

西洋参胶囊对手机频率电磁辐射大鼠肝脏组织氧化损伤及 Nrf2 蛋白表达的影响

罗亚萍^{1,3} 马惠荣² 陈景伟² 栗晶晶² 李春香¹

摘要 **目的** 观察西洋参胶囊对 900 MHz 手机频率电磁辐射大鼠肝脏组织氧化损伤和肝 Nrf2 蛋白表达的影响。**方法** 40 只雄性 SD 大鼠随机分为正常组、模型组、水飞蓟宾组和西洋参组,每组 10 只。正常组不接受辐射,模型组、水飞蓟宾和西洋参组每天暴露于 900 MHz 手机频率辐射 4 h,连续 12 天。水飞蓟宾组和西洋参组辐射同时分别灌服水飞蓟宾胶囊混悬液和西洋参胶囊混悬液(1 mL/200 g 体重),正常组和模型组每日灌服生理盐水。采用 HE 染色观察肝脏组织形态学变化,比色法检测大鼠肝组织 MDA、SOD、GSH、GSH-PX 含量,免疫组化法、Western blot 检测大鼠肝 Nrf2 蛋白表达。**结果** 与正常组比较,模型组大鼠肝细胞核缩小或部分消失,肝组织 MDA 含量及 Nrf2 蛋白表达升高($P < 0.05$, $P < 0.01$),SOD、GSH 含量降低($P < 0.05$)。与模型组比较,水飞蓟宾和西洋参组大鼠肝细胞核固缩均明显减轻,接近正常;水飞蓟宾组 MDA 含量及 Nrf2 蛋白表达降低($P < 0.05$),SOD、GSH、GSH-PX 含量升高($P < 0.05$);西洋参组 MDA 含量及 Nrf2 蛋白表达降低($P < 0.05$),SOD、GSH 含量显著性增加($P < 0.01$, $P < 0.05$)。**结论** 900 MHz 手机频率电磁辐射可影响大鼠肝细胞 Nrf2 表达,致氧化损伤,引起肝细胞形态异常;水飞蓟宾和西洋参可促进肝细胞形态的修复,其机制可能与影响大鼠肝细胞 Nrf2 表达,减轻氧化损伤有关。

关键词 手机频率;电磁辐射;肝脏组织;氧化损伤;核因子相关因子-2;西洋参胶囊;水飞蓟宾胶囊

Effect of American Ginseng Capsule on the Liver Oxidative Injury and the Nrf2 Protein Expression in Rats Exposed by Electromagnetic Radiation of Frequency of Cell Phone LUO Ya-ping^{1,3}, MA Hui-rong², CHEN Jing-wei², LI Jing-jing², and LI Chun-xiang¹ 1 Department of Traditional Chinese Pharmacology, College of Traditional Chinese Medicine, Hebei Medical University, Shijiazhuang (050091), China; 2 Department of Integrative Medical Obstetrics and Gynecology, Hebei College of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang (050091), China; 3 Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang (050011), China

ABSTRACT **Objective** To observe the effect of American Ginseng Capsule (AGC) on the liver oxidative injury and the Nrf2 protein expression in the liver tissue of rats exposed by 900 MHz cell phone electromagnetic radiation. **Methods** Totally 40 male SD rats were randomly divided into the normal control group, the model group, the Shuifei Jibin Capsule (SJC) group, and the AGC group, 10 in each group. Rats in the normal control group were not irradiated. Rats in the rest three groups were exposed by imitated 900 MHz cellular phone for 4 h in 12 consecutive days. Meanwhile, rats in the SJC group and the AGC group were intragastrically administrated with suspension of SJC and AGC (1 mL/200 g body weight) respectively. Normal saline was administered to rats in the normal control group and the model group. The histomorphological changes of the liver tissue were observed by HE staining. Contents of malonic dialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione (GSH), and glutathione peroxidase (GSH-PX) were detected by colorimetry. The Nrf2 protein expression of hepatocytes was detected by immunohistochemical assay and Western blot. **Results** Compared with the normal control group,

作者单位:1.河北医科大学中医学院中药学教研室(石家庄 050091);2.河北中医学院中西医结合妇产科学教研室(石家庄 050091);3.石家庄市第一医院中西医结合科(石家庄 050011)

