

作用机制及肝脏损害和神经行为学改变之间是否存在一定关联性,这些都值得我们进一步研究。

REFERENCES

- [1] ZHAN B Y, LI D X, GAO M. Modern progress of matrine research [J]. Inf Tradit Chin Med, 2009, 26 (1):23-25.
- [2] 张丽华, 陈邦恩, 潘明佳. 苦参碱药理作用研究进展[J]. 中草药, 2009, 40(6): 1000-1003.
- [3] WANG N X. Organic Reactions-the Reactions of Polynitrogen Compounds and Some Theoretic Questions(有机反应: 多氮化物的反应及若干理论问题)[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2007: 6-7.
- [4] ZHANG B, LIU Z Y, LI Y Y, et al. Antiinflammatory effects of matrine in LPS-induced acute lung injury in mice [J]. Eur J Pharm Sci, 2011, 44(5): 573-579.
- [5] WANG Y Y, YUAN J, YUAN X P, et al. Observation of antinociceptive effects of oxymatrine and its effect on delayed rectifier K currents (Ik) in PC12 cells [J]. Neurochem Res, 2012, 37(10): 2143-2149.
- [6] LI X L, CHU W M, LIU J L, et al. Antiarrhythmic Properties of long-term treatment with matrine in arrhythmic rat induced by coronary ligation [J]. Biol Pharm Bull, 2009, 32(9): 1521-1526.
- [7] 陈晓峡, 向小庆, 叶红. 苦参碱及氧化苦参碱抗肿瘤作用的研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志, 2013, 19(11):361-364.
- [8] 鲍娇琳, 陆金健, 陈修平, 等. 苦参碱与氧化苦参碱抗肿瘤作用及其机制的研究进展[J]. 中国新药与临床药理, 2012, 23(3): 369-373.
- [9] 陈立波, 郝六平, 王宏, 等. 注射用盐酸苦参碱对卡介苗加脂多糖致小鼠免疫性肝损伤的保护作用[J]. 现代预防医学, 2008, 35(21): 4305-4306.
- [10] YU Q, CHENG N, NI X.. Identifying 2 Prenyl flavanones as Potential hepatotoxic compounds in the ethanol extract of *SoPhora flavescens* [J]. J Food Sci, 2013, 78(11): 1830-1834.
- [11] 张宏利, 杨清娥, 韩崇选, 等. 苦参杀鼠活性成分研究[J]. 兰州大学学报: 自然科学版, 2007, 43(3): 90-95.
- [12] 赵清梅, 邓晓娟, 顾俊杰, 等. 苦参碱对小鼠的亚急性毒性试验[J]. 黑龙江畜牧兽医, 2015, 56(4): 152-154.
- [13] 孙蓉, 张亚因. 北豆根不同组分多次给药对小鼠肝毒性“量-时-毒”关系研究[J]. 中国药物警戒, 2012, 9(12): 718-721.
- [14] 高作文, 张瑞琪, 缪晓辉. 苦参素注射液致慢性乙肝患者肝功能损害加重 2 例[J]. 药物不良反应杂志, 2002, 02: 120-121.
- [15] 岑艳, 朱婕妤. 苦参碱注射液致不良反应 3 例[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2012, 18(4): 245.
- [16] INGAWALE D K, MANDLIK S K, NAIK S R. Models of hepatotoxicity and the underlying cellular, biochemical and immunological mechanism(s): A critical discussion [J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2014, 37(1): 118-133.
- [17] ZHANG T F, WANG P, ZHANG C L. Research progress on Chinese medicine treatment of liver injury [J]. J Pharm Res(药学研究), 2014, 33(12): 715-717.
- [18] 王君明, 崔瑛, 申玲玲, 等. 中药致药源性肝损伤的氧化应激机制研究进展[J]. 2011, 17(5): 247-249.
- [19] KARSAN H A, PAREKHS. Management of alcoholic hepatitis: Current concepts [J]. World J Hepatol, 2012, 4(12): 335-341.
- [20] GUO X H, LI Y L, LIU X X, et al. Hepatotoxicity of pomegranate peel ethanol extract *in vivo* [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2014, 31(06): 654-657.
- [21] 宋兵, 韩崇选, 张宏利. 3 种苦参生物碱对小鼠的毒性作用研究[J]. 西北植物学报, 2009, 29(4): 818-823.
- [22] 王晓燕, 梁磊, 常建兰, 等. 苦参碱对小鼠的毒性研究[J]. 南方医科大学学报, 2010, 30(9): 2154-2155.
- [23] 贝宇飞, 王钦. 注射液苦参碱对小鼠的半数致死量测定[J]. 中国当代医药: 药理与毒理, 2012, 19(36): 64-65.
- [24] 高尚, 孙向明, 许颖, 等. 中药致肝毒性相关机制研究[J]. 哈尔滨商业大学学报: 自然科学版, 2014, 30(3): 257-270.
- [25] 徐鑫, 屈彩芹. 药物肝损伤机制[J]. 医学综述, 2008, 14(5): 747-749.
- [26] 朱冬仙. 肝损伤中肝脏细胞死亡机制研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(27): 3384-3386.
- [27] Xiao-Ming Yin. Bid, a critical mediator for apoptosis induced by the activation of Fas/TNF-R1 death receptors in hepatocytes [J]. J Mol Med, 2000, 78: 203-211.
- [28] 中国肝病临床诊治共识意见[J]. 中国医学前沿杂志, 2014, 6(2): 81-93.
- [29] DHAREL N, BAJAJ J S. Definition and nomenclature of hepatic encephalopathy [J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 5(1): 37-41.

