

[9] 梁晗业, 徐志立, 陶小军, 等. 五味子甲素对小鼠溃疡性结肠炎的给药作用[J]. 中药药理与临床, 2017, 33(3): 38-42.

[10] 林安娜, 李雨晴, 钟慕晓, 等. 炎性细胞因子在溃疡性结肠炎患者中的表达及其对预后的影响[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(12): 1712-1717.

[11] 张宇翔, 张凯亚. 溃疡性结肠炎患者炎症黏膜中 PCT、IL-6、IL-23 水平的表达及临床意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(14): 3537-3538.

[12] 王琳, 裴玲燕, 柯愈诗, 等. 蒙药嘎日迪散对溃疡性结肠炎大鼠 Th1 细胞和 Th17 细胞的影响[J]. 北京中医药大学学报, 2017, 40(5): 399-404.

[13] Nowarski R, Jackson R, Gagliani N, *et al.* Epithelial IL-18 equilibrium controls barrier function in colitis[J]. *Cell*, 2015, 163(6): 1444-1456.

[14] Alipour M, Zaidi D, Valcheva R, *et al.* Mucosal barrier depletion and loss of bacterial diversity are primary abnormalities in paediatric ulcerative colitis[J]. *J Crohns Colitis*, 2016, 10(4): 462-471.

[15] 王 慧, 毛磊磊, 吴艳敏, 等. 真人养脏汤对溃疡性结肠炎大鼠肠道黏膜屏障功能的保护作用[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(11): 2053-2059.

[16] 朱 磊, 沈 洪, 顾培青, 等. 黄芩苷对溃疡性结肠炎模型大鼠 NF- κ B 表达的影响[J]. 南京中医药大学学报, 2016, 32(5): 447-450.

[17] Rashidian A, Muhammadnejad A, Dehpour A R, *et al.* Atorvastatin attenuates TNBS-induced rat colitis: the involvement of the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflammopharmacology*, 2016, 24(2-3): 109-118.

[18] 顾思臻, 薛 艳, 窦丹波. 溃结通对葡聚糖硫酸钠诱导的溃疡性结肠炎大鼠 IkB α /NF- κ B p65 信号通路磷酸化的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2018, 35(2): 297-301.

[19] 史萍慧, 温 翔. 白头翁汤加减对急性期溃疡性结肠炎患者促炎因子及 NF- κ B mRNA 表达的影响[J]. 中国中医急症, 2017, 26(11): 2059-2061.

百合鸡子汤通过 BDNF/TrkB 介导的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 CUMS 大鼠抗抑郁的影响

袁志鹰^{1,2}, 李 哲¹, 林美好¹, 李子仪¹, 陈乃宏^{1,3}, 刘 芳¹, 李 亮^{1*}
(1. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410208; 2. 中医心肺病证辨证与药膳食疗重点研究室, 湖南 长沙 410208; 3. 中国医学科学院北京协和医学院药物研究所, 北京 100050)

摘要: **目的** 探究百合鸡子汤通过 BDNF/TrkB 介导的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对 CUMS 大鼠抗抑郁的影响。**方法** CUMS 法复制大鼠抑郁模型, 观察百合鸡子汤对大鼠抑郁行为学和前额叶皮质 BDNF/TrkB 介导的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路关键蛋白表达的影响。**结果** 抑郁行为学的强迫游泳实验中, CUMS 组大鼠不动时间延长, 而百合鸡子汤组、氟西汀组大鼠抑郁行为均得到改善 ($P<0.01$)。Western blot 检测发现, CUMS 降低了大鼠前额叶皮质组织的 BDNF、p-TrkB、p-PI3K、p-Akt、p-mTOR 的表达, 而百合鸡子汤干预能够上调这些蛋白的表达 ($P<0.05$, $P<0.01$)。**结论** 百合鸡子汤具有一定的抗抑郁作用, BDNF/TrkB 及其下游的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可能为其作用机制。

