 50 只, 6~8 周龄, 体重(220±20)g, 购于湖北省实验动物研究中心。

1.2 药品和试剂 普罗布考片(齐鲁制药厂), 分析纯 CCl₄, 橄榄油。血清学检测, 于三峡大学第一临床医学院临床检验中心检测。SOD、MDA、髓过氧化物酶(MPO)试剂盒(南京建成生物工程研究所)。

1.3 模型建立及分组

1.3.1 肝硬化模型的建立 Wistar 大鼠自购回后适应性喂养 1 周,给予单因素法 CCl₄-橄榄油溶液腹腔注射法肝硬化造模。具体方法为:首次腹腔注射 40% CCl₄-橄榄油溶液 2.5 mL/kg,后每 3 天腹腔注射 CCl₄-橄榄油溶液 2.0 mL/kg,共用药 8 周死亡率为 20%,剩余 40 只,随机选择 10 只病理切片证实肝硬化成模率 100%。

1.3.2 实验分组 取剩余 30 只肝硬化大鼠随机分为 5 组 ($n=6$)。(1)假手术组(A组),不进行任何药物处理,开腹后不阻断肝门;(2)对照组(B组),同剂量生理盐水(1 mL/100 g 体重)灌胃处理,再进行肝门阻断;(3)短期预处理组(C组),术前 10 日每天普罗布考-生理盐水溶液灌胃给药,再进行肝门阻断;(4)中期预处理组(D组),术前 20 d 每天普罗布考-生理盐水溶液灌胃给药,再进行肝门阻断。(5)长期预处理组(E组),术前 30 d,每天普罗布考-生理盐水溶液灌胃给药,再进行肝门阻断。

1.3.3 普罗布考预处理 参照文献[3]普罗布考大鼠灌胃剂量为 500 mg · kg⁻¹ · d⁻¹,使用前用生理盐水配成 25 mg/mL 溶液,给予大鼠 1 mL/100 g 灌胃处理,2 次/日。

1.3.4 大鼠肝脏 I/R 模型的建立 术前禁食 8 h,自由饮水,3%戊巴比妥那(30~50 mg/kg)腹腔注射麻醉,常规消毒铺巾,上腹正中切口进腹,参照 Pringle 法建立大鼠 70%肝脏 I/R 模型^[4],以无菌橡皮筋缠绕肝门做肝门阻断,阻断肝门 30 min 后,恢复入肝血流 2、4 h。

1.4 标本处理及检测指标 分别于术前 1 d 及再灌注 2 h 时,在大鼠颈静脉体外穿刺采血 1.5 mL,再灌注 4 h 时将各组大鼠迅速处死,下腔静脉采血 2 mL 后,随即切取肝脏标本,部分用于检测 SOD、MDA、MPO;部分用于普通光学显微镜下观察;部分用于电镜下观察。所采血液标本均常温下放置 60 min,以 3 000 r/min 离心 10 min,取上层血清,进行血清学检测。

1.5 统计学处理 采用 SPSS11.0 软件进行统计分析。数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析,组间两两比较,方差齐时用 LSD 法和 SNK 法进行,方差不齐时用 Tamhane's T2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组大鼠手术前后各时间点血清 ALT、AST、LDH 及 AKP 的水平 术前 1 d 各组大鼠血清 ALT、AST、LDH 及 AKP 的水平差异无统计学意义。再灌注 2 h,B、C、D 组 ALT、AST 及 LDH 水平均明显高于 A 组 ($P < 0.01$),A、C、D、E 组 ALT 及 LDH 水平均明显低于 B 组 ($P < 0.05$);AKP 水平 B 组高于 A、E 组 ($P < 0.05$)。再灌注 4 h,B、C、D 组 ALT、AST 及 LDH 水平均明显高于 A 组 ($P < 0.05$),A、D、E 组 ALT、AST、LDH 及 AKP 水平均明显低于 B 组 ($P < 0.01$),见表 1~4。

2.2 各组大鼠再灌注 4 h 后肝组织中 SOD、MDA 及 MPO 的活性测定 B、C、D 组 SOD 活性均明显低于 A 组 ($P < 0.01$),A、E 组 SOD 活性均明显高于 B 组 ($P < 0.01$);B、C、D、E 组 MDA 活性均明显高于 A 组 ($P < 0.01$),A、D、E 组 MDA 及 MPO 活性均明显低于 B 组 ($P < 0.01$);B、C 组 MPO 活性均明显高于 A 组 ($P < 0.01$),见表 5。

