

- 清体外对 $A\beta_{25-35}$ 诱导 NG108-15 细胞凋亡的抑制作用[J]. 中药材, 2014, 37(6): 1029-1033.
- [13] 卢汝梅, 潘立为, 韦建华, 等. 绞股蓝化学成分的研究[J]. 中草药, 2014, 45(19): 2757-2761.
- [14] 吴燕春. 绞股蓝有效部位对 SAMP8 小鼠抗老年性痴呆作用及其机制研究[D]. 广州: 广州中医药大学, 2013.
- [15] 卫智权, 阎莉, 邓家刚, 等. 间断注射小剂量脂多糖建立大鼠的慢性炎症模型[J]. 中国新药杂志, 2012, 21(6): 670-674.
- [16] 邓家刚, 阎莉, 卫智权, 等. 芒果苷对脂多糖诱导慢性炎症中环氧化酶/脂氧合酶的双重抑制作用[J]. 华西药理学杂志, 2012, 27(3): 289-291.
- [17] 李晓秋. 淀粉样脑血管病的临床和神经病理学研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2009.
- [18] 王嘉鹏, 崔理立, 张应玫. 淀粉样前体蛋白 (APP) 相互作用及其生物学意义[J]. 生命科学, 2009, 21(2): 253-258.
- [19] 陈美婉, 路露, 罗焕敏. 阿尔茨海默病 β 淀粉样蛋白的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2007, 27(6): 1112-1115.
- [20] 苏燕, 何粤红, 李超. 阿尔茨海默病 β 淀粉样蛋白药物治疗的研究进展[J]. 当代医学, 2011, 17(3): 32-33.
- [21] 于建春, 韩景献. 快速老化痴呆模型小鼠 SAMP8 和 SAMP10 老化特征及其相关研究进展[J]. 实验动物科学与管理, 2004, 21(3): 51-57.

小金胶囊对斑马鱼移植瘤的抗肿瘤作用

黄志军^{1,2}, 兰小红³, 赵刚², 徐懿乔³, 吴木琴², 张勇³, 李春启³

(1. 武汉理工大学化学化工与生命科学学院, 湖北 武汉 430070; 2. 健民药业集团股份有限公司, 湖北 武汉 430052; 3. 杭州环特生物科技股份有限公司, 浙江 杭州 310000)

摘要: 目的 应用斑马鱼模型研究小金胶囊 (麝香、木鳖子、制草乌等) 的抗肿瘤作用。方法 荧光标记的人乳腺癌细胞 (michigan cancer foundation-7, MCF-7) 移植入斑马鱼卵黄囊内建立移植瘤模型。小金胶囊以水溶液暴露移植瘤斑马鱼以评价其抗肿瘤作用, 用转基因斑马鱼观察其对新生血管形成的抑制作用。吖啶橙染色后, 图像分析法评价该药物的体内细胞凋亡诱导作用。结果 26.47、88.24、264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 的小金胶囊对斑马鱼 MCF-7 移植瘤的抑制率分别为 31.66%、54.35%、53.77% ($P < 0.01$)。小金胶囊在高质量浓度 (264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$) 下能显著抑制血管形成和诱导细胞凋亡, 抑制率和诱导率分别为 21.74% 和 28.92% ($P < 0.01$)。结论 小金胶囊能诱导细胞凋亡, 抑制 MCF-7 移植瘤生长和新血管形成, 具有潜在的抗肿瘤作用。

关键词: 小金胶囊; 斑马鱼; 抑制血管形成; 诱导凋亡; 抗肿瘤

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-1528(2016)09-1902-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2016.09.005

Antitumor effect of Xiaojin Capsules on xenotransplanted tumor in zebrafish

HUANG Zhi-jun^{1,2}, LAN Xiao-hong³, ZHAO Gang², XU Yi-qiao³, WU Mu-qin², ZHANG Yong³, LI Chun-qi³

