

二房室模型处置特征,与文献研究结果基本一致^[6]。

本实验采用 HPLC 法测定犬血浆中大黄素葡甲胺盐,该方法色谱行为、大黄素葡甲胺血样日内与日间精密密度试验、稳定性试验、大黄素葡甲胺血样加样回收率试验均符合要求,该方法具有分析时间短,大黄素出峰时间短,无干扰峰的特点,适用于血浆样品中大黄素的测定。

References

- [1] Qi Hong. The anti-inflammation of emodin [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 1999, 30(7): 522-523.
- [2] Jin ZH, Ma DL, Lin XZ, et al. Study on effect of meglumine emodin on the isolated intestinal smooth muscle of guinea pigs [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 1994, 14(7): 429-431.
- [3] Li J Y, Yang W X, Hu W W, et al. Effect of meglumine emodin on the activity of K channel in guinea pig taenia coli smooth muscle cells [J]. *Acta Pharm Sin* (药学学报), 1998, 33(5): 321-325.
- [4] Zhan Y T, Li D G, Wei H S, et al. Effect of meglumine emodin on development of hepatic fibrosis in rats [J]. *Chin J Integrated Tradit Chin West Med* (中国中西医结合杂志), 2000, 20(4): 276-278.
- [5] Chen X, Cheng Y Y, Hu Y Z, et al. Determination of emodin in Niu Huang Jie Du Pian by HPLC and studies on method ruggedness [J]. *J China Pharm Univ* (中国药科大学学报), 1994, 25(6): 335-338.
- [6] Liang J W, Hsiu S L, Wu P P, et al. Emodin pharmacokinetics in rabbits [J]. *Planta Med*, 1995, 61: 406-408.

黄芩茎叶总黄酮对家兔实验性动脉粥样硬化的预防作用

佟继铭, 陈光晖, 刘玉玲, 李晓军*

(承德医学院中药研究所, 河北 承德 067000)

黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 根是中医临床常用中药, 其茎叶产量数倍于根, 一直被废弃, 造成茎叶资源浪费。为了充分利用黄芩资源, 本研究所对黄芩茎叶的药化和药理作用进行了系统的研究, 总黄酮是从黄芩茎叶中提取分离出的有效部位, 主要成分为野黄芩苷、黄芩苷、白杨素苷、芹菜素苷。前期研究证明总黄酮对大鼠实验性高脂血症有显著的防治作用^[1]、有一定的抗凝和抗氧化作用, 对人胎子和大鼠的平滑肌细胞增殖均有显著的抑制作用^[2-4]。本实验采用饲饵性家兔动脉粥样硬化模型, 观察黄芩茎叶总黄酮对动脉粥样斑块形成及其相关因素的影响。

1 材料与方法

1.1 药物与试剂: 黄芩茎叶总黄酮 (total flavonoid from stems and leaves of *S. baicalensis*, TFSS), 由承德医学院中药研究所植化研究室提供, 含总黄酮 60.18%。胆固醇, 荷兰产; 氯贝丁酯, 广州药业公司广州明兴制药厂产品, 批号 010528; 总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 试剂盒, 北京化工厂临床试剂分厂产品; 超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA) 试剂盒, 南京建成生物工程

研究所产品。

1.2 动物: 雄性新西兰家兔, 体重 2.0~2.5 kg, 普通级, 河北医科大学实验动物中心提供, 合格证号 04063。

1.3 高脂饲料配方: 基础饲料 84%、蛋黄粉 5%、猪油 10%、胆固醇 1%。

1.4 方法

1.4.1 动物高脂模型复制、分组及给药: 家兔 48 只, 禁食 12 h, 耳静脉取血, 测定血清 TG、TC、LDL-C 和 HDL-C 水平, 按 TC 水平分层随机分为 6 组, 每组 8 只。正常对照组, 喂普通饲料; 高脂模型组, 喂高脂饲料; 总黄酮 (50、100、200 mg/kg) 组和氯贝丁酯 (30 mg/kg) 组, 在喂高脂饲料的同时分别 ig 给予相应的药物, 每日给药 1 次。

