

- mation and metatasis associated properties [J]. *Oncogene*, 1998, 16: 2855-2863.
- [10] Guo J, Xiao B, Zhang S, *et al* Growth inhibitory effects of gastric cancer cells with an increase in S phase and alkaline phosphatase activity repression by aloe-emodin [J]. *Cancer Biol Ther*, 2007, 6(1): 85-88.
- [11] Toumier C, Hess P, Yang D D, *et al* Requirement of JNK for stress-induced activation of the cytochrome c-mediated death pathway [J]. *Science*, 2000, 288(5467): 870-874.
- [12] Zhang Y, Chen F. Reactive oxygen species (ROS), trouble-makers between nuclear factor-kappa B (NF-kappaB) and c-Jun NH (2)-terminal kinase (JNK) [J]. *Cancer Res*, 2004, 64(6): 1902-1905.
- [13] Spierings D, McStay G, Saleh M, *et al* Connected to death: the (unexpurgated) mitochondrial pathway of apoptosis [J]. *Science*, 2005, 310(5745): 66-67.

## 新藤黄酸体内外抗肿瘤作用研究

程 卉, 彭代银, 王效山, 汤立建, 黄 鹏, 李庆林\*

(安徽中医学院 安徽省现代中药重点实验室, 安徽 合肥 230038)

**摘要:** 目的 初步探讨新藤黄酸的体内外抗肿瘤作用。方法 采用 MTT 方法观察新藤黄酸对多种肿瘤细胞的增殖抑制作用; 采用 4、8、16、32 mg/kg 剂量新藤黄酸作用于人肿瘤裸小鼠 (BALB/c-nude) 模型, 观察新藤黄酸的体内抗肿瘤作用。结果 MTT 法显示新藤黄酸对培养的人肿瘤细胞 (人结肠癌细胞 HCT-8、人肝癌细胞 Bel-7402、人胃癌细胞 BGC-823、人非小细胞肺癌细胞 A 549、人卵巢癌细胞 A 2780) 增殖有一定的抑制作用, 作用 72 h 的  $IC_{50}$  在 1.75~3  $\mu\text{mol/L}$ ; 8、16、32 mg/kg 新藤黄酸 iv 给药, 对人非小细胞肺癌 A 549 细胞肿瘤移植的模型小鼠有一定的抑制肿瘤增长作用 ( $P < 0.05$ )。但 4~16 mg/kg 剂量的新藤黄酸 iv 给药, 对人肝癌 Bel-7402 肿瘤模型的抑制生长作用不明显。结论 新藤黄酸能够抑制培养的肿瘤细胞生长; iv 给药时对 A 549 细胞肿瘤移植的模型小鼠肿瘤增殖有明显的抑制作用。

**关键词:** 新藤黄酸; 肿瘤细胞; 细胞增殖; 抗肿瘤

中图分类号: R 286.91

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2008)02-0236-05

### Antitumor effects of neogambogic acid both in vivo and in vitro

CHENG Hui, PENG Dai-yin, WANG Xiao-shan, TANG Li-jian, HUANG Peng, LI Qing-lin

(Anhui Key Laboratory of Modern Chinese Materia Medica, Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038, China)

**Abstract Objective** To investigate the antitumor effects of neogambogic acid both *in vivo* and *in vitro*. **Methods** Cancer cell lines were incubated with various concentrations of neogambogic acid for 24, 48, and 72 h, antiproliferative activities against cancer cells were measured by MTT assay; The BALB/c-nude mice were transplanted with cancer cells, then iv by 4, 8, 16, and 32 mg/kg neogambogic acid, the size and weight of the tumor were measured. **Results** Neogambogic acid could inhibit the proliferation of cancer cell lines (human colon carcinoma HCT-8 cell, human hepatoma Bel-7402 cell, human gastric carcinoma BGC-823 cell, human non-small cell lung cancer A 549 cell, and human ovarian cancer A 2780 cell). The 50% inhibiting concentration ( $IC_{50}$ ) of neogambogic acid of 72 h was from 1.75 to 3  $\mu\text{mol/L}$ . It also showed the inhibition on the growth of A 549 in nude mice at the doses of 8, 16, and 32 mg/kg of neogambogic acid intravenously ( $P < 0.05$ ). However neogambogic acid did not show the obvious inhibition on the growth of tumor Bel-7402 at the dose from 4 to 16 mg/kg. **Conclusion** It suggests that neogambogic acid has the inhibitory effects on the proliferation of human cancer cell lines *in vitro* and on the tumor growth of nude mice transplanted with A 549 cell *in vivo*.

