

## 黄芩苷对人肺腺癌 A549 细胞的体内外研究

曹慧娟<sup>1</sup>, 鄢云彪<sup>2</sup>, 戴建业<sup>1</sup>, 孙淑军<sup>1</sup>, 郑宁宁<sup>1</sup>, 房军伟<sup>1</sup>, 王洋<sup>1</sup>, 李倩华<sup>1</sup>, 张永煜<sup>1\*</sup>

(1. 上海中医药大学中医方证与系统生物学研究中心, 上海 201203;

2. 上海药明康德新药开发有限公司, 上海 200131)

**[摘要]** **目的:**探讨黄芩苷在体外对人肺癌 A549 细胞增殖、侵袭、迁移、对脐静脉血管内皮细胞(HUVEC)新生血管形成的影响,在体内对 A549 细胞裸鼠移植瘤的作用。**方法:**调整细胞密度为  $1 \times 10^4/\text{mL}$ ,应用 25, 50, 100, 200, 400  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  黄芩苷作用于 A549 细胞 24, 48, 72 h, 采用 MTT 法检测黄芩苷对 A549 细胞的增殖抑制作用;Transwell 小室法观察 12.5, 25, 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  黄芩苷对 A549 细胞侵袭及迁移的影响;小管形成实验观察 12.5, 25, 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  黄芩苷对 HUVEC 小管形成的影响;将 A549 细胞移植瘤裸鼠分为黄芩苷高剂量组(100  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、黄芩苷低剂量组(50  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、溶剂对照组、顺铂组(1  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),前 3 组通过 ig 方式给予,连续 21 d;顺铂组 ip 连用 10 d。观察黄芩苷对 A549 细胞裸鼠移植瘤的作用。**结果:**①黄芩苷能抑制 A549 细胞增殖,其增殖抑制率与药物浓度及作用时间呈依赖性,24, 48, 72 h 的  $\text{IC}_{50}$  分别为 100.77, 75.02, 55.81  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。②25, 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  黄芩苷能抑制 A549 细胞的侵袭及迁移,从而抑制癌细胞转移。③25, 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  黄芩苷能抑制 HUVEC 小管生成,与对照组比较具有统计学意义( $P < 0.05$ )。④体内实验表明 50  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  黄芩苷对 A549 细胞移植瘤具有一定的抑制作用。**结论:**黄芩苷体外可以抑制 A549 细胞的增殖、侵袭、迁移,抑制 HUVEC 小管形成,体内对 A549 细胞裸鼠移植瘤具有一定的抑制作用。

**[关键词]** 黄芩苷; A549 细胞; 增殖; 侵袭; 迁移; 血管生成; 移植瘤

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)13-0216-05

**[doi]** 10.11653/syjf2013130216

## Effect of Baicalin on Human Lung Cancer A549 Cell Line

CAO Hui-juan<sup>1</sup>, YAN Yun-biao<sup>2</sup>, DAI Jian-ye<sup>1</sup>, SUN Shu-jun<sup>1</sup>, ZHENG Ning-ning<sup>1</sup>,  
FANG Jun-wei<sup>1</sup>, WANG Yang<sup>1</sup>, LI Qian-hua<sup>1</sup>, ZHANG Yong-yu<sup>1\*</sup>

(1. Center for Traditional Chinese Medicine and Systems Biology, Shanghai University of Traditional  
Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

2. Wuxi Application Technology Co., Ltd., Shanghai 200131, China)

**[Abstract]** **Objective:** To study the effects of baicalin on the proliferation, invasion and migration of A549 cells, and tube formation of Human umbilical vein endothelial cells (HUVEC) on matrigel *in vitro*, as well as the antitumor effect of baicalin on A549 cell xenografts *in vivo*. **Method:** A549 cells were treated by baicalin within different concentrations (25, 50, 100, 200, 400  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 24, 48, 72 h respectively, the cell density was  $1 \times 10^4/\text{mL}$ , cell proliferation was validated by Thiazolyl blue tetrazolium bromide (MTT) method. The changes of cell invasion and migration *in vitro* were detected by Transwell assay, the anti-angiogenic effect was detected by tube formation experiment, the concentration of baicalin of the three experiments were 12.5, 25, 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ . Antitumor efficacy of baicalin was evaluated in nude mice models of human lung cancer xenograft, the nude mice were divided into 4 groups, the high dose group of baicalin (100  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), the low dose group of

