

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2017.36.001

## 低水平母源性 BDE209 暴露对子鼠甲状腺激素及甲状腺激素脱碘酶的影响\*

王程强, 李胜联, 欧超燕, 施文祥, 宋家乐<sup>△</sup>

(桂林医学院公共卫生学院, 广西桂林 541001)

**[摘要]** **目的** 探讨孕哺期低剂量十溴联苯醚(BDE209)暴露对子代小鼠甲状腺激素及甲状腺激素代谢酶碘化甲状腺氨酸脱碘酶 II (D2) 的影响。**方法** 将 64 只成年 SPF 级昆明雌鼠分为 4 组, 受孕成功后分别经口灌胃给予 0(对照组)、50(低剂量组)、100(中剂量组)、300(高剂量组)  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  BDE209 染毒处理, 染毒持续至母鼠分娩后第 21 天。各组随机抽取 10 只子鼠取外周血和大脑组织, 测定外周血甲状腺激素水平、大脑氧化损伤情况及大脑 D2 mRNA 表达量。**结果** 与对照组比较, 不同 BDE209 剂量组的子鼠血清中总甲状腺素(TT4)、总三碘甲腺原氨酸(TT3)、游离四碘甲腺原氨酸(FT4)和游离三碘甲腺原氨酸(FT3)水平出现不同程度的升高( $P < 0.05$ ); 脑组织中抗氧化酶谷胱甘肽 S-转移酶(GST)、超氧化物歧化酶(SOD)活性随着 BDE209 剂量增高而降低( $P < 0.05$ ), 丙二醛(MDA)随着 BDE209 剂量增高而升高( $P < 0.05$ ); 中、高剂量组脑组织中 D2 mRNA 相对表达量较对照组下降( $P < 0.05$ )。**结论** 低水平母源性 BDE209 暴露可致子代小鼠甲状腺激素水平的上升进而引起大脑氧化损伤和 D2 基因表达的下降。

**[关键词]** 十溴联苯醚; 甲状腺激素类; 碘化物过氧化物酶; 氧化损伤

**[中图分类号]** X174

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2017)36-5041-03

### The effect of low dose of BDE209 on thyroid hormone and thyroid hormone deiodinase in offspring mice after pregnancy exposure\*

Wang Chengqiang, Li Shenglian, Ou Chaoyan, Shi Wenxiang, Song Jiale<sup>△</sup>

(School of Public Health, Guilin Medical College, Guilin, Guangxi 541004, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of low dose of BDE209 on thyroid hormone and thyroid hormone metabolism enzyme-iodothyroninedeiodinases II (D2) in off spring mice after pregnancy exposure. **Methods** Total 64 adult SPF female Kunming mice were randomly divided into 4 groups, which treated with oral gavage of 0, 50, 100, 300  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  dose of BDE209 after successful pregnancy, the exposure continue to 21 days after delivery. 10 mice was randomly selected in each offspring group and get the peripheral blood and brain sample, the serum thyroid hormones level, oxidative damage and the expression of D2 mRNA in brain were detected. **Results** Compared with the control group(0  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  dose of BDE209), the TT4, TT3, FT4 and FT3 levels of offspring mice increased significantly in every exposure group( $P < 0.05$ ); antioxidant enzyme glutathione-S transferases (GST), superoxide dismutase (SOD) activity decreased with the BDE209 dose increase ( $P < 0.05$ ), and malondialdehyde (MDA) level increased ( $P < 0.05$ ); the D2 mRNA relative expression of brain in middle(100  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  dose of BDE209) and high(300  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  dose of BDE209) dose group decreased when compared with control group( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Low level of BDE209 exposure in pregnancy resulted in the increasing of thyroid hormone levels in offspring mice, which may cause oxidative damage and decrease expression of D2 mRNA in the brain.

