

MDA 生成作用,且抑制率与浓度呈正相关,表明黄芩苷是黄芩药液和含药血清中的抗氧化物质。但 10 μg/mL 黄芩苷抑制率远远低于含药血清的抑制率,表明其并非是含药血清中唯一的抗氧化物质,可能尚存在其他物质亦可发挥抗氧化作用。

结果还表明,相应血药浓度的小檗碱溶液并不能对体外肝匀浆 MDA 的生成产生明显的抑制作用。笔者曾试图提高小檗碱浓度进行实验,发现小檗碱在 10 ng/mL 以下时,基本无抑制作用;质量浓度在 10~100 ng/mL 时,抑制率在 10% 以下;而质量浓度达 250 ng/mL 时,抑制率也只有 12%,远远弱于含药血清及稀释药液的作用。这表明了黄连中可能尚含有其他具抗氧化活性的物质。同时,有文献研究表明,大鼠 ig 给予小檗碱 [(10、20 mg/(kg · d), 10 d)] 有抗氧化能力,提示其体内抗氧化作用可能是通过体内特异的机制发挥的^[1]。另外,小檗碱质量浓度在 10 和 3.3 ng/mL 时,黄芩苷与小檗碱混合液抑制作用与黄芩苷溶液作用一致,并无明显增强现象,表明在血药浓度的范围内,小檗碱对黄芩苷的抗氧化作用并无明显的促进。

References:

[1] Yokozawa T, Ishida A, Kashiwada Y, et al. *Coptidis Rhizoma*: protective effects against peroxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56: 547-556.

[2] Gao Z H, Huang K X, Yang X L, et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1472: 643-650.

[3] Yoshino M, Murakami K. Interaction of iron with polyphenolic compounds: Application to antioxidant characterization [J]. *Anal Biochem*, 1998, 257: 40-44.

[4] Gao Z H, Xu H B, Chen X J, et al. Antioxidant status and mineral contents in tissues of rutin and baicalin fed rats [J]. *Life Sci*, 2003, 73: 1599-1607.

[5] Choi J, Conrad C C, Malakowsky C A, et al. Flavones from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuate apoptosis and protein oxidation in neuronal cell lines [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1571: 201-210.

[6] Ohta Y, Sasaki E, Nishida K, et al. Inhibitory effect of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jiedu-Tang) extract on hepatic triglyceride accumulation with the progression of carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 1998, 61: 75-80.

[7] Sekiya N, Shibahara N, Sakakibara I, et al. Inhibitory effects of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jiedu-Tang) on free radical induced lysis of human red blood cells [J]. *Phytother Res*, 2003, 17: 147-151.

[8] Kase Y, Saitoh K, Makino B, et al. Relationship between the antiarrhythmic effects of Hange-Shashin-To and its active components [J]. *Phytother Res*, 1999, 13: 468-473.

[9] Ohta Y, Kobayashi T, Nishida K et al. Preventive effect of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jiedu-Tang) extract on the development of stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 1999, 67: 377-384.

[10] Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. [J]. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30, 129.

[1] Yokozawa T, Ishida A, Kashiwada Y, et al. *Coptidis Rhi-*

红曲有效成分洛伐他汀对高脂小鼠血脂代谢及脂蛋白脂酶 mRNA 表达的作用

陈运中^{1,2}, 陈春艳¹, 张声华¹

(1. 华中农业大学食品科技学院 功能食品与分子生物学基础研究室, 湖北 武汉 430071;
2. 武汉工业学院食品科学与工程学院, 湖北 武汉 430023)

