

新合成的紫草萘醌类衍生物 TEISHNZ 的细胞毒作用和诱导人鼻咽癌细胞凋亡

谢冰芬¹, 冯公侃¹, 黄河¹, 刘宗潮^{1*}, 吴海强², 黄志纤², 古练权²

(1. 中山大学肿瘤防治中心, 广东 广州 510060; 2. 中山大学药学院, 广东 广州 510080)

摘要:目的 探讨一种新的人工半合成紫草萘醌类衍生物 (2, 3, 11-三乙硫基-6-异己萘茜, 简称 TEISHNZ)。在体外对 8 种人癌细胞的细胞毒作用及诱导人鼻咽癌细胞 (CNE₂) 细胞凋亡的作用。方法 应用噻唑蓝 (MTT) 比色法检测 TEISHNZ 对 8 种人癌细胞的增殖抑制作用, 以半数抑制浓度 (IC₅₀) 为指标进行评价。应用流式细胞术 (FCM) 检测 TEISHNZ 诱导 CNE₂ 细胞凋亡的作用及其对细胞周期的影响。结果 TEISHNZ 在 0.78~25 $\mu\text{g/mL}$ 质量浓度下, 对 8 种人癌细胞均有明显的增殖抑制作用; 对 CNE₂ 细胞、人肺腺癌细胞 (GLC-82)、人肝癌细胞 (Bel-7402)、人白血病细胞 (K562)、人宫颈癌细胞 (HeLa)、人胃腺癌细胞 (MGC-803)、人乳腺癌细胞 (MDA453) 和人口腔癌细胞 (KB) 的 IC₅₀ 分别为 3.96、2.48、5.13、1.92、4.54、5.88、1.35 和 3.44 $\mu\text{g/mL}$, IC₅₀ 值均在 6 $\mu\text{g/mL}$ 以下。FCM 检测结果显示, 以 TEISHNZ (1.56、3.12 和 6.25 $\mu\text{g/mL}$) 处理 CNE₂ 细胞 48 h 后, 在 FCM 的 DNA 直方图上可见亚二倍体 (亚 G₁ 峰); 细胞凋亡率依次为 3.9%、10.8% 和 28.1%, 而对照组的细胞凋亡率为 2.2%; TEISHNZ 对 CNE₂ 细胞的诱导凋亡作用呈浓度依赖性; 细胞周期分析显示 CNE₂ 细胞被阻滞于 G₂/M 期。用 6.25 $\mu\text{g/mL}$ TEISHNZ 处理 CNE₂ 细胞 12、24、36 和 48 h 后亦可见细胞凋亡, 细胞凋亡率分别为 4.5%、27.2%、48.2% 和 24.9%, 而对照组的凋亡率为 1.0%。CNE₂ 细胞被 TEISHNZ 处理的前 36 h, 其凋亡率随着作用时间的延长而增加, 被阻滞于 S 和 G₂/M 期; 作用 48 h 时, 被阻滞于 G₂/M 期。结论 TEISHNZ 对多种人癌细胞有明显的细胞毒作用, 且能诱导 CNE₂ 细胞凋亡, 并使细胞周期阻滞于 S 期和 (或) G₂/M 期。

关键词: 紫草萘醌类衍生物; 细胞毒作用; 细胞凋亡; 人鼻咽癌细胞 (CNE₂)

中图分类号: R286.91

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)02-0234-05

Cytotoxicity and apoptosis induction of new naphthoquinone-like derivative TEISHNZ on human nasopharyngeal cancer cell

