

•实验研究•

[文章编号] 1007-3949(2000)-04-0334-03

## 二种蒙成药对高脂血症家兔血浆脂蛋白、脂质过氧化物及细胞形态的影响

陶春, 任书林, 邱祥春, 腾河, 魏永春, 黄亚凤

(内蒙古民族大学临床医学院病理教研室, 内蒙古通辽市 028041)

[关键词] 蒙成药; 家兔; 高脂血症; 脂蛋白; 脂质过氧化物; 动脉粥样硬化

[摘要] 为研究蒙成药㊟、㊠号在防治动脉粥样硬化中的作用机制, 建立家兔动脉粥样硬化模型, 检测血脂和脂质过氧化物含量, 并对主动脉及冠状动脉进行肉眼、光镜和电镜观察。结果显示, 两种蒙成药能不同程度地降低血脂, 减少脂质过氧化物的产生, 使内皮细胞损伤减轻, 动脉粥样硬化病变范围缩小, 程度减轻。提示蒙成药㊟、㊠号有抗氧化、保护内皮细胞和抑制动脉粥样硬化发生的作用。

[中图分类号] R543.5

[文献标识码] A

### The Effects of Lipoprotein, Lipid Peroxide in the Plasma and Cell Forms under the Rabbit with Hypercholesterolemia Made by the Two Kinds of Mongolian Proprieties

TAO Chun, REN Shu-Lin, QIU Xiang-Chun, TENG He, WEI Yong-Chun, and HUANG Ya-Feng

(Pathological Teaching and Research Section, the College of Clinical Medicine, Inner Mongolian National University, Tongliao 028041, China)

**MeSH** Mongolian Proprietary; Rabbit; Hypercholesterolemia; Lipoprotein; Lipid Peroxide; Atherosclerosis**ABSTRACT** **Aim** To study how mongolian proprieties ㊟ and proprieties ㊠ function in inhibiting the atherosclerosis.

**Methods** To make the model of rabbit atherosclerosis, to detect the content of blood-fat and the lipid peroxide, and to observe aorta and coronal artery with eyes or through light microscope and electric system. **Results** Each of this two kinds of mongolian proprieties can debase the blood-fat in its degree and reduce the production of lipid peroxide. The injury of the inside cortical cell is slight and the scope of pathologic change of atherosclerosis is reduced and the degree of which is lightened.

**Conclusions** Mongolian proprieties ㊟ and ㊠ have the function of anti-oxidation and can protect the inside cortical cell from injury and inhibit the production of atherosclerosis.

蒙医学理论认为, 血脂过高以及动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的发生是人体“巴达干”之湿重过盛、过剩所致。胃、肝之分解清浊功能失调, 使湿重浊物质过多渗入血液, 凝滞、淤结于动脉中而导致的一种病变。据此在防治 As 时按温中健胃、化脂破坚、活血化瘀的原则研制了蒙成药㊟、㊠号药, 旨在研究蒙成药在降低血脂及抑制 As 发生中的作用。

## 1 材料和方法

### 1.1 动物分组

实验用雄性健康中国大白兔(白求恩医科大学实验封闭群)44只, 体重2.0~2.5 kg。随机分成4组: 空白组7只喂全价饲料(白城子草原工作站生产); 对照组10只, 每日清晨空腹加饲胆固醇1 g; ㊟

号药组14只, ㊠号药组13只, 每天除加饲胆固醇外, 分别加饲㊟号、㊠号蒙成药(㊟号药主要成分为萆拔和红花等, ㊠号药主要成分为硼砂和寒水石等, 由内蒙古蒙药厂加工成散剂), 每日7~8 g/只, 分早、晚两次给予, 共饲养75天。