**[Key words]** BDE 209; thyroid hormone; Iodide peroxidase; oxidative damage

随着阻燃剂多溴联苯醚(PBDEs)的广泛使用,在人类、鱼类等多种生物体内及大气、水底沉积物、土壤和室内灰尘等外界环境中不断有 BDE209 检出,同时其浓度也在不断升高<sup>[1-3]</sup>。作为 PBDEs 暴露的主要来源,环境和生物体中的 BDE209 在光降解、微生物降解及生物代谢等条件下可以转化为毒性更大的 BDE-47、BDE-99 等低溴联苯醚<sup>[4-6]</sup>。溴系阻燃剂因为其生物毒性正在被逐渐禁止使用,但含溴系阻燃剂的产品在使用、拆解和回收过程中的仍将有 PBDEs 的释放和接触,未来几十年内 BDE209 和其他 PBDEs 的暴露还将持续。大量研究证明,低浓度的 PBDEs(BDE-47, BDE-99)可以通过干扰甲状腺激素的转运或降低靶组织反应能力造成甲状腺激素水平异常进而引起神经发育障碍等异常反应<sup>[7-8]</sup>。目前,关于 BDE209 对甲状腺功能损害的研究十分有限。人群流行病学资料提示

PBDEs 的敏感人群主要为孕妇、婴幼儿。而也有研究表明,母亲孕期暴露 PBDEs 与出生儿童的神经发育和智力障碍存在高度相关性<sup>[9]</sup>。碘化甲状腺氨酸脱碘酶(iodothyroninedeiodinases, DI)是一组含硒整合膜蛋白,能够调节组织细胞内甲状腺激素的生物活性,大脑皮层的 T3 主要是由星型胶质细胞质中的 T4 在碘化甲状腺氨酸脱碘酶 II (D2) 催化下生成,研究 BDE209 暴露下 D2 的活性有助于进一步揭示 BDE209 引起神经发育障碍的机制。因此,本实验通过对孕母鼠进行 BDE209 染毒,观察 BDE209 对子鼠甲状腺激素的干扰。

### 1 材料与方法

**1.1 动物分组及处理** 成年昆明雌鼠 64 只(购于桂林医学院实验动物中心,合格证号 SCXK 桂 2013-0001),体质量 18~20 g,适应性饲养 1 周,按雌雄比例 3:1 合笼交配,以雌鼠阴道分

表 1 GAPDH、D2 基因引物的基本信息

基因名称	引物方向	序列(5'-3')	扩增效率(%)	扩增片段(bp)
GAPDH	正向	TTG CTG TTG AAG TCG CAG GAG	102	110
	反向	TGT GTC CGT CGT GGA TCT GA		
D2	正向	CAC GTG GCG TTG CTT CTG	106	112
	反向	CAC TGG AAT TGG GAG CAT CTT C		

表 2 各组子鼠甲状腺激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TT4(nmol/L)	FT4(pmol/L)	TT3(nmol/L)	FT3(pmol/L)
对照组	10	40.23±7.54	21.01±1.09	0.97±0.20	4.61±1.26
低剂量组	10	52.34±2.32 <sup>a</sup>	24.45±4.75 <sup>a</sup>	1.09±0.07 <sup>a</sup>	5.69±0.80 <sup>a</sup>
中剂量组	10	56.80±3.72 <sup>ab</sup>	29.06±3.52 <sup>ab</sup>	1.24±0.09 <sup>ab</sup>	6.09±0.82 <sup>ab</sup>
高剂量组	10	60.38±4.92 <sup>abc</sup>	30.98±2.64 <sup>abc</sup>	1.39±0.20 <sup>abc</sup>	6.51±0.59 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与低剂量组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与中剂量组比较

