

## 高體熱引發鼠肝損傷發病機轉中一氧化氮角色之探討

### The Role of Nitric Oxide Involved in the Liver

### Injury Induced by Hyperthermia in Rats

李菊芬 徐南麗\* 彭台珠\*\* 陳昭富\*\*\* 汪大衛\*\*\*\*

#### 摘要

暴露在熱環境中可使人由不舒適到臟器器官受損甚至危害到生命。體內溫度過高如熱中暑會造成全身組織系統的損傷，如心臟、肝臟、急性呼吸窘迫症候群及瀰漫性血管內凝血病變等合併症，但發病機轉仍然不完全明瞭。本研究利用清醒大白鼠模式，探討在熱壓力下，在42°C熱水浴中停留一小時後之肝功能損傷情形，並分析血中氧游離基及一氧化氮含量之變化；肝組織則進行免疫螢光染色以觀察硝基酪氨酸(nitrotyrosine)之表現，以探討氧化壓力及氮化壓力在肝功能損傷中扮演之角色。實驗結果證實42°C熱水浴1小時所產生的熱壓力在14小時後使老鼠肝功能指數AST、ALT ( $p < .05$ )及LDH ( $p < .001$ )明顯上升，血中氧游離基及一氧化氮濃度增加( $p < .05$ )；免疫螢光染色結果也證實硝基酪氨酸呈明顯地之表現。此結果說明肝臟在熱壓力刺激後，氧游離基代謝產物會增加，血中一氧化氮含量會上揚，其中一氧化氮與氧游離基之代謝產物如過氧亞硝酸(peroxynitrite)，以及其它相關之游離基可能是造成肝損傷之主要原因。(慈濟護理雜誌, 2004; 3:2, 68-74.)

關鍵語：熱壓力、一氧化氮、氧游離基。

#### 前言

台灣地狹人稠氣候特性屬於亞熱帶海島型氣候，夏季悶熱濕度高，不易排汗散熱。且全球溫室效應影響，地球平均表面氣溫未來會持續地增加。若熱浪來襲，必有熱損傷出現(Dematte, O'Mara, & Buescher, 1998)。近年台灣致力於推展觀光事業，實行週休二

日，各縣市休閒活動熱絡，並鼓勵假日出遊，從事戶外活動日趨頻繁，加上經濟條件富裕，生活養尊處優缺乏體能之磨練，並依賴空調系統，使人體對適應環境溫度變化的能力日漸退化(羅、謝，1991；項，1995)易引發與熱相關的疾病如熱痙攣、熱衰竭、熱中暑等。此外，老年人口及慢性疾病患者日漸增多，服用會影響體液、電解質、血液容積、心輸出量或排汗

慈濟大學醫學研究所碩士班 慈濟大學護理學系主任兼慈濟醫學中心護理顧問 • 醫學研究所博士班 \*\*

振興復健醫學中心 腸胃科主治醫師 \*\*\* 慈濟技術學院通識科及輔仁大學醫學系教授 \*\*\*\*

受文日期：92年6月27日 修改日期：92年10月17日 接受刊載：93年4月8日

通訊作者地址：汪大衛 新莊市中正路510號 醫學系630室

電話：(02)290331111 轉 3489

功能的藥物(陳, 2001), 若暴露於熱的環境中, 即使是嚴寒冬季也可能因熱水澡、泡湯(溫泉)而引發熱損傷。

熱壓力導致的熱傷害如熱中暑會因高體熱造成全身組織系統的損傷。如心、肺、肝、腎、神經、胃腸道、肌肉、急性呼吸窘迫症、橫紋肌溶解、血管內皮細胞破壞, 及瀰漫性血管內凝血病變似敗血症等合併症(El-Kassimi, Al-Mashhadani, Abdullah, & Akhtar, 1986)。高體熱會增加耗氧量, 減少血流到內臟, 當肛溫超過 39°C 會造成在心、肺、肝、腎臟和胃腸道病變。尤其肝和腸似乎是與熱壓力相關損傷具決定性的目標器官(Hall, et al., 2001)。肝功能異常是中暑常見的現象, 據研究統計顯示, 中暑病人至少八成合併有肝損傷(項, 1995)。導致熱調節失控(高體熱)後即使恢復正常體溫, 也無法避免炎症、凝血或全身多重器官功能障礙(Beal & Cerra, 1994)。

