API0134 抗动脉粥样硬化的实验研究

王宏伟　赵华月　熊一力
(同济医科大学附属同济医院心内科，武汉 430030)

An Experimental Study of the Effect of API0134 on Antiatherosclerosis

WANG Hong-Wei, ZHAO Hua-Yue and XIONG Yi-Li
(*Department of Medicine of Tongji Hospital, Tongji Medical University, Wuhan 430030, China*)

ABSTRACT
Aim Observing the anti-atherosclerotic effect of API0134 in *vivo*.
Methods An atherosclerotic rabbit model fed by high cholesterol supplemented with bovine serum albumin injection was established.
Results In model group, the percentage of plaque covering aortic intima(PA) was 51.2%±20.0%, the incidence of atherosclerosis of small arteries(IA) and the degree of stenosis of coronarye arteries(DS) were 62.4%±17.4% and 57.6%±17.4% respectively. In API0134 treated group, compared with model group, the PA was 7.1%±4.5%, IA was 12.5%±4.8%, DS was 10.6%±3.4%. While in nifedipine treated group, the image analysis gave a significantly higher values than API0134 treated group, but lower then those of model group.
Conclusion API0134 exerts strong anti-atherosclerotic effect in experimental rabbit. Althouth nifedipine has the similar effect but with a slightly weaker action.

KEY WORDS Atherosclerosis; API0134; Nifedipine

摘要 为探讨穿心莲成分 API0134 对动脉粥样硬化性疾病的防治作用，采用高胆固醇喂饲加牛血清白蛋白注射方法建立家兔动脉粥样硬化模型的同时，实验组动物加饲 API0134，每天 150 mg/kg，并用硝苯地平作对照，喂养 8 周。结果发现，API0134 用药组血浆高密度脂蛋白胆固醇水平比模型组高，差异有显著性($P<0.05$)。模型组主动脉脂质斑块面积百分比为 51.2%±20.0%，冠状小动脉粥样硬化发生率为 62.4%±17.4%，冠状动脉管腔狭窄程度为 57.6%±17.4%；API0134 用药组主动脉脂质斑块面积百分比为 7.1%±4.5%，冠状小动脉粥样硬化发生率为 12.5%±4.8%；冠状动脉管腔狭窄程度为 10.6%±3.4%；两者相比，均有高度显著性差异($P<0.01$)。图像分析数据显示，硝苯地平用药组的病变明显重于 API0134 用药组，但比模型组轻。以上结果表明，API0134 具有显著的抗实验性家兔动脉粥样硬化作用，硝苯地平亦有类似作用，但效果不及 API0134。

关键词 动脉粥样硬化；API0134；硝苯地平

① 国家自然科学基金资助项目(NO 39470859)

研究证明，中药穿心莲成分 API0134 具有抗血小板聚集、保护血管内皮细胞(vascular endothelial cell，VEC)和抑制血管平滑肌细胞(vascular smooth muscle cells，VSMC)增殖的药理作用[1,2]。本研究通过高胆固醇饲料喂饲另加牛血清白蛋白注射方法，形成家兔实验性动脉粥样硬化(atherosclerosis，As)，观察 API0134 抗 As 的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

API0134 为中药穿心莲中提取纯化的成分，薄层层析展开为一斑点，由同济医科大学同济医院药厂植物化学研究室提供。硝苯地平由武汉滨湖制药厂提供。胆固醇粉购自广州医药站化学试剂公司。牛血清白蛋白购自上海市浦江应用生物化学研究所。

1.2 实验分组和模型建立

取雄性大耳白兔32只,体重2.0~2.5 kg,单笼饲养基础饲料2周后,测血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)含量均在2.0 mmol/L以下。随机分4组,每组8只:① 对照组,基础饲料喂养8周;② As模型组,胆固醇饲料(基础饲料加1%胆固醇粉)喂养8周;③ API0134用药组,胆固醇饲料加API0134每天150 mg/kg,喂养8周;④ 硝苯地平用药组,胆固醇饲料加硝苯地平每天40 mg/kg,喂养8周。按文献[3]在实验开始日,模型组和用药组每只动物均自耳静脉注射牛血清白蛋白(250 mg/kg)。用药各组每日药物均分为2份,于8时和16时灌胃。每2周称体重一次。

