

文章编号:1000-5404(2012)23-2399-04

论著

## mTOR 信号通路介导黄芩苷抑制人结肠癌细胞的增殖

吴登艳<sup>1</sup>, 宋 娇<sup>2</sup>, 董海良<sup>2</sup>, 邢 伟<sup>2</sup>, 徐 祥<sup>2</sup>, 黄 宏<sup>2</sup>, 郝 进<sup>1</sup> (400010 重庆, 重庆医科大学附属第二医院皮肤科<sup>1</sup>; 400042 重庆, 第三军医大学大坪医院野战外科研究所第一研究室, 创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室<sup>2</sup>)

**[摘要]** 目的 探讨黄芩苷抑制人结肠癌细胞(HCT116)增殖的分子机制。方法 采用MTT比色法检测不同浓度的黄芩苷(0.01~100 μg/ml)对体外培养的HCT116细胞增殖的抑制作用;采用Western blot分析检测被黄芩苷干预的HCT116细胞的增殖相关蛋白的表达。结果 与对照组比较,浓度为1~100 μg/ml的黄芩苷处理组明显抑制HCT116细胞的增殖( $P < 0.05$ )。用100 μg/ml黄芩苷处理后,增殖相关的蛋白mTOR、p70S6K、S6、eIF4E表达明显下调( $P < 0.05$ ),4E-BP1表达明显上调。p-mTOR(Ser2448)、p-S6(Ser235/236)、p-4E-BP1(Thr37/46)的磷酸化水平下降( $P < 0.05$ )。结论 黄芩苷能通过抑制mTOR信号通路来抑制人结肠癌HCT116细胞的增殖。

**[关键词]** 黄芩苷;人结肠癌HCT116细胞;增殖;mTOR信号通路

**[中图分类号]** R285.5; R730.23; R735.3

**[文献标志码]** A

## mTOR signaling pathway mediates baicalin-inhibited proliferation in human colon cancer cell line HCT116

Wu Dengyan<sup>1</sup>, Song Jiao<sup>2</sup>, Dong Hailiang<sup>2</sup>, Xing Wei<sup>2</sup>, Xu Xiang<sup>2</sup>, Huang Hong<sup>2</sup>, Hao Jin<sup>1</sup> (<sup>1</sup>Department of Dermatology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing, 400010; <sup>2</sup>State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Department 1, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

**[Abstract]** **Objective** To determine the inhibitory effect of baicalin on the proliferation of human colon cancer cell line HCT116 and its underlying mechanism. **Methods** Human colon cancer cell line HCT116 were primarily cultured *in vitro* and treated with baicalin at different concentrations of 0.01 to 100 μg/ml. MTT assay was performed to assess the cell proliferation. Western blotting was used to analyze the expression of cell proliferation related proteins in HCT116 cells after baicalin treatment. **Results** Baicalin from 1 to 100 μg/ml resulted in significantly inhibitory effect on HCT116 cells proliferation compared with the control group ( $P < 0.05$ ). The protein expression of mTOR, p70S6K, S6 and eIF4E were significantly down-regulated by baicalin (100 μg/ml) ( $P < 0.05$ ), as well as the expression of 4E-BP1 was significantly up-regulated. The phosphorylation of mTOR, S6 and 4E-BP1 were suppressed by baicalin (100 μg/ml) in HCT116 cells ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Baicalin inhibited the proliferation in HCT116 cells through mTOR signaling pathway.

**[Key words]** baicalin; human colon cancer cell line HCT116; proliferation; mTOR signaling pathway

Corresponding author: Hao Jin, E-mail: haojin\_cq@163.com

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin, mTOR)信号通路是转导细胞内外的营养,生长因子及环境压力的信号通路。mTOR是重要的调节细胞生长中心调节器,在许多人类肿瘤中都会发生mTOR的功能失调<sup>[1]</sup>。由于各种因素使得mTOR活化,表达异常,功能失调,在肿瘤的发生、发展中起着重要的作用。抑制mTOR信号通路的活化已成为肿瘤治疗的新策略。

近年来研究发现,黄芩苷作为一种黄酮类成分具

有抗肿瘤作用,主要表现为抑制肿瘤细胞增殖、促进凋亡等方面<sup>[2]</sup>,但其分子机制仍不清楚。本研究通过黄芩苷处理人结肠癌细胞HCT116后,检测细胞内mTOR信号通路相关蛋白的表达变化,细胞增殖的变化,以探讨黄芩苷通过介导mTOR信号通路的转导从而抑制人结肠癌细胞HCT116的这一分子机制。