### 1.2 生化检测

分别在实验前、第45和75天3次清晨空腹耳缘静脉取血2 mL, 肝素抗凝、离心后去除红细胞, 取血清作下列检测: 血浆总胆固醇(total cholesterol, TC)测定用酶法, 甘油三酯(triglyceride, TG)测定用乙酰丙酮法, 高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)测定用钨酸钠沉淀法, 酶显色。低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)按Friedwald公式计算, 脂质过氧化物(lipid peroxidation, LPO)用共轭双烯紫外分光光度计比色法<sup>[1]</sup>。以上均在日立557型双光道、双波长分光光度计上完成。实验前各组动物的TC、TG、

[作者简介] 陶春, 男, 1960年出生, 辽宁阜新新人, 讲师, 主要从事心血管疾病、肿瘤的科研、临床及病理教学工作。

HDLC、LDLC 和 LPO 水平无统计学差异。

### 1.3 主动脉粥样病变检查

第 75 天空气栓塞处死动物, 常规处理主动脉。肉眼观察粥样斑块的分布特点, Sudan ④大体染色, 透明方格纸计算粥样斑块面积及主动脉总面积并计算病变面积百分组成。

### 1.4 主动脉及心脏组织学检查

主动脉弓部取材, 用测微尺测量斑块厚度。心脏在冠状沟下 0.5 cm 及距心尖部 1.0 cm 处做贯穿左右心室的横断面取材。每张切片计算冠状动脉大支(位于浅肌层, 管腔内径在 0.3 mm 以上, 管壁平滑肌厚度在 0.05 mm 以上)及中小支有斑块的血管数。另按斑块阻塞血管腔的程度以积分方法计算病变程度并进行比较。切片分别做 HE、Pollack、Weigert、VG、AB- PAS, 部分做 Sudan ④染色进行观察。

### 1.5 扫描电子显微镜检查

将主动脉弓部取材的组织进行常规扫描电镜标本处理, 日立 S- 520 扫描电镜观察。

## 1.6 统计学处理

全部实验数据均采用  $\bar{x} \pm sd$  表示, 差异的显著性表示采用  $t$  检验。

## 2 结果

### 2.1 血脂和血浆脂质过氧化物水平的变化

从表 1 (Table 1) 可见, 家兔饲养 45 天后对照组 TC 上升为  $21.8 \pm 9.72$  mmol/L, 75 天以后血浆 TC 上升为  $24.7 \pm 11.7$  mmol/L, LDLC 为  $23.1 \pm 12.7$  mmol/L, 形成典型的高胆固醇血症。而蒙成药 ⑦号、④号药组 75 天后 TC 分别是  $14.95 \pm 6.72$  和  $5.82 \pm 4.37$  mmol/L, 与对照组相比血浆 TC 分别降低 39.7% 和 77%, 具有非常显著性差异 ( $P < 0.01$ )。

脂质过氧化物 75 天后对照组为  $2.12 \pm 1.64$ , 而 ⑦、④号药组分别为  $1.03 \pm 1.85$  和  $0.24 \pm 0.44$ , 均低于对照组, 其中 ④号药组与对照组相比差异有非常显著性意义 ( $P < 0.01$ )。

表 1 总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇和脂质过氧化物含量 ( $\bar{x} \pm sd$ , mmol/L)

Table 1 Total cholesterol, triglyceride, high density lipoprotein cholesterol, low density lipoprotein cholesterol, lipid peroxide content ( $\bar{x} \pm sd$ , mmol/L)

