

- against vascular endothelial growth factor improve early renal dysfunction in experimental diabetes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2001, 12: 993-1000.
- [9] Senthil D, Choudhury G G, McLaurin C, et al. Vascular endothelial growth factor induces protein synthesis in renal epithelial cells: A potential role in diabetic nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2003, 64: 468-479.
- [10] Eremina V, Quaggin S E. The role of VEGF-A in glomerular development and function [J]. *Nephrol Hypertens*, 2004, 13(1): 9-15.

山楂叶总黄酮对大鼠高脂血症早期干预的实验研究

杨宇杰¹,林静²,王春民³,郭金甲³

(1. 承德医学院,河北 承德 067000; 2. 承德医学院附属医院,河北 承德 067000;

3. 承德颈复康药业集团有限公司,河北 承德 067000)

摘要:目的 研究山楂叶总黄酮(FHL)对高脂血症模型大鼠发病早期的治疗作用,并探讨其作用机制。方法 采用高脂饲料喂养造成大鼠高脂血症模型,检测每组大鼠体质量、血脂及血液流变学指标并观察对二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA)和血小板活化因子(PAF)诱导体外血小板聚集的影响。结果 FHL可明显降低血清总胆固醇TC、甘油三酯TG、低密度脂蛋白胆固醇LDL-C、载脂蛋白B(apoB)的量,提高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的量,并使动脉粥样硬化指数(TC/HDLC)显著降低。FHL能显著降低高脂大鼠纤维蛋白原的量,降低全血比黏度、RBC聚集指数和RBC压积。FHL可明显抑制AA和ADP诱导的血小板聚集,对PAF引起的血小板聚集则无明显影响。结论 FHL具有明显的调血脂作用,可防治动脉粥样硬化(AS),其作用机制应与改善大鼠血液循环异常及抑制血小板聚集有关。

关键词:山楂叶总黄酮;高脂血症;血液流变学;血小板聚集

中图分类号:R286.26

文献标识码:A

文章编号:0253-2670(2008)12-1848-03

冠心病、脑卒中是严重危害人类健康的疾病,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是引起这类疾病的主要原始病因,而高脂血症又是AS发生和发展的主要危险因素之一。山楂系蔷薇科植物,山楂叶中的黄酮类化合物如芦丁、金丝桃苷、槲皮素、牡荆素等是其主要有效成分,可促使血管扩张,冠状动脉血流量增加,有调血脂、降血压和强心作用,能改善心脏活力和兴奋中枢神经系统的作用,且具抗氧化作用。山楂叶总黄酮(flavonoids in hawthorn leaves, FHL)抗AS、抑制脂质过氧化及对脑缺血的保护作用虽然有些报道^[1,2],但其作用机制尚未完全阐明。笔者前期研究表明山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血管功能损伤具有保护作用^[3]。本研究采用高脂饲料诱导大鼠产生高脂血症模型,探讨FHL早期干预对高脂血症大鼠血脂、血液流变学及血小板聚集的影响,为阐述FHL的作用机制,进一步防治由高脂血症引起的AS等高危心血管疾病有着积极的意义。

1 材料

1.1 动物:雄性Wistar大鼠,180~200 g,中国医学科学院实验动物中心提供,合格证号:医动字

2005-048号。

1.2 药品与试剂:FHL,质量分数72.3%,承德颈复康药业集团有限公司提供;血脂康胶囊,北京北大维信生物科技有限公司生产,批号050322。二磷酸腺苷(ADP)、花生四烯酸(AA)、血小板活化因子(PAF)均为Sigma公司产品。高脂饲料:含0.5%胆固醇、15%蛋黄粉、5%猪油、79.5%基础饲料。血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)测定试剂盒,均由南京建成生物工程公司生产;载脂蛋白AI(apoAI)和B(apoB)试剂盒,上海北海生物技术工程有限公司生产。

1.3 仪器:岛津260紫外-可见分光光度计;PPP自动平衡血小板聚集仪,上海科达测试仪器厂;血流变仪、NXE-1椎板式黏度计,成都仪器厂;TLL-D台式冷冻离心机,军事医学科学院实验仪器厂。

2 方法

2.1 分组及给药:取雄性Wistar大鼠40只,以基础饲料预饲7 d,称体质量后麻醉大鼠,颈外静脉取血3 mL,分别检测大鼠血脂,然后按TC水平将大鼠随机分为5组,每组8只,I组为对照组,II组为

