

2.3 对家兔齿髓刺激致痛的影响:家兔以 20% 乌拉坦 1.0 g/kg iv 麻醉,按文献方法<sup>[2]</sup>制备慢性埋藏电极,术后 1 d 进行镇痛实验,以家兔出现舔舌或咀嚼反应时的刺激电压 (V) 作为痛阈值,以 3 次测定值的均值作为给药前痛阈值。家兔 50 只,雌雄各

半,随机分为 5 组,分别 ig 生理盐水,颅痛定或地骨皮不同剂量,于给药后 1, 2, 4 h 检测痛阈值

结果 (表 3) 表明,地骨皮 ig 给药后,8.0 g/kg 1, 2 h 与生理盐水组比较,可提高家兔齿髓刺激致痛痛阈值。

表 3 地骨皮对家兔齿髓刺激致痛的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	痛阈值 (V)			
			药前	药后 1 h	2 h	4 h
生理盐水	—	10	5.0 ± 1.12	5.22 ± 0.77	4.87 ± 1.01	4.93 ± 1.11
颅痛定	0.06	10	5.34 ± 1.23	9.3 ± 0.76*	8.16 ± 0.73‡	8.03 ± 0.83‡
地骨皮	8.0	10	4.96 ± 1.06	7.16 ± 1.15‡	6.8 ± 0.61‡	6.65 ± 0.52
	4.0	10	5.16 ± 0.97	6.36 ± 0.97	6.26 ± 0.56	5.76 ± 0.33
	2.0	10	5.3 ± 1.03	6.18 ± 1.06	6.23 ± 0.76	5.43 ± 0.37

与生理盐水组比较 \* P < 0.05 \*\* P < 0.01

### 3 讨论

地骨皮中含有桂皮酸、甜菜碱及多量酚类物质,采用 70% 乙醇渗漉法提取可有利于极性和非极性成分的溶出。实验显示地骨皮对物理性、化学性致痛均有明显的抑制作用,以上结果为其临床应用提供了客观的实验依据。地骨皮镇痛作用的有效成分及

与其解热作用之间的关系尚待进一步研究

#### 参考文献

- 1 江苏新医学院编. 中药大辞典. 上册. 上海: 上海科学技术出版社, 1986 820
- 2 徐叔云, 卞如濂, 陈修, 等. 药理实验方法学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1991 693

(1999-12-21 收稿)

## 百草降脂灵对实验性高脂血症形成的影响及机制研究<sup>△</sup>

苏州医学院药理教研室 (215007) 韩峰\* 顾振纶 周文轩\*\* 郭次仪\*\*

**摘要** 研究了百草降脂灵预防性给药对兔实验性高脂血症形成的影响。在给新西兰兔喂饲高脂饲料的同时 po 百草降脂灵, 在给药后数周测定血脂指标、相关酶学指标的变化。结果百草降脂灵组同高脂模型组相比, 可有效抑制兔血清 TC、TG、LDL-C、apoB 的升高, 并能够明显提高兔血清 apoA1、HDL-C、HDL<sub>2</sub>-C 水平。可升高血清 SOD 活性, 降低 LPO 水平, 并提高 LCAT 活性。表明百草降脂灵可在一定程度上预防兔高脂血症的发生。

**关键词** 百草降脂灵 血脂 胆固醇 高脂血症 预防作用

百草降脂灵片主要由丹参和山楂提取物组成, 系香港百草堂有限公司与苏州中药研究所联合研制的调脂药物。丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge. 为传统的活血化瘀和清热除燥中药, 已从其中分离出 50 多种成分, 主要是丹参酮类和丹参素等。大量药理实验证明丹参的某些成分在降低血脂方面作用确切<sup>[1]</sup>。明代李时珍《本草纲目》记载山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge 可“消肉积”、“化滞散痞”, 不同提取部分对不同动物造成的各种高脂模型有较肯定的降脂作用, 可降低血清总胆固醇 (TC), 增加血清高

密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、HDL<sub>2</sub>-C, 减少胆固醇和脂质在器官的沉积<sup>[2]</sup>。近年来, 我们对百草降脂灵的治疗高脂血症作用研究显示, 可显著地降低外源性高脂血症动物的血脂水平。从预防的角度出发, 我们选用高脂血症兔动物模型进一步观察百草降脂灵预防性给药对高脂血症形成的影响。同时旨在研究百草降脂灵预防性给药对卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 活性及脂质过氧化作用的影响, 从而为阐明其预防高脂血症作用机制提供部分依据。

### 1 材料

\* Address: Han Feng, Department of Pharmacology, Suzhou Medical College, Suzhou.

