

中检测到 Nup88 高表达, 并呈弥漫分布, 而并未检测到其他核孔蛋白 (如 Nup214 和 Nup153) 的表达异常; 相比之下, 在对应的正常组织、良性肿瘤或增殖性病变中, Nup88 呈弱表达和散在分布, 因此, Gould 等^[7]认为 Nup88 可以作为肿瘤诊断的检测指标之一。此外, 大量研究还显示, 肿瘤细胞内 Nup88 的高表达, 无论是在生物学特性方面, 还是生化指标上, 都预测着肿瘤的高度侵袭性和转移倾向, 而其他核孔蛋白并无此特性^[8]。在之前的研究中, 也发现 Nup88 在白血病细胞系 U937 中呈现高表达, 并弥漫分布于细胞的核浆之间, 诱导 Nup88 蛋白表达下调后可能抑制了白血病细胞的增殖^[9]。而 Roth 等^[10]推测 Nup88 蛋白表达量的异常或基因的突变均将影响其他蛋白的异常定位, 从而导致物质输出障碍。本实验的初步结果表明, 在 U937 细胞中 Nup88 蛋白呈高表达, 经不同质量浓度的藤黄酸处理后, 其蛋白和基因表达水平均以质量浓度依赖性的方式逐渐递减, 在藤黄酸质量浓度达到 2.0 mg/L 时, Nup88 蛋白和基因转录水平也降至最低值。正常情况下, Nup88 蛋白主要定位于核膜的胞浆面, 而在 U937 细胞中, Nup88 蛋白弥漫分布于细胞的核浆之间, 以细胞浆和核膜为主, 经藤黄酸干预后, Nup88 的荧光强度明显减弱, 其细胞定位也主要集中于核膜的胞浆面, 偶见于胞浆中, 这和之前的研究结果相类似。由此可见, 藤黄酸极有可能通过调控核孔蛋白 (Nup88) 的表达以及分布来影响某些关键分子的核浆穿梭, 从而调控白血病细胞的生物学活性, 诱导细胞发生凋亡。然而, Nup88 究竟是如何影响核浆穿梭异常的, 它又改变了哪些重要分子的穿梭仍不得而知, 有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 雷秋模, 刘金妹. 藤黄抗癌作用研究的回顾与展望 [J]. 肿瘤防治杂志, 2003, 10(2): 216-219.
- [2] Guo Q L, Qi Q, You Q D, et al. Toxicological studies of gambogic acid and its potential targets in experimental animals [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2006, 99(2): 178-184.
- [3] Yu J, Guo Q L, You Q D, et al. Repression of telomerase reverse transcriptase mRNA and hTERT promoter by inhibitory effects of oncogene C-myc in gambogic acid treated human gastric carcinoma cells [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2006, 58(6): 434-443.
- [4] Zhao L, Guo Q L, You Q D, et al. Gambogic acid induces apoptosis and regulates expressions of Bax and Bcl-2 protein in human gastric carcinoma MGC-803 cells [J]. *Biol Pharm Bull*, 2004, 27(7): 998-1003.
- [5] Kasibhatla S, Jessen K A, Maliartchouk S, et al. A role for transferring receptor in triggering apoptosis when targeted with gambogic acid [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(34): 12095-12100.
- [6] 郭青龙, 赵丽, 尤启冬, 等. 藤黄酸诱导人胃腺癌 SGC-7901 细胞的凋亡作用 [J]. 中国天然药物, 2004, 2(2): 106-110.
- [7] Gould V E, Orlucevic A, Zentgraf H, et al. Nup88 (karyoporin) in human malignant neoplasms and dysplasias: correlations of immunostaining of tissue sections, cytologic smears, and immunoblot analysis [J]. *Hum Pathol*, 2002, 33(5): 536-544.
- [8] Agudo D, Gomez E F, Martinez A F, et al. Nup88 mRNA Overexpression is associated with high aggressiveness of breast cancer [J]. *Int J Cancer*, 2004, 109(5): 717-720.
- [9] Liu H L, Chen Y, Cui G H, et al. Deguelin regulates nuclear pore complex proteins Nup98 and Nup88 in U937 cells in vitro [J]. *Acta Pharm Sin*, 2005, 26(10): 1265-1273.
- [10] Roth P, Xylourgidis N, Sabri N. The drosophila nucleoporin Dnup88 localizes Dnup214 and CRM1 on the nuclear envelope and attenuates NES mediated nuclear export [J]. *J Cell Biol*, 2003, 163(4): 701-706.