(1. School of Chemistry, Chemical Engineering and Life Sciences, Wuhan University of Technology, Wuhan 430070, China; 2. Jianmin Pharmaceutical Groups Co., Ltd., Wuhan 430052, China; 3. Hangzhou Hunter Biotechnology Co., Ltd., Hangzhou 310000, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the antitumor effect of Xiaojin Capsules (*Moschus*, *Momordicae Semen*, *Acroniti kusnezoffii Radix cocta*, etc.) in zebrafish models. **METHODS** The models for xenotransplanted tumor were established by zebrafish yolk sac xenotransplanted with fluorescent labeling human breast cancer cell line MCF-7. The zebrafish with xenotransplanted tumor was treated with Xiaojin Capsules by direct drug soaking for evaluating their antitumor effect, whose antiangiogenic activity was then observed by transgenic zebrafish. The *in vivo*

收稿日期: 2015-12-23

基金项目: 浙江省科技重大专项 (2014C03009)

作者简介: 黄志军 (1972—), 男, 博士, 高级工程师, 从事中药新药研究。Tel: (027) 84520229, E-mail: 452354589@qq.com

pro-apoptotic effect of this drug was evaluated based on image analysis after acridine orange staining. **RESULTS** The inhibition rates of Xiaojin Capsules with 26.47, 88.24, and 264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ on MCF-7 cell xenotransplanted tumor in zebrafish were 31.66%, 54.35% and 53.77% ($P < 0.01$), respectively. At the highest concentration (264.72 mg/mL) of Xiaojin Capsules, the angiogenesis was markedly inhibited with the inhibition rate of 21.74% ($P < 0.01$), and the cell apoptosis was significantly induced with the induction rate of 28.92% ($P < 0.01$). **CONCLUSION** Xiaojin Capsules can induce the cell apoptosis, and inhibit the growth of MCF-7 xenotransplanted tumor and angiogenesis, which shows that this drug possesses potential antitumor effect.

KEY WORDS: Xiaojin Capsules; zebrafish; antiangiogenesis; apoptosis induction; antitumor

小金胶囊由小金丸改造而成,由人工麝香、木鳖子、制草乌、枫香脂、醋乳香、醋没药、五灵脂、酒当归、地龙及香墨10味中药组成,具有消肿散结,化瘀止痛的功效,用于阴疽初起、皮色不变、硬肿作痛、多发性脓肿、癰瘤、瘰疬、乳岩、乳癖以及妇科疾病的治疗^[1]。乳岩在现代医学中被称为乳腺癌,是女性常见肿瘤之一,但目前关于小金胶囊抗肿瘤作用的研究较少,缺乏充分、可靠的实验证据。斑马鱼模型是新型的动物模型,相对于裸鼠模型具有实验周期短、样品用量少、实验成本低等优点,且斑马鱼胚胎通体透明,可在荧光显微镜下活体观察药物对斑马鱼的作用,也可以通过图像分析软件定量计算药物的作用效果,已被广泛应用于抗肿瘤药物的研究与开发中,如血管形成抑制剂筛选^[2-3]、靶向抗肿瘤药物筛选^[4-5]及体内抗肿瘤药效评价^[6-8]。本研究选用斑马鱼作为模式动物,将荧光标记的人乳腺癌细胞(michigan cancer foundation-7, MCF-7)移植入斑马鱼卵黄囊内,建立斑马鱼移植瘤模型,评价小金胶囊的体内抗肿瘤作用。并以正常斑马鱼作为动物模型,研究小金胶囊对新生血管形成和细胞凋亡的影响,探索其可能的抗肿瘤作用机制。

1 实验材料

1.1 药品与试剂 小金胶囊(武汉健民药业集团股份有限公司,批号150217,批准文号为国药准字Z10970132);阿霉素(上海阿拉丁生化科技股份有限公司,批号25316-40-9);沙利度胺(Sigma,美国,批号1001523964);顺铂(大连美仑生物科技有限公司,批号20120202);吖啶橙(Aldrich,美国,批号494-38-2)。