关键词: 百合鸡子汤; 抑郁; PI3K/Akt/mTOR; BDNF/TrkB

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)03-0778-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.03.042

抑郁症是指以显著而持久的情绪低落、活动能力减退、思维与认知功能迟缓为主要临床特征的一类心境障碍慢性疾病, 近年来发病率逐年攀升^[1-3]。我国东汉医圣张仲景在《金匱要略》中对百合病、梅核气、奔豚气等病症的论述, 与现代医学对抑郁症的表述非常相似^[4]。

百合鸡子汤最早记载于《金匱要略》卷中, 为治疗百合病的系列经方之一。百合鸡子汤由百合、鸡子黄组方而成, 百合甘、微寒, 归心、肺经, 君以百合, 甘凉清肺、清心安神; 鸡子黄味甘性平, 归心、肾、脾经, 佐以鸡子黄救厥阴之阴, 安胃气, 胃为肺母, 胃安则肺气而令行。

收稿日期: 2020-03-20
基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (81403206); 湖南省自然科学基金青年项目 (2019JJ50446); 湖南省中医药科研计划课题项目 (202069, 202108); 湖南中医药大学研究生创新课题 (2018CX03)
作者简介: 袁志鹰 (1986—), 男, 博士, 高级实验师, 从事中医药膳防治心脑血管疾病及中药质量控制研究。Tel: (0731) 88458227, E-mail: yuanzhiying2018@163.com
*** 通信作者:** 李 亮 (1981—), 男, 博士, 副教授, 从事中医诊断研究。Tel: (0731) 88458217, E-mail: superliliang@126.com

二味药材均为药食同源，可归属于经典的中医药膳经方，具有产品开发的重大价值。目前尚未见百合鸡子汤抗抑郁分子生物学研究报道，因此百合鸡子汤抗抑郁作用值得我们深入研究。脑源性神经营养因子（brain-derived neurotrophic factor, BDNF）可与酪氨酸激酶受体 B（tyrosine kinase receptor B, TrkB）结合激活 BDNF/TrkB 信号传导作用，为公认的神经可塑性分子标记物^[5-7]。磷脂酰肌醇-3 激酶/蛋白激酶 B/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（phosphatidylinositol-3 kinase/protein kinase B/mammalian target of rapamycin, PI3K/Akt/mTOR）是 BDNF/TrkB 的下游信号通路，在神经元存活、神经元再生以及突触间信息传递等发挥着重要作用^[8-11]。本实验在前期对百合饮片标准化研究的基础上^[12-15]，慢性不可预见性温和应激（chronic unpredictable mild stress, CUMS）法复制大鼠抑郁模型，并采用抑郁行为学指标结合蛋白质印迹法（Western-Blot）技术探讨百合鸡子汤在 CUMS 动物模型中抗抑郁作用及其对 BDNF 和下游 PI3K/Akt/mTOR 信号通路水平产生的影响，揭示百合鸡子汤抗抑郁作用机制，为百合鸡子汤的深度开发奠定基础。

1 材料

1.1 动物 SPF 级成年雄性 SD 大鼠，体质量 230~250 g，购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司，实验动物生产许可证号 SCXK（湘）2016-0002。在室温（24±1）℃、相对湿度（55±10）%、光/暗周期 12 h/12 h（光照时间 7：00~19：00）的条件下饲养。大鼠自购入起适应性饲养 5 d，自由获取食物和饮用水。

1.2 药物与试剂 按照处方量配比（百合、鸡子黄质量比 2：1），称取百合适量，加入 10 倍量蒸馏水水煎提取 1 h，收集水煎液，再用 5 倍量水提取 1 h，合并 2 次水煎液，减压浓缩至 1 倍体积，50℃下加入鸡子黄，混匀并加热 10 min，即得百合鸡子汤，4℃保存待用。课题组前期发现，百合鸡子汤特征成分中王百合苷 A 含量最高（11.05~13.76 mg/mL），而王百合苷 B 含量为 4.68~9.41 mg/mL，王百合苷 C 含量为 0.34~0.69 mg/mL，王百合苷 E 含量为 0.60~0.87 mg/mL。