何首乌醋酸乙酯提取部位与二苯乙烯苷的调血脂作用

王春英, 张兰桐*, 袁志芳, 金一宝, 张 峰

(河北医科大学药学院 药物分析教研室, 河北 石家庄 050017)

摘要: 目的 研究何首乌醋酸乙酯提取部位 (EAFF-PM) 与有效成分二苯乙烯苷的调血脂作用。方法 观察 EAFF-PM 和二苯乙烯苷对正常小鼠血脂及肝脏指数的影响; 小鼠 ip Triton 致急性高脂血症模型, 观察 EAFF-PM 和二苯乙烯苷对模型小鼠血脂水平的影响; 以大鼠食饵性高脂血症为模型, 给予高脂饲料的同时给予 EAFF-

* 收稿日期: 2007-05-24

基金项目: 河北省自然科学基金资助项目 (C2006000791)

作者简介: 王春英 (1972—), 女, 讲师, 在读博士, 研究方向为中药有效成分的提取分离与药效物质基础研究。

Tel: (0311) 86265625 E-mail: wangcy730301@163.com

* 通讯作者 张兰桐 Tel: (0311) 86266419 E-mail: zhanglantong@263.net

PM和二苯乙烯苷,连续28 d,测定血脂、丙二醛(MDA)、一氧化氮(NO)水平和超氧化物歧化酶(SOD)活性,肝组织中总胆固醇(TC)和甘油三酯(TG)水平以及肝脏指数。结果对正常小鼠,二苯乙烯苷和EA EF-PM均有升高血清高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),降低血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的作用。EA EF-PM和二苯乙烯苷对ip Triton致高脂血症小鼠的血清TC、TG和LDL-C均有降低作用,对HDL-C均有升高作用。EA EF-PM 60 mg/kg明显降低大鼠摄饵性高脂血症模型的肝脏指数;EA EF-PM 30、60 mg/kg明显降低大鼠摄饵性高脂血症模型的血清TC、TG、LDL-C、MDA水平和TC/HDL-C值,明显升高血清HDL-C和NO水平以及SOD活性,二苯乙烯苷对各项指标的作用强度略低于EA EF-PM,但无显著性差异。结论何首乌中EA EF-PM及二苯乙烯苷均具有调血脂、抗氧化、保护血管内皮的功能,二苯乙烯苷为发挥药效作用的主要物质,提示可用于预防高脂血症。

关键词:何首乌;何首乌醋酸乙酯提取部位;二苯乙烯苷;调血脂作用

中图分类号:R 286.1

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)01-0078-06

Blood lipid regulation of ethyl acetate extracting fraction and stilbene glycoside from tuber of *Polygonum multiflorum*

WANG Chun-ying, ZHANG Lan-tong, YUAN Zhi-fang, JIN Yi-bao, ZHANG Zheng

(Department of Pharmaceutical Analysis, School of Pharmacy, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050017, China)

Abstract Objective To investigate the blood lipid regulation of ethyl acetate extracting fraction from the tuber of *Polygonum multiflorum* (EA EF-PM) and stilbene glycoside from the tuber of *P. multiflorum*.

Methods The effects of EA EF-PM and stilbene glycoside on blood lipid and liver index were studied in normal mice. Acute hyperlipidemic model mice induced by ip Triton as markers were used to observe the effects of EA EF-PM and stilbene glycoside on the blood lipid level. The investigation was also employed in the hyperlipidemic model rats induced by feeding with the high-lipid diet accompanied by ig EA EF-PM and stilbene glycoside for 28 d, respectively. The effects of EA EF-PM and stilbene glycoside were studied by measuring the concentrations of lipids, malondialdehyde (MDA), nitric oxide (NO), and the activity of superoxide dismutase (SOD) in serum of the hyperlipidemic rats. The levels of total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) in liver as well as liver index were also simultaneously determined. **Results** In the normal mice, EA EF-PM and stilbene glycoside not only increased the level of serum high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), also decreased the level of serum low density lipoprotein cholesterol (LDL-C). EA EF-PM and stilbene glycoside lowered serum TC, TG and LDL-C, and increased serum HDL-C in the hyperlipidemic mice. Administration of EA EF-PM (60 mg/kg) could significantly reduce the liver index in hyperlipidemic rats. Administration of EA EF-PM (30 and 60 mg/kg) could remarkably decrease the levels of serum TC, TG, LDL-C as well as the ratio of TC/HDL-C, also remarkably increase serum HDL-C, NO, and SOD. Compared with EA EF-PM, stilbene glycoside had the somewhat lower effect but no significant difference. **Conclusion** EA EF-PM and stilbene glycoside possess the obvious effects of blood lipid-regulation, antioxidation and protecting vascular endothelium. The potential constituent is stilbene glycoside which can be used to prevent and/or treat hyperlipidemia.

