

References:

- [1] Chen H P, Tu S, Hu Y H. Current progress of single nucleotide polymorphism in rheumatoid arthritis [J]. *Chin J Rheumatol* (中华风湿病学杂志), 2004, 8(3): 171-173.
- [2] Cipriano C, Caruso C, Lio D, et al. The -308 G/A polymorphism of TNF- α influences immunological parameters in old subjects affected by infectious diseases [J]. *Int J Immunogenet*, 2005, 32(1): 13-18.
- [3] Balog A, Klausz G, Gal J, et al. Investigation of the prognostic value of TNF- α gene polymorphism among patients treated with infliximab, and the effects of infliximab therapy on TNF- α production and apoptosis [J]. *Pathobiology*, 2004, 71(5): 274-280.
- [4] Padyukov L, Lampa J, Heimbürger M, et al. Genetic markers for the efficacy of tumour necrosis factor blocking therapy in rheumatoid arthritis [J]. *Ann Rheum Dis*, 2003, 62: 526-529.
- [5] Ye J H, Chen C J, Tsai W C, et al. Tumour necrosis factor promoter polymorphism in patients with rheumatoid arthritis in Taiwan [J]. *J Rheumatol*, 2001, 28: 1788-1792.
- [6] Warzocha K, Ribeiro P, Bienvenu J, et al. Genetic polymorphisms in the tumour necrosis factor locus influence non-Hodgkin's lymphoma outcome [J]. *Blood*, 1998, 91: 3574-3581.
- [7] Lin J A, Ye D F, Chen J Q, et al. Polymerase chain reaction analysis for the tumor necrosis factor α 308 (G>A) gene polymorphism relation to ankylosing spondylitis [J]. *Chin J Rheumatol* (中华风湿病学杂志), 2003, 7(7): 420-422.
- [8] Norton R M. Clinical pharmacogenomics: applications in pharmaceutical R & D [J]. *Drug Discov Today*, 2001, 6(4): 180.
- [9] Lou X E, Zhang H, Wu M Z. Pharmacogenomics and individual dosage regimens [J]. *Chin Hosp Pharm J* (中国医院药学杂志), 2002, 22(5): 304-305.
- [10] Wilson A G, Symons J A, McDowell T L, et al. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor α promoter on transcriptional activation [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1997, 94: 3195-3199.
- [11] Kroeger K M, Carville K S, Abraham L J. The -308 tumor necrosis factor α promoter polymorphism effects transcription [J]. *Mol Immunol*, 1997, 34: 391-399.
- [12] Zeng X J, Zhang N Z. The effects of a single active ingredient (T₁) of *Tripterygium wilfordii* Hook on the production of tumour necrosis factor by the peripheral blood mononuclear cells and synovium cells of rheumatoid arthritis patients [J]. *Acta Acad Med Sin* (中国医学科学院学报), 1996, 18(2): 138-142.
- [13] Liou E, Franchimont D, Piron A, et al. Tumour necrosis factor (TNF) gene polymorphism influence TNF- α production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated whole blood cell culture in healthy humans [J]. *Clin Exp Immunol*, 1998, 113: 401-406.

硕苞蔷薇漆黄素对高铁引起大鼠心肌损伤的保护作用

冯 星¹, 许东晖², 梅雪婷², 许实波²

(1. 湖南师范大学 医学院, 湖南 长沙 410006; 2. 中山大学 药学院, 广东 广州 510275)

摘要:目的 研究从硕苞蔷薇叶醇提取物中分离得到的漆黄素对高铁引起的大鼠心肌损伤的保护作用。方法 采用 Langendorff 灌流心脏为实验模型, 研究羟基喹啉铁复合物 (Fe-HQ) 对心肌的损伤作用, 以及漆黄素对心肌损伤的保护作用。结果 漆黄素可以抑制由高铁引起的离体大鼠心脏左室收缩压 (LVSP)、左室舒张末期压 (LVEDP) 的升高和冠脉流量 (CBF)、心率 (HR) 的下降; 漆黄素使冠脉流出液中乳酸脱氢酶 (LDH) 和肌酸激酶 (CK) 释放量和心肌中的 MDA 水平降低。结论 漆黄素对铁超载引起的大鼠心肌损伤有保护作用。

