

## • 药理与临床 •

## 血竭提取物对 ApoE 基因敲除小鼠主动脉粥样硬化斑块稳定性及清道夫受体 CD36 表达的影响

周明学<sup>1</sup>, 徐浩<sup>2\*</sup>, 潘琳<sup>3</sup>, 文川<sup>2</sup>, 温见燕<sup>2</sup>, 刘剑刚<sup>4</sup>, 陈可冀<sup>2,4</sup>

(1. 中国中医科学院, 北京 100700; 2. 中日友好医院全国中西医结合心血管中心, 北京 100029;  
3. 中日友好医院临床研究所, 北京 100029; 4. 中国中医科学院西苑医院心血管中心, 北京 100091)

**摘要:**目的 观察血竭提取物对 ApoE 基因敲除 (ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠主动脉粥样硬化斑块成分、血脂及清道夫受体 CD36 mRNA 表达的影响, 探讨血竭提取物稳定斑块的作用及可能机制。方法 33 只 6~8 周龄 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠予高脂饮食喂养 13 周后, 随机分为 3 组: 模型组、血竭提取物 (450.5 mg/kg) 组、辛伐他汀 (9.01 mg/kg) 组 (阳性对照组), 每组 11 只。继续高脂喂养并予以相应药物治疗 13 周后, 检测血脂, 取主动脉根部 4 个切面, 分别行 HE 染色和 Movat 染色, 采用易损指数 [(细胞外脂质成分+泡沫细胞)/(平滑肌细胞+胶原成分)] 综合评价药物对小鼠主动脉斑块稳定性的影响。实时荧光定量 PCR 法检测主动脉内 CD36 mRNA 的表达。结果 给药 13 周后, 血竭提取物组和辛伐他汀组的斑块易损指数较模型组均有不同程度的降低 ( $P < 0.01$ ), 两组间比较无显著差异 ( $P > 0.05$ )。血竭提取物组血清总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 水平与模型组比较显著降低 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 而主动脉内 CD36 mRNA 的表达与模型组比较亦显著降低 ( $P < 0.01$ )。结论 血竭提取物可通过改善斑块内部成分来稳定易损斑块, 其机制与调节血脂、抑制清道夫受体 CD36 mRNA 的表达有关。

**关键词:** 血竭提取物; 斑块稳定性; 清道夫受体 CD36; 动脉粥样硬化

中图分类号: R286.26 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2008)12-1825-05

### Effect of dragon's blood extract on atherosclerotic plaque stability and gene expression of scavenger receptor CD36 in aorta of ApoE-gene knockout mice

ZHOU Ming-xue<sup>1</sup>, XU Hao<sup>2</sup>, PAN Lin<sup>3</sup>, WEN Chuan<sup>2</sup>, WEN Jian-yan<sup>2</sup>, LIU Jian-gang<sup>4</sup>, CHEN Ke-ji<sup>2,4</sup>

(1. Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China; 2. Department of National Integrative Medicine Center for Cardiovascular Disease, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 3. Institution of Clinical Medical Sciences, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China; 4. Centre for Cardiovascular Disease, Xiyuan Hospital, Chinese Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China)

**Abstract: Objective** To observe the effects of dragon's blood extract on atherosclerotic plaque content, blood lipids, and mRNA expression of scavenger receptor CD36 in aorta of ApoE-gene knockout (ApoE<sup>-/-</sup>) mice and to explore the effect of this medicine on plaque stability and its possible mechanism. **Methods** Thirty-three ApoE<sup>-/-</sup> mice at 6—8 week-old were fed with a high-fat diet for 13 weeks and they were divided randomly into three groups: model group, dragon's blood extract (450.5 mg/kg) group, Simvastatin (9.01 mg/kg) group (positive control), 11 per group. Thereafter, the two drug-treated groups were administered with relevant drug for another 13 weeks accompanied by feeding high-fat diet. Then all the mice were sacrificed at the end of the experiment. Their blood was collected for determining the concentration of blood lipids. The morphology and composition of atherosclerotic plaques in aortic roots were examined in four tissue sections. Four sections were chosen and stained with HE and Movat stains, respectively, and the effect of several drugs on plaque stability of ApoE<sup>-/-</sup> mice was evaluated by using the vulnerability index [(extracellular lipids + foam cells) / (smooth muscle cells + collagens)]. The mRNA expression of CD36 in aorta of ApoE<sup>-/-</sup> mice was determined by Real-time fluorescent quantitative PCR technology. **Results** After treated with drugs for 13 weeks, the vulnerability indexes of plaque in dragon's blood extract group and Simvastatin group were reduced in a different degree ( $P < 0.01$ ), there was no significant difference between the two groups ( $P > 0.05$ ), and