Key words: *Polygonum multiflorum* Thunb.; ethyl acetate extracting fraction from *Polygonum multiflorum* (EA EF-PM); stilbene glycoside; blood lipid regulation

何首乌为多年生蓼科植物何首乌 *Polygonum multiflorum* Thunb. 的干燥块根,含有多种化学成分,具有多种药理活性。现代中医临床上常用于治疗高脂血症^[1]。但是由于何首乌中含有的蒽醌类成分有一定的毒性,服用过量或长期服用可使人体产生一定的不良反应^[2]。文献报道^[3]何首乌水溶性部分有一定的调血脂作用。2,3,5,4'-四羟基二苯乙烯-2-O-D-葡萄糖苷(二苯乙烯苷)为何首乌的主要水溶性成分,具有抗氧化^[4]、神经保护^[5]等多种药理活性,但调血脂作用的药效物质研究国内外尚无文献报道。本研究比较了何首乌醋酸乙酯提取部位

(EA EF-PM)及二苯乙烯苷单体成分(SGMC)的调血脂作用,为更深入探讨何首乌调血脂作用的药效物质基础,寻找到安全、有效的纯天然降血脂药物奠定基础。

1 材料

1.1 药品与试剂:何首乌饮片(购于石家庄市乐仁堂);辛伐他汀片(浙江京新药业股份有限公司);丙硫氧嘧啶片(深圳市中联制药有限公司);胆固醇和牛胆盐(北京奥博星生物技术责任有限公司);Triton WR 1339试剂(Triton,美国Sigma公司);猪油(漯河双汇油脂工业有限公司);高密度脂蛋白胆

固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、总胆固醇 (TC) 和甘油三酯 (TG) 测定试剂盒 (长春汇力生物技术有限公司); 丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和一氧化氮 (NO) 测定试剂盒 (南京建成生物工程研究所)。其他试剂均为市售分析纯。

1.2 仪器: 752 型紫外分光光度计; LABOROTA—4000 旋蒸仪; BP211D 型十万分之一天平; Waters Detla600 型高效液相色谱仪; LG16—W 离心机; KQ—100A 型超声波清洗器; 恒温水浴槽。

1.3 动物: 雄性 SD 大鼠, 190~220 g; 昆明种小鼠, 18~22 g, 均由河北医科大学实验动物中心提供, 合格证号: SCXK (冀) 2003-1-003。

2 方法

2.1 EAEF-PM 和二苯乙烯苷的制备: 取何首乌粗粉, 用 50% 乙醇加热回流提取 3 次, 提取液减压浓缩至无醇味, 所得溶液用乙醚萃取 3 次, 弃去醚层, 水层再用醋酸乙酯萃取, 合并萃取液, 回收醋酸乙酯即得 EAEF-PM。EAEF-PM 上硅胶柱用三氯甲烷-甲醇梯度洗脱, 用薄层色谱法^[6]监测, 收集二苯乙烯苷流份, 回收溶剂, 得到二苯乙烯苷单体。经高效液相色谱法测定^[7], EAEF-PM 中二苯乙烯苷的质量分数为 70%, 二苯乙烯苷单体质量分数为 98%。

2.2 对正常小鼠血脂水平的影响: 取正常小鼠 80 只, 雌雄各半, 体重 (20±2) g, 正常饲养 3 d 后, 随机分为 8 组, 每组 10 只, 各组每日分别 ig 给予辛伐他汀 (6 mg/kg); 二苯乙烯苷 (剂量分别为 30、60、120 mg/kg); EAEF-PM (剂量按二苯乙烯苷计分别为 30、60、120 mg/kg); 对照组给予空白溶媒 (0.5% 羧甲基纤维素钠)。连续给药 28 d。末次给药后称体重, 摘眼球取血, 解剖, 取肝脏称质量, 计算肝脏指数 (肝脏指数= 肝脏质量/小鼠体重×100%); 分离血清测定 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C 水平。

