

对脂蛋白的水解, 及提高机体抗氧化能力有关, 其确切机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 吴兆洪, 杨永华, 柳玉瑾, 等. 首乌冲剂改善高脂血症与高凝状态的临床观察 [J]. 中成药, 2000, 22(12): 844-846.
- [2] 许评比, 李荣宗. 人参、何首乌的毒性反应 [J]. 海峡药学, 2001, 13(3): 112.
- [3] Yang P Y, Almofti M R, Lu L, et al. Reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and decrease of expressions of intracellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor in foam cells by a water-solution fraction of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 99(3): 294-300.
- [4] Ryu G, Ju J H, Park Y J, et al. The radical scavenging effects of stibene glucosides from *Polygonum multiflorum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2002, 25(5): 636-639.
- [5] 楚晋, 叶翠飞, 李林, 等. 二苯乙烯苷对 D-半乳糖致脑老化小鼠学习记忆及神经营养因子的影响 [J]. 中国药房, 2005, 16(1): 13-16.
- [6] 王春英, 张兰桐, 袁志芳, 等. 血脂宁口服液中药各药材的薄层色谱法鉴别 [J]. 河北医科大学学报, 2003, 24(1): 10-12.
- [7] 王春英, 张兰桐, 袁志芳, 等. 何首乌有效成分二苯乙烯苷的药代动力学研究 [J]. 药学报, 2002, 37(12): 955-958.
- [8] 吴斐华, 梁敬钰, 陈荣, 等. 毛平车前活性部位调节血脂作用的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(5): 448-452.
- [9] 余艳辉, 文军, 郭兆贵. Triton WR-1339 对小鼠血脂水平的影响 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18(5): 599-600.
- [10] Vergnani L, Hatrick S, Ricci F, et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability [J]. *Circulation*, 2000, 101(11): 1261-1266.

二氢杨梅素对痤疮丙酸杆菌和脂多糖诱发小鼠肝损伤的保护作用 及对中性粒细胞释放白三烯的影响

梁婷¹, 吴春福^{1*}, 吕艳青², 李满妹², 王璐璐², 张坤², 栗原博^{2*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 暨南大学 中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632)

摘要: 目的 研究二氢杨梅素 (DMY) 对痤疮丙酸杆菌与脂多糖 (*P. acnes*-LPS) 诱发小鼠肝损伤的保护作用及对小鼠腹腔中性粒细胞释放白三烯的影响。方法 通过对 10 mg/kg *P. acnes* 负荷 5 d 的小鼠 iv 3 μg/kg LPS 建立 *P. acnes*-LPS 肝损伤模型, 用酶标仪测定血浆丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 活性, RP-HPLC 法测定小鼠腹腔中性粒细胞释放白三烯 B₄(LTB₄) 和白三烯 C₄(LTC₄) 的水平。结果 与模型组相比, 125、250、500 mg/kg DMY 均能显著抑制由 *P. acnes*-LPS 诱发的小鼠血浆 ALT 活性升高, 其抑制率分别为 38.7%、45.1%、49.8%, 并对小鼠腹腔中性粒细胞 LTB₄ 和 LTC₄ 的分泌呈剂量依赖性抑制作用。结论 DMY 对 *P. acnes*-LPS 诱发小鼠肝损伤具有一定的保护作用, 其部分作用机制可能与抑制白三烯释放有关。

关键词: 二氢杨梅素; 痤疮丙酸杆菌; 脂多糖; 肝损伤; 白三烯

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)01-0083-05

Protection of dihydromyricetin on liver injured mice induced by *Propionibacterium acnes*-lipopolysaccharide and its effect on release of leukotrienes from neutrophil

LIANG Ting¹, WU Chun-fu¹, LÜ Yan-qing², LI Man-mei², WANG Lu-lu²,
ZHANG Kun², KURIHARA Hiroshi²