韩峰 男, 1971 年出生, 硕士学位, 1999 年毕业于苏州医学院药理学专业, 现任教于苏州医学院药理教研室。专业研究方向: 心血管药理学。主要科研工作: 调脂药物对高脂血症、动脉粥样硬化预防作用, 治疗作用及机制研究。已发表论文 2 篇。

\*\* 香港保健协会, 苏州医学院客座教授

△ 香港保健协会研究项目

1.1 药品和试剂: 百草降脂灵为棕褐色粉末,深圳太平保健(蛇口)药业有限公司产品,10.69 g(生药)/g 立平脂(Lipanthyl),法国科尼大药厂产品。胆固醇,南京生化制药厂生产。血清 TG 甘油三酯(TG)、HDL-C 及其亚型测定试剂盒,温州东瓯生物工程公司产品。载脂蛋白 AI(apoAI)、载脂蛋白 B(apoB)测定试剂盒,上海酶生物技术工程公司产品。游离胆固醇(FC)测定试剂盒,上海名典生物工程公司。SOD测定试剂盒,南京聚力生物工程公司。

1.2 动物和实验分组: 新西兰兔 40只,♂,体重 2.0~2.5 kg,由苏州医学院实验动物中心提供。将兔随机分为 5组,分别为正常对照组,高脂模型组,百草降脂灵小剂量组(160 mg/kg)和大剂量组(320 mg/kg),立平脂组(15 mg/kg)。每组 8只,除正常对照组家兔喂普通饲料外,其余组喂饲高脂饲料(基础饲料+胆固醇 0.5 g/(kg·d)+猪油 0.5 mL/(kg·d)及相应剂量药物,饮水不限

2 方法

分别于实验前,实验第 4,8,12周进行兔耳缘静脉取血,取血前禁食 14h 血清 TC测定用 CHOD-PAD法;TG测定用 GFO-POD法;HDL-C HDL<sub>2</sub>-

C测定用 PTA-MG<sup>2</sup>法;其中低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)=TC-(HDL-C+TG/2)。apoAI apoB测定按试剂盒方法测定。实验第 8周兔空腹耳缘静脉取血测定 LCAT SOD 过氧化脂质(LPO)值 LCAT活性参照文献方法检测<sup>[3]</sup>;LPO测定使用 TAB法,SOD测定使用邻苯三酚自氧化法。统计数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 t检验。

3 实验结果

3.1 百草降脂灵预防性给药对兔血脂水平的影响: 给新西兰兔喂饲高脂饲料,经 2周后可产生明显高脂血症。实验结果显示,在实验的 4,8,12周,预防性给药组与模型组相比,兔血清 TG TG LDL-C apoB降低,尤其是 TC和 LDL-C( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );HDL-C HDL<sub>2</sub>-G apoAI升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。另外,TC/HDL-C比值降低,apoAI/apoB比值升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ )。从整个实验结果来看,百草降脂灵大剂量组效果较好,百草降脂灵组同立平脂组相比,未见明显差异(见表 1~5)提示百草降脂灵预防性给药对高脂血症兔血清脂质具有明显的调节作用。

3.2 对兔血清 LCAT SOD和 LPO的影响: 由图

表 1 百草降脂灵预防性给药对兔血清 TC的影响 (mmol/L)

组别	剂量 (mg/kg)	预防性给予百草降脂灵血清 TC			
		实验前	4周	8周	12周
对照组	—	1.59±0.560	1.799±0.426*	1.479±0.536*	1.352±0.698*
模型组	—	1.53±0.475	32.446±9.268	23.052±5.014	19.426±5.604
百草降脂灵	160	1.610±0.610	22.134±5.492	10.960±3.538*	8.976±3.971*
百草降脂灵	320	1.511±0.382	20.689±4.702	10.402±1.793*	7.340±1.708*
立平脂	15	1.662±0.445	23.562±5.709	16.35±3.265	12.999±4.412

n = 8,  $\bar{x} \pm s$ ,与模型组相比: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

表 2 百草降脂灵预防性给药对兔血清 TG的影响 (mmol/L)

