

• 药理与临床 •

马钱子碱及其脂质体对移植性荷瘤小鼠抗肿瘤作用的对比研究

邓旭坤^{1,3*}, 蔡宝昌^{1*}, 吕晓宇¹, 殷武², 王琳¹, 张晓春¹, 刘陶世¹

(1. 南京中医药大学药学院, 江苏 南京 210029; 2. 南京大学生命科学学院 生物医药国家重点实验室, 江苏 南京 210093; 3. 中南民族大学生命科学院, 湖北 武汉 430074)

摘要:目的 评价和比较马钱子碱及其脂质体对移植性肿瘤模型荷瘤小鼠的肿瘤抑制作用和生存时间的影响。方法 用 ICR 小鼠接种 S_{180} 、EAC 腹水瘤、肝癌 Heps 瘤株造成相应的移植性荷瘤小鼠模型, 考察马钱子碱及其脂质体对实体瘤模型 (S_{180} 和 Heps) 小鼠的抑瘤率和对腹水瘤模型 (EAC 和 Heps) 小鼠生命延长率的作用以研究两者的抗肿瘤活性。结果 马钱子碱及其脂质体能有效抑制实体瘤模型荷瘤小鼠体内肿瘤生长, 1.61、3.23、6.46 mg/(kg·d) 马钱子碱对 Heps 小鼠的抑瘤率分别为 35.05%、43.70% 和 46.09%, 而 1.61、3.23 mg/(kg·d) 马钱子碱脂质体的抑瘤率分别为 45.41% 和 58.19%; 1.61、3.23、6.46 mg/(kg·d) 马钱子碱对 S_{180} 小鼠的抑瘤率分别为 37.59%、36.13% 和 38.87%, 而 1.61 和 3.23 mg/(kg·d) 马钱子碱脂质体的抑瘤率分别为 53.00% 和 48.37%, 明显高于马钱子碱; 但两者对腹水瘤模型 (EAC 和 Heps) 荷瘤小鼠的生存时间均无延长作用。结论 马钱子碱及其脂质体有显著的抑制荷瘤小鼠肿瘤生长作用, 马钱子碱脂质体抗肿瘤作用明显强于马钱子碱。

关键词: 马钱子碱; 脂质体; 移植性肿瘤小鼠; 抗肿瘤活性

中图分类号: R286.91

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)03-0389-05

Comparison of antitumor effect between brucine and its liposome in mice transplanted with tumor *in vivo*DENG Xu-kun^{1,3}, CAI Bao-chang¹, LÜ Xiao-yu¹, YIN Wu², WANG Lin¹, ZHANG Xiao-chun¹, LIU Tao-shi¹

(1. College of Pharmacy, Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. State Key Laboratory of Pharmaceutics and Biotechnology, College of Life Science, Nanjing University, Nanjing 210093, China; 3. College of Life Science, South-central University for Nationalities, Wuhan 430074, China)

Abstract: **Objective** To evaluate and compare the effects of brucine and its liposome on inhibiting transplanted tumor growth and prolonging their survival time in mice with transplanted tumor cells. **Methods** ICR Mice of tumor model was made by inoculated with tumor cells (S_{180} , EAC, and Heps). The antitumor activity of brucine and its liposome was evaluated by tumor inhibitory ratio for S_{180} and Heps and life prolonging rate for EAC and Heps of mice with transplanted tumor. **Results** Brucine and its liposome had significant inhibiting effect on transplanted tumor growth in mice. Inhibitory rates of brucine on Heps were 35.05% [1.61 mg/(kg·d)], 43.70% [3.23 mg/(kg·d)], and 46.09% [6.46 mg/(kg·d)], while of its liposome on Heps was 45.41% [1.61 mg/(kg·d)] and 58.19% [3.23 mg/(kg·d)], respectively. The inhibitory rate of brucine on S_{180} was 37.59% [1.61 mg/(kg·d)], 36.13% [3.23 mg/(kg·d)], and 38.87% [6.46 mg/(kg·d)], while of its liposome on S_{180} was 53.00% [1.61 mg/(kg·d)] and 48.37% [3.23 mg/(kg·d)], respectively. However, both of them had no distinct effect on prolonging the life of mice with transplanted tumor (EAC and Heps). **Conclusion** Brucine and its liposome could inhibit the growth of transplanted solid tumor and the inhibitory effect of its liposome is much stronger than that of brucine.