通讯作者:李春香, Tel:0311-86265084, E-mail:zyjysh@163.com

DOI: 10.7661/CJIM.2014.05.0575

hepatocyte nucleus was atrophied or partially disappeared, the contents of liver MDA and Nrf2 protein obviously increased ($P < 0.05$, $P < 0.01$); contents of liver SOD and GSH decreased ($P < 0.05$) in the model group. Compared with the model group, karyopyknosis was obviously attenuated and approached to the normal level in the SJC group and the AGC group. The contents of liver MDA and Nrf2 protein expression decreased ($P < 0.05$), and the contents of liver SOD, GSH, and GSH-PX obviously increased ($P < 0.05$) in the SJC group. The contents of liver MDA and the Nrf2 protein expression decreased ($P < 0.05$), and contents of SOD and GSH obviously increased in the AGC group ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Conclusions The electromagnetic radiation induced by 900 MHz cell phone could affect the expression of Nrf2 protein, induce oxidative injury, and induce abnormal morphology of liver cells. SJC and AGC could promote the morphological recovery of the liver cells. Its mechanism might be related to affecting the expression of Nrf2 protein and attenuating oxidative damage of liver cells.

KEYWORDS frequency of cellular phone; electromagnetic radiation; liver tissue; oxidative injury; nuclear factor-E2-related factor 2; American Ginseng Capsule; Shuifei Jibin Capsule

手机电磁辐射对健康的影响逐渐引起诸多学者重视和关注,研究证实手机电磁波对机体多种器官有不利影响^[1-3]。核因子相关因子-2(nuclear factor-E2-related factor 2, Nrf2)是介导细胞保护性蛋白表达、调节体内氧化应激的关键靶点,对外源性毒物尤其敏感,可保护多器官组织细胞正常功能^[4,5],通过观察对 Nrf2 的影响可研究中药抗辐射和器官保护的效果^[6,7]。肝脏是腹腔最大的实质性器官,易受各病原体、毒物和环境因素影响。氧化损伤是造成肝损伤的重要原因之一,丙二醛(malonic dialdehyde, MDA)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽(L-Glutathione, GSH)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-PX)的变化可反映组织的氧化损伤,手机电磁波对机体的不良影响是否与影响肝氧化损伤相关酶和 Nrf2 蛋白表达有关目前尚未见报道。中医学认为,各种电磁辐射(包括手机辐射)应属环境毒邪^[8],具有火(温)热性质,可耗气损阴^[9]。西洋参具有补气养阴,清热生津作用。本研究拟模仿手机发射频率和平均功率密度(900 MHz, 370 $\mu\text{m}/\text{cm}^2$)制作大鼠手机频率电磁辐射肝损伤模型^[10],以常用保肝药物水飞蓟宾为对照,通过观察手机频率电磁辐射对大鼠肝组织形态学、肝氧化损伤相关指标及 Nrf2 蛋白表达的影响,探讨手机频率电磁辐射对大鼠肝 Nrf2 表达的影响及西洋参对其防护效果。

材料与方法

1 动物 清洁级 SD 雄性大鼠 40 只,3~4 月龄,体重(300±26)g,购自河北医科大学实验动物中心,动物合格证号:SCXK(冀)2008-1003。

2 主要药物 水飞蓟宾胶囊(水飞蓟宾,35 mg/粒,天津天士力制药股份有限公司生产,批号:120712)、西洋参胶囊(总皂苷,590 mg/粒,汤臣倍健股份有限公司生产,批号:20120704)。将 30 粒水飞蓟宾胶囊溶于蒸馏水制成 100 mL 混悬液,生药浓度 10.5 mg/mL;将 8 粒西洋参胶囊(每 8 粒相当于生药 3 g)溶于蒸馏水制成 240 mL 混悬液,生药浓度 12.5 mg/mL,置于 4 °C 冰箱中密闭保存。