**[收稿日期]** 20130222(002)

**[基金项目]** 上海市教委 085 引导创新计划项目(085ZY1206);上海市研究生交叉创新人才培养平台项目

**[第一作者]** 曹慧娟, 硕士学位, 在读博士研究生, 从事中药药效物质基础与体内代谢研究, Tel:13761866294, E-mail:116356449@qq.com

**[通讯作者]** \*张永煜, 博士, 教授, 博士生导师, 从事中药活性物质、体内代谢研究, Tel:021-51322748, E-mail:dryyz@sina.com

baicalin ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), the solvent control group and the cisplatin ( $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) group. The administration method of the three former groups was by gavage for 21 days consecutively, the cisplatin group was by intraperitoneal injection for 10 days consecutively. **Result:** ①After treated with different concentrations of baicalin for 24, 48, 72 hour, the growth of A549 cells were significantly inhibited ( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ), the  $\text{IC}_{50}$  of baicalin in different times were 100.77, 75.02, 55.81  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  respectively. ② Baicalin ( $25, 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) could inhibit the invasion and migration of A549 cells, therefore, it inhibit the metastatic of cancer cells. ③The tubule structure formation treated with baicalin ( $25, 50 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) was reduced compared with the control group. ④ Baicalin ( $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) could inhibit the A549 cell xenograft *in vivo*. **Conclusion:** These results suggest that baicalin could inhibit the proliferation, invasion and migration of A549 cells and the tube formation of Human umbilical vein endothelial cells *in vitro*, *in vivo* baicalin could inhibit the A549 cell xenograft, its mechanism on lung cancer need further study.

[**Key words**] baicalin; A549 cells; proliferation; invasion; migration; angiogenesis; xenograft

黄芩始载于《神农本草经》,具有清热燥湿、泻火解毒、止血、安胎之功效。现代药理研究表明其具有抗菌、抗病毒、抗炎、抗过敏、抗氧化及抗肿瘤作用<sup>[1-3]</sup>。黄芩中的主要黄酮化合物包括黄芩苷(baicalin)、黄芩素(baicalein)、汉黄芩素(wogonin)、千层纸素(oroxilin)等,其中黄芩苷作为黄芩的主要活性成分,在黄芩根中的含量为9%~14%<sup>[4]</sup>,最为丰富<sup>[5]</sup>。已有文献报道黄芩中的黄芩苷可抑制C6胶质瘤细胞<sup>[6]</sup>、膀胱癌细胞<sup>[7]</sup>、乳腺癌细胞的生长<sup>[8]</sup>。

目前为止国内黄芩苷对人肺腺癌A549细胞的作用尚未见报道,本文将从黄芩苷对A549增殖、侵袭、迁移、血管生成及体内对A549细胞移植瘤的作用方面进行了研究,为黄芩苷治疗肺癌的临床应用提供参考。

## 1 材料

**1.1 细胞与试剂** A549细胞株(人非小细胞肺癌细胞,中国科学院上海细胞库);黄芩苷(纯度90.90%,本实验室提供);二甲基亚砜(DMSO,北京鼎国昌盛生物技术有限公司分装,Genview);DMEM培养基(美国Gibco公司),胰蛋白酶(北京鼎国昌盛生物技术有限公司分装,美国Amresco);青、链霉素双抗(美国Hyclone公司);小牛血清(杭州四季青公司);台盼蓝(北京鼎国昌盛生物技术有限公司)。黄芩苷用DMSO配制成 $100 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的贮存液, $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,用时以DMEM培养基稀释。