组别	剂量 (mg/kg)	预防性给予百草降脂灵血清 TG			
		实验前	4周	8周	12周
对照组	—	0.600±0.211	0.722±0.332*	0.544±0.207*	0.736±0.294*
模型组	—	0.545±0.323	1.888±0.542	2.810±1.433	1.973±0.458
百草降脂灵	160	0.707±0.228	1.572±0.313	1.90±0.526	1.622±0.418
百草降脂灵	320	0.418±0.251	1.136±0.692	1.120±0.367	1.337±0.313
立平脂	15	0.64±0.251	1.380±0.337	1.980±0.951	1.164±0.294

n = 8,  $\bar{x} \pm s$ ,与模型组相比: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

表 3 百草降脂灵预防性给药对兔血清 LDL的影响 (mmol/L)

组别	剂量 (mg/kg)	预防性给予百草降脂灵血清 LDL			
		实验前	4周	8周	12周
对照组	—	0.738±0.465	1.227±0.411*	0.895±0.555*	0.715±0.377*
模型组	—	0.634±0.422	31.192±9.184	21.173±4.373	17.995±4.998
百草降脂灵	160	0.678±0.474	20.790±5.410	8.75±2.570*	7.888±3.905
百草降脂灵	320	0.636±0.367	19.258±4.664	9.475±1.902*	6.335±1.513*
立平脂	15	0.774±0.366	22.214±5.444	14.645±3.768	11.973±4.348

n = 8,  $\bar{x} \pm s$ ,与模型组相比: \*  $P < 0.05$  \*\*  $P < 0.01$

表 4 百草降脂灵预防性给药对兔血清 apoAI apoB和 apoAI/apoB的影响 (g/L)

组别		预防性给予百草降脂灵			
		实验前	4周	8周	12周
对照组	apo AI	0.192±0.031	0.135±0.055	0.140±0.079	0.163±0.083
	apo B	0.214±0.109	0.33±0.178*	0.227±0.091*	0.363±0.123*
	apo AI/apo B	1.087±0.435	0.454±0.177*	0.510±0.218*	0.427±0.286*
模型组	apo AI	0.208±0.025	0.120±0.040	0.08±0.027	0.129±0.071
	apo B	0.199±0.048	2.25±0.508	1.93±0.694	2.05±0.605
	apo AI/apo B	1.147±0.303	0.047±0.016	0.049±0.030	0.067±0.013
百草降脂灵 (160 mg/kg)	apo AI	0.21±0.038	0.167±0.069	0.185±0.099	0.269±0.118
	apo B	0.17±0.059	0.766±0.437*	1.498±0.544	1.33±0.490
	apo AI/apo B	1.354±0.385	0.264±0.144*	0.157±0.072*	0.265±0.140*
百草降脂灵 (320 mg/kg)	apo AI	0.193±0.036	0.237±0.076*	0.219±0.101*	0.248±0.070*
	apo B	0.216±0.050	1.275±0.489*	0.999±0.490	1.107±0.340*
	apo AI/apo B	0.907±0.185	0.205±0.064*	0.227±0.076*	0.234±0.066*
立平脂 (15 mg/kg)	apo AI	0.205±0.033	0.147±0.028	0.154±0.041	0.280±0.153
	apo B	0.216±0.070	2.328±0.297	1.834±0.429	1.835±0.794
	apo AI/apo B	1.054±0.298	0.063±0.006	0.09±0.041	0.227±0.134*

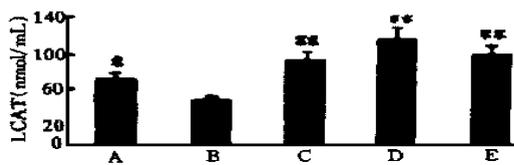
n = 8,  $\bar{x} \pm s$ , 与模型组相比: \* P < 0.05 \*\* P < 0.01

表 5 百草降脂灵预防性给药对兔血清 HDL-C HDL<sub>2</sub>-C和 HDL<sub>3</sub>-C的影响 (mmol/L)

