

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2020年3月12日 (12.03.2020)



(10) 国际公布号
WO 2020/048446 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 31/4745 (2006.01) *A61P 43/00* (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2019/104174
- (22) 国际申请日: 2019年9月3日 (03.09.2019)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
201811022046.8 2018年9月3日 (03.09.2018) CN
- (71) 申请人: 浙江医药股份有限公司新昌制药厂 (ZHEJIANG MEDICINE CO., LTD. XINCHANG PHARMACEUTICAL FACTORY) [CN/CN]; 中国浙江省绍兴市新昌县城关镇环城东路59号, Zhejiang 312500 (CN)。
- (72) 发明人: 邵东 (SHAO, Dong); 中国浙江省绍兴市新昌县城关镇环城东路59号, Zhejiang 312500 (CN)。孙新强 (SUN, Xinqiang); 中国浙江省绍兴市新昌县城关镇环城东路59号, Zhejiang 312500 (CN)。劳学军 (LAO, Xuejun); 中国浙江省绍兴市新昌县城关镇环城东路59号, Zhejiang 312500 (CN)。刘卫 (LIU, Wei); 中国浙江省绍兴市新昌县城关镇环城东路59号, Zhejiang 312500 (CN)。张维才 (ZHANG, Weicai); 中国浙江省绍兴市新昌县城关镇环城东路59号, Zhejiang 312500 (CN)。
- (74) 代理人: 北京乾诚五洲知识产权代理有限公司 (FAITHFULAW INTERNATIONAL IP LAW OFFICE); 中国北京市西城区北三环中路甲29号3号楼A-1101室, Beijing 100029 (CN)。

- (81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW。
- (84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), 欧洲 (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则4.17的声明:

- 发明人资格 (细则4.17(iv))

本国际公布:

- 包括国际检索报告 (条约第21条(3))。

(54) **Title:** APPLICATION OF PYRROLOQUINOLINE QUINONE IN PREPARATION OF MEDICAMENT USED FOR PREVENTING AND TREATING ACUTE ALTITUDE SICKNESS AND ACUTE ALTITUDE HYPOXIA INJURY

(54) 发明名称: 吡咯喹啉醌在制备用于防治急性高原反应和急性高原低氧损伤的药物中的应用

(57) **Abstract:** An application of pyrroloquinoline quinone (PQQ) in the preparation of a medicament used for preventing and treating acute altitude sickness and acute altitude hypoxia injury. Pyrroloquinoline quinone has the effect of preventing and treating acute high altitude hypoxia injury, and as a drug for the prevention and treatment of acute altitude sickness, the efficacy thereof is equivalent to that of acetazolamide, however acetazolamide has many toxic side effects; meanwhile, as a coenzyme, pyrroloquinoline quinone has the advantages of low toxicity and is easily acceptance by patients. In addition, by means of exhaustive swimming experiments of mice under the conditions of hypoxic exposure, PQQ has been shown to have the feature characteristics of improving the working capabilities of a subject at a high altitude, however acetazolamide has not been found to have said effect.

(57) 摘要: 吡咯喹啉醌(PQQ)在制备用于防治急性高原反应和急性高原低氧损伤的药物中的应用。吡咯喹啉醌具有防治急性高原低氧损伤的作用, 在作为防治急性高原反应药物方面, 其药效与醋氮酰胺的药效相当, 但醋氮酰胺毒副作用大, 而吡咯喹啉醌作为一种辅酶, 具有毒性低, 易于被患者接受的优势。此外, 通过低氧暴露条件下的小鼠力竭游泳实验, PQQ显示有提高高原体作业能力的作用特点, 但未发现醋氮酰胺有此方面的作用。



WO 2020/048446 A1

吡咯喹啉醌在制备用于防治急性高原反应和急性高原低氧损伤的药物中的应用

技术领域

本发明涉及一种吡咯喹啉醌的新用途，具体地说，涉及一种吡咯喹啉醌在制备用于防治急性高原低氧损伤的药物中的应用。

背景技术

高原地区的低压低氧是高原地区主要的环境因素，是高原病的主要致病因素。随着国家西部开发和青藏铁路开通，高原从业和旅游人员日渐增多，进入高原地区人员的健康维护问题也越来越受到人们关注，已成为高原药物或保健品研究工作的重要方向。

目前，治疗高原红细胞增多症需要每天服用醋氮酰胺 250mg 以上。但是，醋氮酰胺容易引起高氯性代谢酸中毒、四肢麻木、胃肠道不适、意识模糊、恶心、厌食、困倦、多尿和耳鸣等不良反应；由于碳酸酐酶有 12 种具有酶催化活性的同工酶，它们的组织/器官分布、亚细胞定位、生理功能都有较大差异，而醋氮酰胺对多种碳酸酐酶同工酶都有较强的抑制作用。有关该酶抑制剂的研究将主要集中在寻找选择性强、组织特异性高的碳酸酐酶抑制剂上。

吡咯喹啉醌 (pyrroloquinoline quinone, PQQ) 是一种不同于吡啶核苷酸 (NAD、NADP) 和核黄素 (FMN、FAD) 的辅酶，是一种氧化还原酶辅基，作为电子供体和受体参与氧化还原过程中的呼吸链电子传递，有很强的自由基清除能力，具有多种生理功能，在刺激生物体代谢、促生长发育、防护肝损伤、降解乙醇、抗氧化、抗辐射等过程中起重要作用。但是，目前尚无吡咯喹啉醌用于防治急性高原低氧损伤的研究及应用报道。

发明内容

为了克服现有技术上述缺陷，本发明提供了一种吡咯喹啉醌在制备用于防治急性高原反应及高原低氧损伤的药物中的应用。

本发明的吡咯喹啉醌具有防治急性高原低氧损伤的作用，在作为防治急性高原反应药物方面，其药效与醋氮酰胺的药效相当，但醋氮酰胺毒副作用大，而吡咯喹啉醌作为一种辅酶，具有毒性低，易于被患者接受的优势。此外，通过低氧暴露条件下的小鼠力

竭游泳实验, PQQ 显示有提高高原体作业能力的作用特点, 但未发现醋氮酰胺有此方面的作用。

具体实施方式

通过以下实施例来对本发明作进一步具体说明, 但不仅限于以下实施例和实施例中的工艺参数范围。

1、材料

1.1 实验动物

昆明小鼠, 清洁级, 雌/雄性, 体重 16-22g, 军事医学科学院动物中心提供。

Wistar 大鼠, 清洁级, 雄性, 体重 160-220g, 军事医学科学院动物中心提供。

1.2 主要试剂

PQQ (新昌制药, 批号: 150502)

醋氮酰胺, 含量: 99.9%, (成都优联生物技术有限公司, 批号: 260905091)

NO 试剂盒、考马斯亮兰试剂盒 (北京普尔伟业生物科技有限公司)

ET-1 酶联免疫分析试剂盒北京普尔伟业生物科技有限公司)

氧化应激 SOD、CO、MDA 检测试剂盒 (南京建成科技有限公司)

三磷酸腺苷、乳酸、肝糖原检测试剂盒 (南京建成科技有限公司)

戊巴比妥钠 (美国 Sigma 公司)

1.3 主要仪器

多因素复合环境模拟医学科学实验舱 (中航工业贵州风雷航空军械有限责任公司)

FlexStation 3 多功能酶标仪工作站 (美国 Molecular Devices 公司)

7180 全自动血生化分析仪 (日本日立株式会社)

Heraeus 低温高速离心机 (德国 Kendro 公司)

电子天平 (德国 Sartorius 公司)

超低温冰箱 (日本三洋公司)

2、PQQ 抗急性高原低氧损伤实验

2.1 大鼠急性减压缺氧实验

选体重 160 - 200g 健康性 Wistar 大鼠, 雌、雄各半, 适应饲养 3 天后, 按体重随机

分成 10 组, 每组 16 ± 2 只。分组如下: 低氧暴露药物实验组 5 组, 分别灌胃给予 0.91 mg/kg、1.83 mg/kg、3.66mg/kg、7.31 mg/kg、14.63 mg/kg 药物。低氧暴露阳性醋氮酰胺对照 1 组 (给予 0.11g/kg 醋氮酰胺); 低氧模型组 1 组、常氧空白对照组 1 组, 给予相应体积的溶剂。另外设置常氧 PQQ 对照 1 组 (给予 PQQ3.66mg/kg)、常氧醋氮酰胺对照 1 组 (给予 0.11g/kg 醋氮酰胺)。连续灌胃给药 7 天后, 将低氧暴露组动物同时放入减压低氧复合实验舱, 密闭舱门, 以 10m/s 速度减压, 上升至海拔高度 6000m 并维持 8h 后, 以 10m/s 速度降至正常海拔高度, 打开舱门, 取出动物, 采集血样(静置 1h 后, 离心取上清, -20°C 保存), 及肝脏组织样本。检测指标包括体重、血清血糖、ATP、乳酸、内皮素、一氧化氮、氧化应激相关的 SOD、CO、MDA, 及总蛋白、白蛋白、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、谷丙转氨酶、总胆红素、谷草转氨酶、血清尿素氮、肌酐、尿酸、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、 α -羟丁酸脱氢酶; 肝 ATP, 肝糖原。常氧对照组动物除不进入减压低氧复合实验舱外, 其它实验条件和检测指标相同。

2.2 小鼠高原低氧暴露条件下力竭性游泳实验

选体重 18 - 22g 健康雄性昆明小鼠, 适应饲养 3 天后, 按体重随机分成 7 组, 每组 10 ± 1 只。分组如下: 药物实验组 5 组, 分别灌胃给予 1.32 mg/kg、2.64 mg/kg、5.28 mg/kg、10.56 mg/kg、21.12 mg/kg 药物; 醋氮酰胺阳性药物对照组 1 组, 给予 0.16g/kg 醋氮酰胺; 阴性对照组 1 组, 给予相应体积的溶剂。给药 7 天后, 选择低氧条件下力竭性游泳实验进行体作业能力评价, 观察指标为力竭性游泳时间。在减压低氧复合实验舱内减压低氧至海拔 6000m 的高度, 游泳箱注水深 40cm, 水温 25°C , 动物放入游泳箱中, 用秒表记录动物自游泳开始至力竭的时间, 动物沉没后 9s 仍不能浮出水面的时间即为力竭性游泳时间。

