

辛伐他汀的调脂及抗动脉粥样硬化作用

覃 军, 何作云, 李爱民

(第三军医大学附属新桥医院全军心血管内科中心, 重庆 400037)

[主题词] 动脉粥样硬化; 辛伐他汀; 血脂; 疗效; 兔

[摘要] 采用食饵性兔动脉粥样硬化为模型, 以舒降之(洛伐他汀)为阳性对照药, 研究辛伐他汀的调脂及抗动脉粥样硬化作用。将 56 只雄性新西兰兔(体重 1.96 ± 0.16 kg)随机分为对照组(颗粒饲料 120~150 g/d, $n=14$)、动脉粥样硬化模型组[颗粒饲料+胆固醇 0.5 g/(kg·d), $n=14$]、舒降之组[颗粒饲料+胆固醇+舒降之片 5 mg/(kg·d), $n=14$]和辛伐他汀组[颗粒饲料+胆固醇+辛伐他汀片 5 mg/(kg·d), $n=14$]。在实验前、实验第 8、12 周末分别测定血清总胆固醇和甘油三酯, 并分别处死 7 只兔取主动脉染色测定主动脉粥样硬化斑块面积。结果发现, 与对照组相比, 第 8、12 周末时动脉粥样硬化模型组血清总胆固醇和甘油三酯均显著增高, 总胆固醇第 8 周末为 14.86 ± 4.15 mmol/L, 第 12 周末时为 18.8 ± 7.68 mmol/L; 甘油三酯第 8 周末为 1.83 ± 0.49 mmol/L, 第 12 周末时为 2.59 ± 0.63 mmol/L。第 8、12 周末时对照组主动脉粥样硬化斑块面积均为零, 而动脉粥样硬化模型组主动脉粥样硬化斑块面积分别为 $35.29\% \pm 9.41\%$ 和 $42\% \pm 9.69\%$; 辛伐他汀组和舒降之组血清总胆固醇和甘油三酯及主动脉粥样硬化斑块面积均显著低于同期动脉粥样硬化模型组($P < 0.01$), 且该两组同期总胆固醇和甘油三酯及主动脉粥样硬化斑块面积无显著差异($P > 0.05$)。表明辛伐他汀具有与舒降之相同的降低血脂及抗动脉粥样硬化形成作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

An Experimental Study of the Effects of Domestic Simvastatin on Lowering Serum Lipid and Anti-Atherosclerosis

QIN Jun, HE Zuo Yun, and LI Ai Min

(Department of Cardiology, Xinqiao Hospital, Third Military Medical College of the Chinese PLA, Chongqing 400037, China)

[MeSH] Atherosclerosis; Domestic Simvastatin; Serum Lipid; Therapeutic Effectiveness; Rabbits

[ABSTRACT] **Aim** The purpose of this study was to compare the lipid-lowering and anti-atherosclerosis efficacy of home-made Simvastatin with Zocor (Simvastatin). **Methods** 56 rabbits were randomized into four groups. One group was fed with regular chow and did not receive treatments (served as normal control group). The second group was fed with cholesterol-enriched diet and served as atherosclerosis group (As group). The other two groups were fed with the cholesterol-enriched diet in conjunction with either domestic simvastatin or Zocor in a daily oral dose (domestic Simvastatin group and Zocor group respectively). The hypolipidemic and anti-atherosclerosis effect of the above treatments was examined by estimating the levels of serum total cholesterol (TC) and triglycerides (TG). The extent of aortic atherosclerosis was measured by planimetry of the sudanophilic area. **Results** At the end of 8 and 12 week treatment, levels of TC and TG in As group were increased significantly compared with normal control group at the same phase. The histopathological examination revealed marked alteration in aortic wall with the appearance of large multiple atheromatous plaques in As group, domestic Simvastatin group and Zocor group after treatment, but both the domestic Simvastatin group and the Zocor group were significantly less than that in As group ($P < 0.01$). The total lipids-lowering effective rate and anti-atherosclerosis efficacy of domestic simvastatin group was equal to Zocor group.