Key words: brucine; liposome; mice with transplanted tumor; antitumor activity马钱子又名番木鳖, 始载于《本草纲目》, 为马钱科植物马钱 *Strychnos nux-vomica* L. 或皮氏马钱

收稿日期: 2005-07-11

基金项目: 国家自然科学基金重大研究计划资助项目 (90209052); 江苏省博士创新基金资助项目 (2005098)

作者简介: 邓旭坤 (1972—), 男, 安徽省淮北市人, 南京中医药大学 2003 级博士生, 研究方向为中药学与分子药理学, 发表论文 15 篇。

Tel: 13851850849 (025) 86798281 E-mail: dxk711208@163.com

* 通讯作者 蔡宝昌 邓旭坤 E-mail: becai@njutcm.edu.cn

S. pierriana A. W. Hill 的成熟种子,主产印度、泰国和我国云南等地。马钱子性味辛温、大毒,具有散结消肿、通络止痛之功效,还有镇痛作用。用于治疗各种炎症和癌症。“以毒攻毒”是中医治疗癌症的常用治则,马钱子作为其代表药物广泛应用于各种肿瘤的临床治疗。土的宁、马钱子碱具有吲哚型生物碱的结构,为马钱子的主要化学成分^[1]。前期实验发现马钱子碱在体外可以显著抑制多种细胞的增殖并能诱导结肠癌细胞、肺癌细胞、胃癌细胞产生凋亡^[2~4]。但目前尚未见马钱子碱对移植性肿瘤的整体抑瘤实验的报道。脂质体是一种人工磷脂类微型囊泡制剂,它具有疏水基向内、亲水基向外的类脂质双分子层,药物可包封于该双分子层中形成脂质体-药物复合体。由于其在体内无毒性及抗原反应,作为新型的靶向和缓释制剂,脂质体制剂已广泛应用于抗肿瘤药物的载体,具有靶向性强、作用时间长、不良反应少等优点^[5,6]。由于马钱子为剧毒中药,为此把马钱子碱做成脂质体制剂,增强其靶向性,以期达到减毒增效的目的。本实验通过移植性荷瘤小鼠模型的整体实验,观察并比较游离马钱子碱和其脂质体制剂的肿瘤抑制作用和对荷瘤小鼠生存时间的影响,为马钱子碱及其脂质体制剂用于肿瘤的临床治疗提供实验依据。

1 材料与仪器

1.1 药品和试剂:马钱子碱(购于 Nacalai Tesque, Inc. Kyoto, Japan, 批号 M9F5231);5-氟脲嘧啶(5-FU)注射液(0.25 g/mL,天津金耀氨基酸有限公司,批号 0311171);顺铂注射粉针剂(每支 20 mg,齐鲁制药厂,批号 0310035)。卵磷脂(武汉生命技术有限公司,批号 030507),胆固醇(中国慧兴生化试剂有限公司),葡聚糖凝胶 Sephadex G-50 (Pharmacia 产品)。

1.2 瘤株与动物:肝癌细胞株 Heps、肉瘤 S₁₈₀、EAC 腹水瘤株由江苏省肿瘤防治研究所提供,由本研究室定期腹腔接种传代保种。ICR 种 SPF 级小鼠,18~22 g,雌雄兼用,南京中医药大学实验动物中心提供,许可证号:SYXK(苏)2002-0123。

1.3 主要仪器:旋转蒸发器(Rotavapor R2.5, Buchi, 瑞士);电子分析天平(AG285, Mettler Toledo, 瑞士);超声振荡器(KQ-500E, 昆山超声仪器有限公司);紫外-可见分光光度计(TU-1800S, 北京普析通用分析仪器有限公司);层流洁净工作台(YJ-875, 苏州净化设备总厂)。

