

櫻桃花青素苷对佐剂性关节炎大鼠免疫功能和炎症因子的影响

何颖辉^{1,3}, 周 静¹, 王跃生^{2,3}, 肖 诚¹, 全 燕², 贾宏伟¹, 吕 诚¹, 李小明², 吕爱平^{1,3*}

(1. 中国中医研究院基础理论研究所, 北京 100700; 2. 中国中医研究院中药研究所, 北京 100700;

3. 中药固体制剂制造技术国家工程研究中心, 江西 南昌 330077)

摘要:目的 观察櫻桃花青素苷对佐剂性关节炎大鼠 T 淋巴细胞亚群、脾细胞增殖及血清 IL-6 和足爪 PGE₂ 水平的影响。方法 将 60 只 SD 雄性大鼠随机分为 6 组, 即正常组、模型组、櫻桃花青素苷高、中、低剂量 (300、150、75 mg/kg) 组及雷公藤多苷 (8.75 mg/kg) 治疗组 (简称雷公藤组), 除正常组外, 用弗氏完全佐剂制备模型。流式细胞术检测大鼠外周全血中 CD3、CD4、CD8 T 细胞亚群和 CD4/CD8 值; 光镜下观察踝关节组织形态学改变; MTT 法检测脾细胞增殖能力; 放免法检测血清 IL-6 水平与足爪匀浆中 PGE₂ 水平。结果 与正常组相比, 模型组外周全血中 CD3、CD4 T 细胞下降 ($P < 0.01$), 櫻桃花青素苷和雷公藤组外周全血中 CD3、CD4 T 细胞升高。光镜下组织形态观察表明花青素苷高剂量组和雷公藤组能减轻滑膜增生, 减少炎性细胞浸润, 减轻组织损伤。在 ConA 刺激下模型组大鼠脾细胞增殖反应与正常组相比降低, 櫻桃花青素苷高剂量能使模型大鼠低下的脾细胞增殖反应恢复至接近正常。模型组血清 IL-6 水平高于正常组, 櫻桃花青素苷各剂量组血清 IL-6 明显降低 ($P < 0.01$); 模型组足爪 PGE₂ 水平高于正常组 ($P < 0.01$), 櫻桃花青素苷高剂量组和雷公藤组 PGE₂ 水平比模型组降低 ($P < 0.01$)。结论 櫻桃花青素苷高剂量对佐剂性关节炎大鼠模型的 T 淋巴细胞亚群和免疫功能有调节作用, 并能显著降低炎症细胞因子 IL-6 和足爪 PGE₂ 水平, 从而减轻模型大鼠的关节炎损伤。

关键词: 櫻桃; 花青素苷; 佐剂性关节炎; 细胞因子

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2005)06-0874-05

Effect of anthocyanins from cherries on immunologic function and cytokines in adjuvant arthritis rats

HE Ying-hui^{1,3}, ZHOU Jing¹, WANG Yue-sheng^{2,3}, XIAO Cheng¹, TONG Yan²,

JIA Hong-wei¹, LÜ Cheng¹, LI Xiao-ming², LÜ Ai-ping^{1,3}

(1. Institute of Basic Theory, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China;

3. National Pharmaceutical Engineering Centre for Herbal Preparations, Nanchang 330077, China)

Abstract: **Objective** To assess the potential immunological activity of anthocyanins from cherries on adjuvant arthritis (AA) rats and observe the effect on the ratio of T lymphocyte subpopulation and splenic lymphocyte and the levels of IL-6 in serum and PGE₂ in paws. **Methods** Sixty male Sprague Dauley rats were randomly allocated to six groups, they were normal group, model group, anthocyanins (300, 150, 75 mg/kg) -treated groups, and polyglycosides of *Tripterygium wilfordii* (TW)-treated group. Arthritis was induced by the complete Freund's adjuvant. The T lymphocyte subpopulation of CD3, CD4, and CD8 and CD4/CD8 value in peripheral blood were assayed by FACS Calibur flow cytometer. The splenocyte proliferation was assessed by means of MTT Assays. IL-6 levels in serum and PGE₂ in paws were determined by radioimmunoassay. **Results** The morphological changes in the hind limbs were conducted under a light microscope. CD3 and CD4 T cells were found decreased ($P < 0.01$) in model group, while increased in anthocyanin and TW-treated groups in AA rats vs normal group. Histological examination of sections through the hind limbs revealed the alleviation of synovial hyperplasia, inflammatory reaction, and tissue damage in the joint after the treatment with anthocyanins at high dosage group and in TW-treated group. The anthocyanins at high dosage could improve the splenocyte proliferation induced by Con-A stimulation to normal. Both of the IL-6 and PGE₂ levels in model group were higher than that in normal group. IL-6 levels in serum were decreased in anthocyanin groups ($P < 0.01$) and PGE₂ in paws were decreased ($P < 0.01$).