熱壓力所引起的肝臟損傷發病機轉中, 一氧化氮所扮演的角色並不是很明瞭。本研究中使用在大白鼠身上之熱壓力引起之肝組織損傷實驗模型, 探討肝組織損傷與氧游離基產物, 一氧化氮含量、以及過氧亞硝酸表現之相互關係, 以了解肝組織損傷之可能機轉。

## 文獻查證

### 高體熱(Hyperthermia)的定義

熱壓力(Heat stress)乃指個體感受到生理上的緊張不舒服且與暴露在熱環境中相關。其傷害程度可由不舒適到危及生命, 如熱中暑(heat stroke)等(Bouchama & Knochel, 2002)。高體熱是因藥物、疾病、環境或內在新陳代謝產熱使散熱機轉受損造成體溫上升。當暴露熱環境中若環境溫度高於攝氏 37.2°C 時, 人體輻射性散熱即完全無效, 環境的熱量同樣會藉著傳導、對流與輻射方式轉移至個體(王, 2000)。在人類熱中暑個案中發現血液中含有多量一氧化氮(Nitric Oxide, NO)產物如硝酸鹽(nitrate, NO<sub>3</sub><sup>-</sup>)及亞硝酸鹽(nitrite, NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)且與疾病嚴重程度成正比(Alzeer, Al-Arifi, Warsy, Ansari, Zhang, & Vincent, 1999)。一氧化氮是生物合成、人體不可或缺且具潛在毒性的自由基。是簡單小分子、無色, 親

脂性氣體、可自由擴散通過細胞膜; 十分活躍且不穩定, 含一未配對電子, 半衰期短。在傳遞信息後很快的被氧化成終產物硝酸鹽及亞硝酸鹽。(Moncada, Palmer, & Higgs, 1991)。一氧化氮參與各種重要生理及病理功能, 造成氮化壓力可能是熱傷害病理生理中一個重要的介質。

### 熱壓力與氧化壓力(Oxidative Stress)

氧化壓力的形成, 主要來自於不穩定狀態的自由基獲取附近原子或分子上的電子引發鏈鎖反應如超氧陰離子(superoxide)過氧化氫(hydrogen peroxide)氫氧自由基(hydroxyl radical)。氧化壓力傷害, 主要有脂質過氧化作用、蛋白質損傷、核酸傷害, 引起細胞、組織甚至器官的損傷(蔡, 2002)。氧自由基的產生與清除是處於動態平衡; 抗氧化防禦系統抵銷自由基的產生達到平衡維持人體恆定。若自由基大量產生與抗氧化防禦系統之間產生不平衡狀態產生氧化壓力, 會使生物體內的反應性氧族(Reactive Oxygen Species, ROS)過量增加, 而產生細胞毒性。當細胞受到過度氧化壓力造成的傷害無法修復時, 其結果為細胞壞死或細胞凋亡(蔡, 2002)。

氧自由基產生過多會造成疾病, 和氧化壓力有關的疾病包括器官缺血性傷害、曬傷、紫外線傷害、熱傷害等(蔡, 2002)。在嚴重缺血、缺氧、器官缺血再灌注、白血球在執行工作時, 也會產生大量的自由基。消化器官常會接觸到外來物質及毒物, 微血管容易受到傷害, 影響內臟的功能, 自由基與消化器官的疾病有相當大的關連(黃, 1991)。

## 研究方法

### 動物之準備

以大白鼠(250-350gm)為研究對象。動物以乙醚麻醉後, 進行動脈插管以便採血。插管之傷口以外科縫線進行傷口緊密縫合, 塗上凡士林以阻絕水浴內之水對傷口之刺激。待動物清醒恢復四小時後進行熱傷害之實驗。

### 熱傷害之實驗模型

利用大白鼠模式, 探討在熱壓力下即在 42°C 的熱

水浴中停留一小時後之肝功能損傷情形。從乙醚麻醉後再清醒之老鼠，浸入37°C水浴中，待動物在水浴中穩定後取0.5ml血液進行生化分析。水溫由37°C逐漸加熱至42°C並維持一小時，此時肛溫會上升至42.5°C左右。之後，抽取血液進行生化、氧游離基及一氧化氮之分析。之後，將動物取出，擦乾其身上水分，並給予保溫。14小時後，採血進行生化、氧游離基及一氧化氮之分析，並犧牲動物，取出肝組織以便進行免疫螢光染色。

