

# 羟基红花黄色素 A 对抗原诱导 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒的影响<sup>Δ</sup>

黄 丰<sup>1\*</sup>, 李满萍<sup>1</sup>, 吴赛春<sup>1</sup>, 涂苑青<sup>1</sup>, 曾 静<sup>1</sup>, 童晓云<sup>2</sup> (1. 暨南大学药学院中药药理教研室, 广州 510632; 2. 云南中医学院第一附属医院, 昆明 650021)

中图分类号 R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2013)19-1738-04  
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2013.19.04

**摘 要** 目的: 研究羟基红花黄色素 A(HYSA) 对抗原诱导大鼠嗜碱性细胞白血病细胞株(Rat basophilic leukemia cell line, RBL-2H3) 细胞脱颗粒的影响。方法: 采用 MTT 法检测 HYSA 对 RBL-2H3 细胞增殖活性的影响; 每孔加入抗 DNP-IgE 单抗(0.25 μg/ml) 与二硝基苯基人血清白蛋白(30 ng/ml) 以复制抗原诱导细胞脱颗粒模型, 研究 HYSA 对抗原诱导 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒的抑制作用; 采用 Western blot 法检测 HYSA 对抗原诱导 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒丝裂原活化蛋白激酶(MAPK) 蛋白表达的影响。结果: 3~300 μmol/L 的 HYSA 对 RBL-2H3 细胞的增殖无明显影响; 300 μmol/L HYSA 能显著降低 RBL-2H3 细胞脱颗粒程度以及抑制 MAPK 蛋白的表达。结论: HYSA 对抗原诱导 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒的炎症反应具有一定的抑制作用, 且其作用可能与抑制 MAPK 蛋白表达有关。

**关键词** 羟基红花黄色素 A; 大鼠嗜碱性细胞白血病细胞株; 脱颗粒

## Effects of Hydroxysafflor Yellow A on Antigen-stimulated Degranulation of Basophilic Cell Leukemia Cell Line in Rats

HUANG Feng<sup>1</sup>, LI Man-ping<sup>1</sup>, WU Sai-chun<sup>1</sup>, TU Yuan-qing<sup>1</sup>, ZENG Jing<sup>1</sup>, TONG Xiao-yun<sup>2</sup> (1. Dept. of TCM Pharmacology, College of Pharmacy, Jinan University, Guangzhou 510632, China; 2. The First Affiliated Hospital of Yunnan TCM College, Kunming 650021, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To study the effects of Hydroxysafflor yellow A (HYSA) on antigen-stimulated degranulation in RBL-2H3 cells. METHODS: MTT assay was performed to establish the effect of HYSA on the RBL-2H3 cells viability; the RBL-2H3 cells were stimulated with 0.25 μg/ml anti-DNP IgE and 30 ng/ml DNP-HSA to establish degranulation model, the inhibitory effect of HYSA on antigen-stimulated degranulation in RBL-2H3 cells was researched; MAPK protein expression after antigen-induced degranulation was examined by the Western blot analysis in RBL-2H3 cells. RESULTS: HYSA (3~300 μmol/L) had no significant effect on RBL-2H3 cells proliferation. HYSA (300 μmol/L) significantly decreased the degranulation and MAPK phosphorylated protein level in RBL-2H3 cells. CONCLUSIONS: HYSA inhibited the inflammation on antigen-stimulated degranulation in RBL-2H3 cells through inhibiting of the MAPK protein phosphorylation.