**1.2 动物及实验条件** BALB/C(nu/nu)无胸腺裸鼠,32只,SPF级,5~6周龄,体重18~22g,雌性,购自上海市中科院,许可证编号SCXK(京)2012-0002。饲养于上海中医药大学实验动物中心,饲养条件为超净生物(SPF)层流架内,保持恒温( $25 \pm 2$ )

$^{\circ}\text{C}$ 、恒湿(45%~50%),笼具、垫料、饲料及饮水均经高压蒸气灭菌,每日保持10h光照、14h无光的明暗周期。每周更换垫料2次。对裸鼠实验室及饲养环境定期严格紫外线消毒。

**1.3 仪器** 倒置显微镜(日本Olympus公司);酶标仪(Powerwave XS型,基因有限公司)。

## 2 方法

**2.1 细胞培养** A549细胞用含有10%小牛血清、 $100 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 青霉素和 $100 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$ 链霉素的DMEM培养基,在5% $\text{CO}_2$  37 $^{\circ}\text{C}$ 的细胞培养箱内常规培养,0.25%胰蛋白酶消化,待细胞长至80%融合时进行实验。

**2.2 增殖实验** 取对数生长期的A549细胞经0.25%胰蛋白酶消化后,吹打成单细胞悬液,调整细胞密度为 $1 \times 10^4/\text{mL}$ ,接种于96孔培养板中,每孔200 $\mu\text{L}$ ,培养24h待细胞贴壁生长良好时,将原培养液轻轻吸去,实验组分别加入新配制的含浓度为25,50,100,200,400 $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的黄芩苷的培养液,设5个浓度,每个浓度5个复孔,对照孔加入与相应药物浓度组等量的DMSO,37 $^{\circ}\text{C}$  5% $\text{CO}_2$ 饱和湿度下分别培养24,48,72h,每孔中加入MTT溶液( $5 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )20 $\mu\text{L}$ ,37 $^{\circ}\text{C}$ 继续孵育4h,终止培养,小心吸弃孔内上清液,每孔加入200 $\mu\text{L}$  DMSO振荡10min后比色,选择490nm波长,在酶标仪上测定各孔吸光度(A),以空白对照孔调零,记录结果,计算生长抑制率(IR)。在SPSS统计软件中计算出半数抑制浓度( $\text{IC}_{50}$ )。

$$\text{抑制率} = (1 - \text{实验孔} A / \text{对照孔} A) \times 100\%$$

**2.3 侵袭实验** 采用Transwell小室法检测细胞的侵袭能力。基质胶Matrigel分装后于 $-20 \text{ }^{\circ}\text{C}$ 保存,使用前放置于4 $^{\circ}\text{C}$ 融化,操作时用预冷的移液枪及枪

头。用无血清的 DMEM 培养液以 1:3 稀释基质胶,取 30  $\mu\text{L}$  加入 Transwell 小室中,37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 30 min,用无血清的培养液调整细胞密度为  $2 \times 10^5/\text{mL}$ 。按照分组情况上室分别加入不含药及含药的 200  $\mu\text{L}$  细胞悬液,下室加入含 10% 血清的 DMEM 培养液 600  $\mu\text{L}$ ,37  $^{\circ}\text{C}$  5%  $\text{CO}_2$  条件下培养 24 h;24 h 后 PBS 冲洗 Transwell 小室,用棉签轻轻擦去上室上表面的细胞,倒置风干;95% 乙醇固定 20 min,风干后用 0.1% 结晶紫染液,将小室放入其中,使小室下表面正好与染液表面接触,染色 30 min;双纯水清洗小室下表面,晾干后在倒置显微镜下( $\times 200$  倍)随机取 5 个视野,拍照计数。每组设 3 个平行孔,实验重复 3 次。