Conclusion home-made Simvastatin is an effective medicine for the treatment of hypercholesterolemia and atherosclerosis.

他汀类药物, 即 HMG-CoA 还原酶抑制剂开启了他汀类药物调节血脂及抗动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)的新纪元, 被誉为是近 25 年来心血管病学的最大进展之一。本文采用食饵性兔 As 模型, 以临床目前广泛使用的调脂剂舒降之(洛伐他汀)为阳性对照, 对西南合成制药厂生产的辛伐他汀的调节血脂及抗 As 作用作一评估。

[收稿日期] 2001-10-22

[修回日期] 2002-09-20

[作者简介] 覃军, 男, 1961 年 11 月出生, 汉族, 四川达县人。医学博士, 副教授。研究方向为动脉粥样硬化的发病机制与防治。

1 材料和方法

1.1 药品来源

辛伐他汀(5 mg/片)由西南合成制药总厂提供, 舒降之(5 mg/片)为杭州默沙东制药公司分装的产品, 二者外形、色味一样。分析纯胆固醇粉购自广州南方化玻公司分装(批号 973225), 苏丹Ⅲ购自上海试剂三厂(批号 950905); 血清总胆固醇(total cholesterol, TC)及血清甘油三酯(triglyceride, TG)检测试剂盒购自上海科华-东菱诊断用品有限公司, 采用日立公司 7150 型全自动生物化学分析仪测定血脂。

1.2 食饵性兔动脉粥样硬化模型的建立及分组

雄性新西兰兔 56 只, 体重 1.96 ± 0.16 kg, 由第三军医大学实验动物中心提供, 分笼喂饲并随机分为 4 组。(1)对照组 ($n=14$): 每只予基础颗粒饲料 120~150 g/d; As 模型组 ($n=14$): 参考何作云等^[1]方法予造模饲料, 即每只兔在基础颗粒饲料中混合加入胆固醇粉 $[0.5 \text{ g}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$; 20. 辛伐他汀组 ($n=14$): 造模饲料+ 辛伐他汀 $[5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 粉碎后与高脂饲料混合喂饲; (8)舒降之组 ($n=14$): 造模饲料+ 舒降之 $[5 \text{ mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})]$ 粉碎后与高脂饲料混合喂饲。实验共 12 周。

1.3 血脂测定

实验前及实验后第 8 和第 12 周末由兔耳缘静脉采血, TC 和 TG 的测定按照“血脂测定技术及其标准化的建议”采用酶法进行检测^[2]。

1.4 兔主动脉粥样硬化斑块面积测定

实验第 8 周末四组均随机处死 7 只, 第 12 周末处死剩余实验兔行主动脉 As 斑块面积测定。取自降主动脉起始处至腹主动脉分叉处主动脉, 剪除血管外结缔组织及脂肪, 纵向剖开, 生理盐水冲洗残血, 将血管条放置于 10% 甲醛液中固定 45~60 min, 再将血管条取出用生理盐水冲洗后, 置苏丹 Ⅲ 染色液中(染色液量是组织体积的 5~6 倍, 染色液每次染色一次)染色 10 min, 再次生理盐水冲洗。将血管条放置在滤纸上, 以透明胶片覆盖用黑色彩笔描出内膜苏丹 Ⅲ 着色部及整条主动脉轮廓, 将描摹得到的胶片放置投影仪上并投射于墙壁, 调整好焦距的以求放大倍数适宜。将 $1 \times 1 \text{ cm}$ 的测试方测格胶片随机覆盖胶片及墙壁上的投影物。计数位于总血管内膜面积内的测点总数 (P) 以及脂质染色轮廓内的测点总数 P_0 。然后按公式计算面积分数, 即: $AA = P/P_0$ 。用此体视法计算出两部分的面积, 求出斑块面积占整条主动脉面积的百分比^[3]。

