

CRP 均有表达^[6]。本实验结果显示 AS 模型组 IL-6 和 CRP 随着 AS 病变的发展逐渐增高,与此同时, CIC 水平也随着病程增加,提示在慢性炎症疾病中免疫系统即原发性和继发性免疫反应发挥了重要的作用。这与已有的临床结论相一致。IL-6 及 CRP 可以直接参与原发性免疫反应^[7,8]。免疫荧光法和免疫组化法发现在 AS 病人主动脉中有沉积的 IgG 及 IgM、补体、OX-LDL 抗体复合物。目前明了的 AS 抗原有氧化型低密度脂蛋白 (OX-LDL),热休克蛋白 (HSP),B₂-糖蛋白^[8]。抗原与其特异性抗体形成 CIC 激活局部的补体系统,发生Ⅲ型变态反应,从而集聚更多的单核细胞和巨噬细胞,加重血管壁的炎症反应。

三七总皂苷 (PNTS) 是五加科人参属植物三七根部提取的有效成分。近年来 PNTS 预防 AS 引起了人们的重视。已有的研究表明 PNTS 通过以下途径发挥抗 AS 作用:调节脂质代谢;抗自由基作用;抑制血小板聚集^[9]。本实验在高脂喂饲形成 AS 模型同时 ig 给予 PNTS,发现 PNTS 对 AS 有很好的防治作用,和 AS 模型组比较,PNTS 防治组斑块面积明显降低,血清 CRP、IL-6 及 CIC 水平显著降低。结合前期对 PNTS 抗炎作用的研究^[10],说明抗

炎和免疫调节也可能是 PNTS 防治 AS 的形成发展的重要机制。

References:

- [1] Abusamieh M, Ash G. Atherosclerosis and systemic lupus erythematosus [J]. *Cardiology*, 2004, 12(5): 267-275.
- [2] Vaudo G, Marchsi S, Gerli R, *et al.* Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity [J]. *Ann Rheum Dis*, 2004, 63(1): 31-35.
- [3] Li S H, Li X H, Chu Y. Anti-inflammation mechanisms of *Panax notoginseng* total saponins [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2000, 31(9): 676-678.
- [4] Asia S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine [J]. *Adv Immunol*, 1993, 54: 1-78.
- [5] Bermadez E A, Rifai N, Buring J, *et al.* Interrelationships among in circulating interleukin-6, C-reactive protein, and traditional cardiovascular risk factors in women [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2002, 22: 1668-1673.
- [6] Rattazzi M P. C-reactive protein and interleukin-6 in vascular disease: sculpts or passive bystanders? [J]. *J Hypertension*, 2003, 21: 1787-1830.
- [7] Mortensen R F. C-reactive protein, inflammation, and innate immunity [J]. *Immunol Res*, 2002, 24: 163-176.
- [8] Hasson G K, Libby p, Schonobe U, *et al.* Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2002, 91: 281-291.
- [9] Zhou X H, Zhou X X, Yang H M. Advances in study on *Panax Notoginseng* total saponin in preventing and treating atherosclerosis [J]. *J Chengde Med Coll* (承德医学院学报), 2002, 20(4): 350-352.
- [10] Li S H, Chu Y. Anti-inflammation of *Panax notoginseng* total saponin [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1999, 20(6): 551-554.

黄芩苷对化学性肝损伤的保护作用

王超云,傅风华,田京伟,张太平,孙芳,刘珂

(烟台大学药学院,山东省天然药物工程技术研究中心,山东 烟台 264005)

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 为常用中药,其有效成分为黄酮类,其中含量较高的是黄芩苷及其苷元。研究表明黄芩苷具有清除羟自由基、超氧自由基、烷自由基的功能,在抗氧化及抗炎等方面具有显著的作用^[1],本实验进一步研究其对化学性肝损伤的保护作用。

1 材料

1.1 动物:清洁级昆明种小鼠,雄性,体重 18~22 g,由山东省天然药物工程技术研究中心实验动物中心提供,合格证号:鲁动质字 200106003 号。

1.2 药品:黄芩苷注射液(黄芩苷纯度>90%),山东省天然药物工程技术研究中心制剂室提供,批号 020826。超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、

谷胱甘肽(GSH)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。联苯双脂滴丸为北京协和药厂产品,批号 001104;CCl₄为烟台三和化学试剂有限公司产品,批号 990918;丙氨酸氨基转移酶(ALT)试剂盒(批号 021120)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒(批号 021120)均为中生北控生物科技股份有限公司产品。

1.3 仪器:Autolab 18 全自动生化分析仪,Vastec Medical Ltd.