侵袭抑制率 = (1 - 实验孔侵袭细胞数/对照孔侵袭细胞数)  $\times 100\%$

**2.4 迁移实验** 细胞迁移实验在无 Matrigel 基质胶包被的 Transwell 小室进行,方法同细胞侵袭试验。

迁移抑制率 = (1 - 实验孔迁移细胞数/对照孔迁移细胞数)  $\times 100\%$

**2.5 小管形成实验** Matrigel 胶,铺平后于 37  $^{\circ}\text{C}$  孵育 1 h。将 12.5,25,50  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  黄芩苷与 HUVEC 细胞( $2 \times 10^5/\text{mL}$ )悬液混匀后加入 96 孔中,每孔体积为 100  $\mu\text{L}$ ,以溶媒 DMSO 为阴性对照,于 37  $^{\circ}\text{C}$  5%  $\text{CO}_2$  条件下培养 24 h 后,在倒置显微镜下( $40 \times$ ),观察药物对内皮细胞体外血管样结构形成的影响。

**2.6 黄芩苷对 A549 细胞裸鼠移植瘤的作用** A549 细胞常规传代培养,收集处于对数生长期的 A549 细胞,于裸鼠右腋窝皮下接种细胞悬液 0.1 mL/只( $5 \times 10^6$  个),待肿瘤生长至一定体积将裸鼠分为对照组、黄芩苷高、低剂量组、顺铂组,每组 8 只。黄芩苷高、低剂量组分别用 0.5% 羧甲基纤维素钠(CMC-Na)溶解后按 100,50  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ig 给药,每日 1 次,10 mL $\cdot\text{kg}^{-1}$ ,连续 21 d。对照组 ig 等量 0.5% CMC-Na,顺铂组按照 1  $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$  ip 给药,每日 1 次,连续 10 d。每隔 2 d 用电子游标卡尺测量肿瘤体积  $1/2(a \times b^2)$ ,绘制移植瘤生长曲线。最后 1 次给药后 24 h 以脱颈方式处死动物,剥取肿瘤。

**2.7 统计学处理** 采用 SPSS 17.0 统计软件分析数据,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$  为有统计学意义。

### 3 结果

**3.1 黄芩苷对 A549 细胞增殖的影响** 由表 1 可以看出,黄芩苷浓度在 25 ~ 400  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  时,对 A549

细胞增殖具有明显的抑制作用,呈剂量、时间依赖性的抑制 A549 细胞的生长,其 24,48,72 h 的  $\text{IC}_{50}$  分别为 100.77,75.02,55.81  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。

表 1 不同浓度黄芩苷对肺癌 A549 细胞的生长抑制率( $n = 5$ ) %

| 组别  | 浓度/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 24 h  | 48 h  | 72 h  |
|-----|---------------------------------------|-------|-------|-------|
| 对照  | -                                     | -     | -     | -     |
| 黄芩苷 | 25                                    | 16.09 | 26.49 | 46.21 |
|     | 50                                    | 25.24 | 34.32 | 54.12 |
|     | 100                                   | 48.13 | 67.47 | 85.16 |
|     | 200                                   | 81.84 | 93.19 | 96.12 |
| 400 | 78.31                                 | 91.03 | 96.90 |       |

**3.2 黄芩苷对肺癌 A549 细胞侵袭及迁移能力的影响** 由表 2 的结果可以看出,与对照组相比,黄芩苷 25,50  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  组侵袭及迁移细胞数明显减少,具有统计学意义( $P < 0.01, P < 0.05$ )。12.5,25,50  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  黄芩苷作用于肺癌 A549 细胞 24 h 的侵袭抑制率分别为 30.4%,42.8%,65.4%;迁移抑制率分别为 47.6%,63.2%,79.9%。

表 2 黄芩苷对 A549 细胞各组侵袭及迁移细胞数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

| 组别  | 剂量/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 侵袭细胞数/个                  | 迁移细胞数/个                  |
|-----|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 对照  | -                                     | 78 $\pm$ 5               | 38 $\pm$ 10              |
| 黄芩苷 | 12.5                                  | 55 $\pm$ 2               | 20 $\pm$ 4               |
|     | 25                                    | 45 $\pm$ 2 <sup>2)</sup> | 14 $\pm$ 5 <sup>1)</sup> |
|     | 50                                    | 27 $\pm$ 1 <sup>2)</sup> | 8 $\pm$ 1 <sup>1)</sup>  |

