

REFERENCES

- [1] DUAN H G, WEI Y H, LI B X, et al. Therapeutic effect of different extract of Shuru Xiaokuai decoction on hyperplasia of mammary glands in rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(10): 1058-1062.
- [2] LI C. Pathological Model and Experimental Pathology(病理模型与实验病理学) [M]. Changchun: Jilin University Press, 2002: 182-183.
- [3] CHEN X P. Common Surgical Experiment Methods and the Establishment of Animal Model(外科常用实验方法及动物模型的建立) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 164-166.
- [4] YU W Y, JIANG H B, MENG Q, et al. Experimental studies on the animal models of mammary gland hyperplasia [J]. Acta Lab Anim Sci Sin(中国实验动物学报), 2004, 12(4): 235-238.
- [5] ZHOU X Y, SHAO Y G, WANG L, et al. Effects of the Chinese medicines with blood circulation activating and node dispersing on morphological structure of mammary glands in models of mammary hyperplasia in female rats [J]. Clin Med J China(中国临床医学), 2009, 16(4): 318-320.
- [6] HUANG Y L, WEN D C, WEI Y F, et al. Effects of Chinese medicine on hyperplasia of mammary glands in rats [J]. Acta Acad Med Guangzhou(广州医学院学报), 2002, 30(1): 29-31.
- [7] SONG Y M, LI D G, ZHANG Y, et al. The bacteriostasis of the extracts from Herba Taraxaci on bacteria derived from bovine hidden mastitis [J]. Northwest China J Agricult Sci(西北农业学报), 2006, 15(4): 55-57.
- [8] XIA Z Y, PAN L, LI H, et al. Experimental studies of Shugan Tongluo Fang on hyperplasia of mammary glands in rats [J]. J Beijing Univ Tradit Chin Med(北京中医药大学学报), 2009, 32(12): 37-38.
- [9] XU L Z. Breast Pathology(乳腺病理学) [M]. Shanghai: Shanghai Medical University Press, 1999: 80-83.
- [10] LI W M, LI T G, YI Z G, et al. Pathological observation to the Ruxiankang capsule on experimental hyperplasia of mammary [J]. Jiangsu J Tradit Chin Med(江苏中医药), 2006, 27(7): 56-57.
- [11] LI G P, WANG S H. Practical Clinical Breast Disease(实用临床乳腺病学) [M]. Beijing: Chinese medical science and Technology Press, 2002: 43-45.

收稿日期: 2013-08-06

氟西汀对丙酮醛诱导的人脑微血管内皮细胞损伤的保护作用

姜松国¹, 柴冬梅², 朱辉武¹, 林铮³, 戴海斌^{3*} (1.浙江省江山市第四人民医院, 浙江 江山 324100; 2.浙江省江山市上余镇卫生院, 浙江 江山 324123; 3.浙江大学医学院附属第二医院, 浙江 杭州 310009)

摘要: 目的 研究氟西汀对丙酮醛诱导的人脑微血管内皮细胞(HBMEC)损伤的保护作用。方法 在培养的 HBMEC 上, 利用丙酮醛诱导的细胞损伤, 通过 MTT 检测细胞活力, SOD、MDA 试剂盒检测细胞的氧化活性, caspase 3 活性试剂盒和流式细胞仪检测细胞凋亡, 观察氟西汀的作用和机制。结果 氟西汀呈浓度依赖地保护丙酮醛(MGO)诱导的细胞损伤, 在 $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 时呈最大保护作用。MGO 能降低细胞上清 SOD 活性而升高 MDA 含量, 而氟西汀($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)能逆转这种作用, 并能抑制 MGO 诱导的 caspase-3 活性上升和凋亡。结论 氟西汀对丙酮醛诱导的 HBMEC 的损伤具有保护作用, 这可能与其抗自由基和抗凋亡作用有关。

关键词: 氟西汀; 丙酮醛; 凋亡; 人脑微血管内皮细胞

中图分类号: R965

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)06-0650-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.002

Effects of Fluoxetine on Methylglyoxal Induced Injury in the Cultured Human Brain Microvascular Endothelial Cells

JIANG Songguo¹, CHAI Dongmei², ZHU Huiwu¹, LIN Zheng³, DAI Haibin^{3*} (1.The Fourth People's Hospital of Jiangshan, Jiangshan 324100, China; 2.The Rural Hospital of Shangyu Town, Jiangshan 324123, China; 3.The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the effects of fluoxetine on the methylglyoxal(MGO) induced injury in the cultured human brain microvascular endothelial cells(HBMEC). **METHODS** In the cultured HBMEC, fluoxetine was added before MGO deprivation injury. Cell injury was measured by MTT, SOD activity and MDA content. Cell apoptosis was measured by