百合（20181201，湖南龙山和顺百合种植基地）经湖南中医药大学中药鉴定教研室周小江教授鉴定为百合科植物卷丹 *Lilium lancifolium* Thunb. 的干燥鳞茎。氟西汀胶囊 [批号 B14201010566，礼来（苏州）制药有限公司]；甲醇（批号 1797207537，色谱纯，德国默克公司）；乙腈（批号 AH0154HC，色谱纯，美国霍尼韦尔公司）。鼠抗大鼠 BDNF（批号 66292-1-Ig，美国 Proteintech 公司）、兔抗大鼠 TrkB（批号 4603，美国 Cell Signaling Technology 公司）、p-TrkB（批号 4621，美国 Cell Signaling Technology 公司）、PI3K（批号 4292，美国 Cell Signaling Technology 公司）、p-PI3K（ab182651，英国 Abcam 公司）、AKT（批号 4691，美国 Cell Signaling Technology 公司）、p-Akt（批号 4060，美国 Cell Signaling Technology 公司）、mTOR（批号 2983，

美国 Cell Signaling Technology 公司）、p-mTOR（批号 5536，美国 Cell Signaling Technology 公司）。RIPA 裂解液（批号 P0013B，上海碧云天生物技术有限公司）；SuperECL Plus 超敏发光液（批号 K-12045-D50，美国 advansta 公司）。

1.3 仪器 电子分析天平（ML204，瑞士 Mettler-Toledo 公司）；台式超声波清洗仪（KM-250DE，昆山美美超声仪器有限公司）；循环真空水泵（SHZ-DIII，巩义市予华仪器有限公司）；台式冷冻离心机（H1650R，湖南湘仪集团）；电泳仪（DYY-6C，北京六一生物科技有限公司）；电泳槽（DYCZ-24DN，北京六一生物科技有限公司）；转膜仪（DYCZ-40D，北京六一生物科技有限公司）。

2 方法

2.1 分组和给药 36 只 SD 大鼠按体质量随机分为 6 组（CUMS 抑郁模型组、正常组、氟西汀阳性药组、百合汤低剂量组、百合汤中剂量组、百合汤高剂量组），每组 6 只。给药量按照《中药药理实验方法学》中人体和动物体表面积用药剂量换算法，阳性药组氟西汀每天 1.8 mg/kg、百合鸡子汤低剂量每天 2.7 g/kg、百合鸡子汤中剂量每天 5.4 g/kg、百合鸡子汤高剂量每天 10.8 g/kg，模型组与空白对照组用蒸馏水灌胃，每天 10 mL/kg。造模灌胃同时进行，连续干预 30 d。

2.2 造模 36 只 SD 大鼠适应性饲养 5 d 后，除空白组外单笼饲养，并接受各种应激刺激，方法包括^[16-17] 24 h 禁食、24 h 禁水、黑白颠倒、4℃冰浴 5 min、夹尾 1 min、潮湿垫料、空笼 24 h、倾笼 45 度、噪音 3 h，每日随机给予 1~2 种，同种不连续出现，使大鼠不能预料刺激的发生以避免产生适应，持续 30 d。

2.3 行为学检测 采用强迫游泳实验（forced swimming test, FST）。造模结束后，向高 50 cm、直径 30 cm 的透明圆柱形筒中放入 25℃清水，深度约 35 cm，将大鼠放入其中，适应 1 min 后记录后 4 min 内大鼠游泳不动时间（以大鼠漂浮不动，仅露出鼻孔保持呼吸，四肢偶尔滑动以保持身体不至于沉下去记为不动），以大鼠的绝望行为表示其抑郁行为。

