

# 黄芪总皂苷对完全弗氏佐剂诱导的慢性病贫血模型大鼠膜铁转运蛋白 1 的影响

罗梅宏<sup>1\*</sup>, 高建平<sup>2</sup>, 夏菁<sup>1</sup>, 王国华<sup>1</sup>, 徐娟萍<sup>1</sup>, 董楚<sup>3</sup>

(1. 上海市中医医院, 上海 200071; 2. 上海中医药大学, 上海 201203;  
3. 上海市浦东新区浦南医院, 上海 200125)

**[摘要]** **目的:**探讨黄芪总皂苷(total saponins of astragalus, TSA)对完全弗氏佐剂(complete Freund's adjuvant, CFA)诱导的慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)模型大鼠膜铁转运蛋白 1(ferroportin1, Fpn1)的影响。**方法:**经大鼠右后足皮内注射含卡介苗  $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的 CFA 复制 ACD 模型,以促红细胞生成素(促红素)为对照,经 ip 给予 TSA( $50, 16, 5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )连续 7 d 后,采集标本,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清白介素-6(IL-6),实时定量逆转录聚合酶链反应法(Quantitative real-time Polymerase Chain Reaction, qPCR)分析大鼠肝、脾、十二指肠组织膜铁转运蛋白(Fpn)及肝组织肝源性杀菌蛋白(Hepatic bactericidal protein, Hcpidin)基因(Hamp mRNA)。**结果:**ACD 模型大鼠血清 IL-6、肝及十二指肠组织 Fpn1、肝组织 Hamp mRNA 明显上升( $P < 0.05$ ),脾组织 Fpn1 mRNA 没有明显变化;高、中剂量 TSA 均有降低血清 IL-6 的作用( $P < 0.05$ ),与阳性药物作用相当,低剂量 TSA 作用不显著;不同剂量 TSA 均能下调肝及十二指肠组织 Fpn1、肝组织 Hamp mRNA( $P < 0.05$ ),并上调脾组织 Fpn1 mRNA( $P < 0.05$ ),且优于阳性药物( $P < 0.05$ )。**结论:**IL-6 引起的 Hamp mRNA 的升高并未引起相应组织中 Fpn1 mRNA 的减少,反而在 CFA 诱导的 ACD 大鼠肝及十二指肠组织中明显上升,在脾组织中无明显变化;TSA 对不同组织中 Fpn 可能有不同的调节作用。

**[关键词]** 完全弗氏佐剂; 黄芪总皂苷; 贫血; 慢性病; 膜铁转运蛋白; 肝源性杀菌蛋白基因

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0226-05

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120727.1037.003.html>

**[网络出版时间]** 2012-07-27 10:37

## Effect of Total Saponins of Astragalus on Ferroportin 1 in Rats with Anemia of Chronic Disease Induced by Complete Freund's Adjuvant

LUO Mei-hong<sup>1\*</sup>, GAO Jian-ping<sup>2</sup>, XIA Jing<sup>1</sup>, WANG Guo-hua<sup>1</sup>, XU Juan-ping<sup>1</sup>, DONG Chu<sup>3</sup>

(1. Shanghai Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200071, China;

2. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China;

3. Shanghai Pudong New Area Punan Hospital, Shanghai 200125, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effect of total saponins of astragalus (TSA) on ferroportin 1 in rats with anemia of chronic disease (ACD) induced by complete Freund's adjuvant. **Method:** Complete Freund's adjuvant was intradermally injected into foot pad of rats to duplicate ACD model. Then TSA (different concentration, respectively 50, 16, 5  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) was given for 7 days by peritoneum. Erythropoietin was used as the positive control. Interleukin-6 (IL-6) in serum was detected with (Enzyme linked immunoassay, ELISA) and the Fpn1 mRNA (in spleen, liver and duodenum) and Hamp mRNA (in liver) were detected with Quantitative real-time Polymerase Chain Reaction (qPCR). **Result:** IL-6 in serum, Fpn1 mRNA in liver and duodenum,

