

· 药理与临床 ·

黄连解毒汤中黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠体内的药动学

邓远雄, 杨昌华, 牟玲丽

(湖南师范大学医学院, 湖南 长沙 410006)

摘要: 目的 研究黄连解毒汤中主要成分黄芩苷、汉黄芩苷在糖尿病大鼠体内的药动学。方法 链脲佐菌素 ip 给药建立糖尿病大鼠模型, ig 黄连解毒汤提取物后取血分离血浆, 采用 HPLC-UV 法检测血浆中黄芩苷、汉黄芩苷质量浓度, 以矩量法计算药动学参数。采用黄连解毒汤提取物与大鼠粪便温孵, 从肠道代谢方面研究黄芩苷和汉黄芩苷动力学改变的初步机制。结果 黄芩苷在正常大鼠和糖尿病大鼠中的 $t_{\max 2}$ 分别为 (4.50 ± 1.92) 、 (7.5 ± 1.0) h, $C_{\max 1}$ 分别为 (2.83 ± 0.25) 、 $(9.54 \pm 2.87) \mu\text{g/mL}$, $C_{\max 2}$ 分别为 (2.56 ± 0.63) 、 $(6.58 \pm 1.15) \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-24)}$ 分别为 (37.58 ± 7.57) 、 $(92.75 \pm 24.62) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $t_{1/2}$ 分别为 (6.6 ± 2.4) 、 (12.64 ± 3.35) h。汉黄芩苷在正常大鼠和糖尿病大鼠中的 $t_{\max 2}$ 分别为 (5.5 ± 1.0) 、 (8.00 ± 1.63) h, $C_{\max 1}$ 分别为 (1.36 ± 0.17) 、 $(6.16 \pm 1.40) \mu\text{g/mL}$, $C_{\max 2}$ 分别为 (1.58 ± 0.17) 、 $(4.11 \pm 0.76) \mu\text{g/mL}$, $\text{AUC}_{(0-24)}$ 分别为 (27.02 ± 3.72) 、 $(58.16 \pm 16.43) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$, $t_{1/2}$ 分别为 (9.72 ± 2.24) 、 (7.89 ± 1.63) h。实验结果表明大鼠在糖尿病病理状态下黄芩苷和汉黄芩苷的 $C_{\max 1}$ 、 $C_{\max 2}$ 、 $\text{AUC}_{(0-24)}$ 明显增加, 黄芩苷的 $t_{1/2}$ 显著延长。粪便温孵的结果表明, 黄芩苷在糖尿病大鼠粪便中降解加快。结论 黄芩苷在糖尿病大鼠中的动力学改变的原因可能由于黄芩苷在糖尿病大鼠肠道代谢加快。

关键词: 黄连解毒汤; 黄芩苷; 汉黄芩苷; 糖尿病; 药动学

中图分类号: R 285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)02-0227-05

Pharmacokinetic study on baicalin and wogonoside in diabetic rats in vivo after oral administration of Huanglian-Jiedu Decoction

DENG Yuan-xiong, YANG Chang-hua, MOU Ling-li

(Medical College of Hunan Normal University, Changsha 410006, China)

