

•实验研究•

[文章编号] 1007-3949(2000)-01-0046-03

当归抗家兔主动脉粥样硬化形成的作用

余 追, 欧阳静萍, 刘永明, 郑汉巧, 杨静薇, 涂淑珍, 杨海鹭

(湖北医科大学病理生理学教研室, 湖北省武汉市 430071)

[主题词] 当归/药理学; 动脉粥样硬化; 模型, 心血管; 主动脉, 家兔; 甘油三酯; 丙二醛

[摘要] 为观察中药当归注射液对家兔实验性主动脉粥样硬化形成的影响并探讨其可能的作用机制。将 18 只家兔随机分为正常对照组、模型组和当归组 3 组; 分别给予普通饲料(正常对照组)和高脂饲料(其它两组)喂养; 当归组动物在喂高脂饲料的同时, 加当归注射液。喂养第 10 周末颈动脉放血取血样后, 处死动物, 检测血脂、主动脉粥样硬化斑块面积和血清丙二醛含量。结果发现, 当归组动物血中甘油三酯水平显著降低($P < 0.01$), 但总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇均无变化。同时当归组动物主动脉斑块面积显著小于模型组($P < 0.01$)。当归组动物血清丙二醛含量也显著低于模型组, 但仍比对照组高($P < 0.01$)。实验结果提示: 当归注射液具有抗家兔主动脉粥样硬化形成的作用; 这种作用与它降低血清甘油三酯水平、抗脂质过氧化有关。

[中图分类号] R285.1

[文献标识码] A

The Antiatherogenic Effect of Angelica in Rabbits Aorta

YU Zhui, OUYANG Jing-Ping, LIU Yong-Ming, ZHENG Han-Qiao, YANG Jing-Wei, TU Shui-Zhen, and YANG Hai-Lu

(Department of Pathophysiology, Hubei Medical University, Wuhan 430071, China)

MeSH Angelica/pharmacology; Atherosclerosis; Models, Cardiovascular; Aorta, Rabbits; Triglyceride; Malonyldialdehyde

ABSTRACT **Aim** To investigate the antiatherogenic effect of Chinese medicine angelica injection and its mechanisms.

Methods Atherosclerotic rabbit models were duplicated by feeding high lipid forage. Eighteen rabbits were divided randomly into three groups: control group (Control), model group (Model) and angelica group (Angelica). Common forage (control group), high lipid forage (model group) and high lipid forage adding angelica injection (angelica group) were given to each group accordingly. At the end of the tenth week, blood samples were obtained through carotid artery intubation for detection of serum lipids and malonyldialdehyde (MDA). Thoracic aorta were prepared for measurement of plaque area. **Results** (1) Serum lipids level of model group and angelica group were significantly higher than those of control group ($P < 0.01$). Apart from TG which was different ($P < 0.01$), there was no difference of TC, HDLC, and LDLC between model group and angelica group.

(2) Plaque area of model group was larger than that of angelica group ($P < 0.01$). (3) There was significant difference of plasma MDA between any two groups ($P < 0.01$). **Conclusions** Angelica can inhibit atherogenesis. The mechanisms maybe correlate with its decreasing serum TG and antiliperoxide action.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是以内膜下脂质沉积、血管平滑肌细胞和胶原增殖、泡沫细胞形成为主要特征的广泛性动脉病变。As 一旦发生, 就会因为动脉壁弹性下降、动脉管腔狭窄、继发性血栓形成而导致相应脏器缺血, 其中最常见的是缺血性心脑血管疾病, 严重威胁人类生命健康。有研究表明, 中药当归的主要成分阿魏酸具有抗动脉粥样硬化的作用, 且与其抗氧化、清除自由基、降血脂及抑制血小板聚集等效应有关^[1]。本实验采用纯中药制剂当归注射液静脉注射的方法研究当归的抗动脉粥样硬化作用, 并探讨其作用机制, 为拓展当归的临床应用

提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 主要材料与试剂

健康雄性日本大耳白兔(体重 2.00~2.25 kg, 湖北医科大学实验动物中心提供), 胆固醇粉(化学纯, 上海伯奥公司), 25% 当归注射液(湖北医科大学附属第二医院当归室生产), 血脂试剂盒(AusBio-Engineering, 德国), 硫代巴比妥酸(化学纯, 上海试剂二厂), CL-7200 型临床化学分析仪(日本岛津公司), 海鸥 DF-300X 相机(上海), HPIAS-1000 彩色病理图文

分析系统(同济医科大学)。

1.2 动物模型的复制和取材

18 只家兔随机分为三组, 每组 6 只。(1) 正常对照组(control group): 每日给予普通颗粒饲料。(2) 模型组(model group): 每日给予含 1 g 胆固醇及 5 g 炼制猪油的颗粒饲料 80 g/只, 然后自由进食颗粒饲料。(3) 当归组(angelic group): 在模型组的基础上, 每日经耳缘静脉注射 25% 当归注射液 8 mL, 连续 4 周; 以后隔日一次。所有动物单笼饲养, 饮水不限。10 周末用 20% 乌拉坦腹腔麻醉, 颈动脉插管放血, 用以检查血脂、血清丙二醛含量。迅速开胸, 分离主动脉, 取降主动脉 3 cm 用于测粥样斑块面积。