**[收稿日期]** 20120320(254)

**[基金项目]** 浦东新区科技发展基金创新资金(PKJ2009-Y27)

**[通讯作者]** \*罗梅宏, 博士, 副主任医师, 从事中医药治疗血液疾病的疗效和机制研究, Tel: 021-56639828-4521, E-mail: lmh021009@163.com

Hamp mRNA in liver were increased obviously ( $P < 0.05$ ), but there wasn't any change in Fpn1 mRNA in spleen. Compared with model group, IL-6 were decreased significantly both by high and middle dose ( $P < 0.05$ ), but indistinctively by low dose. Fpn1 mRNA in liver and duodenum, Hamp mRNA in liver were decreased significantly and Fpn1 mRNA in spleen was increased in all TSA groups ( $P < 0.05$ ). Otherwise, the effect of TSA on above-mentioned indexes was prior to positive drug ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** There was obvious increasing of Fpn1 in liver and duodenum in ACD rats, but almost no change in spleen. Fpn1 decreasing corresponding to hepcidin increasing were not found in this experiment. TSA was found to have different effect to Fpn in different tissue.

**[Key words]** complete Freund's adjuvant; total saponins of astragalus; anemia; chronic disease; ferroportin; hepatic bactericidal protein

膜铁转运蛋白1(ferroportin1, Fpn1)是脊椎动物中唯一已知的细胞铁输出者,并且在所有组织中表达,掌控网状内皮巨噬细胞、肝细胞和十二指肠细胞中大部分铁的流动<sup>[1]</sup>,是参与调控铁摄取的重要相关蛋白。最近的研究发现<sup>[2-3]</sup>, Fpn1与肝源性杀菌蛋白(hepatic bactericidal protein, hepcidin)之间存在直接的相互作用,是 hepcidin 的重要靶分子。hepcidin 可以通过与其靶分子 Fpn1 结合,引起后者的内吞和降解,减少其在小肠黏膜细胞、巨噬细胞表面的数量,来控制食物铁吸收及储存铁的释放,从而调节体内铁的生物利用度,协调铁的吸收、利用和贮存之间的平衡。研究证实<sup>[4-5]</sup>, ip 完全弗氏佐剂(CFA)会诱发贫血,贫血呈小细胞性,伴有铁利用障碍,血锌原卟啉增加,血铁减少,并出现 hepcidin 产物增多,符合慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)的特征。前期研究表明<sup>[6]</sup>,黄芪总皂苷(total saponins of astragalus, TSA)可通过降低肝组织 Hamp 基因 mRNA,抑制脾内铁的过度聚集,改善 CFA 诱导的 ACD 模型大鼠血液学指标。本研究将对 CFA 诱导的 ACD 模型大鼠相关组织 Fpn1 的变化及其与 IL-6, hepcidin 之间的关系进行初步分析,同时观察 TSA 对 Fpn1 的影响。

## 1 材料

**1.1 动物** 健康 SD 大鼠,雄性,体质量 190~220 g,由西普尔-必凯实验动物有限公司提供,动物合格证号 SCXK(沪)2008-0016。饲养于清洁级环境。

**1.2 药品与试剂** TSA,按如下方法提取并鉴定<sup>[7-8]</sup>:黄芪饮片,10 倍量 70% 乙醇提取 3 次,每次 1.5 h,合并提取液,静置冷藏过夜,离心除去沉淀,上清液减压浓缩至无醇味,以等体积石油醚萃取 3 次,弃去萃取液,水液加热挥发掉石油醚,冷却后再上 2 kg 的聚酰胺树脂吸附,吸附后母液以等体积的乙酸乙酯萃取 3 次,弃去萃取液,水液以水饱和正丁醇萃取 3 次,合并萃取液,减压浓缩至干,真空干燥,

得到总皂苷部位。制作皂苷类成分的标准曲线,以黄芪甲苷浓度( $X$ )为横坐标,得标准曲线  $Y = 3.085X - 0.0038$ ,  $r = 0.9998$ 。精密吸取总皂苷供试品液 0.2 mL,按“皂苷类成分标准曲线”方法测定,计算含量,以黄芪甲苷计,含量为 60%。