收稿日期: 2015-06-05

双醋瑞因对 IL-1 β 诱导软骨细胞损伤的保护作用

叶赛银¹, 朱光辉^{2*}, 王哲², 吴敏¹(1.鹿城区人民医院药剂科, 浙江 温州 325000; 2.温州医科大学附属第二医院药学部, 浙江 温州 325000)

摘要: 目的 探讨双醋瑞因对白细胞介素-1 β (IL-1 β)诱导软骨细胞损伤的保护作用。方法 通过 II 型胶原酶消化 SD 大鼠软骨, 获得软骨细胞, 10 ng·L⁻¹ IL-1 β 诱导软骨损伤 48 h 的同时, 1, 10, 100 μ mol·L⁻¹ 双醋瑞因也干预 48 h。MTT 法检测双醋瑞因对 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞活力的修复作用; Griess 法检测 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞上清 NO 水平; Western blot 分析炎症因子环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 核因子- κ B (NF- κ B)信号通路相关蛋白 p65, pp65 的含

作者简介: 叶赛银, 女, 副主任药师 Tel: (0577)56572605 E-mail: ysy661208@163.com *通信作者: 朱光辉, 男, 硕士, 主任药师 Tel: (0577)88002662 E-mail: lcylyhy@126.com

量变化。结果 MTT 法显示双醋瑞因(1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可改善 IL-1 β 诱导的大鼠软骨细胞的活力, 且呈现剂量依赖关系。Griess 法检测结果表明双醋瑞因能抑制 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞上清 NO 含量上升。Western blot 结果显示双醋瑞因能抑制 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞炎症因子 COX-2 含量上升; 并且抑制核因子 p65 磷酸化。结论 双醋瑞因能够抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症, 可能是通过 NF- κ B 信号通路来实现的。

关键词: 双醋瑞因; 骨关节炎; 软骨细胞; 炎症

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)12-1448-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.009

Protective Effect of Diacerein on Interleukin-1 β -induced Rat Chondrocytes Injury

YE Saiyin¹, ZHU Guanghui^{2*}, WANG Zhe², WU Min¹ (1. Pharmacy Department, The People's Hospital of Lucheng, Wenzhou 325000, China; 2. Pharmacy Department, The 2nd Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To investigate the protective effect of diacerein on interleukin-1 β -induced rat chondrocytes injury. **METHODS** Chondrocytes were isolated from the knee joints of Sprague-Dawley rats by enzymatic digestion. Rat chondrocytes were co-treated with IL-1 β (10 ng·mL⁻¹) and diacerein(1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) for 48 h. The viability of chondrocytes was detected by MTT assay. The level of NO was assayed by Griess method. Inflammation related protein cyclooxygenase-2(COX-2) was assayed by Western blot. Finally, the expression of nuclear factor kappa B(NF- κ B) p65 and p65 phosphorylation were detected by Western blot. **RESULTS** MTT assay demonstrated diacerein(1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$) could protect IL-1 β -induced chondrocytes viability. Diacerein also inhibited the increasing levels of NO in IL-1 β -induced chondrocytes. Western blot assays presented diacerein could suppress IL-1 β -induced increasing levels of COX-2. What's more, diacerein inhibited NF- κ B p65 phosphorylation induced by IL-1 β in rat chondrocytes. **CONCLUSION** Diacerein exerts anti-inflammation in IL-1 β -induced rat chondrocytes, which might be related to NF- κ B signal pathway.