XIE Bing-fen¹, FENG Gong-kan¹, HUANG He¹, LIU Zong-chao¹

Wu Hai-qiang², HUANG Zhi-shu², GU Lian-quan²

(1. Cancer Center, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510060, China; 2. School of Pharmaceutical Sciences, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Abstract: **Objective** To explore the cytotoxicity on eight kinds of human cancer cell lines and apoptosis induction on human nasopharyngeal cancer cells (CNE₂) of a new semi-synthesized naphthoquinone derivative (2, 3, 11-triethanesulfanyl-6-isohexenylnaphthazarin, TEISHNZ). **Methods** Inhibition of TEISHNZ on eight kinds of human cancer cell lines proliferation was assayed using MTT method. The cytotoxicity was evaluated using IC₅₀ value. Apoptosis induction and effect on cell cycle distribution of TEISHNZ on human nasopharyngeal cancer cells were assayed by Flow Cytometry (FCM). **Results** Under the 0.78—25 $\mu\text{g/mL}$ of concentrations, TEISHNZ had markedly proliferated inhibition on human cancer cell lines. The IC₅₀ values of TEISHNZ on CNE₂, GLC-82, Bel-7402, K562, HeLa, MGC-803, MDA453, and KB cells were 3.96, 2.48, 5.13, 1.92, 4.54, 5.88, 1.35, and 3.44 $\mu\text{g/mL}$, respectively. The IC₅₀ values were less than 6 $\mu\text{g/mL}$. CNE₂ cells were treated respectively for 48 h by TEISHNZ (1.56, 3.12, and 6.25 $\mu\text{g/mL}$) and then the CNE₂ cells were detected by FCM. The result showed sub-G peak, the apoptotic rates were 3.9%, 10.8%, and 28.1%, respectively, and apoptotic rates of control group was 2.2%, apoptosis induction of TEISHNZ on CNE₂ cell was in a concentration dependent manner, cell cycle analysis indicated that CNE₂ cells were blocked in G₂/M phase. After treatment with TEISHNZ (6.25 $\mu\text{g/mL}$) for 12, 24, 36, and 48 h, CEN₂ cell apoptotic rates were 4.5%, 27.2%, 48.2%, and 24.9%,

收稿日期: 2005-05-29

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (20272085, 30271601)

作者简介: 谢冰芬 (1940—), 女, 广东人, 中山大学肿瘤防治中心副研究员, 硕士生导师, 从事肿瘤药理和抗癌药物研究。

Tel: (020) 87343150 E-mail: fenggk@126.com

* 通讯作者 刘宗潮 Tel: (020) 87343149 E-mail: zongcholiu@yahoo.com

respectively, and apoptotic rate of control group was 1.0%. The apoptotic rates increased with longing of treatment time, before CNE₂ cells of treatment for 36 h, CNE₂ cells, were blocked in S and G₂/M phase, after treatment for 48 h, CNE₂ cells blocked in G₂/M phase. **Conclusion** TEISHNZ against various human carcinoma cells shows marked cytotoxicity and could induce cell apoptosis, and cell cycle arrest at S phase and (or) G₂/M phase.

Key words: naphthoquinone derivative, cytotoxicity, apoptosis; human nasopharyngeal cancer cell (CNE₂)

紫草是天然植物,主要成分为多种萘醌,大多结合成醌类存在于植物中。已有临床上用紫草水煎液单方或组方治疗绒毛膜上皮癌、胃癌、甲状腺癌、头颈癌、肺癌、乳腺癌等的报道^[1,2]。天然紫草分离物 L, 对人癌细胞 MGC8-3、ECA-109 细胞有抗癌活性^[3]。新疆紫草素和紫草醌可分别诱导人大肠癌细胞 CCL₂₂₉ 和人白血病细胞 HL-60 凋亡^[4,5]。但由于天然紫草萘醌有效成分的量低,抗癌活性不高,限制了其在临床上的应用。为了提高紫草萘醌化合物的抗癌活性,黄志舒等^[6]曾人工半合成了一系列的紫草萘醌衍生物,并证明半合成的紫草衍生物比天然紫草的抗癌活性有很大的提高。本课题组以天然紫草分离物 β, β-dimethyl-acrylalkannin 的醌环上 C-6、C-7 及支链 C-11 位上各引入一个脂肪硫基(乙硫基, C₂H₅S-) 的半合成产物 2, 3, 11-三乙硫基-6-异己萘茜(2, 3, 11-triethane-sulfanyl-6-isohexenylnaphthazarin^[7], 简称 TEISHNZ) 为研究对象(结构见图 1), 探讨 TEISHNZ 体外对 8 种人癌细胞的细胞毒作用和诱导人鼻咽癌细胞(CNE₂) 细胞凋亡的作用。

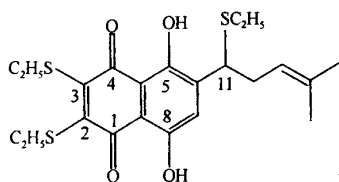


图 1 2, 3, 11-三乙硫基-6-异己萘茜(TEISHNZ)的结构

Fig. 1 Structure of 2, 3, 11-triethanesulfanyl-6-isohexenylnaphthazarin (TEISHNZ)