高脂模型组,Ⅲ、Ⅳ组为FHL高、低剂量(52、26 mg/kg)组,V组为血脂康(60 mg/kg)组。I组给予基础饲料,其他4组给予高脂饲料。每天下午I、Ⅰ组ig蒸馏水2 mL,Ⅲ、Ⅳ组按剂量ig FHL 2 mL,V组按剂量ig血脂康2 mL。每隔1周称取所有实验动物的体质量。连续给药4周,末次给药后禁食12 h,断头取血。

2.2 指标检测

2.2.1 血清TC、TG、apoA I、apoB、HDL-C和LDL-C测定:按试剂盒方法测定。

2.2.2 血液流变学指标测定:取抗凝血,用比黏度计测不同切变率下的全血比黏度。取抗凝血,以1 000 r/min离心5 min,分离血浆,用比黏度计测定血浆比黏度。取血,以3 000 r/min离心10 min,取血清测血清比黏度。取抗凝血装入压积管,以2 300 r/min离心30 min,读出血细胞(RBC)压积数。计算RBC聚集指数(RBC聚集指数=全血低切比黏度/全血高切比黏度)、纤维蛋白原的量[纤维蛋白原的量=(血浆比黏度-血清比黏度)×5/0.002]。

2.2.3 血小板聚集性测定:以3.8%枸橼酸钠溶液抗凝,抗凝剂与血液比例为1:9,取抗凝血以1 000 r/min离心4 min,分离富血小板血浆(PRP);以3 000 r/min离心8 min,分离贫血小板血浆(PPP)。PRP在37℃温育10 min,同时搅拌下加ADP、AA或PAF为诱导剂(终浓度分别为3 μmol/L、0.35 mmol/L、4.5 nmol/L),观察记录5 min内血小板的最大聚集率。

3 结果

3.1 对高脂血症大鼠体质量的影响:结果见表1。4周实验周期结束后,各组大鼠体质量均有不同程度增长。高脂模型组第2、4周的体质量显著高于对照组。在第4周时,FHL两个剂量组的体质量均显著低于高脂模型组。

3.2 对高脂血症大鼠血脂的影响:结果见表2。高脂饲料造模可使大鼠血清TC、TG、LDL-C、apoB、

表1 FHL对高脂血症大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$, n=8)
Table 1 Effect of FHL on body weight of hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s$, n=8)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	体质量/g		
		0周	2周	4周
对照	—	212±13.6	259±12.8	278±10.4
模型	—	211±11.9	282±14.2*	326±12.3**
FHL	52	215±8.4	284±11.7	286±13.9△△
	26	218±14.1	270±12.4	295±8.8△
血脂康	60	212±9.7	268±8.9	292±10.5△

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

TC/HDL-C(动脉粥样硬化指数)明显升高(P<0.05、0.01),而apoA I明显降低,呈现典型的脂质代谢紊乱状态;与模型组比较,FHL可明显降低血清TC、TG、LDL-C、apoB水平(P<0.05、0.01),提高HDL-C及apoA I水平(P<0.05),并显著降低动脉粥样硬化指数(P<0.05、0.01),说明FHL对高脂血症大鼠有明显调节作用。

3.3 对高脂血症大鼠血液流变学的影响:结果见表3。高脂饲料造模后,大鼠血黏度明显升高(P<0.01),RBC压积增加(P<0.05);RBC聚集指数增加(P<0.05),纤维蛋白原显著增加(P<0.01),表现为血液流变学指标异常。与模型组比较,FHL可显著降低全血比黏度、血浆比黏度、血清比黏度(P<0.05、0.01),降低RBC聚集指数和RBC压积(P<0.05),能显著降低纤维蛋白原的量(P<0.05),说明FHL可明显改善高脂血症大鼠的血液流变学异常状态。

3.4 对AA、ADP、PAF体外诱导大鼠血小板聚集的影响:结果见表4。FHL可明显抑制AA和ADP诱导的血小板聚集,且呈剂量依赖性,而对PAF引起的血小板聚集无明显影响。

4 讨论

高脂血症是动脉粥样硬化AS发生和发展的主

表2 FHL对高脂血症大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s$, n=8)

Table 2 Effect of FHL on serum lipid levels of hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s$, n=8)