### 實驗分組

為觀察肝功能之損傷在熱傷害組加熱前後，抽血測生化功能、氧游離基及一氧化氮含量之變化，而對照組則是在37°C水浴中放置一小時後，抽血分析生化功能、氧游離基及一氧化氮含量之變化。

### 血漿中氧游離基之分析

氧游離基之產生是以氧游離基之代謝產物甲基寡尼丁(Methyl Guanidine)含量表示之(Nakamura, Ienaga, Yokozawa, Fujitsuka, & Oura, 1991)。取甲基寡尼丁之標準品(Sigma, ST. Louis, Missouri, USA)配成四種濃度(0 mM, 50 mM, 150 mM, 250 mM)後各取10 $\mu$ L以蒸餾水稀釋100倍後置於螢光分光光度計內(Hitachi F-2000, 日本)，在Excitation 395 nm及Emission 500 nm之條件下測其螢光值。所得數據經回歸分析後求得回歸方程式。血中氧游離基之測定是將10 $\mu$ L血清以蒸餾水稀釋100倍後，置於螢光分光光度計內，在Excitation 395 nm及Emission 500 nm之條件下測其螢光值。

### 血漿中一氧化氮之分析

血漿中一氧化氮採用Nitrate Test Kit(Nitrate Elimination Company, Inc, Lake Linden, MI, USA)其測試方法依照此測試組件中描述之操作步驟進行之。

### 血漿中AST(aspartate aminotransferase)、ALT(alanine aminotransferase)及LDH(lactic dehydrogenase)之分析

血漿中AST、ALT及LDH之分析是採用生化測定儀

(Vitros 750, Johnson-Johnson CO., NY, USA)測定。

### 組織螢光染色

本實驗以大白鼠肝組織進行以nitrotyrosine 抗體(1:200, Santa Cruz Biotechnology, Inc., California)進行免疫染色以便進一步進行顯像分析。分析方法乃根據晶研科技公司所發展出來之組織免疫化學件(Tissue Immunohistochemistry Kit, Cat. No. PS004-R, Gene Research Laboratory, Taiwan)。簡言之，組織切片先用阻斷劑阻斷後，加入適當稀釋之第一次抗體培養，之後加入抗兔子免疫球蛋白G之HRP二級抗體。之後，切片再與HRP受質溶液反應並以HE(Hematoxylin and Eosin)染色1~5分鐘。之後，以數字影像分析儀(Image-Proplus, Media Cybernetics, Maryland, USA)以分析染上抗體之區域並比較各組間之差異。

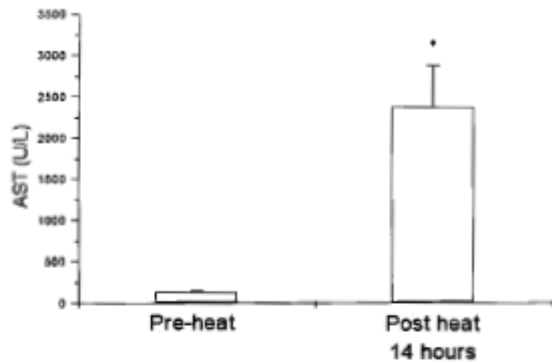
### 統計分析

本研究採用學生樣本t檢定(Student-t-test)。實驗結果以平均值±標準誤(mean±SE)表示。前後比採用配對t檢定(paired-t-test)。

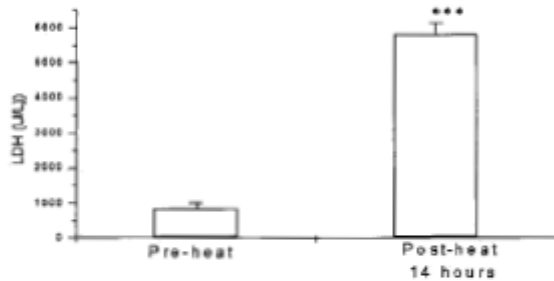
## 研究結果

在對照組，AST、ALT、LDH甲基寡尼丁及一氧化氮在實驗前後均無明顯的差別。但在熱傷害組，老鼠經過熱刺激(42°C, 1hr)後的第14小時抽血測到的肝功能變化以AST、ALT及LDH表示呈現如圖一、圖二及圖三。熱刺激後的老鼠血中AST、ALT及LDH呈現明顯的增加(\*:  $p < .05$ ; \*\*:  $p < .01$ ; \*\*\*:  $p < .001$ )。圖四是在加熱(42°C, 1hr)及加熱後14小時，血漿中一氧化氮呈現明顯的增加( $p < .05$ )。圖五是在加熱至(42°C, 1hr)及加熱後14小時血漿中氧氣自由基(以Methyl Guanidine表示)呈現明顯的增加( $p < .05$ )。圖六是加熱後14小時肝臟組織以免疫螢光染色法測得之硝基酪胺酸較對照組(左圖)呈現明顯的增加。

