

系中 KCl 的浓度及组蛋白的量可以使核小体包装的较松散或较紧密。但是,较紧密的核小体需要较高浓度的微球菌核酸酶消化。由纯化蛋白质构成的组装体系对组蛋白的修饰状态并不敏感。

参考文献

- 1 Glikin GC, Ruberti I, Worcel A. Chromatin assembly in *Xenopus* oocytes; in vitro studies[J]. *Cell*, 1984, 37 (1): 33 - 41
- 2 Nelson T, Hsieh TS, Brutlag D. Extracts of *Drosophila* embryos mediate chromatin assembly in vitro[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 1979, 76 (11): 5510 - 5514
- 3 An W, Kim J, Roeder RG. Ordered cooperative functions of PRMT1, p300, and CARM1 in transcriptional activation by p53 [J]. *Cell*, 2004, 117 (6): 735 - 748
- 4 Stillman B. Chromatin assembly during SV40 DNA replication in vitro

[J]. *Cell*, 1986, 45 (4): 555 - 565

- 5 Ito T, Levenstein ME, Fyodorov DV *et al.* ACF consists of two subunits, Acf1 and ISWI, that function cooperatively in the ATP - dependent catalysis of chromatin assembly[J]. *Genes & Development*, 1999, 13 (12): 1529 - 1539
- 6 Fyodorov DV, Kadonaga JT. Chromatin assembly in vitro with purified recombinant ACF and NAP - 1 [J]. *Methods in Enzymology*, 2003, 371: 499 - 515
- 7 An W, Roeder RG. Reconstitution and transcriptional analysis of chromatin in vitro[J]. *Methods in Enzymology*, 2004, 377: 460 - 474
- 8 Zhang Y, Griffin K, Mondal N, *et al.* Phosphorylation of histone H2A inhibits transcription on chromatin templates[J]. *The Journal of Biological Chemistry*, 2004, 279 (21): 21866 - 21872

(收稿: 2011 - 06 - 21)

(修回: 2011 - 11 - 20)

糖调节蛋白 78 在脓毒症损伤心肌中表达的意义

伏晓琳 刘晓义 鲁彦 郭雅琼 李宏宝 周荣

摘要 目的 研究脓毒症大鼠心脏组织内葡萄糖调节蛋白 78 (GRP78) 的表达。方法 24 只雄性 SD 大鼠随机分为假手术组和脓毒症 (0、4、8、12、24h) 组, 脓毒症模型采用盲肠结扎穿孔法 (CLP)。术后测血压、心率及心电图同时测定心肌酶谱, 光镜观察心脏的组织形态学, 实时荧光定量多聚酶链式反应 (实时 PCR) 检测心脏组织中 GRP78 mRNA 的表达。结果 与脓毒症 0h 组及假手术组相比, 脓毒症大鼠的血压、心率、心电图、心肌酶谱及组织学变化均随时间延长而变化明显 ($P < 0.05$); 与脓毒症 0h 组及假手术组相比, 脓毒症组大鼠心脏组织中 GRP78 mRNA 明显升高 ($P < 0.05$), 4h 时达到了峰值, 随后开始下降, 到 12h 与 24h 时下降明显, 但仍然高于脓毒症 0h 组及假手术组 ($P < 0.05$)。结论 脓毒症可能通过诱导过强的内质网应激反应参与了心肌组织损伤。

关键词 脓毒症 葡萄糖调节蛋白 78 心肌损伤 内质网应激

Expression of Glucose - regulated Protein 78 in Myocardial Injury of Sepsis in Rats. Fu Xiaolin, Liu Xiaoyi, Lu Yan, Guo Yaqiong, Li Hongbao, Zhou Rong. Department of Emergency Medicine, First Hospital of Lanzhou University, Gansu 730000, China

Abstract Objective To investigate the expression of glucose regulation protein 78 (GRP78) in heart tissue of the sepsis rats. **Methods** Twenty - four male SD rats were randomized into sham group and sepsis group (0, 4, 8, 12, 24h), in which the sepsis model adopted cecal ligation perforation method (CLP). The changes of blood pressure (BP), heart rate (HR) and electrocardiogram were determined, and the concentration of myocardial enzymes (LDH, α - HBDH, CK - MB and CK) were detected. Morphological changes of hearts tissues were observed by light microscopy. The expression of GRP78 in heart tissue was detected by quantitative fluorescence polymerase chain reaction (real - time PCR). **Results** Compared with sham group, the BP in sepsis rats decreased significantly. Oppositely, the HR in sepsis rats increased significantly. ST depression was observed along with the significantly increase of myocardial enzyme. Importantly, it was shown that the expression of GRP78 in heart tissue of CLP rats was significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusion**