收稿日期: 2004-09-01

基金项目: 科技部“863”计划创新药物和中药现代化重大专项资助 (2002AA2Z3231)

作者简介: 何颖辉 (1978-), 男, 陕西省西安市人, 现为江西中医学院 2002 级研究生, 研究方向为痹证发病机制及有效药物研究。

Tel: (0791) 7119615 E-mail: yiyang402@163.com

* 通讯作者 吕爱平 Tel: (010) 64067611 Fax: (010) 64013896 E-mail: catcm@public.bta.net.cn

0.01) at anthocyanins high dosage and polyglycosides of TW-treated group. **Conclusion** The anthocyanins could alleviate the inflammatory reaction in the joint, the mechanism might be via the increase of the CD3 and CD4 of T cell subpopulation in peripheral blood, the improvement of the splenocyte proliferation and the decrease of the IL-6 level in serum and PGE₂ in paw. The results suggest that the anthocyanins could be one of the potential candidates for the alleviation of arthritis of model rats.

Key words: cherry; anthocyanins; adjuvant arthritis (AA); cytokines

樱桃在我国具有悠久的药用历史,《滇南本草》载:“治一切虚证,能大补元气,滋润皮肤。浸酒服之,治左瘫右疾,四肢不仁,风湿腰腿疼痛。”现代药学著作《中华本草》载:樱桃具有补脾益肾的功效,主治脾虚泄泻、肾虚遗精、腰腿疼痛、四肢不仁、瘫痪。近年来,对樱桃提取物以花青素类成分为主的有效部位的药用价值研究也开始增多。花青素 (anthocyanidin) 是一类广泛存在于植物中的水溶性天然色素,属黄酮类化合物。花青素在自然状态下常与各种单糖形成糖苷,称为花青素色苷 (anthocyanin),花青素色苷一词是 Marguier 1835 年首先提出来命名矢车菊花朵中的蓝色提取物时提出来的,现作为同类物质的总称。且研究已经发现,樱桃色素提取物具有强烈的抗氧化活性和抗炎作用。从樱桃中提取的色素物质具有比维生素 E 更强的抗氧化活性,与阿司匹林相比具有更有效的抗炎活性^[1]。目前对櫻桃花青素用于类风湿关节炎的研究较少,本实验研究了樱桃提取物花青素苷对佐剂性关节炎大鼠免疫功能和炎症相关细胞因子的影响。

1 材料

1.1 动物:清洁级 SD 雄性大鼠,体重 (200±20) g。购自北京维通利华实验动物技术有限公司。

1.2 主要试剂:弗氏完全佐剂 (Sigma 公司);CD3、CD4、CD8 单克隆抗体;其中 CD3 由 FITC 标记,CD4、CD8 由 PE 标记 (Caltag 公司产品);1640 培养液 (Gibco 公司);MTT (Fluca 公司);ConA、LPS (Sigma 公司);白细胞介素-6 (IL-6)、前列腺素 E₂ (PGE₂) 放免试剂盒 (北京北方生物技术研究所以);雷公藤多苷片 (批号 2000303);湖南株洲制药三厂。

1.3 櫻桃花青素苷提取液:樱桃洗净,捣烂,用 1 L 含有 0.1% HCl 和 0.5 mol/L 枸橼酸的甲醇萃取 5 次,滤过,减压浓缩,浓缩液上 XAD—7 离子交换树脂柱,先用纯水洗脱,再用含 0.1% HCl 甲醇洗脱,留取甲醇洗脱液,真空干燥得花青素粗提物,HPLC 法 (520、280 nm 处检测) 分析结果表明花青素色苷质量分数达到 87%。