基金项目: 国家自然科学基金(81173040, 81373391, 81302747); 浙江省科技厅项目(2010C33038); 浙江省卫生厅项目(2011KYA065, 2011KYA073, 2012RCA027); 浙江省中医药项目(2012ZB091); 浙江省教育厅项目(Y201328670)

作者简介: 姜松国, 男, 副主任医师 Tel: (0570)4335650 E-mail: 871449439@qq.com *通信作者: 戴海斌, 男, 博士, 副教授, 硕导 Tel: (0571)87783891 E-mail: haibindai@zju.edu.cn

caspase-3 activity and annexin V/PI formation. **RESULTS** Fluoxetine dose-dependently protected MGO induced HBMEC injury. Fluoxetine at 10^{-5} mol·L⁻¹ manifested the maximum effects. MGO decreased SOD activity and increased MDA content, which were reversed by pretreatment of fluoxetine (10^{-5} mol·L⁻¹). Furthermore, fluoxetine (10^{-5} mol·L⁻¹) also decreased MGO induced caspase-3 activity increasing and annexin V/PI formation. **CONCLUSION** Fluoxetine protects MGO induced injury in the cultured HBMEC, which may be involved its anti-oxidation and anti-apoptosis activity.

KEY WORDS: fluoxetine; methylglyoxal; apoptosis; human brain microvascular endothelial cells

糖尿病是由遗传因素、免疫功能紊乱、微生物感染及毒素、自由基、精神因素等等致病因子作用于机体,导致胰岛功能减退、胰岛素抵抗等而引发的糖、蛋白质、脂肪、水和电解质等一系列代谢紊乱综合征^[1]。糖尿病患者相比于正常人有2~4 倍的概率患有脑血管疾病,且预后更差^[2]。糖尿病性脑血管病变主要为微血管病变,其发生、发展与糖尿病病程及高血糖代谢紊乱有关^[3]。丙酮醛(methylglyoxal, MGO)作为葡萄糖代谢的副产物,主要由糖酵解生成的磷酸丙糖和三磷酸甘油醛,通过自发非酶催化脱磷酸,或者通过磷酸丙糖异构酶活性位点的烯二醇中间体降解而成,在糖尿病患者中大量存在^[4]。MGO 可修饰蛋白质、脂质、核糖核酸等引起细胞损伤,其在体内蓄积可导致机体一系列的病理改变,与糖尿病慢性并发症的发生发展密切相关^[5]。最近在 I 型糖尿病病人中发现,长期高血糖会促进抑郁症的发生,而不受控制的糖尿病也可能会加剧抑郁,造成一种恶性循环。

在传统的抗抑郁药的作用机制研究中发现,抗抑郁药可能通过其神经保护作用,实现其对抑郁症的治疗作用^[6]。氟西汀可促进卒中后抑郁和非抑郁患者神经功能康复的作用,这可能与抗凋亡作用有关。但目前还没有关于氟西汀在糖尿病引起的脑微血管损伤中的作用。本研究采用培养的人脑微血管内皮细胞(human brain microvascular endothelial cells, HBMEC),用丙酮醛诱导细胞损伤模型,探讨氟西汀的作用和机制,为氟西汀在糖尿病脑血管病及抑郁症中的应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

HBMEC(美国 CSC 公司)。细胞培养基所有配方均购于 Gibco 公司; MGO(上海源叶生物有限公司); 3-(4, 5-二甲基噻唑-2)-2, 5-二苯基四氮唑溴盐(MTT, 上海生工生物技术有限公司); 超氧化物歧化酶(SOD, 批号: 20131017)、丙二醛(MDA, 批号: 20130815)试剂盒均购自南京建成生物工程研究所; Caspase-3 活性检测试剂盒(美国 Abcam 公

司, 批号: ab39041); AnnexinV/PI 凋亡检测试剂盒(南京凯基公司, 批号: 130621)。

1.2 HBMEC 细胞培养

用 RPMI 1640 培养液(含 10%灭活胎牛血清, 10%血清替代物, 0.5% MEM 非必须氨基酸培养基, 0.5%丙酮酸钠, 0.5% MEM 复合维生素, $100\text{ U}\cdot\text{mL}^{-1}$ 青霉素、 $100\text{ }\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 链霉素)在 37 ℃、饱和空气湿度、含 5%CO₂ 的培养箱内常规传代培养, 细胞在培养瓶中呈单层贴壁生长。细胞长至融合, 倒去培养液, PBS 清洗 2~3 次, 0.25%胰蛋白酶消化收集细胞, 制成单细胞悬液。