**Key words:** neogambogic acid; tumor cells; cell proliferation; anti-tumor

藤黄系藤黄科植物藤黄 *Garcinia hanburyi* Hook. f. 所分泌的干燥树脂。主产于南亚等国, 同

收稿日期: 2007-06-13

基金项目: 安徽省自然科学基金资助项目 (070413128); 安徽省科技攻关重点项目 (0601313B)

作者简介: 程 卉 (1984—), 女, 硕士研究生, 研究方向为肿瘤药理学。Tel: (0551) 5169051 E-mail: chenghui1983fxq@126.com

\* 通讯作者 李庆林 Tel: (0551) 5169051 E-mail: qinglin\_lee@hotmail.com

科属植物我国南方也有分布。藤黄具有攻毒蚀疮、破血散结等功效, 中医传统用于消肿、化毒、止血等病。近年来研究表明藤黄具有抗肿瘤作用, 临床上用于治疗乳腺癌、淋巴肉瘤、皮肤癌均取得一定疗效<sup>[1-3]</sup>。我国学者研究证实藤黄抗癌的有效成分为藤黄酸、新藤黄酸和别藤黄酸<sup>[4]</sup>。近年来人们对藤黄酸的抗肿瘤作用进行了较为广泛而深入的研究, 表明藤黄酸具有广谱抗肿瘤活性, 不论在体外还是在体内均能有效抑制多种肿瘤的生长<sup>[5]</sup>。然而对藤黄的另一重要成分新藤黄酸的抗肿瘤作用研究鲜有报道。本实验利用体外肿瘤细胞培养和裸鼠移植瘤模型, 观察新藤黄酸对肿瘤细胞株的体外抗增殖和体内抑制裸鼠荷瘤生长的作用, 评价其抗肿瘤作用。

## 1 材料

1.1 药物: 新藤黄酸(质量分数 98%)、新藤黄酸粉针(含新藤黄酸 20%, 批号 20060224)均为安徽中医学院自制。

1.2 细胞株: 人结肠癌细胞 HCT-8; 人肝癌细胞 Bel-7402; 人胃癌细胞 BGC-823; 人非小细胞肺癌细胞 A 549; 人卵巢癌细胞 A 2780, 均购自中国医学科学院中国协和医科大学药物研究所。

1.3 动物: BALB/c 裸小鼠, 雄性, 16~18 g, 购自上海斯莱克实验动物有限责任公司, 合格证号: SCXK(沪)2004-0005。

1.4 试剂与仪器: RPM I-1640 培养基为 Gibco 公司产品, 新生牛血清购自杭州四季青公司, 噻唑蓝(MTT)为美国 Sigma 产品, 青霉素和链霉素均购自华北制药有限公司; 96 孔培养板为德国 Corning 公司产品, 阿霉素、顺铂购自江苏恒瑞医药股份有限公司。Elx800uv 酶标仪为美国伯乐公司产品。

