

酸值均明显下降。其中, 苻萆通胶囊高、中剂量组与空白对照组相比差异均具有显著统计学意义($P<0.01$), 苻萆通胶囊低剂量组与空白对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。别嘌呤醇组血尿酸明显升高, 与空白对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果见表 5。

3.5.2 苻萆通胶囊对氧嗉酸钾盐致小鼠高尿酸血症模型黄嘌呤氧化酶的影响 空白对照组黄嘌呤氧化酶水平明显升高, 苻萆通胶囊高、中、低剂量组血黄嘌呤氧化酶水平均有所下降。与空白对照组相比, 苻萆通胶囊高剂量组与空白对照组比较差异具有统计学意义($P<0.01$), 苻萆通胶囊中、低剂量组与空白对照组比较差异具有统计学意义($P<0.05$), 别嘌呤醇组血黄嘌呤氧化酶水平明显降低, 与空白对照组比较差异具有统计学意义($P<0.01$)。结果见表 5。

表 5 苻萆通胶囊对氧嗉酸钾盐致小鼠高尿酸血症模型血尿酸及黄嘌呤氧化酶的影响($n=10, \bar{x} \pm s$)

Tab 5 Effects of Fubitong capsules on serum uric acid and xanthine oxidase in hyperuricemia mouse model induced by oxonic acid potassium($n=10, \bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量/ $\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ | 尿酸含量/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ | 黄嘌呤氧化酶活力/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ |
|--------|--------------------------------------|--|--|
| 正常组 | - | 10.56±6.38 | 8.52±5.21 |
| 空白对照组 | - | 89.74±45.66 | 20.58±6.21 |
| 胶囊低剂量组 | 0.735 | 49.29±27.55 ¹⁾ | 13.83±7.95 ¹⁾ |
| 胶囊中剂量组 | 1.471 | 36.92±22.44 ²⁾ | 12.86±6.09 ¹⁾ |
| 胶囊高剂量组 | 2.945 | 23.57±17.56 ²⁾ | 10.44±7.09 ²⁾ |
| 别嘌呤醇组 | 0.005 | 46.92±32.81 ¹⁾ | 12.49±6.28 ²⁾ |

注: 与空白对照组比较, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

Note: Compared with the control group, ¹⁾ $P<0.05$, ²⁾ $P<0.01$

4 讨论

痛风是由于长期嘌呤代谢紊乱及(或)尿酸排泄减少引起的一组代谢性疾病, 发病机理复杂, 病程冗长。对于痛风的治疗控制容易, 但是复发率较高^[3-6]。本研究所采用的苻萆通胶囊, 临床治疗痛风效果显著, 疗效确切。实验所用造模方法均为公认的痛风性关节炎的动物模型造模方法。通过实验证明, 苻萆通胶囊对高尿酸血症模型有显著的降尿酸作用; 苻萆通胶囊不仅能使小鼠高尿酸血症血尿酸水平明显降低, 抑制黄嘌呤氧化酶活性; 对尿酸盐结晶导致大鼠急性痛风性关节炎模型亦有很好的防治作用。苻萆通胶囊可能是通过抑制黄嘌呤氧化酶或炎性细胞因子等来治疗痛风的。

REFERENCES

- [1] CHEN Q. Research Ideas and Methods of the Efficacy of Traditional Chinese Medicine(中药药效研究思路与方法) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2005: 658.
- [2] HE Q. Hyperuricemia and gout etiology and epidemiology [J]. Chin J Clin(中国临床医生), 2009, 37(1): 11-13.
- [3] YAN H Y, MA Y, LIU M. Paederiae extract yeast extract to the mice hyperuricemia [J]. Tradit Chin Drug Res(中药新药与临床药理), 2007, 23: 115-117.
- [4] XU Y, X L L. Chinese medicine treatment of gout [J]. J China Pharm(中国药房), 2010, 21(23): 2195-2197.
- [5] JIANG F P, FU X C, BAI H B. Mice acute toxicity of siegesbeckia and its effect on mouse acute gouty arthritis [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2013, 30(12): 1289-1291.
- [6] QIAN B C, SHI H, ZHENG X L. Sodium urate crystal-induced gouty arthritis animal model research progress [J]. Chin J Comp Med(中国比较医学杂志), 2008, 18(6): 65-69.

