

急进高原过程中飞行应激对大鼠生理生化指标的影响研究

李文斌, 王荣*, 王昌, 赵安鹏, 贾正平(西宁联勤保障中心兰州总医院 全军高原环境损伤防治重点实验室, 兰州 730050)

摘要:目的 考察急进高原过程中飞行应激对大鼠生理生化指标的影响。方法 在从平原(上海)飞行急进高原(玛多)的同时, 采取从平原(上海)飞行急进平原(西安)的实验对照, 比较血气指标和生化指标的差异。结果 急进玛多组与上海组相比, 门冬氨酸氨基转移酶、丙氨酸氨基转移酶、碱性磷酸酶、血清尿素氮、血清尿酸、葡萄糖、总蛋白分别升高了 1.30 倍、1.17 倍、17.91%、52.27%、3.31 倍、97.61%、29.75%($P<0.01$); 乳酸脱氢酶、肌酐分别下降了 68.16%与 48.21%($P<0.01$); 缓冲碱、碱剩余、动脉血二氧化碳分压、动脉血氧饱和度、动脉血氧分压分别降低了 2.07 倍、3.80 倍、29.76%、7.42%、43.29%($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 红细胞积压、总血红蛋白浓度、血清钠离子浓度、血清氯离子浓度分别升高 9.30%、8.57%、2.36%、10.24%($P<0.05$)。急进平原组和平原组两组间各指标无显著性差异。结论 飞行应激对于大鼠生理生化指标的影响无统计学差异, 采用飞行急进高原的实验模型研究高原缺氧对药动学的影响理论上可行。

关键词: 急进高原; 飞行应激; 生化指标; 生理指标

中图分类号: R965.2 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2018)03-0307-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2018.03.001

引用本文: 李文斌, 王荣, 王昌, 等. 急进高原过程中飞行应激对大鼠生理生化指标的影响研究[J]. 中国现代应用药学, 2018, 35(3): 307-310.

Study of Flight Stress at High Altitude on Physiological and Biochemical Indexes in Rats

LI Wenbin, WANG Rong*, WANG Chang, ZHAO Anpeng, JIA Zhengping(Lanzhou General Hospital of Xining Logistic Support Center, Key Laboratory of the Plateau of the Environmental Damage Control PLA, Lanzhou 730050, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the effect of flight stress on the physiological and biochemical parameters of rats in the processes of acute expose to high altitude. **METHODS** To compare the difference of physiological and biochemical parameters between flying from plain area (Shanghai) to plain area (Xi'an) and to high plateau (Ma Do). **RESULTS** Compared with Shanghai group, the aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase, alkaline phosphatase, urea nitrogen, uric acid, glucose, total protein of acute expose to MaDo group were significantly increased 130%, 117%, 17.91%, 52.27%, 331%, 97.61% and 29.75% ($P<0.01$). While lactate dehydrogenase, creatinine were significantly reduced 68.16% and 48.21% after acute exposed from plain area to high altitude ($P<0.01$). The hematocrit, concentration of total hemoglobin, serum sodium, serum chlorine were significantly increased 9.30%, 8.57%, 2.36% and 10.24% while buffer base, buffer excess, carbon dioxide tension of arterial blood, oxygen saturation of arterial blood, oxygen tension of arterial blood were significantly reduced 207%, 380%, 29.76%, 7.42%, 43.29% after acute exposed from plain area to high altitude ($P<0.05$ or $P<0.01$). The indicators after acute exposed from plain area to plain area were insignificantly on statistics. **CONCLUSION** Flight stress has no effect on the physiological and biochemical parameters of rats in the progress of acute expose to high altitude, it can molding an experimental model by acute flying from plain area to high altitude to investigate the hypoxia effects on pharmacokinetics.