### 1 材料与方法

#### 1.1 材料与试剂

HCT116细胞株购自南京凯基生物科技发展有限公司;

**[通信作者]** 郝 进, E-mail: haojin\_cq@163.com

DMEM 培养基购自美国 Gibco 公司,胎牛血清的购于 HyClone 公司,黄芩苷购于西安飞达有限公司,四甲基偶氮唑蓝 (MTT) 购自 Sigma 公司,雷帕霉素 (rapamycin) 购自 Sigma 公司, mTOR、p70S6K、S6、p-mTOR (Ser2448)、p-S6 (Ser235/236)、p-4E-BP1 (Thr37/46) 等单克隆抗体购自 Cell Signaling 公司, eIF4E 单克隆抗体购自 Santa Cruz 公司,HRP 标记的山羊抗鼠 IgG 二抗、HRP 标记的山羊抗兔 IgG 二抗购自中杉金桥。

### 1.2 主要溶液配制

黄芩苷用 DMEM 培养液稀释成 1 mg/ml 的浓度,分装后 -20 °C 避光保存,雷帕霉素用纯乙醇配制为 100 μg/ml 的浓度,分装后 -20 °C 保存备用。

### 1.3 细胞培养

HCT116 细胞在含 10% 胎牛血清的 DMEM 高糖培养基、37 °C、5% CO<sub>2</sub> 饱和湿度条件的孵箱中培养,待细胞生长至培养瓶表面积约 80% 时,用 0.25% 胰蛋白酶和 0.02% EDTA 的胰酶消化传代,选用对数生长期细胞进行实验。

### 1.4 实验分组

实验分为对照组 (含 10% 胎牛血清及的 DMEM 培养液 + HCT116 细胞);黄芩苷组 (含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液 + HCT116 细胞 + 黄芩苷);雷帕霉素干预组 (含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养液 + HCT116 细胞 + 雷帕霉素),黄芩苷的终浓度为 100 μg/ml,雷帕霉素的浓度为 100 ng/ml。

### 1.5 MTT 法测定 HCT116 细胞的增殖

取对数生长期的细胞,用 2.5 g/L 胰酶消化,加入培养液调整细胞密度为 2 × 10<sup>3</sup>/ml,接种于 3 块 96 孔培养板,每孔 100 μl。常规培养 24 h 后,吸弃培养液和未贴壁细胞,更换为含不同浓度的药物的培养液,每孔加入各组溶液 100 μl,每个浓度种 5 个复孔。标准条件下分别孵育 24、48、72 h 后,向每孔内加入 20 μl MTT 溶液 (5 mg/ml),继续培养 4 h。倒置显微镜下观察 MTT 结晶状况,然后倒弃孔内上清液,并小心吸干,最后每孔内加入 150 μl 二甲基亚砷,轻轻地振荡 10 min 后,在酶标仪下测定光密度值 [D(490)],取 5 孔平均值,获取最佳增殖密度和培养时间。

### 1.6 细胞总蛋白提取与 Western blot 分析

根据实验设计的分组培养以后收集细胞,用预冷 PBS 洗涤 3 次后,将细胞重悬于裂解液中,冰浴 30 min,使细胞充分裂解。4 °C,8 000 × g 离心 5 min,收集上清液,进行蛋白质定量。各组取等量蛋白质,经 8%、10%、15% SDS-PAGE 分离后,半干转膜至 PVDF 膜上,封闭后。与一抗结合,4 °C 摇床过夜;TBST 洗涤后与二抗结合反应,同上洗涤,用 ECL 发光显色后在 X 线洗片机 (HQ-320XT) 上曝光检测,采用 Quantity One 4.6.2 软件进行图像分析,并计算目的蛋白与 β-actin 蛋白的比值。

### 1.7 统计学处理

数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS 18.0 统计软件进行单因素方差分析。

## 2 结果

### 2.1 黄芩苷 HCT116 细胞增殖活性的影响

由表 1 可见,实验组中加入 0.01 ~ 100 μg/ml 的黄芩苷,对

HCT116 细胞的增殖有一定的抑制作用。24 h 时,从 1 μg/ml 浓度的黄芩苷起即显示出明显的抑制增殖的作用;48、72 h 时,0.1 ~ 100 μg/ml 浓度的黄芩苷组,与对照组比较,都具有极显著性差异 ( $P < 0.01$ ),且有明显的剂量依赖性。同时可见,雷帕霉素组对细胞的增殖也有明显的增殖抑制作用,与对照组比较具有显著差异 ( $P < 0.05$ )。并且在 24 ~ 72 h 范围内,显示 100 μg/ml 浓度的黄芩苷抑制增殖作用最强,与同期对照组比较,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

