

雪胆总皂苷抗家兔动脉粥样硬化作用的实验研究

杨 雪¹, 胡 荣², 黄文涛¹, 兰 波¹, 罗超利¹, 占敏霞¹, 罗先钦^{1*}

1. 重庆市中药研究院中药药理毒理研究所, 重庆 400065

2. 重庆市中药研究院中药药剂研究所, 重庆 400065

摘 要: **目的** 探讨雪胆总皂苷对新西兰兔动脉粥样硬化模型 (AS) 的影响及其作用机制。**方法** 将 36 只雄性新西兰兔随机分为 6 组, 即对照组, 模型组, 雪胆总皂苷高、中、低剂量 (200、100、50 mg/kg) 组及阳性药辛伐他汀 (200 mg/kg) 组。除对照组饲以普通饲料外, 其余各组饲以配方高脂饲料 (79.5% 基础饲料 + 15% 蛋黄粉 + 5% 猪油 + 0.5% 胆固醇) 3 周, 再去除配方高脂饲料中胆固醇继续饲养 3 周。从造模开始 ig 给药, 每日 1 次, 连续给药 6 周。给药 3 周后检测血清三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C); 第 6 周末次给药后检测血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C、载脂蛋白 AI (ApoAI)、载脂蛋白 B (ApoB)、超氧化物歧化酶 (SOD)、丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET)、血栓素 B₂ (TXB₂)、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8) 和 6 酮前列腺素 F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α}) 的量及血液流变学相关指标; 计算主动脉脂质面积百分比, 并在光镜下观察血管内膜形态学病理改变。**结果** 与模型组比较, 雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 3 周后能明显降低 AS 兔的血清 TC 和 TG 值, 其中高剂量组能明显升高血清 HDL-C 值; 雪胆总皂苷高剂量组 6 周后能明显升高 HDL-C、ApoAI、SOD、GSH-Px、NO、6-keto-PGF_{1 α} 和降低 TC、TG 和 LDL-C、ApoB、ET、TXB₂、TNF- α 、CRP、IL-6 和 IL-8 的量, 中、低剂量组以上指标也有不同程度的升高或降低; 雪胆总皂苷高、中剂量组能明显降低 AS 兔的全血黏度 (高切和低切)、红细胞聚集指数和主动脉脂质面积百分比, 明显改善血管内膜管壁脂质沉积、管壁增厚及管腔狭窄程度。**结论** 雪胆总皂苷能干预兔 AS 的发生、发展, 其作用环节与调节血脂水平、抗炎作用、保护血管内皮细胞功能和改善血液流变学指标密切相关。

关键词: 雪胆总皂苷; 动脉粥样硬化; 脂质过氧化; 血液流变学; 抗炎作用

中图分类号: R285.5

文献标志码: A

文章编号: 0253-2670(2016)05-0788-06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.05.017

Experimental study on total saponins from *Hemsleya chinensis* for their anti-atherosclerotic effects in rabbits

YANG Xue¹, HU Rong², HUANG Wen-tao¹, LAN Bo¹, LUO Chao-li¹, ZHAN Min-xia¹, LUO Xian-qin¹