1.2 实验仪器 解剖显微镜(SZX7, Olympus, Japan);电动聚焦连续变倍荧光显微镜(AZ100, Nikon, Japan);显微注射仪(IM-300, Narishige, Japan);精密电子天平(CP214, Ohaus, Ameri-

ca);日本尼康NIS-Elements D 3.10高级图像处理软件。

1.3 实验动物 实验用斑马鱼为野生型AB品系和转基因型血管荧光Fli-1系,胚胎繁殖以自然成对交配的方式进行。在28℃条件下用养鱼用水孵育胚胎(养鱼用水水质条件:每1L反渗透水中加入200mg速溶海盐,电导率为480~510 $\mu\text{S}/\text{cm}$;pH为6.9~7.2;硬度为53.7~71.6 mg/L CaCO₃)。本研究实验单位杭州环特生物科技股份有限公司已获得实验动物使用许可证(SYXK[浙]2012-0171)并通过国际AAALAC认证(001458)。

2 实验方法

2.1 小金胶囊对斑马鱼MCF-7移植瘤的影响 使用活细胞染色剂CM-Dil标记MCF-7细胞,以显微注射的方式移植到正常野生型AB系斑马鱼卵黄囊内,建立斑马鱼MCF-7移植瘤模型。将注射后的斑马鱼置于35℃生化培养箱中培养24h,挑选出移植瘤大小一致的斑马鱼。

将小金胶囊内容物用养鱼用水溶解后,以水溶暴露给药方式处理斑马鱼,不换液持续处理。根据预实验结果,小金胶囊的抗肿瘤药效学实验选择3个质量浓度,分别为26.47、88.24、264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 。将移植了MCF-7的斑马鱼分为5组,分别为小金胶囊26.47、88.24、264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 组,模型对照组、阳性药阿霉素组,每组分别处理30尾移植瘤大小一致的肿瘤斑马鱼,小金胶囊组分别水溶给予相应质量浓度的药物,模型对照组不作处理,阳性药阿霉素单次静脉注射给药,每尾1ng。斑马鱼在小金胶囊药液中35℃持续处理48h后,每个实验组随机选择10尾斑马鱼,在荧光显微镜下进行观察和拍照。用图像处理软件分析计算癌组织细胞荧光强度(FI),小金胶囊对斑马鱼MCF-7移植瘤抑制作用的计算公式如下。

$$\text{肿瘤抑制率} = \left[1 - \frac{\text{FI(药物组)}}{\text{FI(模型对照组)}} \right] \times 100\%$$

2.2 小金胶囊对新生血管形成的影响 转基因血管荧光 Fli-1 系斑马鱼分别水溶暴露给予小金胶囊 26.47、88.24、264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，阳性对照药沙利度胺 258.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，同时设置正常对照组，每个实验组 30 尾斑马鱼，正常对照组不做任何处理。实验中，各组均在 28 $^{\circ}\text{C}$ 下不换液连续处理 24 h，每个实验组随机取 10 条斑马鱼，在荧光显微镜下观察和拍照。用图像处理软件分析计算斑马鱼肠下血管面积 (S)，小金胶囊对新生血管形成抑制作用的计算公式如下。

$$\text{血管形成抑制率} = \frac{S(\text{正常对照组}) - S(\text{药物组})}{S(\text{正常对照组})} \times 100\%$$

2.3 小金胶囊对细胞凋亡的影响 正常野生型 AB 系斑马鱼分别水溶暴露给予小金胶囊 26.47、88.24、264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ，不换液持续处理；阳性对照药顺铂单次卵黄囊注射给药，每尾 15 ng；同时设置正常对照组，不做任何处理，每个实验组 30 尾斑马鱼。药物在 28 $^{\circ}\text{C}$ 条件下持续处理 24 h，每个实验组随机挑选 10 尾斑马鱼进行活体凋亡染色 (吖啶橙染色)，染色结束后，在显微镜下观察并拍照，用图像处理软件分析计算斑马鱼躯干凋亡细胞荧光信号 (FS)，小金胶囊诱导细胞凋亡作用的计算公式如下：

$$\text{凋亡诱导率} = \frac{FS(\text{药物组}) - FS(\text{正常对照组})}{FS(\text{正常对照组})} \times 100\%$$