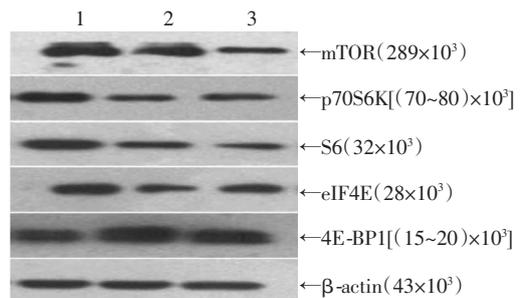
表 1 黄芩苷对 HCT116 细胞的增殖活性的影响 ( $n = 4, \bar{x} \pm s$ )

组别	24 h	48 h	72 h
对照组	0.540 ± 0.006	0.626 ± 0.017	0.745 ± 0.023
0.01 μg/ml 黄芩苷组	0.525 ± 0.013	0.581 ± 0.015	0.729 ± 0.026
0.1 μg/ml 黄芩苷组	0.506 ± 0.027	0.569 ± 0.016 <sup>a</sup>	0.714 ± 0.025
1 μg/ml 黄芩苷组	0.449 ± 0.040 <sup>a</sup>	0.532 ± 0.012 <sup>a</sup>	0.691 ± 0.026 <sup>a</sup>
10 μg/ml 黄芩苷组	0.361 ± 0.009 <sup>a</sup>	0.455 ± 0.019 <sup>a</sup>	0.591 ± 0.053 <sup>a</sup>
100 μg/ml 黄芩苷组	0.323 ± 0.019 <sup>a</sup>	0.358 ± 0.016 <sup>a</sup>	0.527 ± 0.014 <sup>a</sup>
100 ng/ml 雷帕霉素组	0.325 ± 0.012 <sup>a</sup>	0.352 ± 0.009 <sup>a</sup>	0.469 ± 0.023 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

### 2.2 黄芩苷对 mTOR 信号通路增殖相关蛋白表达的影响

Western blot 结果显示,经 100 μg/ml 的黄芩苷处理后, mTOR、p70S6K、S6、eIF4E 蛋白表达量与对照组比较明显减少 ( $P < 0.05$ ),而 4E-BP1 与对照组比较蛋白表达量增加;与雷帕霉素处理组相比较作用一致。见图 1、表 2。



1: 对照组; 2: 100 μg/ml 黄芩苷组; 3: 100 ng/ml 雷帕霉素组

图 1 Western blot 检测 HCT116 细胞中 mTOR 信号通路增殖蛋白 mTOR、p70S6K、S6、eIF4E、4E-BP1 的表达

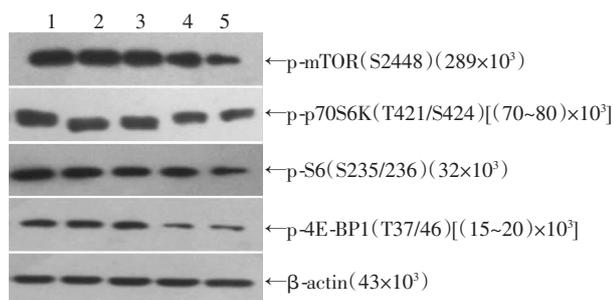
表 2 Western blot 检测 HCT116 细胞中 mTOR、p70S6K、S6、eIF4E、4E-BP1 蛋白的表达 ( $n = 4, \bar{x} \pm s$ )

组别	mTOR 蛋白	p70S6K 蛋白	S6 蛋白	eIF4E 蛋白	4E-BP1 蛋白
对照组	0.97 ± 0.02	0.93 ± 0.03	0.96 ± 0.02	0.99 ± 0.02	1.46 ± 0.06
100 μg/ml 黄芩苷组	0.81 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.68 ± 0.04 <sup>a</sup>	0.79 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.87 ± 0.04 <sup>a</sup>	1.94 ± 0.03 <sup>a</sup>
100 ng/ml 雷帕霉素组	0.64 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.61 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.54 ± 0.05 <sup>a</sup>	0.63 ± 0.08 <sup>a</sup>	1.49 ± 0.02 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , 与对照组比较

