

- [15] MATSUMOTO T, SUN X B, HANAWA T, et al. Effect of the antiulcer polysaccharide fraction from *Bupleurum falcatum* L. on the healing of gastric ulcer induced by acetic acid in rats[J]. *Phytother Res*, 2002, 16(1):91-93.
- [16] YAMADA H, SUN X B, MATSUMOTO T, et al. Purification of anti-ulcer polysaccharides from the roots of *Bupleurum falcatum*[J]. *Planta Med*, 1991, 57(6):555-559.
- [17] 史青, 聂淑琴, 黄璐琦. 柴胡属植物化学成分及药理研究新进展[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2002, 8(5):53-56.
- [18] 王铮, 程小芹, 徐晗, 等. 小黑叶柴胡总多糖对小鼠免疫功能的影响[J]. *中国临床药学杂志*, 2009, 18(4):200-204.
- [19] CHENG X Q, LI H, YUE X L, et al. Macrophage immunomodulatory activity of the polysaccharides from the roots of *Bupleurum smithii* var. *parvifolium*[J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(2):363-368.
- [20] WANG Z, LI H, XU H, et al. Beneficial effect of *Bupleurum* polysaccharides on autoimmune disease induced by *Campylobacter jejuni* in BALB/c mice[J]. *J Ethnopharm*, 2009, 124(3):481-487.
- [21] 林波, 章蕴毅, 徐晗, 等. 柴胡总多糖对急性肺损伤大鼠的抗氧化作用[J]. *中国临床药学杂志*, 2010, 19(1):6-10.
- [22] XIE J Y, DI H Y, LI H, et al. *Bupleurum chinense* DC poly-saccharides attenuates lipopolysaccharide-induced acute lung injury in mice[J]. *Phytomedicine*, 2012, 19(2):130-137.
- [23] MATSUMOTO T, GUO Y J, IKEJIMA T, et al. Induction of cell cycle regulatory proteins by murine B cell proliferating pectic polysaccharide from the roots of *Bupleurum falcatum* L.[J]. *Immunol Lett*, 2003, 89(2-3):111-118.
- [24] MATSUMOTO T, MORIYA M, SAKURAI M H, et al. Stimulatory effect of a pectic polysaccharide from a medicinal herb, the roots of *Bupleurum falcatum* L., on G-CSF secretion from intestinal epithelial cells [J]. *Int Immunopharmacol*, 2008, 8(4):581-588.
- [25] 杨立明, 章伟, 苏逊生, 等. 柴胡多糖对⁶⁰Co- γ 射线辐照小鼠的辐射防护作用[J]. *江苏农业科学*, 2009, (6):292-293.
- [26] DAI J, MA H, FAN J, et al. Crude polysaccharide from an anti-UVB cell clone of *Bupleurum scorzoniferifolium* protect HaCaT cells against UVB-induced oxidative stress [J]. *Cytotechnology*, 2011, 63(6):599-607.
- [27] 陈晓莉, 彭洁, 乔逸, 等. 五灵胶囊有效成分对 TGF- β_1 诱导 HSC-T6 表达 Ras/ERK、TGF- β /Smad 信号通路蛋白的影响[J]. *中国药师*, 2010, 13(12):1697-1701.
- [28] 桑德彬, 李俊江. 自制“平疣口服液”治疗扁平疣 172 例报告[J]. *甘肃中医*, 2004, 17(1):21.

DOI 10.3870/yydb.2012.08.025

羟基红花黄色素 A 抗脑缺血损伤作用研究进展

袁玉梅, 钱晓东, 曹恒斌

(浙江省湖州市中心医院临床药学科, 313000)

摘要 脑卒中是导致人类致残或死亡的主要疾病之一。羟基红花黄色素 A(HSYA) 是红花中含量最高的水溶性成分, 其抗脑缺血作用日益引起关注。HSYA 抗脑缺血损伤作用的机制多而复杂, 其主要药理作用包括抑制兴奋性氨基酸神经毒性、抗氧化应激、抑制神经细胞凋亡及抑制炎症反应等多种机制。兹对近年来 HSYA 的吸收与血-脑屏障通透性及抗脑缺血损伤保护作用的研究进展进行综述。