2.4 Western blot 检测

2.4.1 前额叶皮质组织样本收集及处理 行为学测试结束后，各组大鼠禁食不禁水 24 h，用颈椎脱臼法处死动物，通过剪刀镊子等手术器械剪开颅骨，剥离筋膜，迅速取出大脑置于 PBS 缓冲液中润洗后用滤纸吸干水分，在冰上放置一个培养皿，在培养皿表面将所需要的前额叶皮质在冰上剥离，液氮速冻，-80℃冰箱保存待用。

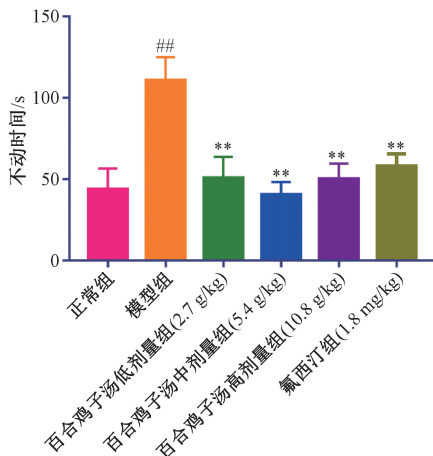
2.4.2 Western blot 分析 在冻存前额叶皮质中加入组织裂解液，电动匀浆，离心，取上清液。配制 4.8% 浓缩胶与 10% 分离胶，上样，电泳至溴酚蓝电泳至胶底部时终止电泳。将凝胶中的蛋白分子转移到硝酸纤维素膜（NC 膜）上，封闭 2 h，4℃过夜，用 PBST 缓冲液洗涤后加入相应的一抗，室温孵育 90 min，4℃孵育过夜，PBST 洗涤 3 次后，加入稀释后的二抗与膜共同室温孵育 60 min 再洗涤 3

次，使用 ECL 化学发光液与膜孵育 1 min，滤纸吸尽液体，塑封膜将膜包裹杂交膜，在暗盒内与 X 胶片曝光 5 ~ 120 min，显影冲洗，将曝光后的底片扫描，并用 quantity one 专业灰度分析软件分析目标条带的灰度值。

2.5 统计学分析 采用 GraphPad Prism7.0 软件进行分析，数据以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，组间比较采用单因素方差分析统计。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 大鼠强迫游泳实验 强迫游泳实验中的不动时间可以反映出受试大鼠的绝望状态，大鼠的不动时间越长表明其越绝望。如图 1 所示，与正常对照组相比，模型组大鼠在强迫游泳实验中的不动时间延长 ($P<0.01$)；与模型组相比，氟西汀组、百合鸡子汤的低、中高剂量组大鼠在强迫游泳实验中的不动时间缩短 ($P<0.01$)。从大鼠强迫游泳实验中可以看出，在改善动物抑郁行为学试验方面，百合鸡子汤可改善大鼠抑郁症状，尤其是中、高剂量组效果更好。



注：与正常组比较，## $P<0.01$ ；与模型组比较，** $P<0.01$ 。

图 1 大鼠强迫游泳实验结果 ($n=6$)

3.2 百合鸡子汤对大鼠前额叶皮质 BDNF/TrkB-PI3K/Akt/mTOR 蛋白表达的影响 给予百合鸡子汤持续干预 30 d 后，与正常对照组相比，模型组 BDNF、p-TrkB/TrkB、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 的蛋白表达下降 ($P<0.01$)；相比于模型组，CUMS + 百合鸡子汤中、高剂量组的 BDNF、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt 的蛋白表达升高 ($P<0.01$)，氟西汀阳性药组 BDNF、p-TrkB/TrkB、p-PI3K/PI3K、p-Akt/Akt、p-mTOR/mTOR 的蛋白表达升高 ($P<0.05$)，CUMS + 百合鸡子汤低剂量组亦可升高 mTOR 蛋白表达水平，但对于 BDNF、p-mTOR/mTOR 蛋白表达水平的升高，差异无统计学意义 ($P>0.05$)，见图 2。