关键词: 硕苞蔷薇; 漆黄素; 铁超载

中图分类号: R286.2

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2006)04-0571-04

Protective effect of fisetin from *Rosa bracteata* on myocardial injury induced by high iron

FENG Xing¹, XU Dong-hui², MEI Xue-ting², XU Shi-bo²

(1. Medical College of Hunan Normal University, Changsha 410006, China; 2. College of Pharmaceutical Sciences, Sun Yet-san University, Guangzhou 510275, China)

Key words: *Rosa bracteata* Wendl.; fisetin; iron overloaded

硕苞蔷薇 *Rosa bracteata* Wendl. 为蔷薇科蔷薇属植物。常绿灌木, 广泛分布于华中和华南地区。其根可入药, 具有祛风活血、通经补肾、涩精补精之功效,

民间用于治疗疝气、梦遗滑精、子宫下垂、久泻等。从其叶的醇提物中提取到漆黄素。本实验采用 Langendorff 灌流心脏为实验模型, 研究羟基喹啉铁复合物

收稿日期: 2005-06-18

基金项目: 国家自然科学基金课题 (30170105); 广东省科技计划 (C30402)

作者简介: 冯 星 (1973—), 男, 湖南长沙人, 博士, 长期从事天然产物的药学研究。

Tel: (0731) 8652216 E-mail: fengxing01@hotmail.com

Fe-HQ 对大鼠心肌的损伤作用,以及漆黄素对心肌损伤的保护作用。

1 材料与方法

1.1 实验动物:SD 大鼠,体重 250~300 g,雄性。广东省实验动物中心提供,合格证号:广东省科学技术委员会 2002A024;广东省医学实验动物管会 26-2003A003。

1.2 药品与试剂:漆黄素由硕苞蔷薇 *R. bracteata* Wendl. 植株的茎叶经 75% 乙醇提取后,再由石油醚-醋酸乙酯-甲醇进行硅胶柱色谱分离得到。结构见图 1。质量分数为 92.7%。实验前用生理盐水稀释至所需的浓度。8-羟基喹啉 (8-hydroxy-quinoline), Sigma 公司。其他化学试剂均为国产分析纯。去铁胺 (DFO), Navortis Pharma AG Basle 生产,使用前用生理盐水配制。乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK) 和丙二醛 (MDA) 试剂盒购自南京建成生物工程研究所。

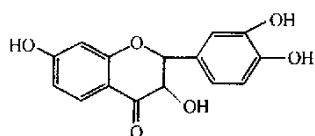


图 1 漆黄素的化学结构

Fig. 1 Structure of fisetin

1.3 仪器:BL-410 生物机能实验系统,成都泰盟科技有限公司。

1.4 实验分组及给药:大鼠随机分成 6 组,每组 6 只。每组心脏均于逆灌 15 min 后转入工作状态。正常组:稳定 15 min 以后,持续灌注 40 min;模型组:稳定 15 min 以后,用 Fe-HQ (10 $\mu\text{mol/L}$) 灌注 10 min,再用 K-H 液灌注 30 min;阳性对照组及漆黄素各组:稳定 15 min 以后,用 Fe-HQ (10 $\mu\text{mol/L}$) 灌注 10 min,用 DFO 或漆黄素 (7、20、60 $\mu\text{mol/L}$) 灌注 10 min,再用 K-H 液灌注 30 min;用 BL-410 生物机能实验系统记录左室收缩压 (LVSP)、左室舒张末期压 (LVEDP) 和心率 (HR)。