2.3 病理组织学改变 HE 染色后切片光镜下观察,各组大

鼠肝组织均呈典型肝硬化表现。A 组:假小叶形成,炎性反应轻微,胆管增生,未见明显肝细胞坏死区;B 组:假小叶形成,炎性反应非常明显,并且出现炎性反应带,肝细胞大量坏死,肝索排列紊乱;C 组:假小叶形成,脂肪变性,炎性反应稍轻,肝窦充血扩张和点状肝细胞肿胀变性坏死;D 组:假小叶形成,肝细胞核固缩,炎性反应轻微;E 组:较 B、C、D 组的损害程度为轻(封 2 图 1、封 3 图 2)。

表 1 各组大鼠手术前后各时间点血清 ALT 水平
($\bar{x} \pm s$, U/L, $n=6$)

组别	术前 1 d	2 h	4 h
A 组	136.17 ± 43.59	135.50 ± 43.39▲	156.50 ± 49.40▲
B 组	134.83 ± 37.69	733.17 ± 168.62#	1035.17 ± 185.14#
C 组	135.00 ± 33.88	410.00 ± 32.79#△	710.67 ± 83.91#
D 组	128.50 ± 36.48	280.50 ± 31.71#△	393.50 ± 81.96#▲
E 组	137.33 ± 41.21	228.17 ± 73.54▲	305.33 ± 34.67▲

: $P < 0.01$, 与 A 组比较;△ : $P < 0.05$;▲ : $P < 0.01$, 与 B 组比较。

表 2 各组大鼠手术前后各时间点血清 AST 水平
($\bar{x} \pm s$, U/L, $n=6$)

组别	术前 1 日	2 h	4 h
A 组	271.17 ± 58.97	274.83 ± 61.98▲	277.83 ± 61.13▲
B 组	271.50 ± 38.56	1 066.67 ± 239.93#	1 253.83 ± 258.27#
C 组	260.83 ± 58.96	680.67 ± 151.05#	808.50 ± 159.59#
D 组	297.50 ± 21.53	439.00 ± 50.56#△	563.50 ± 84.84#▲
E 组	261.00 ± 46.81	392.17 ± 73.05▲	480.50 ± 107.89▲

: $P < 0.01$, 与 A 组比较;△ : $P < 0.05$;▲ : $P < 0.01$, 与 B 组比较。

表 3 各组大鼠手术前后各时间点血清 LDH 水平
($\bar{x} \pm s$, U/L, $n=6$)

组别	术前 1 日	2 h	4 h
A 组	644.00 ± 77.84	650.50 ± 91.97▲	654.50 ± 90.54▲
B 组	656.50 ± 54.67	2 836.50 ± 549.69#	3 528.00 ± 548.38#
C 组	667.33 ± 58.07	2 012.33 ± 252.30#▲	2 516.50 ± 388.80#
D 组	666.33 ± 68.31	1 340.00 ± 178.71#▲	1 737.67 ± 170.94#▲
E 组	660.83 ± 64.34	1 012.00 ± 371.98▲	1 259.33 ± 434.52▲

: $P < 0.01$, 与 A 组比较;▲ : $P < 0.01$, 与 B 组比较。

表 4 各组大鼠手术前后各时间点血清 AKP 水平
($\bar{x} \pm s$, U/L, $n=6$)

组别	术前 1 日	2 h	4 h
A 组	144.50 ± 29.30	144.00 ± 40.43△	148.67 ± 39.08▲
B 组	156.67 ± 24.95	188.83 ± 38.97	239.33 ± 37.42#
C 组	165.00 ± 29.03	179.50 ± 26.36	227.83 ± 35.61#
D 组	150.83 ± 14.20	158.00 ± 16.49	172.00 ± 18.78▲
E 组	141.00 ± 26.25	145.50 ± 30.80△	158.33 ± 31.43▲

: $P < 0.01$, 与 A 组比较;△ : $P < 0.05$;▲ : $P < 0.01$, 与 B 组比较。

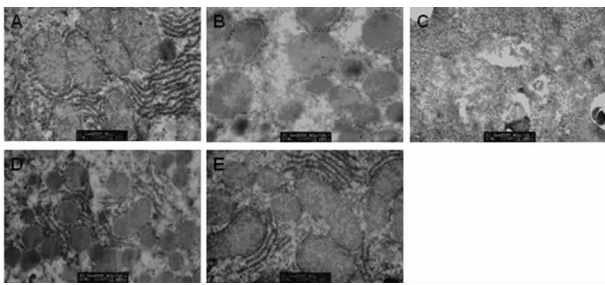
2.4 各组大鼠肝脏细胞电镜下超微结构改变 A 组线粒体轻微肿胀,嵴清晰,粗面内质网结构尚可,未见扩张;与 A 组相