4 讨论

CUMS 模型已经成为一种广泛使用的啮齿类动物抑郁症模型，该模型是让大鼠或小鼠在持续时间段内 (10 d ~ 8 周) 重复暴露于各种不可预测的轻度压力下，而形成与抑郁症患者相似的行为学或病理生理学代谢物方面的改变，

是国内外比较认可的抑郁模型，也是抗抑郁药物评价的主要动物模型^[18]。因此本实验采用复制 CUMS 抑郁大鼠模型研究百合鸡子汤，且通过动物抑郁行为学来评价 CUMS 抑郁模型是否复制成功。

大鼠生性喜欢探索，前期旷场实验研究显示，CUMS 组大鼠水平穿越和垂直竖立次数均明显降低。本实验中，CUMS 造模导致模型组大鼠求生欲下降，强迫游泳实验中不动时间延长，而百合鸡子汤组、氟西汀组大鼠抑郁行为得到显著改善，表明 CUMS 抑郁模型复制成功，而百合鸡子汤具有较佳的抗抑郁作用。

中医药复方对人体多靶点、多环节、多层次的作用机制在抑郁症治疗方面具有较大的潜力^[19]。BDNF/TrkB 及其下游的 PI3K/Akt/mTOR 的信号通路，近年来在抑郁症的发生及中药干预的作用机制研究中引起了越来越多研究人员的关注^[20]。袁丽等研究百合知母汤对抑郁症大鼠行为学及海马组织中 BDNF、TrkB 表达变化的影响，试验发现百合知母汤能通过 BDNF/TrkB 蛋白的表达来改善抑郁症^[21]。另有研究显示，甘草素 (liquiritigenin) 可以通过调节 CUMS 小鼠海马 BDNF/TrkB 介导 PI3K/Akt/mTOR 通路发挥抗抑郁作用^[22]。在本实验研究中，CUMS 降低了大鼠海马组织的 BDNF、p-TrkB、p-PI3 K、p-Akt、p-mTOR 的水平，而百合鸡子汤干预能够上调这些蛋白的表达水平。这个结果表明，BDNF/TrkB 及其下游的 PI3K/Akt/mTOR 信号通路可能参与了百合鸡子汤的抗抑郁作用，但是 PI3K/Akt 下游信号分子磷腺苷效应元件结合蛋白 (cAMP-response element binding protein, CREB)、FoxO3a 对百合鸡子汤的抗抑郁作用需要做进一步深入的研究。

参考文献：

[1] Sundquist K, Frank G, Sundquist J. Urbanisation and incidence of psychosis and depression: follow-up study of 4.4 million women and men in Sweden[J]. *Br J Psychiatry*, 2004, 184 (4): 293-298.

[2] 马凌悦, 向 倩, 周 颖, 等. 心境障碍及其治疗与生物节律相关性的研究现状[J]. *中国临床药理学杂志*, 2019, 51 (14): 1533-1535.