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)	(TC/HDL-C)/ %	apoA I/ (g·L ⁻¹)	apoB/ (g·L ⁻¹)
对照	—	3.22±0.29	2.13±0.26	2.50±0.14	1.56±0.21	128±7.9	0.188±0.049	0.17±0.022
模型	—	11.03±0.42**	4.51±0.17**	1.11±0.18*	5.38±0.25**	991±3.2**	0.096±0.024*	0.46±0.035*
FHL	52	5.08±0.65△△	2.95±0.38△△	2.25±0.17△	3.17±0.55△	226±10.3△△	0.161±0.031△	0.24±0.018△
	26	7.21±0.31△	3.41±0.42△	1.98±0.24△	4.85±0.46	363±4.5△	0.137±0.028△	0.35±0.023
血脂康	60	6.82±0.64△	3.53±0.25△	1.21±0.23	4.96±0.51	563±5.4	0.142±0.042△	0.36±0.024

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

表3 FHL对高脂血症大鼠血液流变学的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=8)Table 3 Effect of FHL on hemorheology of hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s$, n=8)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	全血比黏度/s ⁻¹		血浆比黏度/s ⁻¹		RBC压积/%		RBC	纤维蛋白原/(mg·L ⁻¹)
		低切变值	高切变值	s ⁻¹	s ⁻¹	%	聚集指数		
对照	—	18.67±4.32	12.67±3.03	1.64±0.05	1.46±0.03	45.3±1.58	1.48±0.21	45.26±8.273	
模型	—	32.15±4.57**	19.26±2.51**	2.88±0.06**	2.59±0.01**	56.6±2.34*	1.65±0.34*	72.53±7.654**	
FHL	52	22.04±5.23△	14.47±3.78△	1.82±0.04△	1.58±0.05△	47.3±1.59△	1.52±0.19△	60.12±6.487△	
	26	25.53±3.62△	16.32±4.23	2.19±0.02△	1.93±0.09△	49.9±2.87△	1.56±0.24△	65.04±7.922△	
血脂康	60	25.17±4.33△	15.89±2.98	2.13±0.06△	1.88±0.05△	48.5±2.34△	1.59±0.28	62.52±6.458△	

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

表4 FHL对高脂血症大鼠血小板聚集的影响 ($\bar{x} \pm s$, n=8)Table 4 Effect of FHL on platelet aggregation of hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s$, n=8)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	血小板最大聚集率/%		
		AA	ADP	PAF
对照	—	61.4±3.85	53.1±4.88	50.8±4.69
模型	—	79.6±3.24**	71.2±4.64**	66.9±5.23**
FHL	52	61.9±4.45△	52.5±4.33△	61.1±3.54
	26	68.4±5.01△	62.6±3.32△	63.5±3.99
血脂康	60	69.1±4.88△	58.4±5.12△	65.4±5.03

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

要危险因素之一。脂质的异常,尤其是血清 TC 及 LDL-C 升高、HDL-C 降低,在 AS 发病中具有重要意义。本研究采用高脂饲料造模后可使大鼠血清 TC、TG、LDL-C、apoB 明显升高,而 apoAI 明显降低,呈现典型的脂质代谢紊乱状态,说明大鼠高脂血症模型建立成功。实验结果表明 FHL 可明显降低血清 TC、TG、LDL-C、apoB 的量,提高 HDL-C 的量,并使动脉粥样硬化指数 (TC/HDL) 显著降低。提示 FHL 可降低动脉粥样硬化发生危险,其调脂作用对减少胆固醇在外周组织细胞的沉积,防治 AS 有一定的作用。

高脂血症在血液流变学中的各项指标与正常相比均有显著性差异,其病理机制主要是由于血液中脂质代谢紊乱,脂蛋白分子结构和功能改变,促进循环中的红细胞、血小板、单核细胞等聚集性增加,使红细胞互成缗线状,致使全血黏度增高,血流速度减慢等。高脂血症及 AS 均有血液流变学异常的表现,纤维蛋白对血浆黏度的影响最大。并可直接损伤内皮细胞,促进 LDL 滞留、平滑肌细胞增殖、单核细胞趋化等参与 AS 形成^[4]。FHL 对高脂大鼠表现的血液流变学异常有明显的改善作用,能显著降低纤