2 方法

2.1 马钱子碱脂质体制备:采用旋转薄膜蒸发法^[7]结合超声水化分散法^[8]制备马钱子碱脂质体。精确称取卵磷脂和胆固醇适量,加无水乙醇使其溶解,所得溶液置梨形烧瓶中,50℃水浴减压除去无水乙醇,在梨形烧瓶壁上形成均匀透明的薄膜后,将其注入到硫酸铵溶液中使成乳白色混悬液;将该液倒入梨形烧瓶中,在 50℃、9 kPa、100 r/min 条件下水化 1.5 h 后超声 10 min,滤液过葡聚糖凝胶 Sephadex G-50 柱,PBS 液洗脱,得空白脂质体。称取马钱子碱适量,置空白脂质体液中,在 40℃、180 kPa、30 r/min 条件下温孵 20 min,经 0.22 μm 微孔滤膜滤过,置 4℃避光保存备用。马钱子碱脂质体包封率的测定采用葡聚糖凝胶柱色谱法。经葡聚糖凝胶 Sephadex G-50 柱分离,于紫外分光光度计检测载药量和包封率,并考察其稳定性。

2.2 马钱子碱及其脂质体对荷瘤小鼠抑瘤试验^[9]

2.2.1 接种:取 ICR 种小鼠,常规饲养。另取传代保种 7~8 d、生长旺盛、且无溃破的健康 Heps、S₁₈₀、EAC 荷瘤小鼠,颈椎脱臼处死,置超净工作台,在无菌条件下从腹腔抽出乳白或乳黄色的瘤液,用无菌生理盐水按 1:3~1:5 比例制成肿瘤细胞悬液,计数并调节细胞数为 1×10^6 /mL,每只小鼠接种 0.2 mL(实体瘤在右前肢腋窝皮下,腹水型腹腔接种)。

2.2.2 分组及给药:接种后的小鼠随机分组,马钱子碱设 3 个剂量组 [1.61、3.23、6.46 mg/(kg·d)],分别相当于马钱子碱 LD₅₀ 的 1/40、1/20 和 1/10,ip 给药,马钱子碱脂质体设 2 个剂量组 [1.61、3.23 mg/(kg·d), ip 给药]以及生理盐水组(NS, ip 给药)、阳性药组 [5-FU 25.0 mg/(kg·d) 或顺铂 3.0 mg/(kg·d), ip 给药],每组 10~12 只。接种 24 h 后每日分别 ip 给药 1 次,观察记录各组小鼠生存状况并称重,连续 8 d。

2.2.3 指标测定:实体瘤模型实验组于末次给药次日处死小鼠,剥离瘤块称其质量。并计算抑瘤率。腹水瘤模型生存时间测定:给药第 7 天称取各组小鼠体重,观察各组小鼠的生存时间,以 60 d 为限,生存时间超过 60 d 按 60 d 计。计算荷瘤小鼠生命延长率。整个实验重复 3 次。