Abstract Objective To investigate the pharmacokinetic profiles of baicalin and wogonoside in diabetic rats *in vivo*, which are two major constituents in Huanglian-Jiedu Decoction (HJD). **Methods** The diabetic rats were induced by ip administration of streptozotocin (STZ). After the establishment of the method and the set-up of diabetic rats, the pharmacokinetic profiles of baicalin and wogonoside were investigated. Diabetic and normal rats were ig HJD extract, and then the blood samples were collected at the given time points. Contents of baicalin and wogonoside in diabetic and normal rat plasma were assayed by HPLC-UV method. The pharmacokinetic parameters (except $C_{\max}$ and $t_{\max}$) were analyzed by noncompartmental method. The area under the serum concentration-time curve (AUC_{0-t}) was calculated using trapezoidal rule to the last point. Moreover, the presystemic metabolism of baicalin was investigated and compared to explore the pharmacokinetic difference by fermentation of baicalin in feces suspensions of normal and diabetic rats, respectively. **Results** The pharmacokinetic parameters of baicalin in normal and diabetic rats were: (4.50 ± 1.92) and (7.5 ± 1.0) h for $t_{\max 2}$; (2.83 ± 0.25) and $(9.54 \pm 2.87) \mu\text{g/mL}$ for $C_{\max 1}$, (2.56 ± 0.63) and $(6.58 \pm 1.15) \mu\text{g/mL}$ for $C_{\max 2}$; (37.58 ± 7.57) and $(92.75 \pm 24.62) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ for $\text{AUC}_{(0-24)}$, (6.6 ± 2.4) and (12.64 ± 3.35) h for $t_{1/2}$, respectively. And the pharmacokinetic parameters of wogonoside in normal and diabetic rats were: (5.5 ± 1.0) and (8.00 ± 1.63) h for $t_{\max 2}$; (1.36 ± 0.17) and $(6.16 \pm 1.40) \mu\text{g/mL}$ for $C_{\max 1}$; (1.58 ± 0.17) and $(4.11 \pm 0.76) \mu\text{g/mL}$ for $C_{\max 2}$; (27.02 ± 3.72) and $(58.16 \pm 16.43) \mu\text{g} \cdot \text{h/mL}$ for $\text{AUC}_{(0-24)}$; (9.72 ± 2.24) and (7.89 ± 1.63) h for $t_{1/2}$, respectively. The results indicated that $C_{\max 1}$, $C_{\max 2}$, $\text{AUC}_{(0-24)}$ of baicalin and wogonoside were significantly enhanced and $t_{1/2}$ of baicalin was remarkably extended when compared with the normal rats. And the results also revealed that baicalin contained in HJD hydrolyzed more rapidly when incubated in the feces suspen-

收稿日期: 2007-06-03

基金项目: 国家“863”项目 (2003AA2Z347A); 国家自然科学基金项目 (39970862); 国家中医药管理局项目 (02032P32)

作者简介: 邓远雄 (1968—), 男, 湖南桂东人, 博士, 主要从事药动学研究。E-mail: dyxdjy@126.com

sion of diabetic rats than in that of normal rats **Conclusion** The results indicate that the pharmacokinetic difference of baicalin between diabetic and normal rats may result from the presystemic metabolism of baicalin

Key words: Huanglian-Jiedu Decoction (HJD); baicalin; wogonoside; diabetes mellitus; pharmacokinetics

糖尿病是一种常见的、严重危及人类健康的全身性慢性代谢性疾病。据报道,至 2010 年全球糖尿病患者人数将达 2.1 亿。糖尿病的发生发展往往伴随多种并发症,如心脑血管、肾、视网膜及神经等慢性病变,严重影响患者的生活、威胁患者的生命。研究表明,在糖尿病的病理状态下,机体中许多与药物代谢和处置有关的酶和转运蛋白发生了变化,如链脲佐菌素 (STZ) 诱导的糖尿病 SD 大鼠肝微粒体细胞色素 P₄₅₀ 酶表达发生了极为显著的改变, CYP1A2、2B1/2、2E1 和 3A1 表达显著增加, CYP1A2、2B1/2、2E1 和 3A23 的 mRNA 水平显著升高,而 CYP2C11 表达显著减少,其 mRNA 水平显著降低^[1]。Price 等^[2]发现 STZ 诱导的糖尿病大鼠代谢的葡萄糖醛酸化显著增加, Watanabe K^[3]也发现糖尿病大鼠中 PEPT1 转运蛋白表达显著增加。因此,糖尿病病理状态下药物的药动学很可能受到影响。

黄连解毒汤由黄连、黄芩、黄柏和栀子 4 味中药组成,是中医清热解毒的经典方剂,具有泻火解毒之功效,主治一切实热火毒、三焦热盛之证,临床用于大热烦燥、口燥咽干、错语不眠、热病吐衄、外科痈疽疗毒等。现代研究表明,黄连解毒汤不但具有抗菌消炎作用^[4],还具有降糖^[5]、调血脂^[6]、抗氧化^[7]和神经保护作用^[8]。临床和实验研究发现黄连解毒汤对糖尿病及其并发症的治疗具有较好的效果。因此,有必要对黄连解毒汤的有效成分在糖尿病病理状态下的药动学进行研究,以指导黄连解毒汤的临床应用。黄芩苷和汉黄芩苷是黄连解毒汤中的黄酮类成分,现代研究表明其具有广泛的药理作用,如抗氧化、抗肿瘤、抗病毒、抗辐射、心血管保护和神经保护作用^[9~13]。本实验对黄连解毒汤的有效成分黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠中的药动学进行了研究,以期对黄连解毒汤的临床使用有所启示。