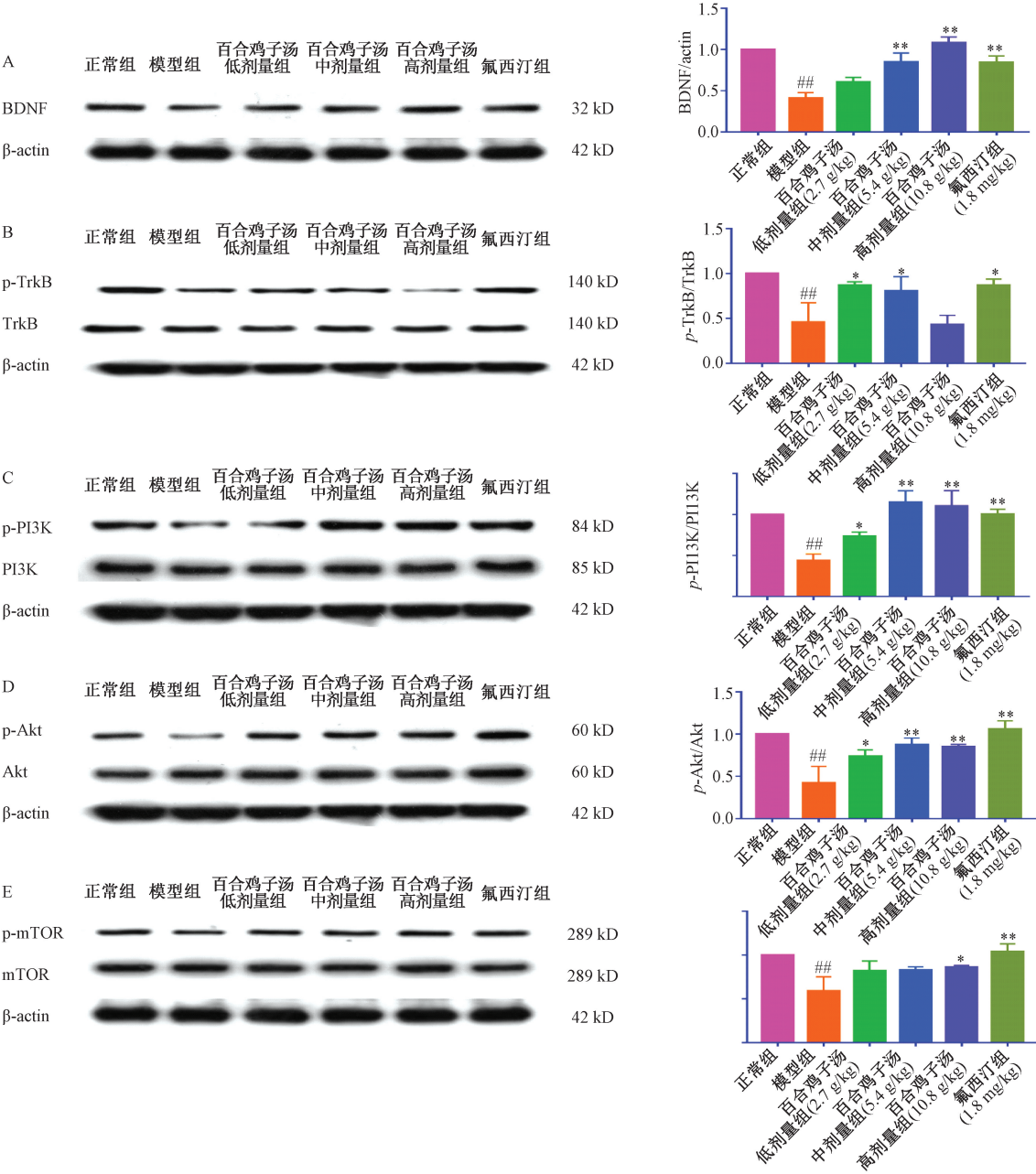
[3] 樊丹丹, 何灿灿, 谢春明, 等. 抑郁症局部脑血流动脉自旋标记成像的研究进展[J]. *中华精神科杂志*, 2019, 52(2): 155-158.

[4] 霍素刚. HAMD-24 抑郁量表躯体性焦虑症状经络辨证的中医古代文献研究[D]. 沈阳: 辽宁中医药大学, 2017.

[5] 张苗苗. 双功能融合蛋白 RDP-BDNF 的制备及其对东莨菪碱所致认知功能障碍小鼠的作用[D]. 重庆: 西南大学, 2014.

[6] Li K, Shen S, Ji Y T, et al. Melatonin augments the effects of fluoxetine on depression-like behavior and hippocampal BDNF-TrkB signaling[J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(2): 303-311.

[7] Li Y J, Li Y J, Yang L D, et al. Silibinin exerts antidepressant effects by improving neurogenesis through BDNF/TrkB pathway [J]. *Behav Brain Res*, 2018, 348: 184-191.