1.4 主要仪器:酶标仪 (Multiskan Ascent Finland)、FACSsort 型流式细胞仪 (美国 Becton-Dickson 公司)、WIZARD1470 型全自动 γ 计数器 (芬兰)、CD₂ 培养箱 (C0—1, Tokiwa 公司)、轮式石蜡切片机 (AO 公司)、光学显微镜 (Olympus)。

2 方法

2.1 动物分组:SD 大鼠 60 只,随机分为正常组、模型组、櫻桃花青素苷高、中、低剂量 (300、150、75 mg/kg) 组和雷公藤多苷组 (8.75 mg/kg)。

2.2 佐剂性关节炎大鼠模型制备及给药:除正常组外,其余各组大鼠右后足跖皮内注射弗氏完全佐剂 (含 7.5 mg/mL 灭活结核杆菌) 0.1 mL 致炎,用足爪容量仪在注射前和注射 12 h 后测量足爪的肿胀值 (mL),以后每天观察,隔 2 天测量足爪肿胀 1 次,动物处死前 1 天再测 1 次。各组均于造模后 ig 给予相应药物,每天 1 次,给药 28 d。

2.3 大鼠外周全血 T 细胞亚群测定:大鼠乙醚麻醉后眼球后取血,肝素抗凝,每个样本分 2 份,分别加入 5.5 μ L CD3/CD4、CD3/CD8 单克隆抗体,放入 4℃ 冰箱 30 min,加入红细胞分离液,每管 3 mL 混匀,1 000 r/min 离心 5 min,以上操作重复 2~3 遍,弃上清液,加入 PBS 缓冲液 4~5 mL 混匀,1 000 r/min,离心 5 min,以上操作重复 2~3 遍,弃上清液,加入 PBS 恢复体积至 1 mL,用流式细胞仪检测 T 细胞亚群数。

2.4 大鼠踝关节光镜观察:取大鼠的踝关节用 10% 福尔马林固定,10% EDTA 脱钙,酒精逐级脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,HE 常规染色。光镜下观察滑膜、软骨、骨的病理改变。

2.5 MTT 法检测大鼠脾细胞增殖:无菌取脾,在 3 mL PBS 缓冲液中用眼科剪剪碎,混匀,用 200 目尼龙网滤过,滤液加入淋巴细胞分离液,2 000 r/min 离心 20 min,取出淋巴细胞层,用 1640 培养液调整细胞数为 4×10^6 /mL,加入 96 孔板,每孔 200 μ L,然后每孔加入 ConA (50 μ g/mL) 或 LPS (25 μ g/mL) 20 μ L,空白孔加培养液,于 CO₂ 培养箱内培养 72 h 后,贴壁吸取上清液 100 μ L 弃之,然后加 10

μL MTT (5 mg/mL),振荡器上振荡 1 min,继续培养 4 h 后每孔加入 120 μL DMSO 终止反应,振荡器上振荡 1 min,酶标仪 570 nm 处读板。

2.6 放免法检测血清 IL-6:取大鼠血清,按照试剂盒测定说明书操作。

2.7 足爪匀浆中 PGE₂的放免检测:动物处死后取下足爪,迅速放入液氮保存。用无水乙醇和生理盐水(1:4)配成匀浆介质,将足爪从液氮中取出,称质量,研碎,按 300 mg:1 mL 加入匀浆介质,4℃放置 2 h,3 500 r/min 离心 15 min,取上清液,置 -20℃保存,按照 PGE₂试剂盒说明书测定。

2.8 统计学方法:数据均用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析(One-WAY ANOVA)。

3 结果

3.1 关节肿胀:见表 1。模型组和用药组在造模后 24 h 内注射足爪均肿胀,到第 5 天时肿胀有所下降,但用药组和模型组无统计学差异。第 14 天用药组和模型组肿胀均有所下降,樱花糖素苷高剂量组和雷公藤组肿胀下降较模型组更为明显,有统计学差异,樱花糖素苷中、低剂量组与模型组比较差异不显著。第 20 天时各组肿胀与前次肿胀无明显改变,但发现模型组有 4 只对侧后爪踝关节有继发红肿,2 只仅有前爪指关节红肿;雷公藤组有 2 只前爪有红肿,樱花糖素苷高剂量组有 3 只前爪有红肿;中剂量组有 3 只对侧踝关节有继发红肿,低剂量组

