

2.7 样品中蛋白质的测定:茚三酮反应呈阴性,表明不含蛋白质;UV 扫描未见 280 nm 的蛋白特征吸收峰。

3 讨论

紫芝液体深层发酵的胞内胞外提取物的抗肿瘤活性经比较,无论 ig 给药还是 ip 给药,胞内提取物在剂量小于胞外提取物一半的情况下,活性高于胞外提取物,尤其是胞内水提醇沉的沉淀,活性最好。进一步筛选,紫芝液体深层发酵的胞内水提醇沉物的沉淀,再溶于水,分为可溶于水部分和不溶于水部分,结果可溶于水部分(样品B)对小鼠肝癌 H₂₂、小鼠 Lewis 肺癌的活性,均高于总的胞内水提醇沉物(样品A),后者又高于不溶于水部分(样品C),说明活性集中在可溶于水部分(样品B),而且经过分离活性成分得到了富集;总的胞内水提醇沉物的活性不如可溶于水部分,提示不溶于水部分对可溶于水部分的活性有拮抗作用或者是影响吸收。

紫芝液体深层发酵的胞内水提醇沉物可溶于水部分含总糖 88.4%、含还原糖 1.64%,茚三酮反应阴性,UV 扫描未见 280 nm 的蛋白质特征吸收峰,说明该部分不含蛋白质,主要成分为多糖。该活性部位对 LoVo、CEM、QGY-7703 等3种人肿瘤细胞体外增殖有弱的抑制作用。

综上所述,紫芝液体深层发酵的抗肿瘤活性部位为胞内可溶于水的多糖,但由于所得活性多糖对肿瘤细胞的细胞毒作用较弱,而且多糖口服吸收较差,因此,该活性多糖部位的抗肿瘤作用可能是通过提高机体的免疫力来实现的,活性多糖成分的分离、纯化和结构鉴定正在进一步研究中,其确切的抗肿瘤作用机制亦尚待深入研究。

参考文献:

- [1] 中国药典[S]. 一部. 2005.
- [2] Paterson R R M. *Ganoderma-A therapeutic fungal biofactory* [J]. *Phytochemistry*, 2006, 67(18): 1985-2001.
- [3] 叶美瑜,谈 锋. 紫芝多糖的纯化与组分分析[J]. 西南师范大学学报:自然科学版, 2002, 27(6): 945-949.

苦参碱对高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤的保护作用

杨彩艳¹, 郑 萍¹, 王小萍¹, 闫 琳², 周 茹¹, 戴贵东^{1*}

(1. 宁夏医学院基础学院 药理学教研室, 宁夏 银川 750004; 2. 宁夏医学院基础学院 机能学实验中心, 宁夏 银川 750004)

摘 要:目的 研究苦参碱对高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤的保护作用,并探讨其作用机制。方法 SD 大鼠给予高胆固醇饮食4周后,sc 异丙肾上腺素(ISO, 85 mg/kg, 每日1次,连续2d)建立高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤模型,观察苦参碱对模型大鼠血脂、心功能、心肌损伤标志酶及抗氧化酶等的影响。结果 苦参碱(50、100和200 mg/kg)可降低模型大鼠血清胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平;改善大鼠左心室收缩(升高LVSP和+dp/dt_{max})和舒张功能(降低LVEDP和升高-dp/dt_{max});减少血清心肌损伤标志酶:乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)的量;提高血清及心肌组织中抗氧化酶:超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)的活力,并相应降低脂质过氧化物丙二醛(MDA)量。组织病理学结果显示,苦参碱可减轻高胆固醇血症大鼠缺血性心肌组织形态学结构的异常改变。结论 苦参碱对高胆固醇血症大鼠缺血性心肌结构与功能具有保护作用,其作用机制与降低血清TC和/或TG,提高机体抗氧化酶活性并维持心肌细胞膜稳定性有关。

关键词:苦参碱;高胆固醇血症;心肌缺血;脂质过氧化;心功能

中图分类号:R286.2

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)06-0880-05

Cardioprotective effect of matrine on myocardial ischemia in hypercholesterolemia rats

YANG Cai-yan¹, ZHENG Ping¹, WANG Xiao-ping¹, YAN Lin², ZHOU Ru¹, DAI Gui-dong¹

(1. Department of Pharmacology, Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China; 2. Experimental Center of Basic Medicine, Ningxia Medical College, Yinchuan 750004, China)