收稿日期: 2008-03-21

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30572302)

作者简介: 周明学 (1978—), 男, 吉林磐石人, 助理研究员, 博士, 主要从事中西医结合心血管病研究。

\* 通讯作者 徐浩 Tel: (010) 84205137 E-mail: xuhao2005@yahoo.com.cn

the concentration of total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in serum of mice in dragon's blood extract group was significantly decreased ( $P < 0.05, 0.01$ ) compared with the model group. The mRNA expression of CD36 in aorta of ApoE<sup>-/-</sup> mice in dragon's blood extract group was significantly downregulated compared with the model group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion** Dragon's blood extract may stabilize atherosclerotic plaque in aorta of ApoE<sup>-/-</sup> mice by improving plaque contents, whose mechanism may be related to the modulation of blood lipids and inhibition of the mRNA expressions of scavenger receptor CD36.

**Key words:** dragon's blood extract; plaque stability; scavenger receptor CD36; atherosclerosis

血脂异常是动脉粥样硬化 (AS) 发生和发展的重要危险因素之一, AS 发生最主要的细胞学改变是泡沫细胞的形成, 清道夫受体 CD36 可增加斑块内巨噬细胞对脂质的摄取, 形成泡沫细胞, 并使胆固醇酯合成增多, 斑块变得不稳定。既往研究表明, 血竭提取物作为临床治疗冠心病的常用活血中药, 有改善心肌缺血、抗血栓、抗炎、抗心律失常、调血脂等作用<sup>[1]</sup>, 但是否可稳定 AS 斑块尚未见相关报道。ApoE 基因敲除 (ApoE<sup>-/-</sup>) 小鼠是能在正常饮食条件下自发性产生 AS 的第一个小鼠模型, 可观察到从脂质条纹到有纤维帽覆盖的成熟斑块等各个阶段 AS 的进展情况, 并且与人类 AS 斑块极为相似, 是目前研究 AS 斑块应用最为广泛的理想动物模型<sup>[2]</sup>。本研究观察血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠动脉粥样硬化斑块成分、血脂及清道夫受体 CD36 基因表达的影响, 探讨其稳定斑块的作用及可能机制。

## 1 材料

1.1 药物: 血竭提取物 (提取比例 10:1, 批号 051016) 由西安奥晶科技发展有限公司提供。辛伐他汀 (商品名舒降之) 为杭州默沙东制药有限公司产品, 批号 P1196。

1.2 实验动物: 6~8 周龄 ApoE<sup>-/-</sup> 小鼠 (品系 C57BL/6J, 北京大学实验动物中心自美国 Jackson 实验室引进并培育) 33 只, 均为雄性, 体质量 18~20 g, 饲以含脂肪 21%、胆固醇 0.15% 的高脂饲料<sup>[3]</sup> (<sup>60</sup>Co $\gamma$  灭菌照射处理), 饲养条件为 2 级, 室温保持在 22~24 °C, 相对湿度 50%, 光照时间 7:00~19:00。

1.3 试剂与仪器: 小鼠来源一抗  $\alpha$ -actin, 购自 Neo Markers 公司, 二抗为通用型二抗, 购自 Dako 公司; cDNA 合成试剂盒和荧光定量 RCR 试剂盒均由 TaKaRa 公司提供; CD36 的上下游引物均由 Invitrogen 公司提供。RX-2000 全自动生化测定仪 (美国 Technicon 公司), gene Amp PCR System 9700 由美国 ABI 公司提供, Rotor gene-3000A 定量 PCR 仪 (芬兰基因公司)。美国 Image-Pro Plus

Version 5.0 (IPP) 图像分析软件。

## 2 方法

2.1 分组及给药方法: 小鼠喂养 13 周, 确定 AS 斑块形成后, 小鼠随机分为 3 组: 辛伐他汀 (9.01 mg/kg) 组、血竭提取物 (450.5 mg/kg) 组、模型组, 每组 11 只。药物剂量根据成人每日用药临床推荐的常用量换算<sup>[4]</sup>。药物溶于蒸馏水, ig 给药, 每日 1 次, 继续喂养 13 周。取材前夜禁食, 经小鼠眼眶静脉丛采血, 离心分离血清, 用于测定血脂。无菌条件下取出心脏及主动脉, 心脏用 10% 福尔马林固定。主动脉放在冻存管内液氮骤冷, -80 °C 保存。