**KEY WORDS** Hydroxysafflor yellow A; RBL-2H3 cells; Degranulation

红花是我国常用的一味活血化瘀中药, 其来源为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L 的干燥花。羟基红花黄色素 A (Hydroxysafflor yellow A, HYSA) 为红花提取物中具有单查尔酮苷结构的水溶性单体成分, 2010 年版《中国药典》就已规定以 HYSA 为红花的代表性活性成分进行含量测定<sup>[1]</sup>。HYSA 为红花有效部位红花黄色素的主要有效成分, 其抗血小板聚集、抑

制血栓形成和减轻心脑血管缺血损伤作用<sup>[2]</sup>早已广为人知, 随着近几年药理研究的深入, 人们发现 HYSA 还具有抗炎作用<sup>[3-5]</sup>。在过敏性鼻炎、哮喘、食物过敏等变态反应性疾病中, 肥大细胞扮演了重要角色, 而活血化瘀类药物具有对抗或治疗其活化脱颗粒的作用。有研究报道, 红花具有稳定致敏大鼠腹腔肥大细胞细胞膜, 抑制细胞脱颗粒的作用<sup>[6]</sup>, 而其有效成分 HYSA

=====

sembly[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2000, 1502(1):16.  
[17] Rebois RV, Reynolds EE, Toll L, et al. Storage of dopamine and acetylcholine in granules of PC12, a clonal pheochromocytoma cell line[J]. *Biochemistry*, 1980, 19(6): 1 240.  
[18] Wu MD, Kimura M, Inafuku S, et al. Effect of aging on

the expression of iNOS and cell death in the mouse cochlear spiral ganglion[J]. *Okajimas Folia Anat Jpn*, 1997, 74(5):155.  
[19] 李平, 何海蓉, 陈启盛. 褪黑素对衰老小鼠脑组织 NO 和氧自由基生成的作用[J]. *基础医学与临床*, 2002, 22(3): 275.  
[20] 陈俊抛. *痴呆治疗学*[M]. 北京: 人民军医出版社, 2002: 56.

(收稿日期: 2012-06-09 修回日期: 2012-10-27)

Δ 基金项目: 国家自然科学基金资助项目(No.81073129)  
\* 副研究员, 硕士研究生导师, 博士。研究方向: 中药免疫。E-mail: hftxyy@gmail.com

未见此类报道。本研究通过抗原诱导大鼠嗜碱性细胞白血病细胞株(RBL-2H3)细胞活化脱颗粒这一经典的I型速发型变态反应模型<sup>[7-8]</sup>,初步探讨HYSA的抗变态反应性炎症的作用及其机制,为其在抗炎相关方面的合理应用提供理论依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

C150型CO<sub>2</sub>培养箱(德国Binder公司);TS100型倒置生物显微镜(日本Nikon公司);超净工作台(苏州净化设备有限公司);ZK15型低温高速冷冻离心机(美国Sigma公司);Safire2型全波长多功能酶标仪(瑞士Tecan公司);111型电泳仪(美国Bio Rad公司)。

### 1.2 药品与试剂

HYSA(广东省食品药品检验所自制,批号:111637201106纯度:98%);富马酸酮替芬(Keto,批号:080M1656V)、抗-DNP IgE单抗(批号:110M4766)、4-硝基苯-N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷(批号:090M50010)均购自美国Sigma公司;二硝基苯基人血清白蛋白(DNP-HSA,美国Biosearch Technologies公司,批号:01739105);RPMI-1640培养基(美国Invitrogen公司);胎牛血清(杭州四季青生物工程有限公司);MTT(美国Axygen公司);P-ERK/ERK、P-p38/p38、P-JNK/JNK抗体、二抗(美国Cell Signaling Technology公司);ERK1/2抑制剂U0126、p38抑制剂SB203580、JNK抑制剂SP600125(杭州碧云天生物技术研究所);预染Marker(加拿大MBI Frementas公司);PVDF膜(美国Millipore公司);脱脂奶粉(美国Difco公司);其余试剂均为分析纯。

### 1.3 细胞株

RBL-2H3细胞由广州中医药大学临床药理研究所免疫研究室周联教授惠赠。

## 2 方法

### 2.1 细胞培养

RBL-2H3细胞培养于RPMI-1640培养液(含10%胎牛血清,100 u/ml青霉素,100 u/ml链霉素)中,置37℃、5% CO<sub>2</sub>培养箱中培养,每2天换液传代1次。取对数生长的细胞,台盼蓝排斥染色,活细胞率>95%,待用。