1. Institute of Chinese Pharmacology and Toxicology, Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China

2. Institute of Chinese Medicine Preparation, Chongqing Academy of Chinese Materia Medica, Chongqing 400065, China

Abstract: Objective To investigate the anti-atherogenic effects and possible mechanisms of the total saponins from *Hemsleya chinensis* (TSHC) on New Zealand rabbits with atherosclerosis (AS). **Methods** Thirty-six male New Zealand rabbits were randomly divided into six groups, namely control, model, TSHC 200, 100, 50 mg/kg, and simvastatin 200 mg/kg groups. In addition to control group fed with normal diet, the rest rabbits of other groups were given fat diet (79.5% basic feed + 15% yolk powder + 5% lard + 0.5% cholesterol) for three weeks, then removed cholesterol, continued to raise for three weeks, starting from modeling gavage once daily for six weeks. The serum triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) were detected in the third week; After administration of the sixth week, serum was analyzed for levels of TG, TC, HDL-C, LDL-C, apolipoprotein AI (ApoAI), apolipoprotein B (ApoB), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA), glutathione peroxidase (GSH-Px), nitric oxide (NO), endothelin (ET), thromboxane B₂ (TXB₂), tumor necrosis factor- α (TNF- α), C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), interleukin-8 (IL-8), 6-ketone prostaglandin F_{1 α} (6-keto-PGF_{1 α}), and related parameters of blood rheology; Calculation of aorta lipid area percentage, and pathological changes were observed under light microscopy. **Results** Compared with the model group, high- and mid-dose TSHC could significantly reduce the contents of TC and TG in the third week; high-dose TSHC could

收稿日期: 2015-10-04

基金项目: 重庆市科委重点项目 (cstc2012pt-kyys10004, cstc2013jcsf0118); 重庆市科委一般项目 (cstc2013jcyjA1078)

作者简介: 杨 雪, 助理研究员。Tel: (023)89029152 E-mail: annycn@gmail.com

*通信作者 罗先钦, 副研究员。Tel: (023)89029153 Fax: (023)89029135 E-mail: lxq_0203@163.com

significantly raise the levels of HDL-C, ApoAI, SOD, GSH-Px, NO, and 6-keto-PGF_{1α}, while lower TC, TG, LDL-C, ApoB, ET, TXB₂, TNF-α, CRP, IL-6, and IL-8, the above indicators in mid- and low-dose groups also have varying degrees of rise and fall; High-dose TSHC could significantly reduce the blood viscosity (high shear and low shear), erythrocyte aggregation index, and the percentage of aortic lipid area, significantly improve vascular intima wall lipid deposition and wall thickening and luminal stenosis degree.

Conclusion TSHC could inhibit the development of AS in rabbits, which might be due to adjusting blood lipid levels, anti-inflammatory effects, protecting vascular endothelial cell function, and improving the blood rheology.

Key words: total saponins from *Hemsleya chinensis*; atherosclerosis; lipid peroxidation; hemorheology; anti-inflammatory effect

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 是心脑血管疾病的病理基础, 可诱发脑卒中、脑缺血等严重心脑血管事件。现代研究证明, 脂类代谢紊乱、血管内皮细胞功能障碍、炎症反应及氧化应激等参与了 AS 的发生、发展^[1]。雪胆 *Hemsleya chinensis* Cogn. ex Forbes et Hemsl. 为葫芦科雪胆属植物, 其有效部分为块根, 别名又叫金龟莲、金盆、罗锅底。雪胆具有清热解毒、抗菌、抗炎、止痛等作用, 广泛用于治疗肝炎、菌痢、冠心病、气管炎、慢性子宫颈炎、带状疱疹、肿瘤等疾病^[2-3]。

相关研究^[4]表明, 从雪胆属植物中分离纯化得到的活性成分主要为齐墩果烷型和葫芦烷型三萜类化合物及其糖苷类。已有的实验研究^[5]表明雪胆具有抗动脉粥样硬化的药理基础: ip 0.3 g/kg 的 95%雪胆乙醇浸出物能够改善小鼠微循环, 对心肌缺氧起保护作用; 由泽泻、雪胆两味药材组成金泽冠心胶囊, 具有调血脂、增加心肌营养性血流量、降低心肌耗氧量的功效, 临床用于冠心病、心绞痛和高脂血症^[6]。但目前有关雪胆抗 AS 的实验研究还未见报道。为阐明其药效物质基础, 更好地利用资源, 本研究采用乙醇渗滤提取雪胆中的总皂苷, 研究雪胆总皂苷抗新西兰兔 AS 作用, 为拓展雪胆的临床应用提供实验依据。