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30700266); 中央高校基本科研业务费专项资金 (lzujbky - 2010 - 146)

作者单位: 730000 兰州大学第一医院急诊科 (伏晓琳、刘晓义、周荣); 730030 兰州, 解放军第一医院检验科 (鲁彦); 730000 兰州大学基础医学院生理教研室 (郭雅琼、李宏宝)

通讯作者: 周荣、鲁彦, 电子信箱: lu73free@yahoo.com.cn

The over-stress response of endoplasmic reticulum in sepsis probably results in myocardial injury.

Key words Sepsis; Glucose regulation protein 78; Myocardial injury; Endoplasmic reticulum stress

脓毒症是由感染导致系统炎症反应,频繁发生在出血、创伤和烧伤等疾病,是 MODS(多器官功能衰竭)和脓毒症休克最重要的诱因^[1]。脓毒症病情进展迅速,在临床上的救治非常困难,是 ICU 病房中主要的死因之一。心脏是脓毒症常见的受累器官之一,主要表现为收缩功能损害、射血分数降低和心脏扩大等,脓毒症心肌损伤的发病机制并不清楚^[2~4]。已有研究表明内质网应激参与了脓毒症脾淋巴细胞的凋亡^[3],但内质网应激(endoplasmic reticulum stress, ERS)在脓毒症心肌损伤中的作用未见报道。本研究采用盲肠结扎穿孔术(CLP)制作脓毒症模型,观察 ERS 蛋白 GRP78 表达的变化,探讨 ERS 在脓毒症心肌中的作用。

材料与方法

1. 模型制备及动物分组:成年雄性 SD 大鼠,体重 200 ~ 250g,购自甘肃中医学院实验动物中心[实验动物许可证号:SCXR(甘) 2005-0007],实验前 12h 禁食不禁水。CLP 制作的脓毒症模型参照我们实验室沿用的方法设计^[4]。大鼠 2% 戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔注射麻醉后仰卧位固定,备皮消毒后取腹部正中做约 2cm 切口,在下腹部寻找盲肠拉出体外,在盲肠根部用 4 号丝线结扎,在盲肠末端与结扎部位的中间用 16 号的针头对穿两孔,挤出少量粪便,然后还纳盲肠并逐层关腹,术后皮下注射生理盐水(50ml/kg)以补充丢失液体。假手术组大鼠除盲肠穿刺外,其余操作与 CLP 大鼠相同。

24 只雄性 SD 大鼠随机分为假手术组(sham)($n=4$)和脓毒症 0h 组(CLP 0h)($n=4$),4h 组(CLP 4h)($n=4$),8h 组(CLP 8h)($n=4$),12h(CLP 12h)($n=4$),24h(CLP 24h)($n=4$),CLP 大鼠造模后 0、4、8、12 和 24h 记录血压、心率和心电图;假手术组大鼠于术后 12h 记录血压、心率和心电图。

记录结束后所有大鼠通过颈总动脉采血,并处死大鼠。大鼠血样 3800r/min 离心,分离血清备用。开胸取出大鼠心脏,其中部分心脏组织置-80℃冰箱保存备用,其余组织保存于 4% 的多聚甲醛溶液中。

