

吉九里香碱诱导 K562 细胞凋亡的研究

王三龙¹, 蔡 兵², 崔承彬³, 阎少羽⁴, 吴春福⁴

(1. 中国药品生物制品检定所 国家药物安全评价监测中心, 北京 100176; 2. 北京生物医药研究所, 北京 100091; 3. 北京药理毒理研究所, 北京 100850; 4. 沈阳药科大学中药学院 药理系, 辽宁 沈阳 110016)

摘要:目的 探讨吉九里香碱 (girinimbine) 通过诱导细胞凋亡而发挥其抑制肿瘤细胞增殖的作用。方法 采用 MTT 法检测吉九里香碱对 K562 细胞增殖的抑制作用; 采用荧光显微镜观察细胞凋亡的形态学变化; 库尔特全自动颗粒粒度仪分析药物引起 K562 细胞体积大小分布的变化; 琼脂糖凝胶电泳测定 DNA 梯形条带及流式细胞术检测细胞凋亡时凋亡峰的变化。结果 MTT 结果显示不同浓度的吉九里香碱处理 K562 细胞不同时间均能抑制细胞的增殖, 抑制率依赖于吉九里香碱的浓度和作用时间; 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱处理 K562 细胞 24 h 时, 细胞出现凋亡典型的形态学特征; 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱分别处理 K562 细胞 6、12、24 h 及不同浓度吉九里香碱处理 K562 细胞 24 h 时, 能够使细胞产生明显的 DNA 梯形条带和体积大小变化, 呈一定的量效和时效关系, 并且细胞凋亡的亚 G₁ 峰随作用时间的延长而增加, 分别为 (15.93 \pm 3.79)% (6 h)、(32.87 \pm 4.89)% (12 h)、(41.30 \pm 1.91)% (24 h)。结论 吉九里香碱可能通过诱导 K562 细胞凋亡而发挥其抗 K562 细胞增殖的作用。

关键词: 吉九里香碱; 细胞凋亡; K562 细胞

中图分类号: R286.91

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2007)11-1677-05

Induction of apoptosis by girinimbine in K562 cell

WANG San-long¹, CAI Bing², CUI Cheng-bin³, YAN Shao-yu⁴, WU Chun-fu⁴

(1. National Center for Safety Evaluation of Drugs, National Institute for the Control of Pharmaceutical & Biological Products, Beijing 100176, China; 2. Beijing Institute of Biomedicine, Beijing 100091, China; 3. Beijing Institute of Pharmacology and Toxicology, Beijing 100850, China; 4. Department of Pharmacology, School of Chinese Materia Medica, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China)

Abstract: **Objective** To investigate the inhibition of girinimbine on cancer cell proliferation by inducing apoptosis. **Methods** Morphological changes of apoptosis were observed with invert fluorescence microscope; The distribution of the cell volume sizes was assessed by Coulter Multisizer I analytical instrument; DNA Ladder, cell cycle, and the percentage changes of apoptotic cells were examined by DNA agarose gel electrophoresis and flow cytometry (FCM), respectively. **Results** MTT Assay showed that girinimbine with different concentrations treated for different times could inhibit K562 cell proliferation. The inhibitory rate was dependent on girinimbine concentrations and treatment times. The K562 cells treated with 50 $\mu\text{mol/L}$ girinimbine for 24 h showed typically morphological changes of apoptotic phase. After treated by 50 $\mu\text{mol/L}$ girinimbine for 6, 12, and 24 h or by different concentrations girinimbine for 24 h, respectively, there were obvious changes of DNA Ladder and the distribution of the cell volume sizes in a time- and dose- dependent manner, and the apoptotic percentage changes of sub-G₁ peak cells from (15.93 \pm 3.79)% (6 h), (32.87 \pm 4.89)% (12 h), and (41.30 \pm 1.91)% (24 h), respectively. **Conclusion** These results suggest that girinimbine maybe show its anticancer activity by inducing apoptosis of K562 cells.