1 材料

1.1 药物和试剂

雪胆 (产地为四川彭州) 总皂苷 (含总皂苷 63.8%, 重庆市中药研究院中药药剂研究所提供, 批号 140309); 辛伐他汀, 杭州默沙东制药有限公司生产, 批号 1402030; 胆固醇, 北京鼎国昌盛生物技术有限公司提供, 批号 2510349; 三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 试剂盒, 四川省迈克科技有限公司生产; 丙二醛 (MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px)、超氧化物歧化酶 (SOD) 和一氧化氮 (NO) 试剂盒, 南京建成生物工程研究所生产; 兔载脂蛋白 AI (ApoAI)、载脂

蛋白 B (ApoB)、内皮素 (ET)、血栓素 B₂ (TXB₂)、肿瘤坏死因子 α (TNF-α)、C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素 6 (IL-6)、白细胞介素 8 (IL-8) 和 6 酮前列腺素 F_{1α} (6-keto-PGF_{1α}) ELISA Kit 试剂盒, 上海信裕生物科技有限公司生产。

1.2 实验动物

36 只新西兰兔, 雄性, 体质量 2.0~3.0 kg, 普通级, 合格证号 SCXK (渝) 20120006, 重庆市中药研究院实验动物研究室提供。

1.3 主要仪器

DT-100K 电子天平, 常熟市金羊砝码仪器有限公司; Allegra X-12 离心机, 美国贝克曼库尔特有限公司; 7020 型全自动生化分析仪, 日本日立集团产业株式会社; ST-360 酶标仪, 上海科华试验系统有限公司; FASCO-3010B 全自动血液流变快测仪, 重庆大学维多生物工程研究所; Mias2000 图像处理系统, 四川大学图像处理国家研究所。

2 方法

2.1 雪胆总皂苷剂量设计依据

通过前期预试验结果表明, 雪胆总皂苷 200 mg/kg 既能明显降低垂体后叶素引起的心肌缺血大鼠 10、30、45 s 心电图 ST 段、T 波及乳酸脱氢酶 (LDH) 和 MDA 的量, 又能明显降低高脂模型大鼠血清中脂质 TC 和 TG 的量。按剂量换算公式^[7]: B 动物剂量 = A 动物剂量 × W 进行换算, 其中 W 值为 0.52, 故本实验设置雪胆总皂苷高、中、低剂量为 200、100、50 mg/kg。

2.2 分组、造模、给药及指标检测^[8-10]

取雄性新西兰兔 36 只, 用基础饲料适应性喂饲 3 d 后, 通过兔耳缘静脉取血检测正常 TC 值。根据正常 TC 值将兔分为对照组, 模型组, 雪胆总皂苷高、中、低剂量 (200、100、50 mg/kg) 组及阳性药辛伐他汀 (200 mg/kg) 组, 每组 6 只。除对照组饲以普通饲料外, 其余各组饲以配方高脂饲料 (79.5%基础饲料 + 15%蛋黄粉 + 5%猪油 + 0.5%胆固醇) 3 周, 再去除配方高脂饲料中胆固醇, 继续

饲养 3 周。从造模开始 ig 给药, 给药体积为 0.1 mL/kg, 每日 1 次, 连续 6 周, 对照组和模型组给予同等体积的纯水。在给药第 3 周后动物禁食不禁水 12 h, 耳缘静脉取血, 检测血清 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C。

第 6 周末次给药后动物禁食 12 h, 称体质量, 随后用 30 mg/kg 戊巴比妥钠兔耳缘静脉麻醉, 腹主动脉采血 10 mL: 7 mL 注入试管, 以 3 000 r/min 离心 10 min, 得血清, 按试剂盒方法检测血清 TG、TC、HDL-C、LDL-C、ApoAI、ApoB、SOD、MDA、GSH-Px、NO、ET、TXB₂、TNF- α 、CRP、IL-6、IL-8 和 6-keto-PGF_{1 α} 的量; 3 mL 注入 1%肝素抗凝试管中, 全自动血液流变快测仪自动检测全血黏度, 再将剩余全血以 2 500 r/min 离心 15 min 后, 自动检测血浆黏度, 最后仪器自动换算得聚集指数、刚性指数、变形指数和红细胞压积 (HCT)。