Abstract: Objective To explore cardioprotective effect of matrine on myocardial ischemia in hypercholesterolemia rats. **Methods** Myocardial infarction was induced by subcutaneous injection of

收稿日期:2007-11-02

基金项目:教育部新世纪优秀人才支持计划项目(NECT-06-0916);宁夏教育厅高等院校科研项目(2005—2007);宁夏自然科学基金资助项目(NZ0782)

作者简介:杨彩艳(1980—),女,宁夏人,在读药理学硕士研究生,研究方向为心血管药理学。E-mail: ping-lili@163.com

* 通讯作者 戴贵东 E-mail: daiguiddong@163.com

isopreterenol (ISO, 85 mg/kg) once daily for two consecutive days in rats feeding cholesterol-rich diet for 4 weeks. Content of serum lipid, myocardial injury marker enzymes, lipid peroxidase and activities of antioxidative enzymes in serum and/or heart tissues were measured, and cardiac function was evaluated.

Results Administration of matrine (50, 100, and 200 mg/kg, respectively) decreased serum level of TC and TG, improved left ventricle (LV) contractile function (increased LVSP and $+dp/dt_{\max}$) and LV diastolic function (decreased LVEDP and increased $-dp/dt_{\max}$), depressed the levels of myocardial injury marker enzymes of lactic dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK), promoted the activities of antioxidative enzymes of superoxide dismutase (SOD), catalyst (CAT), and glutathione peroxidase (GSH-PX), as well as decreased the content of lipid peroxidation product of malondialdehyde (MDA) in plasma and/or myocardial tissues in hypercholesterolemia rats with myocardial infarction. Histopathology examination demonstrated that matrine could attenuate ISO-induced myocardial infarction morphologically in hypercholesterolemia rats. **Conclusion** Our results suggest that cardioprotective effect of matrine on myocardial infarction in hypercholesterolemia rats is attributed to its ability to decrease the TC and TG content of serum, enhance the activities of antioxidative enzymes, and maintain the stability of myocardial cellular membranes.

Key words: matrine; hypercholesterolemia; myocardial ischemia; lipid peroxidation; cardiac function

苦参碱 (matrine) 是从宁夏回族自治区的特色中药材豆科槐属植物苦豆子 *Sophora alopecuroides* Linn. 中提取的四环喹啉生物碱。研究表明^[1], 苦参碱具有调血脂、扩张血管、抗心律失常、保护心肌缺血再灌注损伤等多种药理学作用。临床研究发现, 90% 以上的缺血性心脏病是由于冠状动脉粥样硬化引起, 高胆固醇血症在导致动脉硬化的形成中占有主导地位。但苦参碱能否对高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤也具有保护作用, 目前尚未见相关报道。因此本实验通过对高胆固醇血症大鼠 sc 异丙肾上腺素 (isoproterenol, ISO) 建立心肌缺血性损伤模型, 观察苦参碱对高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤的保护作用。

1 材料

1.1 药品与试剂: 苦参碱 (质量分数 99.4%, 批号 80041122) 由宁夏紫荆花药业股份有限公司提供; 胆固醇、牛胆酸钠购于北京双旋微生物培养基制品厂; 乌拉坦购于中国医药上海化学试剂公司; 盐酸异丙肾上腺素为 Sigma 公司产品; 肝素钠注射液购自江苏万邦生物医药股份有限公司; 胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) 和高密度脂蛋白 (LDH-C) 测试盒均购于浙江东瓯生物工程有限公司; 肌酸激酶 (CK)、乳酸脱氢酶 (LDH)、超氧化物歧化酶 (SOD)、过氧化氢酶 (CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 和丙二醛 (MDA) 试剂盒均购于南京建成生物工程研究所。

1.2 仪器: BL-420E 四道生物机能实验系统 (成都盟泰科技有限公司)、AE100 电子精密天平 (德国)、Olympus CHC-212 光学显微镜 (日本)、752

分光光度仪 (上海精密科学仪器厂)。

1.3 动物: 清洁级健康雄性 SD 大鼠, 由宁夏医学院实验动物中心提供, 合格证号: SYXK (宁) 2005-0001。

2 方法

2.1 高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤模型的建立及给药: SD 大鼠随机分为 5 组, 分别为对照组 (正常饲料), 模型组 [给予高胆固醇饲料^[2] (胆固醇 2%、牛胆酸钠 1%、猪油 5%)], 苦参碱组 (分别按 200、100、50 mg/kg ig 给药+高胆固醇饲料)。除对照组外, 其余各组动物于给药第 28 天, 按 85 mg/kg 剂量 sc ISO, 每日 1 次, 共给药 2 d^[3], 建立高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤模型。