3 试剂及仪器 MDA、SOD 批号:20131126;GSH、GSH-PX 试剂盒,批号:20131128,均购自南京建成生物工程研究所。Nrf2 兔抗大鼠单克隆抗体和免疫组化(SABC 法)试剂盒(Anbo Biotechnology Company,美国);羊抗兔生物素化 IgG(Vector, Bruling ame, 美国);ABC 试剂盒(Vector, Bruling ame, 美国);兔抗鼠 β -actin:杭州华安生物技术有限公司,批号:611-131-122。辐射装置参照前期研究方法^[10],辐射源由河北师范大学物理系仿制(常用手机频率为 900 MHz,平均功率密度为 370 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$),使用电磁辐射测定仪测定暴露参数,电子式定时器设定辐射时间。将塑料质大鼠笼置于长方形外包细铁丝网的木质辐照箱内。紫外可见分光光度计,型号:SPECTRONIC GENESYS,美国 Milton Roy 公司;电泳仪系统,型号:DYCZ-24DN,北京六一仪器厂;半干转膜仪系统,型号:WSE-4040,日本 ATTO 公司;UVP 凝胶成像系统,型号:CA91786 U.S.A UVP GDS-8000 System,美国 thermo 公司。HMIAS-2000 高清晰度彩色医学图像分析系统:武汉千屏影象技术有限责任公司。辐射源由河北师范大学物理系研制;电磁辐射测试仪:型号:LZT-1150,北京龙震天科技有限公司;电子式定时器型号:ETC-63A,慈溪自成

电子有限公司;日本 Olympus 全能显微镜 BX-53;德国 Leica 切片机、展片仪。

4 动物分组模型制备 40 只 SD 雄性大鼠正常饲养 1 周后,随机分为正常组、模型组、水飞蓟宾组和西洋参组,每组各 10 只。正常组:每天将大鼠置辐射笼 4 h,不辐射;模型组、水飞蓟宾组和西洋参组:将大鼠置于辐射笼内,辐射源置辐射笼中央,设定自动开关,每天辐射^[10](频率为 900 MHz,平均功率密度为 $370 \mu\text{W}/\text{cm}^2$)4 h 后正常饲养,连续 12 天。实验过程中均无大鼠死亡,以大鼠肝 HE 发生形态学改变判定造模成功。

5 干预方法 辐射同时,水飞蓟宾组和西洋参组大鼠每天灌胃水飞蓟宾和西洋参混悬液(1 mL/200 g,均相当于临床人用药剂量 10 倍)。正常组、模型组每天灌胃等容积生理盐水,连续 12 天。

6 检测指标及方法 大鼠于干预后禁食 12 h,10%水合氯醛腹腔麻醉后立即选取相同部位肝组织(约 $0.3 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$)置于 4%多聚甲醛溶液固定,用于组织形态和免疫组化观察;另取部分肝组织(约 $1 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm} \times 0.5 \text{ cm}$)置液氮冷冻,备测。

6.1 肝脏组织形态学观察 肝脏组织经 4%多聚甲醛固定 24 h,再经梯度脱水、透明、浸蜡包埋、切片($5 \mu\text{m}$),常规 HE 染色,光学显微镜下观察。

6.2 肝脏组织 MDA、SOD、GSH、GSH-PX 含量检测 采用比色法。取组织块用冰冷的生理盐水漂洗,用眼科小剪尽快剪碎组织块,用组织捣碎机 15 000 r/min 研磨制成 10%组织匀浆。按照各指标的说明书采用简便操作法进行。

6.3 免疫组织化学染色观察大鼠肝细胞 Nrf2 蛋白表达 ABC 法免疫组织化学染色。HMIAS-2000 高清晰度彩色医学图像分析系统,分析其表达平均光密度值(即棕褐色细胞的平均光密度值),平均光密度值越大,表达越强。

6.4 Western blot 检测大鼠肝组织 Nrf2 蛋白含量 取肝组织 100 mg,研磨,裂解,提取蛋白并定量,配制 10%的分离胶 10 mL 和 5%浓缩胶 5 mL,插梳子,凝固后上样,每孔中加样品 40 μg ,等量上样,80 V 恒压下电泳 1.5 h,电泳使染料至分离胶适当位置,结束电泳。Western blot 检测大鼠肝组织 Nrf2 蛋白含量。采用美国 UVP 分析仪器,对胶片进行扫描,然后括住每一个条带,系统自动生成灰度值。

