

产生耐药性等优点,在肝癌治疗方面有显著作用。但 ART 静脉注射后血药浓度下降很快,半衰期仅为 30 min,使局部的药物浓度很快便不能达到理想的有效治疗水平;并且因其给药剂量较大,被机体吸收后在各组织器官分布广泛,影响了其临床应用。因此,本课题组在前期研究中已成功将 ART 制成 ART-PLA-MS<sup>[6-7]</sup>,药剂学性质和体外缓释效果良好,适合 TACE 给药治疗肝癌。

本研究将 ART-PLA-MS 通过 TACE 到达肝动脉末梢,一方面可以阻断肝动脉血供以抑制肿瘤生长,另一方面微球提供较高的肿瘤局部化疗药物浓度,同时将药物的全身毒性降至最小。随后的动脉栓塞通过减少动脉血流、增加药物接触时间来增强抗肿瘤效应,双重效应叠加从而提高疗效,减少不良反应。术后 2 周,ART-PLA-MS 组与其他 3 组相比,显示出明显疗效( $P<0.01$ ),ART-PLA-MS 组肿瘤体积、肿瘤生长率最小,肿瘤坏死率最大。各组治疗前后肝功能出现一过性损害,治疗后 7 d,各组肝功能均恢复至治疗前水平,说明 ART 对肝功能影响较小,安全性高。研

究表明 ART-PLA-MS 经肝动脉栓塞对兔 VX2 肝癌具有一定的治疗作用。

## REFERENCES

- [1] NISHIKAWA H, OSAKI Y. Non-B, non-C hepatocellular carcinoma (Review) [J]. *Int J Oncol*, 2013, 43(5): 1333-1342.
- [2] FORNER A, GILBERT M, BRUIX J, et al. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2014(9): 525-535.
- [3] JIN M H, SHEN X S, ZHAO C X. On the anti-HepG2 cells effect of artesunate nano-liposomes [J]. *Acta Med Sin(华夏医学)*, 2011, 24(6): 638-642.
- [4] ZHAO C X, SHEN X S, JIN M H, et al. Anti-angiogenesis effect of artesunate nano-liposomes on liver cancer cell line HepG2 [J]. *Chin J Exp Tradit Med Form(中国实验方剂学杂志)*, 2013, 19(7): 226-229.
- [5] PAN X W, ZHUANG R X, SHAO Y D, et al. Preparation and characteristics study of artesunate polylactic acid microspheres [J]. *Chin Arch Tradit Chin Med(中华中医药学刊)*, 2014, 32(7): 1760-1762.
- [6] PAN X W, WANG W, FANG H Y, et al. Study on preparation process of artesunate polylactic acid microspheres [J]. *China J Chin Mater Med(中国中药杂志)*, 2013, 38(23): 4071-4075.
- [7] YANG S M, ZHANG N. Research progress of hepatocellular carcinoma chemotherapy [J]. *Chin J New Drugs Clin Rem(中国新药与临床杂志)*, 2015, 34(2): 93-98.

收稿日期: 2015-08-18

## 苦参及苦参碱对小鼠肝脏和神经行为学的影响

梁培, 袁堂娟, 谷丽丽, 陆红\* (浙江中医药大学药学院, 杭州 310053)

**摘要:** 目的 观察苦参及苦参碱对小鼠肝脏毒性及神经行为学功能的影响。方法 50 只 ICR 小鼠随机分为空白组、苦参 1.5, 15 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组, 苦参碱 10, 40 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组, 每天给药 1 次, 连续灌胃 60 d; 首次给药前和末次给药后测定小鼠自主活动及爬竿法平衡协调能力, 末次给药后, 测定小鼠体质量、血清丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、碱性磷酸酶(AKP)水平及肝组织 SOD 活性和 MDA 含量。结果 与空白组相比, 给药组小鼠体质量降低、自主活动数减少, 平衡协调能力下降; 各给药组 AST、ALT、AKP 活性均有差异, 其中苦参 1.5 g·kg<sup>-1</sup>, 苦参碱 10, 40 mg·kg<sup>-1</sup> 组 AST、ALT、AKP 活性有显著性差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ ); 肝组织 SOD 活性无明显变化, MDA 含量显著上升。结论 小鼠连续灌胃苦参及苦参碱可引起肝脏毒性和神经行为学的改变。