3、检测方法

3.1 血清中一氧化氮含量的测定

一氧化氮化学性质非常活泼, 在体内代谢很快转为 NO^{2-} 和 NO^{3-} , 而 NO^{2-} 又进一步转化为 NO^{3-} , 本法利用硝酸还原酶特异性将 NO^{3-} 还原为 NO^{2-} , 通过显色深浅测定其浓度的高低。按试剂盒说明书进行操作, 于波长 550nm 处测得各管吸光度值后, 根据公式计算待测样本中一氧化氮的含量。

3.2 血清内皮素-1 含量测定

往预先包被大鼠内皮素（内皮素-1）捕获抗体的包被微孔中，依次加入标本、标准品，HRP 标记的检测抗体，经过温育并彻底洗涤。用底物 TMB 显色，TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色，并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的大鼠内皮素（内皮素-1）呈正相关。用酶标仪在 450nm 波长下测定吸光度（OD 值），以标准品浓度作横坐标，对应 OD 值作纵坐标，绘制出标准品线性回归曲线，按曲线方程计算各样本浓度值。

3.3 氧化应激指标丙二醛、超氧化物歧化酶、总抗氧化能力的测定

丙二醛的测定：过氧化脂质降解产物中的丙二醛可与硫代巴比妥（TBA）缩合，形成红色产物，在 532nm 处有最大吸收峰。按说明书进行操作，测得各管吸光度值后，根据公式计算待测样本中丙二醛含量。

超氧化物歧化酶的测定：通过黄嘌呤及黄嘌呤氧化酶反应系统产生超氧阴离子自由基（ $O_2^{\cdot-}$ ），后者氧化羟胺形成亚硝酸盐，在显色剂的作用下呈现紫红色，用可见分光光度计测其吸光度。当被测样品中含超氧化物歧化酶时，则对超氧阴离子自由基有专一性的抑制作用，使形成的亚硝酸盐减少，比色时测定管的吸光度值低于对照管的吸光度值，通过公式计算可求出被测样品中的超氧化物歧化酶活力。按说明书进行操作，于波长 550nm 处测得各管吸光度值后，根据公式计算待测样本中超氧化物歧化酶活力。

总抗氧化能力（T-AOC）的测定：利用机体中抗氧化物质，能使 Fe^{3+} 还原成 Fe^{2+} ，后者可与菲啉类物质形成稳固的络合物，并通过比色可测出其抗氧化能力高低的原理。按试剂盒说明书进行操作，于波长 520nm 处测得各管吸光度值后，根据公式计算待测样本中总抗氧化能力。

3.4 三磷酸腺苷、乳酸、肝糖原的测定

三磷酸腺苷（ATP）的测定：采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附实验测定。往预先包被大鼠三磷酸腺苷（ATP）捕获抗体的包被微孔中，依次加入标本、标准品，HRP 标记的检测抗体，经过温育并彻底洗涤。用底物 TMB 显色，TMB 在过氧化物酶的催化下转化成蓝色，并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的大鼠三磷酸腺苷（ATP）呈正相关。用酶标仪在 450nm 波长下测定吸光度（OD 值），以标准品浓度作横坐标，对应 OD 值作纵坐标，绘制出标准品线性回归曲线，按曲线方程计算各样

本浓度值。

乳酸(LC)的测定:采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附实验测定。往预先包被大鼠乳酸(LC)捕获抗体的包被微孔中,依次加入标本、标准品,HRP标记的检测抗体,经过温育并彻底洗涤。用底物TMB显色,TMB在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的大鼠乳酸(LC)呈正相关。用酶标仪在450nm波长下测定吸光度(OD值),以标准品浓度作横坐标,对应OD值作纵坐标,绘制出标准品线性回归曲线,按曲线方程计算各样本浓度值。

肝糖原(GC)的测定:采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附实验测定。往预先包被大鼠肝糖原(GC)捕获抗体的包被微孔中,依次加入标本、标准品,HRP标记的检测抗体,经过温育并彻底洗涤。用底物TMB显色,TMB在过氧化物酶的催化下转化成蓝色,并在酸的作用下转化成最终的黄色。颜色的深浅和样品中的大鼠肝糖原(GC)呈正相关。用酶标仪在450nm波长下测定吸光度(OD值),以标准品浓度作横坐标,对应OD值作纵坐标,绘制出标准品线性回归曲线,按曲线方程计算各样本浓度值。

3.5 血生化指标和血同型半胱氨酸测定

利用全自动血生化分析仪进行血糖、总蛋白、白蛋白、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、谷丙转氨酶、总胆红素、谷草转氨酶、血清尿素氮、肌酐、尿酸、乳酸脱氢酶、肌酸激酶、 α -羟丁酸脱氢酶、血同型半胱氨酸测定。

4、统计分析

计量资料采用t检验和方差分析对数据进行处理,实验结果以均值 \pm 标准误($x \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验和直接概率法 $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

5、PQQ 抗急性高原低氧损伤小鼠实验结果

5.1 小鼠模拟 10000m 高原急性减压缺氧耐受力实验

5.1.1 单次给药实验

表1 模拟10000m高原急性减压缺氧耐受力实验前小鼠体重(单次给药实验)

组别	雄性(g)	雌性(g)
阴性对照(等体积水)	19.38 \pm 0.53	16.90 \pm 1.33
巯基酰胺阳性药物对照组(0.16g/kg)	19.47 \pm 0.57	17.31 \pm 1.22
PQQ 药物剂量组I(2.64 mg/kg)	19.71 \pm 0.52	17.25 \pm 1.23
PQQ 药物剂量组II(5.28 mg/kg)	19.51 \pm 0.68	17.32 \pm 1.35
PQQ 药物剂量组III(10.56 mg/kg)	19.16 \pm 0.34	17.24 \pm 0.96

从表 1 中可知, 实验前雄性、雌性小鼠分别各组间的体重均未见统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

5.1.2 给药 3 天实验

表3 模拟10000m高原急性减压缺氧耐受力实验前小鼠体重
(给药3天实验)

组别	雌性 (g)	
	1天	7天
阴性对照 (等体积水)	19.89±1.41	18.12±1.23
酪氨酸胺阳性药物对照组 (0.16g/kg)	18.29±0.85	17.80±0.94
PQQ 药物剂量组 I (1.32 mg/kg)	19.97±0.84	18.22±1.16
PQQ 药物剂量组 II (2.64 mg/kg)	19.65±0.83	18.79±1.14
PQQ 药物剂量组 III (5.28 mg/kg)	20.16±1.18	18.10±0.76
PQQ 药物剂量组 IV (10.56 mg/kg)	19.73±0.85	17.95±1.14
PQQ 药物剂量组 V (21.12 mg/kg)	19.28±0.95	18.48±1.01

从表 3 中可知, 实验前雄性、雌性小鼠各组间的体重均未见统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

5.1.3 给药 7 天实验

表5 模拟10000m高原急性减压缺氧耐受力实验前小鼠体重变化 (给药7天实验)

组别	雄性 (g)		雌性 (g)	
	1天	7天	1天	7天
阴性对照 (等体积水)	16.62±2.64	22.11±4.05	17.89±1.44	22.48±1.94
酪氨酸胺阳性药物对照组 (0.16g/kg)	17.31±1.58	21.43±2.79	17.58±1.93	19.69±3.53
PQQ 药物剂量组 I (1.32 mg/kg)	18.46±1.36	22.19±2.69	18.10±1.19	21.36±1.98
PQQ 药物剂量组 II (2.64 mg/kg)	18.31±1.01	23.51±3.09	18.19±1.24	21.40±1.93
PQQ 药物剂量组 III (5.28 mg/kg)	18.38±1.85	22.04±3.25	17.95±1.28	22.71±1.38
PQQ 药物剂量组 IV (10.56 mg/kg)	18.26±1.15	22.41±1.79	17.99±1.41	22.66±1.68
PQQ 药物剂量组 V (21.12 mg/kg)	18.00±1.78	23.54±3.92	18.35±1.62	23.94±2.10

从表 5 中可知, 实验前雄性、雌性小鼠各组间的体重均未见统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。给药 7 天后, 雄性、雌性小鼠各组间的体重均未见统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

表7 模拟10000m高原急性减压缺氧耐受力实验前雄性小鼠体重变化
(给药7天雄性小鼠重复实验)

组别	雌性 (g)	
	1天	7天
阴性对照 (等体积水)	19.36±1.24	25.79±4.00
酪氨酸胺阳性药物对照组 (0.16g/kg)	19.53±0.93	21.35±2.47**
PQQ 药物剂量组 I (1.32 mg/kg)	19.84±1.84	27.14±2.66
PQQ 药物剂量组 II (2.64 mg/kg)	19.66±1.08	26.78±3.14
PQQ 药物剂量组 III (5.28 mg/kg)	19.75±1.27	26.47±2.88
PQQ 药物剂量组 IV (10.56 mg/kg)	19.90±1.06	27.33±2.27
PQQ 药物剂量组 V (21.12 mg/kg)	19.85±1.00	26.73±2.37

从表 7 中可知,实验前雄性小鼠各组间的体重均未见统计学上显著性差异($P>0.05$)。给药 7 天后,与对照组相比,醋氮酰胺阳性药物对照组小鼠下降 ($P<0.05$),各 PQQ 药物剂量组体重未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

5.1.4 给药 14 天实验

表9 模拟10000m高原急性减压缺氧耐受力实验前小鼠体重变化(给药14天实验)