### 2.3 不同作用时间黄芩苷对 mTOR 通路增殖相关蛋白的磷酸化水平的影响

Western blot 结果显示,经 100 μg/ml 的黄芩苷处理的在 0、15、30、60 min 的 p-mTOR (S2448)、p-p70S6K (T421/S424)、p-S6 (S235/236)、p-4E-BP1 (T37/46) 的磷酸化随着时间的变化而下降,尤其在 30、60 min 与对照组相比较下降显著 ( $P < 0.05$ ),且呈时间依赖性。见图 2、表 3。



1: 对照组(0 µg/ml 黄芩苷)60 min; 2~5: 100 µg/ml 黄芩苷组 0、15、30、60 min

图2 Western blot 检测 HCT116 细胞中 mTOR 通路增殖相关蛋白磷酸化的变化

表3 HCT116 细胞中 mTOR 通路增殖相关蛋白的磷酸化水平 (n=4,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	p-mTOR (S2448)	p-p70S6K (T421/S424)	p-S6 (S235/236)	p-4E-BP1 (T37/46)
对照组	1.13 ± 0.01	1.09 ± 0.01	0.86 ± 0.02	0.95 ± 0.02
100 µg/ml 黄芩苷组(0 min)	1.09 ± 0.05	1.02 ± 0.01	0.83 ± 0.06	0.97 ± 0.03
100 µg/ml 黄芩苷组(15 min)	0.96 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.83 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.65 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.60 ± 0.03 <sup>a</sup>
100 µg/ml 黄芩苷组(30 min)	0.82 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.66 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.52 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.52 ± 0.02 <sup>a</sup>
100 µg/ml 黄芩苷组(60 min)	0.56 ± 0.02 <sup>a</sup>	0.54 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.41 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.39 ± 0.02 <sup>a</sup>

a: P < 0.05, 与对照组比较

### 3 讨论

黄芩苷是唇形科植物黄芩中提取的一种黄酮类化合物,具有解热、降压、保肝、抗菌等作用。近年的研究发现黄芩苷具有抗肿瘤作用,其机制与诱导细胞凋亡,抑制细胞增殖等作用有关<sup>[3-4]</sup>。而黄芩苷影响细胞增殖的机制尚不清楚,本实验证实,黄芩苷通过影响 mTOR 信号通路相关的蛋白表达的下调,抑制 HCT116 细胞的增殖。

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(target of rapamycin, mTOR)是一种从酵母到哺乳动物高度保守的丝氨酸/苏氨酸的蛋白激酶<sup>[5-6]</sup>。在细胞内参与基因转录,蛋白质翻译,核糖体合成,细胞凋亡等多种生物学功能,是多种重要的信号转导枢纽<sup>[7-8]</sup>。近年来的研究显示,mTOR 的功能失调与多种肿瘤的形成密切相关<sup>[9]</sup>。并且 mTOR 在直肠癌中呈现出高表达<sup>[10]</sup>。黄芩苷对多种肿瘤细胞生长均有抑制作用,我们的研究设计了不同浓度的黄芩苷对 HCT116 细胞增殖的影响;并探讨了黄芩苷抑制 HCT116 的细胞增殖的其分子机制。本实验中我们给予不同浓度的黄芩苷(0.01、0.1、1、10、100 µg/ml)干预 HCT116 细胞,发现黄芩苷在 1~100 µg/ml 的浓度范围对 HCT116 细胞的抑制作用都较明显,其中 100 µg/ml 浓度抑制作用最明显,并且呈剂量依赖性。与雷帕霉素组比较,对 HCT116 细胞的增殖抑制作用基本一致。由此我们认为黄芩苷