1 材料

1.1 药品:黄连、黄芩、黄柏和栀子均购于南京市开心大药房,符合《中国药典》2000 年版一部有关规定,经中国药科大学生药教研室陈丽娜博士鉴定为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch 干燥根茎,唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 干燥

根,芸香科植物黄檗 *Phellodendron amurense* Rupr 除去栓皮的干燥树皮,茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实。

1.2 动物:健康雄性 SD 大鼠,体重 180~200 g,由上海西普尔-必凯实验动物中心提供。合格证号:SCXK (沪) 2005-0002。

1.3 试剂:黄芩苷对照品,购于中国药品生物制品检定所;汉黄芩苷,由上海友思公司提供,质量分数 $\geq 99.0\%$ 。链脲佐菌素 (STZ),Sigma 公司;血糖测定试剂盒,北京荣盛生物技术有限公司;乙腈和甲醇,美国 TEDIA 公司;其余试剂均为分析纯;水为超纯水。

1.4 仪器:Shimadzu 2010 CHT 系统,配有低压梯度四元泵、紫外检测器及 CLASS-V P 色谱工作站;Milli-Q Gradient A10 超纯水器 (Millipore Inc 美国)。

2 方法

2.1 黄连解毒汤提取物的制备:取黄连、黄芩、黄柏和栀子按 3:2:2:3 的比例混合,加 10 倍量的水煎煮,每次 1 h,共煎 3 次。滤液合并,离心后浓缩干燥得黄连解毒汤提取物粉末,收率为 20%。黄连解毒汤提取物中黄芩苷和汉黄芩苷的质量分数分别为 58.39、15.76 mg/g。

2.2 色谱条件:采用本实验室以前确证的条件^[14]略加修改测定血浆样品中黄芩苷的量,即色谱柱为 Shim-pack ODS (250 mm $\times$ 4.6 mm, 5 μ m),采用梯度洗脱方式,流动相 A 为 0.05% 磷酸 + 5 mmol/L NaH_2PO_4 ,流动相 B 为乙腈;体积流量:1.5 mL/min;梯度洗脱程序:0~16 min, 74.5% A; 16~19.5 min, 线性过渡到 55% A; 19.5~21.5 min, 线性回归到 74.5% A; 21.5~26 min 平衡色谱柱;检测波长:276 nm;柱温 40 $^{\circ}\text{C}$ 。

2.3 糖尿病模型大鼠的制备:将 15 只体重为 180~200 g 雄性 SD 大鼠分为两组,其中模型组 10 只,对照组 5 只。适应性饲养 3 d 后,禁食 16 h。模型组大鼠 ip STZ 55 mg/kg (STZ 溶于 0.1 mol/L 枸橼酸缓冲液中, pH 4.4),对照组大鼠 ip 同样体积的枸橼酸缓冲液。72 h 后将两组大鼠禁食 12 h,测

定空腹血糖,取其中5只血糖高于14.0 mmol/L的模型组大鼠用于实验研究。将模型组和对照组大鼠(均为5只)同等条件下饲养4周。

2.4 糖尿病大鼠 ig 黄连解毒汤后黄芩苷和汉黄芩苷的药动学研究:将饲养4周的模型组和对照组大鼠(于实验前3 d 重新测定血糖),按3.33 g/kg的剂量 ig 黄连解毒汤提取物。黄连解毒汤提取物以0.5% CMC-Na 混悬。给药后于5、10、20、30、60、120、240、360、480、600、720、960、1 440 min 从眼底静脉丛取血0.3 mL,置于肝素化的Eppendorf管中,5 000 r/min 离心10 min,分离血浆,于-20保存待测。

2.5 黄连解毒汤提取物在大鼠粪便悬浮液中的温孵:分别取模型组和对照组大鼠的新鲜粪便1 g,加入冷却至4℃的人工肠液(0.05 mol/L 磷酸二氢钾,pH 7.4,含0.1 mol/L 的维生素C)15 mL,研磨均匀,滤过即得。将一定量的黄连解毒汤提取物以pH 值为6.2的人工肠液超声提取(提取液经HPLC测定含黄芩苷为6 mg/mL)备用。取0.2 mL 粪便悬浮液,加入一定量含黄芩苷为6 mg/mL的黄连解毒汤提取液,使成含黄芩苷50 μg/mL的悬浮液。将悬浮液样品于37℃温孵0、5、10、15、20、30、45、60 min,取出加2倍体积的甲醇-乙腈(1:1)中止反应,10 000 r/min 离心10 min,取上清液于-20℃保存待测。实验中设人工肠液加黄芩苷对照组,考察黄芩苷在人工肠液中的降解。