抑瘤率=(对照组瘤质量-给药组瘤质量)/对照组瘤质量×100%

生命延长率=(给药组生存时间-对照组生存时间)/对照组生存时间×100%

2.3 数据处理:所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并经 Excel

处理,采用双样本 t 检验进行组间分析。

3 结果

3.1 马钱子碱脂质体制剂质量考察

3.1.1 载药量和包封率:经检测本品含马钱子碱的载药量 0.46 mg/mL,包封率为 92%。

3.1.2 脂质体稳定性考察:通过离心加速实验和 4℃ 放置 3 个月均未见分层凝聚等现象,仍为均匀混悬液。证明马钱子碱脂质体具有良好的稳定性。

3.2 马钱子碱及其脂质体对实体瘤的抑制作用

3.2.1 马钱子碱及其脂质体对 Heps 实体瘤模型小鼠的肿瘤抑制作用:马钱子碱对肝癌 Heps 实体瘤模型小鼠表现出明显的抑瘤作用,可使其瘤质量明显减轻,马钱子碱各剂量组 Heps 荷瘤小鼠的平均瘤质量与生理盐水组相比差异显著 ($P<0.01$),并且抑瘤效果有良好的剂量依赖性,其中马钱子碱 6.46 mg/(kg·d) 组的抑瘤率最高,达到 46.09% (见表 1)。马钱子碱脂质体组小鼠的平均瘤质量均显著低于生理盐水组 ($P<0.001$),其中 3.23 mg/(kg·d) 组小鼠平均瘤质量显著低于同剂量的马钱子碱组 ($P<0.001$,表 1)。此结果说明马钱子碱脂质体对 Heps 荷瘤小鼠的肿瘤抑制作用显著强于马钱子碱。

3.2.2 马钱子碱及其脂质体对 S₁₈₀实体瘤小鼠的肿瘤抑制作用:马钱子碱对 S₁₈₀实体瘤模型小鼠的实体瘤表现出明显的抑制作用,可使其瘤质量明显减轻,马钱子碱各剂量组 S₁₈₀小鼠的平均瘤质量与生理盐水组比较差异显著 ($P<0.01$)。在 1.61 和 3.23 mg/(kg·d) 剂量下,马钱子碱脂质体组 S₁₈₀小鼠的平均瘤质量均显著低于同剂量的马钱子碱组 ($P<0.05$),更明显低于生理盐水组 ($P<0.001$,见表 2)。此结果说明马钱子碱脂质体对 S₁₈₀荷瘤小鼠的肿瘤抑制作用显著强于马钱子碱。

3.3 马钱子碱及其脂质体对腹水瘤模型小鼠 (EAC 和 Heps) 存活时间的影响:马钱子碱和马钱子碱脂质体在 1.61~3.23 mg/(kg·d) 剂量对 EAC 和 Heps 两种腹水型荷瘤小鼠均没有明显的生命延长作用 (表 3)。

4 讨论

近年来,从植物中寻找具有抗肿瘤作用的天然药物越来越受到人们的重视,研究表明具有吲哚型结构的生物碱如长春碱、钩吻素、粗榧生物碱、长春新碱等,大多对各种肿瘤有生长抑制作用,并可诱导肿瘤细胞的凋亡^[10]。

脂质体作为一种新型抗肿瘤药物载体,可增加

表 1 马钱子碱及其脂质体对 Heps 实体瘤模型小鼠的肿瘤抑制作用 ($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Inhibition of brucine and its liposome on growth of Heps tumor transplanted in mice ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	动物/只		体重/g		瘤质量/g	抑瘤率/%
		始	末	实验前	实验后		
生理盐水	—	10	10	20.5±1.14	29.8±3.47	1.341±0.388	—
5-FU	25.00	10	10	21.2±1.16	30.0±2.87	0.798±0.344**	40.49
马钱子碱	1.61	10	10	21.0±1.01	32.3±4.54	0.871±0.278**	35.05
	3.23	10	10	20.6±1.56	33.0±3.24	0.755±0.220***	43.70
	6.46	10	10	20.5±1.50	26.7±3.01	0.723±0.233***	46.09
马钱子碱脂质体	1.61	10	10	21.2±1.45	27.5±2.97	0.732±0.242***△	45.41
	3.23	10	9	21.0±0.79	27.9±3.25	0.534±0.198***△	58.19

与生理盐水组比较: ** $P<0.01$ *** $P<0.001$; 与同剂量马钱子碱组比较: △ $P<0.05$

** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs NS group; △ $P<0.05$ vs same dose brucine group

表 2 马钱子碱及其脂质体对 S₁₈₀实体瘤模型小鼠的肿瘤抑制作用 ($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Inhibition of brucine and its liposome on growth of S₁₈₀ tumor transplanted in mice ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	动物/只		体重/g		瘤质量/g	抑瘤率/%
		始	末	实验前	实验后		
生理盐水	—	10	10	21.1±1.91	34.2±2.90	1.168±0.384	—
顺铂	3.00	10	9	21.5±1.31	18.5±3.53	0.040±0.025***	96.58
马钱子碱	1.61	10	10	20.7±2.42	31.4±3.30	0.729±0.180**	37.59
	3.23	10	10	21.0±1.26	35.4±2.59	0.746±0.188**	36.13
	6.46	10	10	21.5±2.58	26.6±2.58	0.714±0.148**	38.87
马钱子碱脂质体	1.61	10	10	20.2±1.45	26.8±3.45	0.549±0.148***△	53.00
	3.23	10	9	21.2±1.74	26.2±1.74	0.603±0.198***△	48.37