1.3 检测指标和方法

1.3.1 血脂测定 血脂检测试剂均购自宁波慈城生物化学试剂厂。分别于实验开始日、第4周和第8周末3次从耳中央动脉采血,分离血浆,按试剂盒操作说明检测甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)和高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)。

1.3.2 病理学检查 实验结束时,经颈动脉放血处死,在髂动脉分叉处剪断血管,取出心脏和整条主动脉。主动脉行苏丹Ⅳ染色,用IBAS2000型自动图像分析仪测脂质斑块面积百分比(percentage of plaques covering aortic intima, PA):

$$PA=\frac{脂质斑块面积}{主动脉总面积}\times 100\%$$

用10%福尔马林固定心脏,取心底部、左心室中部和心尖部组织,做冰冻切片苏丹Ⅳ染色。切片行计算机图像处理,测冠状小动脉粥样硬化发生率(incidence of atherosclerosis of small coronary arteries, IA):

$IA=\frac{有脂质斑块的小动脉数}{所测冠状小血管总数}\times 100\%$;测量冠状动脉管腔狭窄程度(degree of stenosis of coronary arteries, DS):$DS=\frac{横断面脂质斑块面积}{管腔横断面积}\times 100\%$。

1.3.3 主动脉组织脂质含量测定 参照文献[4]方法测定主动脉壁TC含量。

2 结果

2.1 API0134和硝苯地平对血脂的影响

实验过程中动物血脂和脂蛋白的测定结果见表1(Table 1)。可见实验第4周和第8周,API0134用药组动物血浆TG和LDLC水平比模型组低,但差异无显著性($P>0.05$);HDLC水平比模型组高,差异有显著性(4周时1.70±0.24比1.47±0.22, $P<0.05$; 8周时2.03±0.37比1.62±0.21, $P<0.05$)。而硝苯地平用药组各项指标与模型组相比,差异均无显著性($P>0.05$)。

Table 1. Effects of API0134 on concentration of plasma lipid in rabbits fed on cholesterol($n=8$, $\bar{x}\pm s$, mmol/L).

Groups	Weeks	TC	TG	LDLC	HDLC	HDLC/LDLC
Control	0	1.50±0.28	0.75±0.17	0.55±0.08	0.66±0.12	1.21±0.28
(standard diet)	8	1.52±0.21	0.76±0.15	0.54±0.09	0.65±0.08	1.25±0.30
Model	0	1.47±0.31	0.72±0.14	0.56±0.07	0.64±0.09	1.19±0.09
(Cholesterol-fed)	4	16.6±2.30[a]	0.84±0.17	11.3±2.06[b]	1.47±0.22[b]	0.20±0.03[b]
	8	18.8±2.66[b]	1.07±0.19[a]	13.4±2.92[b]	1.62±0.21[b]	0.15±0.02[b]
Cholesterol-fed	0	1.48±0.27	0.76±0.15	0.53±0.12	0.66±0.14	1.21±0.19
+API0134	4	15.9±2.72	0.89±0.14	10.8±2.00	1.70±0.24[c]	0.25±0.02[c]
	8	16.9±2.33	0.96±0.16	12.6±3.34	2.03±0.37[d]	0.21±0.03[d]
Cholesterol-fed	0	1.50±0.36	0.72±0.13	0.54±0.08	0.63±0.13	1.18±0.13
+Nifedipine	4	16.6±2.84	0.88±0.16	10.4±2.19	1.53±0.24	0.21±0.03
	8	17.3±4.41	0.98±0.18	12.7±2.21	1.63±0.25[e]	0.16±0.02[e]

a: $P<0.05$, b: $P<0.01$, compared with the same group at 0 week; c: $P<0.05$, compared with model group at 4 week; d: $P<0.05$, compared with model group at 8 weeks; e: $P<0.05$, compared with API0134 treat group at 8 weeks.