KEY WORDS: diacerein; osteoarthritis; chondrocytes; inflammation

骨关节炎(osteoarthritis, OA)是一种多发于老年人的慢性退行性骨关节疾病, 以关节软骨退行性病变和关节周围骨质增生为主要病理特征, 主要与年龄、性别、遗传因素及种族有关, 而软骨病变是骨关节炎的中心环节^[1-3]。在 OA 病理过程中, 会产生大量炎症因子如白介素-1 β (IL-1 β)、NO 等, 进一步降解细胞外基质, 破坏软骨细胞, 加剧 OA 进程^[4]。现治疗 OA 药物主要分为非特异性和特异性药物, 非特异性药物只能缓解症状, 无法改善病情, 如非甾体抗炎药物等; 而特异性药物不仅能抗炎镇痛, 还能缓解基质降解, 如双醋瑞因, 一种新型的 IL-1 β 抑制剂, 可治疗 OA^[5-6], 但其作用机制尚不清楚。本研究主要探讨双醋瑞因是否可以抑制 IL-1 β 诱导的骨关节炎软骨细胞炎症及其可能作用机制。

1 仪器与材料

1.1 药品与试剂

双醋瑞因(阿拉丁公司, 含量 $\geq 95\%$, 批号: D102099-250MG); IL-1 β (PeproTech 公司, 批号: 211-11B); 兔 pp65 抗体(批号: AN371)、鼠抗 p65(批号: AN365)、 β -actin(批号: AA128)、NO 检测试剂盒(批号: S0021)均由碧云天生物技术研究提

供; BCA 试剂盒(北京康为世纪生物科技有限公司, 批号: w20130094); 兔抗-环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2, 批号: BA3708, 武汉博士德生物工程有限公司); 二型胶原酶(Gibco 公司, 批号: 17100-017); DMEM/F-12 培养基(Hyclone 公司, 批号: H10397)。

1.2 动物

SD 大鼠, σ , 体质量(100 $\pm$ 20)g, 购自上海斯莱克实验动物有限公司, 合格证号: SCXK(沪)2007-0005。室内温度控制在(23 $\pm$ 2) $^{\circ}\text{C}$, 大鼠自由饮食和饮水。

1.3 仪器

LRH-150B 型 CO₂ 培养箱(美国 Shel Lab 公司); Eclipse TS100 倒置显微镜(Nikon); ChemiDocTM XRS 凝胶成像系统(美国 Bio-Rad 公司); Tecan Infinite F200/M200 型多功能酶标仪(瑞士 TECAN 集团公司)。

2 方法

2.1 大鼠软骨细胞的制备^[7]

无菌环境下, 小心刮取 SD 大鼠双侧膝关节胫骨坪、股骨髁状突及髌骨内侧透明软骨, 充分漂洗软骨小块, 用眼科剪剪碎至 1 mm³ 大小。将软

骨碎片转移至小锥形瓶中,依次用 0.25%的胰蛋白酶及 0.2%的胶原酶分别消化 30 min 及 2 h。胶原酶消化时每隔 20 min 振摇 1 min。将消化液经 200 目筛网过滤,以便得到单细胞悬液,1 000 r·min⁻¹ 离心 10 min。用 DMEM/F-12 培养基重悬细胞[含 20%新生牛血清(newborn calf serum, NCS), 100 U·mL⁻¹ 青霉素, 100 U·mL⁻¹ 链霉素],将细胞悬液转移至干净无菌的细胞培养瓶中,37 ℃和 5% CO₂ 培养箱中培养,约 48 h,细胞绝大部分贴壁,弃去未贴壁的细胞,更换新鲜的培养基继续培养,约 4~5 d 细胞开始融合,实验使用第 2~3 代细胞。