摘要:目的 探讨红曲有效成分洛伐他汀对高脂小鼠血脂代谢调节的分子机制。方法 昆明种雌性小鼠 48 只,按血清总胆固醇 (TC) 分为 A、B、C、D、E、F 6 组:正常对照组、高脂对照组、绞股蓝总苷阳性对照组、洛伐他汀低、中、高 (5、15、30 mg/kg) 剂量组。A 组喂饲基础饲料,其他各组喂饲高脂饲料;按剂量分别 ig 给药 6 周,禁食 12 h 后,测定小鼠血脂水平相关指标;用 Trizol 试剂法提取总 RNA,用反转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 法检测肝、脾组织脂蛋白脂酶 (LPL) mRNA 的表达。结果 实验 6 周末,洛伐他汀低、中、高各剂量组使小鼠动脉硬化指数 (AI) 均极显著低于高脂组 ($P < 0.01$);洛伐他汀中、高剂量组和绞股蓝总苷阳性对照组使高脂小鼠血清 TC、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 均极显著低于高脂组 ($P < 0.01$);洛伐他汀低、中、高剂量组与高脂组相比,显著升高血清高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) ($P < 0.01$);洛伐他汀低、中、高剂量组均提高肝组织中 LPL mRNA 的表达,且呈剂量依赖关系。结论 洛伐他汀通过促进 LPL mRNA 转录而调节高脂小鼠血清血脂代谢水平,这可能是其调节血脂,预防动脉粥样硬化 (AS) 等心脑血管疾病的机制之一。

收稿日期:2004-10-09

基金项目:湖北省自然科学基金项目 (2002AB080)

作者简介:陈运中 (1962—),男,博士,教授,华中农业大学博士,主要从事食品资源开发及工程化技术研究,天然活性产物及功能研究,曾获湖北省科技进步三等奖一项,获国家发明专利一项。

Tel: (027) 83956210 E-mail: chenyunzhong@whpu.edu.cn; chyzh6204@126.com

关键词:红曲;洛伐他汀;高脂血症;动脉粥样硬化;脂蛋白脂酶(LPL);反转录聚合酶链反应(RT-PCR)
中图分类号:R286.26 文献标识码:A 文章编号:0253-2670(2005)05-0713-05

Effect of Lovastatin from Red Kojic on lipid metabolism and expression of lipoprotein lipase mRNA in hyperlipidemic mice

CHEN Yun-zhong^{1,2}, CHEN Chun-yan¹, ZHANG Sheng-hua¹

(1. Department of Function Food and Molecular Biology, College of Science and Technology, Huazhong Agricultural University, Wuhan 430071, China; 2. College of Food Science and Engineering, Wuhan Polytechnic University, Wuhan 430023, China)

Abstract: Objective To study the effect of Lovastatin from Red Kojic on lipid metabolism in mice fed high-fat diet and its anti-hyperlipidemic molecular mechanism. **Methods** According to serum TC level, 48 female mice were randomly divided into six groups: A-normal control group; B-high-fat control group; C-Gyenosides (20 mg/kg) positive control group; D, E, F-Lovastatin 5, 15, and 30 mg/kg groups. Group A was fed basic diet and the other groups were fed high-fat diet for six weeks. Groups A and B were ig normal water, group C was ig Gyenosides 20 mg/kg, and groups D, E, F were ig Lovastatin 5, 15, and 30 mg/kg, respectively. Blood lipid levels were determined after 12 h-starvation. The mRNA expression of lipoprotein lipase (LPL) in liver and spleen was detected by reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR). **Results** Serum TC, TG, and LDL-C level were significantly lower in groups C, E, F than in group B, group D was lower than group B, but there was not significantly different at the end of six weeks. Serum HDL-C levels were significantly higher in groups D, E, F than in group B. AI was significantly lower in groups D, E, F than in group B. Lovastatin increased the expression of LPL mRNA in liver dose-dependently. **Conclusion** It is suggested that Lovastatin could modulate blood lipid by promoting mRNA expression of LPL in liver. This may be one important mechnaism of Lovastatin to modulate blood lipid and prevent atherosclerosis (AS).

Key words: Red Kojic; Lovastatin; hyperlipidemia; atherosclerosis (AS); lipoprotein lipase (LPL); reverse transcription polymerase chain reaction (RT-PCR)

高脂血症引起血管内皮细胞损伤、平滑肌细胞异常增殖、凝血活性增强及纤溶系统的抑制,导致血栓形成、动脉粥样硬化等心脑血管疾病^[1]。脂蛋白脂酶(lipoprotein lipase LPL)的活性增强能影响血浆胆固醇如总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、极低密度脂蛋白-胆固醇(VLDL-C)等的水平^[2],从而调节血浆脂蛋白中的脂质代谢,抵抗高脂血症的发生。LPL的下降可引起高脂血症^[3]。