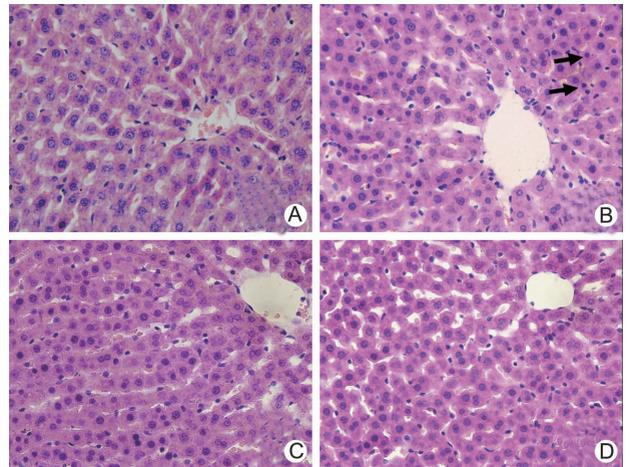
7 统计学方法 采用 SPSS 13.0 统计软件,所有数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计量资料统计用 One-Way

ANOVA,均数间两两比较行 SNK-*q* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组大鼠一般状态比较 各组大鼠干预期间一般情况良好,毛色光泽,日常饮食、活动、反应能力未见异常,无大鼠死亡。

2 各组大鼠肝脏组织形态学比较(图 1) 正常组大鼠肝组织结构完整,肝细胞分界清,大小较一致,位于细胞中央,胞质丰富,肝窦排列规则,汇管区清晰。模型组大鼠肝小叶结构完整,肝细胞核缩小或部分消失,核固缩明显。水飞蓟宾组和西洋参组大鼠肝细胞萎缩明显减轻,接近正常。



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为水飞蓟宾组;D 为西洋参组;箭头所示为细胞核缩小说

图 1 各组大鼠肝脏组织形态学结果 (HE, $\times 400$)

3 各组大鼠肝脏组织 MDA、SOD、GSH、GSH-PX 含量比较(表 1) 与正常组比较,模型组 MDA 含量升高($P < 0.05$),SOD、GSH 含量降低($P < 0.05$)。与模型组比较,水飞蓟宾组 SOD、GSH、GSH-PX 含量升高($P < 0.05$),MDA 含量降低($P < 0.05$);西洋参组 MDA 含量降低($P < 0.05$),SOD、GSH 含量升高($P < 0.01, P < 0.05$)。

表 1 各组大鼠肝脏组织 MDA、SOD、GSH、GSH-PX 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MDA ($\mu\text{mol}/\text{g pro}$)	SOD (U/mg pro)	GSH (mg/g pro)	GSH-PX (U)
正常	10	$0.73 \pm 0.06^*$	$201 \pm 25^*$	$41 \pm 4^*$	185 ± 11
模型	10	0.87 ± 0.07	157 ± 20	35 ± 3	173 ± 11
水飞蓟宾	10	$0.68 \pm 0.06^*$	$209 \pm 20^*$	$41 \pm 3^*$	$194 \pm 10^*$
西洋参	10	$0.69 \pm 0.10^*$	$232 \pm 15^{**}$	$40 \pm 4^*$	181 ± 14

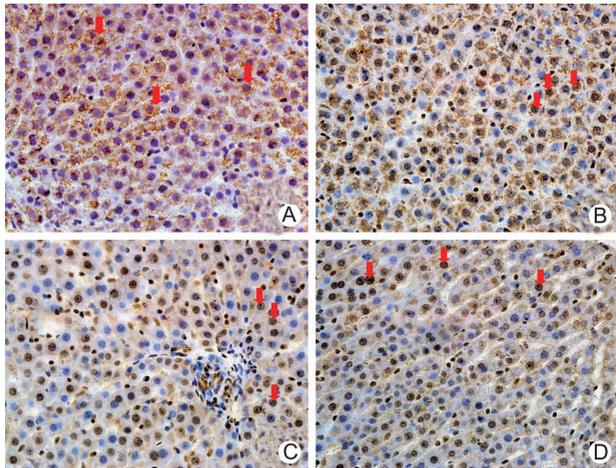
注:与模型组比较,* $P < 0.05$,** $P < 0.01$

4 各组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达平均光密度值比较(表 2,图 2) 正常组大鼠仅在肝细胞浆中有 Nrf2 蛋白表达,肝细胞核内无明显表达,其余 3 组均主要在细胞核有 Nrf2 蛋白表达。与正常组比较,模型组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达平均光密度值升高 ($P < 0.01$),胞浆和胞核中均有表达;与模型组比较,水飞蓟宾组和西洋参组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达平均光密度值均降低 ($P < 0.05$)。