有 2 只对侧有继发红肿,并有 3 只前爪红肿。第 28 天时,模型组平均关节肿胀加重,共有 8 只出现继发关节肿胀;雷公藤和樱花糖素苷高剂量组无新增继发关节肿胀的大鼠,关节肿胀与 20 天时比较无明显改变;中剂量组共有 6 只继发踝关节肿胀和(或)前爪指关节肿胀;低剂量组共有 5 只继发踝关节肿胀和(或)前爪指关节肿胀。

3.2 光镜下组织观察:正常组大鼠踝关节关节腔内干净,滑膜组织无增生,关节软骨表面光滑,软骨基质及软骨细胞无退行性变;模型大鼠踝关节中出现滑膜呈乳头状突起增生,细胞排列不规则,滑膜细胞可见有淋巴细胞、单核细胞及少数散在分布的中性粒细胞浸润,滑膜组织中血管扩张充血,毛细血管增生,可见血管翳形成;雷公藤治疗组大鼠滑膜轻度增生,滑膜组织有少量剥脱,并有纤维化,有部分炎性细胞浸润,有部分软骨轻微破坏;樱花糖素苷高剂量组大鼠滑膜增生不明显,滑膜组织中淋巴细胞浸润明显减少,胶原纤维沉着局限于滑膜细胞下,成束排列,结缔组织可见少量淋巴细胞和巨噬细胞分布,毛细血管基本正常。中、低剂量组可见滑膜细胞增生明显,呈柱状疏散排列,滑膜下结缔组织中可见淋巴细胞、单核细胞浸润,并可见纤维母细胞和纤维细胞增生以及胶原沉着。

3.3 大鼠外周全血 T 细胞亚群测定:见表 2。模型组 CD3、CD4T 细胞比例降低,与正常组相比差异

表 1 樱花糖素苷对佐剂性关节炎大鼠足爪肿胀的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 1 Effect of anthocyanins from cherries on paw swelling of AA rats ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组 别	剂 量/ (mg · kg ⁻¹)	肿胀值/mL					
		1 d	2 d	5 d	14 d	20 d	28 d
正常	—	1.19±0.10	1.25±0.21	1.22±0.23	1.26±0.17	1.34±0.21	1.43±0.21
模型	—	1.21±0.12	2.19±0.16 ^{△△}	2.17±0.17 ^{△△}	1.99±0.23 ^{△△}	1.96±0.21 ^{△△}	2.04±0.17 ^{△△}
樱花糖素苷	300	1.23±0.11	2.23±0.20	2.13±0.18	1.65±0.16*	1.69±0.14*	1.65±0.24**
	150	1.26±0.15	2.26±0.16	2.16±0.23	1.98±0.22	1.94±0.24	1.98±0.21
	75	1.22±0.17	2.24±0.19	2.18±0.21	1.97±0.16	1.95±0.13	1.97±0.19
雷公藤	8.75	1.21±0.14	2.19±0.22	2.11±0.15	1.69±0.15*	1.72±0.16*	1.70±0.16**

与正常组比较:△△P<0.01;与模型组比较:*P<0.05 **P<0.01

△△P<0.01 vs normal group; *P<0.05 **P<0.01 vs model group

表 2 外周血 T 细胞亚群检测结果 ($\bar{x} \pm s$, n=10)

Table 2 Determination of T cell subpopulation in peripheral blood ($\bar{x} \pm s$, n=10)

组 别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	CD3/%	CD4/%	CD8/%	CD4/CD8
正常	—	48.94±6.93	32.71±4.45	12.83±3.39	2.43±0.63
模型	—	38.36±5.40 ^{△△}	25.66±4.13 [△]	11.61±3.74	2.45±0.98
雷公藤	8.75	49.81±5.49**	35.63±4.31*	11.48±2.72	2.76±1.28
樱花糖素苷	300	49.30±5.83**	34.81±4.42*	12.76±3.46	2.92±0.84
	150	56.74±5.14**	40.10±3.81**	15.44±3.60	2.72±0.68
	75	44.27±2.06**	30.18±2.56*	14.10±3.29	2.28±0.76