## 2 方法

2.1 受试药物处理: 新藤黄酸加入适量二甲基亚砜(DMSO)使其充分溶解(DMSO 终体积分数不超过 0.2%), 再用完全 RPM I-1640 培养基(含 10% 小牛血清、青霉素 100 U/mL、链霉素 100 μg/mL)将其稀释成 80 μmol/L 的工作液, 置于 4℃ 保存供体外试验用。注射用新藤黄酸冻干粉针剂, 溶解在 5% 葡萄糖注射液中并稀释成所需的剂量供动物试验用。

2.2 细胞培养: 分别将人结肠癌细胞 HCT-8、人肝癌细胞 Bel-7402; 人胃癌细胞 BGC-823、人非小细胞肺癌细胞 A 549、人卵巢癌细胞 A 2780 接种于培养瓶中, 加入适量完全 RPM I-1640 培养基(含 10% 小牛血清、青霉素 100 U/mL、链霉素 100 μg/

mL), 于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 及饱和湿度的培养箱中培养, 细胞呈单纯贴壁生长, 每 3~5 d 传代 1 次。

2.3 新藤黄酸对肿瘤细胞的体外抑制作用: 采用 MTT 方法, 分别将上述培养的细胞株胰酶消化并稀释成  $1.0 \times 10^4 \sim 2.0 \times 10^4$  /mL 的活细胞悬液, 接种于 96 孔培养板中, 每孔 180 μL, 设 6 个复孔, 于 24 h 后加入不同浓度的药物每孔 20 μL, 使其终浓度分别为 8、6、4、3、1.5、0.75 μmol/L, 对照孔加入 20 μL 完全培养基, 置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 的培养箱中培养至预定时间, 每孔加入 5 mg/mL 的 MTT 20 μL, 继续培养 4 h 后, 小心吸弃全部上清液, 每孔加入 150 μL DM SO, 振荡后, 于酶联仪波长 570 nm 处测定用药后 24、48、72 h 各孔吸光度(A)值, 计算细胞增殖抑制率。实验重复 3 次。将剂量和抑制率经一定变换后用非线性回归拟合计算, 求得 72 h 药物的半数抑制浓度(IC<sub>50</sub>)。

$$\text{增殖抑制率} = (1 - A_{\text{实验}}/A_{\text{对照}}) \times 100\%$$

2.4 体内抗肿瘤实验: BALB/c 裸小鼠皮下分别接种人肝癌 Bel-7402 和肺癌 A 549 细胞, 待肿瘤生长至 50~150 mm<sup>3</sup> 后, 将动物随机分组。Bel-7402 肝癌实验: 新藤黄酸 iv 给药, 剂量分别为 4、8、16 mg/kg, 隔日给药, 共 6 次; 阳性对照药阿霉素剂量为 12.5 mg/kg, 于分组当日 iv 给药, 共 1 次。A 549 肺癌实验: 新藤黄酸 iv 给药, 剂量分别为 8、16、32 mg/kg, 隔日给药, 共 6 次; 阳性对照顺铂剂量为 5 mg/kg, iv 给药, 共 2 次。每周测 2~3 次瘤体积, 称小鼠体重, 共观察 2 周。按以下方法评价药物的抑瘤作用<sup>[6]</sup>。肿瘤体积(TV)计算公式为:  $TV = a \times b^2/2$ , 其中 a、b 分别表示肿瘤的长径和短径。相对肿瘤体积(RTV) =  $V_t/V_0$  ( $V_0$  为开始给药时测量的 TV,  $V_t$  为给药后每次测量的 TV)。用相对肿瘤增殖率(T/C)评价药物抗肿瘤活性,  $T/C = \text{治疗组 RTV}/\text{对照组 RTV} \times 100\%$ ,  $T/C > 40\%$  为无效,  $T/C < 40\%$ , 且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )为有效<sup>[7]</sup>。

2.5 数据处理: 计量资料数据用  $\bar{x} \pm s$  表示, 应用 SPSS 11.0 统计软件对所有数据进行统计处理。实验组与对照组比较采用配对 t 检验, 实验组间的比较采用单因素方差分析。