2.2 心功能的测定: 各组动物于末次给药后 12 h, 20% 乌拉坦 (5 mL/kg, ip) 麻醉, 切开颈部皮肤, 分离右颈总动脉, 插入含 0.1% 肝素生理盐水的心导管至左心室, 根据压力波形改变来判断插管是否进入心室腔。导管的另一端连接压力感受器, 记录心率 (HR)、左室收缩压 (LVSP)、左室终末舒张压 (LVEDP)、左心室内压最大上升速率 ($+dp/dt_{\max}$)、左心室内压最大下降速率 ($-dp/dt_{\max}$) 等心功能指标。开胸摘取心脏, 剪去心房及周围结缔组织, 用生理盐水清洗, 滤纸吸干水分后称质量, 计算心脏指数 (心脏质量/体质量)。

2.3 血脂、生化指标及抗氧化酶活性的测定: 各组动物于血流动力学检测结束后, 迅速开腹经腹主动脉采血, 分离血清; 取心肌组织制备心肌组织匀浆, 按照试剂盒操作方法, 测定 TC、TG、LDL-C、HDL-

C、CK、LDH、SOD、CAT、MDA 和 GSH-Px 等。计算 HDL-C/LDL-C 值与动脉硬化指数 (AI) $[AI=(TC-HDL-C)/HDL-C]$ 。

2.4 组织形态学检查:取心尖部组织,4% 多聚甲醛固定,石蜡包埋,HE 染色下观察心肌组织的组织形态变化。

2.5 统计分析:数据用 $\bar{x} \pm s$,采用 SPSS 13.0 统计软件进行单因素方差分析。

3 结果

3.1 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠体质量和心脏指数的影响:与对照组比较,模型组大鼠体质量、心脏指数明显增加 ($P<0.01$)。苦参碱各剂量组大鼠体质量均较模型组降低 ($P<0.01$),心脏指数明显降低 ($P<0.05$)。说明苦参碱能够抑制高胆固醇饮食大鼠体质量的增加,能减轻心肌组织水肿、肥大的程度。结果见表1。

3.2 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠血流动力学的影响:与对照组比较,模型组大鼠 LVSP 降低了 19.5%;LVEDP 增加了 81.1%; $\pm dp/dt_{max}$ 分别降低了 41.9% 和 36.0%;与模型组比较,苦参碱 200 mg/kg 组大鼠 LVSP 升高 ($P<0.01$);苦参碱各剂量组大鼠 LVEDP 降低 ($P<0.05$), $\pm dp/dt_{max}$ 均增加 ($P<0.01$)。说明,苦参碱能够改善高胆固醇血症心肌缺血大鼠的血流动力学。结果见表2。

表2 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠血流动力学的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 2 Effect of matrine on homodynamics in hypercholesterolemia rats with myocardial ischemia ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	HR/(次·分 ⁻¹)	LVSP/kPa	+dp/dt _{max} /(kPa·s ⁻¹)	LVEDP/kPa	-dp/dt _{max} /(kPa·s ⁻¹)
对照	—	398.1±30.8	17.09±2.04	811.1±72.1	-2.308±0.283	564.1±100.3
模型	—	405.9±35.4	13.83±1.05 ^{**}	474.5±70.7 ^{**}	-0.184±0.136 ^{**}	454.4±66.8 ^{**}
苦参碱	50	399.4±28.3	13.85±1.44	738.6±52.9 ^{**}	-0.433±0.119 ^{**}	501.3±66.3
	100	392.7±31.8	14.81±1.81	750.3±88.4 ^{**}	-0.473±0.272 ^{**}	530.5±78.7 ^{**}
	200	395.1±33.4	16.08±1.37 ^{**}	765.9±54.8 ^{**}	-0.824±0.395 ^{**}	563.9±72.4 ^{**}