Index		Blank (n= 7)	Contrast (n= 10)	Durg ⑦ (n= 14)	Durg ④ (n= 13)
45 days	TC	$1.29 \pm 0.56$	$21.80 \pm 9.72$	$14.50 \pm 7.30^a$	$11.00 \pm 6.70^a$
	TG	$1.00 \pm 0.52$	$0.81 \pm 0.42$	$0.71 \pm 0.22$	$1.32 \pm 0.58$
	HDLC	$0.89 \pm 0.15$	$1.12 \pm 0.23$	$1.16 \pm 0.25$	$1.05 \pm 0.23$
	LDLC	$0.47 \pm 0.83$	$21.60 \pm 8.90$	$12.60 \pm 7.30^a$	$9.30 \pm 6.90^b$
	LPO	$0.26 \pm 0.16$	$1.84 \pm 1.39$	$1.73 \pm 0.80$	$0.45 \pm 0.38$
75 days	TC	$1.75 \pm 0.47$	$24.70 \pm 11.70$	$14.95 \pm 6.72^b$	$5.82 \pm 4.37^b$
	TG	$0.78 \pm 0.58$	$0.49 \pm 0.36$	$0.81 \pm 0.27$	$0.97 \pm 0.62$
	HDLC	$0.85 \pm 0.26$	$0.81 \pm 0.35$	$0.69 \pm 0.34$	$0.85 \pm 0.39$
	LDLC	$0.63 \pm 0.31$	$23.10 \pm 12.70$	$14.00 \pm 6.90$	$4.82 \pm 4.47^b$
	LPO	$0.15 \pm 0.10$	$2.12 \pm 1.64$	$1.03 \pm 1.85$	$0.42 \pm 0.44^b$

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$ , compared with contrast group. \* :  $\Delta D233/\text{mL}$

### 2.2 主动脉斑块肉眼观察及病变百分组成

除空白组外, 其余三组主动脉病变性质和分布情况大致相同, 但有程度及范围的区别。斑块主要分布在根、弓部, 多呈乳黄色环状隆起, 常围绕冠状动脉开口。同时也可见乳黄色条纹状隆起斑块, 其长轴与主动脉纵轴平行。在胸、腹主动脉段肋间动脉开口处形成黄白色“人字”形斑块, 尖端指向尾侧。上述病变经 Sudan ④染色后呈桔红色改变。病变面积百分组成见表 2 (Table 2)。

表 2 主动脉脂质斑块形成百分组成 (%)

Table 2 The constitution (%) of the formation of aortic lipode spots ( $\bar{x} \pm sd$ )

	Blank	Contrast	Drug ⑦	Drug ④
Arch	—	$35.6 \pm 16.1$	$9.30 \pm 8.9^b$	$5.30 \pm 7.3^b$
Chest	—	$5.4 \pm 4.6$	$1.74 \pm 1.75$	$1.90 \pm 1.4$
Belly	—	$5.5 \pm 1.8$	$1.70 \pm 1.6^b$	$1.80 \pm 1.5^b$
Total	—	$47.4 \pm 22.5$	$12.70 \pm 12.3^b$	$9.00 \pm 10.2^b$

b:  $P < 0.01$ , compared with contrast group

## 2.3 组织学检查

空白组主动脉无斑块形成。其余三组粥样斑块处可见多少不等的泡沫细胞,呈镶嵌式排列,最多泡沫细胞可达10余层,最少1~2层。内皮细胞脱落,有处内膜增厚,可向腔内呈丘状或扁平状隆起。特殊染色可见弹力纤维、平滑肌细胞呈不同程度增殖,增殖的平滑肌细胞常与管壁垂直。对照组主动脉病

变厚度为  $252 \pm 95.7 \mu\text{m}$ , ㉔、㉕号药组分别为  $65.3 \pm 8.8 \mu\text{m}$  和  $63.7 \pm 93.5 \mu\text{m}$ , 与对照组相比差异非常显著 ( $P < 0.01$ )。除空白组外,其余三组均有数量不等、程度不同的血管病变发生(表3, Table 3), 在中小支且以心室肉柱、乳头肌等处病变多见。可见程度不同的内膜增厚、管腔狭窄, 也可见由中膜增生的平滑肌细胞向斑块表面垂直生长等病变发生。

表3 冠状动脉病变血管数及病变积分( $\bar{x} \pm sd$ )

Table 3 The number of lesion blood vessels of coronary artery and its lesion integral ( $\bar{x} \pm sd$ )