阳性对照药物重组人促红素注射液,购自沈阳三生制药有限责任公司,批号 20100801V;完全弗氏佐剂,购自 Sigma 公司, F 5881;卡介苗,购自北京生物制品检定所;大鼠白介素-6 ELISA 检测试剂盒, E11060107, 购自 Biovalue 公司; TRIZOL<sup>TM</sup>, 15596-026, 购自 Invitrogen 公司;反转录试剂盒, K1622, 00079563, 购自 Fermentas 公司; FQ-PCR 试剂盒, P/N4352405, 购自 ABI 公司。GAPDH 探针: 5'-FAM-AGAACATCATCCCTGCATCC-TRAME-3', 引物 F 5'-TGCCACTCAGAAGACTGTGG-3' 和 R 5'-TTCAGCTCTGGGATGACCTT-3'; Hamp 探针序列 5'-FAM-CCTGTCTCCTGCTTCTCCTCCTGGC-TRAME-3', 引物 F 5'-AGAAGGCAAGATGG CACTAAGC-3' 和 R 5'-CCGTAGTCTGTCTCGTCTGTTG-3'。Fpn1 探针: 5'-FAM-AGCCTGCCACCACCAACCCGTAGA-TRAME-3', 引物: F 5'-GCTGTGGATCTTTAGCAAACACTACC-3', R 5'-TGGCTCCCAGGACCAGAAC-3'。引物和探针由上海捷瑞生物工程技术有限公司合成。

**1.3 仪器** MK2.3 型酶标仪(沪伟思医用设备公司), 4MK2 型酶标仪洗板机(沪伟思医用设备公司), WH-2001 型酶标板混匀器(太仓市科教器材厂), Pico17 离心机(Heraeus, USA), ABI-7500 Real-time 检测仪(ABI, USA), EPS200 电泳仪(天能科学仪器), Tanon1600 凝胶成像分析仪(天能科学仪器), Cary50 conc 型紫外分光光度计(Varian 公司)。

## 2 方法

**2.1 造模、分组及给药** 按文献方法(略有改动)<sup>[9]</sup>, 大鼠经右后足皮内注射含卡介苗( $10 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ )的完全弗氏佐剂, 每只每次 0.1 mL, 1 个月后

追加 2 次, 间隔 10 d; 正常对照组同法注射 0.9% NaCl 溶液 0.1 mL。末次注射 20 d 后, 经尾静脉采血, 检测血常规, 表现为小细胞低色素贫血。ACD 模型大鼠随机分为模型组、TSA 高、中、低剂量组 (50, 16, 5 mg·kg<sup>-1</sup>) 和阳性对照组 (重组人促红素注射液, 1 000 U·kg<sup>-1</sup>), ip, 1 次/d; 模型组 ip 0.9% NaCl 溶液 5 mL·kg<sup>-1</sup>。连续 7 d。7 d 后麻醉大鼠, 沿腹正中中线打开腹腔, 经腹主动脉采血, 置 EDTA 抗凝管中, 立即送检, 分离肝、脾组织, 按实验要求剪取适量组织, 分别冻存, 备用。

## 2.2 指标检测

**2.2.1 血清 IL-6** 经腹主动脉抽血, 置促凝管中, 静置 2 h 后离心得血清, -20 °C 冻存, 检测时室温下溶解, 按试剂盒说明书操作, 使用酶标仪进行检测。

**2.2.2 肝组织 Hamp mRNA, 肝、脾、十二指肠 Fpn1 mRNA 检测** TRIZOL 法提取肝、脾、十二指肠组织总 RNA, RNA 琼脂糖凝胶变性电泳判断提取物的完整性, 紫外分光光度仪分析 RNA 纯度, 应用反转录试剂盒获得 cDNA, 将制备好的 cDNA 进行 PCR 扩增, 扩增条件 50.0 °C, 2 min, 95.0 °C, 5 min, 95.0 °C, 15 s, 60.0 °C, 45 s, 40 个循环。数据采用仪器自带软件 ABI Prism 7500 SDS Software 分析。