1.4.2 指标检测: 于给药第 12 周末, 禁食 12 h, 耳静脉取血 3 mL, 分离血清, 按试剂盒说明书方法测定血清中 TG、TC、HDL-C、LDL-C、MDA 水平和 SOD 活性, 计算 $A I(A I = (TC - HDL-C) / HDL-C)$ 。采血后处死动物, 取主动脉弓、胸主动脉、腹主动脉和心脏, 纵向剖开动脉, 以 4% 甲醛溶液固定, 苏丹 III 染色, 显微镜下观察动脉内膜斑块, 并参照文献方

* 收稿日期: 2004-05-07

基金项目: 河北省科学技术厅资助项目 (002764030)

作者简介: 佟继铭 (1951—), 女, 满族, 河北省青龙满族自治县人, 教授, 硕士生导师, 现任承德医学院中药研究所药理毒理研究室 (河北省中药研究与开发重点实验室) 主任, 研究方向为中药新药研究与开发。

Tel: (0314) 2658216 E-mail: tongjiming@yahoo.com.cn

法^[4]对动脉硬化斑块的程度进行分级, 0 级: 黏膜表面光滑, 无斑块; 1 级: 有明显的奶油色凸起斑块, 面积小于 3 mm²; 2 级: 斑块面积大于 3 mm²; 3 级: 有多个大小不等的斑块, 有的融合成片, 大斑块面积大于 3 mm²; 4 级: 动脉黏膜表面全被融合的斑块所覆盖。

1.4.3 统计分析: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 均数间比较采用 *q* 检验。

2 结果

2.1 对家兔血脂的影响: 模型组家兔血清 TG、

TC、LDL-C 均高于正常对照组, 而 HDL-C 无明显变化; 黄芩茎叶总黄酮 100、200 mg/kg 组 TC、TG、LDL-C 明显低于模型组 ($P < 0.05$), HDL-C 无明显变化, AI 低于模型组。结果见表 1。

2.2 对家兔血清 SOD 和 MDA 的影响: 高脂模型组 SOD 活性明显下降, MDA 水平明显高于对照组。黄芩茎叶总黄酮 100、200 mg/kg 组 SOD 活性高于模型组 ($P < 0.05$), 血清中 MDA 水平低于模型组 ($P < 0.05$)。结果见表 2。

2.3 病理学检查: 正常对照组家兔各段动脉内膜光

表 1 黄芩茎叶总黄酮对家兔血清脂质水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effects of TFSS on serum lipid level in rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	AI
正常对照	-	3.89 ± 0.56***	0.45 ± 0.15***	1.56 ± 0.23***	1.47 ± 0.46	1.65 ± 0.58***
模型	-	23.43 ± 8.35	2.64 ± 0.43	11.56 ± 2.59	1.93 ± 0.41	11.14 ± 5.21
TFSS	50	20.23 ± 6.56	1.22 ± 0.34*	9.87 ± 2.14	1.77 ± 0.24	10.43 ± 4.96
	100	14.64 ± 4.32**	0.95 ± 0.24**	6.87 ± 2.47**	1.96 ± 0.32	6.47 ± 2.68
	200	13.45 ± 3.87**	0.87 ± 0.22**	6.23 ± 2.14**	1.91 ± 0.42	6.04 ± 3.51*
氯贝丁酯	30	12.20 ± 3.21**	0.62 ± 0.14**	5.89 ± 2.54**	1.52 ± 0.37	7.03 ± 3.82

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ *** $P < 0.001$ vs model group