1.5 离体心脏 Langendorff 灌注:健康 SD 大鼠,体重 250~300 g,雄性。戊巴比妥钠 45 mg/kg ip 麻醉,股静脉注入肝素 5 mg/kg,以防血栓形成。背位固定,迅速开胸暴露心包膜,剪断上、下腔静脉,肺动、静脉,主动脉 (保留 1 cm 左右),摘取心脏立即放入通以 95% O_2 、5% CO_2 的 4 $^{\circ}\text{C}$ 生理盐水中,轻轻挤压心脏数次,排空心脏内残留的血液,分离主动脉。将主动脉固定于离体 Langendorff 心脏灌注装置中的心脏套管上,用通以 95% O_2 、5% CO_2 饱和万方数据

的改良 K-H 灌流液 mmol/L: NaCl 140、KCl 5.4、 CaCl_2 1.8、 MgCl_2 1、Glu 5、Tris 9、丙酮酸钠 2, pH 7.3) 以 10 mL/min 的速率进行逆行灌注,维持灌流液温度于 37 $^{\circ}\text{C}$ [1]。然后转入工作状态,此时出现心律失常者弃去不用。主动脉负荷为 100 cm。剪开左心耳,从左心房插入尖端带有水囊的压力换能器,压力换能器与 BL-410 生物机能实验系统相连。水囊里注入适量的水,保持前负荷为 0.8 kPa,标本稳定 15 min 后开始实验。

1.6 指标测定:在各时段用量筒记录冠脉流量 (CBF),同时收集冠脉流出液。用试剂盒测定最后 1 次收集冠脉流出液中 LDH 和 CK 的释放量。实验结束后取下心脏称质量,置于 -20 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存,备测 MDA。测定 MDA 时取相同部位心室肌组织加 Tris-HCl 缓冲液,用组织匀浆管制成 10% 心室肌组织匀浆,参照 Bradford [2] 方法测定样本蛋白后,依试剂盒说明测定 MDA 水平。

1.7 统计学分析:结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,显著性检验用 Students-*t* 检验。

2 结果

2.1 对大鼠离体心脏 LVSP 的影响:结果表明模型组稳定 15 min 后,用 Fe-HQ (10 $\mu\text{mol/L}$) 灌注 10 min, LVSP 明显升高,再用 K-H 液灌注 30 min,亦不见明显降低,提示 Fe-HQ 具有心脏毒性,可以使 LVSP 明显升高。给药组在用 Fe-HQ 灌注后, LVSP 亦明显升高,给以漆黄素高、中、低剂量灌注后,各组 LVSP 均有所下降。提示漆黄素可以降低铁超载引起的 LVSP 升高。见表 1。

2.2 对大鼠离体心脏 LVEDP 的影响:结果见表 2。模型组用 Fe-HQ (10 $\mu\text{mol/L}$) 灌注 10 min 后, LVEDP 明显升高,再用 K-H 液灌注 30 min,未见明显降低,提示铁超载可以造成 LVEDP 升高。给药组在用 Fe-HQ 灌注后,再用漆黄素高、中、低剂量灌注,可以明显抑制由铁超载引起的 LVEDP 升高,各剂量组在各时间段与模型组相比,差异显著 ($P < 0.01, 0.05$)。

2.3 对大鼠离体心脏 CBF 的影响:结果见表 3。用 Fe-HQ (10 $\mu\text{mol/L}$) 灌注 10 min, CBF 明显降低,再用 K-H 液灌注 30 min,也未见有明显回升,提示铁超载可造成离体心脏 CBF 减少。给药组在用 Fe-HQ 灌注 10 min,用漆黄素各剂量的灌流液灌注。结果发现,在各时间段,与模型对照组相比较, CBF 有非常显著性升高 ($P < 0.01$) 或显著性升高 ($P < 0.05$);并且在以正常 K-H 液灌注后亦能保持 CBF

水平稳定。

HQ 灌流 10 min, 用漆黄素各剂量的灌流液灌流后, 结果发现, 在各时间段, 与模型对照组相比, HR 有非常显著的升高 ($P < 0.01$) 或显著性升高 ($P < 0.05$); 并且在以正常 K-H 液灌流后亦能保持 HR 水平稳定。

