

# 参芍口服液对动脉粥样硬化大鼠血脂和血管活性物质的影响

张琦, 李映雪, 刘晓堃, 尚小明, 刘长青, 刘晓明, 于佳新, 韩全乐

(唐山市工人医院心内科, 河北省唐山市 063000)

[关键词] 参芍口服液; 动脉粥样硬化; 血脂; 血管活性物质

[摘要] **目的** 观察参芍口服液对实验大鼠动脉粥样硬化形成和血脂及血管活性物质的影响。**方法** 应用高脂饲料喂饲和腹腔注射维生素 D3 建立大鼠动脉粥样硬化模型。雄性 SD 大鼠 60 只随机分为 6 组: 普通饲料组、动脉粥样硬化模型组、参芍口服液低、中、高剂量组和辛伐他汀对照组。喂饲 12 周和给参芍口服液 4 周后, 处死大鼠, 光镜观察各组大鼠主动脉病理形态学变化。检测各组实验大鼠血清血脂和血管活性物质浓度。**结果** 参芍口服液组大鼠随着给药剂量的增加, 主动脉病理改变明显减轻。参芍口服液高剂量组和辛伐他汀对照组大鼠血清中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇、内皮素、血管紧张素 II、血栓素 B2 浓度均比动脉粥样硬化模型组大鼠降低(均  $P < 0.05$ ), 而高密度脂蛋白胆固醇、一氧化氮合酶浓度均比动脉粥样硬化模型组大鼠升高(均  $P < 0.05$ )。**结论** 参芍口服液能够调节实验大鼠血脂和血管活性物质浓度, 这可能是参芍口服液防治动脉粥样硬化的机制之一。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

## Effect of Shenshao Oral Lotion to Serum Lipids and Vasoactive Substances in Atherosclerotic Rats

ZHANG Qi, LI Ying-Xue, LIU Xiao-Kun, SHANG Xiao-Ming, LIU Chang-Qing, LIU Xiao-Ming, YU Jia-Xin, and HAN Quan-Le

(Department of Cardiology, Tangshan Gongren Hospital, Tangshan, Hebei 063000, China)

[KEY WORDS] Shenshao Oral Lotion; Atherosclerosis; Lipid; Vasoactive Substance

[ABSTRACT] **Aim** To observe the effect of Shenshao oral lotion on serum lipids and vasoactive substances in atherosclerotic rats. **Methods** Atherosclerotic rats model were established by high fat feed and intraperitoneal injection of vitamin D3. 60 male SD rats were divided into six groups randomly: normal feed group, atherosclerotic model group, low dose of Shenshao oral lotion group, middle dose of Shenshao oral lotion group and high dose of Shenshao oral lotion group, simvastatin control group. Pathomorphology change of aorta of the rats was observed through light microscope. Serum lipids and vasoactive substances level of rats in each groups were examined after 12 weeks feed and Shenshao oral lotion were given for 4 weeks. **Results** The pathological change of aorta of the rats in high dose of Shenshao oral lotion group was alleviated compared with that in atherosclerotic model group. Compared with atherosclerotic model groups, the serum level of total cholesterol, triglyceride, low density lipoprotein cholesterol, endothelin, angiotensin II, thromboxane B2 were lower and the serum level of high density lipoprotein cholesterol, nitric oxide synthase were higher in high dose Shenshao oral lotion group and simvastatin control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Shenshao oral lotion could modulate blood lipids and vasoactive substances concentration in experimental rats, which may be one of the mechanism of Shenshao oral lotion to prevent atherosclerosis.

动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)是严重影响人类健康的心血管疾病。高脂血症是血脂代谢紊

[收稿日期] 2014-02-13

[基金项目] 河北省科技计划项目(11276103D-90)

[作者简介] 张琦, 博士, 副主任医师, 研究方向为动脉粥样硬化性疾病的病因学及治疗, E-mail 为 zqroom@163.com。李映雪, 硕士, 医师, 研究方向为心脑血管疾病的治疗, E-mail 为 lyxmed@126.com。通讯作者尚小明, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为冠心病的病因学及治疗, E-mail 为 zqcare@126.com。