2.2 病理学检查结果

大体标本观察,对照组主动脉内膜形态正常;模型组主动脉内膜呈广泛严重的粥样硬化改变,脂质斑块厚,隆起于内膜表面,主动脉根部尤为明显;API0134 用药组与模型组比较,脂质斑块较薄,面积明显减少,多集中于主动脉根部;硝苯地平用药组的主动脉粥样硬化斑块亦较模型组明显减少,但病变范围和程度重于API0134 用药组。实验结束时测得的四组动物主动脉脂质斑块面积百分比(PA)、冠状小动脉粥样硬化发生率(IA)和冠状动脉管腔狭窄程度(DS)见表 2(Table 2)。

Table 2. The effects of API0134 and nifedipine on the percentage of plagues covering aortic intima (PA), the incidence of atherosclerosis of small coronary arteries (IA) and the degree of stenosis of coronary arteries (DS) in rabbits($\bar{x}\pm s$, $n=8$).

Groups	PA(%)	IA(%)	DS(%)
control	0	0	0
model	51.2±19.9	62.4±17.4	57.6±10.5
API0134	7.1±4.5^{a}	12.5±4.8^{a}	10.6±3.4^{a}
nifedipine	17.7±8.0^{ab}	20.3±7.8^{ab}	19.3±4.8^{ab}

a: $P<0.01$, compared with model groups; b: $P<0.01$, compared with API0134 treated group.

Table 3. The effects of API0134 and nifedipine on concentration of total cholesterol in aortic wall of rabbits($\bar{x}\pm s$, mg/g wet weight).

Groups	n	concentration of TC
control	8	2.8±0.4
model	8	12.5±3.2^{a}
API0134 treated	8	5.3±1.1^{b}
nifedipine treated	8	7.9±2.4^{b}

a: $P<0.001$, compared with control group; b: $P<0.01$, conpared with model group.

2.3 主动脉壁脂质含量

实验第 8 周,测得的主动脉壁总胆固醇含量见表 3(Table 3)。可见动脉喂饲胆固醇饲料后,主动脉壁总胆固醇含量显著高于对照组(12.5±3.2 比 2.8±0.4, $P<0.001$)。饲喂胆固醇饲料同时加喂 API0134 动物,主动脉壁胆固醇含量下降($P<0.01$),但仍高于对照组。硝苯地平亦有降主动脉壁总胆固醇作用(7.9±2.4 比 12.5±3.2, $P<0.01$)。

3 讨论

采用高胆固醇饲料加牛血清白蛋白注射方法建立的家兔 As 模型,其 PA 高达 57%,IA 为 62%,DS 为 58%,说明此 As 模型是成功的。研究结果表明,API0134 具有显著的抗家兔实验性 As 作用,主要表现为减少 PA(API0134 用药组为 7%)、IA(为 12%)和 DS(为 11%),以及减少主动脉壁 TC 含量。

本实验表明,API0134 不能阻止高胆固醇饮食诱导的家兔高脂血症的形成,但能够相对升高血浆 HDLC 含量,增高 HDLC/LDLC 比值。此作用可能是其抗 As 的机理之一。本院既往研究表明,API0134 能够拮抗氧化修饰低密度脂蛋白所致的血管 EC 损伤[5]、抗血小板聚集、减轻血小板内钙超荷[1],并能够抑制高脂血清诱导的猪主动脉 SMC 增殖[2],据此推测,穿心莲成分 API0134 的上述药理作用,可能会作用于 As 病理过程的不同环节,从而产生本研究所证实的显著的抗实验性 As 作用。

本研究表明,硝苯地平亦有预防家兔 As 形成的作用,与文献报道一致[4,6]。但硝苯地平的抗 As 效果不及 API0134。

参考文献

1 付良武,赵华月,熊一力,等. API0134 对四种诱聚剂致血小板聚集的影响. 中国药理学通报, 1995, 11(3): 209~212.

2 熊一力,赵华月. 穿心莲成分 API0134 对主动脉平滑肌细胞增殖的抑制作用. 中华心血管病杂志, 1995, 23(3): 214~216.