组别	雄性 (g)			雌性 (g)	
	1天	7天	14天	1天	7天
阴性对照(等体积水)	16.33±1.66	22.61±1.83	28.82±2.77	15.82±1.72	21.87±2.03
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.16g/kg)	14.66±1.52*	16.29±3.25**	21.16±3.61**	15.24±0.89	18.35±3.12*
PQQ 药物剂量组 I (1.32 mg/kg)	16.36±1.47	22.88±1.78	30.85±2.32	16.13±1.20	20.45±1.37
PQQ 药物剂量组 II (2.64 mg/kg)	16.63±1.87	22.58±1.41	28.13±2.70	15.75±1.07	21.41±1.62
PQQ 药物剂量组 III (5.28 mg/kg)	17.01±1.91	23.68±2.02	29.44±2.15	15.63±1.12	20.47±2.11
PQQ 药物剂量组 IV (10.56 mg/kg)	16.58±1.68	23.13±1.73	29.58±2.11	15.84±1.33	21.68±1.66
PQQ 药物剂量组 V (21.12 mg/kg)	16.86±1.71	23.67±1.77	30.81±2.76	15.68±0.91	20.10±2.07

* $P<0.05$,** $P<0.01$ vs. 阴性对照组

从表 9 中可知,与阴性对照组相比,给药前雄性、雌性各组间小鼠体重均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。给药 7 天后,雄性、雌性醋氮酰胺阳性药物对照组与其相应的阴性对照组相比体重较低,有统计学上显著性差异 ($P<0.05$); 各 PQQ 药物剂量组体重与其阴性对照组相比未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。给药 14 天后,雄性、雌性醋氮酰胺阳性药物对照组与其阴性对照组相比体重减低,有统计学上显著性差异 ($P<0.05$); 雌性小鼠 PQQ 药物剂量组 III 和 V 的体重与雌性阴性对照组相比减低,有统计学上显著性差异 ($P<0.05$), 其他 PQQ 药物剂量组雌性和雄性小鼠的体重与其相应的阴性对照组相比均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

6、小鼠密闭缺氧耐受力实验结果

6.1 雄性小鼠密闭缺氧耐受力实验

表11 雄性小鼠密闭缺氧耐受力实验前体重变化

组别	体重 (g)	
	1天	3天
阴性对照 (等体积水)	15.43±1.14	18.12±1.65
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.16g/kg)	15.41±1.08	15.88±1.24**
PQQ 药物剂量组 I (1.32 mg/kg)	15.46±1.04	17.74±1.30
PQQ 药物剂量组 II (2.64 mg/kg)	15.40±1.03	17.46±1.29
PQQ 药物剂量组 III (5.28 mg/kg)	15.51±1.11	17.41±1.23
PQQ 药物剂量组 IV (10.56 mg/kg)	15.32±1.10	16.20±1.03
PQQ 药物剂量组 V (21.12 mg/kg)	15.45±0.97	17.45±1.14

*P<0.05,**P<0.01 vs. 阴性对照组

从表 11 中可知, 实验前雄性小鼠各组间的体重均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。给药 3 天后, 与对照组相比, 醋氮酰胺阳性药物对照组小鼠下降 ($P<0.05$), PQQ 各药物剂量组体重未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

6.2 雌性小鼠密闭缺氧耐受力实验

表14 雌性小鼠密闭缺氧耐受力实验体重变化

组别	体重 (g)	
	1天	3天
阴性对照 (等体积水)	20.81±0.70	22.33±0.72
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.16g/kg)	20.27±0.90	20.88±1.50*
PQQ 药物剂量组 I (1.32 mg/kg)	20.31±1.29	22.33±1.91
PQQ 药物剂量组 II (2.64 mg/kg)	19.83±1.19*	22.22±1.28
PQQ 药物剂量组 III (5.28 mg/kg)	20.58±1.07	22.52±1.71
PQQ 药物剂量组 IV (10.56 mg/kg)	20.13±1.64	21.92±1.83
PQQ 药物剂量组 V (21.12 mg/kg)	20.19±1.34	22.49±1.77

*P<0.05,**P<0.01 vs. 阴性对照组

从表 14 中可知, 实验前雌性小鼠各组间的体重均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。给药 3 天后, 与对照组相比, 醋氮酰胺阳性药物对照组小鼠下降 ($P<0.05$), PQQ 各药物剂量组体重未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

7、PQQ 抗急性高原低氧损伤大鼠实验结果

7.1 大鼠急性减压缺氧实验前体重变化

表17 大鼠急性减压缺氧实验前体重变化

组别	雄性 (g)		雌性 (g)	
	1天	7天	1天	7天
常氧对照组 (等体积水)	172.3±7.7	200.1±7.8	152.7±8.5	171.9±9.1
低氧模型组 (等体积水)	171.6±6.3	200.8±10.8	153.4±9.2	169.2±7.0
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	173.4±7.4	196.4±5.7	154.4±7.2	169.6±3.3
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	173.6±5.9	206.8±6.2	153.6±6.9	167.4±6.7
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	179.8±10.8	198.3±9.0	154.1±8.5	172.1±2.2
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	169.9±9.9	198.6±11.6	154.3±7.7	171.1±8.6
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	171.6±10	199.6±12.5	152.7±7.2	166.0±4.1
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	172.4±6.8	189.1±11.8**	153.4±6.1	163.3±6.76

*P<0.05,**P<0.01 vs. 常氧对照组, #P<0.05,##P<0.01 vs. 低氧模型组

从表 17 中可知，与常氧对照组和低氧模型组相比，给药灌胃 7 天后，雄性大鼠醋氮酰胺阳性药物对照组体重均下降，有统计学上显著性差异 ($P < 0.05$)，其他各组未见统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与常氧对照组和低氧模型组相比，灌胃前及灌胃 7 天后的雌性大鼠体重各组均未见统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

7.2 PQQ 对急性高原低氧暴露大鼠血糖影响

表 18 PQQ 对急性高原低氧暴露雄性大鼠血糖影响

组别	血糖 (mmol/L)
常氧对照组 (等体积水)	8.53±1.54
低氧模型组 (等体积水)	8.66±1.78
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	7.35±1.94
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	8.21±1.46
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	8.97±1.44
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	8.28±1.57
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	8.85±2.04
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	8.87±1.24

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表18中可知，与常氧对照组和低氧模型组相比，低氧模型组和PQQ各药物剂量组雄性大鼠的血糖值无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 19 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠血糖影响

组别	血糖 (mmol/L)
常氧对照组 (等体积水)	8.39±0.44
低氧模型组 (等体积水)	6.87±0.54**
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	8.59±0.48##
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	8.28±0.84##
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	8.27±0.37##
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	7.91±0.65##
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	7.55±0.48**#
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	7.63±0.76*#
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	8.13±0.57
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	7.18±0.39**

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表19中可知，与常氧对照组相比，低氧模型组、低氧暴露后PQQ药物剂量组 V、醋氮酰胺阳性药物对照组和常氧醋氮酰胺组的雌性大鼠血糖值降低，有统计学上显著性差异 ($P < 0.05$)，其他各组与常氧对照组相比无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，PQQ各药物剂量组和醋氮酰胺阳性药物对照组的雌性大鼠血糖值均升高，有统计学上显著性差异 ($P < 0.05$)。

7.3 PQQ 对急性高原低氧暴露大鼠蛋白代谢影响

表 20 PQQ 对急性高原低氧暴露雄性大鼠蛋白代谢影响

组别	总蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)
常氧对照组 (等体积水)	51.05±2.50	26.34±0.98
低氧模型组 (等体积水)	52.42±1.47	28.31±1.08**
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	42.59±4.24***	22.55±2.53***
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	49.30±3.35#	26.14±2.04#
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	52.71±1.20	28.60±1.12**
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	52.55±2.78	28.06±1.31**
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	52.97±1.38	28.38±0.90**
酪氨酸胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	53.14±2.18	27.87±1.140*

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 常氧对照组, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 低氧模型组

从表 20 中可知, 与常氧对照组相比, 低氧模型组和 PQQ 各药物剂量组 (PQQ 药物剂量组 I 除外) 雄性大鼠的血清总蛋白无统计学上显著性差异 ($P>0.05$); PQQ 药物剂量组 I 与常氧对照组相比血清总蛋白值降低, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$)。与低氧模型组相比, PQQ 药物剂量组 I 和 PQQ 药物剂量组 II 血清总蛋白值降低, 有统计学上显著降低 ($P<0.05$), 其他各 PQQ 药物剂量组均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组相比, 低氧模型组和 PQQ 药物剂量组 I, III, IV, V 组雄性大鼠的血清白蛋白值升高 ($P<0.05$), PQQ 药物剂量组 II 与常氧对照组相比无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, PQQ 药物剂量组 I 和 PQQ 药物剂量组 II 血清白蛋白值降低, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$), 其他各 PQQ 药物剂量组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

表 21 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠蛋白代谢影响

组别	总蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)
常氧对照组 (等体积水)	55.32±2.00	30.28±1.05
低氧模型组 (等体积水)	55.43±1.77	31.40±1.11*
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	54.56±1.24	31.03±0.98
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	53.04±1.71**	29.67±0.98##
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	52.44±1.12***	29.33±0.62##
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	55.67±1.23	31.49±0.70*
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	53.91±2.09	30.16±1.40
酪氨酸胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	53.90±2.23	29.18±1.68#
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	56.53±1.50	30.87±1.41
常氧酪氨酸胺组 (0.11g/kg)	59.00±1.59*	32.13±0.45*

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 常氧对照组, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 低氧模型组

从表21中可知,与常氧对照组相比,PQQ药物剂量组II,III雌性大鼠血清总蛋白降低($P<0.05$),常氧醋氮酰胺组有统计学上显著性升高($P<0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P>0.05$)。与低氧模型组相比,PQQ药物剂量组II,III的血清总蛋白降低($P<0.05$),而其他各组无统计学上显著性差异($P>0.05$)。