KEY WORDS: acute expose to high altitude; flight stress; biochemical parameters; physiological parameters

高原缺氧是困扰人类多年的医学问题, 机体从平原地区急进高原后, 氧分压的迅速降低会导致机体的血氧饱和度快速降低以及组织缺氧^[1], 从而导致机体发生一系列的生理和病理的改变^[2-4], 从而影响药物的吸收、分布、代谢和排泄。目前,

国内外学者在研究中多采用飞机急进高原的方法快速达到高原, 创建急性缺氧的实验模型^[5-7], 结果表明急进高原后, 实验对象的生理生化指标会发生显著变化, 药物的药动学参数也会发生显著变化^[6,8-9]。但是有学者提出, 上述研究结果值得商

基金项目: 国家自然科学基金(81403004); 国家科技部重大资助项目(2008ZXJ09014-010)

作者简介: 李文斌, 男, 博士, 主管药师 Tel: (0931)8994675 E-mail: yfcs2002@163.com *通信作者: 王荣, 男, 博士, 主任药师 Tel: (0931)8994675 E-mail: 13919768606@163.com

榷,因为在飞行过程中,实验对象经历了高空短时间的飞行应激,那么在开展高原和平原药动学差异性研究前,首先需确定飞行应激对实验对象的各项指标是否有影响,而上述研究目前尚未见相关报道。为了考察飞行应激的影响,本实验在从平原(上海)飞行急进高原(玛多)的同时,采取从平原(上海)飞行急进平原(西安)的实验对照,考察飞行应激对大鼠机体各生理生化指标的影响,为将来高原药动学研究模型的建立奠定基础。

1 材料与方法

1.1 动物与分组

Wistar 大鼠,♂,体质量(200 ± 20)g, SPF 级,饲养条件为温度:25℃;湿度:60%;来源:中国上海斯莱克实验动物有限责任公司(合格证号:2007000524909);随机分平原组(上海,海拔:55 m;大气压:95.6 kPa;经纬度:31°30'NW, 121°52'EL;温度:22℃;相对湿度:73%);急进西安组(海拔:475 m;经纬度:34°16'NW, 108°54'EL;温度:22℃;相对湿度:68%)和急进高原组(青海玛多,海拔:4 380 m;大气压:62.1 kPa;经纬度:33°97'NW, 102°04'EL;温度:22℃;相对湿度:48%),每组 6 只。

1.2 仪器与试剂

ABL80 全自动血气分析仪(丹麦 RADIOMETER 公司);500E 海王星手持式 GPS(上海达塞导航设备有限公司);BD PresetTM 自动血气采血针(美国 BD 公司,规格:3 mL);LX20 全自动生化检测仪(美国 BECK-MAN 公司);乙醚[利安隆博华(天津)医药生物有限公司];水合氯醛(青岛宇龙海藻有限公司)。

1.3 急进过程

急进组在急进当天,由东方航空分别托运急进到达陕西咸阳机场和甘肃兰州中川机场后立即由空调箱式货车转运大鼠到达实验地点。航空运输过程中标准饲料喂养,果冻补水,货车急进过程中标准饲料和纯净水正常喂养。到达西安后饲养于第四军医大学动物实验中心;到达玛多后饲养于清洁级环境。平原组大鼠在适应性饲养 3 d 后开始试验,大鼠急进到达实验地点第 3 天开始试验。

1.4 生理生化指标测定

大鼠乙醚麻醉后,于眼眶后静脉丛采血 0.5 mL 于加有肝素钠的离心管中;室温下 $3\ 000\ \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min 后取上清液,全自动生化

检测仪进行生化指标的检测;测定指标包括乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、总蛋白(total protein, TP)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、肌酐(creatinine, CRE)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶 MB(CK isoenzymes-MB)、葡萄糖(glucose, GLU)、血清尿素氮(urea nitrogen, BUN)、血清尿酸(uric acid, UA)。

大鼠腹腔注射 10%水合氯醛麻醉(平原 1 mL,高原 0.6 mL),麻醉后解剖腹腔(注意保护好胸腔),一次性动脉血采集器腹主动脉采血 1 mL,立即用全自动血气分析仪进行血气分析。测定指标主要包括 pH、缓冲碱(buffer base, BB)、碱剩余(buffuer excess, BE)、总二氧化碳含量[total carbon dioxide levels, $c(\text{CO}_2)$]、动脉血氧含量[oxygen content of arterial blood, $c(\text{O}_2)$]、动脉血氧饱和度[oxygen saturation of arterial blood, sO_2]、动脉血二氧化碳分压[carbon dioxide tension of arterial blood, $p(\text{CO}_2)$]、动脉血氧分压[oxygen tension of arterial bloodTM, $p(\text{O}_2)$]、总血红蛋白浓度[concentration of total hemoglobin, $c(\text{Hb})$]、红细胞积压(hematocrit, Hct)、阴离子间隙(anion gap, AG)、血清钠离子浓度[serum sodium, $c(\text{Na}^+)$]、血清钾离子浓度[serum potassium, $c(\text{K}^+)$]、血清钙离子浓度[serum calcium, $c(\text{Ca}^{2+})$]、血清氯离子浓度[serum chlorine, $c(\text{Cl}^-)$]。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 16.0 统计学软件进行数据处理,数据描述采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,均数间差异比较采用方差分析进行多个样本间均数比较, $P < 0.05$ 为具有显著性差异。