注:与对照组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表 3 ~ 4 同)。

**3.3 黄芩苷对 HUVEC 小管形成的影响** 由表 3 的结果可以看出,与对照组比较,黄芩苷 25,50  $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$  组小管形成数目减少,具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表 3 黄芩苷对 HUVEC 各组小管形成数的影响( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

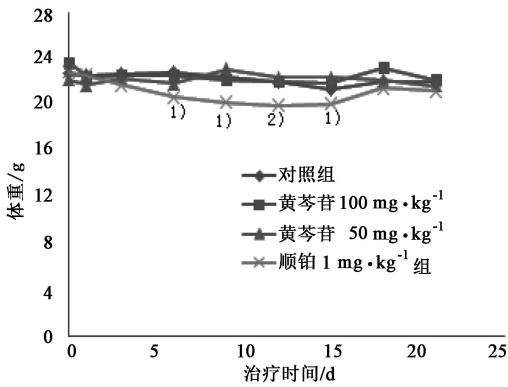
| 组别   | 剂量/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 小管形成数/个                  |
|------|---------------------------------------|--------------------------|
| 空白对照 | -                                     | 48 $\pm$ 2               |
| 黄芩苷  | 12.5                                  | 16 $\pm$ 2               |
|      | 25                                    | 15 $\pm$ 1 <sup>1)</sup> |
|      | 50                                    | 15 $\pm$ 1 <sup>1)</sup> |

**3.4 黄芩苷对 A549 裸鼠移植瘤的作用** 由表 4 可以看出,顺铂组对肿瘤的抑制作用由第 12 天开始显现,一直持续到用药结束,与对照组比较具有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。黄芩苷高、低剂量组对肿瘤体积的影响在第 21 d 时,与对照组比较具有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。

表 4 黄芩苷不同作用时间对 A549 移植瘤体积的影响( $\bar{x} \pm s, n = 8$ )

| 组别  | 剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ | 肿瘤体积/ $\text{mm}^3$ |                 |                               |                               |                                |
|-----|--------------------------------------|---------------------|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
|     |                                      | 0 d                 | 6 d             | 12 d                          | 18 d                          | 21 d                           |
| 对照  | -                                    | 260.26 ± 89.13      | 391.17 ± 109.09 | 878.19 ± 196.74               | 1379.72 ± 342.18              | 1944.77 ± 404.48               |
| 黄芩苷 | 100                                  | 269.40 ± 87.11      | 534.37 ± 104.77 | 831.95 ± 96.59                | 1162.88 ± 267.07              | 1445.65 ± 435.46 <sup>1)</sup> |
|     | 50                                   | 279.80 ± 87.90      | 427.85 ± 180.60 | 814.28 ± 240.95               | 1140.49 ± 417.80              | 1341.05 ± 541.03 <sup>2)</sup> |
| 顺铂  | 1                                    | 270.72 ± 110.14     | 444.70 ± 191.37 | 655.26 ± 300.04 <sup>1)</sup> | 901.59 ± 374.55 <sup>1)</sup> | 1077.92 ± 332.42 <sup>2)</sup> |

由图 1 可以看出,给药后,黄芩苷高、低剂量组动物体重无明显下降,顺铂组由第 6 天开始,动物体重减轻,停药后动物体重开始恢复。



与对照组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$

图 1 各组治疗后体重变化情况( $\bar{x} \pm s$ )

#### 4 讨论

黄芩苷属于黄酮类化合物,研究表明黄芩苷具有抗肿瘤作用,主要表现为抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡<sup>[9]</sup>、抗新生血管生成<sup>[10]</sup>、清除活性氧等方面。以往的研究已经报道了黄芩苷对前列腺癌<sup>[11-13]</sup>、肝癌<sup>[9,14-16]</sup>、结肠癌<sup>[17]</sup>、恶性黑色素瘤<sup>[18]</sup>、胆管癌<sup>[19]</sup>细胞有抑制其生长的作用。

