

穿心莲内酯对新西兰兔动脉粥样硬化的影响

黄雪君¹, 孙冬梅^{1*}, 姚楠¹, 黄丹娥¹, 陈玉兴¹, 曾巧煌²

(1. 广东省中医药工程技术研究院 广东省中医药研究开发重点实验室, 广州 510095;
2. 广州中医药大学, 广州 510006)

[摘要] **目的:**探讨穿心莲内酯对动脉粥样硬化新西兰兔主动脉微炎症反应、粥样斑块形成及主动脉病理改变的影响。**方法:**SPF级新西兰家兔36只,雌雄各半,随机分为6组:正常组、模型组、非诺贝特组(25.67 mg·kg⁻¹)、穿心莲内酯高、中、低剂量组(93.34, 46.67, 23.33 mg·kg⁻¹)。正常组给予普通饲料16周,其余各组一次性耳缘静脉注射牛血清白蛋白,加给予高脂饲料50 g·d⁻¹造模喂养12周,12周后分组继续高脂饲料喂养,各给药组按剂量灌胃给予相应药物,连续给药4周。末次给药后1h取血清进行血脂水平测定,干扰素- γ (IFN- γ)、白介素-4(IL-4)、白介素-1(IL-1 β)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)的含量测定,取主动脉检测血管间细胞黏附分子(VCAM-1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)和血小板源性生长因子(PDGF)的mRNA表达以及组织病理学观察。**结果:**与正常组比较,模型组新西兰兔血清胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、IL-1 β 含量及hs-CRP含量明显升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量明显降低,主动脉VCAM-1、MCP-1及PDGF表达明显升高($P < 0.01$);与模型组相比,穿心莲内酯高、中剂量组新西兰兔血清LDL-C、IFN- γ /IL-4及hs-CRP含量较模型组降低,穿心莲内酯高、中、低剂量组血清TC、TG及IL-1 β 含量明显降低,HDL-C含量明显升高,主动脉VCAM-1、MCP-1及PDGF表达明显降低($P < 0.01$)。组织病理学观察穿心莲内酯高剂量组斑块隆起不明显,内皮细胞排列均匀;中剂量组斑块较模型组减少,仍可见部分排列均匀的内皮细胞;低剂量组斑块厚度达动脉全层一半,斑块形成程度较模型组明显减轻。**结论:**穿心莲内酯抑制炎症的进程,延缓动脉粥样硬化的发展。

[关键词] 穿心莲内酯; 动脉粥样硬化; 炎症; 粥样斑块

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)03-0150-06

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015030150

Effect of Andrographolide on Atherosclerosis Rabbit HUANG Xue-jun¹, SUN Dong-mei^{1*}, YAO Nan¹, HUANG Dan-e¹, CHEN Yu-xing¹, ZENG Qiao-huang² (1. Guangdong Research Institute of Traditional Chinese Medicine (TCM) Manufacturing Technology, Guangdong Province Key Laboratory of TCM Research and Development, Guangzhou 510095, China; 2. Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510006, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of andrographolide on aortic micro-inflammation, atheromatous plaque formation and aortic pathology in atherosclerosis rabbit. **Method:** Thirty six SPF Newzealand rabbits were divided into normal group, model group, fenofibrate group (25.67 mg·kg⁻¹), and high, medium and low dose of andrographolide group (93.34, 46.67, 23.33 mg·kg⁻¹). Except for the normal control group, the rest animals were used to establish atherosclerosis model with bovine serum albumin and high-fat diet for 12 weeks. After the modeling, the rabbits were treated with andrographolide for 4 weeks. **Result:** Compared with normal group, the level of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), interleukin-1 β (IL-1 β) and high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), the expression of vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) and platelet derived growth factor (PDGF) of the model group were obviously increased, the level of high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) was reduced, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). Compared with model group, the

[收稿日期] 20140331(011)

[基金项目] 广东省自然科学基金(S2011010005925)