Key words: girinimbine; apoptosis; K562 cell

吉九里香碱又名吉尼宾 (girinimbine), 属咪唑类生物碱化合物, 系从芸香科黄皮属植物黑果黄皮 *Clausena dunniana* Lévl. 中分离得到。本实验室在本研究前期利用小鼠乳腺癌 tsFT210 细胞测试吉

九里香碱的生物活性结果表明, 吉九里香碱对 tsFT210 细胞有很强的凋亡诱导活性和杀伤作用, 但研究仅限于小鼠细胞方面, 进一步的药理活性研究特别是有关该化合物抗人癌细胞方面的活性研究

收稿日期: 2007-03-01

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目 ("973"项目) 基金资助 (1998051113); 国家杰出青年基金资助 (39825126)

作者简介: 王三龙 (1972-), 男, 山西省长治市人, 博士, 副研究员, 主要从事抗肿瘤药物研究以及药物临床前安全性评价工作, 在上述领域已发表中英文论文 10 余篇。Tel: (010) 67876251 Fax: (010) 67876255 E-mail: wangsanlong@nicpbp.org.cn

目前未见更多文献报道。在笔者的系列研究中,发现吉九里香碱可显著抑制人慢性髓性白血病 K562 细胞增殖,因此本研究主要探讨吉九里香碱通过诱导 K562 细胞凋亡而发挥其抑制肿瘤细胞增殖的作用。

1 材料

RPMI-1640 培养基 (Gibco),无支原体胎牛血清 (Hyclone),琼脂糖 (日本和光制药工业株式会社),MTT、Hoechst 33258、蛋白酶 K、RNA 酶、碘化丙啶 (PI)、溴化乙啶 (EB) (Sigma),青霉素 (华北制药有限责任公司),链霉素 (Gibco)。

Spectra Max 型 Plus 酶标仪 (美国 Molecular Devices Co.), 荧光显微镜 (Olympus-M081)、EPICS XL 型四色流式细胞仪 (美国 Coulter)、Coulter Multisizer I 型颗粒记数仪 (美国 Coulter)、EPH-6 型电泳凝胶自动成像系统 (美国 Cole-Pharmer Ins. Co.), 宝丽莱自动成像系统。

吉九里香碱:本实验室自制,质量分数 $\geq 99\%$,用时现配。

2 方法

2.1 细胞培养:人慢性髓性白血病 K562 细胞 (日本引进) 在 $5\% \text{CO}_2$ 、 37°C 的条件下生长于含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,取对数生长期细胞用于实验。

2.2 MTT 法检测吉九里香碱对 K562 细胞增殖的抑制作用^[1,2]:取对数生长期 K562 细胞按 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 的密度接种到 96 孔板中, 37°C 培养 24 h 后加入吉九里香碱,终浓度分别为 3.125、6.25、12.5、25、50 $\mu\text{mol/L}$,每个药物浓度组各设 3 个平行孔。于吉九里香碱作用 6、12、24、36 h 时分别加入 5 mg/mL MTT 液, 37°C 培养 4 h 后, 4°C 、2 000 r/min,离心 5 min,弃上清后,每孔加入 100 μL DMSO 溶解,混匀后置酶标仪于 570 nm 波长处测定各孔的吸光度 (A) 值。计算细胞增殖抑制率 [抑制率 = $(1 - A_{\text{处理组}}/A_{\text{对照组}}) \times 100\%$],实验重复 3 次。

2.3 荧光显微镜下观察细胞形态的变化^[3]:取对数生长期的 K562 细胞,按 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 的密度将细胞接种于 12 孔板。用 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱分别处理 K562 细胞 6、12、24 h 后,2 000 r/min、 4°C 离心 5 min,收集细胞,用 PBS 清洗 1 次。加入 0.5% KCl 溶液,室温静置 15 min,离心去上清,加入甲醇-醋酸 (3:1) 的固定液固定,然后将细胞滴于载玻片上,待稍干燥,滴加 Hoechst 33258 溶液,用 Olympus-M081 型荧光显微镜观察,照相 (20×10 倍)。

2.4 库尔特颗粒粒度分析细胞体积大小变化^[4]:取对数生长期的 K562 细胞,按 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 的密度将细胞接种于 12 孔板。50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱作用 6、12、24 h 后, 4°C 、700 r/min 离心,收集细胞,用 PBS 清洗 1 次。各组细胞分别用生理盐水稀释相同的倍数,用 Coulter Multisizer I 检测细胞体积在 $10 \sim 20 \mu\text{m}$ 和 $2 \sim 8 \mu\text{m}$ 以内区间的大小分布,采用虹吸体积控制模式,保证每次检测体积为 500 μL 。以生理盐水为背景,同时设阴性对照,独立重复 3 次实验。

