

脑络通胶囊抗鹌鹑动脉粥样硬化的实验研究

马杰 周群 杜佳林 郭力辉 张秀敏 洪治平

(辽宁省中医研究院病理生理室, 沈阳 110031)

Effects of Naoluotong Capsule on Experimental Atherosclerosis in Quails

MA Jie, ZHOU Qun, DU Jia-Lin, GUO Li-Hui, ZHANG Xiu-Min and HONG Zhi-Ping

(Liaoning Academy of Traditional Chinese Medicine, Shengyang 110031, China)

ABSTRACT

Aim To study the mechanism of naoluotong on anti-atherosclerosis in quails.

Methods After the atherosclerosis (As) model in hyperlipemia quails were made, we measured the total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in serum, prostacyclin (PGI_2) and thromboxane A_2 (TXA_2) in plasma, lipid peroxidation (LPO) and superoxide dismutase (SOD) and glutathione peroxidase (GSH-Px) in brain tissue. we estimated the grade of As by given points.

Results Naoluotong have no effects of reducing the amount of TC and TG, but increasing the amount of SOD ($P < 0.05$) and alleviating the formation of As plaque ($P < 0.05$).

Conclusion The mechanism of naoluotong on inhibiting the formation of As plaque is not reducing hyperlipemia but antioxidation.

KEY WORDS Naoluotong capsule; Atherosclerosis; Quail

摘要 为探讨脑络通胶囊抗鹌鹑动脉粥样硬化的机制,以食饵性高脂血症鹌鹑复制动脉粥样硬化模型,测量其血清中总胆固醇、甘油三脂,血浆中前列环素、血栓烷 A_2 ,脑组织中过氧化脂质、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶,并用评分法评估鹌鹑动脉粥样硬化

的程度。结果发现,脑络通胶囊无降胆固醇和甘油三酯的作用,但能显著升高超氧化物歧化酶的含量($P < 0.05$),减轻动脉粥样硬化斑块的形成($P < 0.05$)。提示,脑络通胶囊抑制动脉粥样硬化斑块形成的机理不是通过降血脂作用,而是通过抗氧化作用而奏效的。

关键词 脑络通胶囊; 动脉粥样硬化; 鹌鹑

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是临床上心脑血管疾病最常见的病理改变,引起 As 的危险因子很多,其中血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)增高被认为是最密切相关的危险因子。近年来,中药抗氧化作用逐渐引起重视,对 As 的预防作用已有了许多报道^[1~3],为探讨脑络通胶囊治疗 As 的机制,本文用鹌鹑模型进行了实验研究。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 动物 日本雄性鹌鹑 70 只,体重 $125 \pm 11 \text{ g}$,由河北种禽公司提供。

1.1.2 药物 脑络通胶囊由南京中医药大学提供;过氧化脂质(lipid peroxidation, LPO)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供;前列环素(prostacyclin, PGI_2)、血栓烷 A_2 (thromboxane A_2 , TXA_2)试剂盒由中国医学科学院提供。

1.1.3 高脂饲料配制 前 8 周将胆固醇压成片剂而将 14% 油脂拌于饲料中,第 8 周开始将 1% 胆固醇先溶于油脂拌在饲料中喂饲,12 周后将胆固醇降为 0.5%,饲料由沈阳嘉荣饲料公司提供。

1.2 方法

1.2.1 实验分组 70 只鹌鹑随机分为四组:①正常对照组 10 只,饲正常饲料;②高脂组 20 只,饲高脂饲料;③脑络通组 40 只,在饲高脂饲料的同时每天喂脑

络通胶囊 3.46 g/kg (20 只)和 1.23 g/kg (20 只),持续观察 17 周,在实验过程中因采血不当死亡 9 只,未列入。

1.2.2 血清总胆固醇和甘油三酯含量测定 每 4 周定期由颈静脉抽血一次,用酶法及 Autotech-128 型全自动生化分析仪测定血清总胆固醇(total cholesterol, TC)和甘油三酯(triglyceride, TG)的水平。