Groups	n	Lesion Blood Vessels			Lesion Integral		
		large Branch	Mid- small Branch	Total	Large Branch	Mid- small Branch	Total
Blank	7	0	0	0	0	0	0
Contrast	10	1.00 $\pm$ 0	10.4 $\pm$ 3.4	11.40 $\pm$ 3.4	3.40 $\pm$ 1.3	27.8 $\pm$ 11.8	31.25 $\pm$ 11.7
Drug ㉔	14	0.17 $\pm$ 0.41	5.5 $\pm$ 3.3	5.83 $\pm$ 3.9	0.17 $\pm$ 0.41	10.5 $\pm$ 7.8	10.70 $\pm$ 8.0 <sup>b</sup>
Drug ㉕	13	0	4.0 $\pm$ 4.2	4.00 $\pm$ 4.2	0	8.8 $\pm$ 9.5	8.80 $\pm$ 9.5 <sup>b</sup>

b:  $P < 0.01$ , compared with contrast group

## 2.4 扫描电镜检查

空白组内皮细胞呈条带状分布,大小形态基本相似,排列整齐,顺血流方向排列,表面有长短不等的微绒毛。对照组内皮细胞肿胀,排列紊乱,大小不一,高低不平,有的表面变薄、破裂,形成大小不等的缺损,其局部可见破棉絮状物质,边缘隆起呈火山口状外观。蒙成药 ㉔号、㉕号组病变类同,但程度较轻。内皮细胞基本呈带状排列,大小形态相似,少数细胞变形或脱落,很少见到肿胀和表面缺损的内皮细胞。

## 3 讨论

本实验结果表明,用药组 TC、LDLC 与对照组相比明显降低(TG 检测结果因人为因素所致造成误差,此组数据不作结果分析),说明蒙成药 ㉔、㉕号具有调整脂质代谢的作用。自由基引发脂质过氧化参加 As 的形成已被很多学者证实,过氧化脂质可直接损伤内皮细胞,导致内皮细胞蜕变,形成泡沫细胞,加重 As 的形成。本实验中用药组血浆过氧化脂质水平较对照组明显降低,尤其蒙成药 ㉕号与对照组相比差异非常显著 ( $P < 0.01$ )。用药组主动脉病变面积、斑块厚度、冠状动脉病变血管数及病变积分均明显低于对照组 ( $P < 0.01$ )。电镜观察证实用药

组内皮细胞损伤较对照组明显减轻,推测蒙成药 ㉔、㉕号可能通过抑制过氧化脂质的形成,减轻脂质过氧化损伤而起到了抗 As 的作用。随着对脂蛋白氧化致 As 发病作用认识的加深,抗氧化剂在 As 防治中的作用逐渐受到重视。已有研究证实给予一些能够阻止 LDL 氧化的药物(如 probucol, VitE 等),可以减缓鼠、兔、荷兰猪和非人灵长类动物 As 的发生<sup>[2]</sup>。笔者认为蒙成药 ㉔、㉕号有减少体内过氧化脂质含量的作用,通过血浆 LPO 的变化及形态学改变进一步说明了该药在体内有抗氧化作用,使过多的脂质在体内经脂肪酸代谢途径而被分解,从而减轻了过氧化物对动脉壁的直接损伤,较好地保护了内皮细胞的完整性,在一定程度上抑制了动脉粥样硬化的发生及减轻了病变程度。

**致谢** 感谢李宝山教授、孙洪岗讲师对本研究的大力指导和帮助。

## 参考文献

- [1] 李家林, 杨贵全, 童淑芬, 等. 紫外分光光度法测定血浆过氧化脂质含量 [J]. 中国循环杂志, 1989, 4(1): 57
- [2] Steinberg D. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherosclerosis [J]. Atherosclerosis, 1997, 131 (suppl): 55- 57 (此文 2000- 04- 22 收到, 2000- 10- 27 修回)  
(此文编辑 朱雯霞)