红曲是我国的传统中药,系用红曲霉属真菌紫色红曲霉 *Monascus purpureus* Went 接种于大米发酵制备而成,具有活血化瘀、健脾消食功效。现代医学研究表明,功能红曲有效成分洛伐他汀(Lovastatin)是 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶抑制剂,具有降低胆固醇、调节血脂作用^[4]。在国外,洛伐他汀作为长期安全的血脂调节药物在临床应用^[5,6]。在国内,对红曲粉提取物血脂康^[7]和国产洛伐他汀^[8~10]的血脂调节生理功能作用进行了研究。但从国产红曲中分离纯化有效成分洛伐他汀,通过动物体内试验探讨其对肝脏、脾脏组织

的 LPL mRNA 表达的调节作用及其血脂调节的分子作用机制的研究未见报道。本实验以自制的红曲米为原料,制备纯洛伐他汀,通过动物实验,观察洛伐他汀对实验高脂小鼠脂质代谢的影响及其对肝脏、脾脏组织的 LPL mRNA 表达的调节作用,探讨其血脂调节的分子作用机制。

1 材料

1.1 洛伐他汀制备:红曲米(60~80目)粉用醋酸乙酯索式抽提 1 h,萃取液 40℃ 真空浓缩,中性氧化铝柱色谱分离(色谱柱 3 cm×35 cm,中性氧化铝上海新城精细化工有限公司生产,用石油醚-醋酸乙酯梯度洗脱,收集无色组分),真空浓缩至干,甲醇复溶经紫外及可见光扫描仪,在 229、237、247 nm 有特征吸收;HPLC 分析检测呈单一峰,出峰时间与洛伐他汀对照品一致,与文献报道一致,证明其组分为洛伐他汀。经 HPLC-MS 测其相对分子质量 404,进一步经 ¹H-NMR、¹³C-NMR 和 IR 鉴定其结构。经 HPLC 定量分析纯度达 99%,用 1% CMC 水溶液配制成乳状液,每周配 1 次。

1.2 动物:昆明种小鼠(SPF级),雌性,体重 18~

22 g, 由湖北省医学动物实验中心提供。

1.3 试剂与仪器:洛伐他汀 (Lovastatin) 对照品, 美国 Sigma 公司;胆固醇, 武汉生命技术有限公司;脱氧胆酸, 武汉中健科技发展有限公司;绞股蓝总苷片, 广州白云山中药厂, 批号 0203016;血清 TC, 血清甘油三酯 (TG), HDL-C 酶法测定试剂盒, 上海科欣技术研究所;Trizol 试剂, Invitrogen 公司;RNase Inhibitor, M-MLV RT 酶, dNTP, Promega 公司;Taq 酶 (5 U/ μ L), MBI 公司;其他试剂均为分析纯。Gene Amp PCR System 9700 (PE Applied Biosystems) RT-PCR 仪, Tanon Gis-1000 凝胶图像处理系统。

1.4 饲料:基础饲料由湖北省医学动物实验中心提供。高脂饲料配方:88.7% 基础饲料、1% 胆固醇、10% 猪油、0.3% 脱氧胆酸。

2 方法

2.1 动物分组及洛伐他汀对食用高脂饲料小鼠的预防实验:昆明种雌性小鼠 48 只, 喂养 1 星期以适应环境。小鼠禁食 12 h 后, 次日晨取尾尖血测定 TC 水平, 根据 TC 水平, 随机分为 A、B、C、D、E、F 共 6 组, 每组 8 只。A 组为正常对照组, B 组为高脂模型组, C 组为阳性 (绞股蓝总苷) 对照组, D、E、F 组分别为洛伐他汀低、中、高剂量 (5、15、30 mg/kg) 组。A 组给普通饲料, 其他组给高脂饲料, 自由饮水饲养 6 周。A、B 组 ig 蒸馏水, C 组 ig 绞股蓝总苷 20 mg/kg, D、E、F 组分别 ig 洛伐他汀 5、15、30 mg/kg。连续给药 6 周。末次给药后, 所有动物禁食 18 h, 眼球取血, 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血清, 待测。取血后处死动物, 取肝、脾、肾、胸腺称重 (实验期间死掉一只实验小鼠), 称重后立即放入液氮罐在 $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ 储存, 待用。