与对照组比较: ^{**} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

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

表3 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Effect of matrine on serum lipid in hypercholesterolemia rats with myocardial ischemia ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	动物/只	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	AI	HDL-C/LDL-C
对照	—	10	2.55±0.14	0.873±0.074	0.66±0.08	1.53±0.08	0.66±0.09	2.32±0.17
模型	—	10	4.31±0.41 ^{**}	1.049±0.114 ^{**}	2.30±0.24 ^{**}	1.43±0.24	2.07±0.60 ^{**}	0.62±0.04 ^{**}
苦参碱	50	10	3.97±0.45 ^{**}	0.919±0.076 ^{**}	2.18±0.11 ^{**}	1.31±0.11 ^{**}	2.04±0.43 ^{**}	0.60±0.02 ^{**}
	100	10	3.45±0.24 ^{**}	0.891±0.045 ^{**}	2.24±0.19 ^{**}	1.37±0.19	1.55±0.36 ^{**}	0.61±0.03 ^{**}
	200	9	3.33±0.31 ^{**}	0.891±0.063 ^{**}	2.30±0.20 ^{**}	1.44±0.20	1.36±0.37 ^{**}	0.62±0.03 ^{**}

与对照组比较: ^{**} $P<0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

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

3.4 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠血清心肌酶的影响:与对照组相比,模型组大鼠血清中 CK 和 LDH 分别增高 141.2% 和 94.0%,提示心肌发

表1 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠体质量和心脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=9$)

Table 1 Effect of matrine on body weight and heart indexes in hypercholesterolemia rats with myocardial ischemia infarction ($\bar{x} \pm s, n=9$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	初始体质量/g	终末体质量/g	心脏指数/(mg·g ⁻¹)
对照	—	118.7±17.1	234.7±15.6	3.94±0.29
模型	—	123.7±11.7	275.0±24.6 ^{**}	4.51±0.20 ^{**}
苦参碱	50	120.8±9.6	233.4±24.2 ^{**}	4.23±0.29 [*]
	100	119.3±10.3	236.8±28.2 ^{**}	4.24±0.22 [*]
	200	121.5±9.5	223.0±28.3 ^{**}	4.19±0.37 [*]

与对照组比较: ^{**} $P<0.01$

与模型组比较: ^{*} $P<0.05$ ^{**} $P<0.01$

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

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

3.3 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠血脂的影响:与对照组相比,模型组除 HDL-C 无变化外,TC、TG、LDL-C 水平均显著升高 ($P<0.01$),AI 显著升高 ($P<0.01$),HDL-C/LDL-C 值显著降低 ($P<0.01$),提示高胆固醇血症模型建立成功。与模型组相比,苦参碱 100、200 mg/kg 组 TC、TG 水平及 AI 值均显著下降 ($P<0.01$),且两剂量组之间 TC 差异有显著性 ($P<0.05$),提示苦参碱剂量依赖性降低高胆固醇血症大鼠 TC,并降低机体动脉粥样硬化的风险性。结果见表3。

生缺血性损伤;给予苦参碱后,大鼠血清 CK 和 LDH 水平降低,提示苦参碱对高脂血症缺血性心肌细胞膜具稳定作用。结果见表4。

表 4 苦参碱对高脂血症心肌缺血大鼠心肌损伤标志酶的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 4 Effect of matrine on levels of myocardial injury marker enzymes in hypercholesterolemia rats with myocardial ischemia ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/ 只	CK/ (U · L ⁻¹)	LDH/ (U · L ⁻¹)
对照	—	10	1 616.9 ± 358.9	2 986.7 ± 400.3
模型	—	10	3 899.8 ± 212.1 ^{**}	5 794.7 ± 736.6 ^{**}
苦参碱	50	10	3 486.5 ± 395.8 ^{**}	5 271.5 ± 740.3 ^{**}
	100	10	3 266.4 ± 238.8 ^{**}	4 501.9 ± 520.3 ^{**}
	200	9	2 754.1 ± 486.3 ^{**}	4 388.5 ± 715.1 ^{**}

与对照组比较: ^{**} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{**} $P < 0.01$

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

3.5 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠心肌、血清中脂质氧化损伤及抗氧化酶活性的影响:与对照组相比,模型组大鼠血清及心肌组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 活性下降,与此相应 MDA 水平升高,提示高胆固醇血症心肌缺血性损伤发生与脂质过氧

化物形成的增加和抗氧化酶活性降低有关。给予苦参碱后,血清及心肌组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 活力均增强 ($P < 0.01$),MDA 水平相应降低,提示苦参碱对高胆固醇血症缺血性心肌具有保护作用,并能减少脂质过氧化物的形成及提高抗氧化酶的活性。结果见表 5。