2 结果

生化指标是评价机体主要器官功能状态的主要指标,本实验结果可见急进玛多组与上海组相比,AST、ALT、ALP、BUN、UA、GLU、TP 分别升高了 1.30 倍、1.17 倍、17.91%、52.27%、3.31 倍、97.61%、29.75%($P < 0.01$);LDH、CRE 分别下降了 68.16%($P < 0.01$)与 48.21%($P < 0.01$)。

急进玛多组与急进西安组相比,AST、ALT、ALP、BUN、UA、GLU、TP 分别升高了 1.18 倍、58.78%、12.85%、30.90%、2.90 倍、32.39%、29.62%(P 均 < 0.01);LDH、CRE 分别下降了 73.74%

($P<0.01$)与 28.55%($P<0.01$)。

急进西安组与上海组相比, ALT、LDH、GLU 分别升高了 36.75%、21.27%、49.26%(P 均 <0.05); CRE 下降了 27.51%($P<0.05$)。结果见表 1。

急进西安后血气指标与上海组比较无显著性差异, 急进玛多组与上海组比较, 下列指标具有显著性差异, BB、BE、 $p\text{CO}_2$ 、 $s\text{O}_2$ 、 $p\text{O}_2$ 分别降低了 2.07 倍($P<0.01$)、3.80 倍($P<0.01$)、29.76%($P<0.05$)、7.42%($P<0.01$)、43.29%($P<0.05$); Hct、 $c(\text{Hb})$ 、 $c(\text{Na}^+)$ 、 $c(\text{Cl}^-)$ 分别升高 9.30%、8.57%、2.36%、10.24%(P 均 <0.05)。结果见表 2。

3 讨论

急进玛多高原大鼠与上海组及急进西安组的血气指标比较发现, 大鼠处于重度缺氧的状态, $s\text{O}_2$ 显著降低, pH 值及 BB 和 BE 指标显示降低, 提示大鼠处于代谢性酸中毒的阶段, 对于酸性药物来说, 此时解离减少, 分子型药物增多, 而分子型药物脂溶性较大, 更有利于透过细胞膜进入组织^[10-11]。因此在急性缺氧条件下可能会增加酸性

药物在体内的分布, 反之降低碱性药物的分布。急进玛多高原大鼠 $c(\text{Na}^+)$ 升高, 提示低氧可能导致机体失水, 机体失水可能导致血液黏稠度增加, 改变血液的流变学, 使流经各组织器官的血液发生改变, 从而影响药物在靶器官的浓度, 影响药物疗效的发挥^[12]。从电解质的变化来看, 基本是由于机体失水导致的轻度上升, 对于解释药动学的改变无意义。比较上海组与急进西安组的血气指标发现, 均无显著性差异, 说明急进西安后大鼠的血气指标不受飞行应激的影响, 同时也说明在飞行过程中, 采用的补食、补水氧舱运输方式是可取的, 为以后急进高原的运输方式提供了相关数据支持。

机体的肝肾功能与药物的代谢和排泄密切相关。实验结果表明, 急进玛多后与上海组比较除 TBIL 外, 所有指标均具有显著性差异, 且变化的程度显著大于急进西安组的变化程度, 同样的显著性差异结果出现在急进玛多组与急进西安组之间, 说明缺氧对大鼠的心脏、肝肾功能存在显著

