

论著·基础研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.03.008

飞机草镇痛作用部位及其机制研究*

秦树森^{1,2}, 杨柯^{1△}, 曾春晖¹, 谭娥玉¹, 蔡妮娜¹, 陈益清¹, 颜欣¹, 徐明光¹

(1. 广西中医药大学药学院, 南宁 530001; 2. 广西壮族自治区桂林市妇女儿童医院药剂科 541001)

摘要:目的 明确飞机草镇痛作用部位及其可能的作用机制, 为充分合理利用飞机草资源提供参考。方法 将小鼠分成 6 组, 采用脊髓化小鼠甩尾法, 福尔马林致炎性疼痛法及纳洛酮阻断小鼠扭体法、热板法, 分析飞机草镇痛作用部位; 应用酶联免疫法检测血清和脑组织中 NO 和前列腺素 E₂ (PGE₂) 含量, 初步研究其镇痛作用机制。结果 实验结果表明高剂量的飞机草能明显提高脊髓化小鼠热刺激甩尾反应痛阈值 ($P<0.05$); 高、中剂量的飞机草对福尔马林致痛早期相、晚期相均有显著镇痛作用 ($P<0.05$), 明显减少纳洛酮阻断后冰醋酸性腹膜炎致痛小鼠扭体次数, 并明显延长纳洛酮阻断后热板致痛小鼠舔后足时间 ($P<0.05$), 能显著降低福尔马林致炎疼痛小鼠脑组织和血清中 NO 和 PGE₂ 含量 ($P<0.05$)。结论 飞机草既有中枢也有外周的镇痛作用, 这可能与降低中枢和外周 NO 和 PGE₂ 含量有关。

关键词: 植物; 香泽兰属; 镇痛; 飞机草

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 1671-8348(2015)03-0312-03

Study analgesic effect site of eupatorium odoratum L and its mechanism*

Qin Shusen^{1,2}, Yang Ke^{1△}, Zeng Chunhui¹, Tan Eyu¹, Cai Nina¹, Chen Yiqing¹, Yan Xin¹, Xu Mingguang¹

(1. Faculty of Pharmacy, Guangxi University of Chinese Medicine, Nanning, Guangxi 530001, China; 2. Department of Pharmacy, Guilin Women's and Children's Hospital, Guilin, Guangxi 541001, China)

Abstract: Objective To study the analgesic effect of Eupatorium odoratum L and its mechanism. Methods Mice were randomly divided into 6 groups. Swinging tail method in spinal cord destroyed mouse, hot-plate and twisted body method in naloxone blocked mouse, and formalin-induce inflammatory pain method were done to investigate the analgesic effect of Eupatorium odoratum L. Each pain index under each experiment condition was determined after intra gastric administration of each group of mice. The concentration of NO and PGE₂ in serum and brain were measured to study its mechanisms. Results High-dose of Eupatorium odoratum L significantly enhanced pain threshold in either spinal cord destroyed or naloxone blocked mouse with pain induced by hot and acetic acid ($P<0.05$). High and middle dosage groups of Eupatorium odoratum L markedly reduced the first- and second-phase responses of formalin-induced inflammatory pain mouse ($P<0.05$), and decreased the writhing times and licking rear feet times caused by twisted body method ($P<0.05$). The level of NO and PGE₂ in serum and brain of mouse induced by formalin were both decreased ($P<0.05$). Conclusion Eupatorium odoratum L has notable analgesic effect, which may be related to reduce the level of NO and PGE₂ in central and peripheral site.

Key words: plants; chromolaena; analgesia; Eupatorium odoratum L

飞机草 (Eupatorium odoratum L) 性微辛、温, 有小毒, 具有散瘀消肿, 止血, 杀虫功能, 民间主要用于治疗跌打肿痛, 外伤出血, 疮疡肿毒等^[1]。在 2003 年国家环境保护局公布危害我国最严重的 16 种外来入侵物种中, 飞机草危害程度名列第 7 位, 这在一定程度上反映飞机草植物资源具有异常丰富的特点。前期研究也表明飞机草对冰醋酸和热致痛有明显镇痛作用^[2]。本文对其镇痛部位及其可能的作用机制进行研究, 现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药品与试剂 2011 年 8 月于南宁市郊采集飞机草, 经广西中医药大学中药学教研室沈寒梅教授鉴定为菊科植物飞机草的地上部分。盐酸哌替啶 (湖北宜昌制药厂); 阿司匹林 (石家庄永强制药厂); 纳络酮 (北京四环制药厂); 青霉素 [中诺药业 (石家庄) 有限公司]; 链霉素 (山东鲁抗医药股份有限公司); 冰醋酸 (上海国药集团化学试剂有限公司); 前列腺素 E₂ (PGE₂) 试剂盒和 NO 试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