表 2 各组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达平均光密度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	细胞核和细胞浆 Nrf2 蛋白	细胞核 Nrf2 蛋白
正常	10	1.15 ± 0.31 **	0.64 ± 0.13 **
模型	10	1.80 ± 0.22	1.50 ± 0.79
水飞蓟宾	10	1.46 ± 0.21 *	1.13 ± 0.80 *
西洋参	10	1.31 ± 0.34 *	1.17 ± 0.64 *

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$



注:A 为正常组;B 为模型组;C 为水飞蓟宾组;D 为西洋参组;箭头所示为 Nrf2 蛋白表达

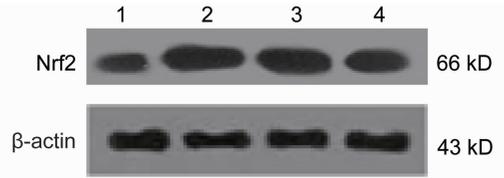
图 2 各组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达 (ABC, ×400)

4 各组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达平均灰度比值比较(表 3,图 3) 与正常组比较,模型组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达平均灰度比值升高 ($P < 0.01$);与模型组比较,水飞蓟宾组和西洋参组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达平均灰度比值均降低 ($P < 0.05$)。

表 3 各组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达平均灰度比值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Nrf2 蛋白平均灰度比值
正常	10	0.696 ± 0.084 **
模型	10	1.970 ± 0.248
水飞蓟宾	10	1.474 ± 0.068 *
西洋参	10	0.914 ± 0.046 *

注:与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$



注:1 为正常组;2 为模型组;3 为水飞蓟宾组;4 为西洋参组
图 3 Western blot 检测各组大鼠肝脏组织 Nrf2 蛋白表达

讨 论

电磁辐射包括电离辐射和非电离辐射,已证实电离辐射可致机体大量自由基生成,致氧化抗氧化系统失衡,细胞代谢障碍,电离辐射亦可通过激活 Nrf2 途径致肝损伤^[11-13]。肝脏是腹腔最大的实质性器官,易受各病原体、毒物和环境因素影响,非电离辐射中高场强电磁脉冲可引起大鼠肝组织活性氧(reactive oxygen species, ROS)和 MDA 含量升高, SOD、GSH-Px 活力降低,大鼠肝超微结构改变发生损伤^[14-16];普遍存在的手机辐射属非电离电磁辐射,其中心频率为 900 MHz^[17],前期研究证实手机频率电磁辐射(900M Hz, 370 $\mu\text{W}/\text{cm}^2$)均可对雄性大鼠和妊娠大鼠造成肝损伤^[10,18],因此,本研究通过模拟手机辐射频率照射大鼠进一步观察其致大鼠肝损伤的部分机制。

氧化损伤是造成肝损伤的重要原因之一。MDA 是脂质过氧化产物之一,反映体内脂质过氧化程度,间接地反映细胞氧化损伤程度。SOD、GSH 不仅是抗氧化剂、巯基供给剂、巯基保护剂,细胞内最重要的抗氧化物质,也是自由基清除剂,直接参与清除 ROS 及亲电子试剂,对抗自由基对重要脏器的损害,更是体内代谢酶的重要辅助因子^[19]。机体脂质氧化物增多或/和清除自由基的酶系(如 SOD、GSH 和 GSH-PX 等)活性降低,可引起氧化损伤致多种疾病发生^[20]。本实验结果显示:模型组大鼠肝细胞核缩小或部分消失,核固缩明显,肝组织 MDA 含量升高, SOD、GSH 含量性降低。说明手机频率辐射可造成大鼠肝的脂质过氧化产物堆积,使抗氧化酶 SOD、GSH 等活性降低,氧化抗氧化失衡,引起大鼠肝损伤。

Nrf2 属于亮氨酸拉链转录因子家族成员,是转录因子家族成员中活力最强的转录调节因子,是外源性有毒物质和氧化应激的感受器,可清除自由基,上调多种抗氧化酶及解毒酶,提高 GSH 及 SOD 等抗氧化物质的表达水平,维持细胞内氧化还原平衡状态。生理状态下,Nrf2 与胞浆蛋白伴侣分子 Keap1 蛋白在细