泌物涂片中观察到活动的精子,作为交配成功的标志。将受孕成功的雌鼠分为对照组、低剂量组、中剂量组和高剂量组。将 BDE209(纯度 100%,美国 Sigma 公司)溶于玉米油,分别给予 0、50、100、300  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  剂量 BDE209 灌胃处理(对照组母鼠灌胃与中剂量组等量花生油)至母鼠分娩的第 21 天。各剂量组选取子鼠 10 只(雌雄各半),乙醚麻醉后心脏取血法取子鼠外周血,离心后取上清液,放射免疫分析法检测血清中总四碘甲状腺原氨酸(TT4)、总三碘甲状腺原氨酸(TT3)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT4)和游离三碘甲状腺原氨酸(FT3)水平。无菌环境下采集子鼠脑组织后将其速冻于液氮中,  $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存待用。

**1.2 子鼠海马组织氧化应激指标的检测** 取 0.5 g 脑组织,解冻后用预冷的  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  生理盐水稀释 10 倍,冰上研磨制备匀浆,3 000 r/min 离心 15 min,取超滤离心后的上清液备检,按照谷胱甘肽-S 转移酶(GST)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒(南京建成生物工程研究所)说明书比色法检测 GST、MDA 和 SOD 的水平。

**1.3 大脑 D2 mRNA 表达检测** 取冻存大脑,液氮研磨后用 TRIzol(北京全式金生物技术有限公司)提取总 RNA,采用紫外分光光度计和琼脂糖凝胶电泳对提取 RNA 进行定性定量验证;取 2  $\mu\text{g}$  总 RNA 反转录反应合成 cDNA,反转录条件:  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 min;  $85\text{ }^{\circ}\text{C}$  5 s;  $4\text{ }^{\circ}\text{C}$  保存;按照 Takara SYBR Premix Ex Taq™ 定量试剂盒说明书,按顺序在 PCR 管中加入  $\text{H}_2\text{O}$  7.2  $\mu\text{L}$ 、引物(10  $\mu\text{mol/L}$ ) 各 0.4  $\mu\text{L}$ 、模板 2.0  $\mu\text{L}$ 、ROX Reference Dye 0.4  $\mu\text{L}$ 、SYBR Premix Ex Taq 10.0  $\mu\text{L}$ ,混匀离心后在 Takara Thermal Cycler Dice TP800 PCR 仪上反应检测,反应程序如下:预变性  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  30 s;  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  5 s,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  30 s, 40 个循环;  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 s,  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  30 s,  $95\text{ }^{\circ}\text{C}$  15 s。内参 GAPDH 和 D2 基因引物序列见表 1。使用 TP800 v4.01 软件对结果进行分析,以 GAPDH 的表达量对结果进行标准化。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS18.0 软件进行数据处理。计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  描述,多组数据采用单因素方差分析,进一步两两比较采用 LSD 法,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 各组子鼠甲状腺激素水平比较** 母源性 BDE209 暴露 21 d 后子鼠血清中 TT4、TT3、FT4、FT3 水平出现不同程度的升高。其中,高、中、低剂量组中 TT4、TT3、FT4、FT3 水平与

对照组相比差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着剂量的增高,子鼠甲状腺激素水平增高,见表 2。

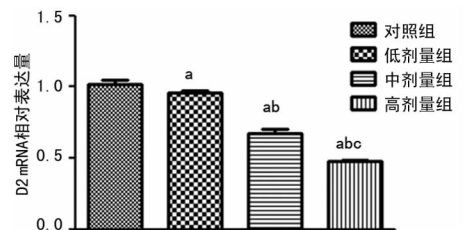
**2.2 各组子鼠大脑氧化应激指标比较** 母源性 BDE209 暴露后各剂量组子代小鼠大脑组织中抗氧化酶 GST、SOD 活性随着剂量增高而降低,均低于对照组( $P < 0.05$ )。而氧化应激损伤标志物 MDA 的水平随着剂量增高上升显著( $P < 0.05$ ),均高于对照组( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 3 各组子鼠大脑氧化应激指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	GST ( $10^3\text{ U/g}$ )	SOD ( $10^3\text{ U/g}$ )	MDA (mmol/g)
对照组	10	426.39±21.56	62.64±10.50	5.95±3.20
低剂量组	10	344.00±69.22 <sup>a</sup>	54.67±11.50 <sup>a</sup>	12.47±4.53 <sup>a</sup>
中剂量组	10	297.89±64.51 <sup>ab</sup>	44.45±9.62 <sup>ab</sup>	18.58±4.20 <sup>ab</sup>
高剂量组	10	248.53±52.95 <sup>abc</sup>	28.89±9.37 <sup>abc</sup>	25.57±5.57 <sup>abc</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与低剂量组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与中剂量组比较