2.2 观察指标及测定方法:血清 TC、TG、HDL-C 测定均采用酶联比色法, 按试剂盒说明方法进行, 以 751 分光光度计比色测定。LDL-C 水平和动脉硬化指数 (AI) 值用公式计算^[1]。LDL-C 用 Friedwald 公式计算 [LDL-C (mmol/L) = TC (mmol/L) - HDL-C (mmol/L) - TG (mmol/L) \times 0.2; AI = (TC - HDL-C) / HDL-C]。

肝脏指数 = 肝脏质量 (g) / 小鼠体重 (g) \times 1 000
脾脏指数、肾脏指数、胸腺指数表示方法同肝脏指数。

2.3 RNA 分离与鉴定:用 Trizol 试剂法提取肝脏和脾脏组织总 RNA, 按试剂盒说明书操作。紫外分光光度法测定提取的总 RNA 的吸光度 (A) 值, $A_{260}/A_{280} > 1.7$, 用甲醛变性凝胶电泳对总 RNA 进

行定性分析, 在甲醛变性凝胶电泳上可清晰看到 28 S 和 18 S 两条带, 其亮度为 2 : 1, 并可见 5 S 条带。表明所提取的总 RNA 纯度高, 没有降解, 可作为逆转录反应的模板。

2.4 引物设计与合成:根据 Genebank 中 LPL mRNA 的全序列并利用计算机辅助设计, LPL (BC003305) 上游引物 LPL1: 5'-CGCTGTAA-CAATCTGGGCTAT-3'; 下游引物 LPL2: 5'-CCACCTCCGTGTAAATCAA-3' (产物大小为 268 bp)。 β -肌动蛋白 (β -actin): 上游引物 Actin-A: 5'-TGCTGTCCCTGTATGCCTCT-3'; 下游引物 Actin-B: 5'-GGTCTTTACGGATGTCAACG-3' (产物大小为 462 bp), 经 PAGE 纯化。引物由中科开瑞生物芯片科技公司合成。

2.5 反转录聚合酶链式反应 (RT-PCR):反转录合成 cDNA, 条件是:先加模板 RNA 1 μ L, 50 μ mol/L Oligo dT 引物 1 μ L, RNA-free H_2O 10 μ L, 70 $^{\circ}\text{C}$ 、5 min, 迅速置冰上, 加入 dNTP (10 μ mol/L) 2 μ L, 5 \times 缓冲液 4 μ L, 40 U/ μ L RNase 抑制剂 0.5 μ L, 200 U/ μ L M-MLV RT 酶 1 μ L, RNA-free H_2O 补至 20 μ L。42 $^{\circ}\text{C}$ 、60 min, 然后 95 $^{\circ}\text{C}$ 、5 min, 最后置冰上。以 2 μ L RT 产物为模板进行 PCR 扩增反应, 反应条件: 94 $^{\circ}\text{C}$ 、5 min; 35 个循环: 94 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s; 53 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s; 72 $^{\circ}\text{C}$ 、30 s; 72 $^{\circ}\text{C}$ 、5 min; 最后置 4 $^{\circ}\text{C}$ 。PCR 产物以 1.5% 凝胶电泳检测, 用凝胶图像处理系统对照片进行扫描定量分析。

2.6 统计分析:数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 结果采用 SAS 统计软件进行 *t* 检验和方差分析, 并以 LSD 法进行各组间的两两比较。

3 结果

3.1 小鼠体重变化情况:由表 1 可以看出, 实验前根据小鼠血清 TC 随机分组, 各组间小鼠体重差异不显著。实验结束时, 各组小鼠体重变化较大, 高脂组小鼠体重明显高于正常小鼠 ($P < 0.01$), 说明长期食用高脂食物, 容易引起肥胖。绞股蓝组和洛伐他汀各剂量组的小鼠体重低于高脂组, 但无统计学差异。

