因宁片对甲亢性肝损害大鼠肝脏的甲状腺激素受体和 I 型脱碘酶基因表达的影响

周静, 王成蹊, 周涛, 潘弟仪, 侯连兵* (南方医科大学南方医院药学部, 广州 510515)

摘要: 目的 研究因宁片对甲亢性肝损害大鼠的肝组织内甲状腺激素受体(TR)和 I 型脱碘酶(Dio I)基因表达的影响。方法 采用 L-甲状腺激素钠($800 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)灌胃建立大鼠甲亢性肝损害模型。给予因宁片低($0.6 \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、中($1.2 \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)、高($2.4 \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)剂量、甲亢灵($1.2 \text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$), 灌胃给药 30 d 后, 处死大鼠。取部分肝脏通过实时荧光定量 PCR 方法检测肝组织中 TR α 1、TR α 2、TR β 1、Dio I 基因的表达变化, 酶联免疫吸附法(Elisa)法检测肝组织中 Dio I 含量, Chapra 氏方法测定肝组织 Dio I 的活性。结果 与空白对照组比较, 模型组 TR α 1 表达上调, TR α 2 表达下调, TR β 1 表达上调($P<0.01$); 因宁片能抑制 TR α 1 和 TR β 1 基因表达($P<0.05$), 对 TR α 2 表达影响不明显($P>0.05$)。模型组 Dio I 表达与空白对照组相比显著增强($P<0.01$), 含量增加($P<0.01$)、活性升高($P<0.05$); 与模型组比较, 因宁片能显著降低 Dio I 表达, 并呈剂量依赖趋势($r=-0.792$, $P<0.01$), 各剂量组均降低 Dio I 含量($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 因宁片中、高剂量能显著降低 Dio I 活性($P<0.05$)。结论 肝组织内 TR 和 Dio I 表达异常, 可能参与甲亢性肝损害的发生。因宁片能调节甲亢性肝损害大鼠肝脏的 TR 和 Dio I 基因的异常表达、降低 Dio I 含量、抑制 Dio I 的活性, 这可能是因宁片治疗甲亢性肝损害的分子作用机制之一。

关键词: 因宁片; 甲状腺功能亢进; 肝损害; 大鼠; 甲状腺激素受体; I 型脱碘酶; 实时荧光定量 PCR

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)02-0101-05

基金项目: 广东省科技计划项目(2011A080300004)

作者简介: 周静, 女, 博士, 副教授 Tel: 15647122160 E-mail: nmzhoujing2004@sina.com *通信作者: 侯连兵, 男, 硕士, 教授, 主任药师, 博导 Tel: (020)62787236 E-mail: hlianbing@163.com

Effect of Yinning Tablet on Gene Expressions of Thyroid Hormone Receptor and Type I Iodothyronine Deiodinase in Liver Tissues of Rat with Hyperthyroidism Liver Damage

ZHOU Jing, WANG Chengxi, ZHOU Tao, PAN Diyi, HOU Lianbing* (Department of Pharmacy, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of Yinning tablet on gene expressions of thyroid hormone receptor (TR) and type I iodothyronine deiodinase (Dio I) and activity of Dio I in liver tissues of rat with hyperthyroidism liver damage.

METHODS Rats were perfused intragastrically with Levothyroxine sodium tablets ($800 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$) to establish the rat model of hyperthyroidism-induced liver injury. Rats were treated with Yinning tablets at 0.6, 1.2, 2.4 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ and Jiakangling at 1.2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ for 30 days, respectively. After treatment, liver samples were immediately collected. The levels of gene expressions of TR α 1, TR α 2, TR β 1 and Dio I in liver tissues were determined by real-time quantitative PCR, meanwhile, the Dio I level was detected with enzyme-linked immunosorbent assay, and the activity of Dio I was tested with Chopra's method. **RESULTS** Compared with control group, the mRNA expressions of TR α 1 and TR β 1 were up-regulated and the expression of TR α 2 was down-regulated ($P<0.01$), the content and activity of Dio I were increased ($P<0.01$ or $P<0.05$). Yinning tablet inhibited the expressions of TR α 1 and TR β 1 genes ($P<0.05$), but no statistical difference was noted on the expression of TR α 2 ($P>0.05$). Compared with the control group, the level of gene expression and activity of Dio I in model group was significantly increased ($P<0.01$, $P<0.05$). Compared with the model group, Yinning tablet significantly inhibited mRNA expression of Dio I in a dose-dependent ($r=-0.792$, $P<0.01$) way. Yinning tablet in different dosage groups could decrease the level of Dio I ($P<0.05$, $P<0.01$), Yinning tablet in medium and high groups could significantly reduce Dio I activity ($P<0.05$). **CONCLUSION** TR and Dio I expression in liver tissue might be involved in the occurrence of Hyperthyroidism liver damage. Yinning tablet may adjust the expressions of TR and Dio I genes and inhibit the content and activity of Dio I in liver tissues of rat with Hyperthyroidism liver damage, which may be one of the molecular action mechanisms through which Yinning tablet prevents Hyperthyroidism liver damage.