关键词 羟基红花黄色素 A; 脑缺血; 氨基酸; 兴奋性; 氧化应激; 细胞凋亡

中图分类号 R286; R741

文献标识码 A

文章编号 1004-0781(2012)08-1045-05

红花黄色素在治疗脑血管疾病中有广泛的药理作用, 笔者对近年来红花黄色素的主要药理活性成分羟基红花黄色素 A(HSYA) 的脑缺血损伤保护作用及其机制研究作简要综述, 以期为 HSYA 的进一步研究

开发及临床应用提供参考和依据。

1 HSYA 的吸收与血-脑屏障通透性

HSYA 由 MESELHY 等^[1]于 1993 年首次分离得到, 其分子式为 C₂₇H₃₂O₁₆, 相对分子质量 611.16, 是具有单查尔酮葡萄糖苷类结构的化合物, 是红花中最具药理功效的水溶性成分。目前已知 HSYA 为红花黄色素中含量最高的成分, 在红花的质量控制中也占有非常重要的地位, 2010 年版《中华人民共和国药典》仍将

收稿日期 2012-02-02 修回日期 2012-03-05

作者简介 袁玉梅(1983-), 女, 浙江湖州人, 研究实习员, 硕士, 研究方向: 神经药理。电话: 0572-2380823-3363, E-mail: yuanyumei82@163.com。

其列入含量检测的指标之一。

HSYA 属于黄酮中的查尔酮糖苷类,水溶性强,脂溶性较差,相对分子质量较大,难以透过黏膜,在碱性环境下不利于吸收。药动学实验证明在大鼠体内吸收较弱,生物利用度较低^[2]。对 HSYA 胃肠道的吸收研究显示,HSYA 在胃内基本不吸收,而在空肠内吸收较好,其吸收基本符合被动扩散过程,并 P-糖蛋白 (P-gp) 的参与相关^[2-3]。文献报道,大鼠静脉给予 HSYA 48 h 后尿中积累排泄量明显高于灌胃给予 HSYA,提示 HSYA 的口服胃肠道吸收较差^[4]。也有文献表明脂质制剂能增加其生物利用度^[5]。

在生理条件下 HSYA 透过血-脑屏障 (BBB) 量较低,代谢较快,但在脑缺血时,HSYA 在缺血区脑组织的 BBB 透过性增加,提高了缺血区脑内药物浓度^[6-7]。也有较多国内研究表明,一些芳香开窍类中药如冰片、石菖蒲等能增加 HSYA 的 BBB 透过率^[8],为 HSYA 在缺血性脑卒中治疗提供了基础依据。

目前国内外对 HSYA 制剂的研究仅限于注射剂,口服制剂的研究笔者尚未见报道。临床上主要以其药材 (红花) 的注射液和中药复方制剂给药^[9],红花注射液、红花黄色素注射液等制剂已经用于临床治疗缺血性心脑血管疾病,并被证实有较好的治疗效果^[10-11]。

2 HSYA 抗脑缺血损伤的药理作用

2.1 抑制兴奋性氨基酸的神经毒性

兴奋性氨基酸主要是指谷氨酸 (glutamate, Glu) 和天门冬氨酸 (aspartic acid, Asp), 是中枢神经系统中兴奋性突触的主要神经递质。其中, Glu 在脑组织中含量最高, 分布最广, 在营养神经、促进神经元及轴突生长发育中起着重要作用。正常生理状态下, 适量 Glu 维持细胞正常生理活动平衡, 但在病理状态下, 高浓度 Glu 产生神经毒性, 损伤神经细胞。

研究表明, 脑缺氧缺血时, 大量 Glu 爆发性从神经元产生并释放, 重摄取受抑制, 引起 N-甲基-D-天门冬氨酸 (NMDA) 受体、 α -氨基-3-羟基-5-甲基-4-异 唑丙酸 (AMPA) 受体^[12] 等激活, 过度兴奋而导致 Ca^{2+} 大量内流, 激活钙离子 (Ca^{2+}) 依赖性蛋白酶, 引起细胞骨架溶解, 氧自由基大量产生, 诱导细胞产生急性渗透性肿胀及迟发型损伤, 导致脑组织损伤^[13]。

ZHU 等^[14, 15] 通过谷氨酸诱导神经元损伤建立兴奋性氨基酸损伤模型, $5 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HSYA 处理组 ($A_{570} = 1.34$, LDH 释放率 32.6%) 与谷氨酸组 ($A_{570} = 0.53$, LDH 释放率 49.7%) 相比, 显著增加神经元存活率并降低死亡率 ($P < 0.01$), 与阳性对照药尼莫地平疗效相似。YANG 等^[16] 通过 NMDA 诱导大鼠皮质神经