3.2 洛伐他汀对小鼠脏器指数的影响:由表 1 可以看出, 洛伐他汀各组肝脏指数均极显著高于正常对照组 ($P < 0.01$), 但与高脂组比较, 差异不显著。脾脏指数、肾脏指数各组之间差异均不显著。高脂组胸腺指数显著低于正常组 ($P < 0.05$)。洛伐他汀各剂量组的胸腺指数高于高脂组, 但差异不显著。表明洛伐他汀不会明显影响实验小鼠的脏器指数。

表 1 洛伐他汀对小鼠体重和脏器指数的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Effect of Lovastatin on body weight and organ index in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/ 只	初始体重/ g	6 周后				
				体重/g	肝脏指数	脾脏指数	肾脏指数	胸腺指数
A	—	8	19.22±1.13	28.14±1.90	39.64±5.56	3.02±0.96	10.04±1.05	3.49±0.89
B	—	8	20.98±1.95	32.54±1.85**	58.66±8.04**	2.47±0.78	9.60±1.11	2.73±0.38*
C	20	7	19.78±1.16	30.17±2.55	57.79±6.09**	2.40±0.29	9.59±1.17	2.89±0.74
D	5	8	20.51±1.10	30.83±2.60	59.78±1.15**	2.53±0.48	9.56±0.79	3.04±0.80
E	15	8	19.30±1.24	29.14±3.35	57.53±1.01**	2.66±0.71	9.33±0.79	3.26±1.15
F	30	8	20.51±1.53	30.99±2.84	58.43±1.59**	2.68±1.05	9.73±1.60	3.64±0.42

与 A 组比较: *P<0.05 **P<0.01

*P<0.05 **P<0.01 vs group A

3.3 洛伐他汀对小鼠血脂水平的影响:由表 2 可见,饲喂高脂饲料各组小鼠其血清 TC 极显著高于正常对照组 (P<0.01),血清 TG 明显高于正常组,说明实验期间高脂模型成功。洛伐他汀低剂量组血清 TC 低于高脂组,但无统计学差异。绞股蓝组和洛伐他汀中、高剂量组血清 TC 极显著低于高脂组 (P<0.01)。洛伐他汀低剂量组小鼠血清 TG 显著低于高脂组 (P<0.05),而绞股蓝组和洛伐他汀中、高剂量组的小鼠血清 TG 均极显著低于高脂组 (P<0.01)。说明洛伐他汀对高脂小鼠血清 TG 具有降低作用,且呈剂量依赖关系。洛伐他汀低剂量组可以升高高脂小鼠血清 HDL-C,但与高脂组差异不显著。洛伐他汀中剂量组显著升高高脂小鼠血清 HDL-C (P<0.05),洛伐他汀高剂量组极显著升高高脂小鼠血清 HDL-C (P<0.01),且与正常组差异不显著。说明洛伐他汀对高脂小鼠具有升高血清 HDL-C 作用,且呈剂量依赖关系。高脂饲料组小鼠血清 LDL-C 水平极显著高于正常对照组 (P<

0.01),绞股蓝和洛伐他汀中、高剂量组小鼠血清 LDL-C 水平极显著低于高脂组 (P<0.01),而洛伐他汀低剂量组小鼠血清 LDL-C 水平低于高脂对照组,但无统计学差异。说明洛伐他汀具有降低高脂小鼠血清 LDL-C 的作用,且与剂量呈正相关关系。

与高脂模型组相比,洛伐他汀低、中、高各剂量组分别使小鼠血清 TC 降低 10.47%、30.12% 和 39.58%;分别使血清 TG 降低 18.35%、57.59% 和 54.43%;分别使血清 HDL-C 升高 7.14%、25.51% 和 39.80%;分别使血清 LDL-C 降低 12.07%、36.22% 和 47.53%。说明洛伐他汀对高脂小鼠血脂代谢具有良好的调节作用,且呈剂量依赖关系。

3.4 洛伐他汀对 AI 的影响:从表 2 可以看出,饲喂高脂饲料各组小鼠 AI 极显著高于正常组 (P<0.01),绞股蓝和洛伐他汀低、中、高剂量组小鼠 AI 值均极显著低于高脂组 (P<0.01)。说明洛伐他汀具有降低高脂小鼠 AI 的作用,且呈剂量依赖关系。