乱的标志,动脉内膜脂质浸润是 As 形成的主要原因<sup>[1]</sup>。血管内皮功能障碍可分泌和释放多种血管活性物质,其中一氧化氮合酶(nitric oxide synthase, NOS)、内皮素(endothelin, ET)、血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)、血栓素 B2(thromboxane B2, TXB2)是四种非常重要的血管活性物质,参与血压的平衡调节、血管张力的变化及血液正常的纤溶、凝血状态<sup>[2,3]</sup>。筛选能够有效降低血脂浓度、调整血管活性物质的药物有着极为重要的临床意义。本研究观察中药参芍口服液对实验大鼠 As 形成的影响,以及对血清总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein, LDLC)、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein, HDLC)和 NOS、ET、Ang II、TXB2 的影响,为参芍口服液治疗 As 提供理论基础,为弥补西药治疗的不足提供重要帮助。

## 1 材料与方法

### 1.1 实验动物分组与给药<sup>[4]</sup>

清洁级雄性 SD 大鼠 60 只,体重 150~180 g,购自河北联合大学动物实验中心[合格证号:SCXK(京):0175819,2010-0038]。应用完全随机法分为 6 组,每组 10 只,分为普通饲料组、As 模型组、参芍口服液低、中、高剂量组和辛伐他汀对照组。参芍口服液由唐山市工人医院提供(批准文号:冀药制字 Z20050957)。维生素 D3(上海通用药业股份有限公司);辛伐他汀(杭州默沙东制药有限公司)。

普通饲料、高脂饲料均购自河北联合大学动物实验中心。高脂饲料 15 g/d(3% 胆固醇、0.5% 胆酸钠、0.2% 丙基硫氧嘧啶、5% 白糖、10% 猪油、81.3% 普通饲料)。造模前 As 模型组、参芍口服液低、中、高剂量组和辛伐他汀对照组腹腔注射维生素 D3 60 万 IU/(kg·d),连续给药 3 天;之后予以高脂饲料自由摄食、饮水。普通饲料组予以等体积生理盐水腹腔注射,普通饲料自由摄食、饮水,共进行 8 周。从第 9 周开始,参芍口服液低剂量组大鼠每天予以参芍口服液稀释至 4 mL(3.2 g/d)灌胃;参芍口服液中剂量组每天予以参芍口服液 4 mL(6.4 g/d)灌胃;参芍口服液高剂量组每天予以参芍口服液 8 mL(12.8 g/d)灌胃;辛伐他汀对照组予以辛伐他汀 5 mg/(kg·d)灌胃;普通饲料组、As 模型组大鼠予以生理盐水 4 mL/d 灌胃。直至 12 周末结束。各组大鼠于 12 周末处死。颈动脉取血,进行指

标检测;取完整主动脉,HE 染色光镜观察 As 病理结构的改变。

### 1.2 指标测定

应用全自动生化分析仪测定空腹血清 TC、TG、HDLC、LDLC 浓度;用酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒测定血清中 NOS、ET、TXB2、Ang II 浓度。

### 1.3 统计学方法

数据以 EXCEL 2003 建立数据库,以 SPSS13.0 统计软件进行数据分析。计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,检验水准  $\alpha = 0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 实验大鼠一般情况

普通饲料组大鼠一般状况未见异常。As 模型组、参芍口服液低、中、高剂量组、辛伐他汀对照组大鼠造模期间均出现进食减少、体重下降,逐渐出现毛发无光泽、疏松、易脱落、活动减少等表现,尤以 As 模型组为甚。

### 2.2 主动脉血管病理形态学变化

HE 染色光镜下见:普通饲料组为正常的主动脉血管切片,动脉内膜、中膜和外膜结构完整,层次清晰。As 模型组大鼠主动脉管壁三层结构不清晰,内膜粗糙,可见增厚、隆起,内皮细胞有缺失,形成斑块,内有泡沫细胞,深部可见无细胞的不定型物质,其中含有胆固醇结晶、坏死组织和少量纤维素,在内膜下发现迁移的平滑肌细胞;中膜平滑肌细胞有增殖,排列不规则,并向内膜迁移,病变衍化为 As 早期脂质条纹。参芍口服液低剂量组血管内膜粗糙,管壁增厚,中膜平滑肌增生,可见胆固醇结晶,但病变程度较 As 模型组轻。参芍口服液高剂量组血管内膜局部内皮粗糙,有少量内皮细胞缺失,平滑肌细胞增殖较少,胆固醇结晶极少,病理改变明显轻于 As 模型组,也轻于参芍口服液低剂量组和中剂量组。辛伐他汀对照组与参芍口服液高剂量组相似(图 1)。

