

脂血康抗大鼠血管内皮细胞损伤 及脂质过氧化作用的研究*

王 浩 殷菊丽 颜亭祥 郭 平 李宜芳** 刘书珍

(山东中医药大学生物化学教研室 济南 250014)

** (山东中医药大学附属医院心血管内科)

摘要 观察中药复方脂血康对长期高胆固醇膳食诱发的大鼠实验性 AS 模型主动脉内膜中膜的形态学及血液生化学改变的影响。结果显示脂血康有效地抑制了实验动物内皮细胞的损伤和平滑肌细胞的增殖内迁,显著降低血浆总胆固醇(Tc)、低密度脂蛋白(LDLc)和脂质过氧化物(LPO)的水平,升高高密度脂蛋白(HDLc),以及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)和 SOD 的活性。

• 注:本课题为山东省教育委员会资助项目

关键词 脂血康 动脉粥样硬化(AS) 内皮细胞损伤 脂蛋白 脂质过氧化作用

Effect of Zhixuekang Formula on Endothelial Cell Injury and Lipid Peroxidation in Blood Vessels of Rats

Wang Hao, Yin Juli, Yan Tingxiang, Guo Ping, Li Yifang, Liu Shuzhen

(Biochemistry Department, Shandong College of TCM, Jinan, 250014)

Abstract: The effects of a compound prescription Zhixuekang(ZXK) on the aortic endothelial cell injury induced by feeding a hypercholesterol diet in rats for 48 weeks were observed. It was shown that the concentrations of total cholesterol(TC), low density lipoprotein cholesterol (LDLc), and LPO in plasma were remarkably lowered, while the level of high density lipoprotein cholesterol(HDLc), and the activity of GSH-PX and SOD were significantly higher in the rats treated with ZXK than in the control rats. Pathological examination also confirmed that aortic endothelial cell injury, smooth muscle cell proliferation and migration were inhibited effectively by ZXK.

Key words: Zhixuekang formula, atherosclerosis, endothelial cell injury, lipoproteins, lipid peroxidation

血管内皮细胞损伤和平滑肌细胞增殖是动脉粥样硬化(AS)发生的始动环节和特征性病理改变^[1]。近年的研究发现低密度脂蛋白(LDL)在氧自由基作用下的脂质过氧化作用是内皮细胞损伤的重要机制,与AS密切相关,而高胆固醇血症促进动脉内膜释放超氧阴离子^[2]。我们曾用益气活血的中药复方脂血康治疗冠心病病人收到满意的效果^[3],为进一步探讨该复方防治AS的作用机理,现采用长期(48周)高胆固醇膳食诱发大鼠形成早期AS模型,观察脂血康对实验动物主动脉的病理形态学改变以及对血浆脂蛋白和脂质过氧化反应有关酶活性的影响。报导如下:

1 材料和方法

1.1 动物分组 4月龄Wistar雄性大鼠80只(购自山东实验动物中心),体重285~320g,随机分为三组:实验组30只,给予含1.5%胆固醇的高脂饲料;脂血康组30只,(脂血康组方由山东中医药大学附属医院心血管内科提供,主要成分为党参、黄芪、丹参、

赤芍、川芎、郁金、山楂等。)药物按比例研成细粉以总重量的8%添加于上述高脂饲料中,通过分批喂养使药物的实际摄入量控制在18.2g/kg/d,为临床成人剂量的5倍;正常对照组20只,给予普通饲料。

1.2 方法 三组动物连续喂养48周后颈动脉放血致死,分离主动脉至髂总动脉分叉处,取主动脉弓部分做间断切片,HE染色观察。动物处死前饥饿12小时,取空腹血。血浆甘油三酯(TG)、总胆固醇(Tc)、高密度脂蛋白胆固醇(HDLc)均用酶法分析(东瓯生化试剂厂),血浆过氧化脂质(LPO)定量采用TBA法^[4]。红细胞超氧化物歧化酶(SOD)活性用邻苯三酚自氧化抑制法测定^[5],全血谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)活性用微量测定法^[6]。LDLc用Friedewald公式计算。常规测定血红蛋白(Hb)含量。

2 结果

2.1 脂血康对实验动物主动脉形态学改变的影响 光镜下对照组大鼠内膜极薄且完整,由一层内皮细胞、内弹力板和少量结缔组

织组成。中膜平滑肌细胞呈梭状,排列整齐;实验组大鼠内膜显著增厚且向管腔隆起,内皮细胞大量脱落,中膜平滑肌细胞数目显著增多,形态多样,排列紊乱,并可见较多泡沫细胞分布于内膜下间隙;脂血康组大鼠内皮