2.2 软骨细胞活力检测(MTT 法)

将第 2~3 代的软骨细胞,用 0.25%的胰蛋白酶消化细胞,用含 10% NCS 的 DMEM/F-12 培养基调细胞浓度为 1×10⁵·mL⁻¹,接种于 96 孔细胞培养板,37 ℃和 5% CO₂ 培养箱中培养 24 h,使细胞充分贴壁。加入 DMEM/F-12(含 10 ng·mL⁻¹ IL-1β 及不同浓度的双醋瑞因)培养基,至 37 ℃,5% CO₂ 条件下培养 48 h,每孔加 MTT(5 mg·mL⁻¹) 20 μL,继续培养 4 h 后,小心吸出培养上清,每孔加入 DMSO 150 μL,待结晶充分溶解后,酶标仪 570 nm 处测定 OD 值。

2.3 软骨细胞上清 NO 的测定

将第 2~3 代的软骨细胞,用 0.25%的胰蛋白酶消化细胞,用含 10% NCS 的 DMEM/F-12 培养基调细胞浓度为 1×10⁵·mL⁻¹,接种于 96 孔细胞培养板,37 ℃和 5% CO₂ 培养箱中培养 24 h,使细胞充分贴壁。加入 DMEM/F-12 培养基(含 10 ng·mL⁻¹ IL-1β 及不同浓度的双醋瑞因),至 37 ℃,5% CO₂ 条件下培养 48 h,取培养上清液 100 μL,加入 96 孔板,每孔再加入 Griess 试剂 100 μL,反应 10 min,用酶标仪于 540 nm 处测吸光度值。以不同浓度的亚硝酸钠按同样检测方法绘制标准曲线,计算上清液的 NO 含量。

2.4 Western blot 法

收集处理过的样本,加入预冷的 RIPA 裂解液裂解,冰浴 30 min,每隔 10 min 震荡 5 s,以 1×10⁴ r·min⁻¹ 4 ℃离心 15 min,获得蛋白样品。用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度。以每孔(30~50 ng)蛋白上样,跑 SDS 凝胶电泳,后湿法转膜,以 5% 脱脂奶粉室温封闭 1 h,加入一抗(p65, pp65, COX-2, 1:100)4 ℃孵育过夜。次日 TBST 漂洗 3 次,加二抗,室温孵育 1 h,后漂洗 3 次。在膜

上滴加 ECL 曝光液,在凝胶成像系统中曝光。用“Quantity one”软件对各抗体条带灰度值进行统计。

2.5 统计学分析

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用方差进行分析, $P < 0.05$ 表示 2 组间差异有统计学意义。

3 结果

3.1 双醋瑞因对 IL-1β 诱导的软骨细胞活力的影响

双醋瑞因(1, 10, 100 μmol·L⁻¹)对 IL-1β 诱导的大鼠软骨细胞的活力具有保护作用,且呈剂量依赖关系。结果见图 1。

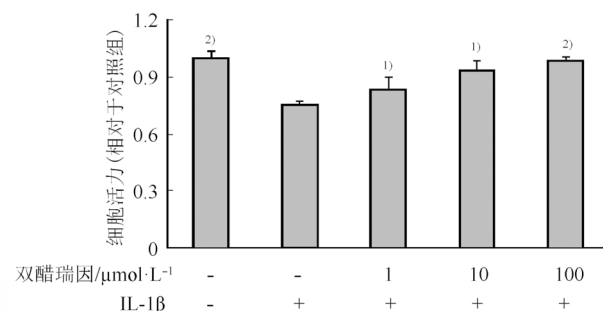


图 1 双醋瑞因对 IL-1β 诱导的软骨细胞活力的影响与模型组比较, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 1 The effect of diacerein on IL-1β-induced chondrocytes injury by MTT assay Compared with model group, ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$.