[第一作者] 黄雪君, 博士, 副主任中药师, 从事中药药理及毒理研究, Tel:020-83576735, E-mail:sharon510@126.com

[通讯作者] * 孙冬梅, 硕士, 博士生导师, 主任中药师, 从事中药配方颗粒剂及中药新药研发, Tel:020-83482683, E-mail:temgdp@163.com

ratio of Interferon γ /Interleukin 4 (IFN- γ /IL-4), the level of TC, TG, LDL-C, IL-1 β and hs-CRP, the expression of VCAM-1, MCP-1 and PDGF mRNA of the andrographolide group were obviously reduced, the level of HDL-C was increased, the difference was statistically significant ($P < 0.01$). **Conclusion:** Andrographolide could inhibit the inflammation process, and delay the development of atherosclerosis.

[**Key words**] andrographolide; atherosclerosis; inflammation; atheromatous plaque

动脉粥样硬化(AS)是影响人们健康的主要病症之一,其发生和发展是一个长期而复杂的病理过程。AS是动脉硬化血管病中最重要的一种,病变常累及弹性及大中肌性动脉,其动脉壁上沉积了黄色粥样脂类,伴随出血、血栓形成、纤维组织增生及钙质沉着,使动脉弹性减低、管腔变窄,一旦发展到阻塞动脉腔,该动脉所供应的组织器官将缺血或坏死。因此,防治AS对预防心脑血管等疾病起着重要作用。研究表明,穿心莲具有干预ApoE基因缺陷小鼠AS斑块的形态结构,稳定斑块的作用^[1],且穿心莲内酯能通过降低血液及肝脏脂质水平等防治大鼠非酒精性脂肪肝炎^[2]。穿心莲内酯为二萜内酯类化合物,是穿心莲的主要有效成分之一。课题组前期研究说明了穿心莲内酯对降低新西兰兔AS早期血脂水平及抗氧化有显著作用,本实验通过建立新西兰兔AS模型,研究穿心莲内酯对AS新西兰兔的微炎症反应水平、粥样斑块形成相关mRNA表达及主动脉组织病理学的影响,从多方面探讨穿心莲内酯的作用机制。

1 材料

1.1 动物 SPF级新西兰兔,1.8~2.5 kg,雌雄各半,购于广东省医学实验动物中心,合格证号SCXK(粤)2008-0002。

1.2 药物 穿心莲内酯(纯度98%,购于西安小草植物科技有限公司,批号XC20110422);非诺贝特胶囊(法国利博福尼制药公司,批号16965)。

1.3 试剂 胆固醇(TC)试剂盒,低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(批号201303),甘油三酯(TG)试剂盒(批号201305),均为中生北控生物科技股份有限公司;兔干扰素- γ (IFN- γ),白介素-4(IL-4),白介素-1 β (IL-1 β)及超敏C反应蛋白(hs-CRP)ELISA试剂盒(批号20130704,上海博谷生物科技有限公司);裂解液(TRIZOL,批号14105),反转录酶第一链盒(M-MLV First Strand Kit,批号8212090),Platinum[®] SYBR[®] Green qPCR SuperMix-UDG(批号8212106,美国Invitrogen公司);特异性引物18S(GenBank accession NO. NR_033238),单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1, M57440),血小板源性生长因子(PDGF, NM_

001195762)和血管间细胞黏附分子(VCAM-1, NM_001082152),(上海英潍捷基贸易有限公司合成);其他试剂均为国产分析纯。高脂饲料^[3]由广东省医学实验动物中心加工配制。

1.4 仪器 Bio-Rad 680型酶标仪(美国伯乐公司),Milli Q Plus型超级纯水机(美国Millipore公司),5424型小型高速离心机(德国Eppendorf公司),-80℃超低温冰箱(美国Thermo公司),IQTM 5型荧光定量PCR仪(美国Bio-Rad公司),SmartSpec Plus型核酸蛋白测定仪(美国Bio-Rad公司),RM2235型轮式切片机(德国Leica公司),TP1020型全自动脱水机(德国Leica公司),YD-AB型摊烘烤片机、YD-6L智能型生物组织包埋机(浙江省金华市益迪医疗设备厂),Shandon Gemini型染色机(美国Thermo公司),BX51型病理图像采集系统(日本Olympus公司)。