取血后处死动物, 分离主动脉 (自心脏至髂总动脉分叉处), 从动脉腹面正中纵向剪开, 先将动脉外膜上的脂肪组织剔除, 用 10%甲醛溶液固定, 苏丹 IV 染色, 使斑块染成红色后, 将动

脉展平铺开, 用厚度均匀的称量纸如实地描绘出主动脉壁及斑块的图形, 再把斑块的部分剪下, 将斑块和动脉壁的图形分别称质量, 计算斑块质量占动脉壁全部质量的百分率^[10]; 同时取近心端 5 mm 处主动脉, 常规制作石蜡切片, 苏木素-伊红 (HE) 染色, 观察光镜下血管内膜形态学病理改变。

2.3 统计方法

数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 计量资料进行单因素方差分析, 均采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。

3 结果

3.1 对血清脂质的影响

由表 1 可见, 雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 3 周后能明显降低 AS 兔的血清 TC 和 TG 值, 其中高剂量组能明显升高血清 HDL-C 值; 高剂量组在给药 6 周后能明显降低血清 TC、TG 和 LDL-C 值, 其中中剂量组能明显降低血清 TG 值, 另外高、中剂量组均能明显升高血清 HDL-C 值。以上指标与模型组比较均有显著性差异。提示雪胆总皂苷对 AS 兔的血清脂质有明显改善作用。

表 1 雪胆总皂苷对 AS 兔血清脂质的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 1 Effect of TSHC on serum lipids in AS rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	第 3 周后血清脂质/(mmol·L ⁻¹)				第 6 周后血清脂质/(mmol·L ⁻¹)			
		TC	TG	HDL-C	LDL-C	TC	TG	HDL-C	LDL-C
对照	—	2.01±0.54**	0.96±0.52**	0.56±0.33**	1.29±0.45**	2.09±0.65**	1.03±0.61**	0.74±0.43**	1.27±0.52**
模型	—	9.65±1.41	5.57±0.93	2.68±0.63	4.28±0.73	9.49±1.26	6.72±1.35	3.75±0.97	4.81±1.21
辛伐他汀	200	7.45±1.02**	4.21±0.78*	4.01±0.32**	3.51±0.69*	7.58±1.34**	4.80±1.38**	4.80±1.04*	3.69±1.08*
雪胆总皂苷	200	7.39±1.03**	3.95±0.75**	3.92±0.62**	3.59±0.81	7.41±1.21**	4.43±1.21**	4.85±1.09*	3.25±1.17**
	100	8.06±1.22*	3.99±0.93**	3.23±0.78	3.68±0.75	8.25±1.31	4.74±0.97**	4.81±0.87**	3.89±1.15
	50	8.72±1.51	4.86±0.84	3.15±0.83	3.95±0.67	8.81±1.49	5.67±1.34	4.57±1.14	4.18±1.06

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

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group, same as below

3.2 对血清载脂蛋白的影响

由表 2 可见, 雪胆总皂苷高剂量组在给药 6 周后能明显升高 AS 兔血清 ApoAI 的量, 同时明显降低 ApoB 的量, 亦能显著升高 ApoAI/ApoB 的值, 与模型组比较均有显著性差异。提示雪胆总皂苷对 AS 兔的载脂蛋白有明显调节作用。

3.3 对血清 SOD、MDA 和 GSH-Px 的影响

由表 3 可见, 雪胆总皂苷高剂量组在给药 6 周后能明显增加血清 SOD 和 GSH-Px 活性, 还能一定程度降低血清 MDA 的量, 与模型组比较均有显著性差异。提示雪胆总皂苷对 AS 兔有明显的抗氧化作用。