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract: Objective To observe the protection of dihydromyricetin (DMY) on liver injured mice induced by *Propionibacterium acnes*-lipopolysaccharide (*P. acnes*-LPS) and its effect on release of leukotrienes from murine peritoneal neutrophil. **Methods** The liver injured model was established by iv 3 μg/kg of LPS into 5 d 10 μg/kg *P. acnes*-primed mice. Hepatic function was evaluated by assessing alanine aminotransferase (ALT) level in plasma with ELISA. HPLC Methods were performed to detect the release levels of leukotriene B₄(LTB₄) and leukotriene C₄(LTC₄) in murine peritoneal neutrophil. **Results** Compared with the model groups, 125, 250, and 500 mg/kg DMY inhibited the activities of ALT at 38.7%, 45.1%, and 49.8%, respectively. DMY also inhibited the release of LTB₄ and LTC₄ in murine peritoneal

* 收稿日期: 2007-05-16

作者简介: 梁婷 (1980—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药理学。Tel: (020) 85227797 E-mail: liangting818@tom.com

* 通讯作者 栗原博 Tel: (020) 33033306 E-mail: Hiroshi.Kurihara@163.com

吴春福 Tel: (024) 23843567 E-mail: wucf@syphu.edu.cn wuchunf@21cn.com

neutrophil in a dose-dependent manner. **Conclusion** The results indicate that DMY has the protection to liver injured mice induced by *P. acnes*-LPS and the mechanisms may be partly related to its inhibitory effect on release of leukotrienes in neutrophil.

Key words: dihydromyricetin (DMY); *Propionibacterium acnes*; lipopolysaccharide (LPS); liver injury; leukotrienes

二氢杨梅素 (3, 5, 7, 3', 4', 5'-六羟基-2, 3-双氢黄酮醇, dihydromyricetin, DMY) 又名双氢杨梅素、双氢杨梅树皮素、蛇树皮素等, 属黄酮类化合物, 广泛存在于葡萄科等植物中。近年来的研究证明二氢杨梅素具有降血糖、调血脂、抗氧化及增强免疫等作用^[1]。Hase 等^[2]的研究证明 DMY 对 *D*-半乳糖胺和脂多糖 (LPS) 诱发的小鼠肝损伤有显著的保护作用, 但尚未见 DMY 对白三烯 B₄ (LTB₄) 及白三烯 C₄ (LTC₄) 等炎症介质影响的研究报道。

热灭活的痤疮丙酸杆菌 (*Propionibacterium acnes*, *P. acnes*) 和脂多糖 (LPS) 共同诱发的肝损伤是目前较为常用的自身免疫型肝损伤动物模型^[3, 4]。当 LPS iv 给予 *P. acnes* 负荷小鼠后, 激活肝脏枯否氏细胞 (Kupffer cell), 活化巨噬细胞及各种细胞因子, 继而引起炎症反应^[5]。与其他肝损伤动物模型相比, *P. acnes*-LPS 诱发的肝损伤更近似自身免疫性肝炎的病理过程, 其病变与慢性肝炎非常接近^[2]。Kurihara 等^[6]的研究证明组胺等炎症介质及外周免疫担当细胞参与 *P. acnes*-LPS 诱发小鼠肝损伤的病理过程。Matuschak 等^[7]在研究中确认白三烯是肝损伤过程中的重要炎症介质。本研究通过 *P. acnes*-LPS 负荷小鼠肝损伤模型, 观察 DMY 对 *P. acnes*-LPS 诱发肝损伤小鼠血浆中丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 的影响, 并结合抑制小鼠腹腔中性粒细胞释放炎症介质 LTB₄、LTC₄ 活性来评价 DMY 对 *P. acnes*-LPS 诱发肝损伤的保护作用及可能的作用机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器: DMY 由日本 Suntory 公司研究中心深见治一博士提供, 质量分数 ≥ 97.2%; *P. acnes* 菌株 (ATCC6919) 由日本 Suntory 公司研究中心提供; 环孢菌素 A (CsA) 购自杭州中美华东制药有限公司; 醋酸地塞米松 (DEX) 为天津药业集团新郑股份有限公司产品; 血浆 ALT 测定试剂盒购自南京建成生物工程研究所; LPS、LTB₄、LTC₄、花生四烯酸 (AA) 及钙离子载体 A₂₃₁₈₇ 均为 Sigma 产品; 前列腺素 B₂ (PGB₂) 购自 Calbiochem Co. Ltd, 美国; 蛋白胍购自广东环凯微生物科技有限公司;