收稿日期: 2013-05-10

人参皂苷 Rb1 拮抗达沙替尼抑制 NK 细胞杀伤卵巢癌的研究

李红英¹, 陈红霞², 汪蕾^{3*} (1.湖北省妇幼保健院妇科, 武汉 430070; 2.湖北科技学院基础医学院病理生理教研室, 湖北 咸宁 437100; 3.湖北中医药大学检验学院, 武汉 430065)

摘要: 目的 研究抗癌药达沙替尼对自然杀伤细胞(NK 细胞)杀伤卵巢癌细胞的抑制效应, 并探讨人参皂苷 Rb1 拮抗这种免疫抑制效应的作用及其分子机制。方法 分别用达沙替尼、人参皂苷 Rb1 以及达沙替尼联合人参皂苷 Rb1 预处理 NK 细胞, 未经药物处理的 NK 细胞设为对照。采用 CFSE/PI 双染色法, 经流式细胞仪检测与 NK 细胞混合培养的卵巢癌 HO-8910 细胞的死亡率来明确 NK 细胞的杀伤功能; 采用 Annexin V-FITC/PI 双染色法测定 NK 细胞的凋亡率来明确其生存活力; 采用 real-time PCR 法测定 NK 细胞颗粒酶 B 的 mRNA 表达量; 采用免疫印迹法检测 NK 细胞 ERK 的蛋白水平。

作者简介: 李红英, 女, 硕士, 主治医师 Tel: (027)87169433
讲师 Tel: (027)8890070 E-mail: wl_5693@163.com

E-mail: lihongying0713@hotmail.com *通信作者: 汪蕾, 女, 博士,

结果 与对照组相比,达沙替尼处理组的NK细胞对卵巢癌HO-8910细胞的杀伤率显著下降($P<0.01$),NK细胞的颗粒酶B的mRNA水平和磷酸化ERK(pERK)表达均下调;达沙替尼合并人参皂苷Rb1处理组的NK细胞对卵巢癌HO-8910细胞的杀伤率较达沙替尼组升高($P<0.05$),而且颗粒酶B的mRNA水平、pERK表达均较达沙替尼组有所恢复;与对照组相比,人参皂苷Rb1单独处理组的NK细胞的生存活力、颗粒酶B水平、pERK表达量以及杀伤功能均无显著差异($P<0.05$)。
结论 达沙替尼对NK细胞杀伤卵巢癌细胞有抑制效应,可能与下调NK细胞的杀伤介质颗粒酶B和抑制ERK磷酸化有关。人参皂苷Rb1虽然不能直接活化NK细胞,但是能拮抗达沙替尼对NK细胞的上述抑制效应,提示联用人参皂苷Rb1能减少抗癌药物达沙替尼对免疫效应细胞的抑制作用。

关键词: 达沙替尼; 人参皂苷 Rb1; 自然杀伤细胞; 卵巢癌细胞; 杀伤功能

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1007-7693(2014)03-0293-05

Ginsenoside Rb1 Antagonist Dasatinib-induced Inhibition on NK Cells Cytotoxicity to Ovarian Cancer Cells

LI Hongying¹, CHEN Hongxia², WANG Lei^{3*} (1. Department of Gynaecology, Hubei Maternal and Child Health Care Hospital, Wuhan 430070, China; 2. Department of Pathophysiology, Hubei University of Science and Technology, Xianning 437100, China; 3. Institute of Laboratory Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To analyze the inhibiting effects of dasatinib on natural killer(NK) cells cytotoxicity on ovarian cancer cell and explore the antagonistic effects of ginsenoside Rb1 on dasatinib-induced immunosuppression effects. **METHODS** The NK cells were pre-treated with dasatinib, ginsenoside Rb1 and dasatinib combined with ginsenoside Rb1, respectively. The NK cells with no drug pretreatment were carried out as control. CFSE/PI double staining was used to measure the death rate of ovarian cancer cell HO-8910 cells after co-culturing with NK cells; Annexin V-FITC/PI staining was used to detect the vitality of NK cells; real-time PCR was applied to evaluate the mRNA level of granzyme B and Western-blotting was used to detect the phosphorylation levels of ERK. **RESULTS** Compared with the non-pretreated NK cells, the transcription levels of granzyme B, phosphorylation levels of ERK and the cytotoxicity were significantly down-regulated in dasatinib-treated NK cells ($P<0.01$). Compared with dasatinib treated NK cells, pre-treated in the combination of dasatinib and ginsenoside Rb1, the transcriptional levels of granzyme B, pERK and cytotoxicity of NK cells were elevated($P<0.05$). However, the levels of transcriptional granzyme B, pERK and cytotoxicity of NK cells between ginsenoside Rb1 treated group and control group showed no significant difference($P<0.05$). **CONCLUSION** Dasatinib has inhibiting effects on the cytotoxicity of NK cells by decreasing the amount of granzyme B, one of the crucial cytotoxic molecules in NK cells and inhibiting phosphorylation of ERK which is crucial for NK cells reactivity. Though ginsenoside Rb1 can't activate NK cells directly, it has antagonistic effects on dasatinib-induced immunosuppression of NK cells. It suggests that the combination use of ginsenoside Rb1 and dasatinib can decrease the suppression effects of dasatinib on NK cells.