**2.3 各组子鼠大脑 D2 基因表达比较** 母源性 BDE209 暴露后中、高剂量组子代小鼠大脑组织 D2 mRNA 相对表达量与对照组和低剂量组相比下降( $P < 0.05$ ),见图 1。



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与对照组比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与低剂量组比较; <sup>c</sup>:  $P < 0.05$ , 与中剂量组比较

图 1 各组子鼠大脑 D2 基因表达比较

## 3 讨论

目前对于环境中 PBDEs 的暴露对生物体甲状腺激素水平的影响存在争议。如有研究发现我国莱州湾生产源区人体血清中较高水平的 PBDEs 暴露与甲状腺激素水平显著相关。较高暴露水平的 BDE28 和 BDE47 可以造成人体内 T3 水平升高,而 BDE28、BDE153、BDE183 则与 FT3 水平之间均具有显

著的正相关<sup>[10]</sup>。而本次研究结果也发现孕期低剂量 BDE209 暴露会造成小鼠子代甲状腺激素 T<sub>3</sub>、FT<sub>3</sub> 水平的升高。同样, PBDEs 暴露也会引起鱼类中 T<sub>4</sub> 和反 T<sub>3</sub> (rT<sub>3</sub>) 水平的升高<sup>[11]</sup>。但一些学者也得出不同的结论, 即孕期 BDE209 暴露导致雄性子鼠 T<sub>3</sub> 水平下降<sup>[12]</sup>, 在人群研究中发现成年男性体内 BDE47 和甲状腺激素水平呈负相关<sup>[13]</sup>。而 Julander 等<sup>[14]</sup> 和 Bloom 等<sup>[15]</sup> 的研究则认为甲状腺激素水平和 PBDEs 及其同系物水平并没有相关性。因此, 笔者认为出现上述不一致的原因较为复杂, 可能与不同的环境暴露条件及不同种属不同个体对 PBDEs 的代谢差异有关。

在本研究中, 实验用的低、中剂量 (50、100  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 的 BDE209 远低于迄今为止大多数啮齿类动物实验剂量, 而更贴近于 PBDEs 在人群中实际的环境暴露剂量, 更容易反映出其低水平环境的暴露特点<sup>[16-17]</sup>。而高剂量 (300  $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ ) 则主要反映食物中被环境污染后的 BDE209 蓄积剂量<sup>[16-17]</sup>。而本研究也发现, 低剂量的 BDE209 会造成子代小鼠甲状腺激素水平的降低。而低剂量 BDE209 通过母体代谢后, 可能生产多种不同类别的代谢产物, 如脱溴代谢产物、甲氧基代谢产物及羟基代谢产物等<sup>[18]</sup>。而这一类低剂量代谢产物可能对子鼠产生低剂量兴奋效应, 引起机体出现亚临床甲状腺功能亢进症状。

许多研究表明, 较高的甲状腺激素水平在介导自由基所引发的氧化损伤中起关键作用。甲状腺激素异常升高会导致机体基础代谢增加, 而线粒体呼吸链功能紊乱则会造成大量自由基的产生。一旦自由基的生成量超出自身抗氧化系统的清除能力, 就会引起生物体内有机大分子变异, 进而造成细胞和组织器官的氧化损伤<sup>[19-20]</sup>, 本实验发现孕期低剂量 BDE209 暴露会造成子代小鼠脑组织中抗氧化酶 GST 和 SOD 活性随着剂量增高而降低, 而氧化应激损伤标志物 MDA 的水平对随着剂量增高而显著上升。作为机体代谢最高的器官, 大脑富含脂质, 但其自身的抗氧化能力较弱, 对自由基产生非常敏感, 极易发生氧化损伤而引起自身的功能障碍。这为 PBDEs 导致生物体神经发育障碍的机制研究提供了新的方向。