2.3 对 Triton 致高血脂小鼠的调血脂作用: 取正常小鼠 70 只, 雌雄各半, 正常喂养 3 d 后, 随机分为 7 组, 即正常组、高血脂模型组、辛伐他汀组 (6 mg/kg)、二苯乙烯苷组 (剂量分别为 30、60 mg/kg)、EAEF-PM 组 (剂量按二苯乙烯苷计分别为 30、60 mg/kg)。各组分别按 10 mL/kg 体积 ig 给予相应的药物, 对照组和模型组给予等体积的溶媒, 连续 6 d。第 7 天除正常组的小鼠 ip 等量生理盐水外, 其他 6 组小鼠分别按 10 mL/kg 体积 ip 4% Triton 溶液, 注射 0、3、6、9 h 后分别给药 1 次。于末次给药后 3 h, 小鼠摘眼球取血, 分离血清, 按试剂盒说明分别

测定 TC、TG、HDL-C 和 LDL-C。

2.4 对食饵性高脂血症大鼠的调血脂作用: 雄性大鼠 70 只, 禁食不禁水 12 h 后, 眼眶后静脉丛取血, 分离血清, 按试剂盒说明测定 TC。根据 TC 值随机分为 7 组, 每组 10 只。对照组用普通饲料喂养, 其余 6 组用高脂饲料^[8] (2% 胆固醇 0.5% 牛胆盐 10% 猪油 0.1% 丙基硫氧嘧啶, 基础饲料 87.3%) 喂养, 高脂饲料喂养的同时分别按 10 mL/kg 体积 ig 给予辛伐他汀 (6 mg/kg)、二苯乙烯苷 (剂量分别为 30、60 mg/kg), EAEF-PM (剂量按二苯乙烯苷计分别为 30、60 mg/kg), 正常组和高脂模型组给予等量溶媒, 连续 28 d, 末次给药后 12 h 称体重, 断头取血, 解剖, 取肝脏称质量, 计算肝脏脂数; 分离血清测定 TC、TG、HDL-C、LDL-C、SOD、MDA 和 NO, 并计算 TC/HDL-C 的值; 取新鲜肝脏左叶前缘部分 (约 300 mg), 加入异丙醇制成 10% 肝组织匀浆, 匀浆液 4℃ 放置 48 h 后, 3 500 r/min 离心, 取上清液按试剂盒说明测定 TC 和 TG。

3 结果

3.1 对正常小鼠血脂水平的影响: 由表 1 可知, 与对照组相比, 其他各组小鼠血清 TC、TG 及肝脏指数均无明显变化; 辛伐他汀 6 mg/kg 显著升高 HDL-C, 降低 LDL-C ($P < 0.01$); 二苯乙烯苷 30 mg/kg 显著升高 HDL-C, 降低 LDL-C ($P < 0.05$); 二苯乙烯苷 60 mg/kg 非常显著升高 HDL-C, 降低 LDL-C ($P < 0.01$); 但二苯乙烯苷 120 mg/kg 对 HDL-C、LDL-C 无明显影响 ($P > 0.05$); EAEF-PM 30、60 mg/kg 均能非常显著升高 HDL-C, 降低 LDL-C ($P < 0.01$), 120 mg/kg 对 HDL-C、LDL-C 无明显影响 ($P > 0.05$)。相同剂量的二苯乙烯苷和 EAEF-PM 组间比较各测定指标无显著性差异。由结果可知, 何首乌有效部位和有效成分均有升高 HDL-C, 降低 LDL-C 的作用, 在较低剂量时, 呈剂量依赖性, 但随着剂量的增加, 达 120 mg/kg 时, 对 HDL-C 和 LDL-C 的作用反而不显著。

3.2 对 Triton 致高血脂小鼠血脂的影响: 如表 2 所示, 与对照组相比, 模型组小鼠血清中 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 的水平均极明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 辛伐他汀 6 mg/kg 极明显降低 TG、LDL-C ($P < 0.01$)。二苯乙烯苷 30 mg/kg 极明显降低 LDL-C ($P < 0.01$), 显著升高 HDL-C ($P < 0.05$); 60 mg/kg 明显降低 TG ($P < 0.05$), 非常显著降低 LDL-C, 升高 HDL-C ($P < 0.01$)。EAEF-PM 30 mg/kg 和 60 mg/kg 都非常显著的