### 2.2 检测项目及方法

2.2.1 病理检测: 小鼠心底部横断面连续切片, 每隔 50  $\mu$ m 连续取 4 张切片, 切片厚 5  $\mu$ m。按 Suzuki 等<sup>[5]</sup>确立的方法, 每只小鼠的主动脉根部取 4 个相同的切面, 分别是: 升主动脉最近端横截面, 切面形态呈圆形; 主动脉瓣附着部位, 并有冠状动脉开口; 主动脉瓣起始横截面; 主动脉瓣完全出现并汇合在一起。改良的 Movat 5 色套染法<sup>[6]</sup>并略加改进, 最终的染色结果为: 细胞核及弹力纤维染成黑色; 基质和黏蛋白染成蓝色; 胶原纤维染成黄色; 平滑肌染成红色; 泡沫细胞染成淡紫色。最终采用 HE 染色和 Movat 染色, 利用 IPP 图像分析软件分别测量并计算细胞外脂质、泡沫细胞、胶原成分各自占斑块面积的比例。

2.2.2  $\alpha$ -actin 组化染色: 防脱处理的切片脱蜡至水, 0.3% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 室温 15 min 灭活内源性过氧化物酶; 滴加一抗 (1:300 稀释), 4 °C 过夜; 滴加通用型二抗, 室温孵育 1~2 h; DAB 显色。利用 IPP 软件测量并计算平滑肌细胞占斑块面积的比例。每个样本取 4 个切面的平均值。最后采用易损指数 [易损指数 = (细胞外脂质成分 + 泡沫细胞) / (平滑肌细胞 + 胶原成分)]<sup>[7]</sup> 综合评价药物对小鼠主动脉斑块稳定性的影响。

2.2.3 血脂测定: 总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG) 用酶法测定, 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、极低

密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C) 用免疫比浊法测定, 试剂盒均为中生北控生物科技股份有限公司产品。计算动脉粥样硬化指数 [AI, AI=(TC-HDL-C)/HDL-C]。

2.2.4 实时荧光定量 PCR 检测: 提取小鼠主动脉总 RNA, 取 4  $\mu$ L 总 RNA 经逆转录酶及随机引物等反应物混合配成 20  $\mu$ L 体系, 42  $^{\circ}$ C、15 min, 95  $^{\circ}$ C、2 min 反转录成 cDNA, 进行实时荧光定量 PCR 反应, 小鼠 CD36 引物序列: 正向引物 5'-GATGACGTGGCAAAGAAGACAG-3', 反向引物 5'-TCCTCGGGGTCCTGAGTTAT-3', 扩增片段 107 bp; 扩增条件是 95  $^{\circ}$ C、10 s, 95  $^{\circ}$ C、5 s, 60  $^{\circ}$ C、34 s, 共 40 个循环。以小鼠肌动蛋白  $\beta$ -actin 为内参照, 引物序列: 正向引物 5'-CAGAAGGAGATTACTGCTCTGGCT-3', 反向引物 5'-GGAGCCACCGATCCACACA-3', 扩增片段 93 bp。重复 3 次, 以模型组 CD36 mRNA 表达水平为 100%, 比较各组相对表达水平。

2.3 统计学处理: 数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 采用 SPSS 11.5 软件, 单因素方差分析进行组间统计学比较。

### 3 结果

3.1 模型组小鼠高脂喂养 26 周后主动脉粥样斑块病理结构的变化: HE 染色显示模型组小鼠主动脉根部可看到明显的 AS 斑块, 表面有大量泡沫细胞覆盖, 胆固醇酯及胆固醇结晶明显增多, 纤维帽较薄, 脂质侵蚀、钙化, 外膜有大量炎细胞浸润, 显示出易损斑块特征。Movat 染色显示模型组斑块内胶原成分明显减少, 可见大量的巨噬细胞源性泡沫细胞, 部分斑块纤维帽被泡沫细胞埋藏, 血管中膜结构严重破坏。血管扩张性重塑, 主动脉内膜弥漫性增厚。