本实验 MTT 结果表明,浓度在 25 ~ 400  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  的黄芩苷对 A549 细胞增殖具有抑制作用,且呈现出剂量和时间依赖性,24, 48, 72 h 的  $\text{IC}_{50}$  分别为 100.77, 75.02, 55.81  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,表明黄芩苷体外对 A549 细胞的增殖抑制作用。G J Du 等<sup>[20]</sup>的研究发现黄芩苷对 A549 细胞 72 h 的  $\text{IC}_{50}$  为 20.79  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ,本研究 72 h 的  $\text{IC}_{50}$  稍大,原因可能为黄芩苷的纯度不同所致,G J Du 等实验中黄芩苷的纯度 > 98%,说明黄芩苷的纯度可能是影响其作用的因素之一。

Transwell 小室法检测黄芩苷对 A549 细胞侵袭及迁移的结果表明,黄芩苷在浓度为 12.5, 25, 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  时可以抑制 A549 细胞的侵袭及迁移,其侵袭抑制率分别为 30.4%, 42.8%, 65.4%;其迁移抑制率分别为 47.6%, 63.2%, 79.9%。结果提

示黄芩苷可以抑制肿瘤细胞侵袭及迁移从而抑制癌细胞转移。

已有实验表明黄芩苷和黄芩素是潜在的血管生成抑制剂<sup>[21]</sup>。本实验应用 HUVEC 进行小管形成实验表明 25, 50  $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$  黄芩苷对 HUVEC 小管形成具有抑制作用,与文献报道的研究结果相似。

以上实验结果表明黄芩苷在体外对 A549 细胞的增殖、侵袭、迁移、血管形成都具有一定的抑制作用。体内动物实验表明,黄芩苷对 A549 裸鼠移植瘤体积的影响在给药 21 d 时,与对照组比较肿瘤体积减少具有统计学意义 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ )。顺铂组在给药 12 d 肿瘤体积与对照组比较减少具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。实验中对对照组有一只裸鼠死亡,解剖见肿瘤化脓。实验结果表明,无论是黄芩苷高剂量组还是低剂量组,其肿瘤体积的均值从第 12 天开始均比对照组小,给药 21 d,与对照组比较具有统计学意义。

从图 1 中可以看出,黄芩苷高、低剂量组动物体重无明显下降,未观察到其明显的毒副作用,证明了其应用的安全性。顺铂组在给药后,动物体重明显减轻,但停药 5 d 体重开始恢复,表明顺铂对动物的体重具有一定的影响。

本研究结果与文献<sup>[20]</sup>的研究结果相比,黄芩苷剂量为 100  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  时,不如 G J Du 等研究的效果好,可能与本实验中黄芩苷的纯度、实验中加基质的比例以及肿瘤的生长速度有关。本次体内实验中黄芩苷低剂量组的肿瘤体积比高剂量组的小,提示黄芩苷体内对 A549 移植瘤的剂量及其抑瘤作用,需要通过多次重复,以此得出较客观的结果。

[致谢] 本研究得到上海交通大学药学院毛文伟教授的技术支持和帮助。

#### [参考文献]

- [1] 宋琳莉,孟庆刚. 黄芩的药理作用研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2008, 26(8): 1676.
- [2] 汤立建,赵良才,李庆林,等. 黄芩黄酮类成分抗肿瘤作用及机制研究进展[J]. 中国中药杂志, 2007, 32