1.2.3 脑组织中过氧化脂质、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶含量测定 于 17 周末处死鹌鹑,取脑组织制成匀浆,用试剂盒测定 LPO、SOD 及 GSH-Px 水平。

1.2.4 血浆前列环素和血栓烷 A₂ 含量测定 鹌鹑活杀时采血,肝素抗凝,各组每二份血样合并为一份标本,用 H³ 标记的放射免疫试剂盒测定 PGI₂ 和 TXA₂ 的水平。

1.2.5 主动脉病理学检查 鹌鹑于 17 周末处死,取左、右头臂动脉及主动脉至髂动脉分叉处,沿主动脉前壁中线纵行剖开,苏丹 IV 染色,参照文献[4,5]按下标准评分:0 级(0 分)——内膜表面光滑,无奶油色变化,即无斑块;0.5 级(0.5 分)——内膜有广泛的奶油色变化,但无凸出表面的斑块;1 级(1 分)——有明显的奶油色凸起斑块,面积小于 3 mm²;2 级(2 分)——斑块面积大于 3 mm²;3 级(3 分)——有许多大小不等的斑块,有的融合成片,大班块的面积超过 3

mm²;4 级(4 分)——动脉内膜的表面几乎全为融合的斑块所覆盖。同时主动脉弓部取材,HE 染色,光镜下观察病理变化。

1.3 统计学处理

数据以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异用 *t* 检验。

2 结果

2.1 血清甘油三酯和总胆固醇的变化

对照组、高脂组及脑络通组 TC 浓度分别为 6.1、39.3 及 42.5 mmol/L;TG 浓度分别为 0.6、1.3 及 1.5 mmol/L。高脂组与脑络通组之间相比较无显著性差异,而两者与对照组相比较血脂升高($P < 0.05$),说明脑络通胶囊没有降血脂作用。

2.2 脑组织过氧化脂质、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶的变化

17 周末各组脑组织中 LPO 和 GSH-Px 未见明显差异;高脂组 SOD 降低,脑络通组 SOD 显著升高,两组相比较差异显著($P < 0.05$, $P < 0.001$),表明脑络通胶囊能提高 SOD 活性(附表,Table)。

Table. Naoloutong capsule's effect on LPO(mmol/g), SOD(ku/g) and GSH-Px(ku/g) of brain tissue in quails($\bar{x} \pm s$).

Goups	LPO(n)	SOD(n)	GSH-Px(n)
Control	23.54±7.77(10)	26.41±8.94(8)	13.26±3.31(7)
Hyperlipidaemia	19.68±6.80(8)	22.58±10.12(8)	12.99±7.00(6)
Naoloutong(1.23 g/L.)	17.68±10.60(9)	79.90±29.60(10) ^b	15.66±8.49(6)
Naoloutong(3.46 g/L.)	18.84±7.49(9)	41.37±18.16(6) ^a	12.21±3.13(8)

a : $P < 0.05$, b : $P < 0.001$, compared with hyperlipidaemia group.

2.3 血浆前列环素和血栓烷 A₂ 的变化

对照组、高脂组和脑络通组的 6-kPGF_{1α}/TXB₂ 均值分别为 0.46、0.37 和 0.42,各组间相比较无显著性差异($P > 0.05$),说明脑络通对 PGI₂ 和 TXA₂ 无影响。

2.4 主动脉斑块面积的变化

高脂组斑块面积评分均值为 2.50,脑络通组斑块面积评分均值为 1.73,两组相比较有显

著性差异($P < 0.05$),有融合斑块者光镜下检查发现内膜层有明显的泡沫细胞聚积,内膜增厚,脑络通组改变与高脂组相似,但明显减轻。说明脑络通胶囊有抗鹌鹑动脉粥样硬化斑块形成的作用。