3.4 对血管内皮细胞功能相关指标的影响

由表 4 可见, 雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 6 周后能明显增加 AS 兔血清 NO 和 6-keto-PGF_{1 α} 的量, 明显降低血清 ET 和 TXB₂ 的量, 另外低剂量组能明显升高血清 6-keto-PGF_{1 α} 的量。以上指标与模型组比较均有显著性差异。提示雪胆总皂苷对 AS 兔有明显的血管内皮保护作用。

3.5 对血清炎症因子指标的影响

由表 5 可见, 雪胆总皂苷高、中剂量组给药 6 周后能明显降低 AS 兔血清 TNF- α 、CRP、IL-6 和 IL-8 的量, 另外低剂量组能够明显降低血清 TNF- α 、

表 2 雪胆总皂苷对 AS 兔血清载脂蛋白的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effect of TSHC on serum Apo in AS rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ApoAI/(g·L ⁻¹)	ApoB/(g·L ⁻¹)	ApoAI/ApoB
对照	—	0.208±0.045**	0.032±0.016**	6.52±0.43**
模型	—	0.139±0.049	0.172±0.035	0.81±0.25
辛伐他汀	200	0.201±0.044**	0.105±0.038**	1.91±0.38**
雪胆总皂苷	200	0.191±0.041**	0.113±0.021**	1.69±0.34**
	100	0.165±0.055	0.134±0.047	1.23±0.39*
	50	0.161±0.049	0.157±0.034	1.03±0.44

表 3 雪胆总皂苷对 AS 兔血清 SOD、MDA 和 GSH-Px 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effect of TSHC on serum SOD, MDA, and GSH-Px in AS rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(nmol·mL ⁻¹)	GSH-Px (活力单位)
对照	—	150.2±14.2**	3.52±1.12**	483.0±76.3**
模型	—	125.4±16.8	6.71±1.36	308.1±130.2
辛伐他汀	200	150.2±23.5*	4.28±2.37*	420.2±90.2*
雪胆总皂苷	200	144.6±20.5*	4.37±1.51**	427.8±110.5*
	100	141.2±27.6	4.98±2.35	397.3±129.4
	50	139.5±21.6	5.15±2.40	386.0±127.8

表 4 雪胆总皂苷对 AS 兔血管内皮细胞功能的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effect of TSHC on vascular endothelium function in AS rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	NO/(μmol·L ⁻¹)	ET/(ng·L ⁻¹)	6-keto-PGF _{1α} /(ng·L ⁻¹)	TXB ₂ /(pg·mL ⁻¹)
对照	—	140.3±65.4**	244.0±49.7*	146.8±9.7**	91.9±10.4**
模型	—	71.2±41.2	283.3±33.4	111.2±11.5	123.4±15.5
辛伐他汀	200	122.0±50.3**	253.1±20.2*	132.0±14.8**	109.0±11.7**
雪胆总皂苷	200	118.7±47.5**	255.0±30.1*	130.6±17.2**	110.3±9.7*
	100	102.5±45.4*	255.8±31.2*	125.2±13.5*	104.5±10.3**
	50	93.6±39.3	269.1±23.3	123.4±10.4*	117.5±9.8

表 5 雪胆总皂苷对 AS 兔血清炎症因子的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effect of TSHC on serum inflammatory factors in AS rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	CRP/(μg·L ⁻¹)	IL-6/(ng·L ⁻¹)	IL-8/(ng·L ⁻¹)
对照	—	720.2±105.6**	315.9±65.0**	102.3±13.2**	50.1±9.2**
模型	—	870.3±123.7	437.3±82.1	140.6±10.9	73.9±8.9
辛伐他汀	200	743.5±130.1*	327.1±76.3**	121.9±11.5**	63.2±7.5**
雪胆总皂苷	200	735.1±121.0**	329.8±55.6**	120.2±16.8**	58.5±9.7**
	100	749.6±111.6*	344.5±45.8**	125.1±14.2**	60.4±10.5**
	50	755.7±104.7*	406.2±84.0	127.1±10.1**	66.2±6.1*