**关键词:** 苦参; 苦参碱; 肝脏毒性; 神经行为学

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2015)12-1444-05

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2015.12.008

## Study of Hepatotoxicity and Neural Behavioral Changes of *Sophora Flavescens* and Matrine in Mice

LIANG Pei, YUAN Tangjuan, GU Lili, LU Hong\* (School of Pharmacology, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China)

作者简介: 梁培, 女, 硕士生 Tel: (0571)86613603 E-mail: liangpei08@126.com

\*通信作者: 陆红, 女, 硕士, 教授, 硕士 Tel:

(0571)86613603 E-mail: luhong03@hotmail.com

**ABSTRACT: OBJECTIVE** To investigate the effects of *Sophora flavescens* and the matrine on liver toxicity and neural behavioral changes in mice. **METHODS** Fifty ICR mice were randomly divided into control group, *Sophora flavescens* 1.5, 15 g·kg<sup>-1</sup> groups, matrine 10, 40 mg·kg<sup>-1</sup> groups. Mice in experiment were induced by intragastrical administration once a day for 60 days; the control group were given with the same volume of potable water. Neurobehavioral indexes which included balance, coordination ability and locomotor activity were determined before the first administration and after the last administration. The balance and coordination ability were performed by climbing-pole test. The activity changes of AST, ALT, AKP in plasma, the SOD activity and the MDA levels in liver were detected. **RESULTS** Compared with the control group, body weight, locomotor activity, balance and coordination ability in experimental groups exhibited a significant decrease. Meanwhile the activities of AST, ALT and AKP of *Sophora flavescens* 1.5 g·kg<sup>-1</sup> group, matrine 10 and 40 mg·kg<sup>-1</sup> groups increased with significantly statistical difference ( $P < 0.05$  or  $P < 0.01$ ). The contents of MDA decreased significantly while SOD activity had no change. **CONCLUSION** *Sophora flavescens* and matrine can cause hepatotoxicity and neural behavioral changes to mice with repeated administration.

**KEY WORDS:** *Sophora flavescens*; matrine; hepatotoxicity; neural behavior

苦参(*Sophora flavescens* var. *Flavescens*)为豆科植物苦参(*Sophora flavescens* Ait.)的干燥根, 主治热痢、便血、湿疹、皮肤瘙痒及滴虫性阴道炎等<sup>[1]</sup>。苦参碱是苦参中最早分离得到且研究较多的化学成分<sup>[2-3]</sup>, 现代药理学研究表明, 苦参碱具有镇痛、抗病毒、利尿、抗心律失常、抗过敏、抗炎与免疫抑制等多方面的药理作用<sup>[4-6]</sup>, 近年来研究发现苦参还具有一定的抗肿瘤活性<sup>[7-8]</sup>。随着对苦参及苦参碱药效活性的深入, 其不良反应也渐渐引起人们的注意, 研究发现苦参碱对致毒后的小鼠肝脏<sup>[9-10]</sup>和神经系统<sup>[11-12]</sup>具有一定不良反应, 可导致肝脏水肿、点状坏死、神经系统发生退行性变化。本实验采取 ICR 小鼠进行不同剂量的苦参和苦参碱多次给药, 对其肝毒作用以及对神经行为学功能的影响进行初步研究, 并探讨其可能的毒性机制, 为临床合理用药提供实验依据。

## 1 材料

### 1.1 动物

ICR 小鼠, ♀♂各半, 体质量 18~22 g, 由浙江省实验动物中心提供, 质量合格证号: SCXK(浙)2014-0001。动物饲养条件: 温度 22~24 °C, 湿度 60%~80%, 12 h 明暗交替, 饮用水置于水瓶中自由饮用, 饲料来源于浙江省实验动物中心。