与常氧对照组相比,低氧模型组、低氧暴露后PQQ药物剂量组IV和常氧醋氮酰胺组的雌性大鼠血清白蛋白值升高($P<0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P>0.05$)。与低氧模型组相比,PQQ药物剂量组II、PQQ药物剂量组III和醋氮酰胺阳性药物对照组降低($P<0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P>0.05$)。

7.4 PQQ对急性高原低氧暴露大鼠脂代谢影响

表 22 PQQ对急性高原低氧暴露雌性大鼠脂代谢影响

组别	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)
常氧对照组(等体积水)	1.05±0.29	1.92±0.14	1.36±0.13	0.25±0.03
低氧模型组(等体积水)	1.08±0.39	1.80±0.14	1.33±0.09	0.18±0.03*
PQQ药物剂量组I(0.91 mg/kg)	1.25±0.64	1.47±0.15**##	1.03±0.09**##	0.16±0.03**
PQQ药物剂量组II(1.83 mg/kg)	1.06±0.35	1.71±0.09**	1.23±0.11	0.20±0.02**
PQQ药物剂量组III(3.66 mg/kg)	1.36±0.58	1.80±0.16	1.28±0.09	0.19±0.04**
PQQ药物剂量组IV(7.31 mg/kg)	1.35±0.36	1.69±0.10**	1.23±0.10**	0.16±0.02**
PQQ药物剂量组V(14.63 mg/kg)	1.40±0.74	1.95±0.15#	1.44±0.15	0.19±0.03**
醋氮酰胺阳性药物对照组(0.11g/kg)	1.05±0.49	1.88±0.21	1.39±0.14	0.21±0.05

* $P<0.05$,** $P<0.01$ vs. 常氧对照组, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 低氧模型组

从表22中可知,与常氧对照组及低氧模型组相比,各药物干预组雄性大鼠的血清甘油三酯含量均未见统计学上显著性差异($P>0.05$)。

与常氧对照组相比,PQQ药物剂量组I、PQQ药物剂量组II和PQQ药物剂量组IV的雄性大鼠血清总胆固醇值降低($P<0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P>0.05$)。与低氧模型组相比,PQQ药物剂量组I的雄性大鼠血清总胆固醇值降低($P<0.05$),PQQ药物剂量组V升高($P<0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P>0.05$)。

与常氧对照组相比,PQQ药物剂量组I和PQQ药物剂量组IV的雄性大鼠血清高密度脂蛋白胆固醇值降低($P<0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P>0.05$)。与低氧模型组相比,PQQ药物剂量组I和PQQ药物剂量组IV雄性大鼠血清高密度脂蛋白胆固醇值降低($P<0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P>0.05$)。

与常氧对照组相比,各组雄性大鼠的血清低密度脂蛋白胆固醇值均有降低,除醋氮酰胺阳性药物对照组外,其他各组有统计学上显著性差异($P<0.05$)。与低氧模型组相

比,各药物处理组雄性大鼠的血清低密度脂蛋白胆固醇值均未见统计学上显著性差异($P > 0.05$)。

表 23 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠脂代谢影响

组别	总胆固醇 (mmol/L)	高密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)	低密度脂蛋白 胆固醇 (mmol/L)
常氧对照组 (等体积水)	1.89±0.11	1.35±0.07	0.16±0.03
低氧模型组 (等体积水)	1.67±0.13**	1.27±0.10	0.11±0.02**
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	1.69±0.11**	1.30±0.07	0.12±0.01**
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	1.56±0.17**	1.18±0.14**	0.10±0.02**
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	1.47±0.11**##	1.14±0.10**##	0.10±0.02**
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	1.69±0.09**	1.27±0.09	0.10±0.02**
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	1.64±0.13**	1.28±0.11	0.11±0.02**
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	2.02±0.20###	1.55±0.19*##	0.17±0.04##
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	1.87±0.10	1.39±0.10	0.14±0.03
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	2.14±0.10**	1.67±0.07**	0.16±0.02

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表23中可知,与常氧对照组相比,低氧模型组和低氧暴露后PQQ各药物剂量组的雌性大鼠血清总胆固醇值降低($P < 0.05$),低氧暴露后醋氮酰胺阳性药物对照组无统计学上显著性差异,而常氧醋氮酰胺组血清总胆固醇值升高,有统计学上显著性差异

($P < 0.05$),醋氮酰胺阳性药物对照组和常氧PQQ药物组无统计学上显著性差异($P > 0.05$)。与低氧模型组相比,PQQ药物剂量组III的雌性大鼠血清总胆固醇值降低($P < 0.05$),醋氮酰胺阳性药物对照组升高($P < 0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比,PQQ药物剂量组II和PQQ药物剂量组III的雌性大鼠血清高密度脂蛋白胆固醇值降低($P < 0.05$),醋氮酰胺阳性药物对照组和常氧醋氮酰胺组升高($P < 0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P > 0.05$)。与低氧模型组相比,PQQ药物剂量组III雌性大鼠血清高密度脂蛋白胆固醇值降低($P < 0.05$),醋氮酰胺阳性药物对照组升高($P < 0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比,低氧模型组和各低氧暴露后药物干预组的雌性大鼠血清低密度脂蛋白胆固醇值降低($P < 0.05$),常氧PQQ药物组和醋氮酰胺组血清低密度脂蛋白胆固醇值无统计学上显著性差异($P > 0.05$)。与低氧模型组相比,醋氮酰胺阳性药物对照组的雌性大鼠低密度脂蛋白胆固醇值升高($P < 0.05$),其他各组无统计学上显著性差异($P > 0.05$)。

7.5 PQQ 对急性高原低氧暴露大鼠肝功能影响

表 24 PQQ 对急性高原低氧暴露雄性大鼠肝功能影响

组别	谷丙转氨酶(U)	谷草转氨酶(U)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)
常氧对照组 (等体积水)	37.11 \pm 6.01	82.13 \pm 15.34	0.46 \pm 0.24
低氧模型组 (等体积水)	42.33 \pm 9.80	96.44 \pm 13.81	0.59 \pm 0.24
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	38.63 \pm 8.30	79.71 \pm 15.66#	0.51 \pm 0.12
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	40.63 \pm 5.18	85.80 \pm 13.80	0.59 \pm 0.12
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	42.50 \pm 4.93	99.00 \pm 15.52	0.60 \pm 0.15
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	43.13 \pm 8.92	94.40 \pm 12.28	0.46 \pm 0.15
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	48.25 \pm 8.86*	109.00 \pm 11.68**	0.53 \pm 0.15
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	44.00 \pm 3.56*	77.57 \pm 6.80##	0.5 \pm 0.16

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表24中可知，与常氧对照组相比，PQQ药物剂量组V和醋氮酰胺阳性药物对照组雄性大鼠血清谷丙转氨酶活性升高 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，各用药组雄性大鼠的谷丙转氨酶活性均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比，PQQ 药物剂量组V的雄性大鼠血清谷草转氨酶活性，升高 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，PQQ 药物剂量组I和醋氮酰胺阳性药物对照组的雄性大鼠血清谷草转氨酶活性降低，有统计学上显著性差异 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组及低氧模型组相比，各组雄性大鼠的总胆红素均未见统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 25 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠肝功能影响

组别	谷丙转氨酶(U)	谷草转氨酶(U)
常氧对照组 (等体积水)	35.89 \pm 9.61	95.00 \pm 15.72
低氧模型组 (等体积水)	33.33 \pm 5.17	78.00 \pm 17.02*
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	29.86 \pm 4.30	80.71 \pm 13.49
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	27.86 \pm 6.28	84.71 \pm 18.97
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	32.57 \pm 5.35	82.29 \pm 17.75
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	32.57 \pm 6.37	79.29 \pm 16.06
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	36.57 \pm 8.52	83.00 \pm 20.18
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	28.40 \pm 2.30	73.20 \pm 11.19*
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	37.14 \pm 4.45	120.29 \pm 11.90**
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	41.67 \pm 10.97	102.33 \pm 11.02

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

表 25 中可知，与常氧对照组及低氧模型组相比，各组雌性大鼠的谷丙转氨酶均未见统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比，低氧模型组和醋氮酰胺阳性药物对照组雌性大鼠的血清谷草转氨酶活性降低 ($P < 0.05$)，常氧 PQQ 药物组升高 ($P < 0.05$)。与低氧模型组相比，各药物干预组血清谷草转氨酶活性均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

7.6 PQQ 对急性高原低氧暴露大鼠肾功能影响

表26 PQQ对急性高原低氧暴露雄性大鼠肾功能影响

组别	血清尿素氮(umol/L)	肌酐(umol/L)	尿酸(umol/L)
常氧对照组 (等体积水)	5.37±0.62	22.43±2.06	161.86±9.21
低氧模型组 (等体积水)	6.10±1.08	22.60±5.51	180.33±17.30*
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	5.13±0.75	18.44±1.46**	134.25±19.08***##
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	5.44±1.13	21.59±3.31	142.60±10.78***##
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	6.37±1.64	21.90±2.88	171.38±14.92
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	5.91±0.86	22.40±1.53	202.16±17.13**#
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	6.23±1.36	22.49±3.00	182.22±15.80**
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	7.90±1.03***##	25.01±2.48*	81.86±11.05***##

*P<0.05, **P<0.01 vs. 常氧对照组, #P<0.05, ##P<0.01 vs. 低氧模型组

从表 26 中可知, 与常氧对照组及低氧模型组相比, 醋氮酰胺阳性药物对照组雄性大鼠的血清尿素氮含量升高 ($P<0.05$), 其他各组均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组相比, PQQ 药物剂量组 I 雄性大鼠的血清肌酐值降低 ($P<0.05$), 醋氮酰胺阳性药物对照组血清肌酐值升高 ($P<0.05$), 其他各组均无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, 各组均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组相比, 低氧模型组、PQQ 药物剂量组 IV 和 PQQ 药物剂量组 V 雄性大鼠血清尿酸水平升高 ($P<0.05$); PQQ 药物剂量组 I、药物剂量组 II 和醋氮酰胺阳性药物对照组的降低, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$); PQQ 药物剂量组 III 的无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, PQQ 药物剂量组 I、药物剂量组 II 和醋氮酰胺阳性药物对照组雄性大鼠的血清尿酸水平降低, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$), PQQ 药物剂量组 IV 血清尿酸水平升高 ($P<0.05$), 其他各组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

