

虾青素制品抗炎作用及机制研究

尹 蕾¹, 尚小玉^{2*}, 张泽生¹

(1. 天津科技大学食品工程与生物技术学院, 天津 300457; 2. 天狮集团, 天津 301700)

摘要:目的 探讨虾青素制品的抗炎作用及作用机制。方法 采用二甲苯致小鼠耳廓肿胀试验、大鼠棉球肉芽肿试验及角叉菜胶致大鼠胸膜炎试验观察虾青素制品的抗炎作用,测定胸腔渗出液中白细胞数、前列腺素 E₂ (PGE₂) 和血清中超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 的水平。结果 虾青素制品对二甲苯致小鼠耳廓肿胀、大鼠棉球肉芽肿的形成和角叉菜胶致大鼠胸膜炎均有明显的抑制作用,对角叉菜胶致大鼠胸膜炎大鼠胸腔液中白细胞数、PGE₂ 和血清中的 MDA 均有抑制作用,并可提高血清中 SOD 的活性。结论 虾青素制品对多种炎症模型均有明显的对抗作用,具有一定的抗炎作用,其抗炎机制与抑制脂质过氧化反应、抑制 PGE₂ 的生成有关。

关键词: 虾青素; 抗炎作用; 脂质过氧化

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)02-0267-03

虾青素 (astaxanthin) 又称虾黄素,是一种从虾蟹外壳、牡蛎、鲑鱼及藻类、真菌中发现的红色类胡萝卜素^[1]。近年来已有研究表明,天然虾青素有较强的抗氧化活性,具有清除自由基、保护血管、降低胆固醇、保护神经系统、预防老年痴呆、缓解关节疼痛等多方面的营养保健作用^[2]。根据保健品基本理论,研制出一种以虾青素为主要原料的保健食品,为进一步深入了解其抗炎作用,采用 3 种不同类型的炎症模型,对虾青素制品的抗炎作用及机制进行研究。

1 材料与方法

1.1 药物: 虾青素制品 (含雨生红球藻藻粉 50%) 由天津天狮生物发展有限公司提供。

1.2 试剂: 二甲苯 (中国人民解放军第九零六六工厂生产); 角叉菜胶 (Sigma 公司); 白细胞稀释液 (南京建成生物工程研究所); 阿司匹林 (亚宝药业太原制药有限公司, 批号 080609); 地塞米松磷酸钠注射液 (天津金耀氨基酸有限公司, 批号 0903191); SOD、MDA、NO 试剂盒 (南京建成生物工程研究所); 肝素钠 (国药集团化学试剂有限公司)。

1.3 动物: 昆明种小鼠, 体质量 20~22 g; SD 大鼠, 180~200 g, 由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供, 合格证号分别为医动证字 0040684 号、0040885 号、0024741 号。室温 22~24℃, 相对空气湿度 50%~60%, 排气扇通风, 光/暗时间为 12/12 h。

1.4 仪器: UV-240 型紫外分光光度计, 日本 Shimadzu 公司; CKX41 倒置式生物显微镜, 日本 OL YMPUS 公司; TD5A-WS 低速台式离心机, 长沙湘仪离心机仪器有限公司。

1.5 方法

1.5.1 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的影响^[3]: 小鼠按体质量随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为模型组、阳性药阿司匹林组及虾青素制品高、中、低剂量 (300、100、30 mg/kg) 组。各组 ig 给药, 每天 1 次, 连续 7 d, 模型组给予相应体积的蒸馏水。末次给药后 1 h 将二甲苯 30 μL 滴涂于小鼠左耳, 右耳作空白对照, 2 h 后将小鼠脱颈处死, 用直径 6 mm 的打孔器分别在两耳同一部位打下圆耳片, 用电子天平称质量, 以左右耳片质量之差为肿胀度, 计算肿胀抑制率。

抑制率 = (模型组平均肿胀度 - 给药组平均肿胀度) / 模型组平均肿胀度 × 100 %

1.5.2 对大鼠棉球肉芽肿的影响^[4,5]: SD 大鼠 50 只, 雌雄各半, 动物分组同 1.5.1 项。各组大鼠 ip 水合氯醛浅麻醉, 无菌条件下, 鼠腹部切口, 将已称质量的灭菌棉球 (20 mg/个) 植入腹股沟下, 术后外涂青霉素防感染。各组大鼠手术当日 ig 给药, 连续 7 d, 于第 8 日处死, 取棉球和肉芽组织, 在 60℃ 恒温器中放置 12 h, 称质量, 计算肉芽质量 (肿胀度) 并计算抑制率。