### 2.2 MTT法检测HYSA对RBL-2H3细胞增殖活性的影响

为排除药物的细胞增殖毒性对模型的干扰,首先分析HYSA在试验条件下对细胞增殖活性的直接影响,细胞活力的测定采用MTT法。

取待用细胞,配制成细胞悬液,接种于96孔板,细胞分子浓度为 $5 \times 10^4 \text{ ml}^{-1}$ ,每孔100 μl,每接种3个孔混匀1次细胞悬液,培养24 h后,弃上清液,分别加入先用水溶解、无血清培养基稀释的不同浓度的HYSA(3、10、30、100、300 μmol/L),即为HYSA①、②、③、④、⑤组,每组浓度6个复孔,设正常(不加药物的细胞空白孔)和空白(不接种细胞的空白孔),培养24 h后终止培养,弃上清液,加入无血清培养基培养24 h,弃上清液加入10 μl的MTT,90 μl无血清培养基孵育4 h后,弃上清液,加入100 μl的二甲基亚砜(DMSO),充分震荡使结晶溶解后,于570 nm波长下测定各孔的吸光度(A)值。细胞活力(%)=(药物组A值-空白组A值)/(正常组A值-空白组A值)×100%。

### 2.3 复制抗原诱导RBL-2H3细胞脱颗粒模型

取待用细胞制备细胞悬液,血球计数板计算细胞密度。用新鲜完全培养基调整细胞分子浓度至 $2.5 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$ ,接种于

24孔培养板中,每孔1 000 μl,在5% CO<sub>2</sub>、37℃培养箱中培养。每孔加入抗DNP-IgE单抗(0.25 μg/ml)与DNP-HSA(30 ng/ml)。用取代磷酸哌嗪缓冲液[PIPES(+)]缓冲液(含30 ng/ml的DNP-HSA)清洗细胞3次。随机分为正常、模型、Keto组。其中,Keto组加入用RPMI1640培养基制备的30 μmol/L Keto预孵育1 h,正常组和模型组用等量RPMI1640培养基替代。1 h后,模型、Keto组加入200 μl PIPES(+)]缓冲液。正常组用PIPES(+)]缓冲液替代,37℃孵育1 h,刺激细胞β-氨基己糖苷酶(β-Hexosaminidase,β-HEX)的释放。收集正常和模型组上清液,每孔取50 μl加入到96孔培养板中,加入显色液50 μl,37℃孵育1 h。加入200 μl碳酸钠缓冲液终止反应,于405 nm波长处检测A值。其中正常组细胞加0.5% Triton X-100作用30 min以完全溶解细胞,吸取上清液,4℃下1 000 r/min离心10 min,收集上清液50 μl显色,测定总酶孔的β-HEX的释放。根据各组所测A值,按下式计算β-HEX释放率:β-HEX释放率(%)=(模型组A值-正常组A值)/(总酶孔A值-正常组A值)×100%。重复试验3次,取平均值。

### 2.4 HYSA对抗原诱导RBL-2H3细胞活化脱颗粒的影响

取待用细胞,计数,调整细胞分子浓度至 $2.5 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$ ,每孔1 000 μl接种于24孔培养板中。其中,给药组:DNP-HSA(+),供试品溶液(+);药物阴性对照组:DNP-HSA(-),供试品溶液(+);模型组:DNP-HSA(+),供试品溶液(-);正常组:DNP-HSA(-),供试品溶液(-)。每孔加入0.25 μg/ml的抗-DNP IgE单抗致敏过夜。加入用RPMI1640培养基制备的各浓度药物(30~300 μmol/L)预孵育1 h,其中正常组、模型组用RPMI1640培养基替代。1 h后,弃上清液用PIPES(+)]缓冲液清洗细胞3次。除正常和药物阴性对照组外,每孔加入200 μl PIPES(+)]缓冲液,正常组和药物阴性对照组用等量PIPES(+)]缓冲液替代,37℃孵育1 h,刺激细胞β-HEX的释放。收集各组上清液,每孔取50 μl加入到96孔培养板中,加入显色液50 μl,37℃孵育1 h。加入200 μl碳酸钠缓冲液终止反应,于405 nm波长处检测A值。按下式计算β-HEX释放抑制率:β-HEX释放抑制率(%)=[1-(给药组A值-药物阴性对照组A值-正常组A值)/(模型组A值-正常组A值)]×100%。重复3次试验,取平均值。试验设为7组,即正常、Keto(30 μmol/L)与HYSA①、②、③、④、⑤(3、10、30、100、300 μmol/L)组,按上述方法操作。