组别		预防性给予百草降脂灵			
		实验前	4周	8周	12周
对照组	HDL-C	0.749±0.206	0.849±0.172*	0.87±0.304*	0.700±0.232*
	HDL <sub>3</sub> -C	0.384±0.235	0.420±0.156	0.396±0.184	0.27±0.083
	HDL <sub>2</sub> -C	0.399±0.202	0.43±0.102*	0.487±0.178*	0.377±0.118*
模型组	HDL-C	0.858±0.169	0.410±0.155	0.24±0.071	0.369±0.111
	HDL <sub>3</sub> -C	0.445±0.128	0.352±0.133	0.189±0.064	0.314±0.106
	HDL <sub>2</sub> -C	0.43±0.144	0.147±0.058	0.053±0.031	0.056±0.026
百草降脂灵 (160 mg/kg)	HDL-C	0.976±0.188	0.508±0.233	0.397±0.171	0.498±0.183
	HDL <sub>3</sub> -C	0.365±0.092	0.246±0.132	0.224±0.116	0.365±0.149
	HDL <sub>2</sub> -C	0.576±0.141	0.235±0.075	0.172±0.079*	0.133±0.052*
百草降脂灵 (320 mg/kg)	HDL-C	0.85±0.134	1.016±0.229*	0.469±0.154*	0.558±0.102*
	HDL <sub>3</sub> -C	0.355±0.109	0.599±0.109	0.172±0.095	0.280±0.081
	HDL <sub>2</sub> -C	0.522±0.107	0.417±0.160*	0.297±0.160*	0.307±0.168*
立平脂 (15 mg/kg)	HDL-C	0.962±0.291	0.535±0.186	0.347±0.103	0.48±0.186
	HDL <sub>3</sub> -C	0.398±0.092	0.276±0.090	0.192±0.075	0.336±0.072
	HDL <sub>2</sub> -C	0.564±0.262	0.282±0.125	0.156±0.094	0.145±0.124

n = 8,  $\bar{x} \pm s$ , 与模型组相比: \* P < 0.05 \*\* P < 0.01

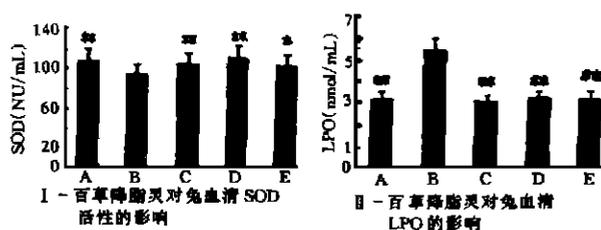
1可见,给予新西兰兔高脂饲料合并药物喂饲 8周后,百草降脂灵小剂量组和大剂量组的 LCAT活性与模型组相比,血清 LCAT明显增加 (P < 0.05或 P < 0.01)。百草降脂灵组还具有升高 SOD活性,降低 LPO的作用 (P < 0.05或 P < 0.01,图 2)。



n = 8,  $\bar{x} \pm s$ , 与模型组相比: \* P < 0.05 \*\* P < 0.01

A正常对照组; B高脂模型组; C百草降脂灵小剂量组; D百草降脂灵大剂量组; E立平脂组

图 1 百草降脂灵对高脂血症兔血清 LCAT活性的影响



n = 8,  $\bar{x} \pm s$ , 与模型组相对: \* P < 0.05 \*\* P < 0.01

A-正常对照组; B-高脂模型组; C-百草降脂灵小剂量组; D-百草降脂灵大剂量组; E-立平脂组

图 2 百草降脂灵对高脂血症兔血清 SOD和 LPO活性的影响

#### 4 讨论

在本实验条件下,用高脂饲料喂饲新西兰兔后,血清 TG TG LDL-C增加明显,预先给予百草降脂灵能有效地抑制 TG TG LDL-C和 apoB的升高,

具有一定程度的预防高脂血症形成的作用。据文献报道,丹参的水溶性有效成分丹参素,具有抑制细胞内源性胆固醇合成作用,可降低血胆固醇,保护血管屏障,并有增加鼠肝及人成纤维母细胞 LDL受体 mRNA 表达的作用<sup>[4]</sup>。山楂醇提取物及其成分总三萜酸和熊果酸均可明显抑制高脂饲料所致的 TG (LDL+VLDL)-C 水平升高,提高血清 HDL<sub>2</sub>-C 水平,并升高高脂血症大鼠 LCAT 的活性。本实验证明百草降脂灵能明显提高血清 apoAI HDL-C 水平,尤其是其亚组分 HDL<sub>2</sub>-C 的提高。有资料表明 apoAI HDL-C 下降是导致高脂血症的危险因子<sup>[5,6]</sup>,其中 apoAI 的抗高脂血症作用越来越受到重视,因为它是 LCAT 的激活剂,可促进胆固醇的逆向转运。至于 HDL 的抗高脂血症作用可能与以下途径有关:在胆固醇的逆向转运中起重要作用<sup>[7]</sup>;能竞争性结合 LDL 受体等,它们也是评价降血脂药疗效的指标之一。本研究结果表明预防性给予百草降脂灵不仅可抑制高脂动物血清中 TG TG LDL-C 的升高,而且可升高 HDL-C HDL<sub>2</sub>-C,提示该药可有效地纠正高脂血症动物的脂质代谢紊乱,对高脂饮食所致高脂血症具有良好的预防作用。