元损伤, MTT 结果示 $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HSYA 组细胞存活率 (82.5%), 与 NMDA 模型组 (66.9%) 相比, 神经元存活率上升 ($P < 0.05$), 蛋白印迹结果显示 Bcl-2 与 Bax 蛋白表达, HSYA 组 (分别为对照组的 77.8% 与 271.6%) 与 NMDA 模型组 (分别为对照组的 14.2% 与 522.1%) 相比, 增加 Bcl-2/Bax 蛋白表达比例, 并抑制 NMDA 受体上 NR2B 亚单位的过度激活。结果表明, HSYA 对 Glu 及 NMDA 诱导的神经元损伤均具有保护作用, 其可能通过调节 Bcl-2 表达抑制含有 NR2B 亚单位的 NMDA 受体的过度激活, 降低其兴奋性, 对抗兴奋性氨基酸神经毒性损伤。

2.2 抗氧化应激

脑缺氧缺血时, 细胞内 Ca^{2+} 、 Na^{+} 和二磷酸腺苷 (ADP) 累积, 刺激线粒体产生过多的活性自由基, 脑内单胺氧化酶等催化反应及内源性物质儿茶酚胺等化合物自发氧化也可产生大量过氧化氢 (H_2O_2)^[17]。自由基的过量产生, 体内抗氧化物质的大量消耗, 使脑内抗氧化与促氧化平衡紊乱, 减弱了内源性自由基清除机制并引发脂质、蛋白质及核酸等化合物的过氧化, 神经细胞处于氧化应激状态, 导致脑组织结构和功能损伤^[18]。

氧化应激不仅能直接损伤细胞, 引起细胞坏死, 也能影响细胞基因调控, 诱导相关蛋白表达, 从而诱导细胞凋亡^[19]。金鸣等^[20] 研究发现, 以邻二氮菲- Fe^{2+} 氧化法检测 HSYA 清除 H_2O_2/Fe^{2+} 体系产生的羟自由基, 结果显示 $2.40 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ HSYA 羟自由基清除率为 6.5%, 而 $6.24 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ HSYA 的羟自由基清除率达到 95.0%; HSYA 对小鼠肝匀浆脂质过氧化的抑制率从 $179 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HSYA 的 2.6% 增加到 $1.79 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ HSYA 的 56.5%。表明 HSYA 能显著性清除羟自由基, 并抑制小鼠肝匀浆的脂质过氧化, 且呈明显的量效关系。在大鼠大脑中动脉阻塞 2 h 再灌注 24 h, 术后 15 min 尾静脉注射 HSYA ($2, 4, 8 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 处理组能改善大鼠神经症状, 减小脑梗死体积。HSYA 处理组大鼠血清超氧化物歧化酶 (SOD) 活性、丙二醛 (MDA) 含量及总抗氧化能力 (T-AOC) 分别为 $123.11 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $3.14 \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 $7.46 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ (模型组为 $100.94 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ 、 $4.67 \text{ nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$ 与 $4.83 \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$), 显著性升高 SOD 活性与 T-AOC, 并降低 MDA 含量 ($P < 0.01$), 其有效性强于阳性对照药尼莫地平 ($0.4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)^[21-22]。此外, 在体外细胞水平上也有研究报道, HSYA 在缺氧缺糖再灌注 (OGD-R) 诱导 PC12 细胞及 Glu 诱导大鼠皮质神经元损伤模型上, 降低 MDA 含量, 增加 SOD 活性, 并减少谷胱甘肽 (GSH) 的消耗^[23-24]。这些研究结