2. 检测指标:(1)血压、心率和心电图测定:大鼠用 2% 戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔注射麻醉,仰卧固定。气管插管、颈总动脉插管。动脉导管通过压力传感器连接生物信号记录系统(RM6240BD,成都仪器厂)连续监测血压(BP)、心率和心电图,记录时间 20min。(2)血清心肌酶谱的检测:取出大鼠血清,用雅培 2000(日本)全自动生化分析仪检测血清肌酸激酶(CK)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、 α -羟丁酸脱氢酶(α -HBDH)和乳酸脱氢酶(LDH)的水平。(3)心脏组织病理形态学检查:心肌组织放入 4% 多聚甲醛溶液内固定,常规石蜡切片,HE 染色,光镜下观察心肌组织。(4)实验试剂及心脏组织 GRP78 mRNA 的检测:反转录酶(AMV)、Oligo dT、RNAiso Plus、DEPC 水、TaKaRa SYBR ExScript™ II 实时 PCR 试剂盒均购自大连宝生物有限公司。引物由大连宝生物有限公司设计与合成。Stratagene Mx 3000P 实时荧光定量仪是美国 Stratagene 公司的产品。取心脏组织 100mg 加入 1ml RNAiso plus 匀浆,严格按照试剂说明书操作。20 μ l 的反转录反应体系为:总 RNA 1 μ g,5 $\times$ AMV 缓冲液 4 μ l,dNTP 混合物 2 μ l,RNase 抑制剂 20U,Oligo(dT) 18 Primer 50 pmol,AMV 反转录酶 10U,DEPC 水加至 20 μ l。按照试剂说明书进行反转录,cDNA 保存于-80℃冰箱中。25 μ l 的 PCR 反应体系包括:SYBR® Premix Ex Taq™ (2 $\times$) 12.5 μ l,上游引物 0.5 μ l,下游引物 0.5 μ l,ROX Reference Dye II (50 $\times$) 0.5 μ l,DNA 模板 1 μ l,灭菌蒸馏水 10 μ l。PCR 反应条件为 95℃ 预变性 2min $\rightarrow$ 95℃ 10s $\rightarrow$ 64℃ 20s $\rightarrow$ 72℃ 30s,40 个循环。融解曲线条件:95℃ 1min $\rightarrow$ 55℃ 30s $\rightarrow$ 95℃ 30s,1 个循环。用 2- $\Delta\Delta$ CT 法分析 real-time PCR 数据^[5]。

表 1 实时 PCR 引物序列,最佳循环数,片段长度

基因	引物序列	最佳循环数	产物长度(bp)
GRP78	上游引物:5'-TGACCTGGTCTCTGCTTGATG-3'	40	146
	下游引物:5'-GATTGTTACGGTGGGCTGAT-3'	40	
GAPDH	上游引物:5'-GGCACAGTCAAGGCTGAGAATG-3'	40	143
	下游引物:5'-ATGGTGGTGAAGACGCCACTA-3'	40	

3. 统计学方法:实验结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,多组间比较用单因素方差分析,两两比较用 LSD 法分析。以 $P<0.05$ 表示有统计学意义。

结 果

1. 脓毒症大鼠血压、心率及心电图的变化:假

手术组大鼠心电图 ST 段无偏移,T 波直立。CLP 0h 大鼠心电图和假手术组大鼠相似,ST 段无偏移,T 波直立。CLP 术后 4h 开始 ST 段压低或下移,随时间延长加重,在 CLP 术后 24h 出现明显的心肌缺血表现(图 1)。