2 方法

2.1 对 CCl₄致肝损伤的影响^[2,3]:取雄性健康小鼠 50 只,随机分为 5 组,每组 10 只。正常对照组、模型组尾 iv 生理盐水;黄芩苷高、低剂量(90、10 mg/

kg) 组尾 iv 给药;联苯双脂滴丸 (200 mg/kg) 组 ig 给药。黄芩苷高、低剂量组和联苯双脂滴丸组预防给药,每日 1 次,共 5 d。于末次给药 1 h 后,除正常对照组小鼠 ip 生理盐水外,其他各组小鼠 ip CCl₄ 0.5 mL/100 g,造成小鼠急性肝损伤模型,各组继续给药 1 次,造模 16 h 后,从小鼠眼眶取血,分离血清,按相应试剂盒所述方法检测血清 ALT、AST、SOD 的活性和 MDA、GSH 的水平。小鼠处死后取肝制备 10% 肝组织匀浆,离心后取上清液 100 μ L,检测肝组织中 MDA 和 GSH 的水平。

2.2 对 D-氨基半乳糖 (D-GalN) 致肝损伤的影响:取小鼠 50 只,分组及预防给药同 2.1 项方法,于

末次给药 1 h 后,除正常组外,各组小鼠一次性 sc D-GalN 600 mg/kg,造成小鼠急性肝损伤模型,造模后继续给药 1 次,造模 16 h 后,从小鼠眼眶取血,检测血清中 SOD 活性及 MDA 和 GSH 的水平。

2.3 统计处理:数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,以 *t* 检验进行组间比较。

3 结果

3.1 对 CCl₄致肝损伤小鼠血清中 ALT 和 AST 活性的影响:结果见表 1。与模型组比较,随着黄芩苷给药剂量的增加,黄芩苷可明显降低血清中 ALT、AST 的活性 ($P < 0.05, 0.01$),对 CCl₄引起的肝损伤具有一定的保护作用。

表 1 黄芩苷对 CCl₄致肝损伤小鼠血清中 ALT、AST、SOD 活性及 MDA、GSH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of baicalin on ALT, AST, and SOD activities and MDA, GSH levels in serum of liver-injured mice induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	ALT/(U · L ⁻¹)	AST/(U · L ⁻¹)	SOD/(U · L ⁻¹)	MDA/(μ mol · L ⁻¹)	GSH/(mg · L ⁻¹)
正常对照	—	148.98 ± 34.32	257.39 ± 45.07	81.41 ± 16.32	3.57 ± 0.94	45.31 ± 4.64
模型	—	1 143.29 ± 326.23 $\Delta\Delta\Delta$	256.00 ± 274.73 $\Delta\Delta\Delta$	47.64 ± 20.90 $\Delta\Delta$	7.84 ± 2.01 $\Delta\Delta$	26.07 ± 6.88 $\Delta\Delta$
黄芩苷	10	1 081.82 ± 245.66	893.33 ± 413.88	51.75 ± 24.84	6.48 ± 2.11*	32.07 ± 9.91
	90	959.60 ± 338.02*	714.00 ± 239.26**	66.75 ± 13.72*	5.27 ± 2.04*	38.41 ± 3.91**
联苯双脂滴丸	100	728.88 ± 212.82**	664.44 ± 339.67***	76.37 ± 18.61**	4.67 ± 1.77**	39.95 ± 7.56**

与正常对照组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$ $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

$\Delta\Delta P < 0.01$ $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$ vs normal control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

3.2 对 CCl₄致肝损伤小鼠血清中 SOD 活性及 MDA 和 GSH 水平的影响:结果见表 1。与模型组比较,黄芩苷 (90 mg/kg) 显著提高血清中 SOD 活性 ($P < 0.05$) 和 GSH 水平 ($P < 0.01$),同时明显降低 MDA 水平 ($P < 0.05$)。

