维普资讯 http://www.cqvip.com

文章编号:0253-3626(2004)01-0021-03

酒精中毒家兔血浆内皮素-1水平变化

谢 娟,郭坤亮,李少林

(重庆医科大学基础医学院核医学教研室,重庆 400016)

【摘 要】目的:探讨酒精中毒家兔血浆内皮素-1(ET-1,pg/ml)水平的变化。方法:选用家兔24只,随机分为2组。实验组采用灌胃法给予家兔含乙醇50%的烈性白酒8ml/(kg·d),对照组给等量生理盐水,分别于1、2、3、4、5、6个月取血检测血浆ET-1、丙二醛(MDA)和超氧化物歧化酶(SOD)的变化。结果:灌胃1、2、3月时ET-1和MDA含量变化无显著性差异($P>0.05$),4~6月时ET-1和MDA逐渐增加(4个月 $P<0.05$,5、6月 $P<0.01$),ET-1与MDA含量呈正相关性($r=0.64$,$P<0.01$)。1、2月时SOD变化无显著性差异($P>0.05$),3~6月时SOD活性逐渐降低(3、4月时 $P<0.05$,5、6月 $P<0.01$),ET-1与SOD呈负相关性($r=-0.24$,$P<0.05$)。结论:长期过量饮酒引起的氧自由基作用增强,血管内皮素-1增加,导致血管内皮损伤,可能在酒精中毒的发病机制过程中发挥重要作用。

【关键词】酒精中毒;内皮素-1;丙二醛;超氧化物歧化酶

【中国图书分类法分类号】R392.1 【文献标识码】A 【收稿日期】2003-05-28

Changes of plasm endothelin-1 in rabbits with alcoholism

XIE Juan, et al

(*Department of Nuclear Medicine, College of Basic Medicine, Chongqing Medical University*)

【Abstract】*Objective*: To explore the changes in rabbit endothelin-1 induced by alcoholism. *Methods*: 24 rabbits were chosen and divided into two groups randomly. In experimental group wine containing 50% of alcohol at dosage of 8mL/(kg·d) was given, and the same dose of NS for controls by pouring into stomach with a plastic tube for 6 months and to observe the changes of ET-1, superoxide dismutase(SOD), malondialdehyde(MDA) in plasma in 1-6 months. *Results*: In 1-3 months, the content of ET-1 and MDA did not change significantly ($P>0.05$), but it increased gradually in 4~6 months (at 4 month $P<0.05$, *at* 5, 6month $P<0.01$). The content of ET-1 in the experimental group was positively correlated to MDA ($r=0.64$, $P<0.01$). The activity of SOD did not change remarkably in 1~2 month ($P>0.05$), but it decreased gradually in 3~6 month (3, 4month $P<0.05$, 5、6month $P<0.01$). The content of ET-1 in the experimental group was negatively correlated to the activity of SOD ($r=-0.24$, $P<0.05$). *Conclusion*: Long-term excessive intake of wine increase oxygen-derived free radicals and ET-1, and lead to injury of endothelium of blood vessel, which may play a key role in the process of pathogenesis in alcoholism.

【Key words】Alcoholism; Endothelin-1; Superoxide dismutase; Malondialdehyde

酒是人们日常生活中的常用饮品,长期过量饮酒对健康带来严重影响,早在1985年世界卫生组织(WHO)大会就把大量饮酒带来的问题确定为全球性的公共卫生健康问题。ET-1是广泛存在于全身各组织器官的血管收缩肽,参与多种疾病的发生和发展过程[1,2]。本文观察酒精中毒家兔血浆ET-1水平变化,探讨ET-1在酒精中毒发病机制中的作用。

作者介绍:谢 娟(1962-),女,博士生,副主任药师,主要研究方向:肿瘤药学。

1 材料与方法

1.1 实验动物及染毒

健康雄性新西兰白兔24只,体重2.14±0.32kg/只(由重庆医科大学动物中心提供),按体重随机分为2组,采用灌胃法,实验组给予含乙醇50%的烈性白酒8ml/(kg·d)6个月;对照组给予等体积生理盐水灌胃6个月。平衡饲料分笼喂养,分别于灌胃后1、2、3、4、5、6个月,灌胃后禁食(不禁水)12h取耳静脉血2ml检测ET-1、MDA、SOD和肝功能。最后一次取血后处死动物作肝脏组织学检查。