1.5 统计学处理

所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。采用 MATLABR1 1.0 版专用统计分析程序对各组数据进行单因素方差分析。以 $P < 0.05$ 为具有统计学意义。

2 结果

2.1 血脂变化

入选时各组 TC 和 TG 水平无显著性差异。实验过程中正常对照组血脂二项无明显改变, 随实验进程, 辛伐他汀组、舒降之组和 As 模型组 TC 和 TG 逐渐升高。实验第 8、12 周末, 辛伐他汀组及舒降之

组 TC 和 TG 之间无显著差异, 均显著低于 As 模型组(表 1 和 2, Table 1 and 2)。

表 1. 各组 TC 变化.

Table 1. The changes of serum cholesterol ($\bar{x} \pm s$, mmol/L).

Groups	Baseline ($n=14$)	8 th weeks ($n=14$)	12 th weeks ($n=7$)
Control	1.08 ± 0.17	1.06 ± 0.19	1.15 ± 0.23
As model	1.08 ± 0.23	14.86 ± 4.15^a	18.8 ± 7.68^a
Zocor	1.07 ± 0.20	7.01 ± 1.30^{ab}	9.35 ± 2.60^{ab}
Simvastatin	1.10 ± 0.18	6.87 ± 2.10^{ab}	9.04 ± 2.77^{ab}

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

表 2. 各组 TG 变化.

Table 2. The changes of serum triglyceride ($\bar{x} \pm s$, mmol/L).

Groups	Baseline ($n=14$)	8 th weeks ($n=14$)	12 th weeks ($n=7$)
Control	0.82 ± 0.17	0.86 ± 0.29	0.8 ± 0.15
As model	0.81 ± 0.23	1.83 ± 0.49^a	2.59 ± 0.63^a
Zocor	0.82 ± 0.22	1.33 ± 0.43^{ab}	1.59 ± 0.39^{ac}
Simvastatin	0.83 ± 0.25	1.27 ± 0.54^{ab}	1.48 ± 0.47^{ac}

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

2.2 主动脉粥样硬化面积测定

对照组各实验兔主动脉苏丹 Ⅲ 染色均无鲜红着色(As 面积为 0)。三个实验组均出现面积大小不等的不规则着色区。辛伐他汀组及舒降之组主动脉 As 面积无显著差异, 均显著低于 As 模型组; 实验第 12 周末, As 模型组主动脉 As 面积进一步增大, 辛伐他汀组及舒降之组主动脉 As 面积仍无显著差异, 并均低于 As 模型组(表 3, Table 3)。

表 3. 各组 As 斑块面积比值比较.

Table 3. The changes of aortic atherosclerosis areas ($\bar{x} \pm s$, $n=7$).

Groups	8 th weeks	12 th weeks
Control	0	0
As model	$35.29\% \pm 9.41\%$	$42\% \pm 9.69\%$
Zocor	$21.86\% \pm 7.58\%^a$	$27.29\% \pm 6.87\%^a$
Simvastatin	$20.86\% \pm 6.88\%^a$	$25.38\% \pm 5.64\%^a$

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

3 讨论

本研究为动态观察食饵性兔 As 模型的变化,除在用药前后检测外,还参考本课题组的兔 As 模型病理演变过程^[4],选择 As 已明确形成的纤维—粥样斑块期(实验第 8 周末)作为中期观察时点。为减少由于雌、雄兔的生理生化指标的差异而造成数据的离散度,以及避免雌性兔性周期活动对生理指标的干扰,本研究对象全部选用雄性兔。本实验 As 模型组随着实验进程,血脂逐渐升高,结合三个实验组主动脉均形成明显的脂质条纹和粥样斑块,证明复制食饵性高胆固醇血症及 As 模型成功。辛伐他汀具有对 HMG-CoA 还原酶的抑制较强,口服吸收率较高(85%)、吸收后较早(< 2 h)达到血药浓度高峰的特点。为便于结合兔 As 形成中动态血脂和病理变化进行比较,本研究确定辛伐他汀日用量为 5 mg/kg。