## 3 结果

3.1 新藤黄酸对肿瘤细胞的体外抑制作用: 新藤黄酸在 0.75~8 μmol/L 的浓度下能显著抑制人结肠癌细胞 HCT-8、人肝癌细胞 Bel-7402、人胃癌细胞 BGC-823、人非小细胞肺癌细胞 A 549、人卵巢癌细胞 A 2780 的体外增殖, 并呈现一定的量效和时效关

系, 结果见表 1 和 2。作用 72 h 的半数抑制浓度 (IC<sub>50</sub>) 为 1.75~ 3 μmol/L, 其中, 作用于 HCT-8 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 2.17 μmol/L; 作用于 Bel-7402 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 2.30 μmol/L; 作用于 BGC-823 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 2.37 μmol/L; 作用于 A 549 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 2.92 μmol/L; 作用于 A 2780 细胞的 IC<sub>50</sub> 为 1.75 μmol/L。

表 1 新藤黄酸体外对人结肠癌 HCT-8 和肝癌 Bel-7402 细胞增殖的影响 (x̄ ± s, n = 6)

Table 1 Effect of neogambogic acid on proliferation of human colon carcinoma HCT-8 and human hepatoma Bel-7402 cell lines (x̄ ± s, n = 6)

药物/ (μmol·L <sup>-1</sup> )	HCT-8 细胞A 值			Bel-7402 细胞A 值		
	24 h	48 h	72 h (增殖抑制率/%)	24 h	48 h	72 h (增殖抑制率/%)
0(对照)	0.389 ± 0.019	0.646 ± 0.023	1.034 ± 0.017 (0)	0.289 ± 0.039	0.546 ± 0.043	0.984 ± 0.057 (0)
0.75	0.387 ± 0.017	0.635 ± 0.024	0.909 ± 0.026* (12.08)	0.284 ± 0.027	0.535 ± 0.024	0.823 ± 0.036* (16.30)
1.5	0.385 ± 0.019	0.576 ± 0.053*	0.677 ± 0.043** (34.56)	0.285 ± 0.028	0.446 ± 0.053*	0.663 ± 0.046** (32.61)
3	0.289 ± 0.036*	0.342 ± 0.016**	0.319 ± 0.053** (69.12)	0.269 ± 0.036*	0.422 ± 0.036*	0.342 ± 0.034** (65.22)
4	0.276 ± 0.043*	0.345 ± 0.021**	0.309 ± 0.033** (70.11)	0.250 ± 0.033*	0.209 ± 0.028**	0.128 ± 0.033** (86.96)
6	0.246 ± 0.034**	0.246 ± 0.018**	0.289 ± 0.026** (72.05)	0.146 ± 0.034**	0.119 ± 0.058**	0.111 ± 0.016** (88.75)
8	0.234 ± 0.046**	0.250 ± 0.045**	0.212 ± 0.056** (79.50)	0.089 ± 0.046**	0.099 ± 0.035**	0.092 ± 0.046** (90.66)

与对照组比较: \*P < 0.05 \*\*P < 0.01

\*P < 0.05 \*\*P < 0.01 vs control group

表 2 新藤黄酸体外对人胃癌 BGC-823、人非小细胞肺癌 A549、人卵巢癌 A2780 细胞增殖的影响 (x̄ ± s, n = 6)

Table 2 Effect of neogambogic acid on proliferation of human gastric carcinoma BGC-823, human non-small cell lung cancer A549, and human ovarian cancer A2780 cell lines (x̄ ± s, n = 6)