表 27 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠肾功能影响

组别	血清尿素氮 (mmol/L)	肌酐(umol/L)	尿酸(umol/L)
常氧对照组 (等体积水)	5.76±0.74	17.81±0.90	165.89±19.35
低氧模型组 (等体积水)	6.10±0.64	14.88±1.46**	147.78±12.38*
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	6.83±0.90*	14.67±1.49**	163.43±12.51#
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	5.98±0.62	14.23±1.90**	152.71±16.58
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	5.79±0.62	12.71±1.98**#	151.14±18.48
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	6.00±0.98	16.06±1.19**	152.43±25.28
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	5.86±0.54	13.51±1.33**	155.33±21.56
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	8.02±1.05***##	18.78±1.96##	77.80±17.31***##
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	6.23±0.36	19.37±4.32	193.57±20.80*
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	7.86±0.49**	19.67±0.32**	82.00±15.10**

*P<0.05, **P<0.01 vs. 常氧对照组, #P<0.05, ##P<0.01 vs. 低氧模型组

从表 27 中可知, 与常氧对照组相比, 低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 I、醋氮酰胺阳性药物对照组和常氧醋氮酰胺组雌性大鼠的血清尿素氮含量升高 ($P<0.05$), 其他各组均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, 醋氮酰胺阳性药物对照组雌性大鼠的血清尿素氮有统计学上显著性升高 ($P<0.05$), 其他各组均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组相比, 低氧模型组和低氧暴露后 PQQ 各药物剂量组雌性大鼠血清肌酐值降低, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$), 常氧醋氮酰胺组血清肌酐值升高 ($P<0.05$), 其他各组均无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, PQQ 药物剂量组 III 雌性大鼠的血清肌酐值降低, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$), 醋氮酰胺阳性药物对照组血清肌酐值升高 ($P<0.05$), 其他各组均无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组相比, 低氧模型组、醋氮酰胺阳性药物对照组和常氧醋氮酰胺组雌性大鼠血清尿酸水平降低, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$), 常氧 PQQ 药物组血清尿酸水平升高 ($P<0.05$), 其他各组均无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, 醋氮酰胺阳性药物对照组雄性大鼠的血清尿酸水平降低 ($P<0.05$), PQQ 药物剂量组 I 血清尿酸水平略升高 ($P<0.05$), 其他各组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

7.7 PQQ 对急性高原低氧暴露大鼠心肌酶活性影响

表 28 PQQ 对急性高原低氧暴露雄性大鼠心肌酶活性的影响

组别	乳酸脱氢酶(U/L)	肌酸激酶(U/L)	α -羟丁酸脱氢酶(U/L)
常氧对照组 (等体积水)	532.00±315.79	524.11±222.26	218.67±129.36
低氧模型组 (等体积水)	449.22±261.12	396.67±172.01	184.00±105.80
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	463.38±364.37	443.63±260.18	218.00±173.09
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	650.13±373.72	544.63±418.71	286.75±260.98
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	588.13±360.36	544.50±243.30	256.63±154.55
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	767.38±546.88	640.25±333.16	325.63±238.56
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	510.44±275.48	510.80±240.61	218.67±118.08
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	303.86±174.67	352.43±138.11	126.29±67.51

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 常氧对照组, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 低氧模型组

从表 28 中可知, 与常氧对照组及低氧模型组相比, 各组雄性大鼠的乳酸脱氢酶均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组及低氧模型组相比, 各组雄性大鼠的肌酸激酶均未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组及低氧模型组相比, 各组雄性大鼠的 α -羟丁酸脱氢酶均未见统计学上

显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 29 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠心肌酶活性的影响

组别	乳酸脱氢酶(U/L)	肌酸激酶(U/L)	α -羟丁酸脱氢酶(U/L)
常氧对照组 (等体积水)	774.78±378.72	712.89±166.88	376.11±132.67
低氧模型组 (等体积水)	494.11±333.54	437.11±291.88*	209.11±151.30*
药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	627.43±253.66	505.43±203.03*	270.28±111.79
药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	650.00±338.13	508.57±235.83	286.71±154.38
药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	544.14±314.26	459.14±239.34*	233.43±147.72
药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	499.71±320.46	454.86±241.51*	210.14±140.24*
药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	496.86±259.65	439.86±222.18*	208.86±112.12*
阳性醋酐酰胺对照组 (0.11g/kg)	534.00±179.23	503.40±137.62*	230.20±75.49*
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	1199.14±204.93**	1024.00±313.62*	537.29±93.21*
常氧醋酐酰胺组 (0.11g/kg)	998.67±285.56	697.67±222.15	430.33±134.10

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表 29 中可知,与常氧对照组相比,常氧 PQQ 药物组乳酸脱氢酶活性升高($P < 0.05$),其他各组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比,各组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比,低氧模型组和各低氧暴露后药物组雌性大鼠的血清肌酸激酶活性降低 ($P < 0.05$),常氧 PQQ 药物组血清肌酸激酶活性升高 ($P < 0.05$),其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比,各组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比,低氧模型组、低氧暴露后药物剂量组 IV、药物剂量组 V 和阳性醋酐酰胺对照组雌性大鼠的血清 α -羟丁酸脱氢酶活性降低,有统计学上显著性差异 ($P < 0.05$),常氧 PQQ 药物组血清 α -羟丁酸脱氢酶活性升高 ($P < 0.05$),其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比,各组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

7.8 PQQ 对急性高原低氧暴露大鼠血清同型半胱氨酸影响

表 30 PQQ 对高原低氧暴露雌性大鼠血清同型半胱氨酸影响

组别	同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)
常氧对照组 (等体积水)	9.09±2.29
低氧模型组 (等体积水)	11.98±2.26*
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	11.18±2.09
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	13.24±3.87*
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	13.65±3.24**
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	11.48±2.36
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	12.78±2.87**
醋酐酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	11.13±1.67

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表 30 中可知，与常氧对照组相比，低氧模型组、PQQ 药物剂量组 II、药物剂量组 III 和药物剂量组 V 雄性大鼠的血清同型半胱氨酸水平升高 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，各药物干预组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 31 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠血清同型半胱氨酸影响

组别	同型半胱氨酸($\mu\text{mol/L}$)
常氧对照组 (等体积水)	9.82±1.29
低氧模型组 (等体积水)	8.14±1.6*
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	9.43±1.4
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	10.66±2.13#
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	9.63±1.97
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	8.6±1.72
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	8.11±1.37*
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	9.54±0.98
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	9.76±1.16
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	9.33±1.16

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表 31 中可知，与常氧对照组相比，低氧模型组和低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 V 雌性大鼠血清同型半胱氨酸水平降低 ($P < 0.05$)，其他各组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 II 雌性大鼠的血清同型半胱氨酸水平升高 ($P < 0.05$)，其他各组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

7.9 PQQ 对急性高原低氧暴露大鼠内皮功能影响

表 32 PQQ 对急性高原低氧暴露雄性大鼠内皮功能影响

组别	内皮素-1(ng/mL)	一氧化氮($\mu\text{mol/L}$)
常氧对照组 (等体积水)	45.25±3.11	5.39±2.3
低氧模型组 (等体积水)	46.14±3.20	5.33±1.42
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	45.35±4.24	5.28±0.71
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	42.59±1.45#	5.15±2.11
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	48.14±3.13	5.35±1.35
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	43.60±0.94	6.20±2.49
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	42.45±3.84	6.46±1.44
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	42.41±0.7#	3.52±1.25#

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表 32 中可知，与常氧对照组相比，低氧模型组和各药物干预组雄性大鼠的血清内皮素-1 含量均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，PQQ 药物剂量组 II 和醋氮酰胺阳性药物对照组血清内皮素-1 含量降低 ($P < 0.05$)，其他组无统计学上

显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比，低氧模型组和各药物干预组雄性大鼠的血清一氧化氮含量均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，醋氮酰胺阳性药物对照组血清一氧化氮含量降低 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 33 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠内皮功能影响

组别	内皮素-1(ng/mL)	一氧化氮($\mu\text{mol/L}$)
常氧对照组 (等体积水)	55.50±4.69	5.74±1.49
低氧模型组 (等体积水)	49.59±5.92*	6.03±2.28
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	64.75±2.72**##	3.50±1.24**#
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	63.21±4.33**##	4.47±1.35
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	68.58±5.38**##	6.19±2.06
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	65.44±14.66*#	5.92±2.31
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	65.26±6.60**##	4.62±3.25
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	55.66±6.39	4.96±3.13
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	47.50±7.31*	5.01±1.57
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	36.18±2.31**	4.08±0.88

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表 33 中可知，与常氧对照组相比，低氧模型组、常氧 PQQ 药物组和常氧醋氮酰胺组雌性大鼠的血清内皮素-1 含量降低 ($P < 0.05$)，低氧暴露后 PQQ 各药物剂量组血清内皮素-1 含量升高，有统计学上显著性 ($P < 0.05$)，醋氮酰胺阳性药物对照组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，各低氧暴露后 PQQ 用药组血清内皮素-1 含量升高 ($P < 0.05$)，醋氮酰胺阳性药物对照组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组和低氧模型组相比，低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 I 雌性大鼠的血清一氧化氮含量降低 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