$$\text{mRNA 相对表达量} = 2^{-\Delta CT} \times 100\%$$

$$\Delta CT = \text{目标基因 } CT \text{ 值} - \text{内参 (GAPDH) } CT \text{ 值}$$

**2.3 统计学方法** 数据采用 SPSS 18.0 分析软件进行统计分析。计量数据以  $\bar{x} \pm s$  表示, 经方差齐性检验, 方差齐的数据, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 方差不齐的数据, 采用非参数检验, 多组间比较采用多个独立样本 *t* 检验, 两组间比较采用 2 个独立样本 *t* 检验。

以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对各组大鼠血清 IL-6 影响** ACD 模型大鼠血清 IL-6 明显升高, 与空白对照组比较, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 高、中剂量 TSA 均有降低模型大鼠血清 IL-6 的作用, 与模型组比较, 差异显著 ( $P < 0.05$ ); 低剂量 TSA 的作用不显著 (表 1)。

表 1 各组大鼠血清 IL-6 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	<i>n</i>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>
空白对照	-	9	63.31 ± 26.19 <sup>1)</sup>
模型	-	7	237.37 ± 311.10
TSA	50	7	52.74 ± 23.11 <sup>1)</sup>
	16	8	43.56 ± 18.36 <sup>1)</sup>
	5	9	110.37 ± 53.15 <sup>2)</sup>
促红素 <sup>3)</sup>	1 000	9	62.11 ± 23.66 <sup>1)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与促红素比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; <sup>3)</sup> 促红素单位为 U·kg<sup>-1</sup>。

**3.2 对各组大鼠肝组织 Hamp mRNA、肝、脾、十二指肠 Fpn1 mRNA 的影响** ACD 模型大鼠肝及十二指肠组织 Fpn1、肝组织 Hamp mRNA 明显升高, 与空白对照组比较, 差异显著 ( $P < 0.05$ ); 高、中、低剂量 TSA 均能下调上述指标, 与模型组比较, 差异显著 ( $P < 0.05$ ), 且优于促红素 ( $P < 0.05$ ); ACD 模型大鼠脾组织 Fpn1 mRNA 没有明显变化, 与空白对照组无显著差异; 但高、中、低剂量 TSA 均可上调脾组织 Fpn1 mRNA, 与模型组比较差异显著 ( $P < 0.05$ ), 其中高、中剂量组可明显高于空白对照组 ( $P < 0.05$ ) 且优于促红素组 ( $P < 0.05$ ) (表 2)。

表 2 各组肝组织 Hamp mRNA、肝、脾、十二指肠 Fpn1 mRNA 比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	<i>n</i>	肝组织 Hamp	Fpn1		
				肝组织	脾组织	十二指肠组织
空白对照	-	8	0.105 ± 0.031 <sup>1)</sup>	0.295 ± 0.163 <sup>1)</sup>	0.506 ± 0.207	1.068 ± 0.825 <sup>1)</sup>
模型	-	7	0.278 ± 0.063 <sup>2)</sup>	0.964 ± 0.185	0.481 ± 0.211	3.029 ± 1.816
TSA	50	11	0.074 ± 0.035 <sup>1,2,3)</sup>	0.316 ± 0.121 <sup>1)</sup>	0.750 ± 0.251 <sup>1,2,3)</sup>	0.874 ± 0.666 <sup>1,2)</sup>
	16	10	0.057 ± 0.023 <sup>1,2,3)</sup>	0.326 ± 0.205 <sup>1)</sup>	0.990 ± 0.318 <sup>1,2,3)</sup>	0.689 ± 0.459 <sup>1,2)</sup>
	5	10	0.047 ± 0.023 <sup>1,2,3)</sup>	0.497 ± 0.181 <sup>1,3)</sup>	0.629 ± 0.283 <sup>1)</sup>	1.084 ± 0.455 <sup>1,2)</sup>
促红素 <sup>4)</sup>	1 000	12	0.232 ± 0.124 <sup>3)</sup>	0.644 ± 0.514	0.497 ± 0.145 <sup>1)</sup>	2.002 ± 1.730 <sup>3)</sup>