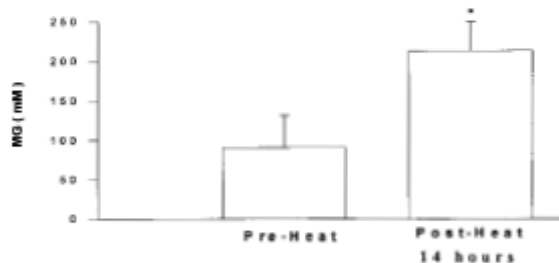
## 討 論



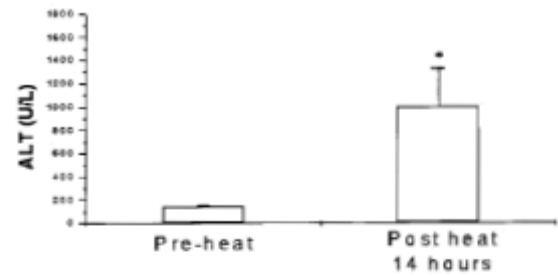
圖一、大白鼠經過熱刺激(42°C, 1hr)後的第14小時肝功能變化其 AST 值(N=8,  $p < .05$ )。



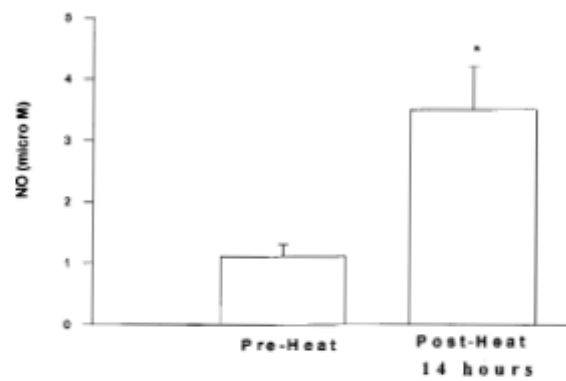
圖三、大白鼠經過熱刺激(42°C, 1hr)後的第14小時肝功能變化其 LDH 值(N=8,  $p < .001$ )。



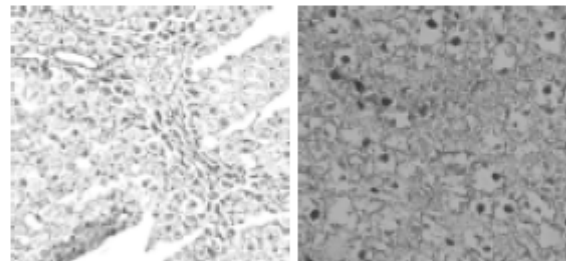
圖五、大白鼠經過熱刺激(42°C, 1hr)後及第14小時血漿中氮氣自由基(以 Methyl Guanidine 表示)呈現明顯的增加( $p < .05$ )。



圖二、大白鼠經過熱刺激(42°C, 1hr)後的第14小時肝功能變化其 ALT 值(N=8,  $p < .05$ )。



圖四、大白鼠經過熱刺激(42°C, 1hr)後的第14小時血漿中一氧化氮呈現明顯的增加( $p < .05$ )。



圖六、以免疫螢光染色法測得之硝基酪氨酸較對照組(右圖)呈現明顯的增加。

本研究中熱壓力所造成的高體熱所引起的肝功能受損，會造成氧自由基代謝產物增加可能的原因有：(1)肝組織發生缺血缺氧及再灌流，與經由黃嘌呤氧化途徑而產生大量氧自由基有關，促使內質網膜上的多價不飽和脂肪酸發生脂質過氧化反應，破壞肝細胞膜性結構，導致肝功能障礙。(2)缺血缺氧時肝臟合成超氧化物歧化酶(Super Oxide Dismutase; SOD)減少，