2.4 对大鼠离体心脏 HR 的影响: 结果见表 4。用 Fe-HQ (10 $\mu\text{mol/L}$) 灌流 10 min 后, 与正常组比较, 大鼠离体心脏 HR 非常显著地降低, 再用 K-H 液灌流 30 min, 也未见有明显升高。给药组在用 Fe-

表 1 漆黄素对高铁引起的心肌损伤大鼠离体心脏 LVSP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 1 Effect of fisetin on LVSP of isolated heart of myocardial-injury rats induced by high iron ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组 别	剂量/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	LVSP/kPa						
		15 min	20 min	25 min	30 min	35 min	45 min	55 min
正常	—	12.5 $\pm$ 1.2	12.4 $\pm$ 0.9 $\Delta\Delta$	12.2 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$	12.3 $\pm$ 1.0 $\Delta\Delta$	11.9 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$	11.7 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$	11.7 $\pm$ 1.1 $\Delta\Delta$
模型	—	11.8 $\pm$ 1.7	16.4 $\pm$ 1.2	17.7 $\pm$ 0.9	17.2 $\pm$ 1.3	17.4 $\pm$ 1.3	16.1 $\pm$ 1.3	16.7 $\pm$ 1.2
DFO	—	11.7 $\pm$ 1.3	15.8 $\pm$ 1.1	16.1 $\pm$ 1.3	13.7 $\pm$ 1.1 $\Delta\Delta$	13.9 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$	12.8 $\pm$ 1.1 $\Delta\Delta$	12.9 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$
FIS	7	12.0 $\pm$ 1.1	16.7 $\pm$ 1.1	16.9 $\pm$ 1.3	15.9 $\pm$ 1.3	15.3 $\pm$ 1.4 Δ	14.9 $\pm$ 1.4	14.1 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$
	20	13.6 $\pm$ 1.4	17.4 $\pm$ 1.4	17.6 $\pm$ 1.5	15.4 $\pm$ 1.4 Δ	14.7 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$	14.6 $\pm$ 1.5	12.9 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$
	60	12.2 $\pm$ 1.1	16.9 $\pm$ 1.3	16.5 $\pm$ 1.2	14.1 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$	14.2 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$	13.7 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$	12.4 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$

与模型组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$

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

表 2 漆黄素对高铁引起心肌损伤大鼠离体心脏 LVEDP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 2 Effect of fisetin on LVEDP of isolated hearts of myocardial-injury rats induced by high iron ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组 别	剂量/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	LVEDP/kPa						
		15 min	20 min	25 min	30 min	35 min	45 min	55 min
正常	—	7.3 $\pm$ 1.0	6.4 $\pm$ 1.1 $\Delta\Delta$	6.3 $\pm$ 1.0 $\Delta\Delta$	7.3 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$	7.4 $\pm$ 0.9 $\Delta\Delta$	7.3 $\pm$ 1.4 $\Delta\Delta$	7.9 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$
模型	—	10.9 $\pm$ 1.1	14.8 $\pm$ 1.2	15.5 $\pm$ 1.1	15.4 $\pm$ 0.9	15.7 $\pm$ 1.1	16.4 $\pm$ 1.3	17.2 $\pm$ 1.3
DFO	—	10.0 $\pm$ 1.1	14.3 $\pm$ 1.0	14.9 $\pm$ 1.4 $\Delta\Delta$	13.0 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$	12.3 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$	11.5 $\pm$ 1.0 $\Delta\Delta$	10.8 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$
FIS	60	90.1 $\pm$ 1.2	15.0 $\pm$ 1.3	16.0 $\pm$ 1.3	14.0 $\pm$ 1.1	13.0 $\pm$ 1.5 Δ	12.2 $\pm$ 1.4 $\Delta\Delta$	12.4 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$
	20	10.1 $\pm$ 0.9	15.7 $\pm$ 1.3	16.2 $\pm$ 1.2	13.0 $\pm$ 1.1 Δ	14.0 $\pm$ 1.4 Δ	12.0 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$	13.0 $\pm$ 1.5 $\Delta\Delta$
	7	11.1 $\pm$ 1.0	14.7 $\pm$ 1.3	15.2 $\pm$ 1.5	14.7 $\pm$ 1.2	12.5 $\pm$ 1.3 $\Delta\Delta$	12.5 $\pm$ 1.4 $\Delta\Delta$	13.3 $\pm$ 1.0 $\Delta\Delta$