对 HCT116 细胞的增殖的抑制作用可能是通过抑制 mTOR 信号通路实现的。在 mTOR 信号通路中核糖体 S6 蛋白激酶(S6K)和真核生物起始因子 4E 结合蛋白 1(4E-BP1)是其下游的两个重要的调节器<sup>[11]</sup>。S6K1 主要影响蛋白质的合成;eIF4E 是真核细胞翻译起始复合物的亚单位之一,结合于 mRNA 的 5'-Cap, 4E-BP1 与 eIF4E 的帽端结合,抑制翻译起始。mTOR 使 4E-BP1 磷酸化而失活,使 4E-BP1 与 eIF4E 解离,游离的 eIF4E 与 eIF4G、eIF4B、eIF4A 结合形成 eIF4F 起始复合物,结合到 mRNA 的 5'-Cap,促进帽状依赖翻译的起始<sup>[12-13]</sup>。mTOR 可使 4E-BP1 的 4 个位点发生磷酸化,其中有两个位点是对雷帕霉素敏感的位点,可被雷帕霉素抑制<sup>[14-15]</sup>。另外在 mTOR 信号通路中 eIF4E 是癌基因编码的蛋白,在许多肿瘤中都存在有 mTOR 信号通路的过度活化。因此抑制 HCT116 肿瘤细胞的 mTOR 信号通路的过度活化成为抑制肿瘤生长的策略。从而我们进一步设计了黄芩苷干预后 mTOR 信号通路的相关蛋白表达的调控的变化。本实验中,我们给予 100 µg/ml 的黄芩苷干预 HCT116 细胞,检测 mTOR、p70S6K、S6、eIF4E、4E-BP1 相关蛋白的表达,发现 mTOR、p70S6K、S6、eIF4E 的表达明显减少,同时与 eIF4E 结合后能抑制翻译起始的 4E-BP1 的表达被上调。而 4E-BP1 在肿瘤形成的相关信号通路中起着重要的作用<sup>[16]</sup>。因此我们认为黄芩苷是通过 mTOR 信号通路实现抑制 HCT116 细胞的增殖。

为了进一步证实黄芩苷的这一作用机制,本实验采用雷帕霉素(mTOR 的一种特异性抑制剂)处理细胞后对 mTOR 信号通路的抑制作用与黄芩苷作用组相比较。检测 mTOR、p70S6K、S6、eIF4E、4E-BP1 的表达以及 p-mTOR(Ser2448)、p-S6(Ser235/236)、p-p70S6K(Thr421/Ser424)、p-4E-BP1(Thr37/46)的磷酸化水平的变化。雷帕霉素是一种新型大环内酯类免疫抑制剂,其作用的靶蛋白是 mTOR,具有明确的抗肿瘤作用<sup>[17]</sup>。研究显示,雷帕霉素通过抑制 mTOR 复合物中 mTORC1 的下游的核糖体蛋白 S6,抑制蛋白合成,同时能抑制细胞增殖<sup>[18-20]</sup>。这些结果显示 mTOR、p70S6K、S6、eIF4E 的表达明显减少,4E-BP1 的表达被上调;p-mTOR(Ser2448)、p-S6(Ser235/236)、p-p70S6K(Thr421/Ser424)、p-4E-BP1(Thr37/46)的磷酸化水平均在不同程度地被抑制。因此,黄芩苷对 HCT116 细胞有与雷帕霉素相似的肿瘤抑制作用。但黄芩苷是否也与雷帕霉素一样对 mTOR 复合物中的 mTORC2 不起作用,仍不清楚,还有待于进一步的研究。

综上所述,本实验研究了黄芩苷对 HCT116 细胞

的抑制作用的机制是通过 mTOR 信号通路的介导, 这为黄芩苷的抗肿瘤作用提供了合理的有意义的理论基础。其确切的作用机制尚需要动物实验及临床研究进一步证实。

参考文献:

[1] Foster D A. Phosphatidic acid signaling to mTOR: signals for the survival of human cancer cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2009, 1791(9): 949 - 955.

[2] 张喜平, 田华, 程琪辉. 黄芩苷的药理作用研究现状[J]. *中国药理学通报*, 2003, 19(11): 1212 - 1215.

[3] Miocinovic R, McCabe N P, Keck R W, et al. *In vivo* and *in vitro* effect of baicalein on human prostate cancer cells[J]. *Int J Oncol*, 2005, 26(1): 241 - 246.

[4] Lu H F, Hsueh S C, Ho Y T, et al. ROS mediates baicalin-induced apoptosis in human promyelocytic leukemia HL-60 cells through the expression of the Gadd153 and mitochondrial-dependent pathway[J]. *Anticancer Res*, 2007, 27(1A): 117 - 125.

[5] Wullschleger S, Loewith R, Hall M N. TOR signaling in growth and metabolism[J]. *Cell*, 2006, 124(3): 471 - 484.

[6] Harrison D E, Strong R, Sharp Z D, et al. Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice[J]. *Nature*, 2009, 460(7253): 392 - 395.

[7] Fingar D C, Salama S, Tsou C, et al. Mammalian cell size is controlled by mTOR and its downstream targets S6K1 and 4E-BP1/eIF4E[J]. *Genes Dev*, 2002, 16(12): 1472 - 1487.

[8] Polak P, Hall M N. mTOR and the control of whole body metabolism[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(2): 209 - 218.

[9] Guertin D A, Sabatini D M. Defining the role of mTOR in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2007, 12(1): 9 - 22.