抗氧化防禦系統功能不足，清除反應性氧族(ROS)能力下降。(3)氧自由基大量產生而抗氧化酵素耗盡。(4)發炎反應，巨噬細胞活化，產生活性氧。(5)肝臟解毒能力差，造成體內毒性物質積聚；自由基和細胞膜蛋白及酶蛋白結合，使肝內抗氧化物和蛋白含量下降，影響物質在肝細胞內的代謝。(6)磷脂—花生四烯酸途徑，在前列腺素的製造過程中會產生自由基。細胞質

游離  $Ca^{2+}$  活化磷脂酶 $A_2$ ，使膜磷脂降解，釋放花生四烯酸，在環氧化酶作用下依次生成 $PGE_2$ 、 $PGH_2$ 、 $PGI_2$ 等，同時會伴有自由基的產生(趙、楊、曹，2003)。

在嚴重缺血、缺氧下會釋放大量自由基。高體熱會引發內臟組織細胞缺氧及新陳代謝之壓力，推論細胞在熱壓力下可能增加氧游離基製造(Hall, Baumgardner, Oberley, & Gisolfi, 1999)。Arnaud等人也証實熱傷害會透過自由基之產生造成心肌的損傷(Arnaud et al., 2002)。

腸缺血及再灌流時會產生氧自由基造成細胞膜的脂質過氧化反應和腸黏膜通透性的增加，可能產生細菌的轉移和敗血症(Horton & Walker, 1993)。根據Hall等人的報告高體熱會增加過度金屬自由基的活化，增加肝臟急性期蛋白質的釋放。肛溫由 $37^{\circ}C$ 增加至 $41.3^{\circ}C$ 會減少上腸系膜動脈血流40%，阻力增加127%，並約於五分鐘後在肛溫 $41.8^{\circ}C$ 上腸系膜動脈血流又快速增加而造成缺血再灌流反應(Hall, et al., 2001)；且門脈血循環中內毒素濃度上升。

缺血再灌流時黃嘌呤氧化酶(Xanthine oxidase)之活性也佔一部份角色(Hall, et al., 2001)，缺血時由於ATP減少 $Na^+ - K^+$  pump功能失效，黃嘌呤脫氫酶(Xanthine dehydrogenase)大量轉變為黃嘌呤氧化酶，ATP依次降解為ADP、AMP和次黃嘌呤(Hypoxanthine)使黃嘌呤(Xanthine)大量堆積。再灌注時，大量分子氧隨血液進入缺血組織，此時大量增加的黃嘌呤氧化酶催化次黃嘌呤轉變為黃嘌呤，進而催化黃嘌呤轉變為尿酸。在反應中產生大量 $O_2^-$ 及 $H_2O_2$ 。 $H_2O_2$ 在金屬離子參與下形成 $\cdot OH$ 。因此，再灌注時組織內 $O_2^-$ 等氧自由基大量增加(蔡，2002)。Hall等學者研究中證實Allopurinol可減少熱壓力下大白鼠門靜脈內毒血症(Hall, et al., 2001)。

國內學者研究在誘發熱中暑生成並伴隨腦缺血及腦損傷的大白鼠，腦中有氧氣自由基、超氧陰離子的聚積，脂質過氧化反應增加及抗氧化劑防禦酵素的不足。使用抗氧化劑能藉由清除氧氣自由基和減少腦中脂質過氧化程度，而改善熱中暑所產生腦缺血及腦損傷，並延長存活時間，顯示抗氧化劑可減少熱傷害所引起的腦損傷(Yang & Lin, 2002)。

在熱中暑的生成點給與Dexamethasone可改善平均動脈血壓及腦血流量、延長存活時間、明顯降低

interleukin-1的濃度(Liu, Chien, & Lin, 2000)。Dexamethasone亦有可能透過阻斷磷脂酶 $A_2$ 抑制前列腺素減少氧自由基的產生，而對熱中暑動物具保護性角色。

動物實驗指出前處理使用抗生素清除腸道細菌，或動物注射內毒素抗體，則誘發熱中暑死亡的機會大大地減少(林和謝，1994)。腸道缺血後，腸通透性增加，內毒素滲漏到循環刺激單核白血球細胞並加強急性期反應，滯留於肝組織內之白血球會引起炎症反應引發氧自由基之產生，並增加致熱性細胞激素(Cytokine)之製造及腫瘤壞死因子(Tumor Necrosis Factor)。過多之氧游離基不僅會破壞細胞膜，也會破壞細胞核。氧氣自由基會破壞細胞內的蛋白質，會使脂質起過氧化作用，進而破壞組織細胞膜、破壞DNA和血管等重要構造。此外氧游離基也會作用在蛋白質以致血中之二酪胺酸(Dityrosine)含量也會相對的上升。