与模型组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$

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

表 3 漆黄素对高铁引起心肌损伤大鼠离体心脏 CBF 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 3 Effect of fisetin on CBF of isolated hearts of myocardial-injury rats induced by high iron ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组 别	剂量/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	CBF/($\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$)						
		15 min	20 min	25 min	30 min	35 min	45 min	55 min
正常	—	10.05 $\pm$ 0.41	9.67 $\pm$ 0.46 $\Delta\Delta$	9.26 $\pm$ 0.33 $\Delta\Delta$	9.31 $\pm$ 0.37 $\Delta\Delta$	9.01 $\pm$ 0.42 $\Delta\Delta$	8.95 $\pm$ 0.55 $\Delta\Delta$	8.41 $\pm$ 0.41 $\Delta\Delta$
模型	—	10.01 $\pm$ 0.48	6.01 $\pm$ 0.51	5.26 $\pm$ 0.41	5.22 $\pm$ 0.50	4.97 $\pm$ 0.42	5.20 $\pm$ 0.44	5.39 $\pm$ 0.64
DFO	—	9.21 $\pm$ 0.49	6.21 $\pm$ 0.48	5.55 $\pm$ 0.33	8.12 $\pm$ 0.44 $\Delta\Delta$	8.56 $\pm$ 0.47 $\Delta\Delta$	8.26 $\pm$ 0.52 $\Delta\Delta$	8.01 $\pm$ 0.77 $\Delta\Delta$
FIS	7	9.84 $\pm$ 0.42	9.88 $\pm$ 0.41	6.23 $\pm$ 0.38	5.78 $\pm$ 0.59 Δ	6.01 $\pm$ 0.68 $\Delta\Delta$	6.23 $\pm$ 0.93	6.52 $\pm$ 0.75 Δ
	20	9.09 $\pm$ 0.37	5.87 $\pm$ 0.54	5.52 $\pm$ 0.41	6.03 $\pm$ 0.40 $\Delta\Delta$	6.56 $\pm$ 0.67 $\Delta\Delta$	6.23 $\pm$ 0.57 $\Delta\Delta$	6.31 $\pm$ 0.67 Δ
	60	9.79 $\pm$ 0.52	6.23 $\pm$ 0.57	5.47 $\pm$ 0.31	7.63 $\pm$ 0.41 $\Delta\Delta$	7.56 $\pm$ 0.58 $\Delta\Delta$	7.34 $\pm$ 0.73 $\Delta\Delta$	7.89 $\pm$ 0.90 $\Delta\Delta$

与模型组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$

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

表 4 漆黄素对高铁引起心肌损伤大鼠离体心脏 HR 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=6$)

Table 4 Effect of fisetin on HR of isolated hearts of myocardial-injury rats induced by high iron ($\bar{x} \pm s, n=6$)

