

## 呋酮对高胆固醇血症大鼠血脂的影响

贾素洁<sup>1</sup>, 王 珊<sup>1</sup>, 李年生<sup>1</sup>, 李 岱<sup>1</sup>, 谭桂山<sup>2</sup>, 邓汉武<sup>1</sup>, 李元建<sup>1</sup>

(中南大学药学院 1. 药理学系, 2. 药物化学系, 湖南省长沙市 410078)

[关键词] 药理学; 呋酮对血脂的影响; 酶法; 呋酮; 高胆固醇血症; 血脂; 丙二醛

[摘要] 目的 观察呋酮对高胆固醇血症大鼠血脂的影响。方法 预防性给药实验中, 动物灌胃胆固醇乳剂诱发高胆固醇血症, 呋酮(10、30 及 90 mg/kg)在胆固醇处理前两天给予, 连续用药 12 天; 治疗性给药实验中, 高脂饲料喂养一月后, 大鼠灌胃呋酮(10、30 及 90 mg/kg)3 周。结果 预防性和治疗性给予呋酮均能降低高胆固醇血症大鼠血清总胆固醇和低密度脂蛋白水平。治疗性给药实验中, 呋酮能显著降低血清丙二醛水平。结论 呋酮能降低高胆固醇血症大鼠血脂和丙二醛水平。

[中图分类号] R96

[文献标识码] A

### Effects of Xanthone on Serum Lipids in Hypercholesterolemic Rats

JIA Su Jie<sup>1</sup>, WANG Shan<sup>1</sup>, LI Nian-Sheng<sup>1</sup>, LI Dai<sup>1</sup>, TAN Gui-Shan<sup>2</sup>, DENG Han-Wu<sup>1</sup>, and LI Yuan-Jian<sup>1</sup>

(1. Department of Pharmacology, 2. Department of Medicinal Chemistry, School of Pharmaceutical Sciences, Central South University, Changsha 410078, China)

[KEY WORDS] Xanthone; Hypercholesterolemia; Serum Lipids; Malondialdehyde; Rats

[ABSTRACT] Aim To test the effects of Xanthone on the serum lipids and oxidative state of hypercholesterolemic rats.

Methods In the preventive experiment, the rats were treated with Xanthone (10, 30 and 90 mg/kg) for 2 days and then treated with cholesterol for 10 days in the presence of Xanthone; In the therapeutic experiment, after the rats were fed with food containing cholesterol for 4 weeks to induce hypercholesterolemia, the animals were treated with Xanthone for 3 weeks. Serum lipid and malondialdehyde were measured.

Results Xanthone, given preventively or therapeutically, markedly decreased total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol level. Moreover, in the therapeutic experiment, xanthone also decreased malondialdehyde content.

Conclusion Xanthone could decrease serum lipid and malondialdehyde level of hypercholesterolemic rats.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是一种常见的严重危害人们身心健康的疾病。抗动脉粥样硬化的药物疗法包括调血脂、抗氧化、抗炎及血管内皮保护等。呋酮是一类存在于多种植物中的多酚类化合物,具有强效的抗炎、抗氧化及保护血管内皮作用<sup>[1-3]</sup>。基于多酚类的某些化合物能降低血脂<sup>[4-8]</sup>,本试验研究了来自于川东獐牙菜的呋酮对大鼠高胆固醇血症的防治作用。

## 1 材料与方法

### 1.1 药品与试剂

呋酮提取物(中南大学药学院药物化学系,呋酮含量为 55.7%)、胆固醇(北京奥博星生物技术责

任有限公司)、猪胆盐(上海源聚生物科技有限公司)、丙二醛试剂盒(南京聚力生物科技研究所)、普罗布考(Sigma 公司)、丙硫氧嘧啶(上海复星朝晖药业有限公司),其他试剂均为国产分析纯。

### 1.2 仪器

日立 7150 全自动生化分析仪(日本)、755 分光光度计(上海)。

### 1.3 动物

雄性 SD 大鼠,体重 180±10 g,由中南大学动物学部提供。

### 1.4 预防性给药

SD 大鼠 60 只,按体重随机分为 6 组:正常对照组、高胆固醇组、高胆固醇+ 3 个剂量呋酮组(10、30 和 90 mg/kg)、高胆固醇+ 普罗布考(90 mg/kg)组,每组 10 只。高胆固醇组灌以高胆固醇乳剂[胆固醇 2 g/(kg·d)与甲基硫氧嘧啶 0.2 g/(kg·d)],连续 10 天。普罗布考组和三个剂量呋酮组在给予高胆固醇乳剂前 2 天分别灌胃给予药物(体积为 0.5 mL/kg),连续 12 天。正常对照组大鼠灌以等体积溶媒。末次给药后禁食 12 h,颈动脉插管取血检测血