与生理盐水组比较: ** $P<0.01$ *** $P<0.001$; 与同剂量马钱子碱组比较: △ $P<0.05$

** $P<0.01$ *** $P<0.001$ vs NS group; △ $P<0.05$ vs same dose brucine group

表 3 马钱子碱及其脂质体对腹水瘤模型 (EAC 和 Heps) 小鼠存活时间的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)Table 3 Effects of brucine and its liposome on surviving time of mice transplanted with EAC and Heps tumor ($\bar{x} \pm s$, $n=12$)

组 别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	生存时间/d		生命延长率/%	
		EAC	Heps	EAC	Heps
生理盐水	—	15.9 ± 1.93	12.8 ± 3.31	—	—
顺铂	3.00	17.8 ± 10.31	14.3 ± 3.47	11.95	11.72
马钱子碱	1.61	17.2 ± 6.71	11.1 ± 1.38	8.18	-13.28
	3.23	16.3 ± 7.22	11.8 ± 1.91	1.89	-7.81
	6.46	14.8 ± 4.26	10.2 ± 2.17*	-6.81	-20.31
马钱子碱脂质体	1.61	17.0 ± 9.82	8.2 ± 2.09**△	6.92	-35.94
	3.23	13.1 ± 8.24*△	8.9 ± 1.16**△	-17.80	-30.47

与生理盐水组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$; 与同剂量马钱子碱组比较: △ $P<0.05$

* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs NS group; △ $P<0.05$ vs same dose brucine group

药物水溶性,增强药物与癌细胞亲和力,并能使药物靶向定位于特定的组织,使药物具有良好的靶向性、选择性和通透性,从而提高药物的疗效,降低药物的不良反应。药物经脂质体包封后进入体内形成一种药物缓慢释放系统,可延长药物在血浆中的半衰期。此外,脂质体主要被网状内皮系统吞噬清除,具有对淋巴网状系统的导向作用,药物主要积聚在肝、脾及骨髓等组织器官中,对肝、肺和淋巴网状系统肿瘤可提高药物疗效^[11]。

由于马钱子碱水溶性差,其应用受到了很大的限制。本实验采用超声薄膜水化分散法制备了马钱子碱脂质体,增加了马钱子碱的水溶性,并从整体的角度观察并比较了马钱子碱脂质体与马钱子碱对肿瘤移植性小鼠的肿瘤生长、生存时间的作用,结果表明马钱子碱脂质体与马钱子碱对肿瘤移植性小鼠均表现出显著的抑制其肿瘤生长的作用,且马钱子碱脂质体的抑瘤作用明显强于马钱子碱。但两者均不能明显延长腹水瘤小鼠的生存时间。在预试验中对空白脂质体的抗肿瘤作用及其毒性进行了考察,发现空白脂质体没有抗肿瘤作用及明显的毒性。本实验发现高剂量的马钱子碱和马钱子碱脂质体组小鼠的生存时间还有下降的趋势,说明两者有一定的毒性。在实验中还观察了马钱子碱及其脂质体对肝癌 Heps 荷瘤模型小鼠的一般生存状况、免疫器官质量及指数的影响,结果发现:ip 马钱子碱及其脂质体后,各组荷瘤小鼠在整个实验期间,进食量、呼吸、大小便均正常。马钱子碱 1.61、3.23 mg/(kg · d) 组 Heps 实体瘤和腹水瘤两种模型小鼠的体重有一定的增加;但同剂量的马钱子碱脂质体和高剂量 [6.46 mg/(kg · d)] 马钱子碱组小鼠的体重与生理盐水组相比有下降趋势,说明马钱子碱脂质体和高剂量的马钱子碱有一定的毒性;马钱子碱在 1.61、