与正常组比较:△P<0.05 △△P<0.01;与模型组比较:*P<0.05 **P<0.01

△P<0.05 △△P<0.01 vs normal group; *P<0.05 **P<0.01 vs model group

显著,用药组 CD3、CD4 T 细胞较模型组升高,差异显著 ($P<0.05, 0.01$)。但用药各组 CD3、CD4 T 细胞与正常组相比,差异无显著性。结果表明,用药后关节炎大鼠外周血中低下的 CD3、CD4 T 细胞被升高。用药各组 CD8 T 细胞比例除雷公藤组外均高于模型组,但差异不显著。从 CD4/CD8 值来看,各组之间差异不显著,除樱桃花青素苷低剂量组外,各用药组 CD4/CD8 值均有升高的趋势。

3.4 脾细胞增殖结果:见表 3。ConA 刺激的模型组大鼠脾细胞增殖反应较正常组低,且差异显著,樱桃花青素苷高剂量组能恢复模型大鼠脾细胞增殖反应并接近正常组,中、低剂量组和雷公藤组脾细胞增殖表现出抑制状态。在 LPS 刺激下正常组、模型组和樱桃花青素苷高剂量组之间脾细胞增殖反应没有出现显著性差异。樱桃花青素苷中、低剂量组大鼠脾细胞增殖率降低。

表 3 樱桃花青素苷对 ConA 和 LPS 诱导的佐剂性关节炎大鼠脾细胞增殖的影响 ($\bar{x}\pm s, n=5$)

Table 3 Effects of anthocyanins from cherries on splenocyte proliferation induced by ConA and LPS in AA rats ($\bar{x}\pm s, n=5$)

组 别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	脾细胞增殖率/%	
		ConA	LPS
正常	—	10.19±4.24	11.46±0.89
模型组	—	5.56±1.10 [△]	10.35±2.62
雷公藤	8.75	6.32±2.42 [△]	8.57±1.96 [△]
樱桃花青素苷	300	10.82±2.47 ^{**}	10.60±3.33
	150	5.15±2.79 [△]	5.41±1.96 ^{△△*}
	75	4.67±1.85 [△]	5.42±2.27 ^{△△*}

与正常组比较: $\Delta P<0.05$ $\Delta\Delta P<0.01$

与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

$\Delta P<0.05$ $\Delta\Delta P<0.01$ vs normal group

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

3.5 血清中 IL-6 和足爪匀浆中 PGE₂测定结果:见表 4。模型组血清 IL-6 高于正常组,用药组 IL-6 水平显著下降 ($P<0.01$)。樱桃花青素苷各组 IL-6 较雷公藤组低,但差异不显著。模型组足爪匀浆中 PGE₂水平高于正常组 ($P<0.01$),樱桃花青素苷高剂量组和雷公藤组比模型组低,差异显著 ($P<0.01$),但雷公藤和高剂量组之间差异不显著。其他用药组 PGE₂水平与模型组比较差异不显著。结果表明樱桃花青素苷对佐剂性关节炎大鼠的两种炎症因子 IL-6 和 PGE₂均有不同程度的抑制作用,且樱桃花青素苷高剂量组较雷公藤组作用明显。

4 讨论

佐剂性关节炎是广泛应用于类风湿性关节炎

表 4 樱桃花青素苷对佐剂性关节炎大鼠血清中 IL-6 和足爪组织中 PGE₂水平的影响 ($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Effects of anthocyanins from cherries on levels of IL-6 in serum and PGE₂ in paw tissue ($\bar{x}\pm s$)

组 别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	IL-6/(ng · mL ⁻¹ , $n=10$)	PGE ₂ /(pg · mg ⁻¹ , $n=6$)
正常	—	0.17±0.12	14.92± 4.49
模型组	—	0.27±0.13 ^{△△}	496.74± 0.13 ^{△△}
雷公藤	8.75	0.08±0.06 ^{**}	315.94± 80.17 ^{**}
樱桃花青素苷	300	0.04±0.01 ^{**}	269.70± 99.37 ^{**}
	150	0.06±0.02 ^{**}	431.52± 0.15
	75	0.07±0.05 ^{**}	467.41±124.67

与正常组比较: $\Delta\Delta P<0.01$; 与模型组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$