3.3 对 CCl₄致肝损伤小鼠肝组织中 MDA 和 GSH 水平的影响:结果见表 2。与模型组比较,黄芩苷高、低剂量组均能显著降低肝组织中 MDA 和 GSH 水平 ($P < 0.05, 0.01$)。

表 2 黄芩苷对 CCl₄致肝损伤小鼠肝组织中 MDA 和 GSH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of baicalin on MDA and GSH levels in liver tissue of liver-injured mice induced by CCl₄ ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	MDA/(nmol · g ⁻¹)	GSH/(μ g · g ⁻¹)
正常对照	—	6.35 ± 2.16	187.35 ± 53.38
模型	—	16.41 ± 3.01 $\Delta\Delta$	56.97 ± 43.26 $\Delta\Delta$
黄芩苷	10	11.83 ± 4.21*	101.12 ± 49.78*
	90	9.75 ± 2.74**	134.51 ± 50.74*
联苯双脂滴丸	100	8.79 ± 2.97**	146.27 ± 38.91**

与正常对照组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

$\Delta\Delta P < 0.01$ vs normal control group

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

MDA 和 GSH 水平的影响:结果见表 3。与模型组比较,黄芩苷 (90 mg/kg) 显著提高血清中 SOD 活性和 GSH 水平 ($P < 0.05$),同时明显降低 MDA 水平 ($P < 0.05$)。提示在一定剂量水平黄芩苷能抑制 D-GalN 对肝组织的损伤。

表 3 黄芩苷对 D-GalN 致肝损伤小鼠血清中 SOD 活性、MDA 和 GSH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effect of baicalin on SOD activity, MDA and GSH levels in serum of liver-injured mice induced by D-GalN ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	SOD/(U · L ⁻¹)	MDA/(μ mol · L ⁻¹)	GSH/(mg · L ⁻¹)
正常对照	—	76.4 ± 18.20	4.75 ± 2.94	18.54 ± 3.82
模型	—	48.73 ± 22.19 $\Delta\Delta\Delta$	8.04 ± 3.14 $\Delta\Delta$	6.97 ± 4.81 $\Delta\Delta$
黄芩苷	10	53.39 ± 19.84	7.51 ± 2.47	10.08 ± 4.31
	90	64.71 ± 20.16*	6.74 ± 2.58*	12.15 ± 3.68*
联苯双脂滴丸	100	67.75 ± 15.53**	6.62 ± 3.04*	13.97 ± 5.56*

与正常对照组比较: $\Delta\Delta P < 0.01$

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

$\Delta\Delta P < 0.01$ vs normal control group

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

4 讨论

CCl₄和 D-GalN 是制备实验性肝损伤模型的常用药物。CCl₄进入体内经肝药酶 P₄₅₀激活产生三氯甲基过氧自由基 (·OOCCL₃) 和氯自由基 ·Cl,引

3.4 对 D-GalN 致肝损伤小鼠血清中 SOD 活性、

起生物膜脂质过氧化并与膜上脂质及蛋白质分子进行不可逆结合,导致肝细胞的损伤坏死,使细胞内转氨酶溢出进入血液,从而造成血清中 ALT、AST 活性的升高^[4]。研究表明肝损伤引起肝组织中 SOD 和过氧化氢酶活性降低,从而造成组织中 GSH、维生素 C (VC) 的降低,乳过氧化物酶 (LPO) 的增加^[2,3]; D-GalN 是通过限制细胞器及酶的生成和补充而造成肝弥漫性坏死和炎症。黄芩苷为黄酮类化合物,具有酚羟基结构,可抑制白三烯 (LTs) 合成,对肝细胞的异常凋亡也具有明显的抑制作用,具有较强的抗氧化、清除羟自由基、超氧自由基、烷自由基的功能,同时在清热、解毒、抗炎等方面具有显著的作用^[1,4,5]。本实验结果表明黄芩苷能显著增加肝组织、血清中 SOD 活性及 GSH 水平,进一步提高组织的抗氧化能力,通过抑制自由基的产生,降低 CCl₄、D-GalN 对小鼠肝组织的损伤作用,降低了生物膜脂质过氧化的发生,增强生物膜的稳定性,从而降低小鼠血清中 ALT、AST 活性及 MDA 水平,并

使血清、组织中 SOD 活性及 GSH 水平升高。提示黄芩苷对 CCl₄ 和 D-GalN 所致小鼠实验性急性肝损伤具有一定的防治作用,其作用机制与其降酶、抗脂质过氧化反应有关。