IL-6 和 IL-8 的量。以上指标与模型组比较均有显著性差异。提示雪胆总皂苷对 AS 兔有明显抗炎作用。

3.6 对血液流变学指标的影响

由表 6 可见,雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 6 周后能明显降低 AS 兔的全血黏度(高切和低切)和红细胞聚集指数,与模型组比较有显著性差异。

提示雪胆总皂苷对 AS 兔全血黏度和红细胞聚集指数的升高有明显降低作用。

3.7 对兔主动脉病理形态学的影响

肉眼观察可见,对照组血管内膜光滑,无粥样病损,无脂质斑块形成。模型组均可见面积不等的斑块凸出管腔,呈现点状、条状或连接成片状,主

动脉弓及动脉分支处最为明显。由图 1 光镜观察结果可知, 对照组血管平整、致密、光滑, 动脉组织结构正常; 模型组血管管壁大量脂质沉积、斑块弥漫, 内有泡沫细胞大量积聚, 管壁显著增厚, 管腔严重狭窄。辛伐他汀、雪胆总皂苷高、中剂量组在

给药 6 周后对 AS 兔的管壁脂质沉积、管壁增厚、管腔狭窄程度与模型组比较均有明显改善作用。

由表 7 可见, 雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 6 周后对 AS 兔的主动脉脂质面积百分比与模型组比较均显著性降低。

表 6 雪胆总皂苷对 AS 兔血液流变学指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 6 Effect of TSHC on hemorheology in AS rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/ (mg·kg ⁻¹)	全血黏度/(mPa·s ⁻¹)		血浆黏度/ (mPa·s ⁻¹)	HCT/(L·L ⁻¹)	红细胞 聚集指数	红细胞 变形指数	红细胞 刚性指数
		200 s ⁻¹	3 s ⁻¹					
对照	—	4.46 ± 0.54**	10.34 ± 0.87	1.12 ± 0.14**	0.24 ± 0.06	8.82 ± 0.91	1.66 ± 0.25	11.71 ± 1.85
模型	—	4.97 ± 0.43	10.99 ± 0.74	1.28 ± 0.06	0.26 ± 0.04	8.67 ± 0.52	1.67 ± 0.24	11.55 ± 1.33
辛伐他汀	200	3.95 ± 0.20**	9.23 ± 0.42**	1.19 ± 0.08*	0.22 ± 0.05	7.79 ± 0.39**	1.82 ± 0.41	11.25 ± 2.69
雪胆总皂苷	200	3.91 ± 0.40**	9.27 ± 0.98**	1.25 ± 0.13	0.23 ± 0.04	7.46 ± 0.95**	1.58 ± 0.25	9.27 ± 1.91*
	100	4.47 ± 0.27**	10.19 ± 0.62*	1.27 ± 0.05	0.26 ± 0.04	8.03 ± 0.64*	1.57 ± 0.33	10.02 ± 2.15
	50	5.13 ± 0.56	11.19 ± 1.10	1.30 ± 0.10	0.25 ± 0.05	8.35 ± 0.52	1.68 ± 0.38	11.44 ± 2.76