1 材料

1.1 受试样品: 2, 3, 11-三乙硫基-6-异己萘茜(2, 3, 11-triethanesulfanyl-6-isohexenylnaphthazarin, 简称 TEISHNZ), 深紫红色, 质量分数 98%, 由中山大学药学院古练权教授提供。使用时用 DMSO 溶解。
1.2 试剂与仪器: RPMI-1640 培养基 (Gibco), 新生牛血清 (Gibco), 四甲基偶氮唑蓝 (MTT, Sigma), DMSO (分析纯, 天津福晨化学试剂厂), 注

射用羟基喜树碱 (HCPT), 黄石李时珍药业集团, 武汉李时珍药业有限公司产品, 批号 20030801。酶标仪 (BioRad 550 型)。

1.3 人癌细胞株: 人鼻咽癌细胞 (CNE₂)、人肺癌细胞 (GLC-82)、人肝癌细胞 (Bel-7402)、人乳腺癌细胞 (MDA453)、人白血病细胞 (K562)、人胃腺癌细胞 (MGC-803)、人宫颈癌细胞 (HeLa) 和人口腔癌细胞 (KB) 等各细胞株均由中山大学肿瘤防治中心实验研究部传代保株。

2 方法

2.1 细胞培养及细胞毒活性测定 (MTT 法)^[8]: 上述各种人癌细胞均在内含 10% 灭活新生牛血清以及 100 U/mL 青霉素和 100 μg/mL 链霉素的 RPMI-1640 培养液中培养。实验取对数生长期细胞 4×10⁴~5×10⁴/mL 细胞悬液, 以每孔 0.2 mL 接种于 96 孔培养板中, 置 37℃、5%CO₂ 培养箱中培养, 待细胞贴壁后, 加入不同质量浓度 (25、12.5、6.25、3.12、1.56、0.78 μg/mL) 的受试样品, 每个质量浓度设 4 个平行孔, 在上述条件的培养箱中培养 72 h。实验结束前 4 h, 培养板每孔加入 10 μL MTT 液 (5 mg/mL) 继续培养到 72 h, 弃去上层液体后加入 0.1 mL DMSO, 震荡待甲臆结晶溶解后以酶标仪于 570 nm 波长处测定各孔的吸光度 (A) 值, 计算增殖抑制率, 并用计算软件 (Litchfield & Wilcoxon I; Confidence Limits of ED₅₀ Pharmacologic Calculation System-Version 4.1) 算出半数抑制浓度 (IC₅₀) 值进行评价, IC₅₀ 值 < 25 μg/mL 为有显著抗癌活性。

$$\text{增殖抑制率} = \frac{1 - \text{实验组平均 } A \text{ 值}}{\text{对照组平均 } A \text{ 值}} \times 100\%$$

2.2 细胞形态学观察: 在 MTT 法试验中, 在加入受试样品后的不同时间, 在倒置显微镜下, 观察细胞的生长情况和细胞形态变化, 并记录。

2.3 流式细胞仪 (FCM) 检测: 分别收集经 TEISHNZ 不同质量浓度 (1.56、3.12、6.25 μg/mL), 不同时间 (12、24、36、48 h) 处理的 CNE₂, 用 PBS 洗涤 2 次, 调细胞浓度为 1×10⁶/mL, 再用 2 倍

体积的预冷 70% 乙醇固定, 4 ℃ 过夜, 用 100 U/mL 的 RNase, 37 ℃ 处理 30 min 后, 再用 100 μg/mL 溴化丙啶 (PI) 染色 5 min (4 ℃ 避光), 30 min 后在流式细胞仪上, 448 nm 激发波长下检测细胞周期的 DNA, 并进行细胞周期分析。

3 结果

3.1 TEISHNZ 对各种人癌细胞的细胞毒作用: 0.78~25 μg/mL TEISHNZ 对不同来源的 8 种人癌细胞均有明显的增殖抑制作用, 增殖抑制率随着质量浓度的增加而增大, 见图 2。TEISHNZ 对各细胞的 IC₅₀ 值见表 1。对不同的人癌细胞均显示强的细胞毒作用。TEISHNZ 的天然母体化合物 β, β-dimethyl-acrylalkannin 仅对 MDA453 细胞有明显的细胞毒作用, IC₅₀ 为 13.24 μg/mL, 对余下 7 种人癌细胞的 IC₅₀ 均大于 25 μg/mL。阳性对照药 HCPT 也显示强的细胞毒作用, 见表 1。