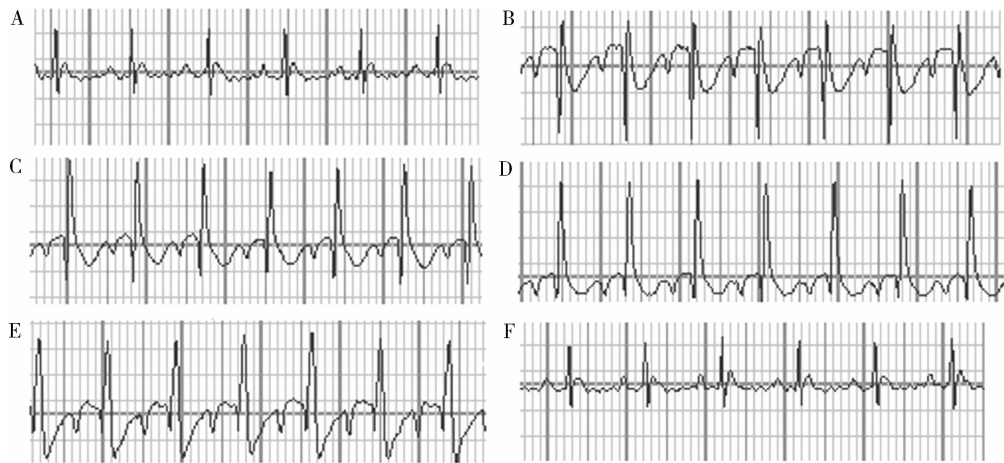


图1 脓毒症各组大鼠及假手术组大鼠心电图的变化

A. 脓毒症大鼠 0h 组;B. 脓毒症大鼠 4h 组;C. 脓毒症大鼠 8h 组;D. 脓毒症大鼠 12h 组;E. 脓毒症大鼠 24h 组;F. 假手术组

假手术组大鼠的血压(90~100mmHg)和心率(350~450次/分)均在正常范围内。CLP 0h 大鼠的血压与心率与假手术组大鼠比较无统计学差异($P>$

0.05)。CLP 术后 4h 开始大鼠血压逐渐降低,心率从 CLP 术后 4h 开始逐渐加快,和 CLP 0h 和假手术组比较均有统计学差异($P<0.05$)(图 2)。

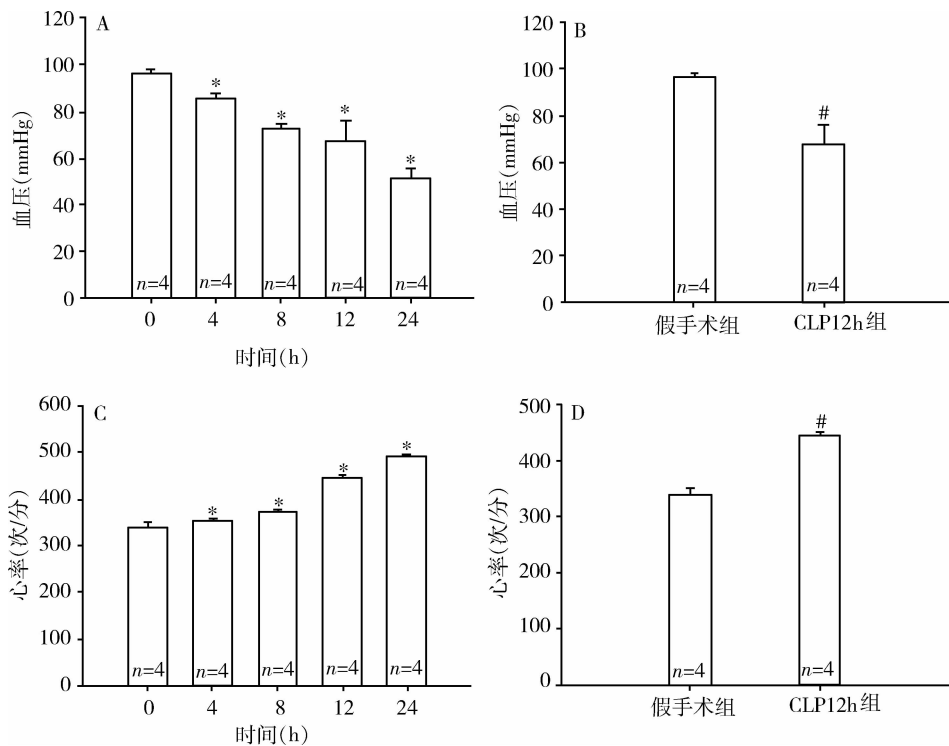


图2 脓毒症大鼠血压、心率的变化

A、C 分别表示 CLP 0h、CLP 4h、CLP 8h、CLP 12h 和 CLP 24h 血压(A)和心率(C);B、D 分别表示 CLP 12h 与假手术组大鼠血压(B)和心率(D)。与 CLP 0h 比较,* $P<0.05$;与假手术组比较,# $P<0.05$

3. 脓毒症大鼠心肌酶谱的变化:CLP 术后 4h 开始 CK、CK-MB、LDH 和 α -HBDH 显著升高($P<0.05$)。LDH 和 α -HBDH 于 12h 时达到峰值,24h

仍维持较高水平($P<0.05$);CK-MB,CK 于 24h 达到峰值,与 CLP 0h(表 2)和假手术组比较均有统计学差异(表 3)($P<0.05$)。