1.1.2 主要仪器 全波长酶标仪 (Epoch Biotek 公司, 美国);

超声匀浆器 (宁波新芝科技研究所); TGL-16B 型高速台式离心机 (上海安亭科学仪器厂); YLS-6B 智能热板仪 (山东省医学科学院设备站); WSZ-261-79 恒温水浴箱 (上海医疗器械一厂); 秒表 (上海禾汽玻璃仪器有限公司)

1.1.3 实验动物 昆明小鼠, 雌雄各半, 体质量 22~26 g, 由广西医科大学实验动物中心提供, 动物证号 SCXK (桂) 2009-0003。

1.2 方法

1.2.1 受试药物制备 采集新鲜飞机草地上部分, 洗净, 阴干, 水提取 2 次。第 1 次 10 倍量水, 提取 1 h, 过滤。第 2 次 8 倍量水, 提取 0.5 h, 过滤, 合并滤液, 适当浓缩, 醇沉过夜, 抽滤后浓度为 5 g/mL, 4℃ 冰箱放置备用。

1.2.2 脊髓化小鼠甩尾实验^[3-4]

1.2.2.1 动物筛选 取昆明种小鼠 150 只, 雄性, 体质量 (20±2) g, 筛选前在小鼠鼠尾尖端 2 cm 处标记, 将这一部位尾端浸入 50℃ 温水浴中进行药前痛阈值测试和筛选, 以鼠尾回缩出水面的时间为测痛指标, 剔除痛阈值小于 3 s, 大于 15 s 的小鼠。

* 基金项目: 广西中医药管理局课题 (gzzc1009)。 作者简介: 秦树森 (1974—), 副主任药师, 硕士, 主要从事中草药镇痛药理方向研究。

△ 通讯作者, Tel: (0771) 2279423; E-mail: kyang_11@126.com。

1.2.2.2 脊髓化小鼠制备 挑选正常痛阈值合格的 120 只小鼠,用 0.4% 苯巴比妥钠腹腔注射麻醉,于胸椎 6~8 处剪开皮肤分离组织,除去椎板,暴露出脊髓后切除约 1 mm 脊髓,随即缝合皮肤,术后给予适量抗菌药物抗感染。脊髓化合格的要求是小鼠无感染且后肢无爬行行为。

1.2.2.3 正式实验 挑选合格的脊髓化小鼠 90 只,按脊髓化手术前测得的痛阈值随机均分为 6 组,每组 15 只,即空白对照组(蒸馏水)、模型对照组(蒸馏水)、阳性对照组(阿司匹林 200 mg/kg)、飞机草高、中、低剂量组(40、20、10 g/kg),灌胃,给予相应药物,1 次/天,连续给药 3 d,给药容量 20 mL/kg,空白对照组、模型对照组给予等量蒸馏水。末次给药前小鼠禁食不禁水 12 h,末次给药后 1 h,在小鼠鼠尾尖部 2 cm 处标记,将这一部位尾端浸入 50 ℃ 温水浴中,以鼠尾回缩出水面的时间作为测痛指标。

1.2.3 福尔马林致炎性疼痛实验^[5] 取昆明种小鼠 60 只,雄性,体质量(20±2)g,随机分为 6 组,即模型对照组(蒸馏水)、阳性对照组 I(盐酸哌替啶 40 mg/kg)、阳性对照组 II(阿司匹林 200 mg/kg)、飞机草高、中、低剂量组(40、20、10 g/kg),每组 10 只,给予相应药物,给药容量 20 mL/kg,1 次/天,连续给药 3 d,模型对照组给予等量的蒸馏水。末次给药前小鼠禁食不禁水 12 h,末次给药后 1 h,于各组小鼠左后肢足跖部皮下注射 1% 的福尔马林溶液 10 μL/只后,立即置入悬挂于铁支架上的 5 000 mL 的烧杯内,通过烧杯下方倾斜 30° 镜面观察大鼠足部的反应,分别观察记录注射 0~10 min(早期相)及 10~30 min(晚期相)的疼痛反应评分,3 分:舔、咬、抖足;2 分:提足;1 分:跛行;0 分:行走自如。按下列公式计算各组疼痛反应积分:疼痛反应积分=(0t₁+1t₂+2t₃+3t₄)/(t₁+t₂+t₃+t₄),t₁、t₂、t₃、t₄ 分别为 0、1、2、3 分时持续的时间(s),数据做统计学处理。