7.10 PQQ 对急性高原低氧损伤大鼠氧化应激指标影响

表 34 PQQ 对急性高原低氧暴露雄性大鼠氧化应激指标影响

组别	超氧化物歧化酶(U/ml)	总抗氧化物(U/ml)	丙二醛(nmol/L)
常氧对照组 (等体积水)	176.02±2.97	2.48±0.79	2.09±1.27
低氧模型组 (等体积水)	173.43±4.44	2.05±0.68	3.29±1.59
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	196.26±4.15**##	3.17±1.40	2.79±0.62
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	193.38±4.53**##	2.77±1.10	2.89±1.09
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	189.59±5.46**##	3.81±0.97**	3.0±1.39
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	186.20±6.32**##	3.62±1.94	3.15±0.99
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	179.58±6.32	1.49±2.30	3.59±1.15*
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	182.51±4.46**#	1.23±1.93	3.24±1.52

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表 34 中可知，与常氧对照组和低氧模型组相比，PQQ 药物剂量组 I，II，III，IV 和醋氮酰胺阳性药物对照组雄性大鼠血清超氧化物歧化酶活性升高 ($P < 0.05$)，药物剂量组 V 无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组和低氧模型组相比，PQQ 药物剂量组 III 雄性大鼠的血清总抗氧化物值升高 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比，PQQ 药物剂量组 V 雄性大鼠血清丙二醛值升高 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，各组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

表 35 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠氧化应激指标影响

组别	超氧化物歧化酶(U/ml)	总抗氧化物(U/ml)	丙二醛(nmol/L)
常氧对照组 (等体积水)	53.32±2.39	11.19±0.71	13.09±0.85
低氧模型组 (等体积水)	52.84±2.55	10.66±0.93	13.01±0.79
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	66.11±4.18**##	10.52±1.08	15.07±1.91**
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	60.79±2.56**##	10.06±0.77**	13.96±1.33
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	56.82±3.80**	10.84±0.47	13.73±0.27
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	56.65±2.97**	10.37±0.75*	14.14±2.68
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	56.16±3.64#	10.58±1.65	14.81±1.37**#
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	57.11±3.40**	10.36±0.81	13.09±2.13
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	52.21±1.23	11.28±0.83	14.39±0.85**
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	50.88±3.34	10.31±0.20	14.12±0.32

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs. 常氧对照组, # $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ vs. 低氧模型组

从表 35 中可知，与常氧对照组相比，低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 I，II，III，IV 和醋氮酰胺阳性药物对照组雌性大鼠血清超氧化物歧化酶活性升高 ($P < 0.05$)，药物剂量组 V 和常氧 PQQ 药物组、常氧醋氮酰胺组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，低氧暴露后 PQQ 各药物剂量组雌性大鼠的超氧化物歧化酶活性升高，有统计学上显著性差异 ($P < 0.05$)。

与常氧对照组相比，低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 II 和药物剂量组 IV 雌性大鼠的总抗氧化物有统计学上显著性升高 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，各组均无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

与常氧对照组相比，低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 I、药物剂量组 V 和常氧 PQQ 药物组雌性大鼠的血清丙二醛值有统计学上显著性升高 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。与低氧模型组相比，PQQ 药物剂量组 I 和药物剂量组 V 雌性大鼠的血清丙二醛值升高 ($P < 0.05$)，其他各组无统计学上显著性差异 ($P > 0.05$)。

7.11 PQQ 对急性高原低氧损伤大鼠血清能量代谢指标影响

表 36 PQQ 对急性高原低氧暴露雄性大鼠血清 ATP 和乳酸的影响

组别	ATP(g/ml)	乳酸(mg/L)
常氧对照组 (等体积水)	168.9±16.37	171.99±11.17
低氧模型组 (等体积水)	180.5±17.85	182.06±17.02
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	185.81±28.52	188.70±29.68
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	184.99±17.98	177.33±19.55
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	188.84±24.99	189.12±24.64
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	178.23±9.97	172.64±12.25
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	188.83±32.67	180.81±24.64
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	161.13±15.39	161.46±6.94##

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 常氧对照组, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 低氧模型组

从表 36 中可知, 与常氧对照组和低氧模型组相比, 各组雄性大鼠的血清 ATP 含量均无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组相比, 各组雄性大鼠的血清乳酸含量均无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, 醋氮酰胺阳性药物对照组雄性大鼠的血清乳酸含量降低 ($P<0.05$), 其他各组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

表 37 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠血清 ATP 和乳酸的影响

组别	ATP(g/ml)	乳酸(mg/L)
常氧对照组 (等体积水)	166.83±19.73	174.08±20.52
低氧模型组 (等体积水)	166.05±23.55	116.1±20.02**
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	202.36±8.59**##	222.06±12.56**##
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	200.55±20.92**##	221.04±14.36**##
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	212.82±8.82**##	242.8±8.13**##
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	210.73±10.57**##	196.41±11.86*##
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	197.73±17.99**#	173.09±24.20##
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	183.19±24.74	132.16±10.42**
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	149.69±24.29	116.73±13.32**
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	138.28±13.97*	100.54±7.13**

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 常氧对照组, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 低氧模型组

从表 37 中可知, 与常氧对照组相比, 各低氧暴露后 PQQ 药物剂量组血清 ATP 含量升高, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$)。与低氧模型组相比, 各低氧暴露后 PQQ 药物剂量组血清 ATP 含量升高 ($P<0.05$), 醋氮酰胺阳性药物对照组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。常氧醋氮酰胺组雌性大鼠的血清 ATP 含量降低, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$)。

与常氧对照组相比, 低氧模型组、醋氮酰胺阳性药物对照组、常氧 PQQ 药物组和常氧醋氮酰胺组雌性大鼠的血清乳酸含量降低, 有统计学上显著性 ($P<0.05$); 低氧暴露后 PQQ 药物剂量 I, II, III, IV 组血清乳酸含量升高 ($P<0.05$), 药物剂量组 V 血

清乳酸含量与常氧对照组相比无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, 各低氧暴露后 PQQ 药物剂量组血清乳酸含量升高, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$), 醋氮酰胺阳性药物对照组血清乳酸含量无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

7.12 PQQ 对急性高原低氧暴露大鼠肝脏能量代谢指标影响

表 38 PQQ 对急性高原低氧暴露雄性大鼠肝脏 ATP 和糖原的影响

组别	ATP(g/ml)	糖原(ng/ml)
常氧对照组 (等体积水)	3.81±0.90	2.31±0.57
低氧模型组 (等体积水)	3.38±0.56	2.03±0.35
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	3.65±0.62	2.41±0.41
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	3.71±0.30	2.23±0.17
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	4.46±1.50	2.70±0.84#
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	5.04±0.79***	2.86±0.43*##
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	4.09±0.49#	2.55±0.28##
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	3.48±0.44	2.14±0.21

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 常氧对照组, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 低氧模型组

从表 38 中可知, 与常氧对照组相比, PQQ 药物剂量组雄性大鼠肝脏中的 ATP 值均有升高趋势, 其中 PQQ 药物剂量组 IV 含量升高有统计学上显著性差异 ($P<0.05$)。与低氧模型组相比, PQQ 药物剂量组 IV 和 PQQ 药物剂量组 V 雄性大鼠肝脏中的 ATP 含量升高 ($P<0.05$), 其他组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组相比, PQQ 药物剂量组 IV 雄性大鼠肝脏中的糖原值升高 ($P<0.05$), 其他各组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比, PQQ 药物剂量组 III、PQQ 药物剂量组 IV 和 PQQ 药物剂量组 V 雄性大鼠肝脏中的糖原值升高, 有统计学上显著性差异 ($P<0.05$), 其他组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

表 39 PQQ 对急性高原低氧暴露雌性大鼠肝脏 ATP 和糖原的影响

组别	ATP	糖原
常氧对照组 (等体积水)	1.37±0.27	2.68±0.42
低氧模型组 (等体积水)	1.87±0.36**	3.5±0.57**
PQQ 药物剂量组 I (0.91 mg/kg)	1.48±0.19#	2.52±0.36##
PQQ 药物剂量组 II (1.83 mg/kg)	1.58±0.27	2.89±0.57
PQQ 药物剂量组 III (3.66 mg/kg)	1.64±0.37	2.84±0.67
PQQ 药物剂量组 IV (7.31 mg/kg)	1.8±0.26**	3.07±0.19*
PQQ 药物剂量组 V (14.63 mg/kg)	1.87±0.26**	3.62±0.38**
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.11g/kg)	1.87±0.26**	3.71±0.27**
常氧 PQQ 药物组 (3.66 mg/kg)	1.62±0.13	2.89±0.28
常氧醋氮酰胺组 (0.11g/kg)	1.39±0.54	2.75±1.13

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 常氧对照组, # $P<0.05$, ## $P<0.01$ vs. 低氧模型组

从表 39 中可知，与常氧对照组相比，低氧模型组、低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 IV、PQQ 药物剂量组 V 和醋氮酰胺阳性药物对照组雌性大鼠肝脏中的 ATP 含量升高 ($P<0.05$)，其他组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比，PQQ 药物剂量组 I 雌性大鼠肝脏中的 ATP 含量降低 ($P<0.05$)，其他组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

与常氧对照组相比，低氧模型组、PQQ 药物剂量组 IV、PQQ 药物剂量组 V 和醋氮酰胺阳性药物对照组雌性大鼠肝脏中的糖原值升高，有统计学上显著性差异 ($P<0.05$)，其他组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。与低氧模型组相比，低氧暴露后 PQQ 药物剂量组 I 雌性大鼠肝脏中的糖原值降低 ($P<0.05$)，其他组无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