1.3 血脂的检测

各兔取全血 3 mL, 4℃静置 24 h, 分离血清, 用酶法^[2]在 CL-7200 型临床化学分析仪上检测, 按血脂试剂盒说明书操作。

1.4 主动脉粥样斑块面积测量

在焦氏方法^[3]上加以改进, 具体操作如下: 自降主动脉起始处, 取降主动脉 3 cm 剥离血管外组织纵向剖开, 生理盐水冲洗血管壁内外残血, 用 4% 多聚甲醛固定 24 h。用 Herxheimers 液[苏丹(g): 70% 乙醇(mL): 丙酮(mL) = 1: 100: 100] 进行大体染色 20 min, 取出后用 80% 乙醇分色 20 min, 自来水冲洗 1

h, 最后用 8% 多聚甲醛保存(斑块被染成猩红色)。海鸥 DF-300X 相机照相, 用 HPIAS-1000 彩色病理图文分析系统对相片进行处理, 最后计算出斑块面积占总表面积的百分比。

1.5 血清丙二醛含量测量

按硫代巴比妥酸法(TBA 法) 测量。

1.6 统计学处理

所有实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较用 t 检验; 三组间比较用方差分析, 两两比较用 q 检验。甘油三酯(triglyceride, TG) 和斑块面积之间用线性相关分析。

2 结果

2.1 血脂

实验检测了总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC) 和低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)。发现模型组和对照组之间、当归组和对照组之间四项指标均有显著性差异(除 TG $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 外, 其余均 $P < 0.01$)。而当归组和模型组之间除 TG 有极显著性($P < 0.01$) 差异外, 其余三项均无差异($P > 0.05$) (表 1, Table 1)。

表 1. 实验后三组动物血脂浓度的比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L)

Table 1. Serum lipids concentration of three groups after experiment

Groups	n	TC	TG	HDLC	LDLC
Control	6	0.95 \pm 0.21	0.87 \pm 0.18	0.46 \pm 0.14	0.52 \pm 0.15
Model	6	11.79 \pm 0.23 ^b	3.52 \pm 0.63 ^b	1.63 \pm 0.27 ^b	8.23 \pm 0.30 ^b
Angelica	6	11.82 \pm 0.08 ^b	1.68 \pm 0.26 ^{ae}	1.53 \pm 0.26 ^b	8.45 \pm 0.31 ^b

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, compared with control group; e: $P < 0.01$, compared with model group.

2.2 主动脉粥样斑块面积

以粥样斑块面积占主动脉条展开面积的百分比来表示主动脉粥样硬化斑块面积的大小。实验结束时发现当归组动物主动脉粥样斑块面积百分比显著小于模型组动物($P < 0.01$), 减少 43.8% (表 2, Table 2)。

2.3 血清丙二醛含量

对血清丙二醛含量的测量结果见图 1(Figure 1)。可见, 模型组丙二醛含量显著高于对照组($P < 0.01$), 当归组丙二醛含量则显著低于模型组而高于对照组($P < 0.01$)。

表 2. 模型组和当归组主动脉斑块面积比较($\bar{x} \pm s$, %)

Table 2. Comparison of atherosclerotic plaque area

Groups	n	Plaque area
Model	6	63.31 \pm 7.46
Angelica	6	35.58 \pm 7.25 ^a

a: $P < 0.01$, compared with model group

2.4 主动脉粥样斑块面积与血清甘油三酯的关系

对模型组和当归组动物的主动脉粥样斑块面积与血清 TG 含量进行相关分析后发现。模型组 TG 与斑块面积呈正相关($r = 0.86$, $P < 0.01$); 当归组这两

项亦呈显著正相关($r = 0.95$, $P < 0.01$)。

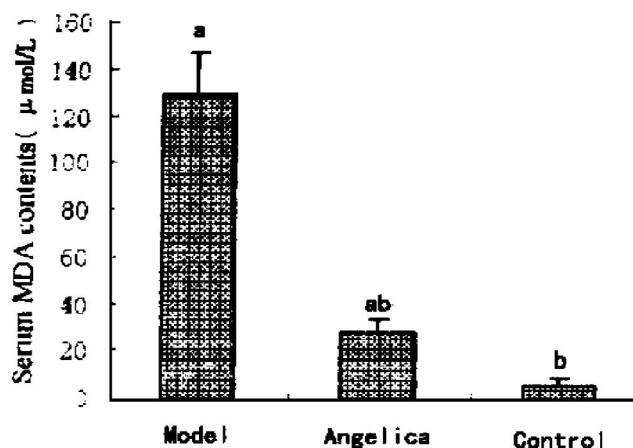


图1. 实验后三组动物血清丙二醛含量

Figure 1. Serum MDA contents of three groups after experiment. a: $P < 0.01$, compared with control group. b: $P < 0.01$, compared with model group.