LCAT 活性对于脂蛋白转化及胆固醇逆向转运有特殊作用。LCAT 在脂蛋白转化过程中,主要是使 HDL 转化为成熟的 HDL<sub>2</sub>。在胆固醇逆向转运中,使血浆 HDL 上的 FC 浓度降低,减少组织胆固醇沉积。大多数血浆胆固醇是以酯化形式存在,从细胞流出的胆固醇只是 FC,在血浆中酯化为胆固醇酯,这一反应是由 LCAT 催化完成。LCAT 的缺乏

将造成卵磷脂和 FC 的积聚<sup>[8]</sup>。百草降脂灵能有效地提高血清 LCAT 活性,将有助于高脂血症 AS 及冠心病的防治。

高脂血症增加动脉壁细胞内自由基释放系统的活性,使氧自由基及其他活性氧成分释放增多,导致大量 LDL 被氧化;另一方面,高脂血症又直接损伤动脉壁抗氧化机能,使动脉壁内 SOD 活性降低,导致自由基清除障碍,加重局部血管病理损伤和血管机能异常。随着体内血脂升高,粥样硬化斑块形成,使体内自由基产生与消除失去平衡,使自由基清除酶 SOD 活性降低,生物膜发生脂质过氧化,导致细胞膜内酶与蛋白质变性,破坏细胞结构功能<sup>[9]</sup>。百草降脂灵可以升高兔血清中 SOD 活性,降低 LPO,提示其可能通过提高自由基清除酶的活性,维护体内自由基稳态与平衡,增加 LDL 的抗氧化能力,减少脂质过氧化物的产生,从而发挥预防高脂血症和 AS 的作用。

#### 参考文献

- 1 谢梅林,顾振纶,周文轩,等. 中草药, 1998, 29(3): 178
- 2 孟振行,朱甫祥,韩彩丽,等. 心肺血管病杂志, 1993, 12(2): 121
- 3 蒋宪成,庄庆祺,梅美珍. 上海第一医科大学学报, 1985, 12(2): 155
- 4 姜佳仓,蔡海江,范乐明,等. 南京医科大学学报. 1994, 14(4): 522
- 5 Minnich A, Collet X, Roghani A, et al. J Biol Chem, 1992, 267: 16553
- 6 Golfberg D J, Beltz W F, Pittman R C. J Clin Invest, 1991, 87: 331
- 7 Fielding C J. Curr Opin Lipidol, 1991, 2: 376
- 8 Jauhianen M, Stevenson K J, Dolphin P J. J Biol Chem, 1988, 263(14): 6525
- 9 Witztum J L, Steinberg G. J Clin Invest, 1991, 88: 1785

(1999-10-08收稿)

## 复方半枝莲对大鼠口腔癌前病变细胞增殖的作用

天津医科大学口腔医学院 (300070)

张玉茹\* 朱晓虹 李宏捷

**摘要** 目的:探讨中药复方半枝莲对口腔癌前病变细胞增殖的抑制作用。方法:采用常规染色及免疫组化技术,以增殖细胞核抗原(PCNA)为检测指标,对复方半枝莲抑制实验性大鼠舌粘膜癌前病变的作用进行组织学观察。结果:复方半枝莲能有效地抑制上皮异常增生,降低 PCNA 阳性率,与模型对照组相比,有显著性差异。结论:复方半枝莲对癌前病变细胞异常增殖有抑制性作用。

**关键词** 复方半枝莲 癌前病变 增殖细胞核抗原

口腔癌是严重危害人类健康的恶性肿瘤,在其发生前可有一较长时间的癌前病变阶段<sup>[1,2]</sup>。抑制或阻断癌前病变的发展,或将其逆转为正常组织,是防

治口腔癌的重要途径。本实验应用复方半枝莲于大鼠口腔癌前病变的阻断性治疗,通过光镜观察及免疫组化等方法,以增殖细胞核抗原(Proliferating

\* Address: Zhang Yuru, College of Stomatology, Tianjin University of Medical Sciences, Tianjin  
张玉茹 女,大学学历,天津医科大学口腔病理副教授。研究方向:口腔癌和癌前病变。