3 蔡海江,朱敏天,李子行,等. 免疫损伤对家兔实验性动脉粥样硬化的影响. 中华心血管病杂志, 1979, 7(4): 287~289.

4 Thiery J, Niedmann PD, Seidel D. The beneficial influ-

ence of nifedipine on the regression of the cholsterol-induced atherosclerosis in rabbits. *Res Exp Med*, 1987, **187**: 359～367.

5 王宏伟，赵华月，马宝琨．API0134 对氧化修饰低密度脂蛋白损伤内皮细胞的影响．中药药理与临床，1996，12(1)：27～28.

6 Waters D, Lesperance J. Interventions that beneficially influence the evelution of coronary atherosclerosis: the case for calcium channel blockers. *Circulation*, 1992, **86** (6): Ⅱ111～Ⅱ116.

(1996-12-10 收到，1997-02-26 修回)

关于中文稿件中名词术语使用外文缩写的规定

中国动脉硬化杂志编辑部

当一个多汉字的名词术语在中文稿件中反复出现时，作者往往喜欢用一个英文缩写词来代替；这样做，既节省篇幅，又避免繁琐重复，为多数期刊所称颂，本刊亦不例外。然而我们在编辑工作中发现，由于受作者层次和参考文献种类等因素的影响，在使用名词术语的外文缩写时存在以下问题：①同一个英文名词如术语，译成的汉文不同，如 derived 这个词，有的译成源性，有的译为衍化，还有的译成衍生；②名词术语的缩写不规范，英文字母的大小写不一致，如载脂蛋白(apolipoprotein)，缩写为 apo 已不规范，而它却有 Apo 和 apo 两种写法；③用法不当，有的用在文题中，有的用作关键词，有的名词术语仅两三个汉字，为图方便，个别作者也用缩写词来代替；而且，第一次出现时，没有汉英对照，只有缩写，这是极不应该的。有鉴于此，为求统一，本刊对中文稿件中名词术语使用英文缩写词来代替作如下规定，请作者遵照执行。

1　名词术语在 3 个(含 3 个)汉字内，一律使用中文；多于 3 个汉字的，可使用外文缩写；如胆固醇、脂蛋白、内皮素、高血压、糖尿病、再狭窄等，都只能用中文；但冠心病、肺心病等例外。

2　文题、摘要和关键词中的名词术语，不得使用外文缩写词来代替。

3　正文中的各级标题不得用缩写来代替名词术语；段首和句首的名词术语，也不得用缩写词来代替。

4　第一次使用外文缩写词来代替名词术语时，必须按照下列格式来写：中文(外文，缩写)。如极低密度脂蛋白胆固醇(very low density lipoprotein cholesterol, VLDLC)、动脉粥样硬化(atherosclerosis，As)等；以下行文，可只写缩写词，不必注释中文。

5　名词术语的外文缩写原则

5.1　由两个或两个以上的词构成的名词术语，缩写时一律取实词首字母，全大写；如总胆固醇(total cholesterol, TC)。

5.2　由主干词加前缀构成的单词名词术语缩写时，不论主干词和前缀之间是否有连字符，一律取前缀和主干词的首字母，全大写，如去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)。

5.3　组合法构成的单词名词术语，其间若没有连字符，缩写时取首字母和另 1～2 个字母，首字母大写，余小写，如动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)、但相沿成习的写法例外，如动脉硬化(arteriosclerosis, AS)、甘油三酯(triglyceride, TG)、白细胞介素(interleukin, IL)等。

5.4　组合法构成的名词术语，其间有连字符的，按照上述第 5.1 条原则缩写。

5.5　用来代替中文名词术语的外文缩写词，在中文稿件中不用复数。

5.6　缩写词字母之间不用连字符；若词末有数字，可在数字与左邻字母之间加连字符(用半字线)，如 IL-1。

6　书写、打字或排版时，名词术语的外文缩写不移行。

以上规定，自 1994 年 10 月 1 日起生效；此后，凡文稿中有不符合规定者，本刊将退回作者重写，直到符合本规定为止。

(胡必利起草、修订)