2.5 DNA 梯形条带的检测^[5]:取对数生长期 K562 细胞按 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 密度接种于 6 孔板。取 6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的吉九里香碱分别作用细胞 24 h 或 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱作用 6、12、24 h 后,离心收集细胞,PBS 清洗 1 次。加入细胞裂解液 [100 mmol/L Tris-HCl (pH 8.5)、5 mmol/L EDTA、0.2 mol/L NaCl、0.2% SDS 含终质量浓度为 0.2 mg/mL 的蛋白酶 K], 37°C 静置过夜。次日 4°C 、12 000 r/min 离心 15 min,取沉淀即 DNA,加入适量 TE 缓冲液 (10 mmol/L Tris-HCl (pH 8.0)、10 mmol/L EDTA) 溶解,加入 1 mg/mL 的 RNase A 使终质量浓度达 200 $\mu\text{g/mL}$, 37°C 静置 2 h,加入适量 DNA 加样缓冲液,琼脂糖凝胶电泳,EB 染色,紫外透射反射仪下检测,宝丽莱自动成像系统拍照。

2.6 流式细胞术检测 DNA^[6]:取对数生长期的 K562 细胞按 $2 \times 10^5/\text{mL}$ 密度接种于 12 孔板。取 6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的吉九里香碱分别作用细胞 24 h 或 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱作用 6、12、24 h 后,离心收集细胞,PBS 清洗 1 次。 70% 预冷乙醇固定过夜后,离心取沉淀,加入 1 mg/mL 的 RNase A 溶液 37°C 消化 30 min,PBS 洗涤,加 PI 4°C 染色 30 min,PBS 适量稀释后,用流式细胞仪在氩激光激发波长 488 nm 下测定荧光强度。利用流式细胞仪测定细胞内 DNA 分布,并利用流式细胞仪自带周期分析软件 Win Cycle 分析细胞凋亡率及周期分布变化。

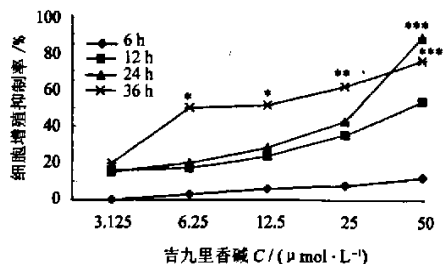
2.7 统计学方法:数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,并应用 SAS 组内均数比较 t 检验进行统计学处理。

3 结果

3.1 MTT 法测定结果:由图 1 可知,指数生长期的 K562 细胞经不同浓度的吉九里香碱处理后,细胞增殖抑制率随着药物浓度的增加而增加,呈剂量依赖关系;随着作用时间的延长,抑制率也呈现时间

依赖关系。其中 6.25、12.5、25、50 $\mu\text{mol/L}$ 4 个浓度吉九里香碱作用 K562 细胞 36 h, 增殖抑制率均超过 50%, 与对照组相比, 均具有统计学意义 ($P < 0.05, 0.01, 0.001$); 50 $\mu\text{mol/L}$ 浓度组, 作用 24 h 得到的抑制率要高于作用 36 h 的抑制率, 与对照组相比, 差异极显著 ($P < 0.001$)。

3.2 凋亡细胞的形态特征^[7]; Hoechst 33258 染色,



与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$
* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs control group

图 1 不同浓度吉九里香碱作用不同时间对 K562 细胞增殖的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 1 Effect of girinimbine in various concentrations on proliferation of K562 cells at various times ($\bar{x} \pm s, n=3$)

荧光显微镜观察 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱处理 K562 细胞 6 h, 即可观察到细胞核皱缩, 呈强致密荧光, 显示细胞在 6 h 时即开始发生凋亡; 作用 24 h 后, 可见典型的凋亡细胞形态, 即细胞体积变小、核固缩、细胞核或细胞浆内可见致密的颗粒状强荧光, 而正常细胞呈弥漫均匀荧光, 且荧光较弱 (见图 2)。结果与倒置显微镜下 (此处未列数据) 观察相似, 从细胞核形态学角度证明了吉九里香碱具有诱导肿瘤细胞凋亡的活性。