3.6 苦参碱对心肌组织形态的影响:心肌组织 HE 染色切片显示,对照组大鼠心肌组织无异常改变,心肌结构完整,横纹清晰,细胞核居中,间质未见血管扩张及炎性细胞的浸润。模型组大鼠心肌结构紊乱,纤维组织增生、肿胀,血管扩张充血,心肌组织可见不同程度的细胞坏死及炎性细胞浸润,为多发性灶状和大片状。苦参碱 200、100 mg/kg 组,心肌损伤程度明显减轻,表现为点片状、小范围的心肌坏死,纤维组织增生,伴少量炎性细胞浸润。提示苦参碱可减轻高胆固醇血症大鼠缺血性心肌组织形态学结构的异常改变。

表 5 苦参碱对高胆固醇血症心肌缺血大鼠抗氧化酶活性及 MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Effect of matrine on activities of antioxidative enzymes and level of MDA in hypercholesterolemia rats with myocardial ischemia ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/ 只	血 清				心 肌			
			SOD/ (U · mL ⁻¹)	CAT/ (U · mL ⁻¹)	MDA/ (nmol · mL ⁻¹)	GSH-Px/ (酶活力单位)	SOD/ (U · mg ⁻¹)	CAT/ (U · mg ⁻¹)	MDA/ (nmol · mg ⁻¹)	GSH-Px/ (酶活力单位)
对照	—	10	336.7 ± 41.6	9.51 ± 0.73	7.83 ± 0.64	1 051.2 ± 107.9	952.7 ± 72.9	10.77 ± 0.49	2.45 ± 0.22	311.9 ± 25.9
模型	—	10	261.6 ± 43.6 ^{**}	5.70 ± 0.55 ^{**}	10.80 ± 1.07 ^{**}	769.8 ± 98.1 ^{**}	666.8 ± 99.2 ^{**}	14.96 ± 0.56 ^{**}	1.39 ± 0.25 ^{**}	156.8 ± 25.3 ^{**}
苦参碱	50	10	273.0 ± 16.7 ^{**}	6.39 ± 0.50 ^{**}	10.35 ± 1.49 ^{**}	787.0 ± 84.6 ^{**}	703.3 ± 84.1 ^{**}	13.23 ± 1.26 ^{**}	1.54 ± 0.24 ^{**}	234.0 ± 42.5 ^{**}
	100	10	311.1 ± 38.0 ^{**}	6.35 ± 0.84 ^{**}	9.94 ± 0.93 ^{**}	789.1 ± 61.2 ^{**}	748.1 ± 67.9 [*]	11.94 ± 0.62 ^{**}	1.60 ± 0.26 ^{**}	272.6 ± 21.6 ^{**}
	200	9	324.27 ± 38.2 [*]	6.80 ± 0.68 ^{**}	8.48 ± 0.88 ^{**}	890.8 ± 102.3 ^{**}	873.3 ± 81.9 [*]	11.78 ± 0.77 ^{**}	1.76 ± 0.30 ^{**}	257.4 ± 39.3 ^{**}

与对照组比较: ^{**} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

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

4 讨论

心脏指数是判断是否发生心脏肥大和慢性心功能不全的常用指标。心肌缺血缺氧时,心肌细胞变性、坏死,组织纤维化和残余心肌代偿性肥厚,心脏体积及质量随之增大,心脏指数变大。Johann 等^[4]研究发现,高胆固醇血症能够加深家兔冠状动脉结扎后左心室功能损害的程度,可以加重心肌梗死大鼠的心室重构^[5],因此降低血脂能在一定程度上保护心肌。本实验结果表明,苦参碱能够降低大鼠心脏指数,抑制高胆固醇饮食大鼠体质量增长,降低血清中 TC 和 TG 的水平,提示苦参碱能够减轻心室重构,能够通过降低 TC 和/或 TG,保护受损心肌。

血流动力学方法是研究药物对心血管功能影响时较常用的一种手段。LVSP 和 $+dp/dt_{max}$ 增加均提示心肌收缩力加强。LVEDP 升高和 $-dp/dt_{max}$ 降低提示心肌舒张功能降低。心肌缺血时,心肌局部舒

缩性能和兴奋传导性能发生障碍,心肌僵硬增加,顺应性下降,从而影响心室充盈和心室射血效率,使整体心功能降低,心输出量减少。本研究结果发现,苦参碱能够改善大鼠血流动力学指标,表现为心肌收缩(与模型组相比, $+dp/dt_{max}$ 和 LVSP 均升高)和舒张(与模型组相比, LVEDP 降低和 $-dp/dt_{max}$ 升高)性能的改善,提示苦参碱对高脂血症心肌缺血性大鼠左室功能具有保护作用。