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

(RA) 致病机制及抗炎药物疗效研究的常用模型。佐剂性关节炎大鼠原发病变主要表现为致炎局部炎症反应,可观察到明显的关节软骨破坏、纤维化,滑膜不同程度的充血、水肿及大量炎性细胞浸润和肉芽组织增生,存在典型的免疫性炎症模型,具有一定的 RA 病理特征。实验表明樱桃花青素苷提取物有很强的抗炎、抗氧化活性^[1],黑莓花青素提取物对角叉菜胶诱导的肺炎大鼠模型有多种保护作用^[2]。本实验结果表明樱桃花青素苷 300 mg/kg 能减轻模型大鼠滑膜组织的炎症反应及其引起的关节损伤。

模型大鼠外周血中 CD4 T 细胞降低,CD8 T 细胞和 NK 细胞升高^[3,4],对 ConA 诱导的脾细胞(主要是 T 细胞)增殖反应能力降低^[5]。本研究结果与此相似。说明模型大鼠体内存在 T 细胞免疫功能的异常。花青素苷和雷公藤多苷对模型大鼠外周血 T 细胞的影响趋势相同。两者都能升高模型大鼠血中降低的 CD3 和 CD4 T 细胞,与模型组相比差异显著。在 ConA 刺激的脾细胞增殖实验中模型组增殖率明显低于正常组,差异显著,而只有樱桃花青素苷高剂量组增殖率接近正常组。花青素对老化小鼠(SAM)免疫和造血功能不全有调节作用,经花青素治疗后 SAM 的 T、B 淋巴细胞功能均明显提高,其骨髓造血干细胞增殖活性亦增强^[6]。花青素也能调节喂食甲醇或感染鼠逆转录病毒引起的体液免疫和细胞免疫的细胞功能和(或)结构紊乱,对小鼠免疫功能具有动态调节作用^[7],本实验发现樱桃花青素苷高剂量对模型大鼠也有免疫调节作用。

雷公藤组、花青素苷中、低剂量组与模型组相似,脾细胞增殖呈现抑制状态。雷公藤组的抑制作用与报道相似^[8]。花青素苷中、低剂量组的免疫抑制状态提示这两种剂量对模型大鼠脾细胞增殖功能的影

响有限。尽管花青素苷中、低剂量与雷公藤多苷都对 ConA 诱导的脾细胞增殖有抑制作用,但是从病理和炎症因子来看,中、低剂量又未能缓解病理改变,这似乎预示雷公藤多苷与櫻桃花青素苷对模型大鼠的免疫影响机制有所不同。櫻桃花青素苷不同剂量对 ConA 诱导的脾细胞增殖的影响以及这种影响对病理改变的意义还需进一步研究。

IL-6 和 PGE₂ 是诱导佐剂性关节炎模型病理改变的主要细胞因子,与模型大鼠的足爪肿胀和病理改变正相关^[9,10]。临床中使用抗 PGE₂ 疗法能够很好地缓解 RA 症状,控制 RA 进展^[11,12]。抗 IL-6 疗法也被作为 RA 的有效治疗方法之一,尤其在 RA 急性期,能降低 C 反应蛋白,缓解病情^[13]。已经证明花青素苷中的 cyanidin 3-O-β-D-glucoside (C3G) 能抑制酵母聚糖诱导的大鼠炎症,降低 IL-6 和足爪中 PGE₂ 水平,櫻桃花青素苷和雷公藤都能降低血清 IL-6 水平,花青素苷高剂量和雷公藤还能降低足爪中 PGE₂ 水平,对这两种炎症因子的抑制作用或许是它们改善模型大鼠炎症反应的途径之一。

本实验结果表明櫻桃花青素苷与雷公藤都能对大鼠的关节炎起到保护作用,这一作用可能是通过调节模型大鼠异常的免疫功能,降低大鼠体内炎症细胞因子水平而产生的,但櫻桃花青素苷对模型大鼠的免疫调节与雷公藤又有所不同,这可能与花青素所具有的多种生理作用如调节毛细血管渗透性、保持细胞完整性,且具有较强的抗氧化等功能有关^[15,16]。因此櫻桃花青素苷对佐剂性关节炎大鼠的作用或许是多途径的,其机制还需进一步研究。

References:

- [1] Wang H, Nair M G, Strasburg G M, *et al.* Antioxidant and antiinflammatory activities of anthocyanins and their aglycon, cyanidin, from tart cherries [J]. *J Nat Prod*, 1999, 62: 80.
- [2] Rossi A, Serraino I, Dugo P, *et al.* Protective effects of anthocyanins from blackberry in a rat model of acute lung inflammation [J]. *Free Radic Res*, 2003, 37: 891-900.
- [3] Vrabiescu A, Poli T, Coman G, *et al.* Diethylaminoethanol action in the arthritis with Freund adjuvant in rats [J]. *Rom J Physiol*, 1998, 35: 99-110.
- [4] Haynes D R, Gadd S J, Whitehouse M W, *et al.* Complete prevention of the clinical expression of adjuvant-induced arthritis in rats by cyclosporin-A and lobenzarit; the regulation of lymph node cell populations and cytokine production [J]. *Inflamm Res*, 1996, 45: 159-165.
- [5] Fang J, Zhang Y X, Ru X B, *et al.* A study of the immune function of adjuvant arthritis rats [J]. *Chin J Immunol* (中国免疫学杂志), 2000, 16(10): 525-528.
- [6] Liu F J. Procyanidins from the bark of *Hamamelis virginiana* exhibit antimutagenic properties against nitroaromatic compounds [J]. *Cell Mol Life Sci*, 1998, 54(10): 1168.
- [7] Cheshier J E. Immunomodulation by pycnogenol in retrovirus-infected or ethanol-fed mice [J]. *Life Sci*, 1996, 58(5): PL87.
- [8] Li H, Jia Y F, Li D. Effects of Polyglycosides of tripterygium wilfordii hookon inflammation and immune suppression [J]. *Acta Acad Med Shanghai* (上海医科大学学报), 2000, 27(6): 502-505.
- [9] Magari K, Miyata S, Nishigaki F, *et al.* Differential effects of FK506 and methotrexate on inflammatory cytokine levels in rat adjuvant-induced arthritis [J]. *J Rheumatol*, 2003, 30: 2193-2200.
- [10] Kumar I V, Paul B N, Asthana R, *et al.* Swertia chirayita mediated modulation of interleukin-1 beta, interleukin-6, interleukin-10, interferon-gamma, and tumor necrosis factor-alpha in arthritic mice [J]. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2003, 25: 573-583.
- [11] Maini R M, Taylor P C. Anti-cytokine therapy for rheumatoid arthritis [J]. *Annu Rev Med*, 2000, 51: 207-229.
- [12] Feldmann M, Maini R N. Anti-TNF-alpha therapy of rheumatoid arthritis. What are we learned? [J]. *Annu Rev Immunol*, 2001, 19: 163-196.
- [13] Yoshizaki K, Nishimoto N, Mihara M, *et al.* Therapy of rheumatoid arthritis by blocking IL-6 signal transduction [J]. *Immunopathology*, 1998, 20: 247-259.
- [14] Tsuda T, Horio F, Osawa T. Cyanidin 3-O-beta-D-glucoside suppresses nitric oxide production during a zymosan treatment in rats [J]. *J Nutr Sci Vitaminol*, 2002, 48: 305-310.
- [15] Wang H, Cao G, Prior R. Oxygen radical absorbing capacity of anthocyanins [J]. *J Agric Food Chem*, 1997, 45: 304-309.
- [16] Saint-Cricq de Gaulejal N, Glories Y. Free radical scavenging effect of anthocyanins in red wines [J]. *Food Res International*, 1999, 32: 327-333.

槲皮素-7,4'-二硫酸酯二钠对重组人肌醇磷脂 3-激酶 p110β 催化亚基活性的影响

刘文,梁念慈

(广东医学院生物化学与分子生物学研究所,广东 湛江 524023)

摘要:目的 观察槲皮素-7,4'-二硫酸酯二钠 (SQDS) 对重组人肌醇磷脂 3-激酶 (PI3-K) p110β 催化亚基的直接作用。方法 通过基因工程技术的方法获得 PI3-K p110β 催化亚基,用 PtdIns (4,5) P₂ 和 [γ-³²P] ATP 与重组

收稿日期:2004-09-19

基金项目:广东省重点学科基金资助项目 (9306); 广东医学院青年基金资助项目 (XQ9901)

作者简介:刘文 (1970—),男,广东翁源人,生物化学副教授,医学硕士,研究方向为生化药理学。

Tel: (0759) 2388582-4 Fax: (0759) 2284104 E-mail: liuw422@yahoo.com.cn