维蛋白原的量,降低全血比黏度、血浆比黏度、血清比黏度,降低 RBC 聚集指数和 RBC 压积,提示 FHL 改善大鼠血液流变学异常可能是其调血脂和抗 AS 的机制之一。

血小板在高脂血症及 AS 中亦表现出重要作用。现已证明血小板可供应单核细胞脂质以形成泡沫细胞,并释放血小板内源性生成因子 (PDGF) 等,促使平滑肌细胞增殖、移行。血小板聚集可释放血栓素 A (TXA)、5-羟色胺、溶酶体酶等,进一步损伤内皮细胞,诱发 AS 形成。

血小板在不同诱导剂的作用下发生不同的活化反应,根据活化反应的强弱,可将诱导剂区分为弱诱导剂如 ADP, 强诱导剂如 PAF, AA 则介于二者之间^[5]。本研究结果表明, FHL 可明显抑制 AA 和 ADP 诱导的血小板聚集,且呈剂量依赖性,而对 PAF 引起的血小板聚集则无明显影响,提示 FHL 为非选择性的抑制血小板活化反应。目前认为血小板活化有 AA、ADP 和 PAF 3 条途径,但最终通过降低血小板内 cAMP 水平并增加细胞内游离 Ca²⁺ 浓度而引起血小板活化聚集^[6]。FHL 可通过某一共同环境抑制血小板活化,但具体作用机制尚需进一步探讨。

参考文献:

- [1] 叶希韵,王耀发.山楂叶总黄酮对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用[J].中国现代应用药学杂志,2002,19(4):265-268.
- [2] 张雷,邓同乐,严伟民,等.山楂叶总黄酮对脑缺血的保护作用[J].上海中医药杂志,2004,38(8):55-57.
- [3] 杨宇杰,王春民,党晓伟,等.山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血管功能损伤的保护作用[J].中草药,2007,38(11):1687-1690.
- [4] 叶希韵,张隆,沈菊,等.山楂叶总黄酮对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响[J].中草药,2005,39(11):1683-1686.
- [5] Colman R W. Evaluation for potency of platelet inducers [J]. Thromb Haemost, 1982, 16(5): 390-393.
- [6] Vermylen J, Badenhorst P N, Deckmyn H, et al. Normal mechanisms of platelet function [J]. Clin Haemato, 1983, 12(3): 107-110.

山楂叶总黄酮对大鼠高脂血症早期干预的实验研究

作者: 杨宇杰, 林静, 王春民, 郭金甲
作者单位: 杨宇杰(承德医学院, 河北, 承德, 067000), 林静(承德医学院附属医院, 河北, 承德, 067000), 王春民, 郭金甲(承德颈复康药业集团有限公司, 河北, 承德, 067000)
刊名: 中草药 [ISTIC PKU]
英文刊名: CHINESE TRADITIONAL AND HERBAL DRUGS
年, 卷(期): 2008, 39(12)
被引用次数: 14次

参考文献(6条)

- 叶希韵;王耀发 山楂叶总黄酮对血管内皮细胞氧化损伤的保护作用 [期刊论文]-中国现代应用药学 2002(04)
- 张雷;邓同乐;严伟民 山楂叶总黄酮对脑缺血的保护作用 [期刊论文]-上海中医药杂志 2004(08)
- 杨宇杰;王春民;党晓伟 山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血管功能损伤的保护作用 [期刊论文]-中草药 2007(11)
- 叶希韵;张隆;沈菊 山楂叶总黄酮对糖尿病小鼠糖脂代谢的影响 [期刊论文]-中草药 2005(11)
- Colman R W Evaluation for potency of platelet inducers 1982(05)
- Vermylen J;Badenhorst P N;Deckmyn H Normal mechanisms of platelet function 1983(03)

本文读者也读过(10条)