2 方法

2.1 造模及给药 新西兰兔随机分为6组:正常组6只,给予普通饲料16周;其余30只耳缘静脉1次性注射250 mg·kg⁻¹的牛血清白蛋白^[4],高脂饲料50 g·d⁻¹饲养12周后按体重分为:模型组6只,继续高脂饲料饲养4周;非诺贝特组6只,继续高脂饲养4周,同时每日ig非诺贝特胶囊25.67 mg·kg⁻¹(成人用量550 mg·d⁻¹,"体表面积比"^[3]换算);穿心莲内酯高、中、低剂量组每组各6只,继续高脂饲养4周,同时每日ig穿心莲内酯93.34,46.67,23.33 mg·kg⁻¹(成人用量500 mg·d⁻¹的4,2倍及等倍)。

2.2 指标测定

2.2.1 血脂水平及主动脉微炎症反应水平的测定 末次给药1 h后各组新西兰兔耳动脉采血,2 000 r·min⁻¹离心10 min制备血清,测定TC, TG, LDL-C及HDL-C, ELISA法测定IFN- γ , IL-4, IL-1 β 及hs-CRP的含量并计算IFN- γ /IL-4。

2.2.2 病理学检测 取血后处死新西兰兔,剖腹,分离主动脉弓至髂总动脉分叉处全部主动脉,剪开动脉后将动脉内壁平铺,取粥样斑块最明显部分的动脉壁全层,观察动脉大体形态,取主动脉弓起2 cm段作油红O染色,Image Pro Plus图像分析系统

观察斑块面积及整个内膜面积,计算斑块面积百分比。

2.2.3 主动脉壁显微观察 再取主动脉 2 cm 作中性甲醛固定,脱水,石蜡包埋切片,进行 HE 染色,采用 Olympus 显微镜采集并 Image Pro Plus 图像分析系统观察主动脉壁全层病理形态改变,观察内膜及中膜厚度,计算内膜中膜厚度比。

2.2.4 VCAM-1, MCP-1 及 PDGF 的 mRNA 基因表达的检测 取新西兰兔主动脉组织 100 mg,液氮下研磨,TRIzol 试剂抽提主动脉总 RNA,核酸蛋白测定仪测定 A_{260}/A_{280} ,算出 RNA 的浓度和纯度。取 3 μg 总 RNA 进行逆转录反应,合成第一链 cDNA。根据 GenBank 提供的基因序列设计特异性引物,引物设计利用 Primer5.0 和 Beacon Designer 7.91 生物软件,设计的引物序列如表 1 所示,分别设计了内参 18S 和特异基因引物用于 PCR 扩增。

表 1 扩增的基因引物信息

Table 1 Gene amplification primers information

引物名称	引物序列	产物大小 /bp
18S	F(5'-3'):AAACGGCTACCACATCC	171
	R(5'-3'):CTGCGACCAGACTTGC	
MCP-1	F(5'-3'):TGACCCCAAGCAGAAGT	125
	R(5'-3'):TCCGGTGAAGATAAAT	
PDGF	F(5'-3'):GTTATTAGAGGACGATGGT	226
	R(5'-3'):CTGATGGATTGTGATAGGA	
VCAM-1	F(5'-3'):GCGGAGACAGGAGACA	199
	R(5'-3'):CACAAATAGACACGAGAAGT	