KEY WORDS: Yinning tablet; hyperthyroidism; liver damage; rat; TR; Dio I; real-time quantitative PCR

甲亢性肝损害在临床上的发病率较高,但确切的发病机理尚不清楚,可能与血中高水平的甲状腺激素对肝脏的直接毒性作用有关^[1]。甲状腺激素主要通过与其细胞核上高亲和力的甲状腺激素受体(thyroid hormone receptor, TR)结合,影响甲状腺调节基因的表达而发挥作用。循环血液中的甲状腺激素由肝脏的 I 型脱碘酶(deiodinase I, Dio I)激活,催化 T_4 转化为活性更强的 T_3 ,大量活性 T_3 与肝细胞核上 TR 结合,改变受体数量,使受体表达异常。甲状腺激素促进代谢和产热作用增强,肝细胞内糖和脂肪代谢亢进,肝细胞耗氧量增加而肝血流量未能相应增多,肝细胞缺氧,防御屏障功能下降产生氧化应激,造成肝细胞损害。本实验室前期研究发现,给大鼠灌服大剂量的甲状腺激素后,在血清甲状腺激素升高同时,ALT、AST、ALP 显著升高,肝脏病理光镜、电镜下呈现以线粒体损伤为主的缺血缺氧变化,肝脏内氧自由基代谢产物生成增多,而抗氧化酶活性降低,过量的甲状腺激素导致肝脏的氧化应激反应、损害肝功能。但甲亢时肝组织氧化应激产生是否与高浓度的甲状腺激素致肝细胞内 TR

和 Dio I 基因表达改变有关,及药物是否能通过影响此基因表达治疗甲亢性肝损害的动物实验研究国内未见报道。甲亢属于中医的“瘰病”范畴,由情志不舒、肝气郁结、气滞痰凝、血脉瘀阻所致。甲亢性肝损害主要是疾病迁延日久则气阴两虚、肝郁脾虚、虚实夹杂。因宁片是南方医院自主研发治疗甲亢性肝损害的中药制剂,广东省食品药品监督管理局批准为南方医院非标准制剂(制剂生产文号:粤药制字 Z07022800),它以消瘿软坚解毒散结理论为指导,用于阴虚型、痰湿型、血瘀型甲亢。经大量临床研究和动物实验证实:因宁片能有效控制甲亢的症状和体征,并对肝脏有保护作用,能降低血清甲状腺激素水平和转氨酶含量、缓解肝脏的病理损伤、抑制肝脏的氧化应激损伤^[2]。甲亢灵是目前上市的仅有的 2 个治疗甲亢的中成药产品之一,能降低甲亢性肝损害时的转氨酶水平^[2],实验中设为阳性对照药来观察因宁片对甲亢性肝损害的治疗作用。本实验利用实时荧光定量 PCR 等技术,研究因宁片对甲亢性肝损害大鼠肝脏 TR α 1、TR α 2、TR β 1、Dio I 基因表达及 Dio I 含量和 Dio I 活性

的影响,为进一步探索药物作用的分子学机制提供实验依据。

1 材料与amp;方法

1.1 仪器、药物及试剂

EPS-100 电泳仪(上海天能科技公司); MX3005P 荧光定量 PCR 仪(美国 Stratagene 公司); 9700PCR 仪(美国 ABI); 1169 型生物安全柜(美国 Thermo 公司); GC-1200 γ -放射免疫计数器(中科中佳科学仪器有限公司)。