References:

- [1] Gao Z H, Huang K X, Xu H B. Progress of studies in the bioactivities of flavonoids from *Scutellaria baicalensis* [J]. *Chin Pharm J* (中国药杂志), 1998, 33(12): 705-706.
- [2] Ohta Y, Nishida K, Sasaki E, et al. Attenuation disrupted hepatic active oxygen metabolish with the recovery of acute liver injury in rats intoxicated with carbon tetrachloride [J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1997, 95(2): 191-207.
- [3] Nishida K, Ohta Y, Kongo M, et al. Response of endogenous reduced glutathione through hepatic glutathione redox cycle to enhancement of hepatic lipid peroxidation with the development of acute liver injury in mice intoxicated with carbon tetrachloride [J]. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 1996, 93(2): 198-218.
- [4] Shimizu I, Ma Y R. Effects of Sho-saiko-to, a Japanese herbal medicine, on hepatic fibrosis in rats [J]. *Hepatology*, 1999, 29(1): 149-160.
- [5] Krakauer T, Li B Q, Young H A. The flavonoid baicalin inhibits superantigen-induced inflammatory cytokines and chemokines [J]. *FEBS Lett*, 2001, 500(1-2): 52-55.

青蒿素对大鼠血管平滑肌肌张力的影响

李鸿珠¹, 徐长庆^{1*}, 韩丽萍¹, 张红雨¹, 杨宝峰², 张艳桥³

(1. 哈尔滨医科大学 病理生理教研室, 黑龙江 哈尔滨 150086; 2. 哈尔滨医科大学药学院, 黑龙江 哈尔滨 150086; 3. 哈尔滨医科大学附属第二医院, 黑龙江 哈尔滨 150086)

青蒿素 (artemisinin) 是从菊科植物黄花蒿中提取分离到的一种具有过氧桥的倍半萜内酯类化合物。实验表明, 该药具有抗疟、抗孕、抗纤维化、抗血吸虫、抗弓形虫、抗心律失常和肿瘤毒性等作用^[1,2]。高血压病是指未查出明确病因而以非特异性循环动脉压持续升高为特点的病理过程, 常伴有不同程度心、脑、肾的损害。传统的抗高血压药物主要有 4 个类型, 即利尿剂、 β -受体阻断药、血管紧张素转换酶 (ACE) 抑制剂和钙拮抗剂。研制高效、长效、多器官保护和低副作用的抗高血压药已成为人们关注的热点^[3]。青蒿素是否有抗高血压作用, 目前尚不清楚。本实验就其对大鼠血管平滑肌肌张力的影响进行了观察, 并初步探讨其可能机制。

1 材料与方法

1.1 药品和试剂: 青蒿素 (沈阳药科大学提供, 质量分数 > 98%); 去甲肾上腺素 (简称 NA, 天津金耀氨基酸有限公司产品, 批号 0305281); 乙酰胆碱 (简称 Ach, 上海试剂二厂生产, 批号 20000420); 其余试剂均为分析纯。

1.2 动物和血管环制备: 选用 Wistar 大鼠, 体重 0.25~0.3 kg, 雌雄不拘, 由哈尔滨医科大学动物实验中心提供。大鼠以 2% 戊巴比妥钠 ip 麻醉, 迅速取出胸主动脉, 剥去周围的结缔组织, 制成 2.5~3 mm 宽的血管环, 置于含 Krebs 液 5 mL 的浴槽中。Krebs 液成分为 (mmol/L): NaCl 118, KCl 4.75, KH₂PO₄ 1.2, MgCl₂ 1.2, NaHCO₃ 25, CaCl₂ 2.5, 葡萄糖 11; pH 7.4。浴液温度保持 37 °C, 持续通以 95% O₂ 和 5% CO₂ 的混合气体, 平衡 1.5 h, 静息张

收稿日期: 2004-10-14

基金项目: 黑龙江省科技厅国际合作课题资助 (WC02303)

作者简介: 李鸿珠 (1977—), 女, 黑龙江省庆安县人, 哈尔滨医科大学在读硕士, 主要从事心血管药物的研究。

E-mail: hongzhuli61@163.com

* 通讯作者 Tel: (0451) 86674548 E-mail: xucq45@126.com