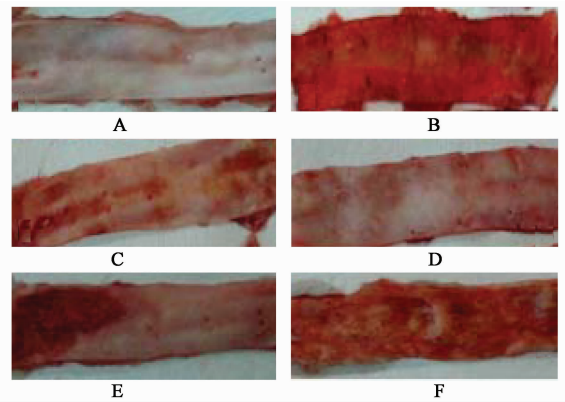
添加基因表达的检测组分,然后放入荧光定量 PCR 仪进行反应,步骤 1:94 $^{\circ}\text{C}$, 5 min; 步骤 2:94 $^{\circ}\text{C}$, 30 s \rightarrow 55 $^{\circ}\text{C}$, 30 s \rightarrow 72 $^{\circ}\text{C}$, 50 s(45 个循环); 步骤 3:72 $^{\circ}\text{C}$, 7 min。每样品分别取 1 μL 作为 cDNA 模板扩增,运用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算各组基因相对表达量。

2.3 统计学方法 采用统计软件 SPSS 15.0 对实验数据进行分析,结果以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析,以 $P < 0.05$ 为有统计学意义。

3 结果

3.1 主动脉肉眼观察 正常组的兔主动脉柔软而富有弹性,纵切后肉眼可见内膜光滑鲜亮,无染色。模型组中的兔主动脉粗细不均,管壁明显增粗、变硬,内膜斑块大范围红染,向管腔隆起,融合成片状。非诺贝特组兔主动脉内壁部分红染,斑块散在。穿

心莲内酯高剂量组兔主动脉内膜较光滑,红染面积较小;穿心莲内酯中剂量组内膜有明显片状斑块红染;穿心莲内酯低剂量组内膜粗糙,斑块红染明显。见图 1。



A. 正常组;B. 模型组;C. 非诺贝特 25.67 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;D. 穿心莲内酯 93.34 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;E. 穿心莲内酯 46.67 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组;F. 穿心莲内酯 23.33 $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 组(图 2 同)

图 1 各组新西兰兔主动脉形态(油红 O 染色)

Fig. 1 General morphology of New Zealand rabbit aortic (oil red O staining)

3.2 主动脉壁病理学观察 与正常组相比,模型组新西兰兔主动脉内膜中膜厚度比值、斑块面积百分比显著升高 ($P < 0.01$);与模型组相比,非诺贝特、穿心莲内酯高、中、低组新西兰兔内膜中膜厚度比值、斑块面积比明显降低 ($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 穿心莲内酯对新西兰兔 AS 主动脉粥样斑块内膜中膜厚度比及斑块面积百分比的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 2 Effects of andrographolide on intima-media thickness ratio and plaque area percentage in aortic atheromatous plaque ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 / $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	内膜厚度 / 中膜厚度 / %	斑块面积比 / %
正常	-	1.5 \pm 0.3	0.0 \pm 0.0
模型	-	737.4 \pm 79.3 ¹⁾	71.9 \pm 4.5 ¹⁾
非诺贝特	25.67	49.7 \pm 6.7 ²⁾	31.5 \pm 3.5 ²⁾
穿心莲内酯	93.34	27.3 \pm 4.1 ²⁾	20.4 \pm 2.4 ²⁾
	46.67	59.6 \pm 6.8 ²⁾	42.8 \pm 4.8 ²⁾
	23.33	138.7 \pm 26.6 ²⁾	55.6 \pm 5.1 ²⁾

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 3 ~ 5 同)。

正常组新西兰兔的主动脉内膜较薄,完整连续,无脂质斑点或斑块形成;模型组内膜增厚,主动脉斑块明显,厚度接近动脉全层,斑块内显著增殖的平滑肌细胞,聚集大量泡沫细胞;非诺贝特组内膜增厚,见斑块隆起,较模型组少;穿心莲内酯高剂量组斑块