KEY WORDS: dasatinib; ginsenoside Rb1; natural killer cell; ovarian cancer cell; cytotoxicity

卵巢癌是女性生殖系统预后较差的恶性肿瘤。以顺铂为基础的化疗方案中,有近半数的患者出现耐药和复发。达沙替尼是第2代Src家族酪氨酸激酶抑制剂,靶向抑制Src相关的肿瘤信号转导,能显著增加顺铂对卵巢癌细胞的毒性^[1]。但研究表明达沙替尼对自然杀伤细胞(natural killer cell, NK细胞)等免疫效应细胞有抑制效应,由此可能下调抗肿瘤免疫^[2-3]。因此深入研究达沙替尼抑制NK细胞的机制并寻找相关的拮抗药物有助于减少不良反应。传统中药提取物人参皂苷Rb1能提高机体的免疫功能^[4],但能否拮抗达沙替尼的免疫抑制未见报道。本研究选择卵巢癌细胞系HO-8910和人NK细胞系NK92作为研究对象,探讨达沙替尼抑制NK细胞杀伤卵巢癌细胞的作用以及人参皂苷Rb1对此的拮抗效应和机制。

1 材料和方法

1.1 试剂、细胞系和仪器

胎牛血清(FCS,杭州四季青生物工程材料有限公司);马血清(HS,美国Sigma公司);人重组IL-2(北京双鹭药业股份有限公司);CFSE和PI均购自Sigma公司。RIPA裂解液和蛋白浓度测定BCA试剂盒均购自碧云天生物技术有限公司。达沙替尼(百时美施贵宝公司,批号:HO1235242,规格:70 mg·片⁻¹);人参皂苷Rb1对照品(天津马克生物技术有限公司,批号:41753-43-9)。针对ERK(4695)和pERK的抗体(批号:3179S)均购自Cell signaling;actin抗体(批号:sc7210)以及PVDF膜(批号:sc358814)均购自Sant cruz公司。凋亡检测试剂盒(Annexin V-FITC/PI,南京凯基生物科技发展有限公司,批号:KGA107)。卵巢癌HO-8910

由湖北科技学院基础医学院冻存, NK92 细胞为 ATCC 细胞株, 均购自上海复祥生物科技有限公司。CO₂ 培养箱(Forma Scientific); 流式细胞仪(BD LSR-II)。

1.2 方法

1.2.1 卵巢癌 HO-8910 和 NK92 的培养 细胞在 37 °C 含 5%CO₂ 的空气培养箱内培养。卵巢癌 HO-8910 的培养液为含 10%FCS 的 1640 培养液, NK92 的培养液为 α -MEM 完全培养液(含 10%FCS, 10%HS 和 100 U·mL⁻¹ IL-2)。取处于生长对数期的细胞用于实验。

1.2.2 药物预处理 NK92 NK92 以 $1 \times 10^6 \cdot \text{mL}^{-1}$ 的密度接种于 6 孔板, 每孔加入 α -MEM 完全培养基 3 mL。实验分为达沙替尼组、人参皂苷 Rb1 组、联用组(达沙替尼联用人参皂苷 Rb1)以及未加入药物的对照组。达沙替尼先用 DMSO 溶解, 然后用培养基稀释至终浓度。培养体系中达沙替尼的浓度为 $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, 此时 DMSO 的终浓度为 0.1%; 人参皂苷 Rb1 为 $80 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$; 各组中皆含有 0.1% 的 DMSO。6 h 后收集细胞悬液以 $1\ 000 \text{r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 5 min 收集细胞并用 PBS 清洗 1 次用于后续实验。