表 1 TEISHNZ 对各种人癌细胞的增殖抑制作用

Table 1 Inhibition of TEISHNZ on proliferation of all kinds of human cancer cells

药 物	IC ₅₀ /(μg · mL ⁻¹)							
	CNE2	GLC-82	Bel-7402	K562	HeLa	MGC-803	MDA453	KB
β, β-dimethyl-acrylalkannin	>25	>25	>25	>25	>25	>25	13.24	>25
TEISHNZ	3.96	2.48	5.13	1.92	4.54	5.88	1.35	3.44
HCPT	0.38	0.08	6.91	0.08	0.44	0.32	0.46	0.03

处理的 CNE₂ 细胞未见明显改变, 仅见生长稍慢, 在 6.25 μg/mL TEISHNZ 处理后细胞逐渐变圆、变小, 浮起, 透明度下降, 细胞增殖速度减慢, 胞中颗粒增多, 随着 TEISHNZ 质量浓度增加, 上述现象越来越明显, TEISHNZ 至 25 μg/mL 时, 绝大多数细胞变圆、变小, 固缩, 胞膜破裂, 碎片明显增多, 此时细胞生长抑制率为 89.3%, 显示细胞生长明显受到抑制。在天然母体化合物 β, β-dimethyl-acrylalkannin 12.5~1.56 μg/mL 质量浓度下, CNE₂ 细胞的生长与无药对照组的细胞相似, 生长旺盛, 在 25 μg/mL 时, 可见大多数细胞仍生长良好, 仅有小部分细胞变圆, 胞浆欠丰富, 但胞膜完整, 显示生长受抑制, 此时细胞生长抑制率为 22.9%。而阳性对照药 HCPT 在较低质量浓度 (0.08 μg/mL) 时, 即可见有部分细胞变圆, 胞浆不显, 欠透明, 此时生长抑制率为 30.9%; 当质量浓度增至 2 和 10 μg/mL 时, 可见绝大多数细胞变圆、变小, 固缩, 胞膜破裂, 浮起, 细胞死亡, 生长抑制率分别为 70.2% 和 90.8%。

3.3 TEISHNZ 不同质量浓度对 CNE₂ 细胞凋亡和细胞周期的影响: 以 1.56、3.12 和 6.25 μg/mL TEISHNZ 分别处理 CNE₂ 细胞 48 h 后, 在 FCM 分析图上见 G₁ 期前出现亚二倍体的凋亡峰, 凋亡率分

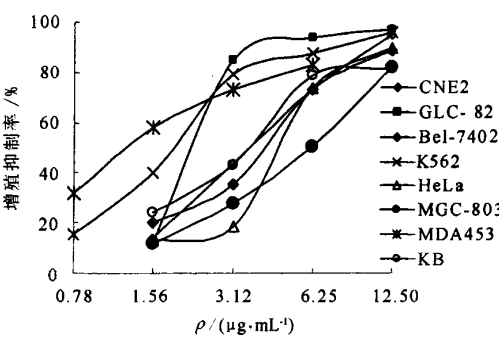


图 2 TEISHNZ 对各种人癌细胞的增殖抑制作用
Fig. 2 Inhibition of TEISHNZ on proliferation of human cancer cells

3.2 对人鼻咽癌细胞 CNE₂ 形态学的影响: 将进行 MTT 试验的细胞于倒置显微镜下观察, 无药对照组细胞呈多角形贴壁生长, 胞膜完整, 胞浆丰富透明, 生长旺盛。经 1.56 和 3.12 μg/mL TEISHNZ

别为 3.9%、10.8% 和 28.1%, 凋亡率随质量浓度增加而增高。无药对照组细胞凋亡率为 2.2%, 见表 2。在 6.25 μg/mL 质量浓度下可见 CNE₂ 细胞周期中的 G₀/G₁ 期细胞从 47.8% 降为 35.8%, S 期细胞从 35.4% 降为 24.2%, 而 G₂/M 期细胞从 17.5% 增至 39.9%。