注: 与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ ; 与促红素比较<sup>2)</sup>  $P < 0.05$ ; 与空白对照组比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ ; <sup>4)</sup> 促红素单位为 U·kg<sup>-1</sup>。

## 4 讨论

Fpn1 是调控铁摄取的重要相关蛋白, 在肝、骨髓、脾内网状内皮系统的巨噬细胞大量表达, 参与巨

噬细胞对铁的再循环过程, 是机体铁循环再利用过程中不可或缺的重要分子。最近研究发现<sup>[2,3]</sup> Hcpidin 与 Fpn1 之间存在直接的相互作用, 而且

Hepcidin 通过调控 Fpn1 表达进而调节巨噬细胞对铁的再循环过程。Hepcidin 基因敲除小鼠引起的血色素沉着症,在十二指肠、脾、肝(主要在枯否细胞内)内 Fpn1 表达显著增加<sup>[10]</sup>。当外周注射 Hepcidin 时,可引起血清铁降低,且呈剂量依赖性。外周注射同位素标记的 Hepcidin 后,观察到它在肝、脾、十二指肠内富集,而这些部位正是 Fpn1 大量表达的器官<sup>[11]</sup>。为此,Papanikolaou 等<sup>[12]</sup>提出 Fpn1 为 Hepcidin 的靶分子。

目前认为,IL-6-Hepcidin-Fpn 轴是 ACD 发病的重要通路。在慢性炎症或感染情况下,各种致炎因子刺激机体产生炎症细胞因子,如 IL-2,IL-12,TNF- $\alpha$ ,IL-6,IL-4 等。这些细胞因子通过不同的机制来调节铁代谢,而 IL-6 与 ACD 铁代谢失衡密切相关。近年的研究已阐明,炎症情况下<sup>[13-14]</sup>,IL-6 可通过与肝细胞上的膜结合受体(gp80)结合,继而与膜糖蛋白 gp130 相互作用,导致 STAT (signal transducers and activators of transcription, STAT) 蛋白(主要是 STAT3)发生磷酸化,磷酸化的 STAT3 即进入细胞核,上调铁调节蛋白 Hepcidin 的转录<sup>[15-17]</sup>,导致循环内的 Hepcidin 增加,更多地与靶细胞表面的 Fpn1 结合,导致 Fpn 内吞、降解增加,限制了小肠铁的吸收和 RE 铁释放,导致血浆中铁含量的显著下降,从而引起 ACD。

现代药理研究证明<sup>[18-19]</sup>,黄芪具有抑制 IL-6,IL-1 $\beta$ ,TNF- $\alpha$  等前炎性因子表达的作用。TSA 是黄芪的主要活性部位,国内外研究证实其在免疫调节等方面有显著活性<sup>[20]</sup>。我们的前期研究表明<sup>[6]</sup>,TSA 具有改善 ACD 血液学及促进脾铁释放的作用。那么这一作用是否是通过抑制 IL-6 表达,影响 IL-6-Hepcidin-Fpn 通路来实现的呢?为此,本研究首先对 CFA 诱导的 ACD 模型大鼠相关组织 Fpn1 的变化及其与 IL-6,Hepcidin 之间的关系进行初步分析,结果发现,ACD 模型大鼠血清 IL-6 明显升高,肝组织 Hamp 转录水平也明显上升,说明 IL-6 升高引起的 Hepcidin 产物增加可能参与了该模型的形成。但 ACD 模型大鼠肝及十二指肠组织 Fpn1 转录水平上升,脾组织 Fpn1 基因转录没有明显变化,IL-6 引起的 Hamp 转录水平的升高似乎并未引起相应组织中 Fpn1 mRNA 的减少。当给予高、中剂量 TSA 处理后,血清 IL-6 水平降低,肝组织 Hamp 转录明显受到抑制,而低剂量 TSA 虽然对 IL-6 表达未表现出明显的影响,却对肝组织 Hamp 转录亦有所下调。同时,TSA 各剂量均能下调肝及十二指肠组织 Fpn1 基