近年来,随着心肌缺血损伤及高胆固醇血症机制研究的不断深入,发现大量的氧自由基生成及过氧化反应增强是其发生的主要机制之一^[6,7]。高胆固醇血症心肌缺血损伤时,过量的儿茶酚胺在心肌组织中大量堆积,心肌细胞氧化应激状态明显增强,诱发脂质过氧化反应,使心肌受损,表现为心肌细胞变性坏死,心肌酶 CK 和 LDH 大量漏出进入血液。本实验结果表明,苦参碱能够使高胆固醇血症心肌缺

血大鼠血清 CK 和 LDH 水平明显降低,能够恢复其血清及心肌组织中 SOD、CAT 和 GSH-Px 的活性,并减少 MDA 的生成,提示苦参碱可减轻细胞膜的损伤程度,降低细胞膜通透性,具有膜稳定性作用,能够通过增强内源性氧自由基清除系统的能力,进而减轻自由基对心肌组织的过氧化反应及其有害代谢产物对心肌细胞膜的损害发挥保护缺血心肌的作用。

通过本实验表明,苦参碱对高胆固醇血症大鼠缺血性心肌结构与功能具有保护作用,其作用机制与降低血清 TC 和/或 TG,提高机体抗氧化酶活性并维持心肌细胞膜稳定性有关。

参考文献:

- [1] 韩向东,陈长勋.苦参碱的心血管药理研究进展[J].中药新药与临床药理,2006,(1):72-75.
- [2] Yan L P, Chan S W, Chan A S, et al. Puerarin decreases serum total cholesterol and enhances thoracic aorta endothelial nitric oxide synthase expression in diet-induced hypercholesterolemic rats [J]. *Life Sci*, 2006, 79(4): 324-330.
- [3] Karthikeyan K Sarala Bai B R, Gauthaman K, Sathish K S, et al. Cardioprotective effect of the alcoholic extract of *Terminalia arjuna* bark in an *in vivo* model of myocardial ischemic reperfusion injury [J]. *Life Sci*, 2003, 73(21): 2727-2739.
- [4] Johann B, Hartmut B. Simvastatin improves left ventricular function after myocardial infarction in hypercholesterolemic rabbits by anti-inflammatory effects [J]. *Cardiovascular Res*, 2006, 72: 438-446.
- [5] Maczewski M, Maczewska J. Hypercholesterolemia exacerbates ventricular remodeling in the rat model of myocardial infarction [J]. *J Cardiac Failure*, 2006, 12(5): 399-405.
- [6] Di Filippo C, Cuzzocrea S, Rossi F, et al. Oxidative stress as the leading cause of acute myocardial infarction in diabetics [J]. *Cardiovasc Drug Rev*, 2006, 24(2): 77-87.
- [7] 黄彦生,许波实.氧化抗氧化失衡与动脉粥样硬化[J].四川大学学报:医学版,2007,38(2):339-341.

甜菜碱对 HepG₂ 人肝癌细胞周期及凋亡的影响

季宇彬^{1,2},高世勇^{1,2},杨红丹^{1,2},何立巍^{1,2}

(1. 哈尔滨商业大学生命科学与环境科学研究中心药物研究所 博士后科研工作站,黑龙江 哈尔滨 150076;

2. 国家教育部抗肿瘤天然药物工程研究中心,黑龙江 哈尔滨 150076)

摘要:目的 研究甜菜碱对 HepG₂ 人肝癌细胞周期及细胞凋亡的影响。方法 MTT 法测定甜菜碱对 HepG₂ 的细胞毒作用;PI 染色,流式细胞术观察甜菜碱对 HepG₂ 人肝癌细胞周期及细胞凋亡的影响。结果 甜菜碱对 HepG₂ 细胞的 IC₅₀ 为 0.5 mol/L;甜菜碱使 HepG₂ 细胞 G₂/M 期比例下降;甜菜碱作用于 HepG₂ 细胞 24 h 后,3 个不同剂量组 (0.1、0.2、0.4 mol/L) 诱导细胞凋亡率分别为 (7.5±0.9)%、(11.5±1.1)%、(33.9±1.2)%,48 h 后凋亡率为 (13.4±1.9)%、(20.9±1.4)%、(67.8±1.8)%。结论 甜菜碱可抑制人肝癌细胞 HepG₂ 的生长,阻滞细胞进入 G₂/M 期进而诱导细胞凋亡。