細胞激素也會活化內皮細胞使誘發型或結構型之一氧化氮合成酶之表現，以致產生大量一氧化氮，因而產生了活性氧和氮的化合物，進一步影響血流動力學或影響炎症反應(Bouchama, et al., 1996)。

一氧化氮過量時會抑制粒腺體內酵素cytochrome C、使粒腺體功能受損產生超氧自由基，過多的一氧化氮與超氧自由基，在酸性環境中反應會產生亞硝酸鹽及氧氣自由基等有毒物質形成，過氧亞硝酸( $ONOO^-$ )會造成傷害組織。可造成染色體內去氧核糖核酸之斷裂並活化聚核糖二磷酸五碳糖合成酶(Poly ADP-Ribose Synthase; PARS)(Chen, Wang, Hwang, Leu, Wei, & Chen, 2001)，細胞一氧化氮、 $O_2^-$ 、super-oxide dismutase濃度之間失去平衡，如缺血再灌注時一氧化氮與 $O_2^-$ 結合形成 $ONOO^-$ ，會快速地分解成反應性氧族則是有毒。以致消耗掉肝細胞內之ATP，造成細胞凋零或壞死以致AST，ALT，及LDH血中濃度上揚。此外 $ONOOH$ 又會分解產生 $\cdot OH$ 及 $HNO_2$ 進一步破壞肝臟組織。

## 結 論

透過本研究發現肝臟在經過熱壓力刺激 $42^{\circ}C$ 熱水浴1小時後會明顯引發肝功能損傷，所引起的肝臟損

傷與一氧化氮及氧自由基之增加有關。其中一氧化氮與氧自由基之代謝產物如過氧亞硝酸(peroxynitrite)，及其相關之其它自由基可能是造成肝損傷之重要原因。從以上結果可以推論，熱愛泡溫泉的人應有適當的節制。一般認為短時間的泡湯，將增加體內的抗氧化能力，但泡湯時間過久，或泡湯溫度過熱將會引發氧化壓力及氮化壓力進而引起內臟器官之損傷，對於熱愛泡湯的人不可不慎重。