1.2.4 纳洛酮阻断实验^[3,6]

1.2.4.1 冰醋酸扭体实验 取昆明种小鼠 90 只,雄性,体质量(20±2)g,随机分为 6 组,即模型对照组(蒸馏水)、阴性对照组(纳洛酮 5 mg/kg)、阳性对照组(盐酸哌替啶 40 mg/kg)、飞机草高、中、低剂量(40、20、10 g/kg)组,每组 15 只,给予相应药物,给药容量 20 mL/kg,1 次/天,连续给药 3 d,模型对照组和阴性对照组给予等量的蒸馏水。末次给药前小鼠禁食不禁水 12 h,末次给药后 1 h,除模型对照组小鼠皮下注射生理盐水外,其余各组小鼠皮下注射纳洛酮(5 mg/kg),30 min 后,各组小鼠腹腔注射新鲜配制的 0.6% 冰醋酸溶液 0.2 mL/只,观察小鼠产生“扭体”反应,表现为腹部凹陷,躯干后腿伸直,臀部高起,并记录 15 min 内扭体次数,数据做统计学处理,并按以下公式计算镇痛率。镇痛率%=[(模型对照组扭体次数-给药组扭体次数)/模型对照组扭体次数]×100%。

1.2.4.2 热板法实验

1.2.4.2.1 动物筛选 取昆明种小鼠 110 只,雌性,体质量(20±2)g,于(55.0±0.5)℃ YLS-6B 智能热板仪的金属板上,测定小鼠自放在金属板上至出现舔后足所需时间(s)作为该鼠的基础痛阈值,舔足时间小于 5 s 或大于 30 s 或跳跃者视为不合格,排除参加实验。

1.2.4.2.2 正式实验 将筛选合格的 90 只小鼠按基础痛阈值随机、均分为 6 组,每组 15 只,即空白对照组(蒸馏水)、阴性对照组(纳洛酮 5 mg/kg)、阳性对照组(盐酸哌替啶 40 mg/kg)、飞机草高、中、低剂量组(40、20、10 g/kg),间隔 30 min 测其正常痛阈值 2 次,取 2 次正常痛阈值的平均值为其正常痛阈值,然后给予相应药物,1 次/天,给药容量为 20 mL/kg,

连续给药 3 d,空白对照组和阴性对照组给予等量蒸馏水,末次给药前 12 h 禁食不禁水,于末次给药后 30 min,除空白对照组小鼠皮下注射生理盐水外,其余各组小鼠皮下注射纳洛酮(5 mg/kg),30 min 后,将小鼠放在(55.0±0.5)℃ YLS-6B 智能热板仪的恒温金属板上,分别记录其第 1 次舔后足的时间,作为其痛阈值,数据做统计学处理。

1.3 对福尔马林致炎性疼痛小鼠血清和脑组织中 NO 和 PGE₂ 含量的影响

1.3.1 测试样品制备 取昆明种小鼠 60 只,雄性,体质量(20±2)g,随机分为 6 组,即空白对照组(蒸馏水)、模型对照组(蒸馏水)、阳性对照组(阿司匹林 200 mg/kg)、飞机草高、中、低剂量组(40、20、10 g/kg),每组 10 只,给予相应药物,给药容量 20 mL/kg,1 次/天,连续给药 3 d,空白对照组和模型对照组给予等量的蒸馏水。末次给药前小鼠禁食不禁水 12 h,末次给药后 1 h,于小鼠左后肢足跖部皮下注射 1% 的福尔马林溶液 10 μL/只 30 min 后,快速摘小鼠眼球取血,分离血清备测;同时处死小鼠,取全脑组织称质量,加入适量生理盐水制成 10% 脑组织匀浆液,3 000 r/min 离心 10 min,取上清液备测。将血清和脑组织匀浆上清液置-20 ℃ 冰箱中保存,待测 NO 和 PGE₂ 含量。