1.3 MGO 诱导内皮细胞损伤实验及细胞给药方法

将单细胞悬液移入 96 孔板, 4×10^3 个·孔⁻¹、37 ℃、5% CO₂ 培养箱内培养, 细胞长至 60%~70% 时加入不同处理: 空白对照组在正常条件下培养; 实验组每孔加入 MGO, 使终浓度为 $2\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$, 24 h 后, 换入正常培养基, 并加入 20 μL 0.5% MTT, 轻轻摇匀, 培养箱中孵育 4 h, 吸干培养液, 然后加入 150 μL DMSO, 常温下放置 4~5 min 后, 酶标仪上以 570 nm 处测定吸光度, 测内皮细胞在不同 MGO 浓度下的存活率。药物按给药终浓度, 用 PBS 缓冲液稀释到给药终浓度的 20 倍, 于 MGO 处理前 15 min 加入, 每孔加 5 μL , 对照组加入相应量的 PBS。

1.4 细胞培养上清 SOD 活性、MDA 含量的检测

MGO 处理 24 h 后, 吸取细胞培养液, 分别按 SOD 和 MDA 试剂盒说明书操作, 采用比色法测定细胞 SOD 活性和 MDA 含量。

1.5 细胞凋亡的检测

分别采用细胞 caspase-3 活性及 annexin V/PI 流式细胞仪进行细胞凋亡的检测。流式细胞检测前首先对待测样本用不含 EDTA 的胰酶消化成细胞悬液, $1\text{ }000\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$ 离心 5 min, 然后用 PBS 清洗 1 次, 再加入适量 annexin V/PI 染料进行重悬, 37 ℃孵育 1 h, 清洗后, 再用 PBS 洗 3 次后, 用 FACSCalibur 流式细胞仪(美国 BD 公司)在 530 nm 处检测。

1.6 统计方法

数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 SPSS 16.0 for Windows 软件, 以 one-way ANOVA 和 Newman-Keuls 检验显著性。 $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

2 结果

2.1 氟西汀浓度依赖的保护丙酮醛诱导的 HBMEC 损伤

在培养的 HBMEC 上, 加入 $2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 MGO 处理 24 h^[7], 细胞的活性下降到对照组的 70.55%。在 MGO 处理前 15 min 加入不同浓度的氟西汀 ($10^{-8} \sim 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 结果细胞的活性最大提高到 92.07% ($P < 0.05$), 提示氟西汀能浓度依赖的保护 MGO 诱导的 HBMEC 损伤, 结果见图 1。

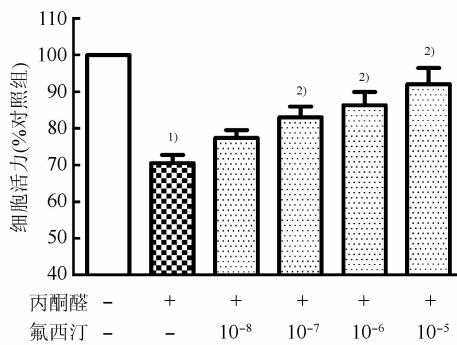


图 1 氟西汀对丙酮醛诱导的脑微血管内皮细胞损伤的保护作用
与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与 MGO 组比较, ²⁾ $P < 0.005$

Fig 1 Protective effects of fluoxetine on MGO-induced brain microvascular endothelial cells injury
Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with MGO group, ²⁾ $P < 0.05$

表 1 氟西汀对丙酮醛诱导的脑微血管内皮细胞上清 SOD 活性的影响

Tab 1 Effects of fluoxetine on supernatant SOD activity in MGO-insulted brain microvascular endothelial cells

组 别	SOD 活性/ $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$			
	0 h	6 h	12 h	24 h
正常组	11.23±1.34	15.86±1.98	19.74±2.04	28.45±3.02
MGO 组	10.65±1.13	12.74±1.56	14.64±2.38 ¹⁾	20.43±3.65 ¹⁾
氟西汀+MGO 组	10.97±1.21	14.34±1.78	17.85±2.43 ²⁾	25.76±2.91 ²⁾
氟西汀组	11.04±1.45	15.77±1.91	18.88±2.01	28.63±2.97