- (1):21.
- [ 3 ] Gao Z, Huang K, Yang X, et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Bichim Biophys Acta*, 1999, 1472 (3):643.
- [ 4 ] 杨春根. 黄芩苷对小鼠腹腔巨噬细胞功能的影响 [J]. *现代中药研究与实践*, 2010, 24(5):35.
- [ 5 ] 李林, 曾耀英, 黄秀艳, 等. 黄芩苷对小鼠 T 淋巴细胞体外增殖和细胞周期的影响 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2009, 25(1):75.
- [ 6 ] Wu J A, Attele A S, Zhang L, et al. Anti-HIV activity of medicinal herbs: usage and potential development [J]. *Am J Chin Med*, 2001, 29(1):69.
- [ 7 ] Ikemoto S, Sugimura K, Yoshida N, et al. Antitumor effects of *Scutellariae Radix* and its components baicalein, baicalin and wogonin on bladder cancer cell lines [J]. *Urology*, 2000, 55 (6):951.
- [ 8 ] Zhou Q M, Wang S, Zhang H, et al. The combination of baicalin and baicalein enhances apoptosis via the ERK/p38 MAPK pathway in human breast cancer cells [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2009, 30(12):1648.
- [ 9 ] 郭昱, 姚树坤. 黄芩苷对人肝癌 SMMC-7721 细胞系生物学行为的影响 [J]. *中国中医基础医学杂志*, 2006, 12(10):732.
- [ 10 ] Dong Y, Yang M M, Kwan C Y, et al. *In vitro* inhibition of proliferation of HL-60 cells by tetrandrine and coriolus versicolor peptide derived from Chinese medical herbs [J]. *Life Sci*, 1997, 60(8):L135.
- [ 11 ] Tiwari R K, Geliebter J, Garikapaty V P, et al. Antitumor effects of PC-SPEs, an herbal formulation in prostate [J]. *Int J Oncol*, 1999, 14:713.
- [ 12 ] Chen S, Ruan Q, Bedner E, et al. Effects of the flavonoid baicalin and its metabolite baicalein on androgen receptor expression, cell cycle progression and apoptosis of prostate cancer cell lines [J]. *Cell Proliferation*, 2001, 34(5):293.
- [ 13 ] Chan F L, Choi H L, Chen Z Y, et al. Induction of apoptosis in prostate cancer cell lines by flavonoid, baicalin [J]. *Cancer Lett*, 2000, 160 (2):219.
- [ 14 ] Motoo Y, Sawabu N. Antitumor effects of saikosaponins, baicalin and baicalein on human hepatoma cell lines [J]. *Cancer Lett*, 1994, 86(1):91.
- [ 15 ] Yano H, Mizoguchi A, Fukuda K, et al. The herbal medicine sho-saiko-to inhibits proliferation of cancer cell lines by inducing apoptosis and arrest at the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(2):448.
- [ 16 ] Li-Weber M. New therapeutic aspects of flavones; the anticancer properties of *Scutellaria* and its main active constituents wogonin, baicalein and baicalin [J]. *Cancer Treat Rev*, 2009, 35(1):57.
- [ 17 ] Kuntz S, Wenzel U, Daniel H. Comparative analysis of the effects of flavonoids on proliferation, cytotoxicity and apoptosis in human colon cancer cell lines [J]. *Eur J Nutr*, 1999, 38(3):133.
- [ 18 ] Liu W, Kato M, Akhand A A, et al. The herbal medicine sho-saiko-to inhibits the growth of malignant melanoma cells by upregulating Fas-mediated apoptosis and arresting cell cycle through downregulation of cyclin dependent kinases [J]. *Int J Oncol*, 1998, 12(6):1321.
- [ 19 ] Yano H, Mizoguchi A, Fukuda K, et al. The herbal medicine sho-saiko-to inhibits proliferation of cancer cell lines by inducing apoptosis and arrest at the G<sub>0</sub>/G<sub>1</sub> phase [J]. *Cancer Res*, 1994, 54(2):448.
- [ 20 ] Du G J, Han G, Zhang S, et al. Baicalin suppresses lung carcinoma and lung metastasis by SOD mimic and HIF-1 $\alpha$  inhibition [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 630(1/3):121.
- [ 21 ] Liu Jun-Jen, Huang Tien-Shang, Cheng Wen-Fang, et al. Baicalein and baicalin are potent inhibitors of angiogenesis; inhibition of endothelial cell proliferation, migration and differentiation [J]. *Int J Cancer*, 2003, 106:559.

[责任编辑 聂淑琴]