表 2 各组脓毒症大鼠心肌酶谱的比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK	CK - MB	LDH	α - HBDH
CLP 0h 组	4	244.63 $\pm$ 8.14	263.67 $\pm$ 8.50	140.00 $\pm$ 15.72	85.67 $\pm$ 2.52
CLP 4h 组	4	628.67 $\pm$ 19.14 *	521.00 $\pm$ 21.52 *	338.67 $\pm$ 12.74 *	103.00 $\pm$ 5.57
CLP 8h 组	4	736.33 $\pm$ 19.50 *	707.00 $\pm$ 7.21 *	526.00 $\pm$ 4.36 *	240.33 $\pm$ 11.85 *
CLP 12h 组	4	921.67 $\pm$ 19.66 *	833.00 $\pm$ 46.23 *	690.67 $\pm$ 20.55 *	303.00 $\pm$ 23.52 *
CLP 24h 组	4	1394.33 $\pm$ 189.19 *	996.67 $\pm$ 14.74 *	516.00 $\pm$ 6.24 *	338.33 $\pm$ 5.69 *

与 CLP 0h 组比较, * $P < 0.05$

表 3 假手术组与 CLP 12h 大鼠的心肌酶谱的比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CK	CK - MB	LDH	α - HBDH
假手术组	4	214.22 $\pm$ 10.23	223.47 $\pm$ 12.55	120.40 $\pm$ 21.45	87.45 $\pm$ 18.09
CLP 12h 组	4	921.67 $\pm$ 19.66 #	833.00 $\pm$ 46.23 #	690.67 $\pm$ 20.55 #	303.00 $\pm$ 23.52 #

与假手术组比较, # $P < 0.05$

4. 心脏病理形态学变化:假手术组大鼠心肌纤维排列整齐;CLP 0h 未有明显变化;而 CLP 4h 心内膜下心肌波浪样变、嗜酸性变,横纹不清,血管周间隙及

血管旁心肌少量炎性细胞浸润;随时间延长波浪样变、嗜酸性变逐渐加重,12h 部分细胞核崩解,24h 大量炎性细胞浸润,小血管扩张明显(图 3)。

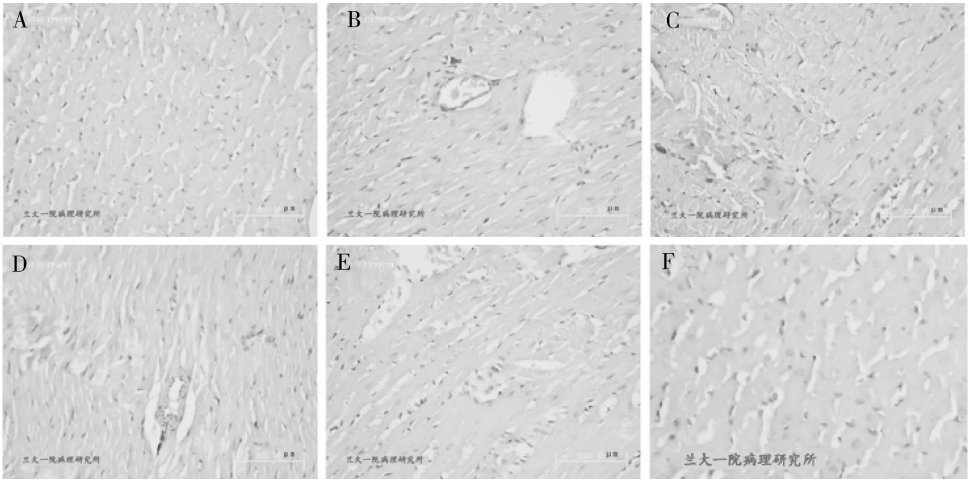


图 3 脓毒症大鼠心脏组织病理学切片(HE 染色, $\times 400$)

A. 脓毒症大鼠 0h 组;B. 脓毒症大鼠 4h 组;C. 脓毒症大鼠 8h 组;D. 脓毒症大鼠 12h 组;E. 脓毒症大鼠 24h 组;F. 假手术组

5. 心脏组织 GRP78 基因的表达:与 CLP 0h 比较,CLP 术后 4h 心脏组织内 GRP78 mRNA 表达显著升高达到高峰,此后表达逐渐减弱,12h 与 24h 趋于