3.3 库尔特颗粒粒度分析细胞体积大小分布的测定结果: 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱处理 K562 细胞 6、12、24 h 后, 直径 10~20 μm 的细胞 (与未加药处理 K562 细胞大小相当的细胞) 逐渐减少, 24 h 时正常大小的细胞占总细胞数的 30.04%, 与对照组的 89.00% 相比, 差异极显著 ($P < 0.001$), 见图 3。另一方面随作用时间的延长, 小于 8 μm 的细胞碎片 (凋亡小体) 逐渐增多, 24 h 时, 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱所致凋亡小体数占总细胞数的 69.85%, 与对照组的 9.92% 相比, 差异极显著 ($P < 0.001$), 见图 4。

3.4 DNA 琼脂糖凝胶电泳结果: 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九

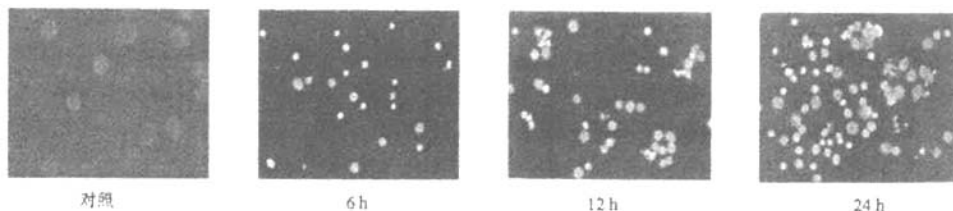
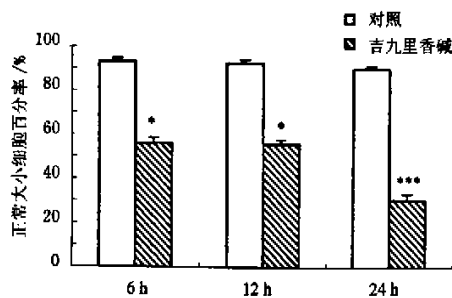


图 2 荧光显微镜观察 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱分别处理 K562 细胞 6、12、24 h 对细胞核形态的影响

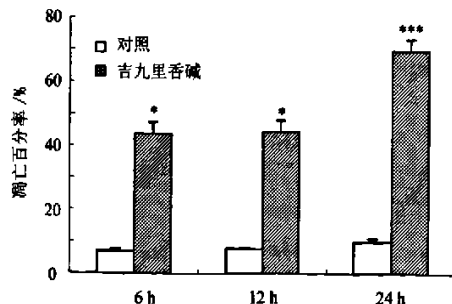
Fig. 2 Effect of 50 $\mu\text{mol/L}$ girinimbine on K562 cells nuclear morphology treated for 6, 12, 24 h, respectively under fluorescence microscope



与对照组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$
* $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs control group

图 3 吉九里香碱作用 K562 细胞不同时间对正常细胞体积大小分布的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 3 Effect of girinimbine on normal cell volume size distribution in K562 cells after treated for different times ($\bar{x} \pm s, n=3$)



与对照组比较: * $P < 0.05$ *** $P < 0.001$
* $P < 0.05$ *** $P < 0.001$ vs control group

图 4 吉九里香碱作用 K562 细胞不同时间对凋亡细胞体积大小分布的影响 ($\bar{x} \pm s, n=3$)

Fig. 4 Effect of girinimbine on apoptotic cell volume size distribution in K562 cells after treated for different times ($\bar{x} \pm s, n=3$)

里香碱处理 K562 细胞 6 h 后,即可检测到细胞发生凋亡时由于 DNA 有规律降解而形成的梯形条带,且随着药物作用时间的延长所形成的 DNA 梯形条带越亮,表明细胞凋亡的程度越大。另外,细胞经 6.25、12.5、25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的吉九里香碱处理 24 h 后,50、100 $\mu\text{mol/L}$ 的吉九里香碱显著将 DNA 降解成 180~200 bp 的片段。而阴性对照组 DNA 未发生降解,在凝胶上表现为一条均匀弥散的总 DNA 条带,见图 5。



图 5 DNA 琼脂糖凝胶电泳分析吉九里香碱对 K562 细胞凋亡的影响

Fig. 5 Apoptosis-inducing effects of grininimbine on K562 cells by DNA agarose gel electrophoresis analysis