果均表明, HSYA 可能通过增强机体自由基清除能力, 抑制脂质过氧化反应, 从而减轻脑组织损伤。

线粒体是细胞氧化和能量转化的主要场所。脑缺血-再灌注后, 氧自由基的过量产生及 Ca^{2+} 超载引起线粒体通透性转换孔 (mitochondrial permeability transition pores, MPTP) 通透性增加, 导致线粒体功能变化, 从而诱导细胞凋亡过程^[25-26]。TIAN 等^[21] 通过分光光度法检测波长 540 nm 时吸光度值评价线粒体水肿, 结果显示, HSYA 组与模型组 (Ca^{2+} 或 H_2O_2) 相比, 能显著抑制线粒体水肿, 其有效性强于抗氧化剂维生素 E, 与 MPTP 抑制药环孢素类似。同时也发现, HSYA 与维生素 E 能明显增加 Ca^{2+} 或 H_2O_2 诱导后降低的线粒体呼吸控制率 (respiratory control ratio, RCR) 及 ATP, 其中 $80 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HSYA 组经 Ca^{2+} 或 H_2O_2 诱导的 RCR 分别为 2.7 与 2.2, 而模型组为 1.2 与 1.4 ($P < 0.01$)。研究结果表明 HSYA 对缺血性脑损伤具有保护作用, 可能与其降低清除自由基、抑制 MPTP 通透性有关。HSYA 为红花中含量最高的水溶性有效成分, 其结构为查尔酮葡萄糖苷类, 分子结构中含有多个酚羟基, 因此其抗氧化效应可能与这些酚羟基的作用相关。

2.3 抗神经细胞凋亡 目前认为, 缺血后神经元死亡包括坏死和凋亡两种方式, 缺血核心区以坏死为主, 而半暗带内的迟发性神经元死亡则以凋亡为主。半暗带已成为当前缺血性脑卒中的主要治疗靶点。FAN 等^[23] 在 PC12 细胞上经流式细胞术显示, $10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ HSYA 处理组的早期凋亡率 (12.2%) 与晚期凋亡率 (18.4%) 与 OGD-R 组的早期凋亡率 (22.3%) 与晚期凋亡率 (30.8%) 相比, 显著性降低 ($P < 0.01$)。进一步检测凋亡相关调控基因蛋白表达发现, HSYA 能显著增加缺氧缺糖再损伤后 PC12 细胞内 Bcl-2 表达, 并降低 Bax 的表达。表明 HSYA 也通过抑制神经细胞凋亡对脑缺血起保护作用。

Bcl 家族基因是目前较明确的细胞凋亡调控基因。其中, Bax 表达具有促进细胞凋亡的作用, 而 Bcl-2 不仅能抑制 caspase 级联反应诱导的细胞凋亡, 而且能抑制自由基诱导的细胞凋亡^[27]。最近有研究表明, Bcl-2 还能调控细胞色素 C 从线粒体进入细胞质, 抑制其参与一系列诱发细胞凋亡的级联反应^[28]。在 PC12 细胞中, HSYA 处理组比 OGD-R 组细胞质内细胞色素 C 的蛋白表达减少, 而线粒体内表达增多^[23]。HSYA 不仅能降低 caspase-3 活性, 增加 Bcl-2/Bax 蛋白表达比例, 还能抑制细胞色素 C 从线粒体进入细胞质, 且这一表现可能通过 Bcl-2 基因表达变化引起^[23]。此外还有研究显示, HSYA 能在低氧或缺氧条件下增加内皮细胞 Bcl-2/Bax

表达比例, 抑制 VHL 及 p53 蛋白表达^[29], 提示对低氧/缺氧诱导的内皮细胞凋亡也具有保护作用。

2.4 抑制炎症反应 尽管目前研究显示脑卒中的发生发展与多种机制相关, 但仍有许多证据表明炎症反应在缺血性脑损伤的进展中起决定性作用^[30-31]。脑缺血时, 脑组织中中性粒细胞、单核细胞、巨噬细胞等免疫细胞被激活并转移至缺血区, 继而诱导炎症反应。缺血区神经元、胶质细胞、血管内皮细胞等分泌的主要炎症因子为白细胞介素和肿瘤坏死因子, 它们通过调节细胞黏附因子与整合素, 募集更多炎性细胞进入缺血区, 推动炎症反应进展^[32]。

研究发现, HSYA 能降低大鼠缺血性脑损伤后诱导的炎症因子表达, 降低 TNF- α 、IL-1 β 的 mRNA 及蛋白水平^[33]。金鸣等^[34] 在内皮细胞 EA.hy926 细胞上的研究结果显示, HSYA 能显著性降低血小板激活因子 (PAF) 诱导的炎症因子 IL-1 β 、IL-6 及细胞黏附分子 ICAM-1、VCAM-1 等的 mRNA 水平。陈亭亭等^[35] 也报道, 采用 NF- κ B p65 核转录因子活性检测 NF- κ B DNA 结合活性, HSYA 能显著抑制 NF- κ B DNA 结合活性。PCR 结果示 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-10 表达在脑缺血 6 h 时达到高峰, IL-6 在 12 h 达到高峰; 而 HSYA 能明显抑制 IL-1 β 在各个时间点的表达 ($P < 0.01$), 以及 TNF- α 和 IL-6 在 3, 6 和 12 h 的表达 ($P < 0.05$), 升高抗炎因子 IL-10 在 3, 12 和 24 h 的 mRNA 表达水平 ($P < 0.01$)。由此可见, HSYA 的抗脑缺血作用机制也可能通过抑制炎症递质的释放, 并与其抑制炎症信号途径中 NF- κ B 激活有关。