3.2 双醋瑞因对软骨细胞上清 NO 含量的影响

双醋瑞因(1, 10, 100 μmol·L⁻¹)能抑制 IL-1β 诱导的大鼠软骨细胞上清 NO 水平的上升,且呈现剂量依赖关系。结果见图 2。

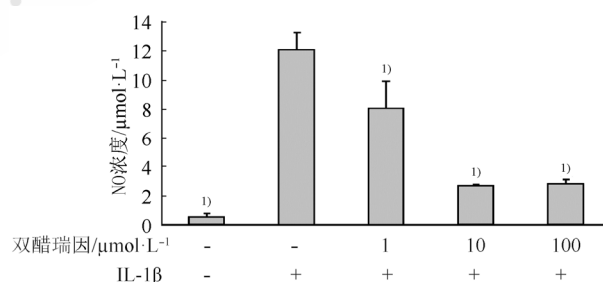


图 2 双醋瑞因对软骨细胞上清 NO 含量的影响与模型组比较, ¹⁾ $P < 0.01$ 。

Fig. 2 Effect of diacerein on NO level in IL-1β-treated chondrocytes

Compared with model group, ¹⁾ $P < 0.01$.

3.3 双醋瑞因对骨关节炎软骨细胞炎症的影响

IL-1β 能诱导软骨细胞的炎症因子 COX-2 含量升高,而双醋瑞因(1, 10, 100 μmol·L⁻¹)能剂量依赖性的减弱 IL-1β 诱导的软骨细胞炎症因子 COX-2 含量升高。结果见图 3。

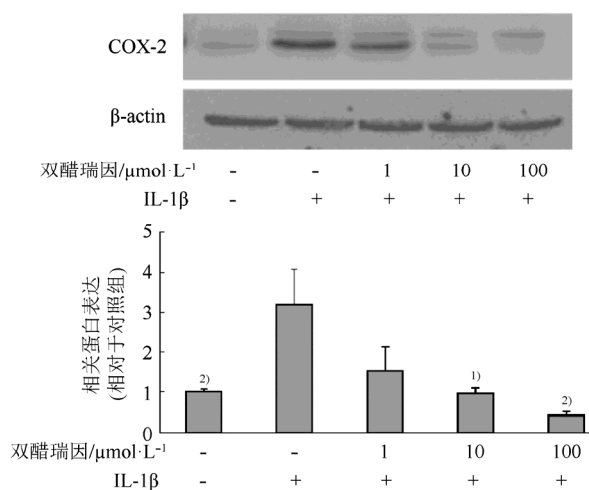


图3 双醋瑞因对骨关节炎软骨细胞炎症的影响 protein 与模型组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 3 Diacerein suppressed the level of the pro-inflammatory mediator COX-2 in IL-1 β -induced chondrocytes Compared with model group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$.

3.4 双醋瑞因通过核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)通路影响骨关节炎软骨细胞炎症

IL-1 β 能诱导软骨细胞核内 pp65 表达量上升, 而双醋瑞因(1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)抑制核内 pp65 表达, 给药或造模对软骨细胞核内 p65 表达量影响都不大。结果见图4。

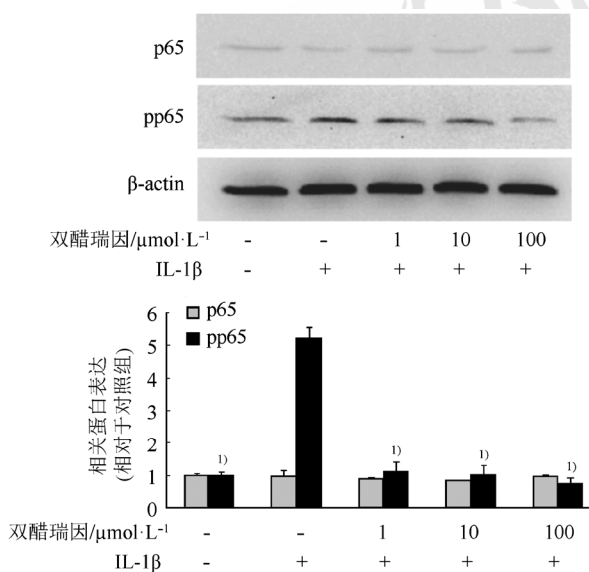


图4 双醋瑞因通过 NF- κB 通路影响骨关节炎软骨细胞炎症与模型组比较, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Fig. 4 Diacerein inhibited inflammation in IL-1 β -induced chondrocytes by NF- κB signalling Compared with model group, ¹⁾ $P<0.01$.