表1 二苯乙烯苷和 EAEF-PM 对正常小鼠血脂及肝脏指数的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 1 Effects of stilbene glycoside and EAEF-PM on lipids of serum and liver index in normal mice ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	肝脏指数/%
对照	-	2.62±0.78	2.02±0.36	0.31±0.14	1.35±0.37	4.66±0.94
辛伐他汀	6	2.86±0.56	2.38±0.59	0.98±0.30**	0.90±0.21**	5.24±0.64
二苯乙烯苷	30	2.68±0.47	2.57±0.51	0.48±0.14*	1.01±0.21*	4.67±0.33
	60	2.67±0.34	2.04±0.63	0.64±0.18**	0.92±0.18**	4.41±0.20
	120	2.92±0.67	2.81±0.67	0.29±0.07	1.21±0.25	5.31±0.36
EAEF-PM	30	2.99±0.47	1.93±0.50	0.58±0.26**	0.92±0.19**	4.69±0.49
	60	2.54±0.54	1.81±0.64	0.79±0.16**	0.91±0.19**	4.45±0.41
	120	3.09±0.65	1.96±0.87	0.31±0.10	1.18±0.20	4.71±0.34

与对照组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group

降低 LDL-C, 升高 HDL-C ($P < 0.01$); 只有 60 mg/kg 非常显著的降低 TG ($P < 0.01$) 和 TC ($P < 0.05$)。相同剂量的二苯乙烯苷和 EAEF-PM 组间比较各测定指标无显著性差异。由此可知, 二苯乙烯苷和 EAEF-PM 有降低血脂的作用。

3.3 对食饵性高脂血症大鼠血脂的影响: 如表3所示, 与对照组相比, 模型组大鼠血清中 TC、TG、LDL-C 和 TC/HDL-C 的水平均极明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 辛伐他汀对血脂各项指标均有非常明显的改善作用 ($P < 0.01$); 二苯乙烯苷和 EAEF-PM, 除 30 mg/kg 的剂量对 TG 影响不明显外, 对 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和 TC/HDL-C 的

水平均能显著改善 ($P < 0.05, 0.01$)。相同剂量的二苯乙烯苷和 EAEF-PM 组间比较各测定指标无显著性差异。

3.4 对食饵性高脂血症大鼠血清 SOD、MDA 和 NO 的影响: 如表4所示, 与对照组相比, 模型组大鼠血清 SOD 和 NO 水平极明显降低 ($P < 0.01$), MDA 水平明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组相比, 辛伐他汀对 MDA 和 NO 有明显的改善 ($P < 0.05, 0.01$), 但对 SOD 无显著影响; 二苯乙烯苷和 EAEF-PM 各剂量组对各项指标均有明显的改善作用 ($P < 0.05, 0.01$); 相同剂量的二苯乙烯苷和 EAEF-PM 组间比较各测定指标无显著性差异。

表2 二苯乙烯苷和 EAEF-PM 对 Triton 致高脂血症小鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 2 Effects of stilbene glycoside and EAEF-PM on lipids of serum in hyperlipidemic mice induced by Triton ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

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)
对照	-	2.57±0.49	1.31±0.38	0.63±0.09	0.21±0.06
模型	-	11.05±2.27##	8.65±1.18##	7.05±0.92##	3.15±0.83##
辛伐他汀	6	9.93±2.00	6.24±1.49**	5.78±0.95**	3.51±0.83
二苯乙烯苷	30	10.96±2.13	8.50±0.57	5.29±1.61**	4.39±1.09*
	60	9.10±2.20	7.39±0.83*	5.23±1.44**	4.93±0.91**
EAEF-PM	30	9.48±2.55	8.10±1.19	6.40±1.24**	6.28±0.82**
	60	8.33±2.07*	6.80±0.98**	5.24±1.74**	5.52±1.23**

与对照组比较: ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ ## $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group表3 二苯乙烯苷和 EAEF-PM 对食饵性高脂血症大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)Table 3 Effects of stilbene glycoside and EAEF-PM on lipids of serum in hyperlipidemic rats fed with high-lipid diet ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