隆起不明显,内皮细胞排列均匀;穿心莲内酯高、中剂量组斑块较模型组减少,仍可见部分排列均匀的

内皮细胞;穿心莲内酯低剂量组斑块厚度接近动脉全层一半。见图 2。

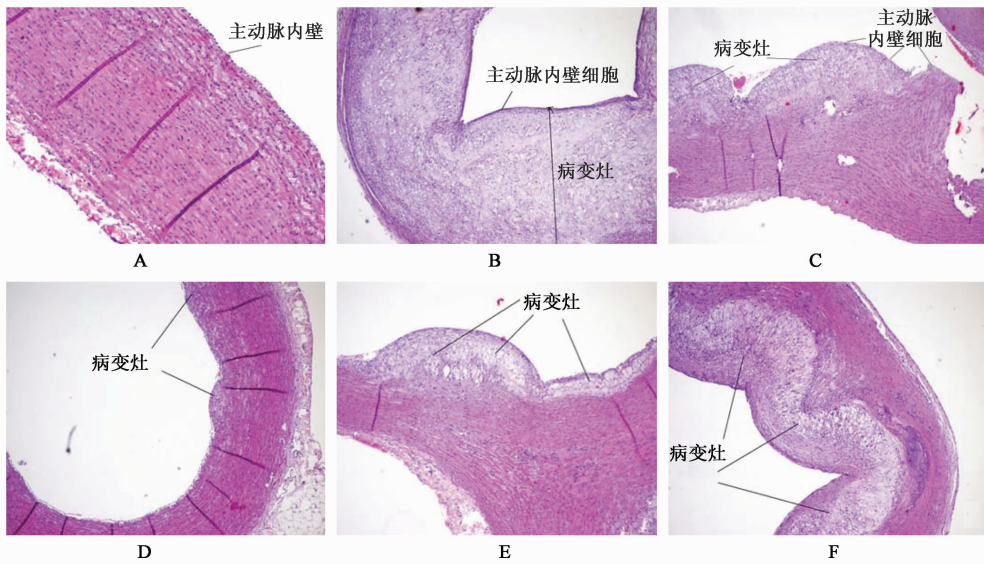


图 2 各组新西兰兔主动脉病理观察 (HE, ×40)

Fig. 2 Pathological morphology of New Zealand rabbit aortic(HE, ×40)

3.3 对血脂水平的影响 表 3 可见,与正常组相比,模型组新西兰兔血清 TC, TG 含量显著升高 ($P < 0.01$), HDL-C 含量明显降低 ($P < 0.01$), LDL-C 含量均显著升高 ($P < 0.01$);与模型组相比,非诺贝特、穿心莲内酯高、中、低组新西兰兔血清 TC, TG 含量明显降低 ($P < 0.01$),穿心莲内酯高、中、低剂量组新西兰兔血清 LDL-C 含量明显降低 ($P < 0.01$),非诺贝特、穿心莲内酯高、中、低剂量组新西

兰兔血清 HDL-C 含量明显上升 ($P < 0.01$)。

3.4 主动脉微炎症反应水平的测定 表 4 可见,与正常组相比,模型组新西兰兔血清 IFN- γ /IL-4 无显著差异,IL-1 β , hs-CRP 含量显著升高 ($P < 0.01$);与模型组相比,非诺贝特、穿心莲内酯高、中剂量组新西兰兔血清 IFN- γ /IL-4, hs-CRP 含量较模型组降低, IL-1 β 含量明显降低 ($P < 0.01$),差异有显著性 ($P < 0.01$)。

表 3 穿心莲内酯对新西兰兔 AS 血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 3 Effects of andrographolide on serum lipid level of atherosclerosis rabbit7 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