### 2.5 Western blot法检测HYSA对抗原诱导RBL-2H3细胞活化脱颗粒丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)蛋白表达的影响

取待用细胞,计数,用新鲜完全培养基调整细胞分子浓度至 $5 \times 10^5 \text{ ml}^{-1}$ ,每孔1 000 μl接种于6孔培养板中。分为正常、模型、Keto(30 μmol/L)与HYSA高、中、低浓度(300、100、30 μmol/L)及相应ERK1/2选择性抑制剂U0126(10 μmol/L)、p38蛋白选择性抑制剂SB203580(25 μmol/L)、JNK选择性抑制剂SP600(125×25 μmol/L)组。每孔加入0.25 μg/ml的抗-DNP IgE单抗致敏过夜。弃上清液,加入用RPMI1640培养基的各浓度的药物预孵育1 h。1 h后,弃上清液,用PIPES(+)]缓冲液清洗细胞3次。每孔加入200 μl PIPES(+)]缓冲液(含30 ng/ml的DNP-HSA),正常组用等量PIPES(+)]缓冲液替代。根据前期时效结果,P-ERK/ERK孵育刺激10 min,P-p38/p38孵育刺激5 min,P-JNK/JNK孵育刺激15 min,刺激细胞脱颗粒。吸掉培养基,用PBS每孔400 μl清洗2次后,尽量吸干净PBS,加入

100 μl 的 RIPA 裂解液,冰上操作将细胞刮下。13 200 r/min 离心 10 min 后用超声细胞粉碎机将细胞粉碎,再离心取上层清液于离心管中备用进行蛋白定量和免疫印记。蛋白定量根据 BCA 蛋白浓度测定试剂盒说明进行。各试验组取等量蛋白 20 μg 进行电泳分析。电泳后,将蛋白转至聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜上,用含 5% 脱脂奶粉的 TBST 于室温下脱色摇床上摇动封闭 1 h。然后分别与抗 MAPK 各抗体 (1:1 000, V/V) 4 °C 孵育过夜,洗脱一抗后与二抗 (1:2 000, V/V) 孵育 1 h,洗脱后,采用 ECL 发光液通过 X-胶片显影、定影。重复 3 次试验。

## 2.6 统计学方法

数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 SPSS13.0 统计软件包统计分析。多个样本间的两两比较采用 One-way ANOVA 中的 Bonferroni Test 进行分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 3 结果

### 3.1 MTT 法检测 HYSA 对 RBL-2H3 细胞增殖活性的影响

与正常组比较, HYSA ①、②、③、④、⑤ 组细胞活力均无显著性差异 ( $P > 0.05$ ), 表明在试验条件下 3~300 μmol/L 的 HYSA 对 RBL-2H3 细胞的增殖无明显影响。HYSA 对 RBL-2H3 细胞增殖活性的影响见表 1。

表 1 HYSA 对 RBL-2H3 细胞增殖活性的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

Tab 1 Effects of HYSA on the proliferative activity of RBL-2H3 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	浓度, μmol/L	A 值 (370 nm)	细胞活力, %
空白组		0.0281 ± 0.00	
正常组		0.3861 ± 0.02	100.00 ± 5.90
HYSA ①组	3	0.3716 ± 0.02	95.95 ± 4.79
HYSA ②组	10	0.3730 ± 0.02	96.32 ± 6.85
HYSA ③组	30	0.3699 ± 0.02	95.47 ± 5.46
HYSA ④组	100	0.3804 ± 0.01	98.40 ± 3.49
HYSA ⑤组	300	0.3735 ± 0.02	96.47 ± 5.14