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)	TC/HDL-C
对照	-	2.08±0.49	0.69±0.18	1.12±0.31	0.47±0.08	4.18±0.86
模型	-	7.79±1.91##	1.53±0.42##	5.86±1.32##	0.52±0.11	14.56±4.21##
辛伐他汀	6	4.75±1.32**	0.84±0.31**	3.54±0.89**	1.55±0.46**	3.12±1.02**
二苯乙烯苷	30	5.64±1.53*	1.32±0.36	4.43±1.12*	0.89±0.09**	6.36±2.23**
	60	5.31±1.42**	1.07±0.29*	4.07±0.75**	1.22±0.34**	3.81±1.53**
EAEF-PM	30	5.47±1.32**	1.16±0.24	3.78±1.02**	0.93±0.14**	5.88±0.87**
	60	4.82±1.18**	0.74±0.21**	3.49±0.71**	1.56±0.39**	3.12±1.16**

与对照组比较: ## $P < 0.01$ 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ ## $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

表4 二苯乙烯苷和 EAEF-PM 对食饵性高脂血症大鼠血清 SOD、MDA 和 NO 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 4 Effects of stilbene glycoside and EAEF-PM on SOD, MDA, and NO of serum in hyperlipidemic rats fed with high-lipid diet ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	SOD/ ($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	MDA/ ($\text{nmol} \cdot \text{mL}^{-1}$)	NO/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)
对照	-	287.8 ± 30.2	8.05 ± 1.60	90.67 ± 14.23
模型	-	231.2 ± 35.2 ^{##}	11.24 ± 1.66 ^{##}	68.22 ± 12.21 ^{##}
辛伐他汀	6	242.1 ± 34.5	8.65 ± 1.54 [*]	81.43 ± 13.22 [*]
二苯乙烯苷	30	265.2 ± 35.4 [*]	9.55 ± 1.44 [*]	80.76 ± 13.34 [*]
	60	289.7 ± 37.8 ^{**}	8.74 ± 1.32 ^{**}	85.65 ± 12.42 ^{**}
EAEF-PM	30	274.6 ± 40.1 [*]	9.28 ± 1.65 [*]	82.88 ± 14.51 [*]
	60	290.3 ± 45.2 ^{**}	8.53 ± 1.23 ^{**}	86.32 ± 13.61 ^{**}

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$

与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{##} $P < 0.01$ vs control group

^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

3.5 对食饵性高脂血症大鼠肝脏指数及肝组织脂质的影响: 如表5所示, 与对照组相比, 模型组大鼠肝组织 TC 和 TG 均极明显升高 ($P < 0.01$), 肝脏指数明显升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 辛伐他汀 6 mg/kg 能极明显降低肝组织中 TC 和 TG 水平 ($P < 0.01$), 明显降低肝脏脂数 ($P < 0.05$)。EAEF-PM 60 mg/kg 对肝脏指数有明显降低作用 ($P < 0.05$), 其他各实验组对 TC、TG 和肝脏指数均有降低趋势。

表5 二苯乙烯苷和 EAEF-PM 对食饵性高脂血症大鼠肝脏指数及肝组织 TC 和 TG 的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Table 5 Effects of stilbene glycoside and EAEF-PM on liver-index and TC and TG of liver tissue in hyperlipidemic rats fed with high-lipid diet ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	TC/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1}$)	TG/ ($\mu\text{mol} \cdot \text{mg}^{-1}$)	肝脏指数/ %
对照	-	2.45 ± 0.26	3.14 ± 0.32	3.25 ± 0.24
模型	-	6.72 ± 1.21 ^{##}	5.67 ± 0.69 ^{##}	3.84 ± 0.64 ^{##}
辛伐他汀	6	4.89 ± 1.03 ^{**}	4.31 ± 0.97 ^{**}	3.17 ± 0.33 ^{**}
二苯乙烯苷	30	7.11 ± 1.69	5.52 ± 0.85	3.61 ± 0.20
	60	6.32 ± 1.05	5.38 ± 0.77	3.74 ± 0.36
EAEF-PM	30	6.16 ± 0.96	5.46 ± 0.64	3.49 ± 0.49
	60	6.03 ± 0.65	5.29 ± 0.52	3.31 ± 0.34 [*]

与对照组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$

与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

[#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs control group

^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

4 讨论

冠心病和动脉粥样硬化是严重危害人类健康的常见病, 而高血脂主要是导致冠心病和动脉粥样硬化的直接原因, 调节血脂, 尤其是降低 LDL-C, 可延

缓或减轻动脉粥样硬化的发生和发展。目前 HDL-C 是公认的抗动脉粥样硬化因子, 它是将肝外组织中的 TC 运送到肝脏的主要运输工具。本研究结果表明, 二苯乙烯苷和 EAEF-PM 均能降低血清中 LDL-C 的量, 升高 HDL-C 的量, 提示二苯乙烯苷和 EAEF-PM 对高血脂有一定的预防和治疗作用。