因表达,并能上调脾组织 Fpn1 基因表达。结合既往观察结果即 TSA 促进 ACD 模型大鼠脾组织铁释放、对肝组织铁的释放没有影响,作者认为,TSA 对不同组织铁的调节作用通路可能不同,其中对脾组织中 Fpn1 的影响更有可能是通过 IL-6-Hepcidin-Fpn 通路来实现的。

ACD 是一种多因子疾病,不同方法建立的模型具有不同的特性,实验者须根据实验目的来决定选择什么样的模型,才有可能解决要解决的科学问题。因此,若要深入探讨 TSA 对 IL-6-Hepcidin-Fpn 通路的影响,可能建立 IL-6 直接诱导的 Hepcidin 高表达模型或 ACD 模型是更为直接的实验方法。有关 TSA 改善 ACD 铁失衡的作用机制还需进一步的深入研究。

#### [参考文献]

- [1] Donovan A, Lima C A, Pinkus J L, et al. The iron exporter ferroportin/PSlc40a1 is essential for iron homeostasis[J]. *Cell Metab*, 2005, 1(3):191.
- [2] Knutson M D, Oukka M, Koss L M, et al. Iron release from macrophages after erythrophagocytosis is up-regulated by ferroportin 1 over-expression and down-regulated by hepcidin [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005,102(5):1324.
- [3] Nemeth E, Tuttle M S, Powelson J, et al. Hepcidin regulates cellular iron efflux by binding to ferroportin and inducing its internalization [J]. *Science*, 2004, 306(5704):2090.
- [4] Mikolajew M, Stachurska J, Kalczak M, et al. Hematologic changes in rats with adjuvant-induced disease. Intravascular clotting and fibrinolysis as a possible factor in the pathogenesis of anemia [J]. *Reumatologia*, 1975,13(1):47.
- [5] Frazer D M, Wilkins S J, Millard K N, et al. Increased hepcidin expression and hypoferraemia associated with an acute phase response are not affected by inactivation of HFE [J]. *Br J Haematol*, 2004,126(3):434.
- [6] 罗梅宏,董楚,高建平,等.黄芪总皂苷对慢性病贫血模型大鼠血液学及组织铁的影响[J]. *上海中医药杂志*,2012,46(2):67.
- [7] 王光忠,胡迪,陈敬炳.正交设计优选黄芪总黄酮和总皂苷的提取工艺[J]. *中成药*,2004,26(10):附3.
- [8] 石忠峰,陈蔚文,李卫民,等.大孔吸附树脂纯化黄芪总皂苷的研究[J]. *中草药*,2005,36(9):1322.
- [9] 王强,董巍.一氧化氮对慢性病贫血大鼠贫血及肝脏顺乌头酸酶活性的影响及其意义[J]. *中国小儿血液与肿瘤杂志*,2007,12(6):257.

# 阿魏酸川芎嗪对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用及分子机制研究

赵润英<sup>1\*</sup>, 郝伟<sup>1</sup>, 孟祥军<sup>1</sup>, 赵丽妮<sup>1</sup>, 李昭<sup>1</sup>, 王俊平<sup>1</sup>, 丁双双<sup>2</sup>, 魏巍<sup>2</sup>  
(1. 沈阳医学院, 沈阳 110034; 2. 沈阳博瑞生物技术有限公司, 沈阳 110034)