因宁片(黄芪、当归、生地、鳖甲等 9 味,批号: 20051230, 广州南方医院院内制剂); 甲亢灵片(湖南飞鸽药业有限公司, 批号: 0901052); L-甲状腺素钠片(Merck KGaA, 50 $\mu\text{g}\cdot\text{片}^{-1}$, 批号: 105238)。

Trizol(Invitrogen 公司); RNA 反转录试剂盒(Takara 公司); SYBR Green I 荧光定量试剂盒(Gene copoeia 公司); TR α 1、TR α 2、TR β 1、Dio I、磷酸甘油醛脱氢酶(GAPDH)引物(Takara 公司合成); 甲状腺素(T₄)、三碘甲状腺原氨酸(T₃)放射免疫试剂盒(北京原子高科核技术应用股份有限公司); 大鼠脱碘酶-I(Dio I) Elisa 检测试剂盒(研域化学试剂有限公司), 其它试剂为国产分析纯。

SD 大鼠, SPF 级, ♀, 体质量 180~220 g,

购自南方医科大学实验中心中心, 实验动物许可证号: SCXK(粤)2006-0015。

1.2 方法

1.2.1 动物与分组 60 只 SD 大鼠按体质量随机分为 6 组, 每组 10 只, 分别为空白对照组、模型组、因宁片低剂量组、因宁片中剂量组、因宁片高剂量组、甲亢灵组。每日除空白对照组给等体积蒸馏水(8 mL $\cdot\text{kg}^{-1}$)外, 其余 5 组给 L-甲状腺素钠片 800 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 其中因宁片低、中、高剂量组和甲亢灵组同时分别给因宁片 0.6, 1.2, 2.4 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 和甲亢灵 1.2 $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 连续灌胃, 共 30 d。末次给药后 24 h, 戊巴比妥钠麻醉, 取肝脏正中叶, 置于液氮中, -80 $^{\circ}\text{C}$ 保存。

1.2.2 RNA 抽提 取 100 mg 肝组织样品, 按 Trizol 试剂盒说明书提取。获得的 RNA 溶液保存于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 。甲醛变性琼脂糖凝胶电泳以判断 RNA 的完整性。

1.2.3 引物的设计与合成 目的基因 TR α 1、TR α 2、TR β 1、Dio I 及内参基因 GAPDH 的引物设计使用软件 Primer Premier 5.0, 分别参照 GenBank 序列, 由 Takara 公司设计及合成。扩增片段长度为: TR α 1, 135 bp; TR α 2, 135 bp; TR β 1, 140 bp; Dio I, 122 bp; GAPDH, 162 bp。引物设计见表 1。

表 1 PCR 引物

Tab 1 PCR primers

基因	上游引物序列	下游引物序列	Gen Bank Acc.
TR α 1	GACAAGGCCACCGTTATCACTAC	GATCTTGTCGATGACGCAGCA	NM_001017960.1
TR α 2	GACAAGGCCACCGTTATCACTAC	GATCTTGTCGATGACGCAGCA	NM_031134.2
TR β 1	GGGTACCACTATCGCTGCATCAC	TCCCACTGCCTTGAGGACAAC	NM_012672.2
Dio I	GTGGTGGTGGACACAATGCAG	TTGTAGTCCAAGGGCCAGGTTTA	NM_021653.3
GAPDH	AAGGTGGTGAAGCAGGCGGC	GAGCAATGCCAGCCCCAGCA	NM_017008.3

1.2.4 反转录 用 AMV 逆转录酶进行 RT(10 μL 体积), 按相关试剂盒操作说明进行。

1.2.5 实时荧光定量 PCR 反应 分别配制: 梯度稀释的 DNA 模板和所有 cDNA 样品。反应体系中加入与双链 DNA 结合的荧光染料 SYBR Green I, 每个反应做 3 个复孔。反应条件如下: 预变性: Repts, 1 ; 95 $^{\circ}\text{C}$, 30 s。PCR 反应: Repts, 40; 95 $^{\circ}\text{C}$, 5 s; 60 $^{\circ}\text{C}$, 34 s。熔解反应: 95 $^{\circ}\text{C}$, 15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$, 1 min, 95 $^{\circ}\text{C}$, 15 s, 60 $^{\circ}\text{C}$, 15 s。测定标准曲线和熔解曲线。