3.23 mg/(kg · d) 剂量时对 Heps 小鼠的胸腺、脾脏的质量及其指数均有显著的增加作用。本课题组将在后继实验中对马钱子碱及其脂质体对荷瘤小鼠的造血系统、免疫系统以及肝、肾功能的影响进行及时地跟踪研究。

脂质体具有靶向及缓释作用,由于其缓释作用而使药物在体内的消除时间较长,吕迁洲等^[12]发现,包裹在脂质体中的替加氟,其代谢消除速率远远低于替加氟注射液。故认为马钱子碱脂质体的抑瘤作用及毒性明显高于马钱子碱的原因可能是马钱子碱包裹在脂质体中,由于代谢消除速率减慢,而使马钱子碱在 Heps 小鼠体内的作用时间大大增加,导致其抗肿瘤作用显著增强,毒性也有所增加。

总之,马钱子碱及其脂质体在小剂量 1.16 和 3.23 mg/(kg · d) 时对移植性荷瘤小鼠就有显著的抑瘤作用,且马钱子碱脂质体的抑瘤作用明显强于马钱子碱。虽然两者没有明显的延长其生存时间的作用,但也无常见化疗药物所特有的不良反应,如明显的体重减轻,抑制和损害造血系统和免疫系统等。另外还能部分或完全恢复荷瘤模型小鼠由于 Heps 瘤株造成的肝、肾功能的损伤。有报道说马钱子碱还具有很强的抗炎、镇痛作用^[13],因此,通过进一步研究,马钱子碱及其脂质体很有希望发展成为一种新型的抗癌镇痛药。

References:

- [1] Cai B C, Wu H, Yang X W, et al. Analysis of special data for ¹³C-NMR of sixteen *Strychnos* alkaloids [J]. *Acta Pharm Sin* (药理学报), 1994, 29(1): 44-48.
- [2] Cai B C, Wang T S, Masahiko K, et al. Cytotoxicities of alkaloids from processed and unprocessed seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *Acta Pharmacol Sin* (中国药理学报), 1998, 19(5): 425-428.
- [3] Cai B C, Chen L, Namba T. Processing *nux vomica* N. A comparison of nine alkaloids from processed seeds of *Strychnos nux-vomica* on tumor cell lines [J]. *Nat Med*, 1995, 49(1): 39-42.

- [4] Chen L, Cai B C, Lu Y M, *et al.* A comparison between brucine and isobrucine *N*-oxide on cytotoxicity on tumor cell and anti-oxidative damage action [J]. *J Nanjing Univ Tradit Chin Med* (南京中医药大学学报), 1998, 14(6): 349-351.
- [5] Sihorkar Vyas S P. Potential of polysaccharide anchored liposomes in drug delivery, targeting, and immunization [J]. *J Pharm Sci*, 2001, 4(2): 138-158.
- [6] Budai M, Szogyi M. Liposomes as drug carrier systems. Preparation, classification, and therapeutic advantages of liposomes [J]. *Acta Pharm Hung*, 2001, 71(1): 114-118.
- [7] Wang J S, Zhu J B. Preparation of azithromycin liposome and its entrapment efficiency determination [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 2004, 35(6): 499-502.
- [8] Zhang J, Yang J, Wu J L, *et al.* Preparation of isoliquiritigenin liposome and its inhibitive effects on proliferation of human cervical cancer cells *in vitro* [J]. *Chin J Clin Pharmacol Ther* (中国临床药理学与治疗学), 2004, 9(11): 1268-1272.
- [9] Liu J W, Ji G, Wei D Z. *Pharmacology of Experimental Method—New Technology and Methodology* (药理实验方法学—新技术与新方法) [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003.
- [10] Cheng L, Zhou X J. Review on anticancer mechanism of some plant alkaloid [J]. *Chin Tradit Herb Drug* (中草药), 2004, 35(2): 216-221.
- [11] Leanne E, Karen A G, Andreas L, *et al.* Chromatographic analysis and pharmacokinetics of liposome-encapsulated doxorubicin in non-small cell lung cancer patients [J]. *J Pharm Sci*, 1993, 82: 627.
- [12] Lu Q Z, Zhang C. Pharmacokinetics of fluoroful temperature-sensitive liposome in rabbits [J]. *Acad J Sec Mil Med Univ* (第二军医大学学报), 2002, 23(11): 1227-1229.
- [13] Yin W, Wang T S, Yin F Z, *et al.* Analgesic and anti-inflammatory properties of brucine and brucine *N*-oxide extracted from seeds of *Strychnos nux-vomica* [J]. *EUR J Ethnopharmacol*, 2003, 88(3-4): 205-214.