1.2.3 杀伤实验 检测 NK92 细胞对卵巢癌 HO-8910 细胞的杀伤率, 方法采用流式检测法, 先用 CFSE($450 \text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$)标记靶细胞卵巢癌 HO-8910 细胞 15 min, 然后加入胎牛血清终浓度为 5% 以终止染色反应, 并用 PBS 洗涤细胞 3 次。在 24 孔板中 1×10^6 NK92 细胞与卵巢癌 HO-8910 按照 10 : 1 的细胞数量比混合。3 h 后加入 PI($4 \mu\text{g} \cdot \text{mL}^{-1}$)染色死亡的细胞, 30 min 后上机检测, CFSE 和 PI 双阳性的细胞为死亡的卵巢癌 HO-8910, 卵巢癌 HO-8910 死亡率=[(卵巢癌 HO-8910 的死亡率 - 卵巢癌 HO-8910 自发的死亡率)/(1 - 卵巢癌 HO-8910 自发死亡率)] $\times 100\%$ 。

1.2.4 检测 NK92 细胞的生存活力 收集经药物处理过的 NK92 细胞, 以 $5 \times 10^5 \cdot \text{mL}^{-1}$ 的浓度重悬 500 μL 的 Binding Buffer 悬浮细胞, 加入 10 μL Annexin V-FITC 和 5 μL PI 混匀, 室温下避光反应 15 min, 随后应用流式细胞仪检测细胞凋亡率, Annexin V 单阳性和 Annexin V 以及 PI 双阳性的细胞占所有细胞的比例即为无活力细胞比例。

1.2.5 检测 NK92 细胞内颗粒酶 B 的 mRNA 水平 收集各组细胞, 提取 mRNA 并按试剂盒说明书逆转录生成 cDNA 并进行实时荧光定量 PCR。引物

具体如下: GZM-B, 上游引物: 5'-AACCAATCCT GCTTCTGC-3', 下游引物: 5'-GTCGGCTCCTGT TCTTTG-3'。GAPDH, 上游引物: 5'-TTCACCAC CATGGAGAAGGC-3', 下游引物: 5'-GGCATGGA CTGTGGTCATGA-3'; 反应体系为 50 μL , 含有上下游引物($10 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)各 1 μL 、cDNA 5 μL 、SYBR green real time PCR master MIX 25 μL 、双蒸水 18 μL 。反应采用一步法, 95 °C 变性 10 min, 之后 40 次循环: 95 °C 变性 15 s, 60 °C 退火 1 min, 循环结束后 72 °C 延伸 5 min。反应完成后分析扩增曲线和溶解曲线, 计算出各扩增产物的相对表达量。

1.2.6 Western blot 检测 NK92 细胞 ERK 和 pERK 的水平 收集各组 NK92 细胞后加入 RIPA 裂解液, 用 BCA 法测量蛋白浓度后取 60 μg 总蛋白, 经 10% SDS-PAGE 电泳, 然后在 150 mA 条件下电转移 1.5 h, 随后对 PVDF 膜进行封闭、孵育一抗和二抗检测 ERK、pERK 和 actin 的表达。

1.3 统计学处理

应用统计软件 SPSS 13.0 进行数据的统计分析, 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组间均数比较用 *t* 检验, $P < 0.05$ 表示差异有显著性。

2 结果

2.1 药物对 NK92 杀伤功能的影响

达沙替尼干预过的 NK92 细胞与未经过任何干预的 NK92 细胞(对照组)相比, 杀伤率明显降低 ($P < 0.01$); 达沙替尼联用人参皂苷 Rb1 干预 NK92 细胞后, NK92 细胞杀伤率较单用达沙替尼组上升 ($P < 0.05$), 但仍然低于对照组 ($P < 0.01$); 人参皂苷 Rb1 干预组, NK92 细胞的杀伤率与对照组相比无统计学差异 ($P > 0.05$), 结果见图 1。说明人参皂苷 Rb1 不能选择性直接增强 NK92 细胞的杀伤功能, 但是能减少达沙替尼对 NK92 细胞杀伤功能的抑制作用。