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
正常	-	1.77 ± 0.50	1.48 ± 0.43	1.97 ± 0.36	0.90 ± 0.27
模型	-	36.51 ± 6.00 ¹⁾	8.06 ± 0.89 ¹⁾	0.73 ± 0.24 ¹⁾	29.40 ± 4.66 ¹⁾
非诺贝特	25.67	20.01 ± 3.44 ²⁾	3.87 ± 0.37 ²⁾	1.70 ± 0.49 ²⁾	18.76 ± 3.06 ²⁾
穿心莲内酯	93.34	19.26 ± 2.29 ²⁾	4.20 ± 1.04 ²⁾	1.75 ± 0.50 ²⁾	18.53 ± 3.84 ²⁾
	46.67	26.42 ± 2.76 ²⁾	5.70 ± 1.19 ²⁾	1.66 ± 0.46 ²⁾	22.73 ± 3.02 ²⁾
	23.33	30.48 ± 2.27 ²⁾	6.29 ± 1.21 ²⁾	1.49 ± 0.37 ²⁾	26.36 ± 3.84

表 4 穿心莲内酯对新西兰兔 AS 主动脉炎症反应水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 4 Effects of andrographolide on aortic inflammation level of atherosclerosis rabbit ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	IFN- γ /IL-4	IL-1 β /ng·L ⁻¹	hs-CRP/ μ g·L ⁻¹
正常	-	17.39 ± 2.84	1.96 ± 0.76	0.121 ± 0.004
模型	-	15.99 ± 2.58	22.91 ± 3.04 ¹⁾	0.149 ± 0.004 ¹⁾
非诺贝特	25.67	2.83 ± 0.54 ²⁾	8.11 ± 0.37 ²⁾	0.134 ± 0.003 ²⁾
穿心莲内酯	93.34	11.60 ± 0.51 ²⁾	8.82 ± 0.74 ²⁾	0.134 ± 0.003 ²⁾
	46.67	11.80 ± 1.60 ²⁾	11.85 ± 2.88 ²⁾	0.139 ± 0.006 ²⁾
	23.33	15.43 ± 2.76	16.30 ± 1.16 ²⁾	0.144 ± 0.005

3.5 主动脉粥样斑块形成相关基因的测定 与正常组相比,模型组新西兰兔主动脉 VCAM-1, MCP-1 及 PDGF mRNA 表达显著升高 ($P < 0.01$); 与模型

组相比,非诺贝特、穿心莲内酯高、中、低组新西兰兔主动脉 VCAM-1, MCP-1 及 PDGF mRNA 表达明显降低 ($P < 0.01$)。见表 5。

表 5 穿心莲内酯对新西兰兔 AS 主动脉粥样斑块形成相关 VCAM-1, MCP-1, PDGF mRNA 表达的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

Table 5 Effect of andrographolide on expression of VCAM-1, MCP-1, PDGF mRNA of atherosclerotic plaque formation in atherosclerosis rabbit ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	2 ^{-ΔΔCt}		
		VCAM-1	MCP-1	PDGF
正常	-	0.99 ± 0.16	0.98 ± 0.27	1.04 ± 0.26
模型	-	4.07 ± 0.93 ¹⁾	6.37 ± 2.93 ¹⁾	6.01 ± 2.10 ¹⁾
非诺贝特	25.67	1.48 ± 0.24 ²⁾	2.25 ± 0.56 ²⁾	2.52 ± 0.31 ²⁾
穿心莲内酯	93.34	1.27 ± 0.08 ²⁾	3.01 ± 0.40 ²⁾	3.41 ± 0.96 ²⁾
	46.67	1.78 ± 0.18 ²⁾	3.47 ± 0.42 ²⁾	3.46 ± 0.73 ²⁾
	23.33	2.51 ± 0.62 ²⁾	4.23 ± 0.72 ²⁾	4.20 ± 0.41 ²⁾