表 2 黄芩茎叶总黄酮对家兔血清中 SOD 活性和 MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effects of TFSS on SOD activity and MDA level in serum of rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SOD/(U·L ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)
正常对照	-	335.8 ± 36.1**	5.42 ± 0.90*
模型	-	162.7 ± 42.3	8.25 ± 1.02
TFSS	50	187.2 ± 29.8	6.38 ± 1.03
	100	279.6 ± 44.3*	5.87 ± 1.05*
	200	303.6 ± 45.3**	5.06 ± 0.73*
氯贝丁酯	30	209.8 ± 43.9	6.27 ± 0.97*

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

滑无粥样斑块; 高脂模型组家兔胸主动脉内膜有大量隆起的斑块融合成片, 斑块内内皮细胞显著增生, 大量泡沫细胞聚集, 内膜显著增厚, 部分细胞被融合的脂滴完全占据, 内膜弹力膜分离, 与内膜交界的中膜层有部分平滑肌细胞增生, 细胞浆内有小空泡, 周围可见明显胶原纤维增生, 各段动脉粥样斑块分级显著高于其他各组, 黄芩茎叶总黄酮 100、200 mg/kg 组主动脉内皮细胞尚完整, 内膜下可见少量泡沫细胞, 未见平滑肌细胞增殖, 主动脉病变分级明显减轻。结果见表 3。

3 讨论

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是心脑血管

表 3 家兔动脉粥样硬化病理分级 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Pathological classification of atherosclerosis in rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	主动脉弓					胸主动脉					腹主动脉				
		0级	1级	2级	3级	4级	0级	1级	2级	3级	4级	0级	1级	2级	3级	4级
正常对照	-	7	1				8					8				
模型	-				3	5		1	1	4	2			5	3	
TFSS	50			1	3	4	2	2	2	1	1	4	4			
	100		3	2	3		2	3	3			5	3			
	200	2	1	3	2		4	2	2			8				
氯贝丁酯	30	2	2	2	1	1	4	1	3			8				

管疾病的主要的病理学基础, 所以防治 AS 是防治心脑血管疾病的重要措施。AS 的发生是一个复杂的病理生理过程, 其中脂质代谢紊乱所致的高脂血症是促使 AS 病变的重要因素之一。高脂血症可引

起内皮细胞损伤和灶状脱落, 导致血管壁通透性升高, 血浆脂蛋白进入内膜, 引起巨噬细胞的消除反应和血管平滑肌细胞的增殖, 进而形成动脉斑块。本室前期研究发现黄芩茎叶总黄酮对高脂模型大鼠有明

显的降脂作用^[1], 本实验采用食饵性高脂家兔模型进一步评价其调血脂和抗AS作用, 结果表明, 高脂饲料喂养12周后家兔形成明显的高脂血症和AS, 而在喂饲高脂饲料的同时给黄芩茎叶总黄酮不仅显著降低血脂水平, 而且明显减轻AS的程度, 提示黄芩茎叶总黄酮的调脂作用可能是其抗AS作用机制之一。另外, 氧自由基的产生和消除失衡, 也是AS形成的重要因素, 过多生成的氧自由基既可直接损伤血管内皮, 也可通过氧化低密度脂蛋白(LDL)生成氧化-低密度脂蛋白(ox-LDL), 后者可被巨噬细胞无限制摄取, 形成大量泡沫细胞。ox-LDL具有刺激黏附分子表达, 诱导平滑肌细胞增生, 促进血小板黏附、聚集, 促进血栓形成等作用。LDL被氧化修饰时, 其核心的多不饱和脂肪酸在氧自由基作用下生成脂类自由基, 并产生过多的过氧化脂质, 引起自由基链式反应, 最终转变为MDA和4-羟烯酸(4-HNE)等, 因而MDA水平可反映体内脂质过氧化程度^[5], 黄芩茎叶总黄酮可降低血清中MDA水平, 表明其有一定的抗脂质过氧化作用, 此作用也有助于延缓AS的形成。