关键词:甜菜碱;细胞周期;细胞凋亡

中图分类号:R979.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)06-0884-03

Effect of betaine on cell cycle and apoptosis of HepG₂ cells

Ji Yu-bin^{1,2}, GAO Shi-yong^{1,2}, YANG Hong-dan^{1,2}, HE Li-wei^{1,2}

(1. Postdoctoral Research Station, Institute of Materia Medica, Life Sciences and Environmental Sciences Research Center, Harbin University of Commerce, Harbin 150076, China; 2. Engineering Research Center

of Natural Anticancer Drugs, Ministry of Education, Harbin 150076, China)

Abstract: Objective To study the effect of betaine on the cell cycle and apoptosis of HepG₂ cells. **Methods** The cytotoxic effect of betaine on HepG₂ cells was measured using MTT; The effect of betaine on the cell cycle and apoptosis of HepG₂ cells was observed using PI staining and flow cytometry. **Results** The IC₅₀ value for the inhibition of HepG₂ cells by betaine was 0.5 mol/L; Betaine lowered the percentage of HepG₂ cells in G₂/M phase; The apoptosis rates for the three dosage groups were found to be (7.5±0.9)%, (11.5±1.1)%, and (33.9±1.2)%, respectively, 24 h after betaine was applied to HepG₂ cells,

收稿日期:2007-12-20

基金项目:国家自然科学基金项目(30400352);教育部科学技术研究重点项目(205045);黑龙江省自然科学基金项目(D200611);黑龙江省研究生创新基金项目(YJSCX2006-0077HSD)

作者简介:季宇彬(1956—),男,博士,教授,博士生导师,多年来一直致力于中药药理、肿瘤药理及分子药理学研究。

苦参碱对高胆固醇血症大鼠心肌缺血性损伤的保护作用

作者：[杨彩艳](#), [郑萍](#), [王小萍](#), [闫琳](#), [周茹](#), [戴贵东](#), [YANG Cai-yan](#), [ZHENG Ping](#), [WANG Xiao-ping](#), [YAN Lin](#), [ZHOU Ru](#), [DAI Gui-dong](#)

作者单位：[杨彩艳, 郑萍, 王小萍, 周茹, 戴贵东, YANG Cai-yan, ZHENG Ping, WANG Xiao-ping, ZHOU Ru, DAI Gui-dong \(宁夏医学院基础学院, 药理学教研室, 宁夏, 银川, 750004\)](#), [闫琳, YAN Lin \(宁夏医学院基础学院, 机能学实验中心, 宁夏, 银川, 750004\)](#)

刊名：[中草药](#) **ISTIC** **PKU**

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

年, 卷(期): 2008, 39(6)

被引用次数: 6次

参考文献(7条)

1. 韩向东;陈长勋 [苦参碱的心血管药理研究进展](#)[期刊论文]-[中药新药与临床药理](#) 2006(01)
2. [Yan L P;Chan S W;Chan A S](#) [Puerarin decreases serum total cholesterol and enhances thoracic aorta endothelial nitric oxide synthase expression in diet-induced hypercholesterolemic rats](#)[外文期刊] 2006(04)
3. [Karthikeyan K;Sarala Bai B R;Gauthaman K;Sathish K S](#) [Cardioprotective effect of the alcoholic extract of Terminalia arjuna bark in an in vivo model of myocardial ischemic reperfusion injury](#)[外文期刊] 2003(21)
4. [Johann B;Hartmut B](#) [Simvastatin improves left ventricular function after myocardial infarction in hypercholesterolemic rabbits by anti-inflammatory effects](#)[外文期刊] 2006(3)
5. [Maczewski M;Maczewska J](#) [Hypercholesterolemia exacerbates ventricular remodeling in the rat model of myocardial infarction](#)[外文期刊] 2006(05)
6. [Di Filippo C;Cuzzocrea S;Rossi F](#) [Oxidative stress as the leading cause of acute myocardial infarction in diabetics](#)[外文期刊] 2006(02)
7. [黄彦生;许波实](#) [氧化抗氧化失衡与动脉粥样硬化](#)[期刊论文]-[四川大学学报\(医学版\)](#) 2007(02)