1.3.2 小鼠脑组织和血清中 NO、PGE₂ 含量测定 采用双抗体一步夹心法酶联免疫吸附试验(ELISA),严格按照试剂盒说明书进行测定。用酶标仪在 450 nm 波长下测定吸光度(OD 值),绘制标准曲线,以标准品浓度作横坐标,对应 OD 值作纵坐标,绘制出标准品线性回归曲线,按曲线方程计算各样本浓度值,最终浓度=实际测定浓度×稀释倍数。

1.4 统计学处理 采用 SPSS15.0 软件进行数据理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数差异用 *t* 检验(方差不齐时采用 *t* 检验校正公式),以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 脊髓化小鼠甩尾实验 50 ℃ 温水浴条件下,模型对照组与空白对照组比较差异无统计学意义(*P*>0.05),与飞机草高剂量组和阳性对照组比较,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 1。

表 1 飞机草对小鼠脊髓化甩尾痛阈值的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	剂量(g/kg)	药后痛阈值(s)
空白对照组	15	—	18.52±8.53
模型对照组	15	—	20.02±12.57
阳性对照组	15	0.2	34.56±16.42 ^a
飞机草高剂量组	15	40	31.52±14.14 ^a
飞机草中剂量组	15	20	26.53±12.44
飞机草低剂量组	15	10	28.27±15.47

—:无数据;^a:*P*<0.05,与模型对照组比较。

2.2 福尔马林致炎性疼痛实验 在 0~10 min(早期相)内,飞机草高、中剂量组,阳性对照组 I 能明显提高小鼠痛阈,与模型对照组比较差异均有统计学意义(*P*<0.05);在 10~30 min(晚期相)内,飞机草高、中剂量组,阳性对照组 I、II 均能明显提高小鼠痛阈,与模型对照组比较差异均有统计学意义(*P*<0.05),见表 2。

2.3 纳洛酮阻断的冰醋酸扭体实验 与模型对照组比较,纳洛酮对冰醋酸所致扭体反应无明显影响(*P*>0.05);在纳洛酮预处理情况下,盐酸哌替啶镇痛作用被阻断,对冰醋酸所致扭体反应次数无明显减少(*P*>0.05);飞机草高、中剂量仍能显著减少冰醋酸所致扭体反应次数,差异有统计学意义(*P*<0.05),见表 3。

2.4 纳洛酮阻断的热板实验 在约 55 ℃热板条件下,与空白对照组比较,纳洛酮对热刺激所致疼痛无明显影响($P>0.05$);在纳洛酮预处理情况下,盐酸哌替啶镇痛作用被阻断,对热刺激所致疼痛无明显影响($P>0.05$);飞机草高、中剂量仍能显著延长小鼠舔后足的时间($P<0.05$),见表 4。

表 2 飞机草对由福尔马林致炎小鼠痛阈的影响($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	剂量 (g/kg)	疼痛反应积分(分)	
			0~10 min	10~30 min
模型对照组	10	—	1.47±0.36	3.74±0.43
阳性对照组 I	10	0.04	0.75±0.43 ^b	3.22±0.33 ^a
阳性对照组 II	10	0.2	1.38±0.46	3.18±0.64 ^a
飞机草高剂量组	10	40	0.83±0.42 ^b	3.07±0.73 ^a
飞机草中剂量组	10	20	1.02±0.41 ^a	3.23±0.58 ^a
飞机草低剂量组	10	10	1.23±0.513	3.35±0.43

—:无数据;^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与模型对照组比较。

表 3 飞机草对纳洛酮阻断的小鼠冰醋酸扭体反应次数的影响($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	剂量 (g/kg)	扭体次数 (次/15 min)	镇痛率 (%)
模型对照组	15	—	46.00±27.51	—
阳性对照组	15	0.04	43.00±21.98	6.52
阴性对照组	15	0.005	42.00±24.75	8.70
飞机草高剂量组	15	40	26.00±18.31 ^a	43.48
飞机草中剂量组	15	20	28.00±17.20 ^a	39.13
飞机草低剂量组	15	10	41.00±20.34	10.87