表 1 主要生化指标分析($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Results of biochemical parameters analysis($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	TBIL/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	TP/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	ALT/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	AST/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	ALP/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$
上海组	7.83 $\pm$ 0.13	58.64 $\pm$ 2.71	43.75 $\pm$ 6.18	183.17 $\pm$ 34.11	100.50 $\pm$ 19.67
急进西安组	8.37 $\pm$ 0.10	58.70 $\pm$ 3.47	59.83 $\pm$ 13.04 ¹⁾	193.50 $\pm$ 10.08	105.00 $\pm$ 10.08
急进玛多组	8.30 $\pm$ 0.19	76.09 $\pm$ 2.65 ²⁾³⁾	95.00 $\pm$ 22.65 ²⁾³⁾	422.00 $\pm$ 51.14 ²⁾³⁾	118.50 $\pm$ 16.33 ²⁾³⁾
组别	LDH/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	BUN/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	CRE/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	UA/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	GLU/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$
上海组	1 288.00 $\pm$ 445.00	4.84 $\pm$ 1.05	39.95 $\pm$ 2.33	41.63 $\pm$ 3.54	5.44 $\pm$ 3.13
急进西安组	1 562.00 $\pm$ 430.00 ¹⁾	5.63 $\pm$ 1.24	28.96 $\pm$ 3.82 ¹⁾	46.00 $\pm$ 5.05	8.12 $\pm$ 1.83 ¹⁾
急进玛多组	410.00 $\pm$ 117.38 ²⁾³⁾	7.37 $\pm$ 0.80 ²⁾³⁾	20.69 $\pm$ 2.96 ²⁾³⁾	179.56 $\pm$ 21.10 ²⁾³⁾	10.75 $\pm$ 1.34 ²⁾³⁾

注: 与上海组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; 与急进西安组比较, ³⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with Shanghai group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$; compared with acute exposed to Xi'an group, ³⁾ $P<0.01$ 。

表 2 血气分析结果($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Results of blood gas analysis($n=6$, $\bar{x} \pm s$)

组别	$p(\text{O}_2)/\text{mmHg}$	$s\text{O}_2/\%$	$p(\text{CO}_2)/\text{mmHg}$	pH	Hct/%	$c(\text{Na}^+)/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
上海组	105.03 $\pm$ 15.77	97.82 $\pm$ 0.96	41.33 $\pm$ 3.37	7.41 $\pm$ 0.04	39.83 $\pm$ 1.72	140.13 $\pm$ 1.75
急进西安组	99.00 $\pm$ 3.22	97.25 $\pm$ 0.56	42.00 $\pm$ 5.83	7.44 $\pm$ 0.04	43.00 $\pm$ 1.55	142.08 $\pm$ 0.92
急进玛多组	56.14 $\pm$ 4.46 ¹⁾	90.03 $\pm$ 2.02 ²⁾	29.50 $\pm$ 0.50 ¹⁾	7.35 $\pm$ 0.05	47.00 $\pm$ 2.19 ¹⁾	145.44 $\pm$ 1.81 ¹⁾
组别	$c(\text{K}^+)/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$c(\text{Ca}^{2+})/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$c(\text{Cl}^-)/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$c(\text{Hb})/\text{g}\cdot\text{dL}^{-1}$	$c(\text{BB})/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$	$c(\text{BE})/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$
上海组	4.61 $\pm$ 0.27	1.10 $\pm$ 0.08	101.50 $\pm$ 0.56	13.33 $\pm$ 0.56	3.05 $\pm$ 1.18	2.48 $\pm$ 1.11
急进西安组	4.80 $\pm$ 0.19	1.13 $\pm$ 0.04	103.22 $\pm$ 0.69	14.35 $\pm$ 0.55	3.14 $\pm$ 0.76	1.96 $\pm$ 0.72
急进玛多组	4.30 $\pm$ 0.21	1.28 $\pm$ 0.06	113.80 $\pm$ 0.96 ¹⁾	15.58 $\pm$ 0.71 ¹⁾	-3.06 $\pm$ 1.22 ²⁾	-5.50 $\pm$ 1.19 ²⁾

注: 与上海组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

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

影响。心肌酶反映的是心脏功能的变化, 急进玛多组心肌酶测定结果显示, 急进高原显著影响大鼠心脏功能, 从而影响血液流变学, 使主要脏器如小肠、肝脏、肾脏等的血液流速等发生改变, 从而影响药物的吸收、分布、代谢和排泄。肝脏是药物代谢主要器官, 急进高原后肝功能的改变和损伤将严重影响药物肝药酶等药物代谢酶的产生和效力, 对药物代谢会产生十分重要的影响^[13-16]。肾功能指标显示急进玛多后 CRE 含量下降, 但 UA 及 BUN 水平上升, 说明急进高原后会显著影响机体对药物的排泄能力, 使药物的清除率下降, 增加体内蓄积, 导致不良反应的风险增加。