2.6 生物样品中黄芩苷和汉黄芩苷的测定:采用先前建立的HPLC方法测定生物样品中的黄芩苷和汉黄芩苷的量。取0.1 mL 血浆样品,加入50 μL 的1 mol/L KH₂PO₄溶液,涡旋振荡混匀1 min,加入100 μL 蛋白沉淀剂[甲醇-乙腈(1:1)],涡旋振荡10 min。22 000 r/min 离心15 min,取上清,再次离心10 min (22 000 r/min),取20 μL 上清进样分析。粪便温孵的样品的处理类似于血浆样品的处理。

2.7 标准曲线及线性范围

2.7.1 测定血浆中黄芩苷和汉黄芩苷质量浓度的标准曲线:取大鼠空白血浆0.1 mL,精密加入10 μL 不同质量浓度的对照品,使其分别含黄芩苷0.21、0.422、0.843、1.687、3.375、6.75、13.5、27.0 μg/mL;含汉黄芩苷0.148、0.296、0.593、1.187、2.375、4.75、9.50 μg/mL,按血浆样品的处理方法操作,进样分析。以样品质量浓度(C)对峰面积(A)作直线回归,得黄芩苷的回归方程: $A = 26\,612C - 4\,550.1$ ($r = 0.999\,9$, $n = 5$);汉黄芩苷的回归

方程: $A = 34\,403C - 1\,096.8$ ($r = 0.999\,9$, $n = 5$),结果表明黄芩苷在0.21~27.0 μg/mL 线性良好,汉黄芩苷在0.148~9.50 μg/mL 线性良好,定量下限分别为黄芩苷0.21 μg/mL 和汉黄芩苷0.148 μg/mL。

2.7.2 粪便温孵液中黄芩苷测定的标准曲线:取空白粪便悬浮液加2倍体积的沉淀剂,离心(20 000 r/min, 10 min),取上清液作为空白温孵液。取空白温孵液0.1 mL,精密加入10 μL 不同质量浓度的对照品,使其分别含黄芩苷0.81、1.612、3.25、6.5、13.26、52.0 μg/mL,按血浆样品的处理方法操作,进样分析。以样品质量浓度(C)对峰面积(A)作直线回归,得黄芩苷的回归方程: $A = 26\,612C - 4\,550.1$ ($r = 0.999\,4$, $n = 5$);结果表明黄芩苷在0.81~52.0 μg/mL 线性良好,定量下限为黄芩苷0.81 μg/mL。

2.8 数据处理:所有的数据均表示为 $\bar{x} \pm s$,血浆中黄芩苷和汉黄芩苷峰浓度($C_{\max}$)和达峰时间($t_{\max}$)直接由实测数据得出,其余参数用BAPP软件(中国药科大学研制)计算。药物浓度-时间曲线下的面积(AUC)用梯形面积法求出。AUC的统计分析经对数转换后进行。数据统计分析经Student's-t检验。

3 结果

3.1 大鼠的血糖和体重:大鼠造模30 d后体重和血糖数据见表1。大鼠造模30 d,呈现非常明显的糖尿病症状:多饮、多食、多尿及体重急剧减少。血糖数据表明,模型组大鼠呈现典型的糖尿病症状。

表1 正常和模型大鼠的体重和血糖 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 1 Body weight and plasma glucose of normal and diabetic rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

组别	体重/g	血糖/(mmol·L ⁻¹)
对照	326.3 ± 18.3	5.34 ± 0.36
模型	155.0 ± 11.1**	26.63 ± 2.85**

与对照组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs control group

3.2 灌胃黄连解毒汤后糖尿病大鼠和正常大鼠的血药浓度及药动学参数

3.2.1 黄芩苷的血浆药物浓度-时间曲线和药动学参数:糖尿病大鼠和正常大鼠 ig 黄连解毒汤后血浆中黄芩苷的浓度-时间曲线见图1。其药动学参数见表2。可见黄芩苷在糖尿病大鼠中第2个达峰时间及清除半衰期 $t_{1/2}$ 延长, $C_{\max 1}$ 、 $C_{\max 2}$ 及AUC均显著增加。