### 3.2 复制抗原诱导 RBL-2H3 细胞脱颗粒模型

RBL-2H3 细胞胞质内含有丰富的嗜碱性颗粒, 细胞发生 I 型过敏反应就会活化脱颗粒, 释放出其脱颗粒的标志性酶——β-HEX。本研究通过使 β-HEX 将其底物 4-硝基苯-N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷水解为 p-硝基酚, 后者在终止液调节下可离子化为黄色的 p-对硝基酚, 在 405 nm 波长处测定 A 值从而反映 β-HEX 活性, 进而间接反应细胞脱颗粒程度。以抗-DNP IgE 免疫球蛋白致敏细胞, DNP-HSA 激发后, 模型组的 β-HEX 的释放率达 (49.88 ± 4.94)%, 与正常组比较显著升高 ( $P < 0.01$ )。而 Keto 组的 β-HEX 的释放率仅为 (28.46 ± 2.40)%, 表明 Keto (30 μmol/L) 可有效抑制 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒, 说明模型复制成功。抗原诱导 RBL-2H3 细胞 β-HEX 的释放见表 2。

### 3.3 HYSA 对抗原诱导 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒的抑制作用

3~300 μmol/L 的 HYSA 对激活的 RBL-2H3 细胞脱颗粒均具有一定的抑制作用, 其中 300 μmol/L 的 HYSA 对 RBL-2H3 细胞的活化脱颗粒有较强的抑制作用, 抑制率达 (44.54 ± 0.41) %。根据 HYSA 抑制脱颗粒的作用, 选择 300、100、30 μmol/L 作为蛋白表达影响试验的高、中、低浓度。HYSA

表 2 抗原诱导 RBL-2H3 细胞 β-HEX 的释放 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Tab 2 The release of β-hexosaminidase in RBL-2H3 cells stimulated by antigen ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	浓度, μmol/L	A 值 (405 nm)	β-HEX 的释放率, %
正常组		0.106 5 ± 0.01	
模型组		0.777 3 ± 0.07	49.88 ± 4.94*
Keto 组	30	0.489 3 ± 0.03	28.46 ± 2.40*

与正常组比较: \* $P < 0.01$ ; 与模型组比较: \* $P < 0.01$

vs. normal group: \* $P < 0.01$ ; vs. model group: \* $P < 0.01$

对抗原诱导 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒的抑制作用见表 3。

表 3 HYSA 对抗原诱导 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒的抑制作用 ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

Tab 3 Inhibitory effect of HYSA on antigen-stimulated degranulation in RBL-2H3 cells ( $\bar{x} \pm s, n = 3$ )

组别	浓度, μmol/L	β-HEX 释放抑制率, %
正常组		11.06 ± 1.44
Keto 组	30	53.31 ± 3.12*
HYSA ①组	3	16.16 ± 1.65
HYSA ②组	10	22.24 ± 2.57*
HYSA ③组	30	27.90 ± 3.54*
HYSA ④组	100	37.71 ± 0.88*
HYSA ⑤组	300	44.54 ± 0.41*

与正常组比较: \* $P < 0.01$

vs. normal group: \* $P < 0.01$

### 3.4 HYSA 对抗原诱导 RBL-2H3 细胞活化脱颗粒 MAPK 蛋白表达的影响

U0126、SB203580、SP600125 分别为 ERK1/2、p38、JNK 蛋白的特异性抑制剂。与正常组比较, 模型组蛋白的表达显著增强。Keto、ERK1/2 抑制剂 U0126、p38 特异性抑制剂 SB203580、JNK 抑制剂 SP600125 均能有效的抑制相应蛋白的表达。30~300 μmol/L 的 HYSA 对 MPAPK 蛋白表达均显示了一定的抑制作用, 且对去磷酸化 (P)-p38 和 P-JNK 的作用较强, 提示 HYSA 的作用可能存在一定的选择性。MAPK 蛋白的表达见图 1。