### 1.2 药品与试剂

苦参饮片(浙江中医药大学名中医馆, 产地: 浙江, 批号: 140709, 由浙江中医药大学药学院陈孔荣教授鉴定为豆科苦参的干燥根); 苦参碱(南京广润制品有限公司, 批号: GR-133-140103, 纯度>98%); 碱性磷酸酶(AKP)测定试剂盒(上海复星长征医学科学有限公司, 批号: P1409011); 超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号: 20141230); 丙二醛(MDA)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号: 20141007);

丙氨酸转移酶(ALT)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号: 20141109); 天冬氨酸转移酶(AST)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所, 批号: 20141220)。

### 1.3 仪器

BSA124S-CW 型电子天平(德国赛多利斯); BA-88A 半自动生化仪(迈瑞医疗国际有限公司); iMark 酶标仪(美国伯乐); YLS-1A 多功能小鼠自主活动记录仪(济南益延科技发展有限公司)。

## 2 方法

### 2.1 苦参及苦参碱溶液制备

苦参饮片室温下浸泡 2 h, 按每克中药加水 10 mL 煎煮 2 次, 合并 2 次滤液浓缩为 1 g·mL<sup>-1</sup> 药液备用; 苦参碱配制为 2 mg·mL<sup>-1</sup> 原液备用, 临用前按剂量用饮用水稀释给药。

### 2.2 动物分组

将 50 只小鼠随机分为空白组、苦参 1.5, 15 g·kg<sup>-1</sup> 组, 苦参碱 10, 40 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组, 每组 10 只, ♀♂各半, 灌胃给药, 每日 1 次, 连续 60 d, 给药体积均为 20 mL·kg<sup>-1</sup>, 空白组给予等体积的饮用水。

### 2.3 体质量、脏器系数检测

实验期间观察动物的生理行为表现, 如活动度、饮食、毛色、精神状态等; 每周称重, 记录实验现象和结果。末次给药结束后, 记录小鼠体质量, 处死后取肝脏, 计算脏器系数: 脏器系数=(脏器重量/小鼠体质量)×100%。

### 2.4 肝功能指标检测

小鼠末次给药后股动脉取血于 1.5 mL 离心管中离心(4 °C, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min), 取血清, 采用试剂盒测定 AST、ALT 及 AKP 活性。肝脏称重后, 加适量生理盐水用匀浆机制备为 10% 肝匀浆, 离心(4 °C, 3 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min)后弃沉淀,

取上清液用于肝组织 SOD 活性及 MDA 含量测定。

### 2.5 自主活动实验及平衡协调能力检测

自主活动实验：首次给药前、末次给药后将各组小鼠放入自主活动仪的暗盒中预适应 5 min，记录 15 min 内小鼠自主活动次数。爬杆实验：使用一根直径 1 cm，长 1 m 的光滑金属棒，垂直竖立，把小鼠放在棒的顶端，让其自然向下爬行，观察小鼠协调运动的情况。于首次给药前及末次给药后对各组小鼠进行测试，记录爬杆时间，每只小鼠均测试 3 次取其平均值。

### 2.6 统计学分析

计量数据用  $\bar{x} \pm s$  表示，用 SPSS 17.0 统计软件进行单因素方差分析，多组间均数比较用 LSD 法。

表 1 苦参及苦参碱对小鼠体质量以及肝脏系数的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 1 Effects of *Sophora flavescens* and matrine on body weight and kidney coefficient of mice ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	体质量/g		肝脏系数/g·(100 g) <sup>-1</sup>	
	♂	♀	♂	♀
空白组	32.42±2.74	28.94±1.47	3.29±0.17	3.65±0.30
苦参 1.5 g·kg <sup>-1</sup> 剂量组	27.80±0.58 <sup>2)</sup>	24.92±0.69 <sup>2)</sup>	3.84±0.17 <sup>1)</sup>	4.35±0.13 <sup>2)</sup>
苦参 15 g·kg <sup>-1</sup> 剂量组	29.48±0.80 <sup>2)</sup>	26.74±1.97 <sup>2)</sup>	5.81±0.63 <sup>2)</sup>	5.20±0.51 <sup>2)</sup>
苦参碱 10 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量组	28.96±0.73 <sup>2)</sup>	26.26±0.98 <sup>2)</sup>	3.74±0.15 <sup>1)</sup>	4.14±0.21 <sup>1)</sup>
苦参碱 40 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量组	28.00±0.59 <sup>2)</sup>	26.28±0.52 <sup>2)</sup>	3.90±0.11 <sup>2)</sup>	4.62±0.26 <sup>2)</sup>