平稳,但仍高于 CLP 0h 的水平($P < 0.05$),与假手术组比较差异有统计学意义(图 4)。

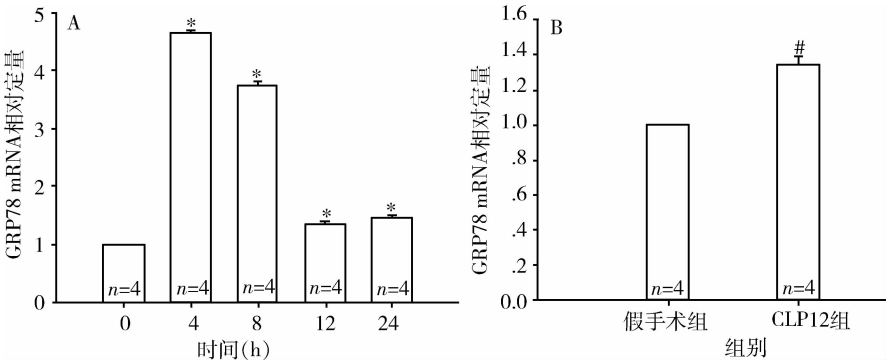


图 4 GRP78 在脓毒症心脏中不同时间点的相对表达量

与 CLP 0h 比较, * $P < 0.05$;与假手术组比较, # $P < 0.05$

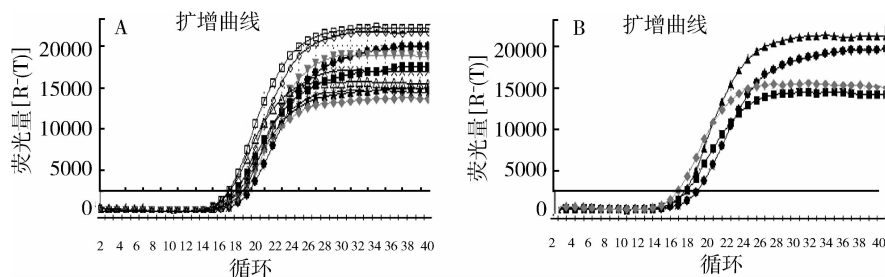


图 5 脓毒症大鼠心脏组织 GRP78 实时 PCR 扩增曲线

A. 脓毒症大鼠心脏组织 GRP78 及内参基因 GAPDH 的扩增曲线; B. 假手术组与 CLP 12h 大鼠心脏组织 GRP78 与内参基因 GAPDH 的扩增曲线

讨 论

本实验结果表明,脓毒症可能通过诱导过强的内质网应激反应参与了心肌组织损伤。脓毒症常由革兰阴性菌感染引起的,与内毒素或脂多糖相关的,多系统、多器官的全身性疾病。常继发于感染、创伤、急性重症胰腺炎等感染性或非感染性疾病^[5]。心脏是脓毒症受累的主要器官之一^[6,7]。但脓毒症心肌损伤的机制还不清楚。机体的 ERS 是对环境刺激的一种自身保护性防御机制,但持续过久或过强的 ERS 均可引起细胞功能失调,导致细胞凋亡和死亡^[8]。在各种刺激条件下如低氧、缺血、饥饿、钙失衡和自由基蓄积都可能引发内质网损伤,启动内质网应激反应,使未折叠蛋白反应激活(UPR),蛋白折叠能力随之升高,从而蛋白合成抑制以适应应激。但过长时间内质网应激可启动细胞凋亡^[9,10]。内质网应激的经典标志物之一包括葡萄糖调节蛋白 78(glucose regulation protein 78, GRP78),又称为 Bip,是热休克蛋白家族成员之一,是内质网稳态的中心调节剂。应激条件下,细胞产生的未折叠蛋白增多,GRP78 表达增加,内质网中错误折叠或未折叠的蛋白与 GRP78 结合,蛋白质正确构象得到恢复,故在应激条件下 GRP78 上调对细胞自身具有保护作用^[11]。后期由于过长时间的应激导致内质网功能障碍,GRP78 表达减弱,而启动细胞凋亡途径的相关基因表达上调,如 CHOP (c/EBP homologous protein)^[12]。

本实验观察了脓毒症发生后不同时间段内心肌组织 GRP78 mRNA 表达情况。结果表明 CLP 4h(早期)GRP78 开始升高,CLP 8h 逐渐下降。考虑早期 GRP78 迅速上调是为了保护自身内质网的作用达到最佳水平,使细胞适应应激而存活,在后期 GRP78 表达降低,可能由于长时间的应激引起内质网功能障碍,细胞凋亡启动而导致细胞死亡^[12]。在 Dear 的研