胞浆内结合,活性被抑制。当细胞内 ROS 增多或氧化应激发生时,Keap1 之半胱氨酸功能亚基与 Nrf2 解耦联,Nrf2 转移至细胞核,形成 Maf-Nrf2 二聚体与抗氧化元件结合后转录性调节其下游靶基因,促进肝内细胞 II 相解毒酶和抗氧化酶基因(如 SOD、谷胱甘肽 S 转移酶等)的表达,通过抗氧化应激、减轻肝损伤,起到对急慢性肝损伤、脂肪肝、肝纤维化等的保护作用,已成为治疗肝脏疾病的潜在靶点^[21,22]。研究显示,Nrf2 可调节抗氧化酶的活性,如孵育的小鼠 Nrf2^{+/+}心脏成纤维细胞的抗氧化酶如 SOD、GSH 等上调,Nrf2^{-/-}小鼠的 GSH 等低表达^[23],在溃疡性结肠炎患者结肠组织中 Nrf2 表达与血清总超氧化物歧化酶(T-SOD)活力的变化呈负相关,与 MDA 呈正相关,在一定程度上,Nrf2 的表达程度可反映疾病的严重程度^[24]。本实验结果显示,正常组大鼠仅在肝细胞浆中有 Nrf2 表达,肝细胞核内无明显表达,手机频率电磁辐射后,大鼠肝细胞核内出现明显 Nrf2 蛋白表达。提示生理情况下,Nrf2 与胞浆蛋白分子 Keap1 结合,其活性相对抑制;手机频率电磁波辐射大鼠后,氧化应激增强,刺激大鼠肝细胞 Nrf2 出现核转位,激活 ARE 上相关的基因上调抗氧化蛋白,以抵抗辐射损伤。这与电磁辐射刺激细胞 Nrf2 表达并出现核转位,缺乏 Nrf2 基因则辐射抵抗消失的报道相一致^[25-26],适度的氧化应激会启动机体产生内源性保护作用,外源性过度清除自由基不仅抑制其正常的生理作用,也导致体内氧化-抗氧化系统的紊乱^[27]。Nrf2 适度地表达是发挥保护作用的关键^[28],本实验结果可能因为手机频率电磁波致大鼠肝组织的抗氧化酶活性下降,氧化产物增多,出现氧化损伤,刺激 Nrf2 过表达导致大鼠肝细胞组织形态学异常。

中医学认为电磁波属六气之属,为火热(温热)之气,常则养人,过则为灾。“壮火食气……壮火散气”,各种电磁辐射损伤机体易致“壮火之气衰”,此乃各种电磁辐射致病的基本病机。温邪属阳,邪热易灼炼阴液,致阴液亏虚,须“实其阴以补其不足”(《灵枢·热病》)^[29]。西洋参味甘微苦,性寒,入肺、脾经,具有补气养阴、养胃生津之效,适用于气阴两虚证。药理研究显示,西洋参可减少氧化损伤,增强电离辐射暴露小鼠的免疫功能,不仅对抗电离辐射^[30],还对多种实验性细胞氧化损伤有保护作用^[31,32],西洋参提取物可促进心肌细胞 Nrf2 核转位^[33],促进细胞保护作用。水飞蓟宾是一种黄酮木脂素类化合物,能明显清除 1,1-二苯基-2-三硝基苯肼等自由基和抑制脂质过氧化活性^[34],显著改善多种肝病的症状、降低血清转氨酶

等^[35-37],对多种实验性肝损伤,如对大鼠实验性肝纤维化^[38]、对异烟肼(Isonicotinic acid hydrazide, INH)与利福平(Rifampicin, RFP)合用致小鼠肝损伤有保护作用^[39]。因此,本研究选择西洋参胶囊和水飞蓟宾胶囊作为实验用药。研究结果显示,水飞蓟宾组和西洋参组大鼠肝抗氧化酶 SOD、GSH 含量升高,肝脂质过氧化物 MDA 含量显著降低,水飞蓟宾组 GSH-PX 含量升高。说明水飞蓟宾和西洋参均可增加抗氧化酶活性,提高抗氧化能力,减轻氧化损伤,使肝脏组织形态得到恢复。与正常组比较,服用水飞蓟宾和西洋参接受手机频率电磁辐射的大鼠肝细胞核 Nrf2 表达增加,但与模型组相比,Nrf2 蛋白在肝细胞核的表达稍降低,提示水飞蓟宾和西洋参可能都对其核内 Nrf2 过表达适当调整,使肝组织抗氧化酶活性增强,氧化损伤降低,发挥细胞保护作用,作用相似,总体效果相当。