- 杨宇杰, 王春民, 党晓伟, 左彦珍, YANG Yu-jie, WANG Chun-min, DANG Xiao-wei, ZUO Yan-zhen 山楂叶总黄酮对高脂血症大鼠血管功能损伤的保护作用 [期刊论文]-中草药 2007, 38(11)
- 马兵, 阚启明, 王进, 王世久 吡嗪酮类新化合物9612的抗血小板聚集作用 [期刊论文]-沈阳药科大学学报 2000, 17(6)
- 王银叶, 王景燕, 付逸龙, 王超, 彭师奇 L-精氨酸L-门冬氨酸盐对血小板功能的抑制 [期刊论文]-生理学报 2001, 53(4)
- 赵继敏, 金戈, 李沛, 赵明耀, 杨洪艳, 郑智敏, 董子明, ZHAO Ji-min, JIN Ge, LI Pei, ZHAO Ming-yao, YANG Hong-yan, ZHENG Zhi-min, DONG Zi-ming 互隔交链孢酚增加NIH3T3细胞中DNA聚合酶β表达 [期刊论文]-基础医学与临床 2008, 28(10)
- 丁兆峰 粘贴钢板加固法在拱桥中应用研究 [期刊论文]-现代商贸工业 2011, 23(2)
- 降脂调压颗粒治疗高脂血症及其对血管内皮功能影响的临床研究 [期刊论文]-山东中医药大学学报 2006, 30(4)
- 《中药新药与临床药理》杂志稿约(2008年) [期刊论文]-中药新药与临床药理 2008, 19(1)
- 卓静, 李唐宁, 邢世建, 周密 体外锚固FRP带预应力加固新方法的原理 [会议论文]-2006
- 李晶, 赵丽娟, 石卓, 杨世杰 脑安滴丸抗大鼠血栓形成及抑制血小板聚集作用 [期刊论文]-吉林大学学报(医学版) 2003, 29(4)
- 闫士钦, 李俊, 王大伟, 严夏, YAN Shi-qin, LI Jun, WANG Da-wei, YAN Xia 益心方治疗冠心病不稳定型心绞痛48例 [期刊论文]-上海中医药杂志 2007, 41(2)

引证文献(15条)

- 王小宁, 杨黎彬, 刘少静 正交实验优化山楂总黄酮提取工艺 [期刊论文]-应用化工 2012(11)
- 王鑫波, 高敏, 童丽姣, 叶姣云, 石森林 HPLC法测定山楂叶总黄酮磷脂复合物中牡荆素鼠李糖苷 [期刊论文]-中草药 2011(7)
- 李红, 张爽, 纪影实, 杨晓春, 杨世杰 山楂叶总黄酮对大鼠局灶性脑缺血再灌注损伤的保护作用 [期刊论文]-中草药 2010(5)
- 谢金霞 荷叶降脂茶治疗高脂血症的临床观察 [期刊论文]-慢性病学杂志 2010(7)

5. 戴晓燕, 余陈欢, 吴巧凤 山楂总黄酮的逆流提取研究[期刊论文]-中成药 2012(9)
6. 任海祥, 苏华, 周晓东 消脂平片对实验性高脂血症大鼠降血脂作用及机制的研究[期刊论文]-医学研究生学报 2012(12)
7. 董六一, 邵旭, 江勤, 陈志武 牡荆素对大鼠实验性心肌缺血损伤的保护作用及其机制[期刊论文]-中草药 2011(7)
8. 刘荣华, 陈兰英, 余伯阳, 黄慧莲, 邵峰, 任刚 山楂叶抗超氧阴离子活性与化学特征相关指纹的探索研究[期刊论文]-中草药 2010(7)
9. 罗先钦, 黄崇刚, 伍小波, 刘剑毅, 胡荣, 兰波, 徐嘉红 山楂总黄酮对复合因素致大鼠脂肪肝模型脂质代谢与低密度脂蛋白受体[期刊论文]-中草药 2011(7)
10. 汪涛, 徐国胜 复方降脂方对实验性高血脂大鼠的影响[期刊论文]-中国临床药理学杂志 2011(10)
11. 孙晓婕 宝咳宁颗粒的药理研究[期刊论文]-科技创业家 2011(2)
12. 冯尚彩, 王爱香, 任吉同 山楂叶中金丝桃苷的提取与测定方法研究[期刊论文]-临沂师范学院学报 2010(6)
13. 冯尚彩, 王爱香, 任吉同 山楂叶中金丝桃苷的提取与测定方法研究[期刊论文]-临沂师范学院学报 2010(6)
14. 李晶磊, 李娜 山楂叶总黄酮药理作用及机制研究进展[期刊论文]-黑龙江科技信息 2011(19)
15. 王晓华, 张晓丹 山楂叶总黄酮药理作用及机制研究进展[期刊论文]-内蒙古民族大学学报（自然科学版） 2010(4)

本文链接: http://d.wanfangdata.com.cn/Periodical_zcy200812031.aspx