表 2 洛伐他汀对小鼠血脂水平和 AI 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Effect of Lovastatin on blood lipid levels and AI in mice ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ (mg · kg ⁻¹)	动物/ 只	初始 TC/ (mmol · L ⁻¹)	6 周后				
				TC/(mmol · L ⁻¹)	TG/(mmol · L ⁻¹)	HDL-C/(mmol · L ⁻¹)	LDL-C/(mmol · L ⁻¹)	AI
A	—	8	2.94±0.66	2.21±0.48	0.85±0.14	1.25±0.24	0.79±0.21	0.70±0.14
B	—	8	3.03±0.72	10.41±0.85**	1.58±0.28**	0.98±0.13	9.11±0.66**	9.67±1.03**
C	20	7	3.03±0.72	6.27±1.93**△△	0.81±0.13△△	0.75±1.38**	5.36±0.52**△△	7.88±1.37**△△
D	5	8	2.98±0.71	9.32±0.95**	1.29±0.09△	1.05±0.12	8.01±0.75**	7.59±1.40**△△
E	15	8	3.01±0.55	7.17±1.13**△△	0.67±0.05△△	1.23±0.22△	5.81±0.72**△△	4.59±0.61**△△
F	30	8	2.96±0.76	6.29±0.77**△△	0.72±0.12△△	1.37±0.14△△	4.78±0.48**△△	3.87±0.49**△△

与 A 组比较: **P<0.01; 与 B 组比较: △P<0.05 △△P<0.01

**P<0.01 vs group A; △P<0.05 △△P<0.01 vs group B

3.5 洛伐他汀对小鼠肝脏和脾脏 LPL mRNA 表达的促进作用:以各组肝脏、脾脏组织 LPL 与 β-actin mRNA 的 mRNA 基因表达凝胶照片吸光度值的比值为纵坐标,以各组 (A、B、C、D、E、F) 为横坐标,RT-PCR 结果显示 (图 1),高脂模型组与正常对照组相比较,肝组织中 LPL mRNA 表达水平

降低 20%;而洛伐他汀和绞股蓝用药组,与高脂模型组相比较,LPL mRNA 表达水平显著升高,绞股蓝组,洛伐他汀低、中、高剂量组比高脂模型组分别升高 18%、50%、81%、90%;尤其是洛伐他汀中、高剂量组,比正常组分别升高 21%、54%。脾组织中的 LPL mRNA 表达差异不大,无统计学意义。

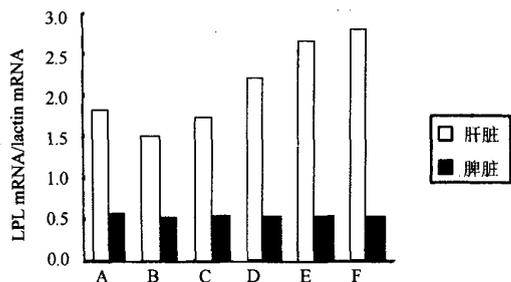


图 1 洛伐他汀对高脂小鼠肝脏、脾脏组织 LPL mRNA 表达的影响

Fig. 1 Effect of Lovastatin on LPL mRNA expression in liver and spleen tissue of hyperlipidemic mice

4 讨论

本实验以绞股蓝总苷为阳性对照,观察功能红曲有效成分洛伐他汀对高脂饲料喂养小鼠的脂质代谢和肝、脾组织中 LPL mRNA 表达的影响。结果表明,高脂组小鼠的血清 TC、TG、LDL-C 均显著高于正常组,HDL-C 显著低于正常组,说明动物实验高脂模型是成功的。实验结果显示,绞股蓝总苷阳性对照组和洛伐他汀各剂量组均影响高脂小鼠的血脂代谢。绞股蓝总苷阳性对照组和洛伐他汀中、高剂量组与高脂组相比,能显著降低高脂小鼠血清 TC、TG、LDL-C 的水平 ($P < 0.01$);洛伐他汀各剂量组均能显著升高实验小鼠血清 HDL-C 的水平,与高脂组比较差异显著 ($P < 0.01$)。这一结果与文献的报道结果是一致的^[8]。说明洛伐他汀对实验小鼠血脂代谢具有良好的调节作用,且呈剂量相关关系。洛伐他汀各剂量组均能显著升高高脂小鼠血清 HDL-C 的水平,与极显著降低高脂小鼠 AI ($P < 0.01$) 的作用是一致的。HDL-C 的水平升高有利于外周胆固醇的清除,防止胆固醇在动脉壁沉积,从而阻碍动脉粥样硬化 (AS) 形成。