究中发现,脓毒症小鼠肝脏中内质网应激相关蛋白表达是增加的^[13]。马涛等^[3]的研究发现,脓毒症脾淋巴细胞中也存在内质网应激反应。而在后期 GRP78 表达有所下降,这可能与后期凋亡增加有关,这与宋小燕等^[14]研究的脑缺血再灌注及马青变等^[15]研究的心肌缺血再灌注的结果相一致。本实验中血压、心率、心电图、心肌酶谱及组织学变化均随时间延长而变化明显,均迟于 GRP78 表达的变化,这也说明 GRP78 在脓毒症心肌损伤的早期有重要保护作用。

综上所述,本实验结果表明,脓毒症可诱导心肌细胞内质网应激反应,在脓毒症早期 GRP78 以表达上调为主,可能参与脓毒症心肌细胞的自身保护作用,对细胞的转归也可能具有重要的作用,但其具体机制还得进一步研究。既然有 GRP78 介导的内质网应激机制与脓毒症心肌损伤有关,那么,以内质网应激为靶点,干预内质网应激相关因子的表达,可能对脓毒症引起的心肌损伤的治疗具有潜在的意义。

参考文献

- Angus DC, Linde - Zwirble WT, Lidicker J, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the united states; analysis of incidence, outcome, and associated costs of care [J]. Crit Care Med, 2001, 29 (7): 1303 - 1310
- Waisbren BA. Bacteremia due to gram - negative bacilli other than the salmonella; a clinical and therapeutic study [J]. AMA Arch Intern Med, 1951, 88 (4): 467 - 488
- 马涛, 韩璐, 胡文全. 内质网应激凋亡信号途径在脓毒症脾淋巴细胞凋亡中的作用研究 [J]. 中国危重病急救医学, 2009, 21 (1): 4
- Shi KY, Shen FM, Liu AJ, *et al.* The survival time post - cecal ligation and puncture in sinoaortic denervated rats [J]. J Cardiovasc Pharmacol, 2007, 50 (2): 162 - 167
- Hui Y, Du J, Tang C, *et al.* Changes in arterial hydrogen sulfide [h (2)s] content during septic shock and endotoxin shock in rats [J]. J Infect, 2003, 47 (2): 155 - 160
- 李颖利, 陈旭岩. 脓毒症时细胞因子对心功能的影响 [J]. 中国急

- 救复苏与灾害医学杂志,2007,2(5):308-313
- 7 吴丹,金国强. 脓毒症心肌损害发病机制研究进展[J]. 南昌大学学报(医学版),2010,50(12):119-122
- 8 滕旭,齐永芬,唐朝枢. 内质网应激与心脏疾病[J]. 生理科学进展,2009,40(2):106-110
- 9 Paschen W, Mengesdorf T. Cellular abnormalities linked to endoplasmic reticulum dysfunction in cerebrovascular disease—therapeutic potential[J]. Pharmacol Ther,2005,108(3):362-375
- 10 Szegezdi E, Logue SE, Gorman AM, *et al.* Mediators of endoplasmic reticulum stress - induced apoptosis[J]. EMBO Rep,2006,7(9):880-885
- 11 高波,高忠诚. 糖调节蛋白 78 在缺血/再灌注损伤心肌中表达的意义[J]. 中国危重病急救医学,2010,22(8):494-495
- 12 宋小燕,赵永波,周晓琳,等. 大鼠脑缺血再灌注后内质网应激相关因子表达的改变[J]. 中国神经精神疾病杂志,2007,33(10):624-626
- 13 Dear JW, Leelahavanichkul A, Aponte A, *et al.* Liver proteomics for therapeutic drug discovery: Inhibition of the cyclophilin receptor cd147 attenuates sepsis - induced acute renal failure[J]. Crit Care Med, 2007,35(10):2319-2328
- 14 宋小燕,赵永波,周晓琳,等. 大鼠脑缺血再灌注后 grp78 和 gadd153 的表达变化研究[J]. 中风与神经疾病杂志,2008,25(2):139-141
- 15 马青变,高伟,郭艳红,等. 缺氧复氧诱导大鼠心肌细胞内质网应激反应[J]. 北京大学学报(医学版),2005,37(4):386-388
- (收稿:2011-07-02)
(修回:2011-07-08)

