

穿心莲内酯促进 PM 2.5 排出的作用研究

▲杭州环特生物科技股份有限公司 黄燕烽 彭逸 劳乔聪 天士力研究院药理毒理研究中心 张莉华 陈雅红

目前，雾霾天气作为严重危害人类健康的大气环境污染，困扰着我国大部分城市和地区，而其中的空气细颗粒物（尤其是 PM 2.5）是对人体健康造成严重威胁的重要致病物质。

研究认为，PM 2.5 可直接通过呼吸系统进入支气管，沉积于上、下呼吸道和肺泡中，引起急性鼻炎和急性支气管炎等病症。而对于支气管哮喘、慢性支气管炎、阻塞性肺气肿和慢性阻塞性肺疾病等慢性呼吸系统疾病患者，可使病情急性发作或急性加重。因此，在预防 PM 2.5 吸入的同时，增加体内 PM 2.5 的排出，对预防和降低雾霾天气给人体造成的损伤具有重大意义。

穿心莲内酯滴丸即主要用于治疗上呼吸道感染疾病的药物。本研究利用向斑马鱼卵黄囊内注射纳米活性炭颗粒制备的斑马鱼 PM 2.5 超细颗粒物排出模型，对穿心莲内酯对于体内 PM 2.5 的清除作用进行评价。

材料与方法

实验仪器与主要试剂

解剖显微镜、6 孔板、精密电子天平、显微注射

仪、拉针仪；二甲基亚砜、纳米活性炭。

实验动物

黑色素等位基因突变型 Albino 品系斑马鱼，以自然成对交配繁殖方式进行。年龄为受精后 2 d（2 dpf），共 150 尾。

以上斑马鱼均饲养于 28 ℃ 的养鱼用水中（水质：每升反渗透水中加入 200 mg 速溶海盐，电导率为 480~510 μS/cm；pH 为 6.9~7.2；硬度为 53.7~71.6 mg/L CaCO₃），实验动物使用许可证号为：SYXK（浙）2012-0171。饲养管理符合国际 AAALAC 认证的要求。

受试药物

穿心莲内酯（批号：2015C13），由天士力医药集团股份有限公司提供。

实验方法

模型制备

将 2.3 mg/ml 纳米活性炭作为 PM 2.5 纳米颗粒，注射到 2 dpf 斑马鱼卵黄囊中（相当于人肌肉注射），每尾斑马鱼注射 30 nl，即以 69 ng/尾的剂量建立斑马鱼 PM 2.5 分泌模型。

实验方法

随机选取 150 尾 2 dpf 黑色素等位基因突变型 Albino 品系斑马鱼，同时设置正常对照组和模型对照组，且每天更换给予肌肉注射纳米活性炭建立斑马鱼纳米活性炭分泌进入肠道功能评价的模型，每孔（实验组）均处理 30 尾斑马鱼，水溶给予穿心莲内酯，浓度分别为 13.9、41.7 和 125 μg/ml，同时设置正常对照组和模型对照组，且每天更换给予肌肉注射纳米活

结果与分析

穿心莲内酯浓度为 13.9 和 41.7 μg/ml 时，纳米活性炭分泌发生率均为 40%，与模型对照组（16.7%）比较虽有所提高，但并无统计学差异（P > 0.05）。此结果显示，穿心莲内酯在浓度为 13.9 和 41.7 μg/ml 时，对斑马鱼纳米活性炭分泌进入肠道无明显促进作用。浓度为 125 μg/ml 时，纳米活性炭分泌发生率为 53.3%，与模型对照组（16.7%）比较有统计学差异（P < 0.01），显示穿心莲内酯在浓度为 125 μg/ml 时，对斑马鱼纳米活性炭分泌进入肠道有明显促进作用。（表 1，图 1、2、3）

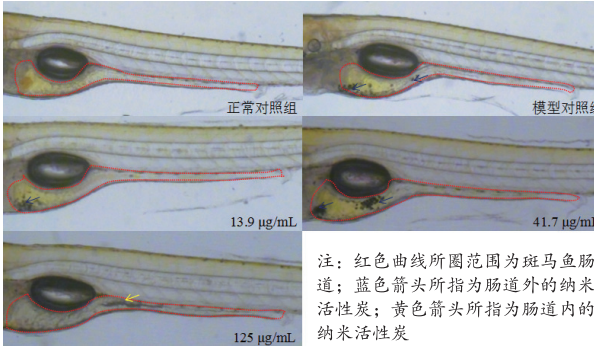


图 1 各实验组斑马鱼肠道分泌纳米活性炭表型图

表 1 各实验组斑马鱼体内纳米活性炭分泌发生率（30 例）

实验浓度 (μ g/ml)	纳米活性炭已分泌的斑马鱼数量 (尾，Mean)	纳米活性炭分泌发生率(%)
正常对照组	0	—
模型对照组	5	—
13.9	12	40
41.7	12	40
125	16**	53.3**