2.2 药物对 NK92 细胞生存活力以及颗粒酶 B 表达水平的影响

本实验中达沙替尼和人参皂苷 Rb1 的浓度分别为 $20 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $80 \text{mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 与对照组相比, 此浓度的 2 种药物对 NK92 细胞的生存活力皆无影响, 见图 2。达沙替尼干预组与未经过任何干预的对照组相比, NK92 细胞的颗粒酶 B 的 mRNA 表达水平明显降低 ($P < 0.01$); 达沙替尼联用人参皂苷 Rb1 组与单用达沙替尼组相比, NK92 细胞内颗粒酶 B 的 mRNA 水平显著上升 ($P < 0.05$), 但联用人

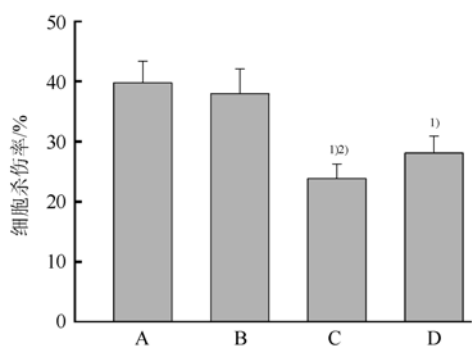


图 1 NK92 细胞杀伤卵巢癌 HO-8910 的杀伤率
A-对照组; B-人参皂苷 Rb1 组; C-达沙替尼组; D-联用组
与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与联用组比较, ²⁾ $P < 0.05$

Fig 1 Cytotoxicity of NK92 cells to ovarian cancer cell HO-8910 cells

A-control group; B-ginsenoside Rb1; C-dasatinib; D-combination group
Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with combination group, ²⁾ $P < 0.05$

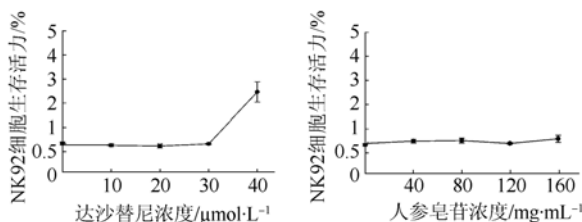


图 2 药物对 NK92 细胞生存活力的影响
Fig 2 Effect of medicines on the vitality of NK92 cells

参皂苷 Rb1 后颗粒酶 B 的表达水平仍低于对照组 ($P < 0.01$); 人参皂苷 Rb1 干预组与对照组比较, 颗粒酶 B 的 mRNA 表达水平无统计学差异 ($P > 0.05$), 结果见图 3。上述结果表明人参皂苷 Rb 对 NK92 细胞的生存活力没有影响, 亦无法直接上调其杀伤介质颗粒酶 B 的水平, 但是能在一定程度上拮抗达沙替尼对 NK92 细胞合成颗粒酶 B 的抑制作用。

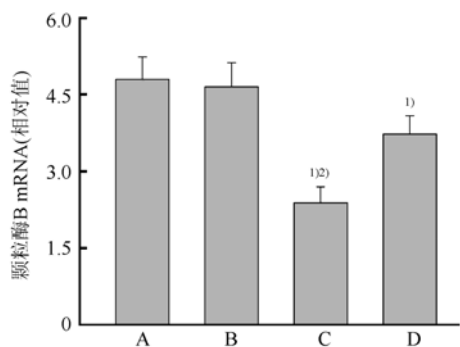


图 3 NK92 细胞内颗粒酶 B 的 mRNA 表达水平
A-对照组; B-人参皂苷 Rb1 组; C-达沙替尼组; D-联用组
与对照组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与联用组比较, ²⁾ $P < 0.05$

Fig 3 Transcription level of granzyme B in NK92 cells
A-control group; B-ginsenoside Rb1; C-dasatinib; D-combination group
Compared with control group, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with combination group, ²⁾ $P < 0.05$