药物/ (μmol·L <sup>-1</sup> )	BGC-823 细胞A 值			A 549 细胞A 值			A 2780 细胞A 值		
	24 h	48 h	72 h (增殖抑制率/%)	24 h	48 h	72 h (增殖抑制率/%)	24 h	48 h	72 h (增殖抑制率/%)
0(对照)	0.349 ± 0.019	0.546 ± 0.023	0.834 ± 0.017 (0)	0.319 ± 0.049	0.576 ± 0.050	0.987 ± 0.047 (0)	0.419 ± 0.049	0.776 ± 0.050	1.167 ± 0.047 (0)
0.75	0.387 ± 0.017	0.535 ± 0.024	0.702 ± 0.026* (15.82)	0.327 ± 0.043	0.585 ± 0.037	0.860 ± 0.036* (12.84)	0.413 ± 0.043	0.765 ± 0.037	0.917 ± 0.036* (21.43)
1.5	0.315 ± 0.019*	0.476 ± 0.053*	0.571 ± 0.043* (31.64)	0.305 ± 0.024*	0.476 ± 0.061*	0.733 ± 0.048** (25.68)	0.327 ± 0.024*	0.469 ± 0.061**	0.667 ± 0.048** (42.86)
3	0.269 ± 0.036*	0.342 ± 0.016**	0.307 ± 0.053** (63.29)	0.269 ± 0.042*	0.342 ± 0.041**	0.480 ± 0.063** (51.37)	0.269 ± 0.042**	0.245 ± 0.041**	0.167 ± 0.063** (85.71)
4	0.250 ± 0.043**	0.145 ± 0.021**	0.130 ± 0.033** (84.39)	0.209 ± 0.043**	0.285 ± 0.052**	0.311 ± 0.039** (68.49)	0.199 ± 0.043**	0.189 ± 0.052**	0.122 ± 0.039** (89.54)
6	0.146 ± 0.034**	0.106 ± 0.018**	0.093 ± 0.026** (88.97)	0.186 ± 0.056**	0.208 ± 0.046**	0.231 ± 0.056** (76.64)	0.153 ± 0.056**	0.135 ± 0.046**	0.116 ± 0.056** (90.12)
8	0.067 ± 0.046**	0.089 ± 0.045**	0.087 ± 0.056** (89.54)	0.109 ± 0.064**	0.123 ± 0.023**	0.184 ± 0.037** (81.40)	0.143 ± 0.064**	0.126 ± 0.023**	0.117 ± 0.037** (89.94)

与对照组比较: \*P < 0.05 \*\*P < 0.01

\*P < 0.05 \*\*P < 0.01 vs control group

### 3.2 体内抗肿瘤作用

3.2.1 新藤黄酸对人肺癌 A 549 裸小鼠移植瘤生长的影响: 新藤黄酸 8、16、32 mg/kg 作用于裸小鼠移植瘤模型, 结果显示新藤黄酸能够明显抑制人非小细胞肺癌 A 549 肿瘤的生长, 与模型组比较有显著性差异, 结果呈现一定的剂量依赖性 (表 3、图 1), 其作用强度与顺铂相当。

表 3 新藤黄酸对人非小细胞肺癌 A549 裸小鼠移植肿瘤的抑制作用 (x̄ ± s)

Table 3 Inhibition of neogambogic acid on tumor growth of nude mice transplanted with human non-small cell lung cancer A549 cell (x̄ ± s)

组 别	剂量/ (mg·kg <sup>-1</sup> )	动物/只		TV/mm <sup>3</sup>		RTV	(T/C)/ %
		给药前	给药后 14 d	给药前	给药后 14 d		
模型	-	12	12	117 ± 24	2 952 ± 1 263	26.30 ± 14.10	-
新藤黄酸	8	6	6	104 ± 22	1 353 ± 668	13.14 ± 7.09	50.0**
	16	6	6	109 ± 17	1 241 ± 651	12.16 ± 7.39	46.2**
	32	6	5	102 ± 18	779 ± 359	7.65 ± 2.84	29.1**
顺铂	5	6	6	102 ± 12	994 ± 536	8.89 ± 5.39	33.8**