注：与空白组相比，<sup>1)</sup> $P<0.05$ ，<sup>2)</sup> $P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ , <sup>2)</sup> $P<0.01$ .

### 3.2 肝功能指标变化

与空白组比较，各给药组 AST、ALT、AKP 活力均有差异，其中苦参 1.5 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组、苦参碱 10、40 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组血清 AST、ALT、AKP 活力均有显著性升高( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )，结果见表 2。同时，苦参及苦参碱给药组小鼠肝组织 SOD 水平无明显改变，MDA 含量增加，与空白组相比差异具有统计学意义( $P<0.05$ )，结果见表 3。

表 2 苦参及苦参碱对 AST、ALT 及 AKP 活性的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 2 Effects of *Sophora flavescens* and matrine on the activity of AST, ALT, AKP of mice( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	AST/U·L <sup>-1</sup>	ALT/U·L <sup>-1</sup>	AKP/U·L <sup>-1</sup>
空白组	118.50±25.37	28.30±5.50	74.80±11.79
苦参 1.5 g·kg <sup>-1</sup> 剂量组	145.90±32.42 <sup>1)</sup>	41.10±5.99 <sup>1)</sup>	90.00±15.10 <sup>1)</sup>
苦参 15 g·kg <sup>-1</sup> 剂量组	80.79±29.307	54.90±24.03 <sup>2)</sup>	84.70±21.92
苦参碱 10 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量组	145.90±17.48 <sup>1)</sup>	43.00±5.35 <sup>1)</sup>	93.90±10.45 <sup>1)</sup>
苦参碱 40 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量组	160.90±20.19 <sup>2)</sup>	59.70±10.47 <sup>2)</sup>	92.30±8.80 <sup>1)</sup>

注：与空白组相比，<sup>1)</sup> $P<0.05$ ，<sup>2)</sup> $P<0.01$ 。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ , <sup>2)</sup> $P<0.01$ .

## 3 结果

### 3.1 对小鼠体质量以及肝脏系数的影响

空白组小鼠活动无明显变化，皮毛浓密、光滑。与空白组比较，实验组小鼠活动及摄食相对减少，身体蜷缩，精神不振，毛色粗糙暗淡，苦参 15 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组出现肌肉震颤、抽搐等现象。同时，各剂量组小鼠体质量显著降低( $P<0.01$ )；空白组小鼠肝质地柔软，多呈红褐色，未见结节、囊肿等，苦参 15 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组及苦参碱 40 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组小鼠肝脏色泽暗淡，部分呈现黑褐色，局部肿大，脏器系数结果显示给药后各组小鼠肝脏指数升高，与空白组比较均有统计学差异( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。结果见表 1。

表 3 苦参及苦参碱对小鼠肝组织 SOD 活力及 MDA 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 3 Effects of *Sophora flavescens* and matrine on the activity of SOD and the contents of MDA in brain of mice( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	SOD/U·mg <sup>-1</sup>	MDA/nmol·mL <sup>-1</sup>
空白组	176.6±3.05	9.48±1.65
苦参 1.5 g·kg <sup>-1</sup> 剂量组	173.2±1.38	11.56±1.11 <sup>1)</sup>
苦参 15 g·kg <sup>-1</sup> 剂量组	175.9±4.01	11.28±2.46 <sup>1)</sup>
苦参碱 10 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量组	174.1±1.92	11.82±2.26 <sup>1)</sup>
苦参碱 40 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量组	174.2±3.27	11.30±1.35 <sup>1)</sup>

注：与空白组相比，<sup>1)</sup> $P<0.05$ 。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup> $P<0.05$ .