脑-心浸萃液态培养基购自 Difco Laboratories, Detroit, MI, 美国。甲醇 (色谱纯) 购自美国 Fisher 试剂公司; 其他试剂均为国产分析纯。

Multiskan MK3 型酶标仪 (Thermo Labsystems Inc., 芬兰); 日本 HITACHI 高效液相色谱系统 (包括 L-6000 型输液泵、L-5025 型柱温箱, L-4000 型紫外检测器, N2000 色谱数据工作站); 色谱柱为日本 KANTO CHEMICAL 公司 RPC₁₈ 柱 (4.6 mm × 150 mm, 5 μm); Strata C₁₈-E 小柱为 Phenomenex 公司产品。厌氧培养装置购自 Forma Scientific, Inc., OH, 美国。3-18K 型台式高速冷冻离心机。BS210S 电子分析天平均为 Sigma 公司产品; pH S-25 型酸度计购自上海伟业仪器厂。

1.2 热灭活 *P. acnes* 干粉的制备^[6]: *P. acnes* 菌株接种在添加 0.03% *L*-半胱氨酸和 0.03% 聚山梨酯-80 的脑-心浸萃液态培养基培养液中, 置于厌氧培养装置内 37 °C 条件下培养 48 h。培养后回收菌液在 4 °C、10 000 × *g* 下离心 15 min, 并以 PBS 清洗。清洗后的菌细胞重新以 PBS 分散, 80 °C 加热 30 min 灭活后冷冻干燥, 并回收得 *P. acnes* 干粉用于本研究。

1.3 *P. acnes*-LPS 肝炎模型制备及给药方法^[6]: 7 周龄 18 ~ 22 g 雄性清洁级昆明种小鼠 [购自广东省医学实验动物中心, 合格证号 SCXK (粤) 2005A 012], 在清洁级层流架中饲养, 饲养温度 (23 ± 2) °C, 照明时间 12 h/d。饲养 1 周后进行实验。*P. acnes*-LPS 肝炎模型制备通过小鼠尾 iv 10 mg/kg 热灭活 *P. acnes*-PBS 溶液, *P. acnes* 负荷 5 d 后尾 iv 3 μg/kg LPS-PBS 溶液。实验动物在 LPS 注射 5 h 后乙醚麻醉下心脏取血, 置于肝素处理后的离心管中, 5 000 r/min 离心 5 min, 回收上清液储存于 -20 °C 用于 ALT 分析。

实验动物随机分为对照组、模型组、CsA 组 (25 mg/kg)、DMY 高、中、低剂量组 (500、250、125 mg/kg), 共 6 组, 每组 7 只小鼠。*P. acnes* 负荷前 1 天起每天 1 次连续 7 d ig 给予 DMY 水溶液, 末次给药在 LPS 注射前 30 min, 对照组给予等容量水溶液。CsA 给药为 *P. acnes* 负荷后 1 天起隔日 ip 给药, 共

2次。

1.4 ALT活性测定:小鼠血浆ALT活性通过赖氏法检测试剂盒使用酶标仪测定。

1.5 DMY对中性粒细胞释放白三烯的影响:参照 Hashimoto 等^[8]的方法,略作改进。取7周龄 18~22 g 雄性清洁级昆明种小鼠 48只,随机分成6组,每组8只。分别为对照组、模型组、DMY高、中、低剂量组(500、250、125 mg/kg)及DEX(1 mg/kg)组。DMY每天ig给药1次,连续5 d,对照组及模型组给予等容量水溶液,DEX组隔日ig给药。给药第2天除对照组外,其余各组ip 10%蛋白胨 0.5 mL/只,末次给药1 h后脱颈处死小鼠。

1.5.1 中性粒细胞制备:每只小鼠ip 2.5 mL Hanks 溶液,收集腹腔内液体,500 r/min 离心 10 min 后弃去上清液,洗2次后,取沉淀悬浮于无钙、镁的 Dulbecco[®] 缓冲液(pH 7.4)后取细胞悬液置玻片上,室温吹干后用 Wright-Giemsa 染色液染色,显微镜下计数中性粒细胞,并将细胞数调整至 1×10^7 /mL。