1.2 实验方法

ET-1由北京东亚免疫研究所提供的放免试剂盒检测。

维普资讯 http://www.cqvip.com

MDA、SOD 测定试剂盒均购自南京建成生物工程研究所，SOD 用黄嘌呤氧化酶法，MDA 用硫代巴比妥酸（TBA）比色法测定。按试剂盒说明操作。

1.3 统计分析

两样本均数比较采用 SPSS10.0 软件作 t 值检验。两变量间相互关系采用线性相关分析。

2 结 果

2.1 一般情况

2 组动物 2 周后均适应灌胃操作。对照组 4、5 个月时各死 1 只，6 个月时存活 10 只，动物食量正常，体重正常增长；实验组 1 个月后产生酒精依赖表现，4 个月时死 1 只，5 个月时死 2 只，6 个月时存活 9 只，少食少动，反应淡漠，体重增长缓慢，毛发无光泽，营养不良。

2.2 肝脏病理改变

对照组肝脏暗红色，质软，光镜下肝细胞结构正常。实验组第 6 个月时 9 只动物中 4 只家兔肝脏增大，呈淡黄色，切面有油腻感。光镜下 3 只肝细胞出现小脂肪颗粒伴灶性坏死，4 只出现明显脂滴，2 只动物大量脂滴伴片性坏死。

2.3 肝功能

与对照组相比，实验组 γ－谷氨酰转发转移酶（GGT）第 3 个月，天冬氨酸转移酶（AST）第 4 个月，谷丙转氨酶（ALT）第 5 个月出现升高（$P<0.05$）。GGT 第 4 个月、AST 第 5 个月后两组差异具有高度显著性（$P<0.01$）。以 GGT 出现升高最早，且最为明显（表 1）。

2.4 ET－1 和氧自由基

对照组与实验组比较，灌胃 1、2、3 月时 ET－1 和 MDA 含量变化无显著性差异（$P>0.05$），4～6 月时 ET－1 和 MDA 分别逐渐增加（$P<0.05$，$P<0.01$）。1、2 月时 SOD 变化无显著性差异（$P>0.05$），3～6 月时 SOD 活性逐渐降低（$P<0.05$，$P<0.01$）（表 2）。

表 1 不同时期家兔血清 GGT、AST 和 ALT 变化（IU/L，$\bar{x}\pm s$）$n=24$

月	GGT		AST		ALT	
	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组
1	4.17±1.28	4.14±0.96	42.69±4.67	44.93±7.73	54.22±6.36	51.64±10.15
2	4.10±0.89	4.23±1.02	44.78±7.96	44.15±7.42	51.69±5.17	54.97±6.54
3	4.18±0.75	5.29±1.31[a]	43.72±8.55	48.68±9.36	52.03±7.32	56.60±11.69
4	4.14±1.06	5.91±1.12[b]	43.03±7.72	52.25±9.96[a]	53.47±7.79	58.28±13.63
5	4.34±0.93	6.68±1.92[b]	42.55±4.65	56.94±7.04[b]	56.45±8.72	62.43±9.67[a]
6	4.23±0.91	7.43±1.16[b]	44.15±12.43	62.18±11.72[b]	53.98±11.30	67.96±15.54[a]

注：同期实验组与对照组比较[a]：$P<0.05$；[b]：$P<0.01$。

表 2 不同时间兔血浆中 SOD 活力、MAD 和 ET－1 含量变化（$\bar{x}\pm s$）$n=24$

时间	ET－1（Pg/ml）		SOD（mU/l）		MDA（nmol/l）	
	对照组	实验组	对照组	实验组	对照组	实验组
1 月	35.73±12.05	35.27±11.71	32.00±1.91	31.58±1.66	2.67±0.72	2.71±0.86
2 月	37.18±11.75	38.91±12.73	31.50±1.61	30.25±1.74	2.60±0.48	2.75±0.24
3 月	35.45±12.72	42.27±13.50	30.92±1.71	29.00±1.58[a]	2.71±0.25	2.85±0.22
4 月	37.42±13.66	52.42±12.18[a]	30.83±2.27	28.92±1.56[a]	2.70±0.32	2.98±0.21[a]
5 月	36.44±12.17	76.56±14.06[b]	31.25±1.69	27.42±1.61[b]	2.83±0.22	3.23±0.52[b]
6 月	37.45±12.15	84.91±15.39[b]	31.09±1.16	26.55±2.66[b]	2.74±0.21	3.46±0.29[b]

注：同期实验组与对照组比较[a]：$P<0.05$；[b]：$P<0.01$。

2.5 ET－1 与 SOD 和 MDA 的关系

ET－1 含量与 SOD 活性呈负相关性（$r=-0.24$，$P<0.05$），与 MDA 含量呈正相关性（$r=0.64$，$P<0.01$）。

3 讨 论

肝细胞的细胞质含有丰富的乙醇脱氢酶（alcohol dehydrogenase，ADH）和乙醛脱氢酶（aldehyde dehydrogenase，ALDH），对酒精正常代谢起重要作用。适量饮酒时，酒精得以及时氧化代谢。但大量饮酒时，乙醇氧化系统（microsomal enzyme oxidizing system，MEOS）通过微粒体酶和过氧化氢酶降解系