LPL,一方面可以催化载有丰富胆固醇的乳糜微粒 (CM) 和极低密度脂蛋白 (VLDL) 中的 TG 水解,产生缺乏 TG 的 CM 和 VLDL 残粒,二者可在肝脏中被迅速代谢清除,结果使血液中的 TG 和 VLDL-C 水平降低^[12];另一方面,除肝脏和小肠分泌合成 HDL-C 外,CM 和 VLDL 的分解代谢产物也是 HDL-C 的一个重要来源^[13],故 LPL 的水平升高,可大量水解血液中 VLDL 和 CM,提高血液

HDL-C 的水平。本实验结果表明,洛伐他汀明显提高高脂血症小鼠肝组织中 LPL mRNA 的表达水平,且呈剂量正相关依赖关系;同时,LPL mRNA 的表达水平提高与实验小鼠肝组织中 LPL 活性增强,及其对高脂小鼠血清中 TG、TC、LDL-C 的降低作用和 HDL-C 的升高作用呈正相关。洛伐他汀对高脂小鼠血清 HDL-C 的升高作用与降低 AI 的作用也是一致的。

本实验结果提示,洛伐他汀提高 LPL mRNA 的表达可能是其调节血脂水平,防治 AS 的重要分子作用机制之一。

References:

- [1] Li J Z, He S L, Wang H L. *Thrombosis Disease* (血栓病学) [M]. Beijing: Science Press, 1988.
- [2] Blomhoff J P. Lipoproteins, lipases, and the metabolic cardiovascular syndrome [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1992, 20 (Suppl 8): 22-25.
- [3] Gehrisch S. Common mutations of the lipoprotein lipase gene and their clinical significance [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 1999, 1(1): 70-78.
- [4] Endo A. Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by *Monascus species* [J]. *J Antibiotics*, 1979, 32(8): 852-854.
- [5] Moti L K, Mark E M, Kathleen B. Long-term safety and once-daily niacin/lovastatin formulation for patients with dyslipidemia [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(6): 672-678.
- [6] Jone R D, Michael C, Tyroler H A. Air force/texas coronary atherosclerosis prevention study (afcaps/texcaps): Additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(9): 1074-1079.
- [7] Zhang H, Zhang Y Z. Construct study of essential hyperlipidemia treated with Xuezhikang and Lovastatin [J]. *Pract New Med* (实用新医学), 2002, 4(6): 481-482.
- [8] Chi J M, Zhang Y F. Clinical study of domestic lovastatin treatment of primary hypercholesterolemia [J]. *Chin Gen Pract* (中国全科医学杂志), 2000, 3(5): 360-362.
- [9] Zhang H Y, Gao J Z. Study on effect of reducing cholesterol of Lovastatin made in Yunnan of China [J]. *Med Pharm Yunnan* (云南医药), 1999, 20(5): 373-374.
- [10] Bao X, Bao D Y, Li J L. Study on hyperlipidemia effect of Lovastatin made in China [J]. *West China J Pharm Sci* (华西药理学杂志), 1996, 11(1): 32-34.
- [11] Zhou J. *Designing principle of Healthful Food and its Application* (保健食品设计原理及其应用) [M]. Beijing: China Light Industrial Publishing House, 1998.
- [12] Santamarina F S, Brewer H B J. Lipoprotein lipase: structure, function and mechanism of action [J]. *Int J Clin Lab Res*, 1994, 24(3): 143-147.
- [13] Lamarche B, Rashid S, Lewis G F. HDL metabolism in hypertriglyceridemic states; an overview [J]. *Clin Chim Acta*, 1999, 286(1-2): 145-161.