4 讨论

AS 是血管受损后以巨噬细胞和 T 细胞在动脉内膜内聚集、Th1/Th2 功能失衡和血浆炎性介质增加的慢性炎症, AS 从内膜损伤到脂质沉淀再到斑块的形成, 炎症因子、黏附分子、生长因子分泌表达紊乱, 直接或间接改变平滑肌细胞基因的表达, 引起动脉内膜微炎症的发生, 促进 AS 的形成与发展^[5-7]。研究表明, 脂质与 AS 密切相关, TG 或 LDL-C 异常升高是 AS 性心血管病的独立危险因素之一^[8]。Hs-CRP 是 AS 性心血管事件最强的炎性标志物, 它能诱导 VCAM-1, MCP-1, IL-1β 等的分泌与释放^[9]; 在 AS 病变部位高度表达的 MCP-1 及 VCAM-1, 使单核细胞进入内皮并最终转化为泡沫细胞, 促进了斑块的形成^[10]; PDGF 是促使平滑肌细胞从动脉中膜迁移到内膜并增殖的重要因素^[11], 因而抑制 PDGF 的表达成为近年 AS 治疗的一个新靶点。Th1/Th2 失衡与 AS 的发病密切相关^[12], 它可体现在 IFN-γ/IL-4 的降低上; 而 TNF-α, IL-1β 等前炎性细胞因子介导了免疫和炎性反应、触发级联反应, 促进血管内膜损伤、血栓形成及增强细胞黏附等, 这一系列炎症反应最终促进了动脉壁的斑块形成、动脉的变硬变厚。

本研究通过观察穿心莲内酯对 AS 新西兰兔血脂水平、炎症因子、粥样斑块形成以及主动脉病理图片变化为穿心莲内酯抗 AS 机制提供依据。通过主动脉大体观察与病理观察可见, 与模型组相比, 穿心莲高、中剂量组斑块形成较为轻微, 仍可见排列均匀的内皮细胞, 高剂量组斑块形成程度较非诺贝特组要轻。从结果可知, 穿心莲内酯具有显著的调节血

脂水平作用, 提示穿心莲内酯能减轻血管内脂质含量, 降低了脂质引发 AS 的可能性。血清 IFN-γ 同粥样斑块易损性可能存在着相关性^[13]; IL-1β 是促进 AS 斑块形成的重要因素^[14]; 而降低 hs-CRP 水平, 具有改善动脉硬化程度, 抗炎及稳定斑块作用^[15]。本实验发现给药穿心莲内酯后新西兰兔血清 IFN-γ/IL-4, IL-1β, hs-CRP 含量明显减低, 穿心莲内酯的抗 AS 作用可能与降低血清炎症因子水平有关。研究证实通过抑制 VCAM-1 表达, 可抑制 AS 内皮细胞的损伤, 抑制 AS 炎症反应^[16]; 而抑制 PDGF 的表达, 能抑制平滑肌细胞的迁移增殖, 明显减少斑块的形成^[17-18]。实验结果显示穿心莲内酯治疗后, AS 兔主动脉 VCAM-1, MCP-1, PDGF mRNA 表达明显降低, 可能是通过减少内皮损伤, 抑制平滑肌细胞迁移与增殖, 从而减轻炎症反应, 减缓主动脉斑块的形成。因此, 结合前期穿心莲内酯对 AS 早期高脂血症的影响研究, 提示穿心莲内酯可能通过降低血脂水平, 减轻炎症反应, 抗氧化等多靶点多途径起到抗 AS 的作用, 延缓了 AS 的发生和发展。

穿心莲内酯溶解性低, 半衰期长, 生物利用度低^[19-20], 且本研究中穿心莲内酯使用至临床 4 倍量才能达到明显的抗 AS 效果, 提示在日后研究中有必要改善穿心莲内酯的生物利用度, 并针对治疗 AS 进行合理安全的剂量探讨, 以期使穿心莲内酯治疗 AS 发挥更稳定更安全的作用。

[参考文献]