组 别	剂量/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	HR/(次 $\cdot \text{min}^{-1}$)						
		15 min	20 min	25 min	30 min	35 min	45 min	55 min
正常	—	275 $\pm$ 41	268 $\pm$ 33 $\Delta\Delta$	267 $\pm$ 36 $\Delta\Delta$	265 $\pm$ 35 $\Delta\Delta$	266 $\pm$ 32 $\Delta\Delta$	263 $\pm$ 31 $\Delta\Delta$	250 $\pm$ 30 $\Delta\Delta$
模型	—	249 $\pm$ 41	188 $\pm$ 45	178 $\pm$ 32	175 $\pm$ 30	150 $\pm$ 26	145 $\pm$ 32	143 $\pm$ 38
DFO	—	264 $\pm$ 26	197 $\pm$ 29	188 $\pm$ 32	232 $\pm$ 36 $\Delta\Delta$	247 $\pm$ 32 $\Delta\Delta$	239 $\pm$ 30 $\Delta\Delta$	235 $\pm$ 26 $\Delta\Delta$
FIS	7	264 $\pm$ 29	167 $\pm$ 25	179 $\pm$ 27	198 $\pm$ 31	185 $\pm$ 24	192 $\pm$ 29 Δ	206 $\pm$ 28 Δ
	20	286 $\pm$ 37	177 $\pm$ 31	168 $\pm$ 31	199 $\pm$ 37	190 $\pm$ 37 Δ	199 $\pm$ 32 Δ	205 $\pm$ 33 Δ
	60	266 $\pm$ 32	180 $\pm$ 34	174 $\pm$ 37	213 $\pm$ 33 Δ	223 $\pm$ 30 $\Delta\Delta$	227 $\pm$ 31 $\Delta\Delta$	234 $\pm$ 32 $\Delta\Delta$

与模型组比较: $\Delta P < 0.05$ $\Delta\Delta P < 0.01$

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

万方数据

2.5 对大鼠离体心脏冠脉流出液中 LDH 和 CK 释放量以及心肌 MDA 的影响:模型组冠脉流出液 LDH 和 CK 释放量和心肌中的 MDA 水平,均较正常组有非常显著性的增加 ($P<0.01$)。与模型组比较,漆黄素 (60、20、7 $\mu\text{mol/L}$) 可显著地抑制冠脉流出液中 LDH 和 CK 的释放 ($P<0.01, 0.05$)。漆黄素各剂量组均可非常显著地降低心肌 MDA 水平 ($P<0.01$)。见表 5。

表 5 漆黄素对高铁引起心肌损伤大鼠离体心脏 LDH 和 CK 释放量及心肌 MDA 水平的影响 ($\bar{x}\pm s, n=6$)

Table 5 Effect of fisetin on LDH and CK releasing, and MDA level of isolated hearts of myocardial-injury rats induced by high iron ($\bar{x}\pm s, n=6$)

组别	剂量/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	LDH/ ($\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$)	CK/ ($\text{IU}\cdot\text{L}^{-1}$)	MDA/ ($\text{nmol}\cdot\text{mg}^{-1}$)
正常	—	20.4 $\pm$ 1.8 $\blacktriangle\blacktriangle$	12.3 $\pm$ 1.1 $\blacktriangle\blacktriangle$	1.09 $\pm$ 0.09 $\blacktriangle\blacktriangle$
模型	—	37.5 $\pm$ 1.7	28.4 $\pm$ 1.2	1.65 $\pm$ 0.07
DFO	—	27.3 $\pm$ 1.9 $\blacktriangle\blacktriangle$	19.4 $\pm$ 1.1 $\blacktriangle\blacktriangle$	1.37 $\pm$ 0.05 $\blacktriangle\blacktriangle$
FIS	7	35.4 $\pm$ 1.7 $\blacktriangle$	25.7 $\pm$ 1.4 $\blacktriangle\blacktriangle$	1.51 $\pm$ 0.05 $\blacktriangle\blacktriangle$
	20	31.3 $\pm$ 1.8 $\blacktriangle\blacktriangle$	25.4 $\pm$ 1.0 $\blacktriangle\blacktriangle$	1.49 $\pm$ 0.05 $\blacktriangle\blacktriangle$
	60	29.2 $\pm$ 2.0 $\blacktriangle\blacktriangle$	20.1 $\pm$ 1.2 $\blacktriangle\blacktriangle$	1.40 $\pm$ 0.06 $\blacktriangle\blacktriangle$