### 2.3 参芍口服液对大鼠血脂浓度的影响

As 模型组大鼠血清 TC、TG、LDLC 浓度显著高于普通饲料组。参芍口服液高剂量组和辛伐他汀治疗组 TC、TG 和 LDLC 浓度显著低于 As 模型组(均  $P < 0.05$ ),而 HDLC 浓度显著高于 As 模型组(均  $P < 0.05$ ;表 1)。

### 2.4 参芍口服液对大鼠血管活性物质浓度的影响

As 模型组大鼠血清中 ET、Ang II 和 TXB2 浓度均高于普通饲料组,血清 NOS 浓度低于普通饲料

组,差异均有统计学意义(均  $P < 0.05$ );给予参芍口服液或辛伐他汀治疗后,血清中 ET、Ang II 和 TXB2 浓度均低于 As 模型组,而 NOS 浓度高于 As 模型

组。参芍口服液高剂量组和辛伐他汀对照组血清 ET、Ang II、TXB2 和 NOS 浓度与 As 模型组比较差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ;表 2)。

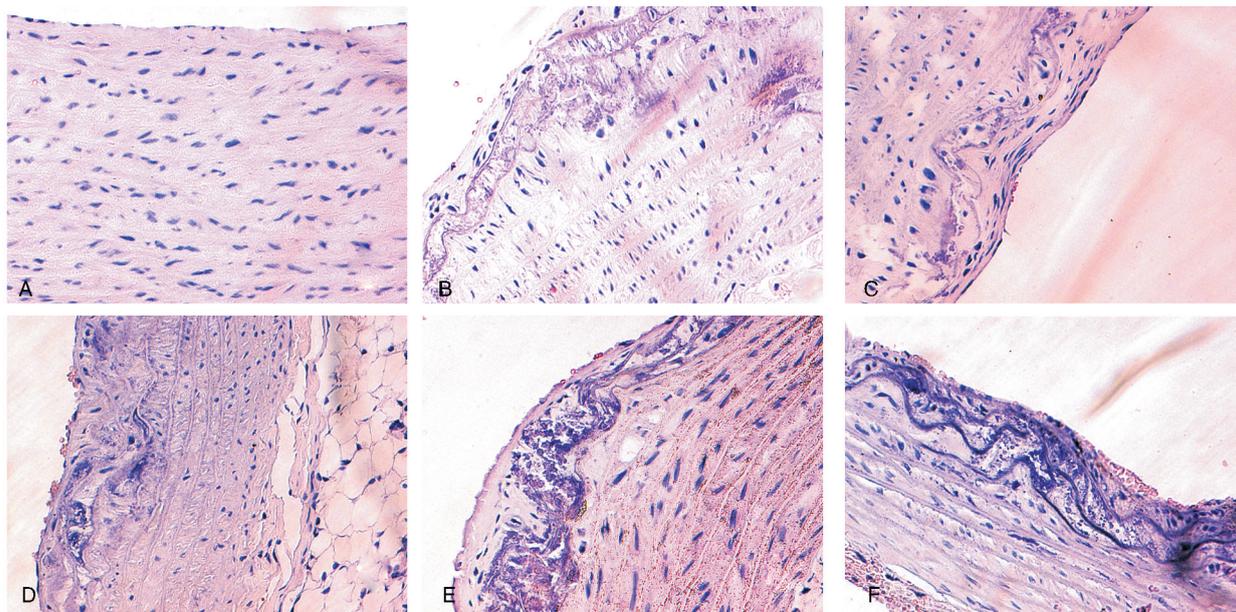


图 1. 大鼠主动脉病理变化(200 ×) A 为普通饲料组,B 为 As 模型组,C 为参芍口服液低剂量组,D 为参芍口服液中剂量组,E 为参芍口服液高剂量组,F 为辛伐他汀对照组。

Figure 1. The pathological change of rats in different groups(200 ×)

表 1. 各组间大鼠血脂浓度比较( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

Table 1. Comparison of blood lipid level between each groups( $\bar{x} \pm s$ , mmol/L)