与模型组比较: \*\*P < 0.01

\*\*P < 0.01 vs model group

3.2.2 新藤黄酸对人肝癌 Bel-7402 裸小鼠移植瘤生长的影响: 新藤黄酸 4、8、16 mg/kg iv 给药时, 对人肝癌 Bel-7402 肿瘤模型的抑制作用不明显, 数据无明显的统计学意义。见表 4、图 2。

### 4 讨论

寻找安全有效、不良反应小的抗肿瘤药物一直是肿瘤药物研发的主要目标, 从天然产物和中药中

表 4 新藤黄酸对人肝癌 Bel-7402 裸小鼠移植瘤生长的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )  
Table 4 Effect of neogambogic acid on tumor growth of nude mice transplanted with human hepatoma Bel-7402 cell ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/ (mg · kg <sup>-1</sup> )	动物/只		TV/mm <sup>3</sup>		RTV	(T/C)/ %
		给药前	给药后 14 d	给药前	给药后 14 d		
模型	-	12	12	115 ± 25	1 424 ± 454	12.66 ± 4.04	-
新藤黄酸	4	6	6	121 ± 19	1 344 ± 526	11.80 ± 5.95	93.2
	8	6	6	113 ± 20	1 306 ± 225	12.39 ± 3.15	98.3
	16	6	6	104 ± 8	781 ± 139	8.14 ± 1.57	64.3
阿霉素	12.5	6	6	108 ± 21	611 ± 139	5.67 ± 1.00	44.8**

与模型组比较: \*\*  $P < 0.01$

\*\*  $P < 0.01$  vs model group

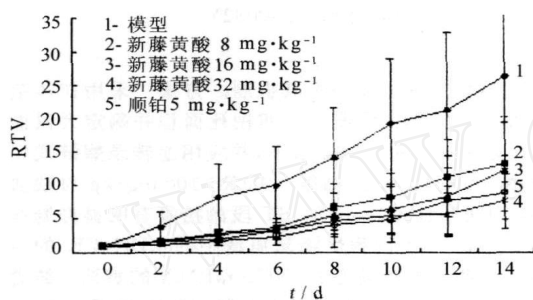


图 1 新藤黄酸对人非小细胞肺癌 A549 裸小鼠移植肿瘤生长的抑制作用 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig 1 Inhibition of neogambogic acid on tumor growth of nude mice transplanted with human non-small cell lung cancer A549 cell ( $\bar{x} \pm s$ )

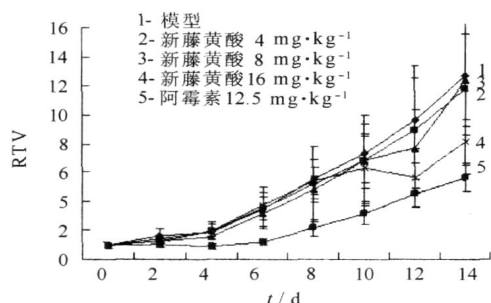


图 2 新藤黄酸对人肝癌 Bel-7402 裸小鼠移植瘤生长的作用 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig 2 Effect of neogambogic acid on tumor growth of nude mice transplanted with human hepatoma Bel-7402 cell ( $\bar{x} \pm s$ )

发现有活性的抗肿瘤药物是目前的研究热点。中药藤黄的抗肿瘤应用历史悠久,研究表明藤黄中的藤黄酸是发挥抗肿瘤作用的主要活性成分之一<sup>[8,9]</sup>;而新藤黄酸作为藤黄中的主要成分,其抗肿瘤活性鲜见文献报道;因此实验从体内外两个方面对新藤黄酸的抗肿瘤活性进行了初步研究。