注：与模型对照组比较：** P < 0.01

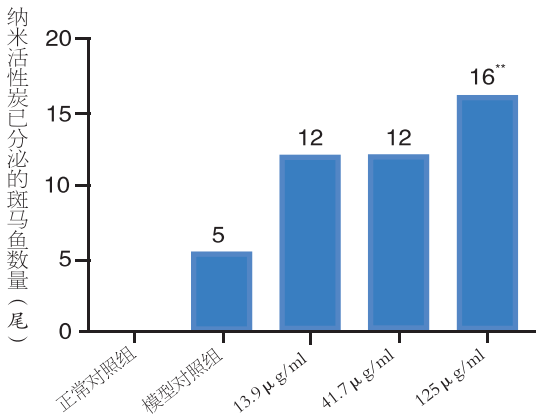


图 2 各实验组已分泌纳米活性炭的斑马鱼数量

注：与模型对照组比较：** P < 0.01

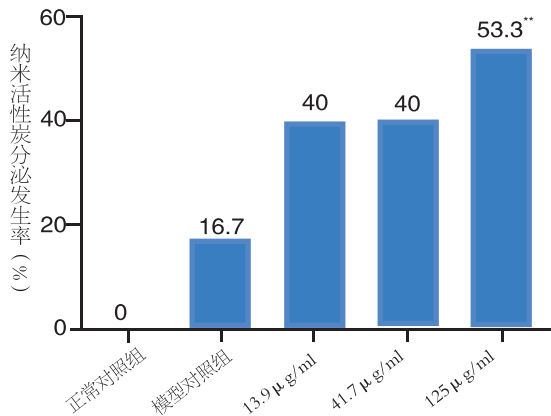


图 3 各实验组斑马鱼纳米活性炭分泌发生率

注：与模型对照组比较：** P < 0.01

讨论

随着国家对雾霾天气的重视以及民众对雾霾危害的关注，雾霾的防治已成为近年来众多行业的研究热点。基于我国正处于工业化的快速发展期，对空气中细颗粒物的监测设施及研究水平有限，因此，大幅降低空气中细颗粒物的总体浓度是一个长期而艰难的过程。

目前，主要利用防雾霾口罩来减少细颗粒雾的吸入，从而达到预防雾霾危害的目的。在此基础上，如能促进吸入体内的 PM 2.5 的排出，对预防和降

低雾霾天气给人机体造成的损伤具有重大意义。

由于 PM 2.5 超细颗粒物的尺寸和成分复杂，直接使用大气中收集的超细颗粒进行研究较为困难，因此研究者多采用纳米颗粒代替 PM 2.5 超细颗粒进行研究。很多研究通过跟踪纳米颗粒的体内过程，发现纳米颗粒除了可通过从肺部、肝脏等部位的清除外，还可通过肠道排出体外。

有研究进一步证明，进入斑马鱼和小鼠体内的纳米活性炭颗粒均能通过

肠道的杯状细胞分泌进入肠道而排出，被称为肠杯状细胞分泌通路(IGCSP)。

斑马鱼作为一种模式动物，由于其与人类基因同源性高（80% 以上）、高通量、快速、费用低等特点，近年来广泛用于药物药效作用的筛选及早期毒性筛选研究。

斑马鱼胚胎透明，易于直接观察，本研究利用 IGCSP，设计了向斑马鱼卵黄囊内注射纳米活性炭颗粒制备的斑马鱼 PM 2.5 超细颗粒物排出模型，评价穿心莲内酯对体内 PM 2.5

超细颗粒物排出的影响。

结果显示，穿心莲内酯 125 μg/ml 作用于斑马鱼 PM 2.5 超细颗粒物排出模型时，纳米活性炭分泌发生率为 53.3%，与模型对照组（16.7%）比较有统计学差异，对斑马鱼纳米活性炭分泌进入肠道有明显促进作用。

因此，此结果提示，穿心莲内酯具有促进 PM 2.5 从肠道排出的功能，可迅速降低 PM 2.5 超细颗粒物的暴露水平，从而减少 PM 2.5 引起的患病风险。

$$\text{分泌发生率(\%)} = \left[\frac{Z(\text{纳米颗粒分泌进入肠道})}{Z(\text{总数})} \right] \times 100\%$$