[收稿日期] 2004-06-07 [修回日期] 2004-12-01

[基金项目] 湖南省自然科学基金(02JJ2046)

[作者简介] 贾素洁,博士研究生,从事心血管药理研究, E-mail 为 su\_jiejie@yahoo.com.cn。邓汉武,教授,博士研究生导师,从事心血管药理研究。通讯作者李元建,教授,博士研究生导师,从事心血管药理研究, E-mail 为 yuan\_jianli@yahoo.com。

脂及丙二醛水平。

### 1.5 治疗性给药

SD 大鼠按体重随机分为正常对照组(12 只)和高胆固醇组(60 只)。高脂饲料构成为基础饲料中加入 10% 猪油、2% 胆固醇、0.5% 猪胆盐及 0.2% 丙硫氧嘧啶。于实验第 30 天,尾尖取血,测定各组血脂水平。然后再将高胆固醇组按血脂水平随机分为 5 组:高胆固醇模型组、3 个不同剂量卟酮组[10、30 和 90 mg/(kg·d)]、阳性药物普罗布考组[90 mg/(kg·d)]。连续给药 3 周。正常组和高胆固醇模型组灌以等体积溶媒。末次给药后禁食 12 h,颈动脉插管取血,测定血脂及丙二醛水平。

### 1.6 统计学处理

采用 SPSS 统计分析软件处理。所有数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示。用 AVONA 进行统计学处理,组间差异采用方差分析。 $P < 0.05$  认为有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 预防性给药时卟酮对血脂的影响

大鼠脂肪乳剂灌胃 10 天后,血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDLC)明显高于正常组,但高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDLC)与甘油三酯(triglyceride, TG)无明显变化。3 个剂量卟酮与普罗布考均能降低血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平(表 1, Table 1)。

表 1. 预防性给药时卟酮对血脂的影响

Table 1. The effects of xanthone on serum lipids in preventive experiment ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ , mmol/L)

分 组	TC	LDLC	HDLC	TG
正常对照	1.93 $\pm$ 0.11 <sup>a</sup>	0.51 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	1.13 $\pm$ 0.10	0.44 $\pm$ 0.06
高胆固醇	3.86 $\pm$ 0.18	2.65 $\pm$ 0.15	1.05 $\pm$ 0.07	0.55 $\pm$ 0.06
卟酮 10 mg/kg	2.72 $\pm$ 0.12 <sup>a</sup>	1.54 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	1.04 $\pm$ 0.12	0.49 $\pm$ 0.04
卟酮 30 mg/kg	2.70 $\pm$ 0.19 <sup>a</sup>	1.15 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	1.05 $\pm$ 0.08	0.46 $\pm$ 0.07
卟酮 90 mg/kg	2.72 $\pm$ 0.18 <sup>a</sup>	1.03 $\pm$ 0.15 <sup>a</sup>	1.31 $\pm$ 0.06	0.49 $\pm$ 0.08
普罗布考组	2.29 $\pm$ 0.21 <sup>a</sup>	1.36 $\pm$ 0.22 <sup>a</sup>	0.78 $\pm$ 0.86	0.35 $\pm$ 0.05

a:  $P < 0.05$ , 与高胆固醇组比较。

### 2.2 治疗性给药时卟酮对血脂的影响

高脂饲料喂养大鼠一月后,血清总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平明显升高,高密度脂蛋白胆固醇显著降低,甘油三酯无显著变化。低剂量卟酮对血脂无显著影响,而中、高剂量卟酮和普罗布考均能显著降低总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇水平,但对高密度脂蛋白胆固醇水平无显著影响;与高胆固

醇组相比,普罗布考和低剂量卟酮能显著降低甘油三酯水平(表 2, Table 2)。

表 2. 治疗性给药时卟酮对血脂的影响

Table 2. The effects of xanthone on serum lipids in therapeutic experiment ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ , mmol/L)