本研究发现, 孕期低水平的 BDE209 暴露导致子鼠甲状腺激素增高, 引起机体出现亚临床甲状腺功能亢进症状。甲状腺功能亢进除了高代谢综合征外还有精神和神经症状<sup>[21]</sup>。D2 是甲状腺激素的重要代谢酶, 主要分布在脑组织中。D2 的活性变化与机体甲状腺激素的水平关系密切。而本实验采用实时荧光定量 PCR 技术检测孕期低剂量 BDE209 子鼠大脑 D2 mRNA 表达水平时发现, 各组剂量小鼠大脑 D2 mRNA 表达量与对照组小鼠相比出现下降, 这提示甲状腺激素水平异常升高对大脑 D2 基因表达水平起一定的抑制作用。国外学者也得到了相似的结论, 高水平甲状腺激素抑制中枢神经系统 D2 表达, 甲状腺激素降低时 D2 mRNA 表达增高<sup>[22]</sup>。D2 能导致血液中的 T<sub>4</sub> 脱碘转化成 T<sub>3</sub>, 适量的 T<sub>3</sub> 在大脑发育及生理功能中起着关键的作用。甲状腺功能亢进时高水平的甲状腺激素可导致 D2 mRNA 表达减少进而减少脱碘酶的生成, 使脑中 T<sub>3</sub> 生成减少, 这有助于了解 BDE209 暴露导致神经发育障碍的发生机制, 但其具体的发生机制还有待于进一步研究。

## 参考文献

[1] Bi XH, Thomas O, Jones C, et al. Exposure of electronics dismantling workers to polybrominated diphenyl ethers, polychlorinated biphenyls, and organochlorine pesticides

in South China[J]. *Environ Sci Technol*, 2007, 41(16): 5647-5653.

- [2] La Guardia J, Hale C, Harvey E. Evidence of debromination of decabromodiphenyl ether(BDE209) in biota from a wastewater receiving stream[J]. *Environ Sci Technol*, 2007, 41(19):6663-6670.
- [3] Chen D, Letcher J, Burgess M, et al. Flame retardants in eggs of four gull species (Laridae) from breeding sites spanning Atlantic to Pacific Canada[J]. *Environ Pollut*, 2012, 168(5):1-9.
- [4] Stapleton M, Dodder G. Photodegradation of decabromodiphenyl ether in house dust by natural sunlight[J]. *Environ Toxicol Chem*, 2008, 27(2):306-312.
- [5] Gerecke C, Hartmann C, Heeb V, et al. Anaerobic degradation of decabromodiphenyl ether [J]. *Environ Sci Technol*, 2005, 39(4):1078-1083.
- [6] Stapleton M, Alae M, Letcher J, et al. Debromination of the flame retardant decabromodiphenyl ether by juvenile carp(Cyprinus carpio) following dietary exposure[J]. *Environ Sci Technol*, 2004, 38(1):112-119.
- [7] 徐志强, 周启星, 张蕊, 等. 多溴二苯醚动物毒理学研究进展及其生态毒理学展望[J]. *应用生态学报*, 2007, 18(5): 1143-1152.
- [8] McDonald A. A perspective on the potential health risks of PBDEs[J]. *Chemosphere*, 2002, 46(5):745-755.
- [9] Chen A, Yolton K, Rauch SA, et al. Prenatal polybrominated diphenyl ether exposures and neurodevelopment in U. S. children through 5 years of age: the HOME study [J]. *Environ Health Perspect*, 2014, 122(8):856-862.
- [10] 李明圆, 金军, 杨从巧, 等. 生产源区人血中多溴联苯醚水平与甲状腺激素相关性研究[J]. *环境科学*, 2011, 32(11):3271-3276.
- [11] Turyk E, Persky W, Imm P, et al. Hormone disruption by PBDEs in adult male sport fish consumers[J]. *Environ Health Perspect*, 2008, 116(12):1635-1641.
- [12] Tseng LH, Li MH, Tsai SS, et al. Developmental exposure to decabromodiphenyl ether(PBDE 209): effects on thyroid hormone and hepatic enzyme activity in male mouse offspring[J]. *Chemosphere*, 2008, 70(4):640-647.
- [13] Hagmar L, Björk J, Sjödin A, et al. Plasma levels of persistent organohalogen and hormone levels in adult male humans[J]. *Arch Environ Health*, 2001, 56(2):138-143.
- [14] Julander A, Karlsson M, Hagström K, et al. Polybrominated diphenyl ethers—plasma levels and thyroid status of workers at an electronic recycling facility[J]. *Int Arch Occup Environ Health*, 2005, 78(7):584-592.
- [15] Bloom M, Spliethoff H, Vena J, et al. Environmental exposure to PBDEs and thyroid function among New York anglers[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*, 2008, 25(3):386-392.
- [16] Shaw D, Kurunthachalam K. Polybrominated diphenyl ethers in Marine ecosystems of the American continents: foresight from current knowledge [J]. *Rev Environ Health*, 2009, 24(3):157-229.
- [17] Law RJ, Herzke D. Current levels and (下转第 5046 页)