**[摘要]** 目的:观察阿魏酸川芎嗪对大鼠心肌缺血再灌注损伤的影响,并探讨其可能的分子机制。方法:将 60 只雄性 SD 大鼠随机分成 5 组:假手术组、缺血再灌注组、川芎嗪(4 mg·kg<sup>-1</sup>)组、阿魏酸川芎嗪低剂量(4 mg·kg<sup>-1</sup>)组、阿魏酸川芎嗪高剂量(8 mg·kg<sup>-1</sup>)组;采用结扎左冠状动脉前降支 30 min、再灌注 120 min 的方法复制大鼠心肌缺血再灌注模型;各组大鼠于再灌注前 10 min 分别颈 iv 给药;于再灌注结束后,进行血清生化指标及心肌组织学检测。结果:阿魏酸川芎嗪能显著降低血清中肌酸激酶同工酶(CK-MB)、乳酸脱氢酶(LDH)和心肌钙蛋白 I(cTnI)、丙二醛(MDA)的水平,提高总超氧化物歧化酶(T-SOD)活性,缩小心肌梗死范围,增加 Bcl-2 蛋白的表达,减少 Bax 蛋白的表达,降低 Bcl-2/Bax 的比值和心肌细胞凋亡指数,与缺血再灌注组比较,差异有统计学意义( $P < 0.01$ );阿魏酸川芎嗪部分指标优于川芎嗪( $P < 0.05$ ),且呈现剂量依赖性。结论:阿魏酸川芎嗪对大鼠心肌缺血再灌注损伤具有良好保护作用;阿魏酸川芎嗪抗心肌细胞凋亡的机制可能与其上调 Bcl-2 基因和下调 Bax 基因表达有关。

**[关键词]** 阿魏酸川芎嗪; 心肌缺血再灌注损伤; 细胞凋亡; Bcl-2 基因; Bax 基因

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)19-0230-05

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120731.1040.006.html>

**[网络出版时间]** 2012-07-31 10:40

**[收稿日期]** 20120515(352)

**[基金项目]** 沈阳市科技局科技计划项目(F10-149-9-16)

**[通讯作者]** \* 赵润英,教授,从事心血管药理研究,Tel:024-62215687,E-mail:zry933@126.com

- [10] Viatte L, Lesbordes-Brion J C, Lou D Q, et al. Deregulation of proteins involved in iron metabolism in hepcidin-deficient mice [J]. *Blood*, 2005, 105(12):4861.
- [11] Rivera S, Nemeth E, Gabayan V, et al. Synthetic hepcidin causes rapid dose-dependent hypoferrremia and is concentrated in ferroportin-containing organs [J]. *Blood*, 2005, 106(6):2196.
- [12] Pap anikolaou G, Tzilianos M, Christakis J I, et al. Hepcidin in iron overload disorders [J]. *Blood*, 2005, 105(10):4103.
- [13] Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, et al. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin [J]. *J Clin Invest*, 2004, 113(9):1271.
- [14] Kemna E, Pickkers P, Nemeth E, et al. Time course analysis of hepcidin, serum iron, and plasma cytokine levels in humans injected with LPS [J]. *Blood*, 2005, 106(5):1864.
- [15] Wrighting D M, Andrews N C. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3 [J]. *Blood*, 2006, 108(9):3204.
- [16] Verga M V, Vujic M, Kessler R, et al. STAT3 mediates hepatic hepcidin expression and its inflammatory stimulation [J]. *Blood*, 2007, 109(1):353.
- [17] Pietrangelo A, Dierssen U, Valli L, et al. STAT3 is required for IL-6-gp130-dependent activation of hepcidin *in vivo* [J]. *Gastroenterology*, 2007, 132(1):294.
- [18] 万德光,彭成,赵军宁. 四川道地中药材志 [M]. 成都:四川出版集团四川科学技术出版社,2005:492.
- [19] 夏德洪,奚蕾,沈伟生,等. 黄芪对放射性肺损伤干预作用及对 TGF- $\beta_1$ , IL-1 表达影响的研究 [J]. *中国中药杂志*, 2010, 35(8):1079.
- [20] 陈晓宁. 黄芪总皂苷的药理研究 [J]. *数理医药学杂志*, 2005, 18(6):602.

[责任编辑 何伟]