分 组	TC	LDLC	HDLC	TG
正常对照	1.34 $\pm$ 0.15	0.40 $\pm$ 0.07	1.76 $\pm$ 0.07 <sup>a</sup>	0.58 $\pm$ 0.12
高胆固醇	4.38 $\pm$ 0.78 <sup>a</sup>	3.34 $\pm$ 0.65 <sup>a</sup>	1.16 $\pm$ 0.08	0.39 $\pm$ 0.05
卟酮 10 mg/kg	3.64 $\pm$ 0.39	2.58 $\pm$ 0.37	1.03 $\pm$ 0.10	0.16 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>
卟酮 30 mg/kg	3.36 $\pm$ 0.38 <sup>a</sup>	2.28 $\pm$ 0.30 <sup>a</sup>	0.96 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.02
卟酮 90 mg/kg	3.14 $\pm$ 0.37 <sup>a</sup>	2.03 $\pm$ 0.40 <sup>a</sup>	0.92 $\pm$ 0.05	0.33 $\pm$ 0.02
普罗布考	2.65 $\pm$ 0.16 <sup>a</sup>	1.68 $\pm$ 0.14 <sup>a</sup>	0.90 $\pm$ 0.04	0.16 $\pm$ 0.02 <sup>a</sup>

a:  $P < 0.05$ , 与高胆固醇组比较。

### 2.3 卟酮对血清丙二醛的影响

在预防性治疗实验中,高胆固醇组大鼠血清丙二醛含量轻度升高,但与正常组相比无显著性差异。3 个剂量卟酮组均能轻微降低血清丙二醛含量,但与高胆固醇组相比无显著性差异。然而,在治疗性给药实验中,3 个剂量卟酮均能显著降低血清丙二醛含量(表 3, Table 3)。

表 3. 卟酮对血清丙二醛的影响

Table 3. The effects of xanthone on serum MDA content ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 12$ )

分 组	治疗性给药	预防性给药
正常对照	6.7 $\pm$ 0.3 <sup>a</sup>	8.5 $\pm$ 0.7
高胆固醇	11.8 $\pm$ 2.1	10.7 $\pm$ 1.9
卟酮 10 mg/kg	6.3 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	7.1 $\pm$ 0.3
卟酮 30 mg/kg	6.5 $\pm$ 0.8 <sup>a</sup>	8.3 $\pm$ 0.3
卟酮 90 mg/kg	5.1 $\pm$ 0.7 <sup>a</sup>	8.2 $\pm$ 0.5
普罗布考	4.8 $\pm$ 0.6 <sup>a</sup>	9.1 $\pm$ 2.4

a:  $P < 0.05$ , 与高胆固醇组比较。

## 3 讨论

川东獐牙菜俗称鱼胆草、水灵芝等,在我国民间广泛用于黄疸型肝炎、痢疾、肺炎、胃肠炎、急性咽喉炎、扁桃体炎、妇科炎症等疾病的治疗。川东獐牙菜中的一类多酚类化合物卟酮具有广泛的药理作用。在缺血再灌注大鼠,卟酮可显著减少心肌梗死面积、降低肌酸激酶和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的释放<sup>[7,8]</sup>。最近我们实验证明,离体和在体实验卟酮均能显著减轻溶血卵磷脂和低密度脂蛋白所致的血管内皮依赖性舒张功能损伤<sup>[2]</sup>。在培养的内皮细胞,卟酮能显著减少溶血卵磷脂或低密度脂蛋白所致的乳酸脱

氢酶的释放和丙二醛的生成<sup>[2,3]</sup>;在氧化型低密度脂蛋白处理的内皮细胞,山酮能减少培养液肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、ADMA 和单核细胞趋化蛋白 1 的水平,抑制单核细胞—内皮细胞粘附的增加<sup>[9]</sup>。

研究证明,某些多酚类化合物具有良好的降脂作用<sup>[4,6]</sup>。本实验中,我们观察来自于川东獐牙菜的山酮对高胆固醇大鼠血脂的影响。结果发现,无论预防性还是治疗性给药山酮均可降低动物血中总胆固醇和低密度脂蛋白胆固醇水平。