3 讨论

动脉粥样硬化发生的原因与血脂升高有密

切关系,其中低密度脂蛋白被认为是促进活性最大的血脂成分,尤其是低密度脂蛋白的氧化是动脉粥样硬化的危险因素之一^[6]。一段时期,国内外医学界主要研究用降血脂药物防治动脉粥样硬化,但近年来许多研究表明,动脉粥样硬化的治愈或消退不一定依赖于血脂浓度的降低,抗氧化作用能够有效地防治不同方式诱导的各种动物动脉粥样硬化模型的发生与发展,促进斑块消退^[3,6~8]。

目前,国外已有学者开始将抗氧化剂试用于动脉粥样硬化的防治,发现抗氧化剂能阻止低密度脂蛋白的氧化过程;氧化型低密度脂蛋白在损伤斑块中聚积时应用抗氧化剂能抑制动脉粥样硬化的进展;同时抗氧化剂并没有引起血浆 TC 的明显减少^[6,9,10]。脑络通胶囊的主要成分为首乌、水蛭和鬼箭羽,同时,我们研究发现其能显著升高动脉粥样硬化鹌鹑脑组织中 SOD 的含量,还能升高正常大鼠和脑缺血模型大鼠血清中 SOD 的含量(另文报道),SOD 对机体的氧化与抗氧化平衡起至关重要的作用,此酶有抗氧化作用,能清除超氧阴离子,保护细胞免受损伤。已报道脑络通胶囊还能减轻人血浆低密度脂蛋白的氧化修饰^[11],而鹌鹑动脉病变与人类早期脂肪斑相类似,说明脑络通胶囊在不影响鹌鹑 TC 浓度的情况下,抑制动脉粥样硬化斑块的机理,不是通过降低血 TC 实现的,有可能是起到一种抗氧化剂的作用,通过抗氧

化作用,保护内皮细胞的结构与功能而奏效。

参考文献

- 1 王晓东,赵军宁. 中药抗氧化作用研究进展. 中药药理与临床, 1990, 6(2): 41~45.
- 2 王淑华,卢咏才,郭肇铮,等. 脂质过氧化物、抗氧化酶与动脉粥样硬化发生发展和消退关系的研究. 中华病理学杂志, 1992, 21(1): 238~240.
- 3 耿美玉,袁玮. 超氧化物歧化酶对实验性动脉粥样硬化的预防作用. 山东医科大学学报, 1991, 29(2): 123~125.
- 4 陈奇,翁维良. 动脉粥样硬化斑块分级标准和方法. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社, 1994: 520.
- 5 王巍,景厚德. 鹌鹑动脉粥样硬化模型的建立. 中华心血管病杂志, 1984, 12(3): 222~224.
- 6 Kenji I, Toru K. Prevntion of atherosclerosis using an antioxidant (Abstract). 日老医会志, 1990, 27(2): 177~181.
- 7 张克锦,邹玉玲,周承明. 赤土茯苓提取物对实验性鹌鹑动脉粥样硬化的预防作用. 中草药, 1991, 22(9): 411.
- 8 张永珍,阎西艸,张延荣,等. 硝苯吡啶、硫氮 酮和赤芍对家兔动脉粥样硬化形成的影响. 中华心血管病杂志, 1991, 19(2): 100.
- 9 Goran W, Regnstrom, Nilsson, et al. The role of lipids and antioxidative factors for development of atherosclerosis. Am J Cardiol, 1993, 71(6): 14B~19B.
- 10 Wissler RW. Update on the pathogenesis of atherosclerosis. Am J Medicine, 1991, 91(1B): 3S~9S.
- 11 范乐明,邵丽君,史泓浏. 脑络通抗动脉粥样硬化作用机理探讨. 南京医科大学学报, 1996, 16(2): 146~147.

(1997-07-08 收到, 1998-04-10 修回)