### 3 讨 论

肝缺血再灌注损伤造成的肝功能异常显著增加肝移植术患者、肝切除术患者及肝创伤患者的病死率<sup>[1-2,5]</sup>。防止缺血再灌注损伤是防止肝脏术后肝功能异常,改善患者生存率的重要策略。肝细胞线粒体形态、功能损伤是肝缺血再灌注损伤的主要超微病理特征<sup>[6-7]</sup>。近来研究发现 PGC-1 $\alpha$  是热源性的转录共激活因子,通过调节线粒体的形态和呼吸功能而参与细胞能量代谢,PGC-1 $\alpha$  的表达缺失将导致生理刺激产生的 ATP 减少<sup>[8-9]</sup>。因此探讨 PGC-1 $\alpha$  在缺血再灌注损伤中的作用,对于开发防治缺血再灌注损伤策略具有重要意义。

本研究发现,肝缺血再灌注后,肝脏 PGC-1 $\alpha$  表达明显降低,而肝脏活性氧水平显著升高,ATP 产生减少,提示 PGC-1 $\alpha$  表达与缺血再灌注后肝细胞线粒体功能障碍显著相关。有研究表明,肝缺血再灌注后,PGC-1 $\alpha$  低表达可造成肝细胞活性氧水平显著增加,而活性氧对线粒体的能量代谢呼吸链具有显著损伤、破坏及毒性作用,进而导致线粒体肿胀,ATP 能量产生障碍,最终使得肝细胞死亡<sup>[3]</sup>。肝细胞死亡使得肝酶释放入血,进而造成 ALT 等活性增加,提示肝功能损害。因此,PGC-1 $\alpha$  的表达与肝细胞线粒体损伤和肝功能损害呈负相关。而转染含清蛋白启动子的 PGC-1 $\alpha$  慢病毒过表达载体,可使 PGC-1 $\alpha$  在清蛋白启动子调控下在缺血再灌注后的肝脏特异性表达。当 PGC-1 $\alpha$  表达逆转后,肝脏 ATP 的产生明显增加,活性氧水平显著下降,ACT 活性降低,提示 PGC-1 $\alpha$  的表达对于肝缺血再灌注损伤具有显著保护作用。