3.2 血竭提取物对小鼠动脉粥样斑块内部成分的影响: 按临床推荐剂量给药 13 周后, 血竭提取物组和辛伐他汀组斑块内细胞外脂质成分均明显减少, 与模型组比较差异显著 ( $P < 0.01$ ); 两组斑块内泡沫细胞成分与模型组比较差异均无显著性 ( $P > 0.05$ )。而对于斑块内纤维肌性成分, 血竭提取物组和辛伐他汀组斑块内胶原纤维成分均明显增加, 与模型组比较差异显著 ( $P < 0.01$ ), 两组斑块内平滑肌细胞成分与模型组比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。结果见图 1 和 2。

3.3 血竭提取物对小鼠 AS 斑块稳定性的影响: 给药 13 周后, 血竭提取物组和辛伐他汀组的斑块易损指数较模型组均有不同程度的降低 ( $P < 0.01$ ), 两组间比较差异无显著性 ( $P > 0.05$ )。见图 3。

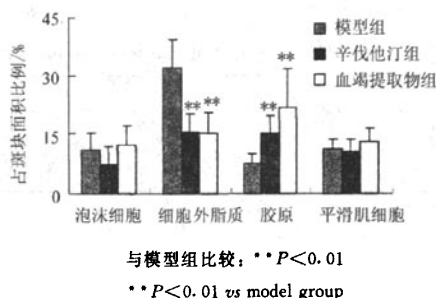


图 1 血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉斑块内成分的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

Fig. 1 Effect of extract from dragon's blood on contents within arotic plaque of ApoE<sup>-/-</sup> mice ( $\bar{x} \pm s, n=11$ )



图 2 血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉斑块病理形态改变的影响 (Movat 染色)

Fig. 2 Effect of extract from dragon's blood on pathomorphological changes of arotic plaque of ApoE<sup>-/-</sup> mice (Movat staining)

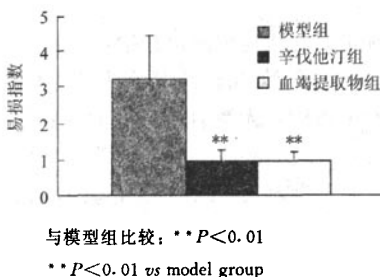


图 3 血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉斑块易损指数的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

Fig. 3 Effect of extract from dragon's blood on vulnerability index of arotic plaque of ApoE<sup>-/-</sup> mice ( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

3.4 血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血脂的影响: 给药 13 周后, 血竭提取物组血清 TC 和 TG 水平与模型组比较显著降低 ( $P < 0.05, 0.01$ ), 血竭提取物组 AI 与模型组比较有所降低但差异无显著性 ( $P > 0.05$ ); 辛伐他汀组小鼠血清 TC、TG 水平和 AI 均明显降低 ( $P < 0.01$ )。见表 1。

3.5 血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉斑块内 CD36 mRNA 表达的影响: 与模型组相比, 给药 13 周后

表 1 血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠血脂的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

Table 1 Effect of extract from dragon's blood on blood lipids of ApoE<sup>-/-</sup> mice ( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

组别	剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> )	TC/(mmol·L <sup>-1</sup> )	TG/(mmol·L <sup>-1</sup> )	HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> )	AI
模型组	—	25.58±2.28	2.58±0.31	3.83±0.42	11.10±2.12	5.68±0.25
辛伐他汀	9.01	13.72±2.40**	1.31±0.20**	3.57±0.29	11.08±2.84	2.90±0.37**
血竭提取物	450.5	15.94±2.08**	2.28±0.27*	3.98±0.35	11.17±3.75	3.36±1.08

与模型组比较: \*P<0.05 \*\*P<0.01

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

血竭提取物和辛伐他汀组主动脉斑块内的清道夫受体 CD36 mRNA 的表达均明显减少 (P<0.05、0.01), 两者间比较差异无显著性 (P>0.05)。见图 4。

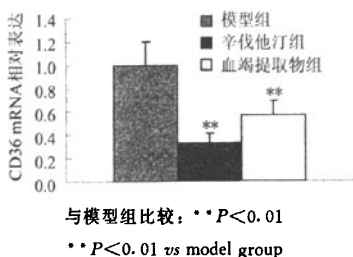


图 4 血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉内 CD36 mRNA 表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

Fig. 4 Effect of extract from dragon's blood on CD36 mRNA expression of aorta in ApoE<sup>-/-</sup> mice ( $\bar{x} \pm s, n=11$ )