2.4 数据处理 统计学处理结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示；用方差分析和 Dunnett's *t* 检验进行统计学分析， $P < 0.05$ 表明具有显著性差异。

3 实验结果

3.1 小金胶囊对斑马鱼 MCF-7 细胞移植瘤的影响

阳性药阿霉素 (1 ng) 对斑马鱼 MCF-7 移植瘤的生长抑制率为 30.86%，与模型对照组相比，差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。小金胶囊在质量浓度为 26.47、88.24、264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 时，对斑马鱼 MCF-7 移植瘤的生长抑制率分别为 31.66%、54.35%、53.77%，与模型对照组相比，差异均有统计学意义 ($P < 0.01$)，说明小金胶囊对斑马鱼 MCF-7 移植瘤有抑制作用。见表 1。

3.2 小金胶囊对新生血管形成的影响 与正常对照组相比，258.23 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 阳性药沙利度胺组肠下血管面积显著减小 ($P < 0.01$)，新生血管形成抑制率为 23.76%，而 26.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 88.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 小金胶囊组肠下血管面积无显著变化 ($P > 0.05$)，对新生血管形成的抑制率分别为 0.49% 和

表 1 小金胶囊对 MCF-7 移植瘤的抑制率 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Inhibition ratios of Xiaojin Capsules on MCF-7 xenotransplanted tumor ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	荧光强度总和	肿瘤抑制率/%
模型对照组	—	1 198 418 \pm 87 704	—
阿霉素组	1 ng/尾	828 624 \pm 67 279 **	30.86 **
小金胶囊组	26.47	818 943 \pm 65 819 **	31.66 **
小金胶囊组	88.24	547 087 \pm 52 273 **	54.35 **
小金胶囊组	264.72	554 062 \pm 44 050 **	53.77 **

注：与模型对照组比较，** $P < 0.01$

10.66%；264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 小金胶囊组肠下血管面积显著减小 ($P < 0.01$)，对新生血管形成的抑制率为 21.74%，提示高质量浓度的小金胶囊对斑马鱼新生血管形成有抑制作用。见表 2。

表 2 小金胶囊对新生血管形成的抑制率 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Inhibition ratios of Xiaojin Capsules on angiogenesis ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	肠下血管面积/ ($\times 10^4$ 像素)	血管形成抑制率/%
正常对照组	—	5.27 \pm 0.10	—
沙利度胺组	258.23	4.02 \pm 0.16 **	23.76 **
小金胶囊组	26.47	5.24 \pm 0.25	0.49
小金胶囊组	88.24	4.71 \pm 0.13	10.66
小金胶囊组	264.72	4.12 \pm 0.16 **	21.74 **

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$

3.3 小金胶囊对细胞凋亡的影响 正常对照组斑马鱼尾部几乎无凋亡细胞，阳性药顺铂处理后，与正常对照组相比，顺铂组荧光强度值显著增强 ($P < 0.01$)，细胞凋亡诱导率为 35.45%，而 26.47 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 和 88.24 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 小金胶囊组斑马鱼荧光强度值无显著变化 ($P > 0.05$)，凋亡诱导率分别为 -0.26% 和 7.76%；264.72 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 小金胶囊组斑马鱼荧光强度显著增强 ($P < 0.01$)，凋亡诱导率为 28.92%，提示高质量浓度的小金胶囊具有诱导细胞凋亡的作用。见表 3。