3.5 流式细胞仪分析凋亡细胞的结果:不同浓度的吉九里香碱处理 K562 细胞 24 h 后,流式细胞仪分析 DNA 分布。在 6.25、12.5 $\mu\text{mol/L}$ 作用下,亚 G_1 期细胞比例变化不太明显;25、50、100 $\mu\text{mol/L}$ 时作用明显,亚 G_1 期细胞分别达到 (17.04±1.35)%、(41.30±1.91)%、(54.17±4.32)%,与对照组比较差异显著 ($P<0.05, 0.01$)。用 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱处理细胞 6 h 时,在 G_0/G_1 期前出现一明显的亚二倍体峰,且随着作用时间的延长,50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱所致凋亡百分率呈上升趋势。作用 6、12、24 h 的凋亡百分率分别为 (15.93±3.79)%、(32.87±4.89)%、(41.30±1.91)%,呈一定的时效性,与对照组比较差异显著 ($P<0.05, 0.01$)。同时还观察到 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱对细胞各期均有影响,药物作用后 G_0/G_1 及 G_2/M 期细胞逐渐减少,与凋亡细胞数目的增加幅度基本一致。结果见表 1、2。

4 讨论

黑果黄皮 *C. dunniiana* Lévl. 系芸香科黄皮属植物。有关黄皮属植物化学成分的研究报道很多,其主要化学成分为挥发油、生物碱和香豆素类化合物,其中生物碱类成分是其药理活性的主要物质基础之一。分离自黑果黄皮的吉九里香碱属咪唑类生物碱化合物,经文献检索不是新化合物,但检索发现有关对吉九里香碱抗癌活性的研究目前未见报道。经过

表 1 不同浓度吉九里香碱作用 K562 细胞 24 h 对细胞周期分布的影响 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 1 Effect of various concentrations of grininimbine on cell-cycle distribution in K562 cells ($\bar{x}\pm s, n=3$)

吉九里香碱/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	细胞周期分布/%			
	Sub G_1	G_0/G_1	S	G_2/M
0(对照)	2.71±1.67	53.10±3.47	19.00±2.95	22.27±0.15
6.25	5.05±1.16	54.20±1.93	15.07±0.76	24.74±3.45
12.5	8.95±2.18	51.60±1.25	11.47±0.96	24.73±2.82
25	17.04±1.35*	48.63±1.06	11.53±1.02	20.27±0.57
50	41.30±1.91**	23.83±1.46	12.33±0.91	15.90±1.35
100	54.17±4.32**	24.07±2.41	6.82±1.09	9.45±2.32

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$
* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

表 2 50 $\mu\text{mol/L}$ 吉九里香碱作用 K562 细胞不同时间的诱导细胞凋亡作用 ($\bar{x}\pm s, n=3$)

Table 2 Apoptosis-inducing effects of 50 $\mu\text{mol/L}$ grininimbine on K562 cells for different times ($\bar{x}\pm s, n=3$)

吉九里香碱/ ($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)	凋亡率/%		
	6 h	12 h	24 h
0(对照)	1.53±1.25	2.05±0.59	2.71±1.67
50	15.93±3.79*	32.87±4.89**	41.30±1.91**

与对照组比较: * $P<0.05$ ** $P<0.01$
* $P<0.05$ ** $P<0.01$ vs control group

系列研究发现,吉九里香碱能够抑制多种人肿瘤细胞的增殖。本实验主要通过 K562 细胞来探讨吉九里香碱抗肿瘤细胞增殖的作用机制。

在本研究中,首先应用 MTT 法检测到吉九里香碱明显以浓度和时间依赖的形式抑制 K562 细胞的增殖,同时通过荧光显微镜观察,从形态学上确证了吉九里香碱能够诱发 K562 细胞凋亡;进一步利用 Coulter Multisizer I 颗粒粒度分析仪^[4],检测了吉九里香碱处理细胞不同时间后细胞体积粒度大小分布的变化。本实验中,经吉九里香碱处理不同时间后的细胞,随作用时间的增加,形成的凋亡小体在 8 μm 以内区间的分布明显增多,用此区间小颗粒占总体颗粒数的比值来考察凋亡小体的生成率,结果表明这种方法有效的检测出了细胞凋亡时体积大小分布的情况;同时结合不同时间段产生的 DNA 梯带,发现二者在各自的时间点上能够较好的符合,即随着时间的延长,所产生的凋亡小体越来越多,而所产生的 DNA 梯带也随着时间的延长,条带越来越亮,显示出凋亡程度越来越大;同时运用流式细胞仪探讨了吉九里香碱诱发 K562 细胞在正常 G_0/G_1 前出现亚 G_1 峰的时效和量效关系,发现随作用浓度的