[10] Suzuki Y, Toquenaga Y. Effects of information and group structure on evolution of altruism: analysis of two-score model by covariance and contextual analyses[J]. *J Theor Biol*, 2005, 232(2): 191 - 201.

[11] Tsang C K, Zheng X F. TOR-in(g) the nucleus[J]. *Cell Cycle*, 2007, 6(1): 25 - 29.

[12] Duvel K, Yecies J L, Menon S, et al. Activation of a metabolic gene regulatory network downstream of mTOR complex 1[J]. *Mol Cell*, 2010, 39(2): 171 - 183.

[13] Ma X M, Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2009, 10(5): 307 - 318.

[14] Thoreen C C, Kang S A, Chang J W, et al. An ATP-competitive mammalian target of rapamycin inhibitor reveals rapamycin-resistant functions of mTORC1[J]. *J Biol Chem*, 2009, 284(12): 8023 - 8032.

[15] Dowling R J, Topisirovic I, Alain T, et al. mTORC1-mediated cell proliferation, but not cell growth, controlled by the 4E-BPs[J]. *Science*, 2010, 328(5982): 1172 - 1176.

[16] She Q B, Halilovic E, Ye Q, et al. 4E-BP1 is a key effector of the oncogenic activation of the AKT and ERK signaling pathways that integrates their function in tumors[J]. *Cancer Cell*, 2010, 18(1): 39 - 51.

[17] Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo A M. Targeting the mTOR signaling network for cancer therapy[J]. *J Clin Oncol*, 2009, 27(13): 2278 - 2287.

[18] Nowak P, Cole D C, Brooijmans N, et al. Discovery of potent and selective inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase[J]. *J Med Chem*, 2009, 52(22): 7081 - 7089.

[19] Wang X, Fonseca B D, Tang H, et al. Re-evaluating the roles of proposed modulators of mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC1) signaling[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(45): 30482 - 30492.

[20] Choo A Y, Yoon S O, Kim S G, et al. Rapamycin differentially inhibits S6Ks and 4E-BP1 to mediate cell-type-specific repression of mRNA translation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(45): 17414 - 17419.

(收稿:2012-06-28;修回:2012-09-21)

(编辑 汪勤俭)

(上接 2398 页)

2 讨论

血栓通又名三七总皂苷,系由三七的叶中分离提取的三七总苷制成的注射剂,具有活血化淤、活络以及抑制血小板聚集和增加脑血流量的作用。临床上广泛用于脑血栓形成、脑梗死、冠心病、心绞痛。

血栓通注射液致药疹近两年常有报道<sup>[1-2]</sup>,其具体机制尚不清楚。张冰等<sup>[3]</sup>认为,血栓通致药疹可能是其中某些未知成分激活了皮肤组织的 H<sub>1</sub>受体,从而引起组胺释放,导致皮肤反应性增高。张金华<sup>[4]</sup>认为,可能是血栓通中存留某些大分子物质,这些物质进入机体后可成为抗原或半抗原,刺激机体产生相应抗体,从而引起变态反应。

本组 2 例患者从静滴血栓通注射液到出现过敏反应的潜伏期分别为 2 d 和 1 周,说明血栓通所致药疹发病较快。血栓通引起的药疹除了皮疹表现外,还可伴有胸闷、气短、心悸,口服抗组胺药很难取得满意疗效,说明血栓通引起的药疹属于

中、重度药疹,常需住院治疗。

治疗方面,以静滴复方甘草酸苷注射液辅以口服抗组胺药和外用药的综合治疗,通常于 1 周内取得满意疗效。使用复方甘草酸苷注射液治疗血栓通所致中、重度药疹,比系统使用糖皮质激素更安全,后者的诸如消化道出血、骨质疏松、股骨头坏死等副作用,基本可以避免,故值得在临床中推广。

参考文献:

[1] 蔡霞. 血栓通注射液静脉给药致不良反应 21 例分析[J]. *中国医药指南*, 2009, 7(20): 70 - 71.

[2] 刘国海. 血栓通注射液致不良反应 27 例分析[J]. *临床合理用药杂志*, 2011, 4(15): 90 - 91.

[3] 张冰, 徐刚. 中药不良反应概论[M]. 北京: 北京大学医学出版社, 2005: 47 - 62.

[4] 张金华. 血栓通冻干粉致全身性荨麻疹 1 例[J]. *中国临床医药研究杂志*, 2006, 156(9X): 65.

(收稿:2012-07-12;修回:2012-09-19)

(编辑 邓强庭)