3 展望

红花为传统活血化瘀中药, 目前临床上主要用于治疗缺血性心脑血管疾病。HSYA 作为红花中含量较高的水溶性药理活性单体成分, 迄今为止已有许多科研团体在体内外水平上对 HSYA 的效用及相关机制进行了深入研究, 特别是在抗脑缺血作用上。对 HSYA 的作用机制及作用靶点做更深一步的探讨和研究, 对临床缺血性脑卒中的治疗具有广泛而深远的意义。

参考文献

- [1] MESELHY M R, KADOTA S, MOMOSE Y, et al. Two new quinochalcone yellow pigments from *Carthamus tinctorius* and Ca^{2+} antagonistic activity of tinctormine [J]. *Chem Pharm Bull*, 1993, 41 (10): 1796-1802.
- [2] 张海防, 郭健新, 黄罗生, 等. 羟基红花黄色素 A 的吸收机制研究 [J]. *中国药科大学学报*, 2006, 37 (4): 312-317.
- [3] 王刚, 李晴宇, 方秋黎, 等. 羟基红花黄色素 A 的 Caco-2 细胞摄取转运研究 [J]. *中国药学杂志*, 2009, 44 (5):

- 353-357.
- [4] CHD D, LIU W, HUANG Z, et al. Pharmacokinetics and excretion of hydroxysafflor yellow A, a potent neuroprotective agent from safflower, in rats and dogs [J]. *Planta Med*, 2006, 72(5): 418-423.
 - [5] LI J R, SUN M J, PING Q N, et al. Metabolism, excretion and bioavailability of hydroxysafflor yellow A after oral administration of its lipid-based formulation and aqueous solution in rats [J]. *Chin J Nat Med*, 2010, 8(3): 233-240.
 - [6] 何平平, 傅风华, 张岫美. 脑缺血再灌注损伤对羟基红花黄色素 A 透过血脑屏障的研究 [D]. 济南: 山东大学医学院, 2009.
 - [7] HE P P, FU F H, WANG T, et al. Effect of cerebral ischemia/reperfusion injury on hydroxysafflor yellow A penetrating across the blood-brain barrier [J]. *Sci Pharm*, 2008, 76(4): 713-723.
 - [8] 吴雪, 欧阳丽娜, 向大位, 等. 冰片及石菖蒲促进羟基红花黄色素 A 透过血脑屏障的实验研究 [J]. *中草药*, 2011, 42(4): 734-737.
 - [9] 舒可成. 红花注射液的临床应用进展 [J]. *中国实用医药*, 2006, 1(9): 71-73.
 - [10] 李乐军, 尚德师, 杜宏明, 等. 注射用红花黄色素治疗急性期脑梗死的临床研究 [J]. *北京中医药大学学报*, 2008, 15(1): 1-4.
 - [11] 崔寒尽, 何浩宇, 邢之华. 红花黄色素注射液治疗急性脑梗死总有效率和安全性的 Meta 分析 [J]. *中成药*, 2011, 33(8): 1299-1302.
 - [12] LODGE D. The history of the pharmacology and cloning of ionotropic glutamate receptors and the development of idiosyncratic nomenclature [J]. *Neuropharmacology*, 2009, 56(1): 6-21.
 - [13] CAMACHO A, MASSIEU L. Role of glutamate transporters in the clearance and release of glutamate during ischemia and its relation to neuronal death [J]. *Arch Med Res*, 2006, 37(1): 11-18.
 - [14] ZHU H, WANG Z, MA C, et al. Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A: *in vivo* and *in vitro* studies [J]. *Planta Med*, 2003, 69(5): 429-433.
 - [15] ZHU H, WANG Z, TIAN J, et al. Protective effect of hydroxysafflor yellow A on experimental cerebral ischemia in rats [J]. *Acta Pharm Sin*, 2005, 40(12): 1144-1146.
 - [16] YANG Q, YANG Z F, LIU S B. Neuroprotective effects of hydroxysafflor yellow A against excitotoxic neuronal death partially through down-regulation of NR2B-containing NMDA receptors [J]. *Neurochem Res*, 2010, 35(9): 1353-1360.
 - [17] SIMONSON S G, ZHANG J, CANADA A T, et al. Hydrogen peroxide production by monoamine oxidase during ischemia-reperfusion in the rat brain [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1993, 13(1): 125-134.