3.2.2 汉黄芩苷的血浆药物浓度-时间曲线和药动学参数:糖尿病大鼠和正常大鼠 ig 黄连解毒汤后血

浆中汉黄芩苷的浓度-时间曲线见图 2。其药动学参数见表 2。可见汉黄芩苷在糖尿病大鼠中第 2 个达峰时间延长, C_{max1} 、 C_{max2} 及 AUC 均显著增加。然而与黄芩苷不同, 汉黄芩苷在糖尿病大鼠和正常大鼠

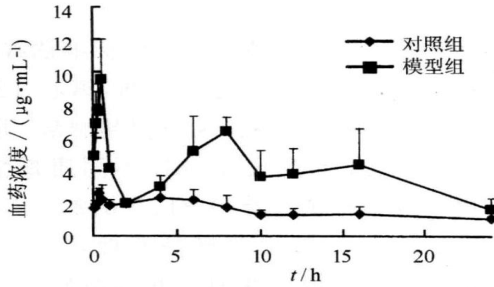


图 1 大鼠 ig 黄连解毒汤提取物 3.3 g/kg 后黄芩苷平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Fig 1 Plasma concentration-time profile of baicalin in rats after ig 3.3 g/kg extract of HJD ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

表 2 糖尿病和正常大鼠 ig 黄连解毒汤提取物 3.3 g/kg 后黄芩苷和汉黄芩苷的药动学参数 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Table 2 Pharmacokinetic parameters of baicalin and wogonoside in diabetic and normal rats after ig 3.3 g/kg extract of HJD ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

参数	单位	黄芩苷		汉黄芩苷	
		对照组	模型组	对照组	模型组
t_{max1}	h	0.38 ± 0.08	0.50 ± 0.00	0.50 ± 0.00	0.63 ± 0.21
t_{max2}	h	4.50 ± 1.92	$7.50 \pm 1.00^{**}$	5.50 ± 1.00	$8.00 \pm 1.63^{**}$
C_{max1}	$\mu g \cdot mL^{-1}$	2.83 ± 0.25	$9.54 \pm 2.87^{**}$	1.36 ± 0.17	$6.16 \pm 1.40^{**}$
C_{max2}	$\mu g \cdot mL^{-1}$	2.56 ± 0.63	$6.58 \pm 1.15^{**}$	1.58 ± 0.17	$4.11 \pm 0.76^{**}$
$AUC(0-24)$	$\mu g \cdot h \cdot mL^{-1}$	37.58 ± 7.57	$92.75 \pm 24.62^{**}$	27.02 ± 3.72	$58.16 \pm 16.43^{**}$
$t_{1/2}$	h	6.60 ± 2.40	$12.64 \pm 3.35^{**}$	9.72 ± 2.24	7.89 ± 1.63

与对照组比较: $^{**} P < 0.01$

$^{**} P < 0.01$ vs control group

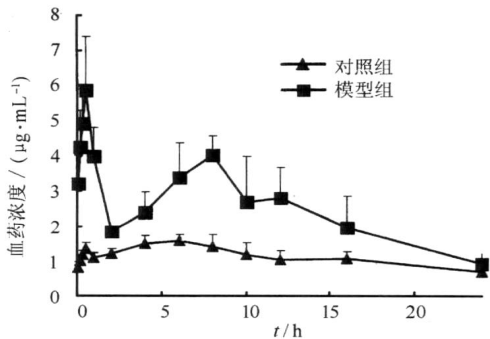


图 2 大鼠 ig 黄连解毒汤提取物 3.3 g/kg 后汉黄芩苷平均血药浓度-时间曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Fig 2 Plasma concentration-time profile of wogonoside in rats after ig 3.3 g/kg extract of HJD ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

的消除半衰期 $t_{1/2}$ 无显著性差异。

3.3 黄芩苷在糖尿病大鼠粪便悬浮液中温孵结果: 黄芩苷和汉黄芩苷的结构和性质相似, 所以选择以黄芩苷为代表研究黄连解毒汤中的有效成分黄芩苷和汉黄芩苷在肠道中的降解代谢。黄连解毒汤提取物中的黄芩苷在糖尿病大鼠粪便悬浮液中的降解曲线见图 3。结果表明黄芩苷在糖尿病大鼠粪便悬浮液中降解加快, 糖尿病组的降解速率常数 (K_e) 为 0.163 min^{-1} , 而对照组为 0.057 min^{-1} 。在实验时段内黄芩苷有人工肠液中稳定。