7.13 PQQ 对小鼠高原低氧条件下作业能力影响的力竭游泳实验

表40 雄性小鼠力竭游泳实验体重变化

组别	雄性 (g)	
	1天	7天
阴性对照 (等体积水)	21.08±1.01	28.11±2.18
醋氮酰胺阳性药物对照组 (0.16g/kg)	21.28±1.38	23.05±4.41**
PQQ 药物剂量组 I (1.32 mg/kg)	22.02±1.51	24.17±3.03**
PQQ 药物剂量组 II (2.64 mg/kg)	21.19±1.25	25.56±2.02*
PQQ 药物剂量组 III (5.28 mg/kg)	20.89±1.11	25.92±3.54*
PQQ 药物剂量组 IV (10.56 mg/kg)	21.55±0.93	25.50±3.80
PQQ 药物剂量组 V (21.12 mg/kg)	20.85±1.15	26.36±4.29

* $P<0.05$, ** $P<0.01$ vs. 阴性对照组

从表 40 中可知，与阴性对照组相比，灌胃给药前雄性小鼠的体重未见统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。灌胃给药 7 天后，与阴性对照组相比，醋氮酰胺阳性药物对照组、PQQ 药物剂量组 I、PQQ 药物剂量组 II 和 PQQ 药物剂量组 III 雄性小鼠的体重减低，有统计学上显著性差异 ($P<0.05$)；PQQ 药物剂量组各组间无统计学上显著性差异 ($P>0.05$)。

8、实验结果小结

8.1 PQQ 抗大鼠急性高原低氧损伤的实验

8.1.1 PQQ 抗雄性大鼠急性高原低氧损伤的实验

PQQ 干预 7 天不影响雄性大鼠体重，醋氮酰胺给药可导致雄性大鼠体重下降。

急性低氧暴露对雄性大鼠血清血糖值无显著影响，PQQ 和醋氮酰胺干预对雄性大鼠血糖值无显著影响。

急性低氧暴露对雄性大鼠血清总蛋白含量未发现有显著影响，低剂量 PQQ 干预可轻度降低低氧暴露雄性大鼠血清总蛋白量，高剂量 PQQ 干预大鼠血清总蛋白量与低氧模型组一致；未发现醋氮酰胺对低氧暴露雄性大鼠血清总蛋白含量影响。低氧暴露可致血清白蛋白量轻度增高，低剂量 PQQ 干预可降低低氧暴露所致的雄性大鼠血清白蛋白量增高的作用；未发现醋氮酰胺对低氧暴露雄性大鼠血清总蛋白含量影响。

急性低氧暴露对雄性大鼠甘油三酯无显著影响，未发现 PQQ 和醋氮酰胺干预对低氧暴露大鼠甘油三酯的影响。急性低氧暴露不影响总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇含量，可轻度降低低密度脂蛋白胆固醇含量；PQQ 低剂量干预有降低总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇量的作用，对低密度脂蛋白胆固醇量无显著影响；醋氮酰胺干预对以上指标无显著影响。

急性低氧暴露对谷丙转氨酶未发现有显著影响，未发现 PQQ 干预对急性低氧暴露雄性大鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶和总胆红素的影响；醋氮酰胺有增加急性低氧暴露雄性大鼠血清谷草转氨酶的作用，对谷丙转氨酶和总胆红素无显著影响。

急性低氧暴露对雄性大鼠血清尿素氮、肌酐无显著影响，可致尿酸含量轻度增加；PQQ 干预对低氧暴露雄性大鼠血清尿素氮、肌酐无显著影响，低剂量干预有降低血清尿酸含量的作用；醋氮酰胺有减低低氧暴露大鼠血清尿酸水平，升高血清尿素氮含量的作用，对血清肌酐无显著影响；

急性低氧暴露对雄性大鼠血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶、 α -羟丁酸脱氢酶活性无显著影响；未发现 PQQ 和醋氮酰胺干预对低氧暴露雄性大鼠血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶、 α -羟丁酸脱氢酶的影响。

急性低氧暴露可轻度升高雄性大鼠血清同型半胱氨酸水平；未发现 PQQ 和醋氮酰胺干预对低氧暴露雄性大鼠血清同型半胱氨酸有显著影响。

急性低氧暴露对雄性大鼠血清内皮素-1、一氧化氮含量未发现有显著影响；PQQ 干预对以上指标无显著影响；醋氮酰胺有轻度降低低氧暴露雄性大鼠血清内皮素-1、一氧化氮含量的作用。

急性低氧暴露对雄性大鼠血清超氧化物歧化酶、总抗氧化物、丙二醛无显著影响；PQQ 干预可升高低氧暴露雄性大鼠血清超氧化物歧化酶活力，对血清总抗氧化物、丙二醛无显著影响；醋氮酰胺也有升高雄性大鼠血清超氧化物歧化酶活力的作用，对血清总

抗氧化物和丙二醛无显著影响。

急性低氧暴露对雄性大鼠血清 ATP 和乳酸含量未发现有显著影响；PQQ 干预对雄性大鼠血清以上指标无显著影响；醋氮酰胺干预对血清 ATP 无显著影响，有降低血清乳酸含量的作用。

急性低氧暴露对雄性大鼠肝脏 ATP 和糖原含量未发现有显著影响；PQQ 干预有升高雄性大鼠肝脏 ATP 和糖原含量的作用；醋氮酰胺干预对雄性大鼠肝脏以上指标无显著影响。

8. 1.2 PQQ 抗雌性大鼠急性高原低氧损伤的实验

PQQ 干预 7 天不影响雌性大鼠体重，醋氮酰胺对雌性大鼠体重无显著影响。

急性低氧暴露可降低雌性大鼠血清血糖值，PQQ 干预有升高急性低氧暴露雌性大鼠血糖的作用；醋氮酰胺干预对急性低氧暴露血糖升高无显著影响。常氧 PQQ 干预对雌性大鼠血糖无显著影响；常氧醋氮酰胺组干预有降低雌性大鼠血糖的作用。

急性低氧暴露对雌性大鼠血清总蛋白含量未发现有显著影响，低剂量 PQQ 干预可轻度降低低氧暴露雌性大鼠血清总蛋白量，高剂量 PQQ 干预大鼠血清总蛋白量与低氧模型组一致；未发现醋氮酰胺对雌性大鼠血清总蛋白含量影响。低氧暴露可致血清白蛋白量轻度增高，低剂量 PQQ 干预可降低低氧暴露所致的雌性大鼠血清白蛋白量增高的作用；醋氮酰胺干预也有此作用。常氧 PQQ 干预对雌性大鼠血清总蛋白含量无显著影响；常氧醋氮酰胺有轻度升高雌性大鼠血清白蛋白量的作用。

急性低氧暴露可减低雌性大鼠总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇量，不影响高密度脂蛋白胆固醇含量，PQQ 干预对以上指标无显著影响；醋氮酰胺干预有升高雌性大鼠总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇含量的作用。常氧 PQQ 干预对以上指标未发现有显著影响；常氧醋氮酰胺对低密度脂蛋白胆固醇量无显著影响，可升高雌性大鼠总胆固醇和高密度脂蛋白胆固醇含量。

急性低氧暴露对雌性大鼠谷丙转氨酶无显著影响，可轻度降低谷草转氨酶活性；未发现 PQQ 干预对急性低氧暴露雌性大鼠血清谷丙转氨酶、谷草转氨酶活性的影响。常氧 PQQ 干预有轻度增加谷草转氨酶活性的作用，对谷丙转氨酶无显著影响；常氧醋氮酰胺对以上指标无显著影响。

急性低氧暴露对雌性大鼠血清尿素氮无显著影响，可致肌酐、尿酸含量轻度减低；PQQ 干预对低氧暴露雌性大鼠血清尿素氮、肌酐、尿酸无显著影响；醋氮酰胺有降低低

氧暴露雌性大鼠血清尿酸水平，增加血清尿素氮、肌酐值的作用。常氧 PQQ 干预对以上指标未发现有显著影响；常氧醋氮酰胺有降低雌性大鼠血清尿酸水平，增加血清尿素氮、肌酐值的作用。

急性低氧暴露可减低雌性大鼠血清肌酸激酶、 α -羟丁酸脱氢酶活性，对血清乳酸脱氢酶活性未发现有显著影响；未发现 PQQ 干预对低氧暴露雌性大鼠血清乳酸脱氢酶、肌酸激酶、 α -羟丁酸脱氢酶活性的有显著影响；醋氮酰胺对以上指标无显著影响。常氧 PQQ 干预有升高以上指标的作用；常氧醋氮酰胺对以上指标未发现有显著影响。

急性低氧暴露可轻度降低雌性大鼠同型半胱氨酸水平；PQQ 和醋氮酰胺干预对低氧暴露雌性大鼠血清同型半胱氨酸无显著影响。常氧 PQQ、醋氮酰胺干预对以上指标无显著影响。

急性低氧暴露可减低雌性大鼠血清内皮素-1 含量，未发现对一氧化氮含量有显著影响；PQQ 干预可升高急性低氧暴露后大鼠血清内皮素-1 的含量，对一氧化氮含量无显著影响；醋氮酰胺干预对以上指标无显著影响。常氧 PQQ、醋氮酰胺干预可减低雌性大鼠血清内皮素-1 含量，未发现对一氧化氮含量有显著影响。

急性低氧暴露对雌性大鼠血清超氧化物歧化酶、总抗氧化物、丙二醛无显著影响；PQQ 干预可升高低氧暴露雌性大鼠血清超氧化物歧化酶活力，对血清总抗氧化物、丙二醛无显著影响；醋氮酰胺也有升高血清超氧化物歧化酶活力的作用，对血清总抗氧化物和丙二醛无显著影响。常氧 PQQ 干预可轻度升高雌性大鼠丙二醛的作用，对血清超氧化物歧化酶、总抗氧化物的无显著影响；常氧醋氮酰胺对以上指标无显著影响。

急性低氧暴露对雌性大鼠血清 ATP 无显著影响，有降低血清乳酸含量的作用；PQQ 干预有升高雌性大鼠血清 ATP 和乳酸含量的作用；醋氮酰胺对以上指标无显著影响。常氧 PQQ 干预有降低血清乳酸含量的作用，对血清 ATP 含量无显著影响；醋氮酰胺干预有降低雌性大鼠血清 ATP 和乳酸含量的作用。