分 组	n	TC	TG	HDLC	LDLC
普通饲料组	10	2.36 ± 0.33	0.86 ± 0.21	1.18 ± 0.28	1.01 ± 0.29
As 模型组	10	5.06 ± 0.46 <sup>a</sup>	1.27 ± 0.24 <sup>a</sup>	0.88 ± 0.31 <sup>a</sup>	2.49 ± 0.37 <sup>a</sup>
参芍口服液低剂量组	10	4.38 ± 0.49	1.17 ± 0.20	0.93 ± 0.28	2.08 ± 0.33
参芍口服液中剂量组	10	4.31 ± 0.51	1.20 ± 0.20	0.99 ± 0.35	1.89 ± 0.38
参芍口服液高剂量组	10	2.59 ± 0.38 <sup>b</sup>	1.06 ± 0.21 <sup>b</sup>	1.23 ± 0.22 <sup>b</sup>	1.27 ± 0.24 <sup>b</sup>
辛伐他汀对照组	10	2.46 ± 0.32 <sup>b</sup>	0.88 ± 0.19 <sup>b</sup>	1.21 ± 0.27 <sup>b</sup>	1.22 ± 0.24 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与普通饲料组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 As 模型组比较。

表 2. 各组间大鼠血管活性物质浓度比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 2. Comparison of blood concentration of vasoactive substances between each groups( $\bar{x} \pm s$ )

分 组	NOS(mg/L)	ET(ng/L)	Ang II (ng/L)	TXB2(ng/L)
普通饲料组	27.22 ± 5.17	327.24 ± 32.15	514.55 ± 33.27	189.32 ± 21.12
As 模型组	20.36 ± 2.12 <sup>a</sup>	408.63 ± 63.57 <sup>a</sup>	702.63 ± 51.42 <sup>a</sup>	253.12 ± 20.65 <sup>a</sup>
参芍口服液低剂量组	22.19 ± 3.06	369.56 ± 49.83	659.76 ± 52.71 <sup>b</sup>	241.37 ± 18.05
参芍口服液中剂量组	25.01 ± 1.30	378.67 ± 45.94	595.94 ± 32.56 <sup>b</sup>	203.12 ± 16.19 <sup>b</sup>
参芍口服液高剂量组	26.12 ± 2.10 <sup>b</sup>	337.84 ± 37.66 <sup>b</sup>	477.67 ± 47.77 <sup>b</sup>	193.15 ± 18.10 <sup>b</sup>
辛伐他汀对照组	26.31 ± 2.30 <sup>b</sup>	338.46 ± 37.76 <sup>b</sup>	564.59 ± 37.39 <sup>b</sup>	195.18 ± 17.20 <sup>b</sup>

a 为  $P < 0.05$ ,与普通饲料组比较;b 为  $P < 0.05$ ,与 As 模型组比较。

### 3 讨论

参芍口服液以《素问·至真要大论》“坚者削之,留者功之”为立法依据,以活血化瘀为治疗原则,兼以补气通络。验方参芍口服液的主要成分为丹参、黄芪、赤芍、当归、川芎、桃仁、红花、地龙、水蛭、清半夏。经过十余年的临床应用,其在改善冠心病患者临床症状、降低再住院率和主要心脏不良事件方面均取得了良好的效果。本研究结果显示参芍口服液高剂量组大鼠主动脉病理改变明显轻于As模型组,也轻于参芍口服液低、中剂量组,辛伐他汀对照组大鼠主动脉病理变化与参芍口服液高剂量组相似。提示参芍口服液可能有防止As形成和发展的作用。但参芍口服液参与防治As的作用机制尚需进一步探索。

脂代谢异常是As的主要危险因素<sup>[5]</sup>。本研究结果显示参芍口服液可明显降低As大鼠血清TC、TG、LDLC浓度,升高HDL浓度,提示参芍口服液能有效纠正实验大鼠脂代谢异常。