文献[10,11]报道,多酚类化合物还具有强效抗氧化活性。山酮能抑制肝脏组织匀浆  $\text{FeCl}_2$ -ADP 或  $\text{CCl}_4$ -NADPH 诱导的脂质过氧化和  $\text{Cu}^{2+}$  引起的低密度脂蛋白氧化,以及降低黄嘌呤氧化酶活性<sup>[4]</sup>。体外实验证明,山酮能清除多种生化反应产生的自由基( $\text{OH}\cdot$ 、 $\text{O}_2\cdot$ 、 $\text{H}_2\text{O}_2$ )和 DPPH 自由基。高胆固醇血症时体内抗氧化能力降低,氧自由基生成增加,易于发生脂质过氧化,产生脂质过氧化物。脂质过氧化物水平升高是导致内皮功能损伤的重要原因。在本实验中,治疗性给予山酮能显著降低血清丙二醛的含量。在预防性给药实验中,可能因为造模时间较短,高胆固醇组大鼠血清丙二醛仅轻度升高,与正常组相比无显著性差异;3 个剂量山酮组皆能轻微降低血清丙二醛,但与高胆固醇组相比无显著性差异。

综上所述,山酮除了具有抗炎、抗氧化等作用外,还具有降脂和保护血管内皮的作用,作为一种新

的抗动脉粥样硬化的药物,有着良好的开发前景。

#### [参考文献]

- [1] Valentao P, Fernandes E, Carvalho F, Andrade PB, Seabra RM, Bastos ML. Antioxidant activity of centaurium erythraea infusion evidenced by its superoxide radical scavenging and xanthine oxidase inhibitory activity. *J Agric Food Chem*, 2001, **49** (7): 3 476-479
- [2] Jiang DJ, Jiang JL, Tan GSH, Deng HW, Li YJ. Protective effects of daviditin A against endothelial damage induced by lysophosphatidylcholine. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol*, 2003, **367**: 600-607
- [3] Madan B, Singh I, Kumar A, Prasad AK, Raj HG, Pamar VS, et al. Xanthones as inhibitors of microsomal lipid peroxidation and TNF $\alpha$ -induced ICAM-1 expression on human umbilical vein endothelial cells (HUVEC). *Bioorg Med Chem*, 2002, **10** (11): 3 431-436
- [4] Zou JG, Wang ZR, Huang YZ, Cao KJ, Wu JM. Effect of red wine and wine polyphenol resveratrol on endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Int J Mol Med*, 2003, **11** (3): 317-320
- [5] Kojima T, Uesugi T, Toda T, Miura Y, Yagasaki K. Hypolipidemic action of the soybean isoflavones genistein and genistin in glomerulonephritic rats. *Lipids*, 2002, **37** (3): 261-265
- [6] da Silva RR, de Oliveira TT, Nagem TJ. Hypocholesterolemic effect of naringin and rutin flavonoids. *Arch Latinoam Nutr*, 2001, **51** (3): 258-264
- [7] 王志荣, 黄元铸, 邹建刚, 曹克将, 徐以南, 蔡海江, 等. 红葡萄酒及白藜三醇对血小板聚集的影响. *中国动脉硬化杂志*, 2002, **10** (2): 129-131
- [8] 邹建刚, 黄元铸, 陈琪, 魏恩会, 曹克将. 白藜三醇对人低密度脂蛋白氧化修饰的影响. *中国动脉硬化杂志*, 1999, **7** (1): 13-16
- [9] Jiang DJ, Tan GS, Zhou ZH, Xu KP, Ye F, Li YJ. Protective effects of demethylbellidifolin on myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Planta Med*, 2002, **68**: 710-713
- [10] Jiang DJ, Tan GS, Zhou ZH, Xu KP, Ye F, Li YJ. Protective effects of xanthones against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Acta Pharmacol Sin*, 2003, **24** (2): 175-180
- [11] Jiang DJ, Hu GY, Jiang JL, Xiang HL, Deng HW, Li YJ. Relationship between protective effect of Xanthone on endothelial cells and endogenous nitric oxide synthase inhibitors. *Bioorg Med Chem*, 2003, **11** (23): 5 171-177

(此文编辑 文玉珊)

读者·作者·编者·

## 作者声明

刊登于《中国动脉硬化杂志》第 13 卷第 2 期“重组腺病毒载体介导的人载脂蛋白 A iv 及 A iv milano 在肌源性细胞 C2C12 中的表达”一文,通讯作者应为桂鸣(南京医科大学附属第一医院急诊科主任,硕士研究生导师)。

以上系原稿所提供,非编排错误。特此申明。