1.5.2 白三烯合成与提取过程:将1 mL 中性粒细胞悬液添加到每个试管中,每组设3个平行对照管,37℃ 孵育 5 min 后添加 100 μmol/L AA 及 10 μmol/L A₂₃₁₈₇,37℃ 孵育 10 min 后 5 000 r/min 离心 10 min,取上清液。每管加入 2 mL 无水乙醇终止反应后添加内标 PGB₂ 100 ng,再加入蒸馏水 5 mL,4℃ 条件下 5 000 r/min 离心 10 min 沉淀蛋白。取上清液添加蒸馏水使乙醇体积分数为 15%,用 1 mol/L HCl 调 pH 至 3.5 后,添附在 Sep-Pak C₁₈ 小柱上,并依次用 0.1% EDTA、蒸馏水、15% 乙醇、石油醚、甲醇各 10 mL 连续洗脱,收集甲醇组分后氮气吹干,-80℃ 冷冻保存作为样品用于白三烯分析。HPLC 分析前每管用 50 μL 甲醇复溶。

1.5.3 RP-HPLC 色谱条件:流动相组成为甲醇-水-醋酸(70:30:0.01,用 NH₄OH 调 pH 值至 5.6),体积流量 1.0 mL/min,检测波长为 280 nm,柱温 35℃,进样量为 20 μL。

1.5.4 定性及定量:用 LTB₄及 LTC₄的对照品溶液根据 HPLC 保留时间对 LTB₄及 LTC₄进行定性,以内标法根据峰面积比进行定量,并用浓度对峰面积比绘制标准曲线。实验样品中 LTB₄及 LTC₄的量测定根据其峰面积的比值,代入标准曲线中通过计算得出^[8]。

1.6 统计学处理:实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *t* 检验进行统计学分析。

2 结果

2.1 DMY对*P. acnes*-LPS 诱发肝损伤小鼠血浆 ALT 水平的影响:*P. acnes*-LPS 诱发小鼠血浆 ALT 活性显著升高($P < 0.001$)。与模型组相比,不同剂量 DMY 均显示降低 *P. acnes*-LPS 负荷小鼠血浆 ALT 水平,且呈一定量效关系。对照药 CsA 也同样显著抑制因 *P. acnes*-LPS 负荷而引起的小鼠血浆 ALT 活性的升高(表1)。

表1 DMY对*P. acnes*-LPS 诱发肝损伤小鼠血浆 ALT 水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

Table 1 Effect of DMY on plasma ALT levels in liver-injured mice induced by *P. acnes*-LPS

($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ALT 活性/(U·L ⁻¹)	抑制率/%
对照	-	24.72 ± 3.77	-
模型	-	259.14 ± 9.51 ^{###}	-
DMY	125	158.73 ± 6.51 [*]	38.7
	250	142.24 ± 10.41 ^{**}	45.1
	500	130.01 ± 9.20 ^{***}	49.8
CsA	25	83.92 ± 6.23 ^{***}	67.9

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$

与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$

^{###} $P < 0.001$ vs control group

^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group

2.2 LTB₄、LTC₄对照品及中性粒细胞释放白三烯色谱图:参照对照品的结果证明,中性粒细胞样品中的 PGB₂、LTB₄和 LTC₄在 RP-HPLC 色谱柱的保留时间分别为 6.148、11.265、25.732 min,液相条件达到了分离检测 LTB₄和 LTC₄的效果(图1)。

2.3 DMY对小鼠腹腔中性粒细胞释放 LTB₄及 LTC₄的影响:如表2所示,小鼠ip 0.5 mL 10% 蛋白胨后,其腹腔中性粒细胞释放 LTB₄及 LTC₄水平显著升高,诱发腹腔炎症发生。与模型组相比,125、250、500 mg/kg DMY 连续 5 d ig 后小鼠腹腔中性粒细胞释放 LTB₄及 LTC₄水平显著降低,且呈一定量效关系。1 mg/kg DEX 组隔日ig 后也显著抑制中性粒细胞释放 LTB₄及 LTC₄。