国家新药(西药)研究指导原则规定,当植物提

取物对肿瘤细胞增殖的  $IC_{50}$  小于 30 mg/L 被确定其体外具有抗肿瘤活性。本实验选择了人结肠癌 HCT-8 细胞、人肝癌 Bel-7402 细胞、人胃癌 BGC-823 细胞、人非小细胞肺癌 A 549 细胞、人卵巢癌 A 2780 细胞作为靶向细胞,结果显示新藤黄酸能明显抑制肿瘤细胞株增殖,其作用 72 h 的  $IC_{50}$  值均在 1.127~ 1.887 mg/L,表明新藤黄酸有一定的体外抗肿瘤活性,抗瘤谱较广,而且呈剂量依赖性。

曲宝玺等<sup>[10]</sup>研究表明新藤黄酸具有抗癌谱广,毒性低特点。对艾氏腹水癌的抑制作用研究表明新藤黄酸抗肿瘤作用呈现明显的剂量依赖关系;同时对 S<sub>180</sub> Lewis 肺癌, L<sub>a795</sub> 肺腺癌等实体瘤均有较好的抑制作用。本实验研究表明新藤黄酸可以抑制结肠癌、肝癌、胃癌、非小细胞肺癌和卵巢癌细胞增殖。

体内实验研究也表明新藤黄酸有一定的选择性抗肿瘤生长作用,4~ 16 mg/kg 新藤黄酸能显著抑制裸鼠移植肺癌 A 549 细胞的增殖;但同样剂量的新藤黄酸对裸鼠移植肝癌 Bel-7402 细胞的抗肿瘤作用统计学无显著差异。因此,新藤黄酸体内抗肿瘤的选择性是进一步研究的方向;同时藤黄作为一种有毒中药,新藤黄酸作为其中的主要成分之一,其毒性范围与其抗肿瘤活性剂量之间的关系仍有待深入研究。

参考文献:

- [1] 雷秋模, 刘金妹, 龚德恩, 等. 藤黄抗癌的实验研究 [J]. 中华肿瘤杂志, 1985, 7(4): 282.
- [2] 曹济民, 陈发华, 张 韬. 藤黄提取液 (736-1) 对人体肝癌细胞株抑制作用的实验观察 [J]. 江西医药, 1980, 3(3): 1-2.
- [3] 江西省藤黄抗癌研究协作组. 中药藤黄制剂治疗 41 例皮肤癌 [J]. 中华皮肤科杂志, 1986, 19(1): 31.
- [4] 陈葆仁. 藤黄有效成分的研究 [J]. 江西医学院学报, 1980, 37(2): 1-7.
- [5] 雷秋模, 刘金妹. 藤黄抗癌作用研究的回顾与展望 [J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(2): 216-219.
- [6] 白 飒, 刘德育, 叶燕丽, 等. 蛇葡萄素对人肺癌 GLC-82 裸鼠移植瘤的抑制作用 [J]. 中药材, 2004, 27(11): 842-845.

[7] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.

[8] 郭青龙, 赵丽, 龙启冬, 等. 藤黄酸诱导人胃腺癌 SGC-7901 细胞的凋亡作用 [J]. 天然药物杂志, 2004, 2(2): 106-110.

[9] 刘静冰, 秦叔逵, 李进. 藤黄酸抗胰腺癌作用的实验研究 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2005, 10(3): 274.

[10] 曲宝玺, 郝晓阁, 李德华. 藤黄 II 号抗癌作用的实验研究 [J]. 中国肿瘤临床, 1991, 18(1): 50-52.

## 杜鹃花总黄酮对在体大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制

范一菲<sup>1</sup>, 王云海<sup>2</sup>, 张建华<sup>3</sup>, 陈志武<sup>3\*</sup>

(1. 安徽医科大学 生理学教研室, 安徽 合肥 230032; 2. 安徽医科大学第一附属医院 普胸外科, 安徽 合肥 230032; 3. 安徽医科大学 药理学教研室, 安徽 合肥 230032)