 - [18] NIIZUMA K, ENDO H, CHAN P H. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival [J]. *J Neurochem*, 2009, 109(Suppl 1): 133-138.
 - [19] SAYRE L M, ERRY G, SMITH M A. Oxidative stress and neurotoxicity [J]. *Chem Res Toxicol*, 2008, 21(1): 172-188.
 - [20] 金鸣, 李金荣, 吴伟. 羟基红花黄色素 A 抗氧化作用的研究 [J]. *中草药*, 2004, 35(6): 665-666.
 - [21] TIAN J, LI G, LIU Z, et al. Hydroxysafflor yellow A inhibits rat brain mitochondrial permeability transition pores by a free radical scavenging action [J]. *Pharmacology*, 2008, 82(2): 121-126.
 - [22] WEI X, LIU H, SUN X, et al. Hydroxysafflor yellow A protects rat brains against ischemia-reperfusion injury by antioxidant action [J]. *Neurosci Lett*, 2005, 386(1): 58-62.
 - [23] FAN L, DANG X, SHI Z, et al. Hydroxysafflor yellow A protects PC12 cells against the apoptosis induced by oxygen and glucose deprivation [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2011, 31(8): 1187-1194.
 - [24] 逯素梅, 刘鲁华, 孙涛, 等. 羟基红花黄色素 A 抗谷氨酸氧化性神经损伤的保护作用 [J]. *山东大学学报: 医学版*, 2008, 46(3): 232-236.
 - [25] MAZZEO A T, BEAT A, SINGH A, et al. The role of mitochondrial transition pore, and its modulation, in traumatic brain injury and delayed neurodegeneration after TBI [J]. *Exp Neurol*, 2009, 218(2): 363-370.
 - [26] BAINES C P. The mitochondrial permeability transition pore and ischemia-reperfusion injury [J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(2): 181-188.
 - [27] SINGH M, SHARMA H, SINGH N. Hydrogen peroxide induces apoptosis in HeLa cells through mitochondrial pathway [J]. *Mitochondrion*, 2007, 7(6): 367-373.
 - [28] MARZOCCO S, POPOLO A, BIANCO G, et al. Proapoptotic effect of methylguanidine on hydrogen peroxide-treated rat glioma cell line [J]. *Neurochem Int*, 2010, 57(5): 518-524.
 - [29] JI D B, ZHANG L Y, LI C L, et al. Effect of hydroxysafflor yellow A on human umbilical vein endothelial cells under hypoxia [J]. *Vascul Pharmacol*, 2009, 50(3-4): 137-145.
 - [30] ALLAN S M, ROTHWELL N J. Cytokines and acute neurodegeneration [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2(10): 734-744.
 - [31] CHAMORRO A, HALLENBECK J. The harms and benefits of inflammatory and immune responses in vascular disease [J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 291-293.

- [32] NILUPUL PERERA M, MA H K, ARAKAWA S, et al. Inflammation following stroke [J]. *J Clin Neurosci*, 2006, 13 (1): 1-8.
- [33] YE S Y, GAO W Y. Hydroxysafflor yellow A protects neuron against hypoxia injury and suppresses inflammatory responses following focal ischemia reperfusion in rats [J]. *Arch Pharm Res*, 2008, 31(8): 1010-1015.

- [34] 金鸣, 裴崇强, 臧宝霞, 等. 羟基红花黄色素 A 缓解血小板激活因子诱导的内皮细胞炎症因子表达升高作用的研究[J]. *心脑血管病杂志*, 2011, 30(5): 429-432.
- [35] 陈亭亭, 杜玉娟, 刘晓雷, 等. 羟基红花黄色素 A 对脑缺血大鼠皮层炎症信号转导途径相关因子的抑制作用[J]. *药理学学报*, 2008, 43(6): 570-575.