3 讨论

与对照组相比,*P. acnes*-LPS 负荷小鼠的血浆 ALT 水平显著升高,诱发小鼠肝损伤。Matsui 等^[9]的研究证明 *P. acnes* 负荷小鼠引起 Kupffer 细胞、巨噬细胞及外周淋巴细胞等在肝脏蓄积,当 iv LPS 后激活蓄积在肝脏中的 Kupffer 细胞等免疫反应细胞引发炎症反应^[10,5]。由于 *P. acnes*-LPS 诱发肝损伤可以被 CsA 等免疫抑制剂所抑制^[11],因此认为 *P. acnes*-LPS 肝损伤模型近似自身免疫性肝炎的

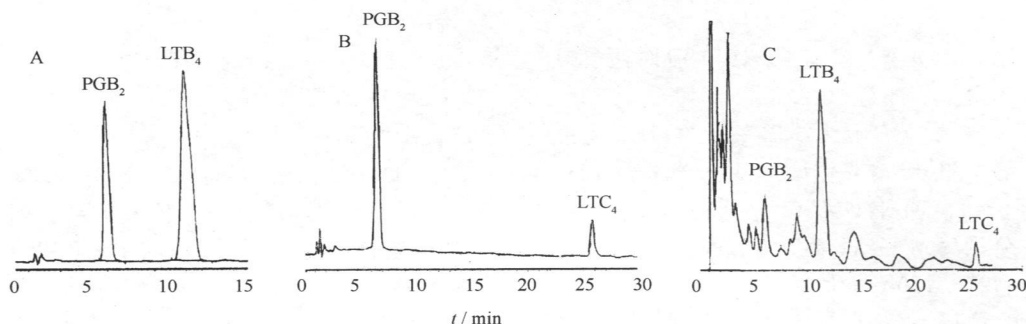


图1 LTB₄对照品 (A)、LTC₄对照品 (B) 及小鼠腹腔中性粒细胞样品 (C) RP-HPLC 色谱图

Fig. 1 RP-HPLC Chromatograms of LTB₄reference substance (A), LTC₄reference substance (B), and sample of peritoneal neutrophils in mice (C)

表2 DMY 对小鼠腹腔中性粒细胞释放 LTB₄及 LTC₄的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 2 Inhibition of DMY on release of LTB₄and LTC₄ from peritoneal neutrophils in mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	LTB ₄ (1 × 10 ⁷ 个)/ ng	抑制率/ %	LTC ₄ (1 × 10 ⁷ 个)/ ng	抑制率/ %
对照	-	43.34 ± 3.54	-	7.97 ± 1.06	-
模型	-	276.90 ± 3.69 ^{###}	-	23.95 ± 0.45 ^{###}	-
DMY	125	190.02 ± 4.50 [*]	31.3	21.79 ± 0.80 [*]	9.0
	250	146.12 ± 3.29 ^{**}	47.2	20.27 ± 0.61 [*]	15.3
	500	106.25 ± 4.13 ^{***}	61.6	17.46 ± 0.73 ^{**}	27.0
DEX	1	63.83 ± 1.11 ^{***}	76.9	11.03 ± 0.37 ^{***}	53.9

与对照组比较: ^{###} $P < 0.001$

与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$

^{###} $P < 0.001$ vs control group

^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ ^{***} $P < 0.001$ vs model group

病理过程,其病变与慢性肝炎非常接近。与模型组相比,DMY 可以显著改善因 *P. acnes*-LPS 负荷导致的小鼠血浆 ALT 水平增高,有效减轻 *P. acnes*-LPS 负荷引起的肝损伤的程度。DMY 是一种含有 6-酚羟基的黄酮类化合物,该化合物因带有多个酚羟基而具有较强的清除自由基活性^[12]。Winrow 等^[13]的研究证明在炎症反应过程中伴有大量自由基产生,Pol^[14]认为肝损伤病理过程多为自由基参与下的炎症反应,过多的活性氧自由基攻击生物膜中的不饱和脂肪酸而发生脂质过氧化反应,破坏脂肪酸链和细胞膜的完整性,损伤肝脏中的各种细胞,引起血浆 ALT 活性的增高。郑洁静等^[15]的研究证明包括 DMY 在内的藤茶总黄酮可以通过缓解肝脏脂质过氧化状态,降低应激负荷导致的小鼠血浆 ALT 水平升高,改善应激性肝损伤。他们在测定 DMY 的抗氧化能力指数活性时发现这类黄酮类化合物能明显延缓荧光物质被活性氧自由基淬灭的速度,确认 DMY 具有清除羟自由基和超氧