3 讨论

本实验发现 25% 的当归注射液能抑制家兔主动脉粥样斑块形成; 其机制可能与其降低血清 TG 水平、抗过氧化损伤有关。甘油三酯(TG)是公认的 As 独立危险因素, 已知 TG 致 As 的机制主要有: 促使氧自由基产生, 加速 LDL 氧化及对内皮细胞(endothelial cell, EC)的损伤^[4]; 促进粘附分子表达, 使血中单核细胞更多地粘附于 EC 表面^[5,6] 及促进泡沫细胞形成^[7,8]。本实验中, 当归抑制家兔主动脉粥样斑块形成的同时还降低血清 TG, 但对 TC、HDL-C、LDL-C 无影响。而且模型组 TG 与斑块面积显著正相关($r = 0.86$, $P < 0.01$), 当归组二者亦正相关($r = 0.95$, $P < 0.01$)。这表明, 降低血清 TG 是当归抗 As 形成的重要机理之一。当归降低血清 TG 的机制有待进一步研究。

动脉粥样硬化(As)形成时, 由于高血脂的作用, 体内自由基的产生和清除失衡, 即氧自由基产生增加, 而 SOD、CAT、GSHPx 活性下降。自由基对 EC 产生毒性, 使 EC 发生脂过氧化损伤, 导致内皮损伤, 通透性增高, 血浆成分易穿透内皮沉积于内膜下^[9]。

更为重要的是, 细胞内产生的活性氧能氧化 LDL

生成 ox-LDL。LDL 的氧化是指其核心的多聚不饱和脂肪酸在氧自由基或其他氧化剂作用下发生脂质过氧化反应, 生成脂类自由基, 并产生脂过氧化物(LPO), 引发自由基链式反应, 最终生成醛(主要是丙二醛和 4-羟烯醛), LDL 变成 ox-LDL。ox-LDL 由于其表面所携带的负电荷而与巨噬细胞上的清道夫受体结合, 无限制的被巨噬细胞摄取, 形成泡沫细胞。而且, 由于含有大量的 LPO, 因而对 EC 有很强的毒性。引起 EC 变形、坏死、脱落, 这也是 As 形成的始动环节。同时还能刺激 SMC、血小板、巨噬细胞分泌细胞因子和生长因子而促进 As 形成。本实验发现, 当归组血清丙二醛显著低于模型组, 显示了当归良好的抗脂质过氧化作用。有研究表明, 当归能清除氧自由基, 提高血中 SOD 的活性, 因而具有抗氧化作用^[10]。这可能也是当归能明显减少斑块面积的主要机制之一。

参考文献

- [1] 张明发. 阿魏酸抗动脉粥样硬化研究进展 [J]. 中草药, 1990, 21(1): 41-43
 - [2] 胡汉宁, 储建中. 血清脂类测定[M]. 见: 周新. 动脉粥样硬化与生物化学检验. 武汉: 湖北科技出版社, 1997; 184
 - [3] 焦鸿丽, 刘易林, 万腊香, 等. L-精氨酸对高脂血症家兔主动脉和冠状动脉粥样硬化斑块面积的影响 [J]. 中国动脉硬化杂志, 1997, 5(3): 199-204
 - [4] Prina L, Hiramatsu K, Saigusa Y, et al. Low superoxide scavenging activity associated with enhanced superoxide generation by monocytes from male hypertriglyceridemia with and without diabetes [J]. Atherosclerosis, 1991, 90: 39-47
 - [5] Hackman A, Abe Y, Insull W, et al. Levels of soluble cell adhesion molecules in patients with dyslipidaemia [J]. Circulation, 1996, 93: 1334-1338
 - [6] Carantoni M, Abbasi F, Chu L, et al. Adherence of mononuclear cells to endothelium in vitro is increased in patients NIDDM [J]. Diabetes Care, 1997, 20(9): 1462-1465
 - [7] Mulhaupt HAB, Gafvel ME, Kariko K, et al. Expression of very low density lipoprotein receptor in the vascular wall: analysis of human tissues by in situ hybridization and immunohistochemistry [J]. Am J Pathol, 1996, 148: 1985-1997
 - [8] Hiltunen TP, Luoma JS, Nikkari T, et al. Expression of LDL receptor, VLDL receptor, LDL receptor-related protein, and scavenger receptor in rabbit atherosclerotic lesions [J]. Circulation, 1998, 97: 1079-1086
 - [9] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1998; 1341
- (此文 1999-06-28 收到, 1999-11-22 修回)
(此文编辑 胡必利)