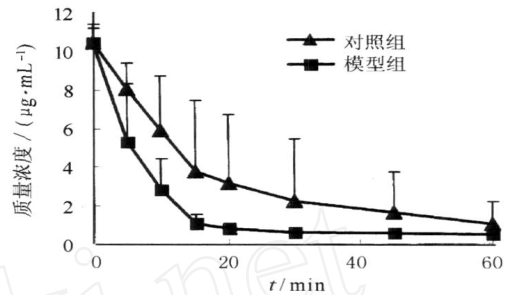


图 3 黄连解毒汤中的黄芩苷在大鼠粪便悬浮液中温孵降解曲线 ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

Fig 3 Degradation of baicalin contained in HJD when incubated in feces suspension of rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 5$)

4 讨论

糖尿病作为一种代谢性疾病, 严重影响着人类的健康, 其对机体的很多方面都有影响。在糖尿病病理状态下, 机体的很多酶、功能蛋白的活性及基因表达发生了改变, 其中与药物代谢和药物转运有关的许多代谢酶和转运蛋白变化很大。研究表明, 在糖尿病的病理状态下, 与药物代谢密切相关的酶和转运体发生了改变^[1-3, 15], 这就势必影响到药物的体内过程。

在本实验中, 通过研究发现, 黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠的体内过程发生了明显的改变, 其 C_{max1} 、 C_{max2} 、 $AUC(0-24)$ 明显增加, 而且黄芩苷在糖尿病大鼠中的 $t_{1/2}$ 显著延长。文献报道^[16], 黄芩苷和汉黄芩苷须先在肠道被葡萄糖醛酸酶水解成它们的苷元黄芩素和汉黄芩素后再被肠道吸收, 吸收后再在肠上皮细胞上被葡萄糖醛酸转移酶催化重新形成黄芩苷和汉黄芩苷进入循环。本实验的研究结果表明黄芩苷在糖尿病大鼠粪便悬浮液中降解加快。结合前面文献研究的结果^[16], 可以推测, 糖尿病大鼠 ig 黄连解毒汤后血浆中黄芩苷和汉黄芩苷的 AUC 显著增加, 至少部分是由于在糖尿病病理状态下, 大鼠

发生肠道微生态紊乱,导致大肠杆菌等产 β 葡萄糖醛酸苷酶的细菌数量剧增, β 葡萄糖醛酸苷酶的量增加,进而导致黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠肠道分解加快,分解成容易吸收的黄芩素和汉黄芩素。黄芩素和汉黄芩素吸收后在体内很快又转换成黄芩苷和汉黄芩苷,最终表现为黄芩苷和汉黄芩苷在糖尿病大鼠血浆中的AUC显著增加。

本研究发现糖尿病状态下黄芩苷和汉黄芩苷的 $C_{\max 1}$ 、 $C_{\max 2}$ 、 $AUC_{(0-24)}$ 明显增加,而且黄芩苷在糖尿病大鼠中的 $t_{1/2}$ 显著延长。这提示在临床上应用黄连解毒汤进行糖尿病及其并发症的治疗时必须进行剂量及给药间隔调整,以避免不良反应的出现。