与模型组比较: $\blacktriangle P<0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$
 $\blacktriangle P<0.05$ $\blacktriangle\blacktriangle P<0.01$ vs model group

3 讨论

铁是一切生命体都不可缺少的元素,进入人体内的过量铁因不能排出体外而引起铁贮积性超载 (iron overloaded)。铁的积聚超过体内贮存力必将导致组织的损伤,而引起毒性表现^[3]。本实验采用离体灌流心脏,发现 Fe^{3+} 同样可对心肌功能产生损伤,并增加脂质过氧化程度。用脂溶性的透膜三价铁复合物—— Fe^{3+} -HQ,不同程度地增加心肌细胞内铁。有报道,高浓度 Fe^{3+} -HQ 能使灌流液中 $\cdot\text{OH}$ 增高^[4]。

目前常用的治疗铁超载的药物有去铁胺 (DFO)、阴离子胺、芳香基胺 (PIH)、3-羟基吡啶-4-酮等。但是这些药物都或多或少的存在不良反应或是口服困难等缺点^[5]。其中 DFO 作为现在临床上最为常用的金属离子螯合剂,被广泛使用^[6]。本实验结果也证实 DFO 对铁超载引起的心肌损伤有保护

作用。而黄酮类化合物一般毒性低,对漆黄素没有测出其 LD_{50} 。对铁超载引起的心肌损伤表现出良好的保护作用,这种作用可能主要是通过以下两个方面来完成:①抗氧化;②螯合金属铁离子。已经有很多实验可以证明黄酮类化合物可以与铁参与的氧化体系中的铁离子发生作用,从而达到抑制氧化反应的产生^[7]。漆黄素结构式中 B 环上都有邻二酚羟基,这两个羟基的存在极大增强了其抗氧化活性,可以认为是高效黄酮类抗氧化的结构基础^[8,9]。而漆黄素还具有 3,7 位酚羟基,这不仅是抗氧化所必需的,也可与金属离子络合。从理论上来说,4 位上羧基的存在延长了共轭体系,可使黄酮体形成较稳定的自由基中间体。

本实验结果表明,漆黄素可降低高铁引起损伤大鼠离体心脏的 LVSP 和 LVEDP,提高 HR,抑制冠脉流出液中 LDH 和 CK 的释放,降低心肌中 MDA 水平,对高铁引起的心肌损伤有一定的保护作用。

References:

[1] Almeida A P, Cortes S F, Ferreira A J, et al. Increase on the coronary flow induced by dioclein in isolated rat heart [J]. *Life Sci*, 2002, 70(10): 1121-1128.

[2] Bradford M M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein dye binding [J]. *Anal Biochem*, 1976, 72: 248-254.

[3] Oubidar M, Marie C, Mossiat C, et al. Effects of increasing intracellular reactive iron level on cardiac function and oxidative injury in the isolated rat heart [J]. *J Molcell Cardiol*, 1996, 28(8): 1769-1776.

[4] Halliday J W, Powell L W. Iron overload [J]. *Semin Hematol*, 1982, 19: 42-43.

[5] Qian Z M. *Iron Metabolism: Fundamental and Clinical Aspect* (铁代谢基础与临床) [M]. Beijing: Science Press, 2001.

[6] Zanninelli G, Cianciulli P, Sametband M, et al. Labile plasma iron (LPI) for managing chelation in thalassemia major patients [J]. *Europ J Clin Invest, Suppl*, 2005, 35(2): 49-50.

[7] Afanas' er I B. Chelating and free radical scavenging mechanisms of inhibitory action of rutin and quercetin in lipid peroxidation [J]. *Biochem Pharmacol*, 1989, 38: 1763-1789.

[8] Husain S R. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoids [J]. *Phytochemistry*, 1987, 26: 2489-2491.

[9] Yoners M. Inhibitory action of some flavonoids on enhanced spontaneous lipid peroxidation following glutathione depletion [J]. *Planta Med*, 1981, 43: 240-244.