## 4 讨论

肥大细胞是参与速发型变态反应性炎症的核心效应细胞, 同时, 它也是许多炎症反应后期的效应细胞。RBL-2H3 细胞是一类能表现肥大细胞的许多特性和功能并显示出稳定的遗传特性的细胞, 表面含有 IgE 高亲和力受体 FCER1, 可通过体外被相应的抗原诱导激活模拟 I 型过敏过程的致敏和激发两阶段, 从而作为肥大细胞的替代模型用于有效抗变态反应性疾病药物的筛选<sup>[8-9]</sup>。

红花是一味经典的活血化瘀中药, HYSA 是红花的主要有效成分, 具有抗脑缺血损伤、抗氧化、抗心肌损伤、影响血小板的活性等作用, 临床上广泛用于防治心肌缺血、冠心病、脑血栓类疾病<sup>[10-12]</sup>。最新的研究发现, HYSA 还具有调节免疫反应、调节一氧化氮 (NO) 合成, 抗血小板激活因子 (Platelet-activating factor, PAF), 抑制相关炎症细胞的浸润, 抑制转化生长因子 (TGF)-β、肿瘤坏死因子 (TNF)-α、白细胞介素 (IL)-1β、IL-6 等炎症介质的表达等作用<sup>[13-15]</sup>。因此, 笔者考虑 HYSA 可



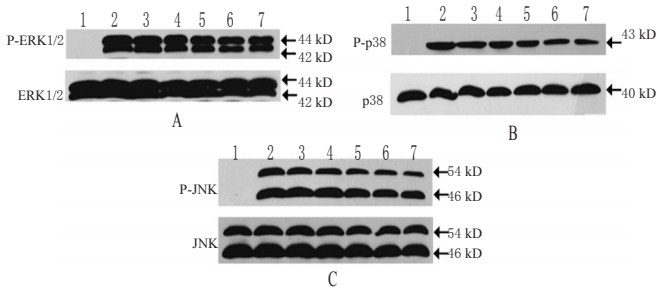


图1 MAPK蛋白的表达

A. HYSA对ERK1/2蛋白的影响:1.正常组;2.模型组;3. HYSA低浓度组;4. HYSA中浓度组;5. HYSA高浓度组;6. Keto组;7. U0126组; B. HYSA对p38蛋白的影响:1.正常组;2.模型组;3. HYSA低浓度组;4. HYSA中浓度组;5. HYSA高浓度组;6. Keto组;7. SB203580组; C. HYSA对JNK蛋白的影响:1.正常组;2.模型组;3. HYSA低浓度组;4. HYSA中浓度组;5. HYSA高浓度组;6. Keto组;7. SP600125组

Fig 1 The expression of protein of MAPK

A. the influence of HYSA on ERK1/2 protein expression: 1. normal group; 2. model group; 3. HYSA low concentration group; 4. HYSA medium concentration group; 5. HYSA high concentration group; 6. Keto group; 7. U0126 group; B. the influence of HYSA on p38 protein expression: 1. normal group; 2. model group; 3. HYSA low concentration group; 4. HYSA medium concentration group; 5. HYSA high concentration group; 6. Keto group; 7. SB203580 group; C. the influence of HYSA on JNK protein expression: 1. normal group; 2. model group; 3. HYSA low concentration group; 4. HYSA medium concentration group; 5. HYSA high concentration group; 6. Keto group; 7. SP600125 group