比, B 组线粒体结构模糊, 嵴断裂消失, 粗面内质网数量大量减少, 脱颗粒明显, 胞质内水肿严重; C、D 组线粒体与内质网较 B 组形态为好, 粗面内质网有脱颗粒现象; E 组形态趋于 A 组形态, 线粒体肿胀明显减轻, 嵴较少断裂, 内质网轻度扩张, 见图 3。

表 5 各组大鼠再灌注 4 h 后肝组织中 SOD, MDA 及 MPO 的含量测定 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	SOD(nmol/mgProt)	MDA(nmol/mgProt)	MPO(U/g)
A 组	230.33±42.61 [#]	1.32±0.18 [#]	1.04±0.16 [#]
B 组	139.67±30.85*	2.38±0.26*	1.55±0.20*
C 组	156.50±37.99*	2.22±0.15*	1.38±0.19*
D 组	172.00±18.78*	1.82±0.13* [#]	1.20±0.12 [#]
E 组	204.00±39.35 [#]	1.75±0.16* [#]	1.17±0.12 [#]

*: $P < 0.01$, 与 A 组比较; #: $P < 0.01$, 与 B 组比较。



A: A 组; B: B 组; C: C 组; D: D 组; E: E 组。

图 3 透射电子显微镜下各组肝细胞超微结构 ($\times 20\text{k}$)

3 讨论

如何防治肝硬化肝脏 I/R 损伤是处理各种肝脏切除、肝移植术后一系列后续问题的关键所在。目前肝脏 I/R 损伤机制还不明确, 缺乏特异性防治措施, 目前最为有效的手段就是药物预处理。

通过对 I/R 损伤发病机制的不断研究发现, I/R 损伤过程中的肝脏处于相对缺氧的微环境, 从而导致内源性抗氧化剂的缺失和氧化应激反应^[5-6]。抗氧化剂已经被明确证实, 可以通过改善内源性亲氧化剂与抗氧化剂之间的平衡, 削弱氧化应激反应梯度, 降低 Kupffer 细胞线粒体内源性活性氧的生产, 减少肝细胞的炎症反应及凋亡^[7-8]。实验证明, 抗氧化剂在防治 I/R 损伤的作用越来越受到重视, 而普罗布考是目前可用于临床的抗氧化作用最强的人工合成抗氧化剂, 其在大鼠离体心脏 I/R 过程中, 可以通过增加内源性抗氧化剂储备来降低 I/R 损伤; 能明显改善肝损伤患者的肝功能储备; 还可以抑制在 I/R 损伤过程中过渡表达的 TNF- α 诱导的内皮细胞凋亡^[9-12]。

为了探讨普罗布考不同预处理疗程对肝硬化肝脏 I/R 损伤是否具有保护作用及能否常规用于肝门阻断术前, 作者设计并完成了本实验。

当肝细胞发生损伤或坏死时, 血清 ALT、LDH、AKP 及 AST 水平是目前临床上反映急、慢性肝损伤程度的敏感指标。SOD 可以明显减少氧化应激反应中产生的氧自由基, 从而减轻对正常细胞的攻击; MDA 影响线粒体呼吸链复合物及线粒体内关键酶活性, 具有细胞毒性; 每个中性粒细胞中 MPO 的含量相对恒定, 因此组织中 MPO 的含量基本可定量组织中中

性粒细胞的数量^[13], 从而间接判断炎症反应以及肝脏受损的程度。图 1 及图 2 显示了普罗布考不同疗程预处理 (C、D、E 组) 的大鼠肝脏细胞浸润、肝窦充血扩张和肝细胞肿胀变性坏死程度明显轻于 B 组。这表明普罗布考预处理可以显著减轻 I/R 损伤, 对肝脏 I/R 具有明确的保护作用。

普罗布考在对大鼠硬化肝脏 I/R 损伤之前, 就预先启动内源性保护机制^[14], 从而阻止 I/R 与肝损害之间的恶性循环, 明显保护肝细胞损伤时线粒体的超微结构。