研究显示,他汀类药物除调节血脂抗 As 机制外,还具有直接抑 VSMC 增殖和/或迁移、抑制动脉内膜增厚、诱导 VSMC 凋亡、抑制胆固醇酯化、抑制 LDL 氧化及巨噬细胞摄取 ox-LDL、抑制单核细胞—内皮粘附等作用,并且辛伐他汀是诸多他汀类药物中唯有同时具有上述特性的药物^[7]。

高脂血症尤其是血清 TC 和 TG 升高,在 As 发病中具有重要意义。本实验采用随机分组动态观察

结果表明,辛伐他汀组与舒降之组均有相似的降低 TC 和 TG 及减少主动脉 As 面积的作用。通过临床治疗原发性高胆固醇血症的疗效比较,已证明辛伐他汀片与舒降之有相似的调节血脂作用及耐受性^[6]。本实验结果与临床观察一致,表明辛伐他汀不但对异常升高的血脂有明确的调节作用,同时能通过降低 TC 和 TG 而减少主动脉粥样面积,其调节血脂及抗 As 作用与舒降之相似。为临床应用该药治疗高脂血症及抗 As 提供了实验依据。

[参考文献]

- [1] 何作云,于学军,李希楷,等. 血小板内游离钙和 cAMP 在实验性动脉粥样硬化进程中的变化. 中国应用生理学杂志, 1993, 9 (4): 354-355
 - [2] 血脂异常对策研究组. 血脂测定技术及其标准化的建议. 中华心血管病杂志, 1997, 25 (3): 172-173
 - [3] Gundersen HJG, Bendsten TF, Korbo L, et al. Some new, simple and efficient stereological methods and their use in pathological research and diagnosis. AP-MIS, 1998, 96: 379-394
 - [4] 王红勇,何作云,李希楷,等. 兔实验性动脉粥样硬化进程中全血粘弹性改变的机制实初探. 中国病理生理杂志, 1998, 14 (6): 637-640
 - [5] 覃军,李爱民. 他汀类药物对血管平滑肌细胞的直接作用. 中国动脉硬化杂志, 2000, 8 (4): 373-375
 - [6] 覃军,何作云,李隆贵,等. 辛伐他汀与舒降之治疗原发性高胆固醇血症的疗效比较. 中国动脉硬化杂志, 1999, 7 (12): 348-350
- (此文编辑 胡必利,文玉珊)

•消息•

欢迎订阅 2003 年《世界科学技术—中药现代化》杂志

《世界科学技术—中药现代化》是在科技部农村与社会发展司、国家中药管理局科教司、中科院生命科学与生物技术局指导下,于 1999 年创办的国家级刊物。

《世界科学技术—中药现代化》杂志设立的栏目有:专论、药学前言、知识产权运用与保护、中医现代化、思路与方法、产经研究、综述、博士论坛、高技术应用、基础研究、争鸣园地、药品分析与鉴定、药物生产技术、学术进展与动态、市场评述与展望、科研管理、药材生产与基地建设等。

本刊为双月刊,2003 年全年订价 108 元。国际标准刊号:ISSN1003-1898,国内统一刊号:CN11-1733/N,欢迎单位和个人在当地邮局(邮发代号:2-534)或向本刊编辑部订阅。编辑部尚存部分 1999~ 2001 年合订本,150 元/本,1999~ 2001 年过往散刊,10 元/册,欢迎补购。

邮局汇款:

邮编:100080

单位:世界科学技术杂志社

地址:北京 8712 信箱

联系电话:010-62616352、62652762

联系人:刘萍

银行汇款:

开户行:中国农业银行北京市海东支行

帐号:250101040004668

帐户:世界科学技术杂志社

传真:010-62652762

E-mail: wst@mail. casipm. ac. cn