注：A 为大鼠前额叶皮质 BDNF 蛋白表达条带及定量分析，B 为大鼠前额叶皮质 p-TrkB、TrkB 蛋白表达条带及定量分析，C 为大鼠前额叶皮质 p-PI3K、PI3K 蛋白表达条带及定量分析，D 为大鼠前额叶皮质 p-Akt、Akt 蛋白表达条带及定量分析，E 为大鼠前额叶皮质 p-mTOR、mTOR 蛋白表达条带及定量分析。与正常组比较，^{##}*P*<0.01；与模型组比较，^{*}*P*<0.05，^{**}*P*<0.01。

图 2 大鼠前额叶皮质 BDNF、TrkB、PI3K、Akt、mTOR 蛋白表达水平

[8] Wu Z H, You Z C, Chen P, *et al.* Matrine exerts antidepressant-like effects on mice: role of the hippocampal PI3K/Akt/mTOR signaling [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2018, 21(8) : 764-776.

[9] Tsai C Y, Chang A Y W, Chan J Y H, *et al.* Activation of PI3K/Akt signaling in rostral ventrolateral medulla impairs brain stem cardiovascular regulation that underpins circulatory depression during mevinphos intoxication [J]. *Biochem Pharmacol*, 2014, 88(1) : 75-85.

[10] Kitagishi Y, Kobayashi M, Kikuta K, *et al.* Roles of PI3K/

AKT/GSK3/mTOR pathway in cell signaling of mental illnesses [J]. *Depress Res Treat*, 2012, 2012: 1-8.

[11] Rui X, Ying C, Li C, *et al.* Activation of PI3K/Akt/GSK3β signaling is necessary for the antidepressant effects of amoxetidine in the forced swimming test and learned helpless test in mice [C] // The 13th National Congress of Chinese Pharmacology Society. Beijing: Chinese Pharmacological Society, 2015.

[12] Yuan Z Y, Qu H Y, Xie M Z, *et al.* Direct authentication of three Chinese materia medica species of the liliu bulbous family in

terms of volatile components by headspace-gas chromatography-ion mobility spectrometry [J]. *Anal Methods-UK*, 2019, 11 (4): 530-536.

[13] 袁志鹰, 罗林明, 陈乃宏, 等. 基于 UPLC-Q-TOF-MS 法分析百合珠芽化学成分及其薯蓣皂苷元抗肿瘤活性研究[J]. 天然产物研究与开发, 2019, 31(5): 808-813; 831.

[14] 袁志鹰, 夏江南, 刘月新, 等. 百合中王百合苷 A 对土壤肥力的响应分析[J]. 中成药, 2019, 41(10): 2526-2529.

[15] 袁志鹰, 刘湘丹, 裴 刚, 等. HPLC 测定百合中对香豆酸、没食子酸含量[J]. 中国中医药信息杂志, 2018, 25(5): 82-85.

[16] Wu T, Li X, Li T, *et al.* *Apocynum venetum* leaf extract exerts antidepressant-like effects and inhibits hippocampal and cortical apoptosis of rats exposed to chronic unpredictable mild stress [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2018, 2018(2): 1-8.

[17] 张 胜, 张 尧, 李彪许, 等. 山奈酚对 CUMS 抑郁模型大鼠海马神经元过度自噬和氧化应激损伤的保护作用[J]. 中国免疫学杂志, 2019, 35(2): 146-150; 155.

[18] Wei L, Kan L Y, Zeng H Y, *et al.* BDNF/TrkB pathway mediates the antidepressant-like role of H₂S in CUMS-exposed rats by inhibition of hippocampal ER stress[J]. *Neuromolecular Med*, 2018, 20(2): 252-261.

[19] 孔 靓, 李宝才, 向 诚. 中药有效成分组的研究进展[J]. 中草药, 2015, 46(22): 3289-3296.