肉芽质量 = 带肉芽组织的棉球质量 - 棉球原始质量

抑制率 = (1 - 用药组肿胀度 / 模型组肿胀度) × 100 %

* 收稿日期: 2009-08-18

基金项目: 国家“十一五”科技支撑计划项目 (2006BAD27B06)

作者简介: 尹 蕾 (1984—), 女, 河北人, 天津科技大学食品营养与卫生学硕士研究生, 研究方向为食品营养与卫生学。

E-mail: bailebao1984@yahoo.com.cn

* 通讯作者 尚小玉 Tel: (022) 82137067 E-mail: shangxy@tiens.com.cn

1.5.3 对角叉菜胶所致大鼠胸膜炎的影响^[6]:取健康 SD 大鼠 60 只,随机分为 6 组,每组 10 只,分别为对照组、模型组、阳性药地塞米松组及虾青素制品高、中、低剂量 (450、180、72 mg/kg) 组。大鼠乙醚轻微麻醉后,在大鼠右前肢下方第 7 至 8 肋骨间皮肤和肌肉做一小切口,注射 2% 角叉菜胶溶液 0.2 mL 至胸腔。在造模前 7 d 开始 ig 给药,每天 1 次,连续给药 7 d。模型组和对照组分别 ig 同体积蒸馏水。注射角叉菜胶后 8 h,大鼠股动脉取血,处死,用剪刀将肋软骨剪开一小口,轻揉按摩胸腔,从该口用微量移液器从胸腔内吸出液体,并记录体积,注入 2 mL 生理盐水 (含肝素 5 U/mL),清洗胸腔,吸出,观察白细胞数。将收集的灌洗液 3 000 r/min 离心 15 min,取上清液,分光光度法测定前列腺素 E₂ (PGE₂) 水平。测定血清中的 SOD 活力、MDA 水平。

1.5.4 统计方法:数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验;多组间比较采用方差分析,进行方差性检验。

2 结果

2.1 对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的抑制作用:虾青素制品中、高剂量组与模型组比较,耳廓肿胀度明显降低 ($P < 0.01$),说明其具有抑制小鼠耳廓肿胀的作用,结果见表 1。

2.2 对大鼠棉球肉芽肿的抑制作用:虾青素制品高、中、低 3 个剂量具有抑制大鼠棉球肉芽肿形成的作用,各组肉芽肿质量与模型组比较显著降低 ($P < 0.01$),结果见表 2。

表 3 虾青素制品对角叉菜胶致大鼠胸膜炎的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 3 Effect of astaxanthin on pleurisy of rats induced by carrageena ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	胸腔渗出液/ mL	白细胞数/ (×10 ⁶ · mL ⁻¹)	PGE ₂ (吸光度值)	SOD/ (U · mL ⁻¹)	MDA/ (nmol · L ⁻¹)
对照	-	0.02 ± 0.08	0.122 1 ± 0.023 1	0.003 1 ± 0.001 1	160.71 ± 19.73	7.78 ± 0.96
模型	-	2.16 ± 0.45	11.929 2 ± 4.287 3	0.063 4 ± 0.013 2	112.26 ± 41.74	10.43 ± 4.24
虾青素制品	72	1.00 ± 0.96 **▲	4.716 8 ± 1.356 2 **▲	0.043 3 ± 0.024 4 *	169.12 ± 15.73 **	7.82 ± 1.37 **
	180	0.58 ± 0.34 **▲	3.402 7 ± 1.307 6 **▲	0.030 1 ± 0.021 3 **	158.52 ± 15.42 **	7.87 ± 1.73 **
	450	0.43 ± 0.30 **	2.636 9 ± 2.135 7 **	0.027 6 ± 0.028 7 **	148.45 ± 13.15 **	9.75 ± 1.52 **
地塞米松	0.05	0.13 ± 0.86 **	1.526 8 ± 1.493 2 **	0.013 4 ± 0.013 2 **	75.60 ± 44.16	10.28 ± 3.09 **