表 2 TEISHNZ 不同质量浓度对 CNE₂ 细胞凋亡和周期分布的影响 (n=2)

Table 2 Effect of TEISHNZ at different concentration on apoptosis and cell cycle distribution of CNE₂ cells (n=2)

TEISHNZ ρ/ (μg · mL ⁻¹)	凋亡率/ %	细胞周期/%		
		G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M
0	2.2	47.8	35.4	17.5
1.56	3.9	54.2	33.2	12.6
3.12	10.8	62.3	21.7	16.0
6.25	28.1	35.8	24.2	39.9

3.4 TEISHNZ 作用不同时间对 CNE₂ 细胞凋亡和细胞周期的影响: 以 6.25 μg/mL TEISHNZ 分别处理 CNE₂ 细胞 12、24、36 和 48 h 后, 可见 CNE₂ 细胞在 G₁ 期前出现亚二倍体的凋亡峰, 凋亡率依次为 4.5%、27.2%、48.2% 和 24.9%, 0 时对照为 1.0%。见表 3。作用 48 h 时, 在 CNE₂ 细胞周期中

表 3 TEISHNZ 不同作用时间对 CNE₂细胞凋亡和周期分布的影响 (n=2)

Table 3 Effect of TEISHNZ treatment for different time on apoptosis and cell cycle distribution of CNE₂ cells (n=2)

作用时间/ h	凋亡率/ %	细胞周期/%		
		G ₀ /G ₁	S	G ₂ /M
0	1.0	51.7	35.5	12.8
12	4.5	38.5	23.0	35.8
24	27.2	36.6	36.0	27.4
36	48.2	25.9	63.7	10.4
48	24.9	38.0	38.9	23.1

G₀/G₁期细胞从对照组的 51.7% 降为 38.0%, S 期细胞从 35.5% 升为 38.9%, 而 G₂/M 期细胞从 12.8% 升为 23.1%。

4 讨论

TEISHNZ 是一种新合成的紫草萘醌衍生物, 它是用人工合成的方法在天然紫草醌化合物 β , β -dimethyl-acrylalkannin 的醌环上 C-6、C-7 以及侧链 C-11 位, 各引入一个脂肪硫基 (C₂H₅S-) 得到的^[7]。本实验结果表明, TEISHNZ 对 8 种不同的人癌细胞均有很强的细胞毒作用, 且有质量浓度依赖性。它们的 IC₅₀ 值均在 6.0 μ g/mL 以下, 显示强的增殖抑制作用, 表明 TEISHNZ 具有强的体外抗癌活性。在 8 种人癌细胞中, TEISHNZ 对人乳腺癌细胞 (MDA453) 的 IC₅₀ 值最小 (1.35 μ g/mL), 抗癌活性最强, 比其母体化合物 β , β -dimethyl-acrylalkannin 强 9.8 倍。这与 Huang 等^[6,9]报道的, 与 TEISHNZ 同类的紫草萘醌衍生物 2 或 3, 11-双(苯硫基)-6-异己萘茜及 3-(2-羟乙硫基)-6-(11- β , β -二甲基丙烯酰)-异己萘茜和 3, 11-(2-羟乙硫基)-6-异己萘茜对多种人癌细胞的细胞毒作用比天然紫草化合物要强的结论是一致的。

细胞凋亡现象普遍存在于大多数肿瘤细胞中, 细胞凋亡与肿瘤的发生、发展和退化密切相关^[10]。天然分离的新疆紫草素和紫草醌可诱导人大肠癌细胞 CCL₂₂₉ 和 HL-60 细胞凋亡, 而且紫草醌诱导凋亡与 caspase-3 被激活有关^[4,5]。本实验结果表明人工半合成的紫草萘醌衍生物 TEISHNZ 可诱导 CNE₂ 细胞凋亡, 在 1.56~6.25 μ g/mL 质量浓度下, 其凋亡率随质量浓度的增加而升高, 提示 6.25 μ g/mL 是诱导凋亡的最适当质量浓度。在细胞周期分析中可见 CNE₂ 细胞在 S 期的比例降低 (从 35.4% 降为 24.4%), G₂/M 期的比例明显升高 (从 17.5% 升为 39.9%), 表明 TEISHNZ 可使 CNE₂ 细胞阻滞