细胞完整,中膜平滑肌细胞仅轻度增生,但排列整齐,未见穿越内弹力板的平滑肌细胞,也无泡沫细胞形成。

2.2 脂血康对实验动物血脂及血浆脂蛋白水平的影响 见表1。

表1 实验动物血脂及血浆脂蛋白水平的比较(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

	TG	TC	LDLc	HDLc
正常对照组	1.26 ± 0.35	3.85 ± 0.62	1.67 ± 0.21	1.54 ± 0.16
实验组	1.64 ± 0.50 [△]	12.66 ± 1.59 ^{△△}	10.28 ± 2.30 ^{△△△}	1.62 ± 0.25
脂血康组	1.32 ± 0.46	9.47 ± 1.31 ^{**}	6.84 ± 0.85 ^{**}	2.18 ± 0.22 ^{**}

注:与正常对照组比较 $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$, $\Delta\Delta\Delta P < 0.001$

与实验组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ (下表同)

高胆固醇膳食48周后实验组大鼠血浆TG、TC和LDLc的水平显著高于摄入普通饲料的正常对照组,脂血康能够降低高胆固醇血症动物血浆TC和LDLc的水平,升高HDLc的水平,与实验组比较P值均小于

0.01。脂血康亦能降低高脂动物血浆TG的水平,但差异尚无统计学意义。

2.3 脂血康对实验动物血浆LPO的水平及红细胞SOD和全血GSH-PX活性的影响 见表2。

表2 实验动物血中LPO水平及SOD和GSH-PX活性的比较

	LPO(nmol/ml血清)	SOD(U/gHb)	GSH-PX(U/ml全血)
正常对照组	4.87 ± 0.72	615.5 ± 38.6	16.35 ± 2.72
实验组	7.84 ± 1.25 ^{△△△}	467.2 ± 54.1 ^{△△}	10.07 ± 5.28 ^{△△}
脂血康组	5.10 ± 0.81 ^{**}	581.7 ± 43.3 ^{**}	15.83 ± 3.14 [*]

3 讨论

血管内皮细胞(VEC)在调节血管舒缩状态、抗血小板聚集、阻止有害脂蛋白侵入方面起着重要作用。高胆固醇血症、高血压、吸烟等致AS的各种危险因素首先引起VEC损伤,继而平滑肌细胞增生迁移,增生的平滑肌细胞和巨噬细胞可经清道夫受体大量摄取氧化LDL(OX-LDL)而转变为泡沫细胞^[8]。HDL因能从动脉壁和AS病变的泡沫细胞中逆向转运出胆固醇,而成为心脑血管病的重要保护因素。SOD和GSH-PX可分别催化超氧阴离子和过氧化氢的迅速分解,避免VEC损伤,是AS防治研究中新的热点^[9]。本实验利用高胆固醇膳食诱发大鼠形成以VEC损伤、平滑肌细胞增殖、泡沫细胞形成特点的早期AS病变。此造模方法耗时较长(48周),但比兔或鸟类的AS模型以及国

外常用的机械损伤内膜的方法,更接近人类AS病变的成因,且体现了该病慢性进展的特点。而早期AS病变可通过膳食、运动、药物等逆转,是心脑血管病一级预防的关键。益气活血的中药复方脂血康能够显著降低实验性AS大鼠血浆Tc、LDLc和LPO的水平,升高HDLc的水平,增强SOD和GSH-PX的活性,病理学检查亦证实脂血康组动物主动脉病变较轻。说明该复方可通过调脂和抗氧化双重作用保护VEC,预防AS病变的形成。

参考文献

- [1] Kevin D. O'Brien, Alan Chait. Med Clin North Am 1994;78(1):41
- [2] Y. Chara, T. E. Peterson. J Clin Inves 1993;91:2546
- [3] 王浩,李宜芳,林慧娟等. 山东中医学院学报 1995;19(6):382

- [4]周翔,辛中国等. 白求恩医科大学学报 1985; 11(4): 358
- [5]黄维嘉等. 中国医学检验杂志 1989;12(4): 206
- [6]张嘉麟等. 中华医学检验学杂志 1985;8(2): 206
- [7]Eriedewald W T et al. Clin Chem 1972;18: 499
- [8]Witztun JL, Steinberg D. Bri Heart J 1993;69 (suppl): 512
- [9]王浩,王锡春. 山东医学情报 1994,6: 8

(收稿:1996—07—22)