2.3 不同药物对 NK92 细胞内原型 ERK 和磷酸化 ERK 的影响

与对照组相比, 达沙替尼抑制 NK92 细胞 pERK 的表达; 达沙替尼联用人参皂苷 Rb1 组, NK92 细胞内的 pERK 较单用达沙替尼组有所恢复, 但仍然低于对照组; 人参皂苷 Rb1 处理组与对照组相比, NK92 细胞内的 pERK 水平无明显变化; 同时, 各组之间原型的 ERK 表达无明显差异, 见图 4。

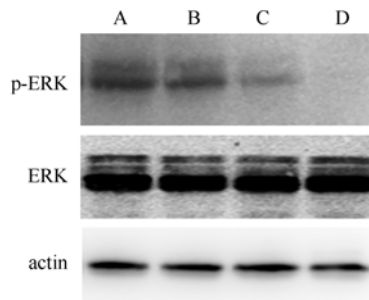


图 4 药物对 NK92 细胞内 ERK 和 pERK 的影响
A-对照组; B-人参皂苷 Rb1 组; C-达沙替尼组; D-联用组
Fig 4 Effect of medicines on the pERK expression of NK92 cells
A-control group; B-ginsenoside Rb1; C-dasatinib; D-combination group

3 讨论

达沙替尼是第 2 代 Src 家族酪氨酸激酶抑制剂, 最初应用于治疗慢性粒细胞性白血病^[5]。Src 途径的激活广泛参与了细胞的迁移、增殖以及血管生成, 在多种实体肿瘤中存在过度活化现象^[6-7]。关于卵巢癌的前期研究发现铂类联用达沙替尼具有更强的杀瘤作用^[1]。但研究也提示达沙替尼具有免疫负调节效应^[5], 可能削弱杀伤性淋巴细胞的免疫监视功能。NK 细胞是杀伤性淋巴细胞, 在本实验中亦发现达沙替尼显著抑制了 NK92 细胞对卵巢癌细胞的杀伤作用, 而人参皂苷 Rb1 能在很大程度上逆转这种抑制效应。

本研究在前期实验中发现达沙替尼对于卵巢癌 HO-8910 细胞的生长抑制率呈浓度依赖性, 其半数抑制浓度为 $20 \mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。因此在后续实验中探讨达沙替尼在此浓度下对于 NK92 细胞的影响。与其他研究结果一致, 在半数抑制浓度下达沙替尼能下调 NK92 细胞的杀伤功能。但是在 6 h 的预处理中, 人参皂苷 Rb1 和达沙替尼均未对 NK92 细胞的生存活力产生影响。提示人参皂苷 Rb1 对于达沙替尼的短期拮抗作用与保护 NK 细胞的生存无关。同时, 本实验观察了药物对于 NK 合成颗粒酶 B 的影响。颗粒酶 B 是 NK 细胞重要的杀伤

介质,通过剪切 caspase3 等诱导靶细胞凋亡^[8]。人参皂苷 Rb1 在 6 h 的处理中对于 NK 细胞合成颗粒酶 B 的能力和生存活力均未产生显著影响。表明人参皂苷 Rb1 拮抗达沙替尼并非通过选择性直接增强 NK 细胞的杀伤作用。

NK 细胞的杀伤功能与杀伤介质的合成、运输和释放等多个环节密切相关。本实验发现达沙替尼抑制颗粒酶 B 的合成,提示达沙替尼抑制 NK 细胞杀伤的机制之一是减少杀伤介质。在信号网络中,与 NK 细胞合成杀伤介质密切相关的信号途径主要是 ERK 途径^[9]。原型 ERK 磷酸化后进一步活化下游核因子 NF- κ B,启动颗粒酶 B 等杀伤介质的基因转导^[10]。本实验发现 6 h 内,各处理组 NK 细胞原型的 ERK 没有显著差异,而达沙替尼组 NK 细胞的 ERK 磷酸化受到抑制。人参皂苷 Rb1 可以拮抗达沙替尼对 ERK 磷酸化的抑制作用,与之相应的是达沙替尼联用人参皂苷 Rb1 后,对 NK92 合成颗粒酶 B 的抑制效应减轻。但是人参皂苷并不能直接诱导 ERK 的激活,增加 pERK 含量,上调颗粒酶 B 的生成。提示人参皂苷 Rb1 可能是通过其它的途径起到了平衡细胞内 pERK 水平的作用,具体作用点位于一个或几个调节 ERK 的上游激酶有待进一步研究。