综上,手机频率电磁辐射是一种不良环境刺激,可致大鼠肝氧化损伤,肝细胞 Nrf2 蛋白异常表达。西洋参和水飞蓟宾胶囊均可作用于大鼠肝细胞 Nrf2 系统,对其表达适度调节,降低氧化损伤,对手机频率电磁辐射所致肝损伤有保护作用。本实验为西洋参防治手机频率电磁辐射导致的肝损伤提供了客观依据,并为进一步探索手机频率电磁辐射致肝损伤的发病机制拓展了思路。但手机频率电磁辐射致肝损伤的研究尚需大量工作,中药将会在手机辐射致肝损伤领域发挥重要的作用。

参 考 文 献

- [1] 田志杰,沈南,吕士杰,等. 高强度微波辐射对 Wistar 大鼠血清 SOD、HSP70 和肝脏 MDA、Mit 肿胀的影响[J]. 四川动物, 2009, 28(4): 528-531.
- [2] Trosić I, Pavčić I, Milković-Kraus S, et al. Effect of electromagnetic radiofrequency radiation on the rats' brain, liver and kidney cells measured by comet assay[J]. Coll Antropol, 2011, 35(4): 1259-1264.
- [3] Ono T, Saito Y, Komura J, et al. Absence of mutagenic effects of 2.45 GHz radiofrequency exposure in spleen, liver, brain, and testis of lacZ-transgenic mouse exposed in uterus[J]. Tohoku J Exp Med, 2004, 202(2): 93-103.
- [4] 李航,段惠军.Nrf2/ARE 信号通路及其调控的抗氧化蛋白[J]. 中国药理学通报, 2011, 27(3): 300-303.
- [5] Rubiolo JA, Mithieux G, Vega FV. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage: activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes[J]. Eur J Pharmacol, 2008, 591(1-