[1] 盛小刚, 潘光明, 郑朝阳, 等. 清热中药对 ApoE 基因缺陷小鼠动脉粥样硬化斑块的影响[J]. 中国中医学

- 症, 2011, 20(2):257-258, 290.
- [2] 叶宝华, 王智明, 钟伟华. 穿心莲内酯对大鼠非酒精性脂肪肝炎的防治作用[J]. 安徽医药, 2008, 12(7):582-583.
- [3] 陈奇. 中药药效研究思路与方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 638, 1103.
- [4] 李琳, 窦健霖, 楚天舒, 等. 高脂饲料喂养加静脉注射小牛血清白蛋白建立兔动脉粥样硬化模型[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(20):3690-3693.
- [5] Monaco C, Andreacos E, Kiriakidis S, et al. Canonical pathway of nuclear factor kappa B activation selectively regulates proinflammatory and prothrombotic responses in human atherosclerosis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(15):5634-5639.
- [6] Baeuerle P A, Baltimore D. NF- κ B: Ten years after[J]. Cell, 1996, 87:13-20.
- [7] Hansson G K I, Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease[J]. N Engl J Med, 2005, 352(16):1685-1695.
- [8] Degirolamo C, Shelness G S, Rudel L L. LDL cholesteryl oleate as a predictor for atherosclerosis; evidence from human and animal studies on dietary fat [J]. J Lipid Res, 2009, 50 (Suppl):S434-439.
- [9] Curb J D, Abbott R D, Rodriguez B L, et al. C-reactive protein and the future risk of thromboembolic stroke in healthy men [J]. Circulation, 2003, 107 (15):2016-2020.
- [10] Dean T L, Cook Mills J M I. Vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) activation of endothelial cell matrix metalloproteinases: role of reactive oxygen species[J]. Blood, 2004, 104(8):2385-2393.
- [11] Ali R Keramati, Rajvir Singha, Aiping Lin, et al. Wild-type LRP6 inhibits, whereas atherosclerosis-linked LRP6R611C increases PDGF-dependent vascular smooth muscle cell proliferation[J]. Cell Biol, 2011, 108(5):1914-1918.
- [12] Xiang C, Yu L, Hong G, et al. Th1/Th2 functional imbalance after acutemyocardial infarction; coronary arterial inflammation or myocardial inflammation [J]. J Clin Immunol, 2005, 25(3):246-253.
- [13] 问海燕, 彭昱, 程龙献. 血清 IFN- γ 及 RANTES 水平与兔动脉粥样硬化易损斑块的相关性[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2011, 27(8):846-848.
- [14] Kamari Y, Shaish A, Shemesh S, et al. Reduced atherosclerosis and inflammatory cytokines in apolipoprotein-E deficient mice lacking bone marrow-derived interleukin-1 α [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2011, 405(2):197-203.
- [15] 黄永阳, 杨小治. 瑞舒伐他汀对 2 型糖尿病患者颈动脉粥样硬化的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(20):2206-2207.
- [16] 周晓慧, 任立群, 高玄, 等. 黄芩茎叶总黄酮对高脂血症兔主动脉 VCAM-1、ICAM-1 表达的影响[J]. 中国老年学杂志, 2010, 30:3124-3126.
- [17] 董平, 麻春杰, 韩雪梅, 等. 额尔敦-乌日勒对动脉粥样硬化家兔主动脉 PCNA 和 PDGF 表达的影响[J]. 北京中医药, 2012, 31(2):151-153.
- [18] 李迎春, 李迎秋. 川芎嗪对动脉粥样硬化大鼠血清血小板衍生生长因子水平的影响[J]. 中国医疗前沿, 2009, 4(1):15-16.
- [19] 洪馨, 宓穗卿, 叶少梅, 等. 穿心莲胶囊与穿心莲丸生物利用度的比较研究[J]. 中药新药与临床药理, 2000, 11(1):8-10, 61.
- [20] 魏存芳, 姚媛, 廖琼峰, 等. 穿心莲片中穿心莲内酯和脱水穿心莲内酯的药代动力学研究[J]. 中成药, 2009, 31(5):724-727.

[责任编辑 聂淑琴]