于 G₂/M 期。时效实验中, 作用时间在前 36 h, 凋亡率亦随时间的延长而增大 (从 4.5% 升至 48.2%), 当作用时间延长到 48 h 时凋亡率反而下降为 24.9%, 这可能与大量细胞坏死有关, 表明 TEISHNZ 诱导 CNE₂ 细胞凋亡, 36 h 是最适当的作用时间。CNE₂ 细胞在 S 期的比例升高 (从 35.5% 升为 38.9%), 而 G₂/M 期的比例明显升高 (从 12.8% 升为 23.1%), 提示 TEISHNZ 可使细胞周期阻滞于 S 期和 G₂/M 期。结果表明由于 TEISHNZ 诱导细胞凋亡和使细胞周期阻滞于 S 期和(或) G₂/M 期, 抑制了 DNA 的复制, 从而抑制了细胞的增殖, 这可能是其抗肿瘤作用机制之一。细胞 DNA 的合成和 G₂/M 期的转换有很多细胞因子和酶参与反应, 如 p53、cyclin A、cyclin B、cyclin E、CDKs、DNA 拓扑异构酶等。另一实验^[11]也发现引入脂肪硫基 (苯硫基, PhS-) 的同类紫草萘醌衍生物 (代号为 SYUNZ-7) 亦可诱导 CNE₂ 细胞凋亡, 这与激活有启动凋亡和执行凋亡功能的 caspase-9 和 caspase-3 相关。Wu 等报道^[12], 紫草醌通过 caspase-9 依赖机制使人恶性黑色素瘤 A375-S₂ 细胞周期阻滞, 这与 p53 活性升高和 CDK4 活性降低有关。从而推测 TEISHNZ 诱导 CNE₂ 细胞凋亡可能是通过多种细胞周期调控因子来实现的。以上表明紫草醌化合物包括天然分离和半合成的衍生物的抗肿瘤作用可能是多靶点的。本实验结果仅是初步的实验研究, 而 TEISHNZ 的体内抗肿瘤作用及作用机制则有待进一步探讨。

References:

- [1] Mei Q X, Bi H X. *Modern Pharmacological Handbook of Traditional Chinese Materia Medica* (现代中药药理手册) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1998.
- [2] Dong K S, Wang X Q, Dong Y F. *Modern Clinical Traditional Chinese Materia Medica* (现代临床中药学) [M]. Beijing: China Press of Traditional Chinese Medicine, 1998.
- [3] Lu G R, Liao J, Li Y J, et al. Detection of the anticancer biological effect of naphthoquinone pigment-L₁ [J]. *Chin J Integr Tradit Chin West Med* (中西医结合杂志), 1990, 10 (7): 422-425.
- [4] Jiang Y L, Song J D. Apoptotic induction of Xinjiang Shikonin on human colorectal cancer CCL₂₂₉ cell [J]. *Chin J Cancer* (癌症), 2001, 20(12): 1355-1358.
- [5] Yoon Y, Kim Y O, Lim N Y, et al. Shikonin, an ingredient of *Lithospermum erythrorhizon* induced apoptosis in HL-60 human promyelocytic leukemia cell line [J]. *Planta Med*, 1999, 65(6): 532.
- [6] Huang Z S, Gu L Q, Che Z T, et al. The nucleophilic reaction of β -dimethylacrylalkannin with aniline and thiophenol [J]. *Acta Chem Sin* (化学学报), 2000, 58(8): 1043-1049.

- [7] Duan Z F, Hang Z S, Bu X Z, *et al.* Study on the reaction of natural naphthazarin compounds with thiol nucleophiles [J]. *Chin J Organ Chem* (有机化学), 2001, 21(12): 1112-1116.
- [8] Xie B F, Feng G K, Zhu X F, *et al.* Antitumor effect of Anuoning [J]. *Chin J Cancer* (癌症), 2002, 21(4): 379-382.
- [9] Huang Z S, Wu H Q, Duan Z F, *et al.* Synthesis and cytotoxicity study of alkannin derivatives [J]. *Eur J Med Chem*, 2004, 39(9): 755-764.
- [10] Steller H. Mechanisms and genes of cellular suicide [J]. *Science*, 1995, 267(5203): 1445-1449.
- [11] Huang H, Xie B F, Zhu X F, *et al.* The study of antitumor effect and mechanism of shikonin derivative SYUNZ-7 [J]. *Chin J Cancer* (癌症), 2005, 24(12): 1453-1458.
- [12] Wu Z, Wu L, Li L, *et al.* p53-Mediated cell cycle arrest and apoptosis induced by shikonin via a caspase-9 dependent mechanism in human malignant melanoma A375-S₂ cells [J]. *J Pharmacol Sci*, 2004, 94: 166-176.