表 3 小金胶囊的细胞凋亡诱导率 ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

Tab. 3 Apoptosis-inducing rates of Xiaojin Capsules ($n = 10, \bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ ($\mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)	荧光强度总和 ($\times 10^5$)	细胞凋亡 诱导率/%
正常对照组	—	1.61 \pm 0.047	—
顺铂组	15 ng/尾	2.18 \pm 0.048 **	35.45 **
小金胶囊组	26.47	1.61 \pm 0.055	-0.26
小金胶囊组	88.24	1.74 \pm 0.059	7.76
小金胶囊组	264.72	2.08 \pm 0.054 **	28.92 **

注：与正常对照组比较，** $P < 0.01$

4 讨论

研究发现，小金胶囊所含木鳖子、当归、乳

香、没药等药味均对肿瘤细胞增殖有不同程度的抑制作用^[9]。小金胶囊由小金丸改造而成，临床上广泛用于治疗乳腺癌、肺癌、胃癌、肝癌、舌下腺样囊性癌等^[10-14]，但目前对其抗肿瘤作用的研究主要以临床疗效观察为主，缺乏足够的实验证据。本研究以小金胶囊为研究对象，针对其功效主治中对乳腺癌的作用，从抗肿瘤药效、抑制血管新生和诱导细胞凋亡3个方面探讨小金胶囊的抗肿瘤作用及其作用机制。本研究选用斑马鱼移植瘤模型评价小金胶囊的体内抗肿瘤作用，发现经处理后的斑马鱼体内肿瘤荧光强度显著降低，表明小金胶囊能够抑制斑马鱼体内 MCF-7 移植瘤的生长增殖。

地龙和乳香都是小金胶囊中的组成成分，裸鼠移植瘤模型研究结果发现，地龙中的地龙蛋白能明显抑制鼻咽癌细胞移植瘤的生长，抑制瘤边缘微血管生长^[15]；乳香中的乳香酸可抑制艾氏实体瘤的生长，下调肿瘤组织中血管内皮生长因子和内皮细胞黏附分子 CD-31 表达从而抑制肿瘤血管生成^[16]，提示两者可能通过抑制肿瘤血管生成发挥抗肿瘤作用。本实验使用血管转基因荧光斑马鱼，在荧光显微镜下可以清晰地观察斑马鱼体内血管分布，发现经高质量浓度小金胶囊处理后，转基因荧光斑马鱼肠下血管面积显著减小，表明高剂量小金胶囊可以显著抑制斑马鱼肠下血管形成。结合地龙和乳香裸鼠移植瘤抗肿瘤实验结果，提示抑制血管生成可能是小金胶囊抗肿瘤作用机制之一。

临床上使用的抗肿瘤药物大多数通过诱导细胞凋亡来发挥抗肿瘤药效。哺乳动物的许多凋亡基因在斑马鱼身上也有发现，表明斑马鱼和高等脊椎动物的大部分凋亡通路是高度一致的，通过分析斑马鱼尾部细胞凋亡情况，可以评价药物诱导细胞凋亡作用^[8,17]。本研究显示，经高剂量的小金胶囊处理后，与正常对照组相比，斑马鱼尾部荧光强度显著增加，表明凋亡细胞数量显著增加，提示小金胶囊诱导细胞凋亡作用可能是其抑制肿瘤生长的另一个生物学机制。木鳖子、乳香和麝香均是小金胶囊的重要组成部分，研究发现^[16,18-20]，木鳖子提取物、乳香中的乳香酸、没药中的没药甾酮和麝香提取物均能抑制肿瘤生长，促进肿瘤细胞凋亡，这进一步支撑了本研究结果的可信性。

本实验还发现，小金胶囊对 MCF-7 乳腺癌有一定的体内抑制作用，同时也发现小金胶囊能够抑制血管形成并在一定程度诱导细胞凋亡，揭示了其可能的抗肿瘤机制。本研究结果为小金胶囊的深入

研究开发奠定了一定的基础，但小金胶囊作为复方中药制剂，其潜在的抗肿瘤功效及抗肿瘤机制可能很复杂，也提示该药物可能有其他抗肿瘤作用机制，还需要作进一步研究。

参考文献:

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2010年版第二增补本[J]. 北京: 中国医药科技出版社, 2010.
- [2] Camus S, Quevedo C, Menéndez S, et al. Identification of phosphorylase kinase as a novel therapeutic target through high-throughput screening for anti-angiogenesis compounds in zebrafish[J]. *Oncogene*, 2012, 31(39): 4333-4342.
- [3] Tran T C, Sneed B, Haider J, et al. Automated, quantitative screening assay for antiangiogenic compounds using transgenic zebrafish[J]. *Cancer Res*, 2007, 67(23): 11386-11392.
- [4] Wang X, Moon J, Dodge M E, et al. The development of highly potent inhibitors for porcupine[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(6): 2700-2704.
- [5] Rodrigues F S, Yang X, Nikaido M, et al. A simple, highly visual *in vivo* screen for anaplastic lymphoma kinase inhibitors[J]. *ACS Chem Biol*, 2012, 7(12): 1968-1974.
- [6] Li C Q, Luo L Q, McGrath P. Methods for assessing drug safety and toxicity [M]. New Jersey: John Wiley & Sons, Inc., 2011.
- [7] Zon L I, Peterson R T. *In vivo* drug discovery in the zebrafish[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2005, 4(1): 35-44.
- [8] Hou Y, Chu M, Du F F, et al. Recombinant disintegrin domain of ADAM15 inhibits the proliferation and migration of Bel-7402 cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 435(4): 640-645.
- [9] 柳芳, 鞠海, 苗颖, 等. 小金丸及其组成药味抗肿瘤作用的研究进展[J]. *中国药房*, 2015, 26(13): 1844-1846.
- [10] 苗承钢. 小金丹治疗肺癌 38 例临床观察[J]. *浙江中医杂志*, 2000, 35(6): 240.
- [11] 刘玉林. 应用加味小金丹治疗肿瘤的体会[J]. *中医杂志*, 1992, 33(8): 21-22.
- [12] 周何高, 黄大慰. 小金丸加减为主治疗中晚期胃癌术后患者疗效观察[J]. *中西医结合杂志*, 1990, 10(6): 343-344.
- [13] 周菊英. 中西医结合治疗晚期乳腺癌 86 例临床观察[J]. *山西中医*, 2000, 16(6): 30-31.
- [14] 杨洁文, 刘云霞. 原发性肝癌的中医药治疗进展[J]. *实用中医内科杂志*, 2005, 19(6): 501-502.
- [15] 陈学东, 田道法, 孙虹. 地龙蛋白组分Ⅲ对鼻咽癌细胞裸鼠移植瘤血管密度和 MMP-9 表达的影响[J]. *中国中西医结合耳鼻喉科杂志*, 2007, 15(5): 326-328.
- [16] Agrawal S S, Saraswati S, Mathur R, et al. Antitumor properties of Boswellic acid against Ehrlich ascites cells bearing mouse[J]. *Food Chem Toxicol*, 2011, 49(9): 1924-1934.
- [17] Inohara N, Nunez G. Genes with homology to mammalian apoptosis regulators identified in zebrafish[J]. *Cell Death Differ*,

- 2000, 7(5): 509.
- [18] 刘洪瑞, 郁韵秋, 孟琳懿, 等. 木鳖子活性提取物在制备抗呼吸系统肿瘤药物中的应用: 中国, 201110442495 [P]. 2013-06-26.
- [19] An M J, Cheon J H, Kim S W, et al. Guggulsterone induces apoptosis in colon cancer cells and inhibits tumor growth in murine colorectal cancer xenografts [J]. *Cancer Lett*, 2009, 279(1): 93-100.
- [20] 马 伟. 麝香提取物对肺腺癌 GLC-82 细胞增殖的影响 [D]. 西宁: 青海大学, 2012.