本研究提示 PGC-1 $\alpha$  可能是肝缺血再灌注损伤的重要调节因子。罗格列酮作为过氧化物酶体增殖物受体  $\gamma$  激动剂,可促进 PGC-1 $\alpha$  表达而减轻肝缺血再灌注损伤。因此,研发新的 PGC-1 $\alpha$  表达诱导剂,有助于更有效防治缺血再灌注损伤。同时研究发现,PGC-1 $\alpha$  对线粒体形态功能的保护调节作用,依赖于下游线粒体融合蛋白 Mfn2 的表达,PGC-1 $\alpha$  通过调节 Mfn2 表达减轻线粒体形态功能损伤<sup>[3]</sup>,因此,研发 PGC-1 $\alpha$ /Mfn2 通路激活剂,可能是防治肝缺血再灌注损伤的又一新策略。

### 参考文献

[1] J Sosa RA, Zarrinpar A, Rossetti M, et al. Early cytokine

signatures of ischemia/reperfusion injury in human orthotopic liver transplantation [J]. *JCI Insight*, 2016, 1 (20): e89679.

[2] Theodoraki K, Tympa A, Karmanioliou I, et al. Ischemia/reperfusion injury in liver resection: a review of preconditioning methods [J]. *Surg Today*, 2011, 41(5): 620-629.

[3] Li J, Ke W, Zhou Q, et al. Tumour necrosis factor- $\alpha$  promotes liver ischaemia-reperfusion injury through the PGC-1 $\alpha$ /Mfn2 pathway [J]. *J Cell Mol Med*, 2014, 18(9): 1863-1873.

[4] Ji H, Shen D, Zhang Y, et al. Activation of cyclic adenosine monophosphate-dependent protein kinase a signaling prevents liver ischemia/reperfusion injury in mice [J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(6): 659-670.

[5] Guo A. The search for a magic bullet to fight multiple organ failure secondary to ischemia/reperfusion injury and abdominal compartment syndrome [J]. *J Surg Res*, 2013, 184(2): 792-793.

[6] Lin HC, Liu SY, Lai HS, et al. Isolated mitochondria infusion mitigates ischemia-reperfusion injury of the liver in rats [J]. *Shock*, 2013, 39(3): 304-310.

[7] Chen HH, Chen YT, Yang CC, et al. Melatonin pretreatment enhances the therapeutic effects of exogenous mitochondria against hepatic ischemia-reperfusion injury in rats through suppression of mitochondrial permeability transition [J]. *J Pineal Res*, 2016, 61(1): 52-68.

[8] Villena JA. New insights into PGC-1 coactivators: redefining their role in the regulation of mitochondrial function and beyond [J]. *FEBS J*, 2015, 282(4): 647-672.

[9] Gleyzer N, Scarpulla RC. Concerted action of PGC-1-related coactivator (PRC) and c-MYC in the stress response to mitochondrial dysfunction [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(49): 25529-25541.

(收稿日期:2017-08-18 修回日期:2017-09-26)

(上接第 5043 页)

trends of brominated flame retardants in the environment [M]. Heidelberg: Springer, 2010.

[18] 冯承莲, 许宜平, 何悦, 等. 十溴联苯醚 (BDE209) 在虹鳟体内的羟基代谢产物及其对甲状腺激素水平影响的初步研究 [J]. *生态毒理学报*, 2010, 5(3): 327-333.

[19] Venditti P, Di Meo S. Thyroid hormone-induced oxidative stress [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2006, 63(4): 414-434.

[20] Videla A. Hormetic responses of thyroid hormone calorigenesis in the liver: association with oxidative stress [J].

*IUBMB Life*, 2010, 62(6): 460-466.

[21] 刘微, 熊吉东, 陶永红, 等. 甲状腺功能异常伴发精神障碍的临床分析 [J]. *中国地方病学杂志*, 2003, 22(3): 262-263.

[22] 石峰, 刘春蓉, 李兰英, 等. 甲状腺功能亢进对大鼠中枢神经系统 II 型脱碘酶 mRNA 表达的影响 [J]. *中国地方病学杂志*, 2006, 25(3): 250-253.

(收稿日期:2017-08-19 修回日期:2017-09-27)