总之,本实验发现人参皂苷 Rb1 能显著拮抗达沙替尼对于 NK 细胞杀伤卵巢癌的抑制作用。因此在治疗卵巢癌的同时,联用人参皂苷 Rb1 对于维持化疗过程中 NK 细胞等的杀瘤效应,减少肿

瘤复发有重要意义。

REFERENCES

- [1] SECORD A A, TEOH D K, BARRY WT, et al. A phase I trial of dasatinib, an SRC-family kinase inhibitor, in combination with paclitaxel and carboplatin in patients with advanced or recurrent ovarian cancer [J]. Clin Cancer Res, 2012, 18(19): 5489-5498.
- [2] KRIEG S, ULLRICH E. Novel immune modulators used in hematology: impact on NK cells [J]. Front Immunol, 2012, 3(1): 1-10.
- [3] GLASNER A, GHADIALLY H, GUR C, et al. Recognition and prevention of tumor metastasis by the NK receptor NKp46/NCR1 [J]. J Immunol, 2012, 188(6): 2509-2515.
- [4] WANG H L, ZUO G W, CHEN D L, et al. The variable effects of ginsenoside Rb1, Rg1 and Re on the cell proliferation of leukemia cell line KG1 α [J]. Biotechnology, 2010(20): 56-58.
- [5] BRECCIA M, SALAROLI A, MOLICA, et al. Systematic review of dasatinib in chronic myeloid leukemia [J]. OncoTargets Ther, 2013, 6(5): 257-265.
- [6] SCHILDER R J, BRADY W E, LANKES H A, et al. Phase II evaluation of dasatinib in the treatment of recurrent or persistent epithelial ovarian or primary peritoneal carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study [J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(1): 70-74.
- [7] HUANG Y W, CHEN C, XU M M, et al. Expression of c-Src and phospho-Src in epithelial ovarian carcinoma [J]. Mol Cell Biochem, 2013, 376(1/2): 73-79.
- [8] CULLEN S P, MARTIN S J. Mechanisms of granule-dependent killing [J]. Cell Death Differ, 2008, 15(2): 51-62.
- [9] WU X, TAO Y, HOU J, et al. Valproic acid upregulates NKG2D ligand expression through an ERK-dependent mechanism and potentially enhances NK cell-mediated lysis of myeloma [J]. Neoplasia, 2012, 14(12): 1178-1189.
- [10] DJEU J Y, JIANG K, WEI S. A view to a kill: signals triggering cytotoxicity [J]. Clin Cancer Res, 2002, 8(3): 636-640.

收稿日期: 2013-05-15

不同产地蜂胶中元素分布特征及相关性分析

李樱红¹, 罗镭¹, 颜琳琦¹, 周萍², 应胜法¹, 陶巧凤¹(1.浙江省食品药品检验研究院, 杭州 310004; 2.杭州蜂之语蜂业股份有限公司, 浙江 桐庐 311500)

摘要:目的 研究不同产地蜂胶中元素分布特征及相关性。方法 采用 ICP-MS 电感耦合等离子体质谱仪, 辅以原子荧光和原子吸收分析方法, 对不同国家、省份的蜂胶样本中可能存在的元素进行测定和分析, 应用 SPSS 统计分析软件分析蜂胶中元素间的相关性。结果 ①不同产地蜂胶中金属元素从高到低依次为钾、钙、钠、铁, 7 种金属元素中, 共有 7 对元素呈现相关($P < 0.05$)或显著相关($P < 0.01$), 尤其是钙和铁、钙和镁、镁和钾显著相关。②不同产地蜂胶中长寿元素含量从高到低顺序一般为钴、钼、硒、锰, 仅硒和锰呈现显著相关($P < 0.01$)。③不同产地蜂胶砷、镉的含量都很低, 而铅、汞、铬、镍有较大差异。结论 由于受土壤、气候以及自然环境的影响, 不同产地蜂胶中元素的绝对含量呈现地域性差异, 部分元素呈现一定的相关性。

关键词: 蜂胶; 元素分布; 地域性差异; 相关性

中图分类号: TS207.3

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2014)03-0297-06

作者简介: 李樱红, 女, 硕士, 主管药师

Tel: (0571)86458378

E-mail: li-y-h@tom.com