参考文献

- [1] Kim Y C, Oh E Y, Kim S H, *et al*. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous torasemide in diabetic rats induced by alloxan or streptozotocin [J]. *Biopharm Drug Dispos*, 2005, 26(8): 371-378.
- [2] Price V F, Jollow D J. Strain differences in susceptibility of normal and diabetic rats to acetaminophen hepatotoxicity [J]. *Biochem Pharmacol*, 1986, 35(4): 687-695.
- [3] Watanabe K, Terada K, Sato J. Intestinal absorption of cephalexin in diabetes mellitus model rats [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2003, 19(2-3), 91-98.
- [4] Zhou H, Mineshita S. The effect of oren-gedoku-to on experimental colitis in rats [J]. *J Pharm Pharmacol*, 1999, 51(9): 1065-1074.
- [5] 陆付耳, 冷三华, 屠庆年, 等. 黄连解毒汤与黄连素对2型糖尿病大鼠葡萄糖和脂质代谢影响的比较研究 [J]. 华中科技大学学报: 医学版, 2002, 31(6): 662-665.
- [6] Yotsumoto H, Yanagita T, Yamamoto K, *et al*. Inhibitory effects of oren-gedoku-to and its components on cholesteryl ester synthesis in cultured human hepatocyte HepG2 cells: Evidence from the cultured Hepa G2 cells and *in vitro* assay of ACAT [J]. *Planta Med*, 1997, 63(2): 141-145.
- [7] Sekiya N, Kainuma M, Hikami H, *et al*. Oren-gedoku-to and Keishibukuryo-gan-ryo inhibit the progression of atherosclerosis in diet-induced hypercholesterolemic rabbits [J]. *Biol Pharm Bull*, 2005, 28(2): 294-298.
- [8] Xu J H, Murakami Y, Matsumoto K, *et al*. Protective effect of oren-gedoku-to (Huang-Lian-Jie-Du-Tang) against impairment of learning and memory induced by transient cerebral ischemia in mice [J]. *J Ethnopharmacol*, 2000, 73(3): 405-413.
- [9] Ikenoto S, Sugimura K, Yoshida N, *et al*. Antitumor effects of *Radix Scutellariae* and its components baicalin, baicalin, and wogonin on bladder cancer cell lines [J]. *Urology*, 2000, 55(6): 951-955.
- [10] Wu J A, Attle A S, Zhang L, *et al*. Anti-HIV activity of medicinal herbs: U sage and potential development [J]. *Am J Chin Med*, 2001, 29(1): 69-81.
- [11] Shieh D E, Liu L T, Lin C C. Antioxidant and free radical scavenging effects of baicalin, baicalin, and wogonin [J]. *Anticancer Res*, 2000, 20(5A): 2861-2865.
- [12] Shao Z H, Li C Q, Terry L, *et al*. Extract from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuates oxidant stress in cardiomyocytes [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1999, 31(10): 1885-1895.
- [13] Lee H H, Yang L L, Wang C C, *et al*. Differential effects of natural polyphenols on neuronal survival in primary cultured central neurons against glutamate- and glucose deprivation-induced neuronal death [J]. *Brain Res*, 2003, 986(1-2): 103-113.
- [14] Deng Y X, Lu T, Liu X D, *et al*. High-performance liquid chromatographic method for the determination and pharmacokinetic study of wogonoside in rat serum after oral administration of traditional Chinese medicinal preparation Huang-Lian-Jie-Du decoction [J]. *Bioméd Chromatogr*, 2006, 20(10): 1098-1102.
- [15] Thomas M C, Tikellis C, Kantharidis P, *et al*. The role of advanced glycation in reduced organic cation transport associated with experimental diabetes [J]. *J Pharmacol Exp Ther*, 2004, 311(2): 456-466.
- [16] Akao T, Kawabata K, Yanagisawa E, *et al*. Baicalin, the predominant flavone glucuronide of *Radix Scutellariae*, is absorbed from the rat gastrointestinal tract as the aglycone and restored to its original form [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2000, 52(12): 1563-1568.

芦荟大黄素对 Jurkat T 细胞增殖和凋亡的作用及机制

胡 芬, 孙文武, 宋志成, 杨文修

(南开大学物理学院 生物物理系 生物活性材料教育部重点实验室, 天津 300071)

摘要: 目的 研究芦荟大黄素对 Jurkat T 细胞的增殖抑制和凋亡诱导作用, 并探讨可能的机制。方法 应用细胞计数测定增殖, Hoechst/PI 双染法及 DNA 片断化分析细胞凋亡特征, 流式细胞术检测细胞周期分布。进一步应用二氢乙锭荧光染色测量活性氧产物, Western blotting 检测胞浆细胞色素 C (Cyt-c) 的量, 比色法检测 caspase-3 和 caspase-9 活性。结果 芦荟大黄素剂量和时间依赖性地抑制 Jurkat T 细胞增殖。芦荟大黄素诱发细胞核皱缩, 核 DNA 片断化, 细胞周期出现亚 G₁ 期凋亡峰, 且停滞于 G₂/M 期。芦荟大黄素介导细胞内活性氧水平显著提高, 线粒体释放 Cyt-c 量显著增加, caspase-3 和 caspase-9 活性显著增强。结论 芦荟大黄素剂量依赖性地抑制 Jurkat T

收稿日期: 2007-05-28

基金项目: 天津市科委重点科技攻关项目 (983113411)

作者简介: 胡 芬 (1982—), 女, 湖北省天门人, 博士生, 主要从事细胞信号转导和调控网络的研究。

Tel: 13821252322 E-mail: vickyhufen@yahoo.com.cn