急性低氧暴露可升高雌性大鼠肝脏 ATP 和糖原含量；低氧暴露后和常氧 PQQ、醋氮酰胺干预对雌性大鼠肝脏 ATP 和糖原含量均无显著影响。

8.2 PQQ 提高小鼠高原低氧条件下作业能力的力竭游泳实验

暴露于海拔 6000 米雄性小鼠力竭游泳实验（分别给予 1.32 mg/kg、2.64 mg/kg、5.28 mg/kg、10.56 mg/kg、21.12 mg/kg PQQ，给药 7 天）结果显示，阴性对照组和醋氮酰胺阳性药物对照组的小鼠死亡开始较早，PQQ 各剂量组小鼠力竭游泳死亡开始时间较以上

两组延迟；暴露于海拔 6000 米 180 分钟后，阴性对照组和醋氮酰胺阳性药物对照组小鼠已经基本完全死亡，至 400 分钟左右 PQQ 各剂量组小鼠完全死亡。雄性小鼠阴性对照组、阳性醋氮酰胺对照组、PQQ 以上 5 个剂量组小鼠力竭游泳存活时间（分） 133.38 ± 110.94 、 130.64 ± 79.46 、 199.21 ± 98.54 、 273.10 ± 63.07 、 173.15 ± 116.32 、 195.04 ± 59.81 、 263.20 ± 48.27 ；存活时间增加率依次为 0%、2.10%、52.49%、109.05%、32.54%、49.30%、101.47%。该实验结果提示，给予 PQQ 可延长小鼠力竭游泳存活时间，具有提高小鼠高原低氧暴露条件下体作业能力的作用。

本发明通过上面的实施例进行举例说明，但是，应当理解，本发明并不限于这里所描述的特殊实例和实施方案。在这里包含这些特殊实例和实施方案的目的在于帮助本领域中的技术人员实践本发明。任何本领域中的技术人员很容易在不脱离本发明精神和范围的情况下进行进一步改进和完善，因此本发明只受到本发明权利要求的内容和范围的限制，其意图涵盖所有包括在由附录权利要求所限定的本发明精神和范围内的备选方案和等同方案。

权利要求书

- 1、吡咯喹啉醌在制备用于防治急性高原反应的药物中的应用。
- 2、吡咯喹啉醌在制备用于防治急性高原低氧损伤的药物中的应用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2019/104174

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61P Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CPEA; CNABS; CNTXT; DWPI; SIPOABS; REG; CAPlus; 急性高原低氧损伤, 高原反应; 低压低氧, 吡咯喹啉醌, PPQ, 美沙停, 低氧损伤, 高反, pyrroloquinoline quinone, methoxatin+, high-Altitude illness, hypoxia, hypobari+, higt-ALtitude reaction, acute high-altitude reaction, hypoxia injury, RN-72909-34-3		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	IN 201302749 I1 (INIA INDIA DEFENCE RES. & DEV. ORG.) 20 March 2015 (2015-03-20) abstract	1-2
X	WO 2007130509 A2 (MEDICAL TECHNOLOGY ACCELERATION PROGRAM, INC. et al.) 15 November 2007 (2007-11-15) abstract	1-2
X	US 2008221145 A1 (CHARITABLE LEADERSHIP FOUNDATION-MEDICAL TECHNOLOGY ACCELERATION PROGRAM) 11 September 2008 (2008-09-11) abstract	1-2
A	CN 101450048 A (INSTITUTE OF BASIC MEDICAL SCIENCES OF THE ACADEMY OF MILITARY MEDICAL SCIENCES OF THE PEOPLE'S LIBERATION ARMY) 10 June 2009 (2009-06-10) abstract	1-2
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "D" document cited by the applicant in the international application "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 October 2019		Date of mailing of the international search report 04 December 2019
Name and mailing address of the ISA/CN China National Intellectual Property Administration No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao Haidian District, Beijing 100088 China Facsimile No. (86-10)62019451		Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2019/104174

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
IN	201302749	I1	20 March 2015	None	
WO	2007130509	A2	15 November 2007	WO 2007130509 A3	10 January 2008
				EP 2068879 A2	17 June 2009
				JP 2009535410 A	01 October 2009
				WO 2007130509 A9	21 February 2008
US	2008221145	A1	11 September 2008	EP 1558256 B1	05 January 2011
				JP 2005530786 A	13 October 2005
				DE 60335647 D1	17 February 2011
				CA 2497601 A1	27 November 2003
				US 2003216424 A1	20 November 2003
				WO 03097056 A1	27 November 2003
				AT 493985 T	15 January 2011
				EP 1558256 A1	03 August 2005
				US 7276514 B2	02 October 2007
				AU 2003237851 A1	02 December 2003
CN	101450048	A	10 June 2009	CN 101450048 B	15 December 2010

<p>A. 主题的分类</p> <p>A61K 31/4745(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i</p> <p>按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类</p>																	
<p>B. 检索领域</p> <p>检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)</p> <p>A61K A61P</p> <p>包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献</p> <p>在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称, 和使用的检索词(如使用))</p> <p>CPEA;CNABS;CNTXT;DWPI;SIPOABS;REG; CAPlus:急性高原低氧损伤, 高原反应; 低压低氧,吡咯喹啉醌, PPQ, 美沙停, 低氧损伤, 高反, pyrroloquinoline quinone, methoxatin+,high-Altitude illness,hypoxia, hypobari+,high-Altitude reaction, acute high-altitude reaction, hypoxia injury,RN-72909-34-3</p>																	
<p>C. 相关文件</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>类型*</th> <th>引用文件, 必要时, 指明相关段落</th> <th>相关的权利要求</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>IN 201302749 I1 (INIA INDIA DEFENCE RES & DEV ORG) 2015年 3月 20日 (2015 - 03 - 20) 说明书摘要</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>WO 2007130509 A2 (MEDICAL TECHNOLOGY ACCELERATIO等) 2007年 11月 15日 (2007 - 11 - 15) 说明书摘要</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>X</td> <td>US 2008221145 A1 (CHARITABLE LEADERSHIP FOUNDATI) 2008年 9月 11日 (2008 - 09 - 11) 说明书摘要</td> <td>1-2</td> </tr> <tr> <td>A</td> <td>CN 101450048 A (中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所) 2009年 6月 10日 (2009 - 06 - 10) 说明书摘要</td> <td>1-2</td> </tr> </tbody> </table> <p><input type="checkbox"/> 其余文件在C栏的续页中列出。 <input checked="" type="checkbox"/> 见同族专利附件。</p> <p>* 引用文件的具体类型: “A” 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件 “D” 申请人在国际申请中引证的文件 “E” 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利 “L” 可能对优先权要求构成怀疑的文件, 或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件(如具体说明的) “O” 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件 “P” 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件 “T” 在申请日或优先权日之后公布, 与申请不相抵触, 但为了理解发明之理论或原理的在后文件 “X” 特别相关的文件, 单独考虑该文件, 认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性 “Y” 特别相关的文件, 当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时, 要求保护的发明不具有创造性 “&” 同族专利的文件</p>			类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求	X	IN 201302749 I1 (INIA INDIA DEFENCE RES & DEV ORG) 2015年 3月 20日 (2015 - 03 - 20) 说明书摘要	1-2	X	WO 2007130509 A2 (MEDICAL TECHNOLOGY ACCELERATIO等) 2007年 11月 15日 (2007 - 11 - 15) 说明书摘要	1-2	X	US 2008221145 A1 (CHARITABLE LEADERSHIP FOUNDATI) 2008年 9月 11日 (2008 - 09 - 11) 说明书摘要	1-2	A	CN 101450048 A (中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所) 2009年 6月 10日 (2009 - 06 - 10) 说明书摘要	1-2
类型*	引用文件, 必要时, 指明相关段落	相关的权利要求															
X	IN 201302749 I1 (INIA INDIA DEFENCE RES & DEV ORG) 2015年 3月 20日 (2015 - 03 - 20) 说明书摘要	1-2															
X	WO 2007130509 A2 (MEDICAL TECHNOLOGY ACCELERATIO等) 2007年 11月 15日 (2007 - 11 - 15) 说明书摘要	1-2															
X	US 2008221145 A1 (CHARITABLE LEADERSHIP FOUNDATI) 2008年 9月 11日 (2008 - 09 - 11) 说明书摘要	1-2															
A	CN 101450048 A (中国人民解放军军事医学科学院基础医学研究所) 2009年 6月 10日 (2009 - 06 - 10) 说明书摘要	1-2															
国际检索实际完成的日期	2019年 10月 26日	国际检索报告邮寄日期	2019年 12月 4日														
ISA/CN的名称和邮寄地址	中国国家知识产权局(ISA/CN) 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	授权官员	冯钰战														
传真号 (86-10)62019451		电话号码 (86-10) 62411145															

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号

PCT/CN2019/104174

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
IN	201302749	I1	2015年 3月 20日	无			
WO	2007130509	A2	2007年 11月 15日	WO	2007130509	A3	2008年 1月 10日
				EP	2068879	A2	2009年 6月 17日
				JP	2009535410	A	2009年 10月 1日
				WO	2007130509	A9	2008年 2月 21日
US	2008221145	A1	2008年 9月 11日	EP	1558256	B1	2011年 1月 5日
				JP	2005530786	A	2005年 10月 13日
				DE	60335647	D1	2011年 2月 17日
				CA	2497601	A1	2003年 11月 27日
				US	2003216424	A1	2003年 11月 20日
				WO	03097056	A1	2003年 11月 27日
				AT	493985	T	2011年 1月 15日
				EP	1558256	A1	2005年 8月 3日
				US	7276514	B2	2007年 10月 2日
				AU	2003237851	A1	2003年 12月 2日
CN	101450048	A	2009年 6月 10日	CN	101450048	B	2010年 12月 15日