能具有抗变态反应性疾病的作用,并以RBL-2H3活化脱颗粒模型对HYSA的抗变态反应性炎症作用进行了研究。在成功复制细胞活化脱颗粒模型及细胞增殖活性试验的基础上,研究发现HYSA可有效抑制RBL-2H3细胞活化脱颗粒,300 μmol/L的HYSA的抑制率达(44.54 ± 0.41)%。为了进一步研究HYSA抑制RBL-2H3细胞的活化脱颗粒的机制,笔者观察了HYSA对该模型下与炎症、细胞凋亡等应激反应密切相关的MAPK家族蛋白的磷酸化的影响。结果显示,HYSA对该模型下MAPK家族3种蛋白的磷酸化均有抑制作用,其中对p38和JNK的磷酸化的抑制作用较强,提示p38、JNK可能是HYSA抗变态反应性炎症作用的靶点之一,且其作用可能具有一定的选择性。肥大细胞活化后,细胞表面的FCERI就会交联活化引发酪氨酸Lyn激活FCERI的β链和γ链上的免疫受体酪氨酸激活基序(Immunoreceptor tyrosine activated motif, ITAM),随后ITAM激活酪氨酸Syk, Syk的活化引起MAPK等多条信号通路的激活,最终引起细胞活化脱颗粒释放各种炎症介质<sup>[16]</sup>。而HYSA对于FCERI信号通路上游的Lyn、Syk相关连接蛋白是否同样具有调节作用,尚待进一步研究。

### 参考文献

[1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典:一部[S]. 2010年版. 北京:中国医药科技出版社, 2010:141.

- [2] Zhu HB, Zhang L, Wang ZH, *et al.* Therapeutic effects of hydroxysafflor yellow A on focal cerebral ischemic injury in rats and its primary mechanisms[J]. *Asian Nat Prod Res*, 2005, 7(4):607.
- [3] 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]. *药学学报*, 2008, 43(6):570.
- [4] 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]. *肺血管病杂志*, 2011, 30(5):429.
- [5] 李芳君. 羟基红花黄色素A对脑缺血再灌注大鼠脑组织细胞间黏附分子1表达的影响[J]. *中药材*, 2012, 35(7):1135.
- [6] 叶丽红, 蔡梅芳, 许德金, 等. 当归、红花防治支气管哮喘的实验研究[J]. *江苏中医*, 1998, 19(7):41.
- [7] Passante E, Ehrhardt C, Sheridan H, *et al.* Toll-like receptors and RBL-2H3 mast cells[J]. *Inflamm Res*, 2009, 58(Suppl):11.
- [8] 陈萍, 房林华. RBL-2H3细胞系在过敏性疾病中的应用[J]. *生命的化学*, 2010, 30(4):586.
- [9] 赵吟, 李钦, 张信岳. 基于RBL-2H3细胞模型的I型过敏反应和类过敏反应研究[J]. *中国临床药理学与治疗学*, 2010, 15(11):1310.
- [10] 姚苗苗, 董奇才, 任爱农. 羟基红花黄色素A的研究进展[J]. *中南药学*, 2009, 7(12):931.
- [11] 乔逸, 杨志福, 肖芬, 等. 羟基红花黄色素A在健康人体中药效学与药动学研究[J]. *中国药房*, 2009, 20(24):1901.
- [12] 李中原, 涂秀华. 红花黄色素的药理研究进展[J]. *中药新药与临床药理*, 2005, 16(2):153.
- [13] Li CC, Yang CZ, Li XM, *et al.* Hydroxysafflor yellow A induces apoptosis in activated hepatic stellate cells through ERK1/2 pathway in vitro[J]. *Eur J Pharm Sci*, 2012, 46(5):397.
- [14] Wu Y, Wang L, Jin M, *et al.* Hydroxysafflor yellow A alleviates early inflammatory response of bleomycin-induced mice lung injury[J]. *Biol Pharm Bull*, 2012, 35(4):515.
- [15] 徐露, 董志. 注射用羟基红花黄色素A对大鼠脑神经元线粒体的保护作用研究[J]. *中国药房*, 2012, 23(23):2127.
- [16] Kawakami Y, Yao L, Mirura T. Tyrosine phosphorylation and activation of brnton tyrosine kinase upon FCERI crosslinking[J]. *Mol Cell Biol*, 1994, 14(8):5108.

(收稿日期:2012-12-20 修回日期:2013-01-31)

《中国药房》杂志——中国科技核心期刊, 欢迎投稿、订阅