Triton 是一种表面活性剂, 其可能通过抑制脂蛋白酶和形成一种 Triton-脂蛋白复合物干扰组织对血浆脂类的吸收, 从而迅速升高动物的血脂水平, 被广泛应用于降脂药物的筛选^[9]。本实验结果表明, Triton 对小鼠血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平均有显著性的升高作用, 可作为一种急性高脂动物模型方法。二苯乙烯苷和 EAEF-PM 对 Triton 致高脂血症小鼠的血清 TC 和 TG 有一定的降低作用, 提示二苯乙烯苷和 EAEF-PM 降血脂的机制可能与促进脂蛋白酶对脂蛋白的水解有关。

大鼠食饵性高脂血症模型结果显示 EAEF-PM 和二苯乙烯苷有明显降低 TC 和 TG 的作用, 提示其可能通过抑制外源性 TG 和 TC 的消化吸收发挥作用。另外, 模型大鼠肝脏体积增大, 颜色呈浅黄, 肝脏指数明显升高。二苯乙烯苷和 EAEF-PM 对肝脏指数有明显降低作用, 提示其具有保肝作用。

高脂血症中血管内皮功能受损, 内皮细胞释放的 NO 减少, 抑制血管舒张, 促进血小板聚集, 增强白细胞黏附和迁移, 促进血管平滑肌细胞的增殖^[10]。本研究结果表明, EAEF-PM 和二苯乙烯苷均能明显升高大鼠食饵性高脂血症模型的血清 NO 水平, 有效降低血清 MDA, 升高 SOD 活性。可见, EAEF-PM 和二苯乙烯苷在阻止血脂升高的同时亦有减少脂质过氧化反应的作用, 从而降低高脂血症时超氧自由基对血管内皮的损伤, 有利于过氧化脂质的分解和代谢, 保护血管内皮, 这对降低动脉粥样硬化发生的危险性具有重要的作用。

本实验结果表明, EAEF-PM 的作用比二苯乙烯苷略强, 但无明显差异, 而 EAEF-PM 中主要成分为二苯乙烯苷, 说明二苯乙烯苷可能为 EAEF-PM 中发挥降血脂作用的主要物质。

综上所述, EAEF-PM 和二苯乙烯苷对 Triton 致高脂血症小鼠的血脂有一定的作用, 且均能显著调节大鼠食饵性高脂血症的脂质代谢, 改善自由基代谢, 升高 NO 水平, 提示 EAEF-PM 和二苯乙烯苷可用于防治高脂血症, 保护血管内皮, 预防动脉粥样硬化, 具有良好的临床意义和应用前景。其作用机制可能与抑制 TG 和 TC 的消化吸收, 促进脂蛋白酶

对脂蛋白的水解, 及提高机体抗氧化能力有关, 其确切机制有待进一步研究。

参考文献:

- [1] 吴兆洪, 杨永华, 柳玉瑾, 等. 首乌冲剂改善高脂血症与高凝状态的临床观察 [J]. 中成药, 2000, 22(12): 844-846.
- [2] 许评比, 李荣宗. 人参、何首乌的毒性反应 [J]. 海峡药学, 2001, 13(3): 112.
- [3] Yang P Y, Almofti M R, Lu L, et al. Reduction of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits and decrease of expressions of intracellular adhesion molecule-1 and vascular endothelial growth factor in foam cells by a water-soluble fraction of *Polygonum multiflorum* [J]. *J Pharmacol Sci*, 2005, 99(3): 294-300.
- [4] Ryu G, Ju J H, Park Y J, et al. The radical scavenging effects of stilbene glucosides from *Polygonum multiflorum* [J]. *Arch Pharm Res*, 2002, 25(5): 636-639.
- [5] 楚晋, 叶翠飞, 李林, 等. 二苯乙烯苷对D-半乳糖致脑老化小鼠学习记忆及神经营养因子的影响 [J]. 中国药房, 2005, 16(1): 13-16.
- [6] 王春英, 张兰桐, 袁志芳, 等. 血脂宁口服液各药材的薄层色谱法鉴别 [J]. 河北医科大学学报, 2003, 24(1): 10-12.
- [7] 王春英, 张兰桐, 袁志芳, 等. 何首乌有效成分二苯乙烯苷的药代动力学研究 [J]. 药学学报, 2002, 37(12): 955-958.
- [8] 吴斐华, 梁敬钰, 陈荣, 等. 毛平车前活性部位调节血脂作用的研究 [J]. 中国药科大学学报, 2005, 36(5): 448-452.
- [9] 余艳辉, 文军, 郭兆贵. Triton WR-1339 对小鼠血脂水平的影响 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18(5): 599-600.
- [10] Vergnani L, Hatrik S, Ricci F, et al. Effect of native and oxidized low-density lipoprotein on endothelial nitric oxide and superoxide production: key role of L-arginine availability [J]. *Circulation*, 2000, 101(11): 1261-1266.