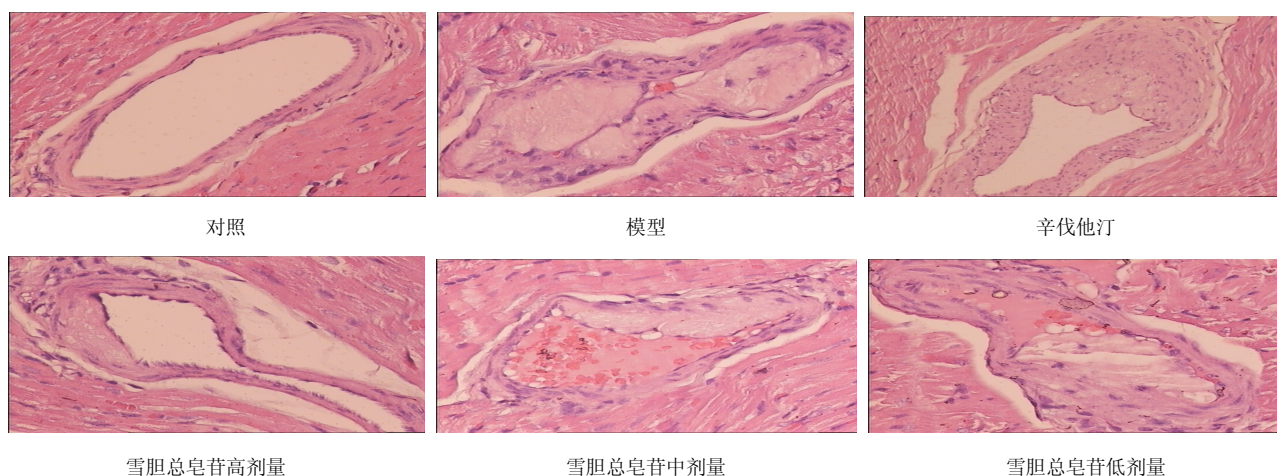


图 1 雪胆总皂苷对兔主动脉病理形态学的影响

Fig. 1 Effect of TSHC on aortic pathomorphology in AS rabbits

表 7 雪胆总皂苷对 AS 兔主动脉脂质面积的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)
Table 7 Effect of TS HC on percentage of aortic lipid area in AS rabbits ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	主动脉脂质面积百分比/%
对照	—	0.00 ± 0.00
模型	—	53.11 ± 21.38
辛伐他汀	200	22.94 ± 13.87**
雪胆总皂苷	200	26.64 ± 14.43**
	100	32.81 ± 19.32*
	50	42.76 ± 20.52

4 讨论

AS 是目前危害人类健康最严重的疾病之一, 因其所导致的心、脑血管疾病在人类死亡原因中居于

首位, 因此日益受到人们的重视。目前抗 AS 研究主要集中在调脂、抗脂质过氧化、抗血小板聚集、抑制平滑肌细胞增殖、保护内皮功能等方面, 从中药中寻找安全、有效的抗 AS 药物一直是研究的热点。

AS 的发生与发展与血脂和血浆脂蛋白密切相关, 血脂增高及其代谢紊乱是大多数 AS 发生的前提和基础, 动脉内膜和中膜的脂质浸润已被认为是 AS 形成的最主要原因。雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 3 周后能明显降低 AS 兔的血清 TC 和 TG 值, 其中高剂量组能明显升高血清 HDL-C 值; 高剂量组在给药 6 周后能明显降低血清 TC、TG 和 LDL-C 值, 其中中剂量组能明显降低血清 TG 值, 另外高、中剂量组均能明显升高血清 HDL-C 值; 高剂量组在给药

6 周后能明显升高 AS 兔的 ApoAI 的量,同时明显降低 ApoB 的量,亦能显著升高 ApoAI/ApoB 的值;主动脉病理形态学肉眼观察雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 6 周后能明显降低主动脉脂质面积百分比,光镜检查其能明显改善管壁脂质沉积、管壁增厚和管腔狭窄程度。结果提示雪胆总皂苷调节脂质代谢紊乱作用可能是其显著抗 AS 作用机制之一。

目前有关 AS 形成的学说众多,主要有内皮细胞损伤学说、脂质浸润学说及微血栓形成学说,而内皮细胞损伤学说最受人们所重视。各种原因造成的动脉内膜损伤是 AS 病变发生的关键因素,内皮细胞功能障碍可引发一系列变化,从而促进 AS 的发生、发展^[9]。如氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)及氧化自由基损伤血管壁,导致内皮细胞受损后坏死、脱落,局部胶原纤维暴露,血小板黏附、聚集,释放各种趋化因子及生长因子,使局部胶原纤维合成增加、单核细胞附壁浸润,中膜平滑肌细胞向内膜迁移、增殖,这些细胞发生表型的改变,吞噬大量脂质、形成泡沫细胞,最终导致 AS^[11]。雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 6 周后能明显增加血清 NO 和 6-keto-PGF_{1 α} 的量,明显降低血清 ET 和 TXB₂ 的量,提示雪胆总皂苷可从保护血管内皮细胞功能这一环节干预 AS 的形成与发展。