### 3.3 对小鼠行为学指标的影响

苦参及苦参碱灌胃后小鼠自主活动次数有不同程度减少，其中苦参碱组小鼠与空白组相比，差异有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )，苦参 15 g·kg<sup>-1</sup> 组小鼠的自主活动次数也较空白组降低，但差异无统计学意义。给药后小鼠爬杆时间也有不同程度的下降，其中苦参 1.5 g·kg<sup>-1</sup>、苦参碱 10、40 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组与空白组相比差异均有统计学意义( $P<0.05$  或  $P<0.01$ )。结果见表 4。

表 4 苦参及苦参碱对小鼠自主活动的及爬杆时间影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 4 Effects of *Sophora flavescens* and matrine on locomotor activity of mice( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	自主活动次数/次数·(15 min) <sup>-1</sup>		爬杆时间/s	
	首次给药前	末次给药后	首次给药前	末次给药后
空白组	636.4±57.1	557.7±38.8	6.69±0.95	6.94±1.25
苦参 1.5 g·kg <sup>-1</sup> 剂量组	645.9±67.2	518.0±53.4	6.29±0.39	5.75±0.41 <sup>1)</sup>
苦参 15 g·kg <sup>-1</sup> 剂量组	632.5±72.0	542.7±72.9	6.32±1.19	6.44±1.87
苦参碱 10 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量组	658.3±52.5	498.3±73.6 <sup>1)</sup>	6.17±0.61	5.80±0.63 <sup>1)</sup>
苦参碱 40 mg·kg <sup>-1</sup> 剂量组	615.7±62.4	482.7±36.5 <sup>2)</sup>	6.34±0.44	5.64±0.42 <sup>2)</sup>

注: 与空白组相比, <sup>1)</sup>P<0.05, <sup>2)</sup>P<0.01。

Note: Compared with control group, <sup>1)</sup>P<0.05, <sup>2)</sup>P<0.01.

#### 4 讨论

苦参及苦参碱具有多种药理活性, 在临床上广泛应用, 但同时其不良反应报道也日益增多, 尤其是肝毒性与神经毒性<sup>[13-15]</sup>。根据中国药典 2010 年版苦参的人日用剂量范围在 4.5~9 g·d<sup>-1</sup>, 按照人的体表面积 2 m<sup>2</sup>, 体质量为 60 kg 计算, 苦参临床最高剂量为 135 mg·kg<sup>-1</sup>, 折算到小鼠则为 1.5 g·kg<sup>-1</sup>, 因此本实验中 1.5 g·kg<sup>-1</sup> 为临床最高剂量。苦参碱静脉注射临床剂量为 50 mg·(5 mL)<sup>-1</sup>, 按照人的体表面积 2 m<sup>2</sup>, 体质量为 60 kg 计算, 苦参碱临床等效剂量为 25 mg·kg<sup>-1</sup>, 实验中苦参碱 10 mg·kg<sup>-1</sup> 略低于临床等效剂量。

ALT、AST、AKP 活性及肝组织中 SOD 活性、MDA 含量等生化指标可作为肝功能及氧化还原环境改变的敏感指标<sup>[16-19]</sup>。ALT、AST 和 AKP 广泛存在于肝细胞中, 是肝细胞的主要功能酶, 当肝组织损伤时, 酶从细胞释放入血, 血清中 ALT、AST、AKP 含量就会升高。SOD 为机体主要的自由基清除酶之一, 当 SOD 活性降低时, 细胞膜受到氧自由基攻击, 导致脂质过氧化反应, MDA 是脂质过氧化反应的终产物, 其含量高低也能够在一定程度上反映肝脏受损情况<sup>[20]</sup>, 本实验中苦参 1.5 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组、苦参碱 10, 40 mg·kg<sup>-1</sup> 组 AST、ALT、AKP 活性显著升高, 提示苦参及苦参碱可能使肝功能发生改变, 同时, 给药组肝脏系数, 肝组织中 MDA 含量显著升高, 提示给药后小鼠肝组织氧化还原环境发生了变化, 可能产生氧化损伤作用。