#### 4 讨论

活血化瘀药物是中医治疗冠心病最常用中药。既往实验研究表明, 几种常用的具有代表性活血中药 (酒大黄、丹参、赤芍、川芎、三七、桃仁) 均具有不同程度的稳定 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠 AS 斑块的作用, 其机制与调血脂和抑制炎症反应有关, 并且兼有调血脂和抗炎作用的活血化瘀中药往往表现出更好地稳定 AS 斑块的作用<sup>[8,9]</sup>。血竭为临床常用治疗冠心病的活血中药, 药理实验表明其具有改善心肌缺血、抗血栓、抗炎、调血脂等作用<sup>[1]</sup>, 但是否可稳定 AS 斑块还未见相关报道。本研究观察了血竭提取物对 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉粥样硬化斑块成分、血脂及清道夫受体 CD36 基因表达的影响, 结果表明, 在临床推荐剂量上, 血竭提取物可通过改善小鼠斑块内部成分来稳定易损斑块, 其机制与调节血脂, 抑制清道夫受体 CD36 mRNA 的表达有关。

斑块内部成分决定斑块的稳定性已成共识, 斑块内脂质成分 (包括细胞外脂质和泡沫细胞) 越多, 斑块内的机械强度和抵抗机械强度的能力就越低, 而斑块内纤维肌性成分 (包括胶原成分和平滑肌细胞) 可维持纤维帽的完整性, 抵抗机械应力, 对

稳定易损斑块具有重要意义。因此, 脂质成分与纤维肌性成分比值即“易损指数”, 可作为反映斑块易损性的更为客观、全面的评价指标。本研究结果表明, 在临床推荐剂量上, 血竭提取物和辛伐他汀均可通过降低小鼠斑块内脂质成分, 增加斑块内纤维肌性成分 (即降低斑块易损指数) 来起到稳定易损斑块的作用, 并且作用相当。

调血脂治疗可通过减少斑块内脂质沉积, 促进胆固醇的逆向转运, 减少斑块内胆固醇酯浓度, 增加斑块稳定性<sup>[10,11]</sup>。调血脂治疗还可通过改善斑块内力学的稳定, 影响 AS 巨噬细胞对基质的降解, 有利于斑块的稳定。本研究结果表明给药 13 周后血竭提取物和辛伐他汀均可显著降低血清 TC 和 TG 水平, 并可能由此减少斑块内脂质成分起到稳定斑块的作用。

目前认为清道夫受体摄取的脂质不受负反馈调节, 是脂质沉积的重要原因, 也是 AS 发病的重要机制<sup>[12]</sup>。CD36 是修饰氧化低密度脂蛋白的主要清道夫受体, 其表达增加, 可使细胞吞噬大量化学修饰的脂蛋白, 细胞内胆固醇代谢失衡, 胆固醇酯合成增多, 分解减少, 而斑块脂核内胆固醇酯越多, 斑块越不稳定。本研究结果表明给药 13 周后, 在临床推荐剂量上, 血竭提取物和辛伐他汀均可降低小鼠主动脉内 CD36 mRNA 的表达, 并可能由此抑制脂质代谢紊乱, 减少斑块内脂质成分, 起到稳定斑块的作用。

综上所述, 在临床推荐剂量上, 血竭提取物可通过改善 ApoE<sup>-/-</sup>小鼠主动脉斑块内部成分来稳定易损斑块, 其机制与调节血脂, 抑制清道夫受体 CD36 mRNA 的表达有关, 值得深入研究。

#### 参考文献:

- [1] 钟 蕾, 宓鹤鸣. 国产血竭的药理作用研究进展 [J]. 药学实践杂志, 2002, 20(6): 332-334.
- [2] 彭 旷, 杨永宗. 载脂蛋白 E 及其基因敲除小鼠的研究进展 [J]. 心血管病学进展, 2006, 28(1): 82-85.
- [3] Johnson J, Carson K, Williams H, et al. Plaque rupture after short periods of fat feeding in the apolipoprotein E-knockout mouse: model characterization and effects of pravastatin treatment [J]. *Circulation*, 2005, 111 (23): 1422-1430.
- [4] 徐叔云, 卞如谦, 陈 修. 药理实验方法学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002.