[20] 吴 丹, 高 耀, 向 欢, 等. PI3K/Akt 信号通路在抑郁症及抗抑郁中药作用机制研究中的进展[J]. 中草药, 2019, 50(18): 4461-4469.

[21] 袁 丽, 李德顺, 吴建红, 等. 百合知母汤对 CUMS 抑郁症大鼠行为及海马中 BDNF/TrkB 表达变化的影响[J]. 中华中医药学刊, 2016(12): 2941-2944.

[22] Tao W, Dong Y, Su Q, *et al.* Liquiritigenin reverses depression-like behavior in unpredictable chronic mild stress-induced mice by regulating PI3K/Akt/mTOR mediated BDNF/TrkB pathway[J]. *Behav. Brain Res*, 2016, 308: 177-186.

丹参-红花药对对心肌缺血大鼠 CYP450 酶活力和 mRNA 表达的影响

王小平^{1,2}, 杜少兵¹, 白吉庆¹, 王鹏飞¹, 王 金¹, 胡锦涛¹, 高 速¹, 李 娜¹
(1. 陕西中医药大学药学院, 陕西 咸阳 712046; 2. 陕西中药基础与新药研究重点实验室, 陕西 咸阳 712046)

摘要: **目的** 探讨丹参-红花药对对心肌缺血大鼠 CYP450 酶活力和 mRNA 表达的影响。**方法** 大鼠随机分为模型组、空白对照组、丹参-红花 (3:1) 组、丹参-红花 (2:1) 组、丹参-红花 (1:1) 组, 连续给药 15 d 后麻醉大鼠, 取出肝脏, 每组 10 只用于检测 3 种探针底物的浓度, 其余 10 只用于实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 测定 CYP₁A₂、CYP₂E₁ 和 CYP₃A₂ mRNA 表达。**结果** 与模型组相比, 丹参-红花药对 (3:1, 2:1) 组大鼠非那西丁、氯唑沙宗、咪达唑仑的代谢消除率降低 ($P<0.05$); 与空白组比较, 模型组大鼠 CYP₁A₂、CYP₂E₁ 和 CYP₃A₂ mRNA 表达水平升高 ($P<0.05$)。与模型组相比, 丹参-红花药对 (3:1, 2:1) 组大鼠 CYP₁A₂、CYP₂E₁ 和 CYP₃A₂ mRNA 表达水平降低 ($P<0.05$)。**结论** 丹参-红花药对 (3:1, 2:1) 可下调模型大鼠 CYP₁A₂、CYP₂E₁ 和 CYP₃A₂ mRNA 表达, 显著抑制酶活力, 在 3:1 比例下作用最强。

关键词: 丹参-红花药对; CYP₁A₂; CYP₂E₁; CYP₃A₂; mRNA

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2021)03-0782-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2021.03.043

丹参为唇形科植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 的干燥根和根茎, 临床常用于胸痹心痛, 心烦不眠, 热痹疼痛, 月经不调, 痛经经闭等^[1]。红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花。临床常用于经闭, 痛经, 胸痹心痛, 跌扑损伤等^[2]。丹参-红花是近现代临床常用的活血化瘀药对, 从中医方剂数据库和复方专利中检索出同时含有丹参-红花的方剂共 2 646 首^[3]; 2015 年版《中国药典》一部成

方制剂和《国家中成药标准汇编》中同时含丹参-红花的方剂共 30 首^[4]。本研究以丹参-红花为研究对象, 采用 cocktail 探针药物法, 以探针药物的代谢消除百分率为指标^[5], 评价丹参-红花临床配伍常用比例 (1:1、2:1、3:1) 对大鼠细胞色素 P450 (Cytochrome P-450, CYP450) 酶活性的影响, 同时采用实时荧光定量 PCR (RT-PCR) 测定 CYP450 酶中 3 种亚型 mRNA 的表达水平, 为丹参-红花