1.2.6 数据分析 循环阈值定义为第 1~15 循环的荧光强度标准差的 10 倍, 按此获得每条曲线的 Ct

值, 所有三复孔数据均取平均值进行计算, 计算每个样本相对于其内参的 Ct 值, 所有样本相对校正值的 Ct 值, 按照相对定量的 2 $^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法推导目的 mRNA 的相对表达量。

1.2.7 Dio I 活性测定 采用改进的 Chopra 氏方法^[3], 测定一定时间内肝组织匀浆液中 T₄ 生成 T₃ 的量, 以产生相当于每克组织每小时 T₃·T₄⁻¹ (ng $\cdot\mu\text{g}^{-1}$)表示。

1.2.8 Dio I 含量的测定 采用 Elisa 法测定各样本 OD 值, 计算肝组织 Dio I 含量。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件对实验数据进行统计分析, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多个样本均

数比较采用单因素方差分析(One-way ANOVA), $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PCR 电泳结果

各 RNA 溶液经 2% 琼脂糖凝胶电泳鉴定, 显示所提 RNA 完整。各基因的溶解曲线均为单峰, 说明不存在非特异性扩增, 数据结果可靠。

2.2 大鼠肝组织 TR α 1、TR α 2、TR β 1、Dio I 基因表达水平

模型组 TR α 1 mRNA 相对表达量比空白对照组显著升高($P<0.01$); 与模型组比较, 因宁片低、中剂量组对 TR α 1 mRNA 相对表达量的影响差异无统计学意义($P>0.05$); 因宁片高剂量能显著降低 TR α 1 mRNA 表达水平($P<0.05$)。模型组

TR α 2 mRNA 相对表达量比空白对照组显著降低($P<0.01$); 与模型组比较, 因宁片低、中、高剂量组对 TR α 2 mRNA 相对表达量的影响差异均无统计学意义($P>0.05$)。模型组 TR β 1 mRNA 相对表达量比空白对照组显著增高($P<0.01$); 与模型组比较, 因宁片低剂量组对 TR β 1 mRNA 相对表达量的影响差异无统计学意义($P>0.05$); 因宁片中、高剂量能显著降低 TR β 1 mRNA 表达水平($P<0.05$)。模型组 Dio I mRNA 表达量比空白血清对照组显著升高($P<0.01$); 因宁片各组均能明显降低 Dio I mRNA 表达, 与模型组比较有显著性差异($P<0.01$), 且因宁片药物浓度与 Dio I mRNA 表达呈显著负相关($r=-0.792$, $P=0.000$)。结果见表 2。

表 2 实时荧光定量 PCR 检测目的基因 mRNA 相对表达水平($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 2 Relative expression levels of target gene mRNA by real-time quantitative PCR($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

分组	TR α 1	TR α 2	TR β 1	Dio I
空白对照组	1.000 $\pm$ 0.000 ²⁾			
模型组	2.735 $\pm$ 2.338	0.377 $\pm$ 0.058	3.208 $\pm$ 0.980	4.303 $\pm$ 0.299
因宁片低剂量组	1.545 $\pm$ 0.421	0.373 $\pm$ 0.061	2.673 $\pm$ 1.680	3.378 $\pm$ 0.306 ²⁾
因宁片中剂量组	1.501 $\pm$ 0.706	0.409 $\pm$ 0.050	2.271 $\pm$ 0.324 ¹⁾	2.498 $\pm$ 0.226 ²⁾
因宁片高剂量组	1.409 $\pm$ 0.701 ¹⁾	0.408 $\pm$ 0.049	2.173 $\pm$ 0.632 ¹⁾	2.300 $\pm$ 0.337 ²⁾
甲亢灵组	2.624 $\pm$ 1.916	0.390 $\pm$ 0.040	2.958 $\pm$ 0.946	4.327 $\pm$ 0.311

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

2.3 大鼠肝组织 Dio I 活性

模型组 Dio I 活性比空白对照组明显升高, 差异有统计学意义($P<0.05$); 因宁片中、高剂量组能明显降低 Dio I 活性, 与模型组比较差异有统计学意义($P<0.05$); 甲亢灵组与模型组比较 Dio I 活性差异无统计学意义($P>0.05$), 结果见表 3。

表 3 各组大鼠肝组织 Dio I 活性比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 3 Liver Dio I activity of different groups($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