维普资讯 http://www.cqvip.com

统参与乙醇氧化,耗氧量可增加 50%～60%,肝细胞在代谢酒精时处于高代谢状态,产生大量氧自由基,血中过黄嘌呤氧化酶转变为超氧化物,导致脂质过氧化[3]。与此同时,酒精在体内代谢产生大量的乙醛,乙醛与谷胱甘肽的巯基结合引起谷胱甘肽清除氧自由基的能力大大减弱,SOD 活性下降,LPO 的反应性增强,膜受体、蛋白酶和离子通道的功能障碍[4]。长期过量饮酒还可引起机体的抗氧化代偿能力失调,进一步加重氧自由基对机体的损害[5]。3～6 月时 SOD 活性逐渐降低,表明机体清除氧自由基的作用减弱;4～6 月时 MDA 逐渐增加,表明过氧化脂质作用加强,氧自由基对机体的损害增加;4～6 月时 ET－1 逐渐增加,与 MDA 含量呈正相关性,与 SOD 呈负相关性,说明酒精中毒致血管内皮损害,且与酒精中毒引起的氧自由基增加和机体清除氧自由基的能力下降有关。过氧化脂质作用增强引起血管内皮损伤,ET－1 是血管内皮损伤的标志,主要来源于血管内皮细胞的血管活性物质,广泛存在于全身组织,是目前已知体内作用最强、持续时间最长的缩血管多肽,其血管收缩强度是血管紧张素Ⅱ的 10 倍,是去甲肾上腺素的 100 倍。过氧化脂质引起血管内皮细胞的细胞膜通透性增加,血管内皮细胞损伤,ET－1 含量升高,血管强烈收缩,易导致组织器官缺血缺氧,加重酒精中毒引起的机体损害;加之内皮下胶原纤维暴露,小动脉发生纤维变性和粥样硬化,介导以肝脏损害为主的全身多源性损害,导致多种疾病的发生发展[6,7]。大量氧自由基促进全身血管内皮细胞产生大量的 ET－1[5],ET－1 与血管平滑肌上的特异性受体结合,激活磷酸肌醇蛋白系统,使细胞内贮存的 Ca^{2+} 释放、Cl^- 外流引发 Ca^{2+} 内流引起平滑肌细胞收缩[8,9]。加重机体组织的缺血缺氧,形成氧自由基和 ET－1 作用的恶性循环,最终导致对机体的严重损害。

参 考 文 献

[1] Anagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells[J]. Nature, 1988; 332(6163): 411－415.

[2] Tanabe K, Yamamoto A, Suzuki N, et al. Physiological role of endothelin－1 in nonworking muscles during exercise in healthy subjects[J]. Jpn Circ, 2000; 64(1): 27－31.

[3] Gary Gitnick. Principles and Practice of Gastroenterology and Hepatology[M]. 2nd Ed. Appleton and Lange Conn USA, 1994; 236－358.

[4] Bardag－Gorce F, French BA, Li J, et al. The importance of cycling of blood alcohol levels in the pathogenesis of experimental alcoholic liver disease in rats[J]. Gastroenterology, 2002; 123(1): 325－335.

[5] 郭坤亮,安 洪,蒋电明,等.酒精中毒对家兔氧化—抗氧化平衡的影响[J].中国公共卫生杂志,2003;195):561－562.

[6] Huang XN, Takayanagi I, Kurata R, et al. Ca^{2+} dependence of endothelin－1 induced contraction of rat tail artery[J]. Gen－Pharmacol, 1991; 22(2): 399－402.

[7] Chen L H, Zhao Y, Ciecia R, et al. Effects of alcohol feeding and thiamin deficiency on antioxidant defenses in the liver and spleen of rats[J]. Biochemical Archives, 1999; 15(2): 103－116.

[8] Maeda F, Dittrich R, Iemitsu M, et al. Effects of exercise training on expression of endothelin－1 mRNA in the aorta of aged rats[J]. Clin Sci, 2002; 103(48): 118－123.

[9] Scalera F, Dittrich R, Beckmann MW, et al. Effect of endothelin－1 on intracellular glutathione and lipid peroxide availability and on the secretion of vasoactive substances by human umbilical vein endothelial cells[J]. European journal of clinical investigation, 2002; 32(8): 556－562.