**摘要:** 目的 观察杜鹃花总黄酮 (TFRS) 对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及其机制。方法 采用在体结扎大鼠心脏冠状动脉左前降支法, 观察心电图 ST 段和 T 波的变化, TTC 染色法测定心肌梗死面积并测定大鼠血清乳酸脱氢酶 (LDH)、肌酸激酶 (CK) 活性, 血清丙二醛 (MDA) 及一氧化氮 (NO) 水平, 并应用逆转录酶链式反应 (RT-PCR) 方法测大鼠心肌中诱导型一氧化氮合酶 (NOS) mRNA 表达情况。结果 TFRS 100 mg/kg 对缺血 30 min 时 ST 段的抬高有明显抑制作用, TFRS 25、50、100 mg/kg 对再灌注 30 min 时 ST 段的抬高有明显抑制作用; TFRS 50 mg/kg 能显著的降低心肌梗死面积; TFRS 50、100 mg/kg 能不同程度降低血清中的 LDH、CK 的活性。TFRS 50 mg/kg 可降低血清中 MDA 的水平; TFRS 100 mg/kg 能显著提高心肌 NOS mRNA 的表达。结论 TFRS 对心肌和缺血再灌注损伤有一定的保护作用, 其作用机制可能与抗自由基和提高心肌 NOS 基因 mRNA 的表达及增加 NO 产生有关。

**关键词:** 杜鹃花总黄酮 (TFRS); 心肌缺血再灌注; 诱导型一氧化氮合酶 (NOS)

**中图分类号:** R 286.2 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2008)02-0240-05

### Protection and mechanism of total flavones from *Rhododendron simsii* on myocardial ischemia-reperfusion injury rats

FAN Yi-fei<sup>1</sup>, WANG Yun-hai<sup>2</sup>, ZHANG Jian-hua<sup>3</sup>, CHEN Zhi-wu<sup>3</sup>

(1. Department of Physiology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 2. Department of Chest Surgery, First Affiliated Hospital, Anhui Medical University, Hefei 230032, China; 3. Department of Pharmacology, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

**Abstract:** **Objective** To study the protective effect of total flavone from *Rhododendron simsii* (TFRS) on myocardial ischemia-reperfusion injury rats and its mechanism. **Methods** The ischemic model was made by occluding the anterior descending of the left artery (LAD) in rats. The change of ST segment and T wave of electrocardiograph (ECG) were observed, and the activity of lactate dehydrogenase (LDH), creatine kinase (CK), levels of the maleic dialdehyde (MDA), and nitric oxide (NO) in serum were measured. And by tetrazolium chloride (TTC) staining, the areas of myocardial infarction were observed. The expression of inducible nitric oxide synthase (NOS) in rats was detected by employing the reverse transcription-polymerase chain reaction (RT-PCR) technique. **Results** On the myocardial infarction model by occluding the anterior descending of the LAD in rats, TFRS (100 mg/kg) obviously reduced the height of ST segment after occluding 30 min and TFRS (25, 50, and 100 mg/kg) obviously reduced the height of ST segment after reperfusion 30 min. TFRS (50 mg/kg) reduced by myocardial infarction area. TFRS (50 and 100 mg/kg) obviously reduced the activity of CK and LDH. TFRS (50 mg/kg) decreased the level of MDA in serum. By RT-PCR technique, it was found that the expression of NOS mRNA in myocardium in IR rats pretreated with TFRS (100 mg/kg) was higher than that in IR and normal groups. **Conclusions** TFRS has the significant protection against myocardial ischemia-reperfusion injury via atte-

收稿日期: 2007-05-11

基金项目: 安徽省科技攻关重点资助项目 (0613059A); 安徽医科大学科研基金资助项目 (2005Z031)

作者简介: 范一菲 (1977—), 女, 安徽宁国市人, 讲师, 在读博士, 研究方向为心脑血管药理学。

Tel: (0551) 5161132 E-mail: fanyifei100@yahoo.com.cn

\* 通讯作者 陈志武 Tel: (0551) 5161133 E-mail: wzcxiang@mail.hf.ah.cn