如表 1 中所示, 上海和西安两组间存在显著性差异的指标较少, 分别为 ALT、LDH、GLU 和 CRE, 且变化的程度显著小于急进高原后的程度, 说明飞行应激对于大鼠肝肾功能的影响较小。本实验与血气研究的结果表明在急进高原过程中, 飞行应激对机体的生理生化指标影响较小, 那么是否对药动学参数的影响也很小呢? 笔者将进一步开展研究。

REFERENCES

- [1] LIU Y J, LOU S Y, ZHANG Y Q, et al. Study of hypoxia induced autophagy on human mesenchymal stem cells differentiation [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药), 2016, 33(3): 284-289.
- [2] YU J, ZENG Y, CHEN G Z, et al. Analysis of high-altitude syndrome and the underlying gene polymorphisms associated with acute mountain sickness after a rapid ascent to high-altitude [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 38323.
- [3] SIKRI G, SRINIVASA A B, BHUTANI S. Acute mountain sickness and oxygen saturation [J]. *Sleep Breath*, 2016, 20(3): 1075-1076.
- [4] SIKRI G, BHATTACHAR S. Acute mountain sickness amongst tourists to Lhasa [J]. *Arch Public Health*, 2017, 75(1): 4.
- [5] STREIT M, GÖGELMANN C, DEHNERT C, et al. Cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism at exposure to acute hypoxia (corresponding to an altitude of 4 500 m) [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(1): 39-46.
- [6] MARINO E L, DOMINGUEZ-GIL A. The pharmacokinetics of cefadroxil associated with probenecid [J]. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, 1981, 19(11): 506-508.
- [7] LI W, WANG R, XIE H, et al. Changes of pathological and physiological indicators affecting drug metabolism in rats after acute exposure to high altitude [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 9(1): 98-104.
- [8] WENBIN L, RONG W, HUA X, et al. Effects on pharmacokinetics of propranolol and other factors in rats after acute exposure to high altitude at 4 010 m [J]. *Cell Biochem Biophys*, 2015, 72(1): 27-36.
- [9] RITSCHER W A, PAULOS C, ARANCIBIA A, et al. Pharmacokinetics of meperidine in healthy volunteers after short- and long-term exposure to high altitude [J]. *J Clin Pharmacol*, 1996, 36(7): 610-616.
- [10] LEE E J, WOODSKE M E, ZOU B, et al. Dynamic arterial blood gas analysis in conscious, unrestrained C57BL/6J mice during exposure to intermittent hypoxia [J]. *J Appl Physiol* (1985), 2009, 107(1): 290-294.
- [11] YAMAJI R, SAKAMOTO M, MIYATAKE K, et al. Hypoxia inhibits gastric emptying and gastric acid secretion in conscious rats [J]. *J Nutr*, 1996, 126(3): 673-680.
- [12] LUO S F, CHEN Y Y. Effects of the blood glucose-adjusting recipe on blood glucose and pancreas islet pathology in diabetic mice [J]. *J Southern Med Univ*(南方医科大学学报), 2010, 30(4): 847-850.
- [13] JURGENS G, CHRISTENSEN H R, BROSEN K, et al. Acute hypoxia and cytochrome P450-mediated hepatic drug metabolism in humans [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2002, 71(4): 214-220.
- [14] STREIT M, GÖGELMANN C, DEHNERT C, et al. Cytochrome P450 enzyme-mediated drug metabolism at exposure to acute hypoxia (corresponding to an altitude of 4, 500 m) [J]. *Eur J Clin Pharmacol*, 2005, 61(1): 39-46.
- [15] JONES D P, AW T Y, SHAN X Q. Drug metabolism and toxicity during hypoxia [J]. *Drug Metab Rev*, 1989, 20(2-4): 247-260.
- [16] JONES D P. Hypoxia and drug metabolism [J]. *Biochem Pharmacol*, 1981, 30(10): 1019-1023.

收稿日期: 2017-08-16

(本文责编: 李艳芳)