黄芩茎叶总黄酮不仅有较好的调血脂作用, 还

有抗凝、抗氧化、抑制平滑肌细胞增殖作用, 且无明显的毒副作用^[6,7], 故其作为调血脂和防治AS的药物具有显著的优势, 值得进一步开发。

References

- [1] Tong J M, Liu Y L, Fu J C, *et al*. Studies on the blood lipid-regulating effects of the total flavonoid from *Baical Skullcap* (*Scutellaria baicalensis*) stem and leaf [J]. *Chin Tradit Herbr Drugs* (中草药), 2000, 31(3): 196.
- [2] Li S T, Yang H M, Cao K. Effects of total flavonoid from *Scutellaria baicalensis* stem and leaf on glutathione peroxidase activity and lipid peroxide content in mice [J]. *J Chengde Med Coll* (承德医学院学报), 1999, 6(4): 306.
- [3] Su P Q, Zhou X X, Xu Q, *et al*. The inhibitory effect on multiplication of smooth muscle cells of foetusi *in vitro* [J]. *Tradit Chin Drug Res Clin Phamacol* (中药新药与临床药理), 2000, 11(3): 152.
- [4] Chen Q. *Methodology in Pharmacological Study on Chinese Materia Medica* (中药药理研究方法学) [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 1993.
- [5] Cox D A, Cohen M L. Effects of oxidized low-density lipoprotein on vascular contraction and relaxation: clinical and pharmacological implications in atherosclerosis [J]. *Pharmacol Rev*, 1996, 48(1): 3.
- [6] Tong J M, Liu Y L, Fu J C. Studies on long-term toxicities of total flavonoid from *Scutellaria baicalensis* stem and leaf [J]. *J Chengde Med Coll* (承德医学院学报), 1999, 16(1): 11.
- [7] Tong J M, Liu Y L, Fu J C. General pharmacological actions of total flavonoid from *Scutellaria baicalensis* stem and leaf [J]. *J Chengde Med Coll* (承德医学院学报), 1999, 16(3): 212.

欢迎订阅《中草药》杂志 1996年~1999年增刊

为了扩大学术交流, 提高新药研究水平, 经国家科技部批准, 我部从1996年起, 每年出版增刊一册。

1996年第27卷增刊为“第一届中药新药研究与开发信息交流会”会议论文集, 特邀了国内知名专家、中青年学科带头人就中药新药研究的方向、法规及如何与国际接轨等热点问题撰文阐述, 并有反映国内中药化学、药理、分析、制剂、药材、临床方面的新理论、新方法、新成果的科研论文和有关综述性文章128篇, 共320页(约60万字)。

1997年第28卷增刊刊载论文92篇, 共144页(约30万字), 其中“紫杉醇”研究方面的论文12篇, 包括紫杉醇的化学成分、提取工艺及组织培养等方面的科研论文, 并特邀国内从事紫杉醇研究的知名专家和中青年学科带头人撰写综述文章, 充分反映了紫杉醇研究方面的新成果、新进展和新动态。

1998年第29卷增刊刊载论文80篇, 共160页(约30万字), 以当今国际研究的热点“银杏叶”为专论重点, 包括银杏叶的化学成分、提取工艺、质量控制、药理作用及临床应用等方面的科研论文20篇, 充分反映了国内外银杏叶开发研究方面的新成果、新进展和新动态。

1999年第30卷增刊为“庆祝《中草》杂志创刊30周年暨第二届中药新药研究与开发信息交流会”会议论文集, 刊载论文160篇, 共224页(约45万字)。特邀中国工程院院士、国家药品监督管理局药品审评中心及国内十多位知名专家和中青年学科带头人就中药新药研究热点问题撰写了综述文章。

以上各卷增刊选题广泛, 内容新颖, 学术水平高, 科学性强, 欢迎广大读者订阅。

地 址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮 编: 300193

电 话: (022) 27474913 23006821

E-mail: zyczzbjb@tjpcr.com