二氢杨梅素对痤疮丙酸杆菌和脂多糖诱发小鼠肝损伤的保护作用及中性粒细胞释放白三烯的影响

梁婷¹, 吴春福^{1*}, 吕艳青², 李满妹², 王璐璐², 张坤², 栗原博^{2*}

(1. 沈阳药科大学药学院, 辽宁 沈阳 110016; 2. 暨南大学 中药及天然药物研究所, 广东 广州 510632)

摘要: 目的 研究二氢杨梅素 (DMY) 对痤疮丙酸杆菌与脂多糖 (*P. acnes*-LPS) 诱发小鼠肝损伤的保护作用及对小鼠腹腔中性粒细胞释放白三烯的影响。方法 通过对 10 mg/kg *P. acnes* 负荷 5 d 的小鼠 iv 3 μg/kg LPS 建立 *P. acnes*-LPS 肝损伤模型, 用酶标仪测定血浆丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 活性, RP-HPLC 法测定小鼠腹腔中性粒细胞释放白三烯 B₄ (LTB₄) 和白三烯 C₄ (LTC₄) 的水平。结果 与模型组相比, 125、250、500 mg/kg DMY 均能显著抑制由 *P. acnes*-LPS 诱发的小鼠血浆 ALT 活性升高, 其抑制率分别为 38.7%、45.1%、49.8%, 并对小鼠腹腔中性粒细胞 LTB₄ 和 LTC₄ 的分泌呈剂量依赖性抑制作用。结论 DMY 对 *P. acnes*-LPS 诱发小鼠肝损伤具有一定的保护作用, 其部分作用机制可能与抑制白三烯释放有关。

关键词: 二氢杨梅素; 痤疮丙酸杆菌; 脂多糖; 肝损伤; 白三烯

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2008)01-0083-05

Protection of dihydromyricetin on liver injured mice induced by *Propionibacterium acnes*-lipopolysaccharide and its effect on release of leukotrienes from neutrophil

LIANG Ting¹, WU Chun-fu¹, LÜ Yan-qing², LIM an-mei², WANG Lu-lu²,
ZHANG Kun², KURIHARA Hiroshi²

(1. School of Pharmacy, Shenyang Pharmaceutical University, Shenyang 110016, China; 2. Institute of Traditional Chinese Medicine and Natural Products, Jinan University, Guangzhou 510632, China)

Abstract Objective To observe the protection of dihydromyricetin (DMY) on liver injured mice induced by *Propionibacterium acnes*-lipopolysaccharide (*P. acnes*-LPS) and its effect on release of leukotrienes from murine peritoneal neutrophil. **Methods** The liver injured model was established by iv 3 μg/kg of LPS into 5 d 10 μg/kg *P. acnes*-primed mice. Hepatic function was evaluated by assessing alanine aminotransferase (ALT) level in plasma with ELISA. HPLC methods were performed to detect the release levels of leukotriene B₄ (LTB₄) and leukotriene C₄ (LTC₄) in murine peritoneal neutrophil. **Results** Compared with the model groups, 125, 250, and 500 mg/kg DMY inhibited the activities of ALT at 38.7%, 45.1%, and 49.8%, respectively. DMY also inhibited the release of LTB₄ and LTC₄ in murine peritoneal

* 收稿日期: 2007-05-16

作者简介: 梁婷 (1980—), 女, 硕士生, 研究方向为中药药理学。Tel: (020) 85227797 E-mail: liangting818@tom.com

* 通讯作者 栗原博 Tel: (020) 33033306 E-mail: Hiroshi.Kurihara@163.com

吴春福 Tel: (024) 23843567 E-mail: wucf@syphu.edu.cn wuchunf@21cn.com