自由基的能力。基于文献资料和本实验结果可以认为 DMY 对 *P. acnes*-LPS 负荷引起的肝损伤的保护作用可能部分与其清除自由基,减少氧自由基介导的细胞损害,以及抑制脂质过氧化损伤等有关。

近年来人们发现 *P. acnes*-LPS 诱发炎症过程中伴有白三烯及组胺等炎症介质的参与^[6,16]。Kurihara 等^[6]的研究确认组胺抑制剂可以影响 *P. acnes*-LPS 诱发肝损伤的病理过程。从制备中性粒细胞角度上考虑,人们一般采用蛋白胨诱发腹腔炎症模型来评价中性粒细胞释放白三烯的量。本实验发现 DMY 对注射蛋白胨诱发腹腔炎症的小鼠中的中性粒细胞释放 LTB₄及 LTC₄有明显的抑制作用。实际上,*P. acnes*-LPS 诱发肝损伤与中性粒细胞释放白三烯共属炎症基本过程。白三烯作为 AA 经 5-脂氧酶途径生成的一族脂类介质,广泛参与炎症等病理生理过程。白三烯在炎症细胞受到刺激因素的激活后合成,其中 LTB₄主要由中性粒细胞和巨噬细胞产生,具有较强的促进中性粒细胞趋化、聚集和使之脱颗粒及促进溶酶体酶释放等作用。LTC₄主要通过介导平滑肌收缩,增加血管通透性等生物活性而参与炎症反应,是炎症过程中的主要化学介质之一。本研究证明 DMY 对 *P. acnes*-LPS 诱发小鼠肝损伤具有保护作用,同时明显抑制中性粒细胞释放 LTB₄及 LTC₄,因此推测其保护 *P. acnes*-LPS 性肝损伤的机制可能与其抑制白三烯释放的作用部分相关。近年来从天然资源中寻找活性物质用于防治疾病和维持机体健康已成为人们关注的话题。本实验证明 DMY 通过清除自由基及抑制炎症介质来改善 *P. acnes*-LPS 诱发的肝损伤,提示 DMY 可能在改善氧自由基引起的多种生活习惯病方面具有广泛的潜在应用价值。

参考文献:

- [1] 胡远艳. 藤茶中双氢杨梅树皮素的研究进展 [J]. 时珍国医国药, 2005, 16(2): 157-158.
- [2] Hase K, Ohsugi M, Xiong Q, *et al.* Hepatoprotective effect of *Hovenia dulcis* THU NB. on experimental liver injuries induced by carbon tetrachloride or *D*-galactosamine/lipopolysaccharide [J]. *Biol Pharm Bull*, 1997, 20(4): 381-385.
- [3] Shuto Y, Kataoka M, Higuchi Y, *et al.* Roles of CD14 in LPS-induced liver injury and lethality in mice pretreated with *Propionibacterium acnes* [J]. *Immunol Lett*, 2004, 94(1-2): 47-55.
- [4] Tanaka Y, Takahashi A, Kobayashi K, *et al.* Establishment of a T cell-dependent nude mouse liver injury model induced by *Propionibacterium acnes* and LPS [J]. *J Immunol Methods*, 1995, 182(1): 21-28.
- [5] Okazaki T, Ozaki S, Nagaoka T, *et al.* Antigen-specific T_H1 cells as direct effectors of *Propionibacterium acnes*-primed lipopolysaccharide-induced hepatic injury [J]. *Int Immunol*, 2001, 13(5): 607-613.
- [6] Kurihara H, Fukami H, Shibata H, *et al.* Influence of histamine in a liver injury model induced by *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide [J]. *Biol Pharm Bull*, 2003, 26(10): 1393-1397.
- [7] Matuschak G M, Pinsky M R, Klein E C, *et al.* Effects of *D*-galactosamine-induced acute liver injury on mortality and pulmonary responses to *Escherichia coli* lipopolysaccharide. Modulation by arachidonic acid metabolites [J]. *Am Rev Respir Dis*, 1990, 141: 1296-1306.
- [8] Hashimoto A, Katagiri M, Torii S, *et al.* Effect of dietary α -linolenate/linoleate balance on leukotriene production and histamine release in rats [J]. *Prostaglandins*, 1988, 36(1): 3-16.
- [9] Matsui K, Yoshimoto T, Tsutsui H, *et al.* *Propionibacterium acnes* treatment diminishes CD4⁺ NK1.1⁺ T cells but induces type 1 T cells in the liver by induction of IL-12 and IL-18 production from Kupffer cells [J]. *J Immunol*, 1997, 159(1): 97-106.
- [10] Wu Y, Brouet I, Calmels S, *et al.* Increased endogenous N-nitrosamine and nitrate formation by induction of nitric oxide synthase in rats with acute hepatic injury caused by *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide administration [J]. *Carcinogenesis*, 1993, 14(1): 7-10.
- [11] Wasaki S, Sakaida I, Uchida K, *et al.* Preventive effect of cyclosporin A on experimentally induced acute liver injury in rats [J]. *Liver*, 1997, 17(2): 107-114.
- [12] Ma J, Yang H, Basile M J, *et al.* Analysis of polyphenolic antioxidants from the fruits of three pouteria species by selected ion monitoring liquid chromatography-mass spectrometry [J]. *J Agric Food Chem*, 2004, 52(19): 5873-5878.
- [13] Winrow V R, Winyard P G, Morris C J, *et al.* Free radicals in inflammation: second messengers and mediators of tissue destruction [J]. *Br Med Bull*, 1993, 49(3): 506-522.
- [14] Poli G. Liver damage due to free radicals [J]. *Br Med Bull*, 1993, 49(3): 604-620.
- [15] 郑洁静, 续洁琨, 江涛, 等. 藤茶总黄酮对拘束负荷引起小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2006, 22(10): 1249-1253.
- [16] Calorini L, Mannini A, Bianchini F, *et al.* The change in leukotrienes and lipoxins in activated mouse peritoneal macrophages [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1484(2-3): 87-92.