—:无数据;^a: $P<0.05$,与模型对照组比较。

表 4 飞机草对纳洛酮阻断的小鼠热板痛阈值的影 响($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	剂量(g/kg)	药后痛阈值(s)
空白对照组	15	—	12.34±8.02
阳性对照组	15	0.04	13.84±12.14
阴性对照组	15	0.005	13.12±6.01
飞机草高剂量组	15	40	23.88±16.69 ^a
飞机草中剂量组	15	20	21.52±12.51 ^a
飞机草低剂量组	15	10	14.21±10.36

—:无数据;^a: $P<0.05$,与空白对照组比较。

表 5 对福尔马林致炎疼痛小鼠脑组织和血清中 NO 含量的影响($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	剂量 (g/kg)	脑组织 NO 含量 ($\mu\text{mol/g}$)	血清 NO 含量 ($\mu\text{mol/L}$)
空白对照组	10	—	3.08±1.15 ^b	0.78±0.24 ^b
模型对照组	10	—	9.53±6.19	2.95±1.63
阳性对照组	10	0.2	4.85±2.42 ^a	1.67±0.91 ^a
飞机草高剂量组	10	40	4.39±1.69 ^a	1.51±0.75 ^a
飞机草中剂量组	10	20	4.73±2.95 ^a	1.71±0.65 ^a
飞机草低剂量组	10	10	8.18±2.93	2.33±1.19

—:无数据;^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与模型对照组比较。

2.5 对福尔马林致炎疼痛小鼠脑组织和血清中 NO 含量测定 与空白对照组比较,模型对照组小鼠脑组织和血清中的 NO 含量显著增加($P<0.01$);与模型对照组比较,阳性对照组、飞机草高、中剂量组小鼠脑组织和血清中的 NO 含量明显降低

($P<0.05$),见表 5。

2.6 对福尔马林致炎疼痛小鼠脑组织和血清中 PGE₂ 含量测定 与空白对照组比较,模型对照组小鼠脑组织和血清中的 PGE₂ 含量显著增加($P<0.01$);与模型对照组比较,阳性对照组、飞机草高、中剂量组小鼠脑组织和血清中的 PGE₂ 含量明显降低($P<0.05$),见表 6。

表 6 对福尔马林致炎疼痛小鼠脑组织和血清中 PGE ₂ 含量的影响($\bar{x}\pm s$)				
组别	<i>n</i>	剂量 (g/kg)	脑组织 PGE ₂ 含量(pg/L)	血清 PGE ₂ 含量(pg/L)
空白对照组	10	—	34.07±11.05 ^b	36.70±13.47 ^b
模型对照组	10	—	265.18±156.10	270.10±158.99
阳性对照组	10	0.2	142.66±68.07 ^a	150.40±71.25 ^a
飞机草高剂量组	10	40	139.23±65.84 ^a	142.10±73.10 ^a
飞机草中剂量组	10	20	141.77±71.77 ^a	144.40±95.30 ^a
飞机草低剂量组	10	10	242.56±91.86	216.50±85.17

—:无数据;^a: $P<0.05$,^b: $P<0.01$,与模型对照组比较。

3 讨 论

利用脊髓化动物中枢神经系统和外周神经系统分离的特点,观察动物在 50 ℃温水浴中的甩尾反应来反应药物是否存在外周镇痛效果,结果显示飞机草能明显延长小鼠甩尾时间;纳络酮可完全拮抗阿片受体激动药的镇痛作用^[7-8]。纳洛酮阻断后,飞机草仍能明显减少冰醋酸性炎症疼痛致扭体反应次数,对热致痛也有明显提高药后痛阈值,延长小鼠舔后足的时间作用,以上结果均表明飞机草有明显的外周镇痛作用。

福尔马林致炎性疼痛模型是目前公认的一种较好的研究药物镇痛作用的模型^[9],其致痛分为 2 个时相,Ⅰ相(早期相)是由于福尔马林直接刺激外周神经末梢所致,Ⅱ相(晚期相)则主要为炎症介质的产生、释放引起^[10-11]。麻醉性镇痛药如盐酸哌替啶等对 2 个时相疼痛均有抑制,而外周镇痛药如阿司匹林等药只能抑制Ⅱ相疼痛。实验结果显示飞机草高、中剂量对Ⅰ、Ⅱ相疼痛均有明显抑制作用,表明飞机草除了外周镇痛作用外,还具有一定的中枢镇痛作用。