脑脉泰胶囊对血管性痴呆大鼠学习记忆能力及脑脂质过氧化物的影响

邹节明¹, 李运曼², 王 征¹, 祝浩杰², 周 静²

(1. 桂林三金药业股份有限公司, 广西 桂林 541004; 2. 中国药科大学 生理教研室, 江苏 南京 210009)

摘要:目的 探讨脑脉泰胶囊对血管性痴呆 (VD) 大鼠学习记忆能力以及脑脂质过氧化物的影响。方法 采用夹闭大鼠双侧颈总动脉 20 min, 再灌 10 min, 再夹闭 20 min 的方式造成脑缺血-再灌注损伤模型, 以 Y 型迷宫进行学习记忆能力测试, 并测定脑组织超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 水平; 采用颈内动脉注射凝血酶生理盐水溶液造成大鼠多发性脑梗死模型, 以 Y 型迷宫进行学习记忆能力测试, 并测定脑组织中伊文思蓝水平。结果 脑脉泰胶囊能明显提高脑缺血-再灌注模型大鼠的学习记忆成绩 ($P < 0.01$), 显著降低脑匀浆 MDA 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 提高 SOD 活性 ($P < 0.01$); 脑脉泰胶囊能明显提高多发性脑梗死模型大鼠的学习记忆成绩 ($P < 0.05, 0.01$), 降低脑组织伊文思蓝水平 ($P < 0.01$)。结论 脑脉泰胶囊可改善 VD 大鼠学习记忆功能, 减轻脑脂质过氧化损伤。

关键词: 脑脉泰胶囊; 血管性痴呆; 学习记忆; 脂质过氧化

中图分类号: R286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)02-0238-04

Effect of Naomaitai Capsule on learning and memory abilities and cerebral lipid-peroxidation in rat with vascular dementia

ZOU Jie-ming¹, LI Yun-man², WANG Zheng¹, ZHU Hao-jie², ZHOU Jing²

(1. Guilin Sanjin Pharmaceutical Group Limited Company, Guilin 541004, China; 2. Department of Physiology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China)

Abstract: **Objective** To observe the effect of Naomaitai Capsule on the learning and memory abilities and cerebral lipid-peroxidation in rat with vascular dementia (VD). **Methods** Two VD models were established. The first one was produced by occlusion of bilateral common carotid arteries in rats with the following steps: ischemia 20 min—reperfusion 10 min—ischemia 20 min. The learning and memory abilities were tested by Y type maze. Meanwhile, malondialdehyde (MDA) content and superoxide dismutase (SOD) activity in brain tissue of ischemia-reperfusion rats were measured. The second model was formed by injecting thrombin NS solution into internal carotid artery. The learning and memory abilities were studied by Y type Maze. The content of Evans blue in brain tissue was measured. **Results** In the model caused by cerebral ischemia-reperfusion, Naomaitai Capsule significantly improved the learning and memory abilities ($P < 0.01$), increased the activity of SOD ($P < 0.01$), and reduced the content of MDA in brain tissue ($P < 0.05, 0.01$). In the model caused by multiple cerebral infarction, Naomaitai Capsule significantly improved the learning and memory abilities ($P < 0.05, 0.01$) and reduced the content of Evans blue in brain tissue ($P < 0.01$). **Conclusion** Naomaitai Capsule can improve the learning and memory abilities of the rats with VD and reduce the injury caused by cerebral lipid peroxidation

Key words: Naomaitai Capsule; vascular dementia (VD); learning and memory; lipid peroxidation

收稿日期: 2005-05-15

作者简介: 邹节明 (1943—), 男, 湖南常德人, 教授级高工, 博士生导师, 主要从事中药新药研发与中药炮制等基础领域研究。

Tel: (0773) 5842588 E-mail: sanjin@gl.gx.cninfo.net