实验中, 苦参及苦参碱给药组小鼠体质量, 自主活动显著下降, 可能为灌胃给药影响小鼠食欲导致摄食量下降所致<sup>[21]</sup>。自主活动可以反映中枢抑制和兴奋作用, 爬杆时间长短可以反映小鼠平衡协调能力的改变。本实验结果显示, 给药组

小鼠出现精神萎靡、活动量减少、闭眼等现象, 苦参 15 g·kg<sup>-1</sup> 剂量组出现震颤、蜷缩等不良反应, 同时, 小鼠爬杆时间、自主活动次数有不同程度减少, 提示苦参及苦参碱对其神经行为学功能产生了一定的影响, 这与文献报道的给予高剂量苦参碱小鼠出现肌肉震颤、身体发抖, 脑组织 HE 染色显示神经细胞发现退变等毒性反应一致<sup>[22-23]</sup>。

肝脏是药物产生毒性的主要靶器官, 是药物代谢的主要场所, 大多数药物在体内都要经过肝脏转化或结合作用, 药物毒性成分或者在转化过程中产生的代谢物会导致肝损伤<sup>[24]</sup>; 细胞色素 P450(CYP450)是肝脏中参与物质代谢的关键酶, 药物激活 CYP450, 经代谢产生过量自由基、亲电子基及氧基等有害活性物质<sup>[17,25]</sup>, 在体内蓄积导致肝损伤; 肝脏由肝细胞组成, 肝细胞的凋亡在肝损伤中占主要地位<sup>[26]</sup>, 肝细胞凋亡通过死亡受体 Fas-R、TNF-R1 及 TRAIL 和死亡配体之间的相互作用, 激活胞内信号级联反应诱导细胞凋亡<sup>[27]</sup>, 产生肝损伤。此外, 据报道, 肝毒性物质引起的肝功能损伤更易引起中枢神经系统功能失调<sup>[28-29]</sup>。苦参及苦参碱引起小鼠肝脏毒性及神经行为学的改变可能与上述作用机制有关, 但其具体作用机制仍需进一步研究。

综上所述, 本实验以灌胃苦参及苦参碱小鼠为实验对象, 检测其自主活动、爬杆时间、血清 AST、ALT、AKP 活性及肝组织中 SOD 活性、MDA 含量, 结果显示与空白组相比, 给药组小鼠体质量降低、自主活动数减少, 平衡协调能力下降; 血清 AST、ALT、AKP 活性均有差异, 其中苦参 1.5 g·kg<sup>-1</sup>, 苦参碱 10, 40 mg·kg<sup>-1</sup> 组活性较空白组有显著性差异; 肝组织 SOD 活性无明显变化, MDA 含量显著上升。说明小鼠连续灌胃苦参及苦参碱能引起肝脏毒性和神经行为学的改变, 但其

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 Polynirogne 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] 陈晓映, 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(药理学研究)*, 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]. *Word 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 $\beta$ 诱导软骨细胞损伤的保护作用

叶赛银<sup>1</sup>, 朱光辉<sup>2\*</sup>, 王哲<sup>2</sup>, 吴敏<sup>1</sup>(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理学部, 浙江 温州 325000)

**摘要:** 目的 探讨双醋瑞因对白细胞介素-1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )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<sup>-1</sup> IL-1 $\beta$  诱导软骨损伤 48 h 的同时, 1, 10, 100  $\mu$ mol·L<sup>-1</sup> 双醋瑞因也干预 48 h。MTT 法检测双醋瑞因对 IL-1 $\beta$  诱导的骨关节炎软骨细胞活力的修复作用; Griess 法检测 IL-1 $\beta$  诱导的骨关节炎软骨细胞上清 NO 水平; Western blot 分析炎症因子环氧合酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2), 核因子- $\kappa$ B (NF- $\kappa$ 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: lcylyh@126.com