目前认为疼痛与 PGE₂ 和 NO 有密切关系。PGE₂ 的外周致痛作用早已明确,近年来越来越多的研究资料表明中枢产生的 PGE₂ 在痛觉传递过程中也起重要作用^[12-13]。NO 是一种信息传递物质和神经递质,以不同水平在外周和中枢中参与痛觉的调节。同时,NO 可促进疼痛传入和致痛介质的释放,并促进脊髓痛觉过敏形成和脑内痛觉信息的加工^[14-15]。本研究结果表明,飞机草对血清和脑组织中的 NO 和 PGE₂ 水平均有显著的降低作用。

综上所述,飞机草的镇痛部位既可能在中枢,又可能在外周,且其镇痛作用与降低中枢和外周 NO、PGE₂ 水平有关。

参考文献:

[1] 朱华,韦松基.壮药药材学[M].南宁:广西民族出版社,2006:276.
[2] 秦树森,曾春晖,陈益清,等.飞机草镇痛作用研究[J].广西中医药,2013,36(4):64-66.
[3] 赵学军,奇锦峰,李卫民,等.芎附正天软胶囊治疗偏头痛的镇痛药效学研究[J].中药新药与临床药理,2005,16(5):346-348.
[4] 叶勇,姚广涛,阮叶萍,等.江浙蝮蛇毒镇(下转第 317 页)

关注,其中黄酮类化合物的抗肿瘤作用成为近年的研究热点。国内外研究表明,黄酮类化合物能抑制多种肿瘤细胞的增殖。ISL 作为一种黄酮类化合物,具有多种药理活性,其中抗肿瘤作用备受关注。本试验研究发现,ISL 可使 SKOV3 细胞增殖受到明显抑制,具有明显的量效和时效关系。同时 ISL 可使 SKOV3 细胞凋亡率增加,随着药物浓度增高,细胞凋亡率增加更为显著。形态学观察结果也显示细胞发生凋亡改变,提示凋亡可能是 ISL 抑制人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖的作用机制之一。

关于凋亡机制的研究,可以通过检测死亡受体通路的相关蛋白或基因(如:Fas)的表达^[7],也可以通过检测线粒体凋亡途径的相关蛋白或基因(如:Bcl-2、Bax)的表达,亦可以检测内质网通路的相关基因或蛋白的表达,以进一步明确其促凋亡的机制^[8-9]。本研究分析 ISL 处理后对常见的促凋亡基因 Bax 和抑制凋亡基因 Bcl-2 蛋白水平的影响,发现其可上调 Bax 的蛋白水平,降低 Bcl-2 的蛋白水平,表明 ISL 可激活 SKOV3 细胞的死亡受体途径。本研究结果显示 ISL 可以促进 SKOV3 的自噬相关蛋白 Beclin1、LC3 的表达,随着药物浓度的增加,其表达量呈上升趋势,同时 SKOV3 的凋亡率也增加。提示 ISL 可以促进 SKOV3 自噬活性,从而使其凋亡。自噬现象最初被认为是细胞的另外一种凋亡方式,目前研究表明,自噬可以维持细胞新陈代谢,但是当自噬过度活跃时则会促进细胞发生自噬性凋亡^[10-11]。凋亡和自噬都可以诱发细胞的程序性死亡,但是二者的关系仍不明确,但二者在某些情况下可以相互拮抗或促进^[12]。自噬对肿瘤细胞的作用不尽相同^[13-14]。

动物实验表明,ISL 具有毒性低、不良反应小的特点^[3],为临床治人卵巢癌提供了更广阔的思路,有着更卓越的临床应用价值。本试验为今后进一步研究 ISL 的抑瘤机制和探索开发人卵巢癌新的药物治疗提供了初步的试验依据。

参考文献:

- [1] 张晶,杨静,汤宏斌. 异甘草素对人宫颈癌细胞增殖的抑制作用[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2005,19(6):436-442.
- (上接第 314 页)
- 痛组分的中枢作用机制研究[J]. 中国药学杂志,2005,40(2):25-28.
- [5] 左仁云. 罗非西布的药理及临床[J]. 中国新药杂志,2000,9(9):601-604.
- [6] 胡然,库宝善,朱素君,等. 贯叶连翘提取物和盐酸赖氨酸复合物的镇痛作用研究[J]. 中国临床康复,2003,7(26):3600-3601.
- [7] 王瑞,王姝,睢大箕. 纳洛酮心血管保护作用研究进展[J]. 武警医学院学报,2011,22(10):907-908.
- [8] Leppert W. The role of opioid receptor antagonists in the treatment of opioid-induced constipation: a review [J]. Adv Ther,2010,27(10):714-730.
- [9] Hunskaar S,Fasmer OB,Hole K. Formalin test in mice:a useful technique for evaluating mild analgesic[J]. J Neurosci Methods,1985,14(1):69-76.
- [10] 孙波,李兆申. 非甾体类抗炎药与胃肠道损伤[J]. 上海医院药学,2000,11(3):17-21.
- [11] 颜文革,张守芳. 非甾体抗炎药机理进展[J]. 沈阳药科大学学报,2001,18(1):64-67.

- [2] 陈朋,张娟,王振华,等. 异甘草素对 Hela 细胞氧化还原状态的影响[J]. 时珍国医国药,2010,21(11):2726-2728.
- [3] 金文伟,李湧健. 甘草抗肿瘤活性成分研究近况[J]. 辽宁中医药大学学报,2011,13(4):163-166.
- [4] Jemal A,Siegel R,Ward E,et al. Cancer statistics,2006 [J]. CA Cancer J Clin,2006,56(2):106-130.
- [5] Ozols RF,Bookman MA,Connolly DC,et al. Focus on epithelial ovarian cancer[J]. Cancer Cell,2004,5(1):19-24.
- [6] Cannistra SA. Cancer of the ovary[J]. N Engl J Med,2004,351(24):2519-2529.
- [7] 伍俊,易震南,胡成平. 曲古抑素 A 激活 FAS 途径促使 A549/CDDP 细胞凋亡[J]. 重庆医学,2011,40(23):2294-2296,2393.
- [8] 胡辉,荆绪斌,蔡先彬,等. 姜黄素氧化损伤线粒体诱导肝癌 SMMC-7721 细胞凋亡的研究[J]. 重庆医学,2012,03(3):269-270,274.
- [9] Brunelle JK,Letai A. Control of mitochondrial apoptosis by the Bcl-2 family[J]. J Cell Sci,2009,122(4):437-441.
- [10] Kroemer G,Levine B. Autophagic cell death:the story of a misnomer[J]. Nat Rev Mol Cell Biol,2008,9(12):1004-1010.
- [11] Liang C. Negative regulation of autophagy[J]. Cell Death Differ,2010,17(12):1807-1815.
- [12] Xie M,Morales CR,Lavandero S,et al. Tuning flux:auto-phagy as a target of heart disease therapy[J]. Curr Opin Cardiol,2011,26(3):216-222.
- [13] Jin S,Dipaola RS,Mathew R,et al. Metabolic catastrophe as a means to cancer cell death[J]. J Cell Sci,2007,120(Pt 3):379-383.
- [14] Jin S,White E. Role of autophagy in cancer management of metabolic stress[J]. Autophagy,2007,3(1):28-31.

(收稿日期:2014-09-13 修回日期:2014-11-14)

- [12] Malmberg AB,Yaksh TL. Cyclooxygenase inhibitor and the spinal release of prostaglandin E₂ and amino acids evoked by paw formalin injection:a microdialysis study in unanesthetized rats[J]. J Neurosci,1995,15(8):2768-2776.
- [13] Malmberg AB,Yaksh TL. The effect of morphine on formalin-evoked behaviour and spinal release of excitatory amino acids and prostaglandin E₂ using microdialysis in conscious rats[J]. Br J Pharmacol,1995,114(5):1069-1075.
- [14] Jain NK,Patil CS,Singh A,et al. Sildenafil-induced peripheral analgesia and activation of the nitric oxide-cyclic GMP pathway [J]. Brain Res,2001,909(1/2):170-178.
- [15] Kuroda R,Kawao N,Yoshimura H,et al. Secondary somatosensory cortex stimulation facilitates the anti-nociceptive effect of the NO synthase inhibitor through suppression of spinal nociceptive neurons in the rat[J]. Brain Res,2001,903(1/2):110-116.

(收稿日期:2014-09-11 修回日期:2014-11-10)