增加和作用时间的延长,细胞凋亡比例逐渐增加,同时还可使各期细胞的比例下降,最终诱发各期细胞发生凋亡,结果完全与显微镜下观察、凋亡小体及 DNA 梯形条带的形成相一致。

综上所述,本实验在肯定吉九里香碱能抑制 K562 细胞增殖的同时,用多种方法证实吉九里香碱作用后的 K562 细胞有典型的凋亡发生,说明吉九里香碱通过诱导 K562 细胞凋亡来发挥其抑制 K562 细胞增殖的作用,这一研究结果为进一步研究吉九里香碱抑制其他肿瘤细胞的增殖提供了一定的实验依据。

References:

[1] Wang S L, Cai B, Cui C B, et al. Apoptosis induced by *Caesalpinia sappan* L. extract in leukemia cell line K562 [J]. *Chin J Cancer (癌症)*, 2001, 20(12): 1376-1379.

[2] Wang S L, Cai B, Cui C B, et al. Apoptosis of human chronic myeloid leukemia K562 cell induced by Prosapogenin B of Dioscin (P. B) *in vitro* [J]. *Chin J Cancer (癌症)*, 2003, 22(8): 795-800.
 [3] Kerr J F, Wyllie A H, Currie A R. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics [J]. *Br J Cancer*, 1972, 26(4): 239-257.
 [4] Cai B, Zhang H F, Cui C B, et al. A new method for identifying cell apoptosis [J]. *Chin J Cancer (癌症)*, 2002, 21(8): 923-926.
 [5] Martin S J, Bradley J G, Cotter T G. HL-60 cells induced to differentiate towards neutrophils subsequently die via apoptosis [J]. *Clin Exp Immunol*, 1990, 79(3): 448-453.
 [6] Nicoletti I, Migliorati G, Pagliacci M C, et al. A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry [J]. *J Immunol Methods*, 1991, 139(2): 271-279.
 [7] Kerr J F, Winterford C M, Harmon B V. Apoptosis. Its significance in cancer and cancer therapy [J]. *Cancer*, 1994, 73: 2013-2016.

黄连解毒汤对尼莫地平在大鼠脑内处置动力学的影响

张冬梅^{1,2}, 何振伟², 李 杨¹, 刘晓东^{1*}

(1. 中国药科大学 药物代谢重点实验室, 江苏 南京 210009; 2. 南通市第一人民医院 药剂科, 江苏 南通 226001)

摘要:目的 在整体和离体水平上研究黄连解毒汤对尼莫地平脑内处置动力学的影响。方法 测定大鼠单独给予尼莫地平以及尼莫地平与黄连解毒汤合用的血浆、脑组织中的尼莫地平经时过程,并在离体水平上采用原代培养的大鼠脑微血管内皮细胞 (rBMEC) 模型考察 ig 黄连解毒汤后的大鼠血清、黄连解毒汤中的指标成分黄芩苷和小檗碱对尼莫地平在血脑屏障上转运的影响。结果 整体实验中,合用黄连解毒汤组,尼莫地平在血浆和脑组织中的 C_{max} 和 AUC 均显著高于单独给予尼莫地平组;离体实验中,ig 黄连解毒汤后的大鼠血清,黄芩苷 (5 $\mu\text{g/mL}$)、小檗碱 (>10 ng/mL) 促进 rBMEC 对尼莫地平的摄取,小檗碱 (10 ng/mL) 对尼莫地平的摄取没有影响。结论 在合用黄连解毒汤时,尼莫地平在大鼠血浆和脑组织中的药动学行为均发生改变,合用组尼莫地平在大鼠脑组织中分布增加,可能部分源于黄连解毒汤中黄芩苷的作用。