与对照组比较: $P < 0.05$ $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与虾青素制品 (450 mg/kg 组) 比较: ▲ $P < 0.01$ $P < 0.05$ $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; ▲ $P < 0.01$ vs astaxanthin (450 mg/kg) group

3 讨论

炎症是具有血管系统的活体组织对局部损伤的反应。在炎症早期,某些炎症介质刺激血管,使血管扩张,血管内皮间隙扩大,血管壁通透性增强,白细胞等渗出组织间隙,随着渗出的增加,造成组织肿胀。小鼠耳二甲苯致炎和角叉菜胶大鼠胸膜炎是以血管通透性为主要改变的典型急性炎症模型。本实

表 1 虾青素制品对二甲苯致小鼠耳廓肿胀的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 1 Inhibition of astaxanthin on ear edema in mice induced by dimethybenzene ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	肿胀度/mg	抑制率/%
模型	-	10.42 ± 3.20	-
虾青素制品	30	8.96 ± 2.22 *	14.0
	100	7.84 ± 1.40 **	24.8
	300	6.71 ± 1.43 **	35.6
阿司匹林	200	6.31 ± 1.94 **	39.4

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

与虾青素制品 300 mg/kg 组比较: $P < 0.05$

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

$P < 0.05$ vs astaxanthin 300 mg/kg group

表 2 虾青素制品对大鼠棉球肉芽肿的抑制作用 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 2 Inhibition of astaxanthin on granuloma in rats induced by cotton ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/(mg · kg ⁻¹)	肿胀度/(mg · 100 g ⁻¹)	抑制率/%
模型	-	23.00 ± 4.54	-
虾青素制品	72	15.70 ± 3.53 **	31.7
	180	14.90 ± 3.15 **	35.2
	450	14.10 ± 2.00 **	38.7
阿司匹林	0.05	13.00 ± 2.45 **	43.5

与模型组比较: * * $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

2.3 对角叉菜胶致大鼠胸膜炎的抑制作用:虾青素制品高、中、低 3 个剂量均能有效减少胸腔渗出液的体积、白细胞数和 PGE₂ 水平 ($P < 0.05$ 、 0.01),且给药高剂量组这 3 个指标显著低于中、低剂量组 ($P < 0.01$);3 个剂量均可以显著增加 SOD 活性 ($P < 0.01$),降低 MDA 水平 ($P < 0.01$),见表 3。

实验结果表明虾青素制品对二甲苯致小鼠耳廓肿胀具有明显的抑制作用,并可减少大鼠胸膜炎的渗出液量,抑制白细胞浸润,表明虾青素制品能明显降低血管通透性而起到抗炎作用。

在大鼠棉球肉芽实验中,由于埋入大鼠皮下的棉球的刺激作用,引起结缔组织的增生,这种肉芽增生与临床上某些炎症的后期病理改变相似^[7]。本研

究结果表明虾青素制品对大鼠棉球肉芽肿也具有较
强的抑制作用,说明其对炎症增殖期亦具有一定的
抑制作用。

氧自由基与炎症关系密切,是炎症发生、发展的
重要病理机制之一^[8]。它可攻击生物膜磷脂中的多
聚不饱和脂肪酸,引起脂质过氧化,造成生物膜损
伤,MDA 是脂质过氧化产物,能进一步加重炎症反
应。体内氧自由基清除剂 SOD 可清除氧自由基。
本实验表明,虾青素制品可以抑制大鼠血清中的
MDA 的生成,同时又能升高 SOD 的活性。提示减
少炎症部位自由基生成,抑制脂质过氧化反应可能
是虾青素制品抗炎作用机制之一。

花生四烯酸的代谢物 PGE₂ 是炎症反应的重要
介质,本实验表明,虾青素制品降低炎症组织及胸膜
炎大鼠胸腔渗出液中 PGE₂ 的量,表明其可能抑制
PGE₂ 的产生、释放或代谢,这可能是其抗炎作用的

机制之一。

参考文献:

- [1] Tsom Lam T T. Method of retarding and ameliorating cen-
tral nervous system and eye damage [P]. US. 5527533,
1996-06-18.
- [2] Guerin M, Huntley M E, Olaizola M. Haematococcus astar-
xanthin: applications for human health and nutrition [J].
Trends Biotechnol, 2003, 21(5): 210.
- [3] 徐叔云,卞如瀛,陈修. 药理实验方法学 [M]. 北京:人民
卫生出版,1992.
- [4] 李仪奎. 中药药理实验方法学 [M]. 上海:上海科学技术出
版社,1991.
- [5] 连其深,张志祖,胡晓,等. 花椒毒粉抗炎作用的研究
[J]. 中草药,1998, 29(2): 102-103.
- [6] 李东晓,陈东辉,罗霞,等. 鹿角菜胶所致小鼠胸膜炎模
型 [J]. 中药药理与临床,2000, 16(5): 46-47.
- [7] 李勇文,李丽,李植飞,等. 五味藤抗炎作用及其机制初
探 [J]. 中国中药杂志,2006, 15(8): 890-900.
- [8] Maeda H, Akaike T. Nitric oxide and oxygen radicals in in-
fection, inflammation, and cancer [J]. *Biochemistry*, 1998,
63(7): 854-864.

益气养阴消癥通络中药对糖尿病肾病大鼠胃动力障碍的干预作用

孙玉凤^{1,2},陈志强^{1*},张江华¹,赵雯红¹,王会青¹,裴国超¹,
尹志炜¹,王月华¹,刘晓冉¹,李玉梅¹

(1. 河北医科大学,河北 石家庄 050011; 2. 河北医科大学第二医院 消化内科,河北 石家庄 050000)

摘要:目的 观察益气养阴消癥通络中药对糖尿病肾病大鼠胃动力障碍的作用及可能机制。方法 选择雄性
SD 大鼠,随机分为对照组、模型组,益气养阴消癥通络中药低、中、高剂量组,用左肾切除术加 ip 链脲佐菌素
(STZ) 制备糖尿病肾病模型,对照组只行左肾切除术,益气养阴消癥通络中药低、中、高剂量组分别 ig 给药 5、29、
10.58、21.16 g/(kg·d),对照组、模型组大鼠 ig 相当剂量生理盐水,连续 6 周。实验结束测定胃排空率;取血清,
测定胃泌素、胰高血糖素水平。结果 模型组大鼠胃排空率明显下降 ($P < 0.05$),血清胃泌素水平、胰高血糖素水
平较对照组明显升高 ($P < 0.05$);益气养阴消癥通络中药各组大鼠胃排空率明显升高,大鼠血清胃泌素、胰高血糖
素水平明显降低,与模型组比较差异显著 ($P < 0.05$);血清胃泌素水平、胰高血糖素水平与胃排空率呈明显负相
关。结论 益气养阴消癥通络中药能明显改善糖尿病肾病大鼠胃排空,其机制可能与降低大鼠血清胃泌素、胰高
血糖素水平有关。

关键词:益气养阴消癥通络中药;糖尿病肾病;胃泌素;胰高血糖素

中图分类号:R285.5 **文献标识码:**A **文章编号:**0253-2670(2010)02-0269-04

糖尿病胃病 (diabetic gastropathy, DG) 是糖
尿病常见的慢性并发症之一,主要表现为胃动力障
碍,临床上尤其是长期血糖控制不佳时发病率高,严
重影响患者的生活质量。DG 临床发病率约为
50%^[1],已有糖尿病肾病的患者发病率更高,目前认
为本病主要由于胃肠激素分泌异常等多种因素所

致。胃泌素与胰高血糖素分别属于对胃肠动力具有
促进与抑制作用的胃肠激素。近年来中医药治疗糖
尿病性胃病取得较好疗效,但其作用机制尚不明确。
研究表明益气养阴消癥通络中药能减轻糖尿病肾病
的病理损害^[2],本实验观察益气养阴消癥通络中药
对糖尿病肾病大鼠胃排空及血清胃泌素 (gastrin)、

* 收稿日期:2009-07-16

基金项目:河北省自然科学基金资助项目 (C2009001143; C2007000843)

作者简介:孙玉凤(1964—),女,河北省南皮县人,主任医师,硕士,主要从事消化系统疾病的中西医结合临床及基础研究。

Tel: (0311) 66002301 E-mail: sunyf789@yahoo.com.cn

*通讯作者 陈志强 Tel: (0311) 85990281 E-mail: chenzhiqiang@tom.com