- [5] Suzuki H, Kurihara Y, Takeya M, *et al.* A role for macrophage scavenger receptors in atherosclerosis and susceptibility to infection [J]. *Nature*, 1997, 386(6622): 292-296.
- [6] 李莉, 翟同均, 陈融, 等. Movat 五色套染法的改进及应用 [J]. 临床与实验病理学杂志, 2002, 18(6): 660-662.
- [7] Shiomi M, Ito T, Hirouchiand Y, *et al.* Fibromuscular cap composition is important for the stability of established atherosclerotic plaques in mature WHHL rabbits treated with statins [J]. *Atherosclerosis*, 2001, 157(1): 75-84.
- [8] 文川, 徐浩, 黄启福, 等. 活血中药对 ApoE 缺陷小鼠血脂及 AS 斑块炎症反应的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2005, 25(4): 345-348.
- [9] 文川, 徐浩, 黄启福, 等. 几种活血中药对 ApoE 缺陷小鼠 AS 斑块的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2005, 21(5): 864-867.
- [10] Tailleux A, Duriez P, Fruchart J C, *et al.* Apolipoprotein A I, HDL metabolism and atherosclerosis [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 164(1): 1-13.
- [11] Nissen S E, Tuzcu E M, Schoenhagen P, *et al.* Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial [J]. *J Am Med Assoc*, 2004, 291(9): 1071-1080.
- [12] 杨永宗. 动脉粥样硬化性心血管病基础与临床 [M]. 北京: 科学出版社, 2004.

## 红花注射液对大鼠细胞色素 P450 2D6 亚型的抑制作用

刘高峰, 郭兴蕾, 黄丽军

(哈尔滨医科大学附属第二医院 药学部 黑龙江省高校重点实验室, 黑龙江 哈尔滨 150086)

**摘要:**目的 研究红花注射液对大鼠细胞色素 P450 2D6 亚型 (CYP2D6) 的影响。方法 利用探针药物右美沙芬 (DM), 高效液相色谱法测定各实验组 (对照组, 红花注射液 0.9、1.8、3.6 mL/kg 组) 大鼠体内尿液中与体外肝微粒体温孵系统中 DM 的代谢率, 考察红花注射液对大鼠 CYP2D6 活性的影响。结果 体内实验和体外实验中, 红花注射液 1.8 和 3.6 mL/kg 组 DM 的代谢率均明显低于对照组 ( $P < 0.05, 0.01$ ); 抑制实验中, 体外肝微粒体温孵系统中红花注射液组和西咪替丁组 DM 的代谢率明显低于空白组 ( $P < 0.05$ ); 含红花生药量为 30 mg/mL 时红花注射液组 DM 的代谢率与西咪替丁 (0.6 mg/mL) 时 DM 的代谢率相近, 抑制能力相当; 红花注射液的  $IC_{50}$  为 10.64 mg/mL。结论 红花注射液对大鼠 CYP2D6 有显著的抑制作用。

**关键词:** 红花注射液; CYP2D6; 细胞色素 P450; 药物相互作用

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2008)12-1829-04

### Inhibition of Honghua Injection on CYP2D6 in rats

LIU Gao-feng, GUO Xing-lei, HUANG Li-jun

(Key Laboratory of University in Heilongjiang Province, Department of Pharmacy, Second Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150086, China)

**Abstract; Objective** To investigate the effect of Honghua Injection on the activity of rat liver CYP2D6. **Methods** The metabolic rates of probe dextromethorphan (DM) in the blank and Honghua Injection groups (0.9, 1.8, and 3.6 mL/kg) *in vivo* urine and *in vitro* liver microsomes incubated system were determined by high performance liquid chromatography (HPLC). The variation of the metabolic rate of DM represented the effect of Honghua Injection on the activity of rat liver CYP2D6 *in vivo* and *in vitro*. **Results** *In vivo* and *in vitro*, the DM metabolic rates of treated groups (1.8 and 3.6 mL/kg) are lower than that in the blank group ( $P < 0.05, 0.01$ ); The DM metabolic rates in Honghua Injection group and Cimetidine group were significantly lower than that in the blank group in inhibitory study ( $P < 0.05$ , respectively); The DM metabolic rate in Honghua Injection group (30 mg/mL) was about the same as that in Cimetidine group (0.6 mg/mL), the inhibiting ability was similar in above-mentioned two groups; The 50% inhibitory concentration ( $IC_{50}$ ) of Honghua Injection is 10.64 mg/mL. **Conclusion** The Honghua Injection could significantly inhibit CYP2D6 in rat.

**Key words:** Honghua Injection; CYP2D6; cytochrome P450 (CYP450); drug interaction

收稿日期: 2008-04-03

基金项目: 黑龙江省教育厅科学技术研究项目 (11531114)

作者简介: 刘高峰 (1965-), 女, 主任药师, 博士, 硕士生导师, 研究方向为中药代谢与药物相互作用。

Tel: (0451) 55969328 E-mail: liugaofengwty@126.com