分组	Dio I 活性(相当于每克组织每小时 T ₃ /T ₄)/ng $\cdot$ μ g ⁻¹
空白对照组	4.10 $\pm$ 1.74 ¹⁾
模型组	5.27 $\pm$ 1.22
因宁片低剂量组	4.60 $\pm$ 1.34
因宁片中剂量组	4.16 $\pm$ 0.84 ¹⁾
因宁片高剂量组	4.03 $\pm$ 0.94 ¹⁾
甲亢灵组	5.62 $\pm$ 1.01

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$

Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$

2.4 大鼠肝组织 Dio I 含量

与空白对照组比较, 模型组 Dio I 含量升高

($P<0.05$)。与模型组比较, 低、中、高剂量因宁片均能降低 Dio I 含量($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 但各剂量组间比较差异无统计学意义($P>0.05$)。甲亢灵组与模型组比较 Dio I 含量差异无统计学意义($P>0.05$), 结果见表 4。

表 4 各组大鼠肝组织 Dio I 含量比较($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Tab 4 Liver Dio I content of different groups($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

分组	Dio I 含量/ μ g $\cdot$ mL ⁻¹
空白对照组	15.78 $\pm$ 1.03 ²⁾
模型组	9.97 $\pm$ 1.54
因宁片低剂量组	11.31 $\pm$ 1.72 ¹⁾
因宁片中剂量组	12.32 $\pm$ 1.27 ²⁾
因宁片高剂量组	12.48 $\pm$ 1.21 ²⁾
甲亢灵组	10.61 $\pm$ 1.58

注: 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

Note: Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

3 讨论

甲状腺激素包括 T₃ 和 T₄, 其中主要行使甲状腺激素功能的是 T₃, T₄ 是 T₃ 的前体和/或储备形

式。血液中绝大多数 T_3 是由 T_4 经外周脱碘酶的作用转化而来。脱碘酶能催化甲状腺激素的苯 5' 和 5 两个位置脱碘, 5' 外环上脱碘, T_4 转化为生物活性更高的 T_3 , 内环 5 位上脱碘成为无生物活性的代谢产物。脱碘酶分为三型: I 型脱碘酶(Dio I)、II 型脱碘酶(Dio II)、III 型脱碘酶(Dio III)。Dio I 在肝脏和肾脏中活性最高, 其外环脱碘作用为产生循环 T_3 的主要来源。本实验观察到模型组肝脏 Dio I mRNA 表达明显增强, 肝脏上 Dio I 活性受甲状腺功能状态影响, 甲亢时肝脏上 Dio I 含量升高同时, 活性明显增强, 促进 T_4 转化为活性 T_3 。本实验室的前期实验结果显示: 给大鼠超生理剂量的外源性 L-甲状腺素钠(主要成分 T_4), 血清中 T_4 和 T_3 含量均有明显升高^[2]。结合本实验说明: 高浓度的 T_4 可以提高肝脏 Dio I 基因转录、增强酶的含量及活性, 而 Dio I 反过来促进 T_4 向 T_3 的转化, 使血中活性的甲状腺激素的浓度增加, 动物出现甲亢症状。因宁片治疗后各组肝脏 Dio I mRNA 的表达下降、含量减少、活性降低, 血清中 T_4 、 T_3 浓度降低, 尤其是 T_3 的浓度降低更为明显^[2]。因此, 抑制肝脏 Dio I 基因的转录、降低其含量及活性, 可能是因宁片抗甲亢性肝损害的机制之一。

肝脏是甲状腺激素作用的主要靶器官之一, 甲状腺激素通过与细胞核上特异性的 TR 结合, 识别细胞核上特定的 DNA 序列即甲状腺激素反应元件(thyroid hormone response element, TRE), 激活或抑制甲状腺激素调节的靶基因, 调节肝脏的代谢活动。TR 是肿瘤坏死因子家族成员, 分为 $TR\alpha$ 和 $TR\beta$ 两种亚型。 $TR\alpha$ 主要有 $TR\alpha1$ 、 $TR\alpha2$ 亚型。 $TR\alpha1$ 具有与 T_3 及 TRE 结合的功能, $TR\alpha2$ 不能结合 T_3 , 因此也称为受体变体, 其功能尚不清楚, 可能有负性调节其它核受体活性功能^[4]。 $TR\beta$ 主要分为 $TR\beta1$ 和 $TR\beta2$ 两种亚型。 $TR\alpha$ 和 $TR\beta$ 的 mRNA 在组织中分布密度不同, $TR\alpha1$ 和 $TR\beta1$ 是甲状腺激素的功能受体, 机体大多数组织均有分布, 心脏以 $TR\alpha1$ 分布为主, 肝脏以 $TR\beta1$ 分布为主, 脑组织主要是 $TR\beta1$ 分布。 $TR\beta2$ 主要分布在脑垂体和丘脑下部, 在成年鼠的肝脏中未检测到其 mRNA 表达。 $TR\alpha2$ 分布广泛, 在多数组织中均有表达^[5]。因此, 本实验检测甲亢大鼠肝脏组织中 $TR\alpha1$ 、 $TR\alpha2$ 、和 $TR\beta1$ 的 mRNA 表达变化, 探