美国学者 Ross 曾提出“AS 是一种炎症性疾病”,多种细胞(如单核巨噬细胞、内皮细胞等)分泌大量炎症因子(如 TNF- α 、CRP、IL-6 和 IL-8 等)^[12]。TNF- α 、IL-6 可促进血管内皮细胞损伤、增殖,IL-8 对中性粒细胞有激活、趋化和调节作用,而 AS 正是血管壁细胞遭受炎症反应的反复发生、进行性加重的过程。CRP 可激活经典的补体途径,介导吞噬作用,调节炎症,是感染和组织炎症非特异但敏感的标志物,前瞻性研究表明健康人 CRP 可直接作用于血管内皮促进早期 AS 的形成^[13]。雪胆总皂苷高、中剂量组在给药 6 周后能明显降低血清 TNF- α 、CRP、IL-6 和 IL-8 的量,另外低剂量组能够明显降低血清 TNF- α 、IL-6 和 IL-8 的量,提示雪胆总皂苷对 AS 的干预作用可能与减少炎症因子的释放密切相关。

AS 常具有浓、黏、凝、聚的血液流变学异常,

表现为全血和血浆比黏度、全血还原比黏度、纤维蛋白原的量增高,红细胞聚集指数增加,红细胞压积增大。雪胆总皂苷高、中剂量组能明显降低 AS 兔的全血黏度(高切和低切)和红细胞聚集指数,显示其对 AS 兔的血液流变性异常具有良好的改善作用,从而有利于防止 AS 的形成和发展。

综上所述,雪胆总皂苷对新西兰兔 AS 的发生、发展具有良好的干预作用,其作用环节与调节血脂水平、抗炎作用、保护血管内皮细胞功能和改善血液流变性有密切相关性,但仍需进一步深入研究,才能指导临床合理、安全、有效用药。

参考文献

- [1] Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options [J]. *Nat Med*, 2011, 17(11): 1410-1422.
- [2] 杨群芳,王贤英. 中药雪胆及其制剂的研究进展 [J]. *中国药业*, 2003, 12(9): 76-77.
- [3] 李莹,徐晓婷,郑重飞,等. 雪胆属植物的化学成分及生物活性研究进展 [J]. *中草药*, 2015, 46(18): 2800-2808.
- [4] 白敏,李宏亮,徐贵丽. 雪胆属植物化学成分及药理活性研究进展 [J]. *昆明医学院学报*, 2012, 33(1B): 177-180.
- [5] 刘常五,黄良月. 金泽冠心病片的药理研究 [J]. *中成药研究*, 1982(1): 29-31.
- [6] 李胜容,王贤英. HPLC 测定金泽冠心病胶囊中雪胆甲素的含量 [J]. *中成药*, 2008, 30(10): 23-24.
- [7] 周宗灿. 毒理学教程 [M]. 第 3 版. 北京: 北京大学医学出版社, 2006.
- [8] 陈奇. 中药药效研究思路与方法 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [9] 徐叔云,卞如濂,陈修,等. 药理实验方法学 [M]. 第 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002.
- [10] 陈眷华,谭健民,徐在品,等. 紫苏叶提取物抗家兔动脉粥样硬化的实验研究 [J]. *时珍国医国药*, 2008, 19(11): 2651-2653.
- [11] 薛文隽,吴国忠. 中药抗动脉粥样硬化的药理学研究进展 [J]. *上海中医药杂志*, 2003, 37(6): 58-60.
- [12] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease [J]. *New Engl J Med*, 1999, 340(2): 115-126.
- [13] Mortensen R F. C-reactive protein, inflammation and innate immunity [J]. *Immunol Rev*, 2001, 24(2): 163-176.