关键词: 黄连解毒汤; 尼莫地平; 黄芩苷; 脑微血管内皮细胞 (rBMEC)

中图分类号: R286.62 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2007)11-1681-04

Dynamic effect of Huanglian Jiedu Tang on Nimodipine disposition in rat brain

ZHANG Dong-mei^{1,2}, HE Zhen-wei², LI Yang¹, LIU Xiao-dong¹

(1. Key Laboratory of Drug Metabolism, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009, China;

2. Department of Pharmacy, First People's Hospital of Nantong, Nantong 226001, China)

Abstract: **Objective** To evaluate the dynamic effect of Huanglian Jiedu Tang (HLJDT) on Nimodipine disposition in rat brain. **Methods** *In vivo*, Nimodipine in plasma and brain tissue was measured in rats treated with Nimodipine alone or Nimodipine co-administered with HLJDT. *In vitro*, primary cultured brain microvessel endothelial cells (rBMEC) model was used to study the effect of serum obtained from HLJDT-treated rats, baicalin and berberine on the transport of Nimodipine across blood-brain barrier. **Results** *In vivo*, C_{max} and AUC of Nimodipine were much higher than those in Nimodipine alone group when concomitantly ig administered HLJDT and the concentration of Nimodipine in braine

收稿日期: 2007-03-05

基金项目: 国家“863”资助项目 (2003AA2Z347A); 国家中医药管理局资助项目 (02-032P32)

作者简介: 张冬梅 (1982-), 女, 江苏南通人, 药师, 硕士, 研究方向为中西药相互作用。

Tel: (0513) 85129041 E-mail: shanshuam@tom.com

* 通讯作者 刘晓东 Tel: (025) 83271006 E-mail: xdliu@cpcu.edu.cn

吉九里香碱诱导K562细胞凋亡的研究

作者: [王三龙](#), [蔡兵](#), [崔承彬](#), [阎少羽](#), [吴春福](#), [WANG San-long](#), [CAI Bing](#), [CUI Cheng-bin](#), [YAN Shao-yu](#), [WU Chun-fu](#)

作者单位: [王三龙, WANG San-long \(中国药品生物制品检定所, 国家药物安全评价监测中心, 北京, 100176\)](#), [蔡兵, CAI Bing \(北京生物医药研究所, 北京, 100091\)](#), [崔承彬, CUI Cheng-bin \(北京药理毒理研究所, 北京, 100850\)](#), [阎少羽, 吴春福, YAN Shao-yu, WU Chun-fu \(沈阳药科大学中药学院, 药理系, 辽宁, 沈阳, 110016\)](#)

刊名: [中草药](#) **ISTIC** **PKU**

英文刊名: [CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS](#)

年, 卷(期): 2007, 38 (11)

被引用次数: 1次

参考文献(7条)

1. [Wang S L;Cai B;Cui C B Apoptosis induced by Caesalpinia sappan L. extract in leukemia cell line K562](#) 2001(12)
2. [Wang S L;Cai B;Cui C B Apoptosis of human chronic myeloid leukemia K562 cell induced by Prosapogenin B of Dioscin \(P. B\) in vitro\[期刊论文\]-癌症](#) 2003(08)
3. [Kerr J F;Wyllie A H;Currie A R Apoptosis:a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics](#) 1972(04)
4. [Cai B;Zhang H F;Cui C B A new method for identifying cell apoptosis\[期刊论文\]-癌症](#) 2002(08)
5. [Martin S J;Bradley J G;Cotter T G HL-60 cells induced to differentiate towards neutrophils subsequently die via apoptosis](#) 1990(03)
6. [Nicoletti I;Migliorati G;Pagliacci M C A rapid and simple method for measuring thymocyte apoptosis by propidium iodide staining and flow cytometry\[外文期刊\]](#) 1991(02)
7. [Kerr J F;Winterord C M;Harmon B V Apoptosis.Its significance in cancer and cancer therapy\[外文期刊\]](#) 1994

引证文献(1条)

1. [刘晓丹, 刘文达, 刘培庆, 王春芝, 徐妍, 林东军, 黄河清, 吴传斌, 肖若芝, 黄仁魏, 刘加军 丹参酮IIA对白血病K562细胞的体外诱导凋亡作用研究\[期刊论文\]-中草药](#) 2010(10)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200711030.aspx