DOI 10.3870/yydb.2012.08.026

大环内酯类联合其他抗菌药物 对细菌生物被膜作用研究进展

陆华, 程道海

(广西医科大学第一附属医院药剂科, 南宁 530021)

摘要 为了解近年来大环内酯类药物联合其他抗菌药物对细菌生物被膜作用的研究进展, 检索中国期刊全文数据库(CNKI)1999~2011年数据, 以生物被膜和抗菌药物为主题检索词, 检索和筛选相关的临床疗效观察或实验研究论著。文献提示, 大环内酯类药物能抑制生物被膜形成, 减少细菌黏附, 增强其他药物渗透性, 但不能杀灭生物被膜内的病原菌, 且目前无文献报道实验与临床应用和疗效研究直接相关。因此认为, 体外实验的研究条件有限, 其目前研究得出的结论有待临床实践进一步认证。

关键词 大环内酯类; 细菌生物被膜; 联合用药; 抗菌药物; 体外实验

中图分类号 R978.1 **文献标识码** A **文章编号** 1004-0781(2012)08-1049-03

随着生物医学材料如心脏瓣膜置换、人工关节置换、动静脉导管、气管插管、尿道导管、机械通气等应用的日益增多, 生物医学材料相关感染发生率随之增高。目前认为生物医学材料相关感染迁延不愈的主要原因是由细菌黏附于材料表面形成生物被膜所致^[1]。由于生物被膜可以保护细菌抵御抗菌药物的杀伤和逃逸宿主的免疫, 同时膜内的细菌在适宜的条件下又可以从膜内扩散、游离, 引起机体的再次感染, 给临床治疗带来困难^[2]。有文献认为, 大环内酯类药物如 14 元环大环内酯类药物红霉素、克拉霉素、罗红霉素及 15 元环大环内酯类药物阿奇霉素, 可抑制生物被膜合成, 促进抗菌药物渗透^[1,4]。另外, 临床实践表明, 患者一旦出现插管或有体外植入物感染, 医护人员常常考虑有生物被膜存在, 并选择联合使用大环内酯类药物, 但其临床效果到底如何, 是否真正有效? 为全面深入认识这一问题, 笔者查阅中文期刊全文数据库(CNKI), 以生物被膜和抗菌药物作为主题检索词(只以大环内酯类作为主题词检索会漏掉与其他抗菌药物相关的文献, 因为目的是考察大环内酯类药物联合其他抗菌药物), 时间范围设

定为 1999~2011 年, 期刊范围选择为中文核心期刊, 共检出相关文献 35 篇, 并对文献进行有针对性的筛查, 检索大环内酯类抗菌药联合其他抗菌药物对抗生物被膜作用的相关论著 7 篇, 按照所使用大环内酯类药物分别描述联合用药对生物被膜的作用。

1 罗红霉素

方向群等^[5]研究罗红霉素对铜绿假单胞菌生物被膜合成的抑制及其与亚胺培南的协同抑菌作用。高温高压灭菌后将硅胶片放入胰酶大豆肉汤培养基, 加入铜绿假单胞菌菌液, 连续培养 7 d, 每 48 h 换培养基。将附有铜绿假单胞菌生物被膜的硅胶片用 0.9% 氯化钠溶液冲洗后放入 AP 培养基(MH 琼脂、谷氨酸钠、葡萄糖酸钠、磷酸二氢钠、磷酸二氢钾、硫酸钾配制而成)48 h, 再放入对应于该菌株含罗红霉素 0 倍最低抑菌浓度(MIC, 即空白对照), 1/4MIC, 1/16MIC 的 AP 培养基中, 作用 24 h 后取出硅胶片。结果 1/16MIC, 1/4MIC 罗红霉素分别可以抑制 25.3%、42.9% 铜绿假单胞菌生物被膜多糖蛋白复合物, 故认为罗红霉素可以有效抑制多糖蛋白复合物合成。在罗红霉素作用下, 相同浓度亚胺培南可以抑制更多铜绿假单胞菌: 由于 1/4MIC, 1/16MIC 罗红霉素本身对铜绿假单胞菌并无直接抑菌活性, 但可以抑制多糖蛋白复合物合成, 作者认为罗红霉素能提高亚胺培南对生

收稿日期 2012-01-20 **修回日期** 2012-03-28

作者简介 陆华(1970-), 男, 广西南宁人, 副主任药师, 学士, 主要研究方向: 医院药学。电话: 0771-5356014, E-mail: hualude@sina.com。