DEHP 对新生雄性仔鼠毒性作用的实验研究

郑海红 陈祥义 陈 玲 吴 亮 陈三妹 方周溪 葛仁山 陈国荣

摘 要 **目的** 探讨邻苯二甲酸二乙基己基酯(DEHP)对新生雄性仔鼠毒性作用及机制。**方法** DEHP 分别以低、中、高 3 组剂量[10、100、750mg/(kg·d)]灌胃作用于怀孕 12 天到产后 21 天(GD12~PND21)的 SD 母鼠,观察 DEHP 对产后 1 天(PND1)及产后 21 天(PND21)雄性仔鼠体重、睾丸重量、肛生殖器距离(AGD)和其对胚胎 Leydig 细胞形态结构、促黄体生成素受体(LHR)及类固醇激素合成急性调节蛋白(StAR)的蛋白表达水平的影响。**结果** PND1 中、高剂量组雄仔鼠的体重下降明显,分别与对照组和低剂量组相比较均有显著性差异($P<0.01$);高剂量组睾丸重量下降明显,与对照组相比较有显著性差异($P<0.05$);中、高剂量组雄仔鼠的 AGD 均有不同程度缩短,与对照组和低剂量组相比缩短均有显著性差异($P<0.01$)。PND21 中、高剂量组雄仔鼠的体重下降明显,分别与对照组和低剂量组相比均有显著性差异($P<0.01$);高剂量组睾丸重量下降明显,与对照组相比有显著性差异($P<0.01$);中、高剂量组雄仔鼠的 AGD 缩短明显,分别与对照组比较有显著性差异($P<0.01$)。光镜下低剂量组可见胚胎 Leydig 细胞(FLC)聚集呈簇分布,中剂量组与高剂量组均可见胚胎 Leydig 细胞呈瘤样增生。电镜示低剂量组 Leydig 细胞椭圆形、长梭形,脂质颗粒减少,线粒体、滑面内质网丰富。中、高剂量组 Leydig 细胞呈梭形或椭圆形,大小不一,核大、圆,胞质丰富,细胞聚集一起,胞质内可见丰富的脂质颗粒,脂质颗粒染色深,滑面内质网及线粒体扩张。中、高剂量组睾丸 FLC 的 LHR 蛋白表达明显减弱,与对照组比较有显著性差异($P<0.01$);高剂量组睾丸 FLC 的 StAR 蛋白表达减弱明显,与对照组比较有显著性差异($P<0.01$)。**结论** DEHP 对新生雄性仔鼠具有毒性作用,其可能机制是 DEHP 宫内暴露后,抑制睾丸 FLC 的 LHR 蛋白和 StAR 蛋白的表达从而影响睾丸的发育。

关键词 邻苯二甲酸二乙基己基酯 新生 胚胎 Leydig 细胞 类固醇激素合成急性调节蛋白 黄体生成素受体 大鼠

Experimental Research of the Effects of DEHP on the Newborn Male Rats. Zheng Haihong, Chen Xiangyi, Chen Ling, *et al.* Department of Pathology, Taizhou Enze Medical Centre Taizhou Hospital of Zhejiang Province, Zhejiang 317000, China

Abstract **Objective** To explore the effects of di (2-ethylhexyl) phthalate (DEHP) on newborn male rats. **Methods** Pregnant Sprague-Dawley rats were exposed to DEHP at the dose of 10mg/kg (low dose group), 100mg/kg (middle dose group) or 750mg/kg (high dose group) (body weight) per day by oral gavage from gestation day 12 (GD12) through postnatal day 21 (PND21) respectively. The body weight of male pups, testis weight, anogenital distance (AGD) and testicular histopathology were investigated. The protein ex-

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30671736);浙江省科技厅基金资助项目(2011C23123);温州市科技计划资助项目(2009H0029);2011 年度温州市高层次人才创新项目重点资助

作者单位:317000 临海,台州恩泽医疗中心(集团)浙江省台州医院病理科(郑海红);温州医学院附属第一医院病理科(陈祥义、陈玲、吴亮、陈国荣);电镜室(方周溪);浙江省绍兴文理学院医学院(陈三妹);10021 纽约,美国洛克菲勒大学(葛仁山)

通讯作者:陈国荣,电子信箱:chengr1962@yahoo.com.cn