- 3): 66-72.
- [6] 邵帅, 马增春, 洪倩, 等. 基于 Nrf2-ARE 通路的抗辐射有效活性成分筛选研究[J]. 中国药理学通报, 2012, 28(1): 29-33.
- [7] 关翠雯, 金晶, 李佳, 等. 丹参酮 II A 激活 Nrf2/ARE 通路保护雷公藤甲素所致急性肝损伤[J]. 药学学报, 2013, 48(9): 1397-1402.
- [8] 毕焕洲. 电磁辐射损伤火热病机论[J]. 中国中医基础医学杂志, 2011, 17(5): 576-678.
- [9] 胡丕丽, 黄文火, 张蓓, 等. 中药合并放射治疗鼻咽癌近期疗效观察[J]. 辽宁中医杂志, 1997, 24(10): 462-463.
- [10] 罗亚萍, 李春香, 马惠荣, 等. 不同时间 900MHz 手机频率辐射对 SD 大鼠肝组织形态和功能的影响[J]. 河北医药, 2013, 35(20): 3048-3049.
- [11] Tsukimoto M, Tamaishi N, Homma T, et al. Low-dose gamma-ray irradiation induces translocation of Nrf2 into nucleus in mouse macrophage RAW264.7 cells[J]. J Radiat Res, 2010, 51(3): 349-353.
- [12] 黄文才, 沈钧康, 陈胜平, 等. 早期肝脏放射性损伤病理组织学实验研究[J]. 苏州大学学报(医学版), 2005, 25(4): 571-573.
- [13] 王放, 左雅慧, 王小莉, 等. 辐射致人正常肝细胞蛋白质组电泳图谱的改变[J]. 辐射防护, 2009, 29(6): 385-389, 421.
- [14] 姚莉, 梁晓俐, 王德文, 等. 高场强电磁脉冲辐射对小鼠肝损伤效应的初步研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2004, 26(2): 69-72.
- [15] 钟秀宏, 姜艳霞, 任旷, 等. 芩丹扶正胶囊对微波辐射致大鼠心肌和肝损伤超微结构的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2011, 31(2): 249-251.
- [16] 龚茜芬, 杨学森, 李科, 等. 抗氧化营养素对电磁辐射致大鼠肝损伤的防护效果[J]. 第三军医大学学报, 2010, 32(2): 119-122.
- [17] 曾群力. 电磁辐射[J]. 中华预防医学杂志, 2004, 38(1): 49.
- [18] 马惠荣, 李媛媛, 栗晶晶, 等. 900MHz 拟手机电磁辐射对大鼠肝功能和肝细胞 Bax 及 bcl-2 蛋白表达的影响[J]. 解放军医药杂志, 2013, 25(10): 36-38.
- [19] 丛建波, 张清俊, 王长振, 等. 高功率脉冲微波辐射对小鼠机体氧化应激及巨噬细胞氧耗的影响[J]. 军事医学科学院院刊, 2009, 33(3): 213-215.
- [20] Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants[J]. Exp Physiol, 1997, 82(2): 291-295.
- [21] Lee JM, Li J, Johnson DA, et al. Nrf2, a multi-organ protector[J]. FASEB J, 2005, 19(9): 1061-1066.
- [22] Okada K, Warabi E, Sugimoto H, et al. Nrf2 inhibits hepatic iron accumulation and counteracts oxidative stress-induced liver injury in nutritional steatohepatitis[J]. J Gastroenterol, 2012, 47(8): 924-935.
- [23] Zhu H, Itoh K, Yamamoto M, et al. Role of Nrf2 signaling in regulation of antioxidants and phase 2 enzymes in cardiac fibroblasts: protection against reactive oxygen and nitrogen species-induced cell injury[J]. FEBS Lett, 2005, 579(14): 3029-3036.
- [24] 周艳利. Nrf2 在溃疡性结肠炎患者中的表达及其与氧化应激的关系[D]. 石家庄: 河北医科大学, 2013.
- [25] McDonald JT, Kim K, Norris AJ, et al. Ionizing radiation activates the Nrf2 antioxidant response[J]. Cancer Res, 2010, 70(21): 8886-8895.
- [26] Nishimura J, Dewa Y, Okamura T, et al. Role of Nrf2 and oxidative stress on fenofibrate-induced hepatocarcinogenesis in rats[J]. Toxicol Sci, 2008, 106(2): 339-349.
- [27] Ma Q. Role of Nrf2 in oxidative stress and toxicity[J]. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 2013, 53: 401-426.
- [28] Surh YJ, Kundu JK, Na HK. Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by same chemopreventive phytochemicals[J]. Planta Med, 2008, 74(13): 1526-1539.
- [29] 罗琦. 自拟养阴生津方对小鼠辐射损伤的防护作用研究[D]. 衡阳: 南华大学, 2011.
- [30] 于永超, 张佳丽, 林兵, 等. 西洋参多糖对⁶⁰Co 辐照小鼠免疫功能的调节作用[J]. 现代预防医学, 2012, 39(11): 2685-2687.
- [31] 赵玉珍, 刘蕾, 陈立平, 等. 西洋参茎叶皂甙对大鼠实验性肝损伤的影响[J]. 中成药, 2000, 22(3): 219-220.
- [32] 包海花, 袁晓环, 韩雪山, 等. 西洋参皂苷对 H₂O₂ 致 PC12 细胞损伤的保护作用[J]. 中国生化药物杂志, 2009, 30(5): 302-305.
- [33] 邢艺凡. 西洋参通过调节 Nrf2 抑制主动脉弓缩窄术诱导的小鼠心室重构的研究[D]. 济南: 山东大学, 2012.
- [34] 刘敏, 肖颖, 左爱仁, 等. 槲皮素、根皮素、水飞蓟宾清除自由基和抑制脂质过氧化活性研究[J]. 中成药, 2012, 34(4): 753-756.
- [35] 吴波明, 应茵. 水飞蓟宾胶囊对非酒精性脂肪性肝病患者肝功能及血脂的影响[J]. 中国药业, 2013, 22(7): 26-27.
- [36] 甄月映. 水飞蓟宾胶囊治疗抗艾滋病病毒药物致肝损害的效果观察[J]. 中国当代医药, 2013, 20(15): 63-66.
- [37] 张国富, 王娜, 陈建生, 等. 水飞蓟宾胶囊治疗抗精神病药物所致肝损伤多中心随机对照研究[J]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2013, 5(1): 31-36.
- [38] 宋维芳, 许瑞龄, 王登妮, 等. 水飞蓟宾对大鼠实验性肝纤维化发生发展作用机制的研究[J]. 山西医科大学学报, 2009, 40(5): 423-426, 480.
- [39] 薛洪源, 侯艳宁, 刘会臣, 等. 水飞蓟宾胶囊对异烟肼和利福平肝损伤小鼠的保护作用[J]. 中成药, 2003, 25(4): 317-310.

(收稿: 2014-02-12 修回: 2014-02-27)