本文读者也读过(10条)

1. [刘俊杰](#), [周成运](#), [LIU Jun-jie](#), [ZHOU Cheng-yun](#) [苦参素注射液治疗56例肿瘤化疗后白细胞减少症](#)[期刊论文]-[肿瘤学杂志](#)2005, 11(2)
2. [王小军](#), [崔静](#), [李虎城](#), [陈飞](#), [李智华](#), [李晓武](#), [董家鸿](#), [WANG Xiao-jun](#), [CUI Jing](#), [LI Hu-cheng](#), [CHEN Fei](#), [LI Zhi-hua](#), [LI Xiao-wu](#), [DONG Jia-hong](#) [高胆固醇血症对家兔Oddi括约肌功能的影响](#)[期刊论文]-[中华消化外科杂志](#) 2009, 8(6)
3. [于仲青](#), [王岩](#), [曾庆友](#), [陈立艳](#), [王建勋](#), [杨建勋](#), [李淑华](#), [杨宝山](#), [YU Zhong-qing](#), [WANG Yan](#), [ZENG Qing-you](#), [CHEN Li-yan](#), [WANG Jian-xun](#), [YANG Jian-xun](#), [LI Shu-hua](#), [YANG Bao-shan](#) [氧化苦参碱治疗肾综合征出血热的临床疗效观察](#)[期刊论文]-[中华医学杂志](#)2007, 87(30)
4. [李哲清](#), [方丽](#), [LI Zheqing](#), [FANG Li](#) [苦参碱对人视网膜母细胞瘤细胞体外生长增殖的影响](#)[期刊论文]-[中国中医眼科杂志](#)2011, 21(3)
5. [贾毅敏](#), [李铜铃](#), [吕临松](#), [李夏](#), [JIA Yi-min](#), [LI Tong-ling](#), [GUO Lin-song](#), [LI Xia](#) [鞣酸苦参碱分散片在人体内的生物等效性](#)[期刊论文]-[华西药学杂志](#)2008, 23(3)
6. [杨劲松](#), [晋光荣](#) [缺血性脑损伤的实验研究与进展](#)[期刊论文]-[南京铁道医学院学报](#)2000, 19(3)
7. [张权炳](#), [ZHANG Quan-bing](#) [0.26%苦参碱水剂防治柑桔红蜘蛛和蚜虫试验](#)[期刊论文]-[中国南方果树](#)2011, 40(1)
8. [杨洋](#) [大豆的何种成分使胆固醇降低](#)[期刊论文]-[国外医学\(卫生学分册\)](#)2002, 29(2)

9. [辛勤](#), [陈思维](#) [金丝桃苷对组织器官缺血性损伤保护作用的研究进展](#)[期刊论文]-[中药材](#)2003, 26(3)
10. [聂黎虹](#), [赵瑞宁](#), [丁娟](#), [彭涛](#), [周永忠](#), [周旭](#) [苦参碱对大鼠急性心肌缺血性损伤的保护作用](#)[期刊论文]-[宁夏医科大学学报](#)2009, 31(6)

引证文献(6条)

1. [豆卫](#), [王俊梅](#), [谭成虎](#), [魏玉兵](#), [王东辉](#) [苦参碱防治荒漠草地蝗虫试验研究](#)[期刊论文]-[草业科学](#) 2010(3)
2. [李屹](#), [张丽楠](#), [杨磊](#) [苦参碱药理作用研究进展](#)[期刊论文]-[实用中医药杂志](#) 2012(5)
3. [张志宏](#), [陈丽萍](#), [王磊](#), [冯军](#) [苦参碱对皮肤伤口愈合的影响的研究](#)[期刊论文]-[按摩与康复医学（中旬刊）](#) 2012(12)
4. JIE ZHENG, PING ZHENG, XU ZHOU, LIN YAN, RU ZHOU, XUE-YAN FU, GUI-DONG DAI [Relaxant Effects of Matrine on Aortic Smooth Muscles of Guinea Pigs](#)[期刊论文]-[生物医学与环境科学（英文版）](#) 2009(4)
5. [薛爱华](#), [宋文静](#) [苦参碱药理作用研究概况](#)[期刊论文]-[天津药学](#) 2010(5)
6. [张丽华](#), [陈邦恩](#), [潘明佳](#) [苦参碱药理作用研究进展](#)[期刊论文]-[中草药](#) 2009(6)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200806028.aspx