4 讨论

IL-1 β 等炎症因子可作为骨关节炎体外造模的诱导剂^[7-8]。本实验结果提示 IL-1 β 会降低软骨细

胞活力, 双醋瑞因(1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)可一定程度上抑制软骨细胞活力的下降。

NF- κB 是一类能与多种基因启动子或增强子部位 κB 位点发生特异性结合并促进其转录的蛋白质。它可以调控多种基因, 如细胞因子、趋化因子、免疫因子、转录因子等, 从而发挥多种生物学功能, 包括参与炎症反应。在 OA 中, NF- κB 的激活能加速软骨细胞的凋亡和炎症介质的释放。NF- κB 抑制剂可治疗胶原酶引起的关节炎肿胀, 因此抑制 NF- κB 的活性成为治疗 OA 的新靶点^[7-9]。NF- κB 的激活, 促使 NF- κB p65 磷酸化, 并在细胞核内大量表达, 促使炎症基因的大量表达, 进一步加剧 OA。本实验表明 IL-1 β 能诱导软骨细胞核内 pp65 表达量上升, 而双醋瑞因(1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)抑制核内 pp65 表达, 对于 p65 表达影响不大。

NO 是一种性质不稳定的自由基, 在 NO 合酶的催化下, 由左旋精氨酸末端的胍基氮氧化而产生。NO 普遍存在于各种细胞内, 作为细胞间信号分子, 可介导多种生理病理过程^[10]。越来越多的临床研究证实, NO 与 OA 的发病机制密切相关^[11]。COX-2 为前列腺素合成和起始步骤的关键酶, 正常细胞内 COX-2 表达甚微, 当有炎症细胞因子刺激时即迅速表达, 导致炎症的产生^[12-13]。本实验结果表明 IL-1 β 能诱导软骨细胞的炎症因子 NO, COX-2 含量升高, 而双醋瑞因(1, 10, 100 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)能减弱 IL-1 β 诱导的这种变化。

综上所述, 双醋瑞因能够抑制 IL-1 β 诱导的软骨细胞炎症, 可能是通过 NF- κB 信号通路来实现的, 但其详细机制还有待后续的研究。

REFERENCES

- [1] QIN J, SHANG L, PING A S, et al. TNF/TNFR signal transduction pathway-mediated anti-apoptosis and anti-inflammatory effects of sodium ferulate on IL-1 β -induced rat osteoarthritis chondrocytes *in vitro* [J]. Arthritis Res Ther, 2012, 14(6): R242.
- [2] KONTINEN Y T, SILLAT T, BARRETO G, et al. Osteoarthritis as an autoinflammatory disease caused by chondrocyte-mediated inflammatory responses [J]. Arthritis Rheum, 2012, 64(3): 613-616.
- [3] WANG F, WANG G, ZUO H, et al. Preliminary reports of Compound Rhizoma Corydalis Decumbentis combined with glucosamine hydrochloride in the treatment of prometaphase knee osteoarthritis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药学), 2013, 30(3): 330-332.
- [4] CHEN Y J, TSAI K S, CHIU C Y, et al. Egb761 inhibits inflammatory responses in human chondrocytes and shows chondroprotection in osteoarthritic rat knee [J]. J Orthop Res,