通过以上实验数据及观察表明: 本研究证明抗氧化剂普罗布考在中长疗程 (20、30 d) 预处理大鼠硬化肝脏 I/R 损伤时具有保护作用, 其机制可能是: (1) 通过增加内源性抗氧化剂的储备, 降低 SOD 的过度消耗; (2) 显著降低大鼠硬化肝脏 I/R 过程组织中 MPO 含量, 从而抑制中性粒细胞浸润, 降低对肝组织的损伤; (3) 通过减少氧自由基及其攻击生物膜中的多不饱和脂肪酸形成的 MDA, 进一步减轻 I/R 对肝脏组织造成的损伤。存在局限性是: 大鼠存在差异, 普罗布考是否在临床上对硬化肝脏 I/R 损伤具有保护作用, 这些都有待大量的实验研究, 为最终的临床应用提供理论基础。

参考文献:

- [1] Ruixing Y, Al-Ghazali R, Wenwu L, et al. Pretreatment with probucol attenuates cardiomyocyte apoptosis in a rabbit model of ischemia/reperfusion [J]. Scand J Clin Lab Invest, 2006, 66(7): 549-558.
- [2] Hoshida S, Yamashita N, Igarashi J, et al. Long-term probucol treatment reverses the severity of myocardial injury in watanabe heritable hyperlipidemic rabbits [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997, 17(11): 2801-2807.
- [3] 杜九中, 李双杰, 周京敏. 普罗布考对小鼠柯萨奇 B3 病毒性心肌炎的治疗作用 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(9): 232-233.
- [4] Yang YL, Li JP, Xu XP, et al. Protective effects of tumor necrosis factor antibody and ulinastatin on liver ischemic reperfusion in rats [J]. World J Gastroenterol, 2004, 10(21): 3161-3164.
- [5] Bhogal RH, Curbishley SM, Weston CJ, et al. Reactive oxygen species mediate human hepatocyte injury during hypoxia/reoxygenation [J]. Liver Transpl, 2010, 16(11): 1303-1313.
- [6] 高元兴, 秦华东, 刘冬冬, 等. 抗氧化剂在降低肝缺血再灌注损伤中的作用 [J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2009, 13(5): 911-914.
- [7] Videla LA. Cytoprotective and suicidal signaling in oxidative stress [J]. Biol Res, 2010, 43(3): 363-369.
- [8] Allan PF, Bloom BB, Wanek S. Reversal of hemorrhagic shock-associated hepatic ischemia-reperfusion injury with N-acetylcysteine [J]. Mil Med, 2011, 176(3): 332-335.
- [9] Muriel P. Role of free radicals in liver diseases [J]. Hepatol Int, 2009, 3(4): 526-536.
- [10] 杨世杰. 药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 343.
- [11] Merat S, Aduli M, Kazemi R, et al. Liver (下转第 3254 页)

其主要分布于中枢神经系统。研究认为它与心理和生理均密切相关^[6],对痛觉、离子通道、免疫功能、学习与记忆、心血管系统、消化系统、呼吸系统、行为与运动等均产生影响。有报道孤啡肽可能通过抑制 5-羟色胺、多巴胺、去甲肾上腺素等神经递质的释放及转运而导致抑郁症的发生^[7-8]。国内亦有多项研究证实内啡肽与抑郁症的发生可能存在关联^[9-10]。内啡肽及其受体可能作为治疗抑郁症的靶点^[11-13]。

本组研究发现,与正常组比较,模型组、氟西汀组及运动组下丘脑及外周血孤啡肽水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与模型组比较,氟西汀组及运动组下丘脑及外周血孤啡肽水平显著降低,差异有统计学意义($P < 0.05$),提示药物或运动干预均有部分改善抑郁症作用。氟西汀组及运动组比较,下丘脑及外周血孤啡肽水平差异无统计学意义,显示运动与药物治疗疗效相似。

综上所述,本研究提示,运动疗法疗效与氟西汀类似,对抑郁症有显著的改善效果,其机制可能与降低孤啡肽水平有关。相比于药物^[14],运动强度可控、实施简单、无毒副作用,值得推广应用。但应注意到,并非所有的抑郁症患者都适合运动治疗,某些躁狂型患者运动后病情可能反而加重;另外,超负荷的力竭运动同样可能带来各种身体损害^[15-18],所以运动并非治疗抑郁症的万能灵药,应在医生指导下选择使用。

参考文献:

- [1] Katz RJ, Roth KA, Carroll BJ. Acute and chronic stress effects on open field activity in the rat; implications for a model of depression[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 1981, 5(2):247-251.
- [2] 夏军,叶慧,周义成,等.慢性应激大鼠抑郁模型的建立及其有效性的探讨[J]. *华中科技大学学报:医学版*, 2005, 34(4):493-495.
- [3] 古航,胡电,洪新如,等.缺血缺氧新生鼠下丘脑及外周血孤啡肽含量的变化及意义[J]. *中华妇产科杂志*, 2003, 38(11):683-684.
- [4] 王欢,符冬梅.空巢离退休干部抑郁症与 A 型行为模式的关系[J]. *中国老年学杂志*, 2010, 30(9):1300-1301.
- [5] 周强,季晓林,叶建华,等.福建省直机关离退休干部血管性抑郁症的流行病学调查[J]. *中华中医药学刊*, 2008, 26(12):2651-2651.
- [6] Fernandez F, Misilmeri MA, Felger JC, et al. Nociceptin/orphanin FQ increases anxiety-related behavior and circulating levels of corticosterone during neophobic tests of

anxiety[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2004, 29(1):59-71.

- [7] Marti M, Stocchi S, Paganini F, et al. Pharmacological profiles of presynaptic nociceptin/orphanin FQ receptors modulating 5-hydroxytryptamine and noradrenaline release in the rat neocortex[J]. *Br J Pharmacol*, 2003, 138(1):91-98.
- [8] Mela F, Marti M, Ulazzi L, et al. Pharmacological profile of nociceptin/orphanin FQ receptors regulating 5-hydroxytryptamine release in the mouse neocortex[J]. *Eur J Neurosci*, 2004, 19(5):1317-1324.
- [9] 王斌,郑洪波,秦峰,等.抑郁症患者血浆孤啡肽含量研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5(9):947-949.
- [10] 胡电,古航,洪新如,等.产后抑郁症患者血中孤啡肽水平与单胺类递质的相关性[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007, 11(30):6103-6105.
- [11] 张建斌,王玲玲,吕梅,等.针刺对抑郁症模型大鼠前额皮质单胺类神经递质的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(15):129-131.
- [12] 张璐璐,郑洪波.孤啡肽及其受体与抑郁症的研究进展[J]. *实用医学杂志*, 2009, 25(14):2384-2386.
- [13] 王宁,姜建伟,柱莅娜,等.鞘内注射孤啡肽对正常及创伤大鼠 NK 细胞活性的影响[J]. *复旦学报:医学版*, 2002, 29(1):61-63.
- [14] 刘兰英,陆倩,王玲玲.电针对抑郁症患者氟西汀不良反应的影响[J]. *浙江中医药大学学报*, 2007, 31(4):484-485.
- [15] 陈家旭,杨维益,梁嵘,等.长期高强度运动对大鼠脑组织神经肽 Y、亮氨酸脑啡肽、强啡肽 A1-13 动态变化的影响[J]. *中国应用生理学杂志*, 1999, 15(4):306-309.
- [16] 李丽.运动性低血红蛋白形成过程中递增负荷跑台运动对大鼠红细胞及网织红细胞参数影响的研究[J]. *北京体育大学学报*, 2007, 30(3):356-359.
- [17] 姜振,张林.高压氧对递增负荷训练大鼠腓肠肌 P53、Bcl-2 蛋白表达的影响[J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(7):1309-1312.
- [18] 耿青青,郝选明.长期递增负荷跑台对大鼠骨髓 ProB 细胞、PreB 细胞发育的影响[J]. *广州体育学院学报*, 2011, 31(5):101-105.

(收稿日期:2012-04-25 修回日期:2012-07-16)

(上接第 3251 页)

- histology changes in nonalcoholic steatohepatitis after one year of treatment with probucol[J]. *Dig Dis Sci*, 2008, 53(8):2246-2250.
- [12] 段纬喆.辛伐他汀和普罗布考对 TNF- α 诱导的内皮细胞凋亡的影响[D].湖南:中南大学,2010.
 - [13] Locatelli F, Gaulty A, Czekalski S, et al. The MPO Study:

just a European HEMO Study or something very different? [J]. *Blood Purif*, 2008, 26(1):100-104.

- [14] Kumar D, Kirshenbaum LA, Li T, et al. Apoptosis in adriamycin cardiomyopathy and its modulation by probucol [J]. *Antioxid Redox Signal*, 2001, 3(1):135-145.

(收稿日期:2012-03-09 修回日期:2012-06-22)