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与 MGO 组比较, ²⁾ $P < 0.005$
Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with MGO group, ²⁾ $P < 0.05$

表 2 氟西汀对丙酮醛诱导的脑微血管内皮细胞上清 MDA 含量的影响

Tab 2 Effects of fluoxetine on supernatant MDA content in MGO-insulted brain microvascular endothelial cells

组 别	MDA 含量/ $\text{nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$			
	0 h	6 h	12 h	24 h
正常组	0.334±0.021	0.451±0.043	0.753±0.087	0.922±0.112
MGO 组	0.373±0.032	0.821±0.093	1.436±0.246 ¹⁾	2.136±0.314 ¹⁾
氟西汀+MGO 组	0.354±0.028	0.589±0.087	1.057±0.197 ²⁾	1.442±0.213 ²⁾
氟西汀组	0.324±0.033	0.434±0.047	0.781±0.097	0.974±0.125

注: 与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.05$; 与 MGO 组比较, ²⁾ $P < 0.005$
Note: Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.05$; compared with MGO group, ²⁾ $P < 0.05$

2.2 MGO 对 HBMEC 抗氧化酶活性的影响及氟西汀的干预作用

随着培养时间延长, 各组 SOD 活性均呈上升趋势, 正常对照组与氟西汀对照组 ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 之间无明显差异 ($P > 0.05$)。在各培养时间点(除 0 时刻)与正常对照组相比, MGO 组 SOD 活性明显降低, 而氟西汀干预组 SOD 的值介于 MGO 组和正常对照组之间, 处理 12 h 后与 MGO 组比有明显差异 ($P < 0.05$), 结果见表 1。

另外, MGO 处理后, 随着处理时间延长, MDA 的含量上升, 在 12, 24 h 时与对照组相比有显著性差异 ($P < 0.05$), 而给予氟西汀 ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 后, 能显著降低 MDA 含量的上升。氟西汀本身对细胞的 MDA 含量没有影响, 结果见表 2。

2.3 MGO 诱导 HBMEC 凋亡及氟西汀的干预作用

MGO ($2 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$) 处理 HBMEC 24 h 后, 细胞 caspase-3 的活性增加到 3.04 倍 ($P < 0.05$)。在 MGO 处理前 15 min 加入 $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氟西汀预处理, caspase-3 的活性下降到 2.12 倍 ($P < 0.05$)。

另外, 在流式细胞仪上用 Annexin V/PI 试剂盒检测凋亡, 发现 MGO 处理 HBMEC 24 h 后, 其发生早期凋亡为 17.6%, 晚期凋亡为 6.2%; 在培养的 HBMEC 中加入 $10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 氟西汀预处理 15 min 后, 细胞发生早期凋亡下降至 9.3%, 晚期凋亡下降至 2.4%, 结果见图 2。提示 MGO 能诱导 HBMEC 的凋亡, 而氟西汀能保护细胞凋亡。

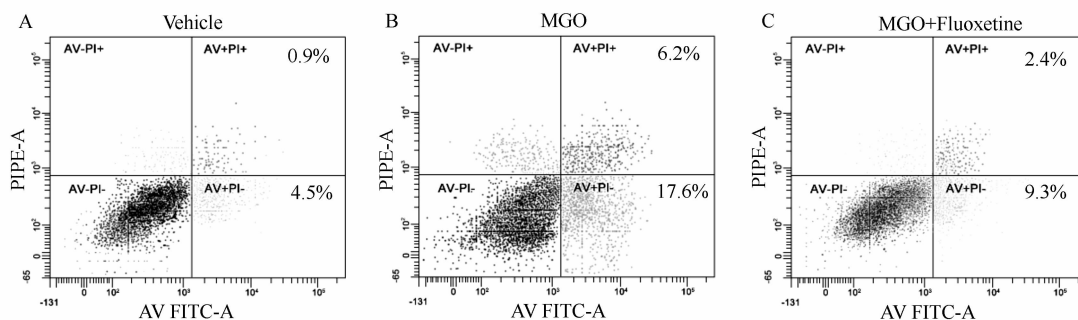


图2 氟西汀对丙酮醛诱导的脑微血管内皮细胞凋亡的影响

Fig 2 Effects of fluoxetine on apoptosis in MGO-insulted brain microvascular endothelial cells