脂代谢异常可损伤血管内皮细胞,引起血管内皮细胞功能障碍。血管内皮细胞受损,可使血管活性物质的分泌和释放增加<sup>[6,7]</sup>。血液中ET、Ang II、血栓素A<sub>2</sub>(thromboxane A<sub>2</sub>, TXA<sub>2</sub>)和NOS是非常重要的血管活性物质。ET是目前发现的收缩作用最强的血管活性物质之一,是血压稳定及血循环功能正常的关键物质<sup>[8]</sup>。Ang II是缩血管活性物质之一,Ang II的血管收缩和促炎效应,可导致炎症细胞因子、黏附分子以及许多其他调节转录、凋亡和细胞增殖的基因表达改变<sup>[9]</sup>。TXA<sub>2</sub>是强烈的血管收缩和血小板聚集促进剂,与前列腺素作用相反,两者动态平衡以维持血管收缩功能及血小板聚集作用,TXA<sub>2</sub>生物半衰期仅30 s,因此,直接测定其稳定的代谢产物TXB<sub>2</sub>作为判断TXA<sub>2</sub>含量的指标<sup>[10]</sup>。NOS是NO合成的关键酶,其可调节NO的生成、维持正常水平的NO浓度及内皮功能<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,参芍口服液高剂量组及辛伐他汀对照组大鼠血清中ET、Ang II、TXB<sub>2</sub>浓度均低于As模型组,而血清NOS浓度高于As模型组。以上结果提示参芍口服液能够有效调节血清中血脂和血管活性物质的浓度。这与参芍口服液的活血化瘀功效有关,其成分如丹参可抑制高脂膳食大鼠的血脂异常,还能抑制细胞内源性胆固醇的合成;赤芍可明显降低血清血脂浓度,有抗炎、抗氧化及保护血管内皮细胞作用;水蛭是有效的天然抗凝剂,既可明显降低血清血脂浓度,还可抑制血小板聚集和脂质沉积,

并对血管内皮有保护作用;川芎是常用的活血化瘀药物之一,能抑制As斑块的发展;黄芪显著提高机体非特异性免疫、体液免疫和细胞免疫功能,有清除自由基的作用;当归具有调节机体免疫功能、调节血脂、抗凝血及抗As作用<sup>[12]</sup>。参芍口服液成分中诸药配合,相得益彰,活血化瘀作用强,不仅能调节血脂,维持正常血管内皮功能,抑制血管损伤后内膜增生,还能调节血清中血管活性物质浓度,这可能是参芍口服液防治As的机制之一。

#### [参考文献]

- [1] Endo J, Arita M. Roles of lipid mediators in controlling vascular inflammation and the progression of atherosclerosis [J]. *Nihon Rinsho*, 2011, 69(1): 34-38.
- [2] 金戈, 明海霞, 董晓丽. 益气活血中药对家兔心气虚证NO、ET及血液流变学的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2011, 31(15): 2 916-918.
- [3] 王志军, 苏永臣, 温建艳, 等. 冠心病患者11-DH-TXB<sub>2</sub>水平分析及其与预后的关系[J]. *山东医药*, 48(14): 25-27.
- [4] 徐叔云. 药理实验方法学[M]. 第3版. 北京: 人民卫生出版社, 2002; 1 861.
- [5] 张晶, 关欣, 王伟, 等. 血脂代谢与颈动脉粥样硬化不稳定性斑块的相关性[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2012, 20(9): 833-836.
- [6] Marx JL. Atherosclerosis: the cholesterol connection[J]. *Science*, 1976, 194(4266): 711-755.
- [7] 焦宏, 孙琳, 陈彦静, 等. 桂枝汤对高脂血症心肌缺血大鼠血管活性物质的影响[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2011, 19(9): 727-730.
- [8] Javeshghani D, Barhoumi T, Idris-Khodja N, et al. Reduced macrophage-dependent inflammation improves endothelin-1-induced vascular injury[J]. *Hypertension*, 2013, 62(1): 112-117.
- [9] 何继强, 王绿娅, 刘晓惠. 血管紧张素II与动脉粥样硬化形成的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2004, 12(3): 360-362.
- [10] Watanabe H, Ueda T, Miura M. Thromboxane A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>), thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>) [J]. *Nihon Rinsho*, 2010, 68 Suppl 7: 33-37.
- [11] Shimokawa H, Tsutsui M. Nitric oxide synthases in the pathogenesis of cardiovascular disease: lessons from genetically modified mice[J]. *Pflugers Arch*, 2010, 459(6): 959-967.
- [12] 夏敏, 陈晓虎. 活血化瘀法在冠心病治疗中的研究进展[J]. *辽宁中医药大学学报*, 2012, 14(4): 260-262.

(此文编辑 许雪梅)