讨血中甲状腺激素的浓度升高是否会影响肝脏 TR 的表达、甲亢性肝损害的发病机制是否与 TR 改变有关, 以及抗甲亢中药因宁片药理作用的分子学机制。本实验结果显示, 与空白对照组大鼠比较, 甲亢大鼠肝脏 $TR\alpha1$ mRNA 表达明显上调, $TR\alpha2$ mRNA 表达下调, $TR\beta1$ mRNA 表达上调。这可能是由于 $TR\alpha1$ 和 $TR\beta1$ 是肝脏的功能受体, 受甲状腺激素影响明显, 与甲亢时肝脏代谢活动亢进有关。 $TR\alpha2$ mRNA 表达下调, 可能是由于 $TR\alpha2$ 对其它 TR 有抑制作用。 $TR\alpha2$ mRNA 表达下调减弱了对 $TR\alpha1$ 的抑制作用, 也导致 $TR\alpha1$ 表达增强。甲亢影响细胞核内 TR 的数量和活性与组织功能活动异常有关。如大鼠甲亢性心脏病 $TR\alpha1$ mRNA 表达明显上调, 而 $TR\beta1$ mRNA 表达变化不明显^[6]。 $TR\alpha1$ 表达增强与甲亢性心脏病的收缩功能和心肌电生理活动的改变密切相关。甲亢性肝损害时 $TR\alpha1$ 和 $TR\beta1$ mRNA 表达上调会影响哪些下游的甲状腺靶基因的调节进而导致肝脏的代谢活动异常还不清楚, 有待进一步研究。本实验结果显示: $TR\alpha1$ 和 $TR\beta1$ 转录水平的异常增高和 $TR\alpha2$ mRNA 表达下降与甲亢性肝损害时肝脏的结构和功能改变有关。因宁片对 $TR\alpha2$ mRNA 表达影响不明显, 却能降低 $TR\alpha1$ 和 $TR\beta1$ mRNA 表达, 这可能是因宁片抗甲亢保护肝脏的作用机制之一。

REFERENCES

- [1] UPADHYAY G, SINGH R, KUMAR A, et al. Severe hyperthyroidism induces mitochondria-mediated apoptosis in rat liver [J]. *Hepatology*, 2004, 39(4): 1120-1130.
- [2] ZHOU J, WANG C X, HOU L B. The influence of Yinling tablet on hepatic function and oxidative stress in rat with Hyperthyroidism hepatic lesion [J]. *J Chin Med Mater(中药材)*, 2011, 34(2): 278-281.
- [3] GUO S Y, ZUO A J, LIU N Q, et al. Effects of various iodine-nutritional on activity of T4 5'-and 5-deiodinase in rat brain [J]. *Chin Prev Med(中华预防医学杂志)*, 2005, 39(1): 30-32.
- [4] DAS B, MATSUDA H, FUJIMOTO K, et al. Molecular and genetic studies suggest that thyroid hormone receptor is both necessary and sufficient to mediate the developmental effects of thyroid hormone [J]. *Gen Comp Endocrinol*, 2010, 168(2): 174-180.
- [5] MOORE J M, GUY R K. Coregulator interactions with the thyroid hormone receptor [J]. *Mol Cell Proteomics*, 2005, 4(4): 475-482.
- [6] LIU C R, LI L Y, SHI F, et al. Effects of hyper- and hypothyroid on expression of thyroid hormone receptor mRNA in rat myocardium [J]. *J Endocrinol*, 2007, 195(3): 429-438.

收稿日期: 2011-04-29