3 讨论

在本研究中,随着氟西汀浓度的增加,HBMEC的活性不断上升,提示了氟西汀能保护MGO诱导的HBMEC损伤。进一步研究发现,MGO时间依赖的抑制细胞SOD的活性而提高细胞MDA的含量,而氟西汀($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)预处理能提高SOD的活性而降低MDA的含量。另外,在培养的HBMEC上,MGO处理24 h能增加细胞caspase-3的活性,而氟西汀($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)预处理能抑制caspase-3活性的上升。因此,氟西汀能保护MGO诱导的HBMEC的损伤,这可能与其抗自由基及抗凋亡有关。

在糖尿病患者中,患有脑血管疾病的比例大大增加,其发生发展的机制尚不清楚^[8]。研究表明,长期高血糖导致二羧基化合物如MGO、葡萄糖醛酮等的生成增加,其可修饰蛋白质、脂质、核糖核酸等引起细胞损伤^[9]。因此,抑制MGO等对细胞造成的损伤是保护糖尿病脑血管病方向之一^[10]。脑血管内皮细胞作为组织与血液间的第一道屏障,是最先感受脑缺血的细胞^[11],因此本研究以HBMEC作为研究对象,采用MGO损伤模型从细胞角度很好地阐述了糖尿病脑血管损伤。

在糖尿病情况下,常伴以葡萄糖及糖化蛋白的自身氧化,非酶糖基化终产物的增加,机体抗氧化能力降低,致机体存在明显氧化应激^[3]。本研究发现MGO培养的HBMEC细胞活性明显下降、上清中MDA含量明显升高而caspase-3活性明显上升,进一步证实MGO可诱导细胞损伤及抗氧化能力下降和细胞凋亡增加。另外,MGO处理细胞后SOD活性随着时间的进展而逐渐增加,这可能是细胞损伤胞内SOD释放到细胞上清的结果^[13]。

氟西汀是选择性5-HT再摄取抑制剂(selective

serotonin reuptake inhibitors, SSRI)的代表性药物,第1个应用于临床治疗抑郁症,后来也用来治疗脑卒中后抑郁,其抗抑郁疗效是明确和肯定的^[6]。以往对氟西汀的研究大多集中于其抗抑郁症治疗方面,近年来有临床实验研究证明氟西汀具有神经保护作用^[12]。在黑色素瘤细胞诱导的小鼠脾脏损伤中,氟西汀预处理能保护这种损伤作用而这可能与其促进SOD生成抑制自由基的生成有关^[13];在脂多糖(LPS)诱导的海马新生神经损伤模型中,氟西汀能抑制LPS诱导的神经元凋亡^[12]。本研究利用MGO诱导的HBMEC损伤模型,发现氟西汀能增加SOD的活性而降低MDA的含量,并降低caspase-3的活性从而发挥抗凋亡作用,从细胞角度上阐述了氟西汀保护MGO损伤的机制,提示其可用于糖尿病性脑血管病变,这为糖尿病性脑血管的预防和治疗提供了新的思路。

REFERENCES

- [1] TAN Z X. Focusing on 2007- 2008 national epidemiological survey of diabetes mellitus [J]. Drug Evaluation, 2009, 6(1): 4-6.
- [2] CASPERSEN C J, THOMAS G D, BOSEMAN L A, et al. Aging, diabetes, and the public health system in the United States [J]. Am J Public Health, 2012, 102(8):1482-1497.
- [3] MARTINI S R, KENT T A. Hyperglycemia in acute ischemic stroke: a vascular perspective [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(3):435- 451.
- [4] KAARISALO M M, RAIHA I, SIVENIUS J, et al. Diabetes worsens the outcome of acute ischemic stroke [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2005, 69(3): 293-298.
- [5] LACKLAND D T, ELKIND M S, D'AGOSTINO R S R, et al. Inclusion of stroke in cardiovascular risk prediction instruments: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2012, 43(7):1998-2027.
- [6] TAGUCHI N, NAKAYAMA S, TANAKA M. Fluoxetine has neuroprotective effects after cardiac arrest and cardiopulmonary resuscitation in mouse [J]. Resuscitation, 2012, 83(5): 652-656.