槲皮素抗大鼠速发型过敏反应

史丽颖^{1,2}, 丁 辉¹, 卢 轩^{1,2}, 冯宝民^{1,2}, 王永奇², 于大永^{1,2*}

(1. 大连大学生命科学与技术学院, 辽宁 大连 116622; 2. 大连大学药物研究所, 辽宁 大连 116622)

摘要: 目的 研究槲皮素对免疫球蛋白 E (IgE) 介导的速发型过敏反应大鼠 IgE 和白三烯 (LT) 水平、嗜酸性粒细胞 (EOS) 数量及肺组织炎症面积的影响。方法 大鼠随机分为模型组、孟鲁司特钠组、槲皮素高 (40 mg/kg)、低 (10 mg/kg) 剂量组。除空白组 (未处理大鼠) 给予生理盐水外, 其他各组大鼠腹腔注射含氢氧化铝和卵白蛋白 (OVA) 的生理盐水, 14 d 后, 尾静脉注射卵白蛋白 (15 mg/kg) 以诱发速发型过敏反应 (3 d, 1 次/d)。大鼠血清中 LT 和 IgE 水平采用 ELISA 法确定, 肺泡灌洗液 (BALF) 和全血中 EOS 的数量通过细胞计数法统计, 肺组织炎症面积采用病理学检查进行评价。结果 槲皮素高、低剂量组大鼠血清中 LT 和 IgE 含量、BALF 和全血中 EOS 的数量及肺组织炎症面积均明显低于模型组 ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结论 槲皮素可能通过抑制炎症性介质释放、降低炎症反应而发挥抗速发型过敏反应的作用。

关键词: 槲皮素; 速发型过敏反应; 免疫球蛋白 E; 白三烯; 嗜酸性粒细胞

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1001-4528(2016)09-1906-04

doi: 10.3969/j.issn.1001-4528.2016.09.006

Anti-type I allergy effect of quercetin on rats

SHI Li-ying^{1,2}, DING Hui¹, LU Xuan^{1,2}, FENG Bao-min^{1,2}, WANG Yong-qi², YU Da-yong^{1,2*}

(1. School of Life Sciences and Biotechnology, Dalian University, Dalian 116622, China; 2. Institute of Materia Medica, Dalian University, Dalian 116622, China)

ABSTRACT: **AIM** To investigate the effects of quercetin on the levels of IgE and leukotriene (LT), the number of eosinophils (EOS), and the area of inflammation in pulmonary tissue in IgE-induced type I allergy rats. **METHODS** The rats were randomly assigned to model, montelukast, high-dose (40 mg/kg) and low-dose (10 mg/kg) quercetin groups. Except for the control group (untreated rats given with normal saline), the rats in other groups were injected intraperitoneally with normal saline containing Al(OH)₃ and OVA, and then administered intravenously (in tail vein) with 15 mg/kg OVA (3 d, once a day) after 14 d for inducing type I allergy. The LT and IgE levels in the serum of rats were assayed by ELISA, the numbers of EOS in BALF and whole blood were counted by cell counting, and the inflammation area in pulmonary tissue was evaluated by pathologic examination. **RESULTS** Compared with the model group, the levels of IgE and LT in the serum, the numbers of EOS in BALF and whole blood, and the area of inflammation in pulmonary tissue were significantly reduced after being treated with high dose or low dose quercetin ($P < 0.05$, $P < 0.01$). **CONCLUSION** Quercetin's inhibition of

收稿日期: 2015-11-24

基金项目: 国家自然科学基金项目 (81073012); 辽宁省高等学校杰出青年学者成长计划 (LJQ2013134)

作者简介: 史丽颖 (1975—), 女, 博士, 副教授, 从事天然活性物质的研究。E-mail: shiliying99074@163.com

* 通信作者: 于大永 (1976—), 男, 博士, 副教授, 从事天然活性物质的研究。Tel: (0411) 87402107, E-mail: yudayong@dlu.

edu.cn

1906