槲皮素对血吸虫肝纤维化小鼠肝组织 c-fos、c-jun mRNA 和转化生长因子 $\beta 1$ 表达的抑制作用

徐 标, 韩春荣

(华中科技大学同济医学院附属协和医院 感染科, 湖北 武汉 430022)

摘 要:目的 研究槲皮素对小鼠血吸虫病肝纤维化的治疗作用及其机制, 并与吡喹酮的作用进行对比。方法 80 只小鼠随机分为 4 组。其中 3 组小鼠于感染日本血吸虫 8 周后, 分别以槲皮素 30 mg/(kg · d) 治疗 8 周, 以吡喹酮 500 mg/(kg · d) 治疗 2 d 及不作任何治疗 (模型组), 第 4 组小鼠作为正常组。应用 HE 染色法、RT-PCR 及免疫组化染色, 观察和分析槲皮素及吡喹酮治疗前后各组小鼠肝组织病理改变及 c-fos 和 c-jun mRNA、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) 和 I、III 型胶原表达的变化。结果 槲皮素治疗后小鼠肝纤维化程度减轻, 与模型组相比, 肝组织中 c-fos、c-jun mRNA 以及 TGF- $\beta 1$ 和 I、III 型胶原表达均明显降低 ($P < 0.01$), 与吡喹酮组相比, c-jun mRNA、I 和 III 型胶原表达明显降低 ($P < 0.05$), 而 c-fos mRNA 和 TGF- $\beta 1$ 表达无显著改变。结论 槲皮素对小鼠血吸虫病肝纤维化具有较好的治疗作用, 其远期抗肝纤维化效果优于吡喹酮。

关键词:槲皮素; 日本血吸虫; 肝纤维化; c-fos; c-jun; 转化生长因子- $\beta 1$

中图分类号:R287.86

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2006)03-0393-06

Inhibition of quercetin on expressions of c-fos, c-jun mRNA, and TGF- $\beta 1$ in liver tissue of hepatic fibrosis mice infected by schistosome

XU Biao, HAN Chun-rong

(Department of Infectious Diseases, Union Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China)

Abstract: Objective To study the therapeutical effects and mechanisms of quercetin on hepatic fibrosis in schistosome-infected mice and compare the effects with praziquantel. **Methods** Eighty mice were divided into four groups; among them three groups were infected by *Schistosoma japonica*. After 8 weeks, one group was treated with quercetin 30 mg/(kg · d) for 8 weeks, one group was treated with praziquantel 500 mg/(kg · d) for 2 d and the other was taken as model group without any treatment. The fourth group was taken as normal group. HE staining, RT-PCR, and immunohistochemical technique were used to observe the expression of hepatic c-fos and c-jun mRNA, and the changes of hepatic TGF- $\beta 1$, type I, and type III collagen in mice infected by *S. japonica* before and after treatments. **Results** Quercetin obviously

收稿日期: 2005-07-15

作者简介: 徐 标 (1979—), 男, 湖北武汉人, 华中科技大学同济医学院附属协和医院感染科在读硕士, 主要从事肝纤维化防治研究, 已完成两项省级课题。Tel: (027) 85351482 E-mail: xubiao110@126.com