- [7] LI W, LIU J, HE P, et al. Hydroxysafflor yellow A protects methylglyoxal-induced injury in the cultured human brain microvascular endothelial cells [J]. *Neurosci Lett*, 2013(549):146-150.
- [8] KAMADA H, YU F, NITO C, et al. Influence of hyperglycemia on oxidative stress and matrix metalloproteinase-9 activation after focal cerebral ischemia/reperfusion in rats: relation to blood-brain barrier dysfunction [J]. *Stroke*, 2007, 38(3):1044-1049.
- [9] GRUNDY S M, BENJAMIN I J, BURKE G L, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 1999(100):1134-1146.
- [10] NI Z, ZHUGE Z, LI W, et al. Inhibitory effects of hydroxysafflor yellow A on the formation of advanced glycation end products *in vitro* [J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(11):2050-2053.
- [11] FANG S H, LIN K N, HUANG X Q, et al. Nuclear translocation of cysteinyl leukotriene receptor 1 is involved in oxygen-glucose deprivation-induced damage to endothelial cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2012, 33(12):1511-1517.
- [12] CHIOU S H, CHEN S J, PENG C H, et al. Fluoxetine up-regulates expression of cellular FLICE-inhibitory protein and inhibits LPS-induced apoptosis in hippocampus-derived neural stem cell. [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2006, 343(2):391-400.
- [13] KIRKOVA M, TZVETANOVA E, VIRCHEVA S, et al. Antioxidant activity of fluoxetine: studies in mice melanoma model [J]. *Cell Biochem Funct*, 2010, 28(6):497-502.

收稿日期: 2013-12-30

石榴皮醇提物的急性肝毒性研究

郭新慧, 李园利, 刘晓晓, 刘昕, 战奕巍, 贾凤兰, 阮明, 张宝旭* (北京大学公共卫生学院毒理学系, 国家中医药管理局中药配伍减毒重点研究室, 北京 100191)

摘要: 目的 评价石榴皮醇提物对小鼠肝脏的影响。方法 将 40 只小鼠随机分成阴性对照组、石榴皮醇提物低、中、高剂量组(30, 45, 60 mg·kg⁻¹)。所有小鼠在禁食 12 h 后, 各剂量组给予相应剂量的石榴皮醇提物, 阴性对照组给予等体积的蒸馏水。给药 24 h 后, 所有小鼠麻醉后眼眶取血, 麻醉脱臼处死。测定 ALT, AST, LDH 血清酶指标。留取肝组织测定 MDA、GSH、GSSG 评价氧化损伤的指标。留取 1/2 肝大叶经福尔马林溶液固定, HE 染色观察小鼠肝脏病理改变。结果 与阴性对照组比较, 石榴皮醇提物中、高剂量组体质量、肝重、肝体比明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$), ALT、LDH、MDA 明显升高($P<0.05$), GSH/GSSG 明显降低($P<0.05$), 石榴皮醇提物高剂量组 AST 明显升高($P<0.05$)。结论 石榴皮醇提物能够引起小鼠肝脏的急性损伤, 并且剂量越大, 毒性越大。

关键词: 石榴皮; 石榴皮醇提物; 肝损伤

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2014)06-0654-04

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2014.06.003

Hepatotoxicity of Pomegranate Peel Ethanol Extract *in Vivo*

GUO Xinhui, LI Yuanli, LIU Xiaoxiao, LIN Xin, ZHANG Yiwei, JIA Fenglan, RUAN Ming, ZHANG Baoxu* (Department of Toxicology, Public Health Institute, Peking University Health Science Center, Key Laboratory of State Administration of Traditional Chinese Medicine of Compatibility Attenuated, Beijing 100191, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the hepatotoxicity of pomegranate fruit peel ethanol extract in mice. **METHODS** An experimental study was carried out in mice. After random allocation of the intervention, forty mice were received pomegranate fruit peel ethanol extract(30, 45, 60 mg·kg⁻¹) or distilled water while in a fasted state for 12 h. After 24 h, the level of serum enzyme was measured with automatic biochemistry analyzer, which included ALT, AST, and LDH. MDA, GSH and GSSG were measured in liver homogenates to assess the oxidative damage. Histological changes in liver were observed by HE staining. **RESULTS** Compared with the control group, there were significant decreases of body weight, liver weight, liver weight and body weight ratio, significant increases of ALT, LDH, MDA, GSH/GSSG in both the middle and high dose of pomegranate fruit peel ethanol extract groups($P<0.05$), and significant increase of AST in the high dose group. **CONCLUSION** These results indicates that oral administration of pomegranate fruit peel ethanol extract afford statistically significant toxicity to

基金项目: 国家科技部科技基础性工作专项(2007FY230500)

作者简介: 郭新慧, 女, 硕士生 Tel: (010)82801527 E-mail: 573319747@qq.com *通信作者: 张宝旭, 男, 博士, 硕士 Tel: (010)82801527 E-mail: bxzhang@bjmu.edu.cn