### 參考資料

- 王建楠(2000)·高溫作業之健康危害與維護·*中華職業醫學雜誌*·7(1)·13-21。
- 林裕峰、謝若德(1994)·熱中暑急性腎衰竭之機轉及治療·*國防醫學*·19(5)·413-417。
- 黃中洋(1991)·Superoxide Dismutase 醫療功效·*台灣醫學界*·34(2)·55-61。
- 陳啓華(2001)·傳統型中暑·*臨床醫學*·47(2)·76-80。
- 項正川(1995)·運動性熱中暑之治療·*國防醫學*·20(6)·453-455。
- 趙克然、楊毅君、曹道俊(2003)·氧自由基與臨床(p21、p127)·台北：合記。
- 蔡昆志(2002)·自由基簡介與其臨床運用·*臨床醫學*·49(2)·123-129。
- 羅財樟、謝若德(1991)·如何預防中暑及其引起的急性腎衰竭·*腎臟與透析*·3(3)·124-133。
- Alzeer, A. H., Al-Arifi, A., Warsy, A. S., Ansari, Z., Zhang, H., & Vincent, J. L. (1999). Nitric oxide production is enhanced in patients with heat stroke. *Intensive Care Medicine*, 25(1), 58-62.
- Arnaud, C., Joyeux, M., Garrel, C., Godin-Ribuot, D., Demenge, P., & Ribuot, C. (2002). Free-radical production triggered by hyperthermia contributes to heat stress-induced cardioprotection in isolated rat hearts. *British Journal Pharmacology*, 135(7), 1776-82.
- Beal, A.L., & Ceram, F.B. (1994). Multiple organ failure syndrome in the 1990s: systemic inflammatory response and organ dysfunction. *Journal American Medical Association*, 271(3), 226-33.
- Bouchama, A., & Knochel, J.P. (2002). Heat stroke. *New England Journal Medicine*, 346(25), 978-1988.
- Bouchama, A., Bridey, F., Hammami, M.M., Lacombe, C., al-Shail, E., al-Ohali, Y., Combe, F., al-Sedairy, S., de Prost, D. (1996). Activation of coagulation and fibrinolysis in heatstroke. *Thrombosis & Haemostasis*, 76(6), 909-15.
- Chen, C. F., Wang, D., Hwang, C. P., Liu, H. W., Wei, J., & Chen, H.I. (2001). The protective effect of niacinamide on ischemia-reperfusion-induced liver injury. *Journal of Biomedical Science*, 8, 446-452.
- Dematte, J.E., O'Mara, K., Buescher, J., Whitney, C. G., Forsythe, S., McNamee, T., Adiga, R.B., Ndukwu, I.M. (1998). Near-fatal heat stroke during the 1995 heat wave in Chicago. *Annals of Internal Medicine*, 129(3), 173-81.
- El-Kassimi, F.A., Al-Mashhadani, S., Abdullah, A. K., & Akhtar, J. (1986). Adult respiratory distress syndrome and disseminated intravascular coagulation complicating heat stroke. *Chest*, 90(4), 571-574.
- Hall, D. M., Baumgardner, K. R., Oberley, T.D., Gisolfi, C.V. (1999). Splanchnic tissues undergo hypoxic stress during whole body hyperthermia. *American Journal of Physiology Gastrointest Liver Physiology*, 276(5), 1195-1203.
- Hall, D. M., Buettner, G.R., Oberley, L. W., Xu, L., Matthes, R.D., Gisolfi, C.V. (2001). Mechanisms of circulatory and intestinal barrier dysfunction during whole body hyperthermia. *American Journal of Physiology - Heart & Circulatory Physiology*, 280(2), 509-521.
- Horton, J. W., & Walker, P.B. (1993) Oxygen radicals, lipid peroxidation, and permeability changes after intestinal ischemia and reperfusion. *Journal of Applied Physiology*, 74(4), 1515-1520.
- Liu, CC, Chien, CH, & Lin, MT. (2000). Glucocorticoids reduce interleukin-1 concentration and result in neuroprotective effects in rat heatstroke. *Journal of Physiology*, 527(2), 333-343.
- Moncada, S., Palmer, R. M., & Higgs, E. A. (1991). Nakamura, K., Ienaga, K., Yokozawa, T., Fujitsuka, N., & Oura, H. (1991). Production of methyl guanidine from creatinine via creatol by active oxygen species: Analysis of the catabolism in vitro. *Nephron*, 58(1), 42-46.
- Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological*, 43(2), 109-42.
- Yang, C. Y., & Lin, M. T. (2002). Oxidative Stress in Rats With Heatstroke-Induced Cerebral Ischemia. *Stroke*, 33(3), 790-794.

## The Role of Nitric Oxide Involved in the Liver Injury Induced by Hyperthermia in Rats

Jyu-feng Lee • Nanly Hsu • Tai-chu Peng • Chau-fu Chen • David Wang

---

### ABSTRACT

The effects of excessive heat accumulating in the body are life threatening. Clinical and laboratory findings demonstrated that it is a form of hyperthermia-associated organ injuries. However, the mechanisms involved still remain unclear. In this study, the Sprague-Dawley rats were exposed to hyperthermia by immersing the conscious rats into water bath and heated the water to 42°C and remained for one hour. Whole blood samples were taken before hyperthermia and 14 hrs after heat challenge and blood concentrations of AST, ALT, LDH, oxygen radical and nitric oxide were measured. After experiments, liver tissues were taken for analysis of the protein expression of nitrotyrosine by immunohistochemistry analysis. The results showed that Blood levels of AST, ALT, LDH, oxygen radical and nitric oxide increased significantly. The protein expression of nitrotyrosine increased also significantly. The researcher concluded that hyperthermia could induce liver injury and the production of oxygen radicals, nitric oxide and the increase of their reaction products, peroxynitrite and other related radicals, may play the critical roles in the hyperthermia-induced liver injury. (Tzu Chi Nursing Journal, 2004; 3:2, 68-74.)

Key words: heat stress, nitric oxide, oxygen radicals.

---

Received: June 27, 2003 Revised: October 17, 2003 Accepted: April 8, 2004

Address correspondence to: David Wang, 510 Chung-Cheng Rd., Department of Medicine, Rm 630, Fu-Jen Catholic University, Hsin Chuang, Taipei Hsien, Taiwan, R.O.C.

Tel: (02)29031111 ext. 3489