- 2013, 31(7): 1032-1038.
- [5] LIAO J, WANG S, LIU R. Effects of diacerein on apoptosis of chondrocytes induced by interleukin-1 beta [J]. *Chin J Tiss Eng Res*(中国组织工程研究), 2012, 16(7): 1161-1164.
- [6] SUN X, YAO S, YE Y, et al. Effect of intraarticular injection of diacerein on osteoarthritis in Sprague-Dawley rats: cartilage morphology and expression of ED1 and COL2 [J]. *Orthop J Chin*(中国矫形外科杂志), 2014, 22(6): 539-543.
- [7] ZHANG X, XU X, XU T, et al. beta-Ecdysterone suppresses interleukin-1beta-induced apoptosis and inflammation in rat chondrocytes via inhibition of NF-kappaB signaling pathway [J]. *Drug Dev Res*, 2014, 75(3): 195-201.
- [8] ZHANG X H, XU X X, XU T. Ginsenoside Ro suppresses interleukin-1beta-induced apoptosis and inflammation in rat chondrocytes by inhibiting NF-kappaB [J]. *Chin J Nat Med*, 2015, 13(4): 283-289.
- [9] ROMAN-BLAS J A, JIMENEZ S A. NF-kappaB as a potential therapeutic target in osteoarthritis and rheumatoid arthritis [J]. *Osteoarthritis Cartilage*, 2006, 14(9): 839-848.
- [10] WANG H, WANG Z, CHEN J, et al. Apoptosis induced by NO via phosphorylation of p38 MAPK that stimulates NF-kappaB, p53 and caspase-3 activation in rabbit articular chondrocytes [J]. *Cell Biol Int*, 2007, 31(9): 1027-1035.
- [11] KILLIAN M L, HAUT R C, HAUT D T. Acute cell viability and nitric oxide release in lateral menisci following closed-joint knee injury in a lapine model of post-traumatic osteoarthritis [J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2014(15): 297. Doi: 10.1186/1471-2474-15-297.
- [12] KUMAGAI K, KUBO M, IMAI S, et al. The COX-2 selective blocker etodolac inhibits TNF alpha-induced apoptosis in isolated rabbit articular chondrocytes [J]. *Int J Mol Sci*, 2013, 14(10): 19705-19715.
- [13] RYU B, QIAN Z J, KIM S K. Purification of a peptide from seahorse, that inhibits TPA-induced MMP, iNOS and COX-2 expression through MAPK and NF-kappaB activation, and induces human osteoblastic and chondrocytic differentiation [J]. *Chem Biol Interact*, 2010, 184(3): 413-422.
- 收稿日期: 2015-05-14

谷氨酰胺对慢性阻塞性肺疾病患者外周血单个核细胞中 P38MAPK 及 IL-17 的影响

吴伟¹, 黄美健^{2*}, 张云霞², 董洪英², 梁斌², 冷报浪², 王洪峰²(1.安徽医科大学杭州临床学院, 杭州 310009; 2.杭州市第三人民医院呼吸科, 杭州 310009)

摘要: 目的 通过观察谷氨酰胺(glutamine, Gln)对慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)患者外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)中 P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38 mitogen-activated protein kinases, P38MAPK)活性和白介素 17(IL-17)水平的影响, 探讨 Gln 在 COPD 患者治疗中的抗炎作用。方法 选择 32 例 COPD 患者在 COPD 急性加重期(acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)和经治疗后转为稳定期(stable chronic obstructive pulmonary disease, SCOPD)的 PBMC 各 32 例为研究对象, 各分为 Gln 组和空白对照组, 并选择 16 例健康体检者的 PBMC 为健康对照组。采用实时定量荧光 PCR(RT-PCR)法检测 5 组 PBMC 中 P38MAPK、IL-17 的基因表达水平。结果 AECOPD 空白对照组、SCOPD 空白对照组 P38MAPK、IL-17 的表达水平均高于健康对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 且 AECOPD 空白对照组高于 SCOPD 空白对照组($P<0.05$); AECOPD Gln 组 P38MAPK、IL-17 的表达水平高于健康对照组($P<0.05$), 而 SCOPD Gln 组 P38MAPK、IL-17 的表达水平与健康对照组比较差异无统计学意义; AECOPD Gln 组、SCOPD Gln 组 P38MAPK、IL-17 的表达水平分别低于其对应的空白对照组($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论 Gln 可抑制 COPD 患者炎细胞中 P38MAPK 通路的活化并下调 IL-17 的表达水平。

关键词: 肺疾病; 慢性阻塞性; 谷氨酰胺; P38 丝裂原活化蛋白激酶; 白介素-17

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2015)12-1452-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.010

Effect of Glutamine on P38MAPK and IL-17 Expression in PBMC of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

WU Wei¹, HUANG Meijian^{2*}, ZHANG Yunxia², DONG Hongying², LIANG Bin², LENG Baolang², WANG Hongfeng²(1.Hangzhou Clinical College Affiliated to Anhui Medical University, Hangzhou 310009, China; 2.Department of Respiratory, Third People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310009, China)

作者简介: 吴伟, 男, 硕士生 Tel: (0571)87823137 E-mail: powelwu@163.com

***通信作者:** 黄美健, 女, 硕导, 主任医师 Tel:

(0571)87823137 E-mail: hmeijian@163.com