密蒙花正丁醇提取物对糖尿病大鼠血糖和醛糖还原酶的影响

李海岛¹, 冯苏秀¹, 叶儒¹, 郭洪祝^{1,2*}, 果德安¹

(1. 北京大学药学院, 北京 100083; 2. 北京市药品检验所, 北京 100035)

摘要: 目的 观察密蒙花正丁醇提取物对糖尿病大鼠的血糖和醛糖还原酶 (AR) 活性的影响。方法 通过 ip 链脲佐菌素 (STZ) 60 mg/kg 建立糖尿病大鼠模型, 随机分成 5 组, 分别 ig 给予氨基胍和高、中、低剂量 (200、400、800 mg/kg) 的密蒙花正丁醇提取物, 糖尿病模型组则给予等体积的蒸馏水, 实验过程中每 3 天测 1 次体重, 每周测定血糖, 并于实验第 30 天和第 90 天测定 AR 活性。结果 密蒙花正丁醇提取物的高剂量组大鼠的血糖显著低于模型组, 其第 1 个月的 AR 活性也显著低于模型组。结论 密蒙花正丁醇提取物可降低糖尿病大鼠血糖水平, 且短期内具有 AR 抑制活性。

关键词: 密蒙花; 糖尿病; 醛糖还原酶

中图分类号: R 286.1

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)01-0087-04

密蒙花为常用中药, 《中国药典》2005 年版收载密蒙花为马钱科植物密蒙花 *Buddleja officinalis* Maxim. 的干燥花蕾及其花序, 用于眼部疾病的治疗。根据前期研究结果^[1], 密蒙花正丁醇提取物在体

外有较强的醛糖还原酶抑制活性, 但其体内活性尚未有研究报道。在糖尿病并发症中, 糖尿病性白内障的发病机制与多元醇通路的异常有关, 多元醇通路和关键限速酶——醛糖还原酶 (aldose reductase,

* 收稿日期: 2007-05-02

基金项目: 国家教育部归国人员启动基金

作者简介: 李海岛 (1983—), 男, 江苏徐州人, 硕士, 主要研究方向为中药及天然药物有效成分及活性研究, 现工作于鲁南制药集团。

E-mail: haidaolee@126.com

* 通讯作者 郭洪祝 Tel: (010) 66124434 E-mail: guohz@bjmu.edu.cn