

## 田蓯苣对大鼠血脂水平和炎症因子的影响

曹文疆<sup>1</sup>, 彭克军<sup>2</sup>, 袁勇<sup>1</sup>, 王新春<sup>1</sup>, 郭新红<sup>1</sup>, 邢建国<sup>3\*</sup>

(1. 石河子大学医学院第一附属医院, 新疆 石河子 832002; 2. 成都医学院检验医学院, 成都 610083;  
3. 新疆维吾尔自治区药物研究所, 乌鲁木齐 830004)

**[摘要]** 目的: 研究田蓯苣(tilianin)对大鼠血脂水平和炎症因子的影响。方法: 雄性 Wistar 大鼠 60 只随机分为 6 组, 即正常对照组, 模型组, 辛伐他汀组(2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 田蓯苣高剂量组(5.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 田蓯苣中剂量组(2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), 田蓯苣低剂量组(1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)。正常对照组给予普通鼠饲料喂养, 其余组采用喂养高脂饲料加灌胃维生素 D<sub>3</sub> 2 次的方法建立大鼠动脉粥样硬化模型, 连续给药 12 周后, 检测大鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、大鼠肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)炎症因子的含量。结果: 与正常对照组比较, 模型组 TC(29.6 ± 3.52) mmol·L<sup>-1</sup>, TG(2.63 ± 0.41) mmol·L<sup>-1</sup>, LDL-C(5.51 ± 0.76) mmol·L<sup>-1</sup>, IL-1(18.3 ± 1.86) ng·L<sup>-1</sup>, IL-6(49.7 ± 6.77) ng·L<sup>-1</sup>, TNF-α(68.5 ± 8.26) ng·L<sup>-1</sup>, hs-CRP(11.1 ± 1.14) μg·L<sup>-1</sup>, 水平明显升高, HDL-C(2.87 ± 0.52) mmol·L<sup>-1</sup>, 水平明显降低(P < 0.01)。与模型组比较, 田蓯苣药物组可以显著降低血清 TC, TG, LDL-C, IL-1, IL-6, TNF-α 和 hs-CRP 水平, 明显提高血清 HDL-C 水平(P < 0.01, P < 0.05)。结论: 田蓯苣可通过它的调脂和抗炎作用发挥抗大鼠动脉粥样硬化作用。

**[关键词]** 田蓯苣; 动脉粥样硬化; 血脂; 炎症

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0164-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013110164

**[网络出版地址]** <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20130329.1347.001.html>

**[网络出版时间]** 2013-03-29 13:47

## Effects of Tilianin on the Level of Serum Lipids and Inflammatory Factors in Rats

CAO Wen-jiang<sup>1</sup>, PENG Ke-jun<sup>2</sup>, YUAN Yong<sup>1</sup>, WANG Xin-chun<sup>1</sup>, GUO Xin-hong<sup>1</sup>, XING Jian-guo<sup>3\*</sup>

(1. The First Affiliated Hospital of Medical College, Shihezi University, Shihezi 832002 China;  
2. Laboratory Medical School of Chengdu Medical College, Chengdu 610083, China;  
3. Xinjiang Institute of Materia Medica, Urumqi 830004, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the effects of tilianin on the level of serum lipids and inflammatory factors in rats. **Method:** Sixty male Wistar rats were randomly divided into 6 groups, normal control group, model control group, simvastatin group (2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), tilianin high does group (5.0 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), tilianin medium does group (2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>), tilianin low does group (1.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>). Rats in normal control group were given ordinary diet, and rats in other groups were given high fat diet and perfused with vitamin D<sub>3</sub> twice to establish the atherosclerosis model. After 12 weeks, the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), interleukin-1 (IL-1), IL-6, tumor necrosis factor alpha (TNF-α) and high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) in serum were determined. **Result:** Compared with normal control group after 12 weeks, the level of TC (29.6 ± 3.52) mmol·

**[收稿日期]** 20121008(009)

**[基金项目]** 国家重大新药创制项目(2012zx09102201-009)

**[通讯作者]** \* 邢建国, 研究员, 硕士生导师, 从事中药民族药的研究, Tel: 0991-2300682, E-mail: xjguodd@163.com

$L^{-1}$ , TG ( $2.63 \pm 0.41$ )  $mmol \cdot L^{-1}$ , LDL-C ( $5.51 \pm 0.76$ )  $mmol \cdot L^{-1}$ , IL-1 ( $18.3 \pm 1.86$ )  $ng \cdot L^{-1}$ , IL-6 ( $49.7 \pm 6.77$ )  $ng \cdot L^{-1}$ , TNF- $\alpha$  ( $68.5 \pm 8.26$ )  $ng \cdot L^{-1}$ , hs-CRP ( $11.1 \pm 1.14$ )  $\mu g \cdot L^{-1}$  in model control group were increased significantly, and HDL-C ( $2.87 \pm 0.52$ )  $mmol \cdot L^{-1}$  level was decreased significantly, ( $P < 0.01$ ). Compared with model group, tilianin groups could decrease the content of TC, TG, LDL-C, IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP and increase the content of HDL-C ( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ) in serum. **Conclusion:** Tilianin may inhibit atherosclerotic formation in rats by its regulatory lipid and anti-inflammatory effects.

[**Key words**] tilianin; atherosclerosis; lipids; inflammation

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)是指动脉内膜有脂质等沉积,动脉壁增厚,内部组织坏死崩解与沉积的脂质结合,形成斑块。其发病机制十分复杂,目前认为关于AS的病因较一致的看法是由脂质代谢、炎症、免疫功能障碍三者相结合作用的结果<sup>[1]</sup>。香青兰(*Dracocephalum moldovica* L.)为唇形科青兰属一年生草本植物<sup>[2]</sup>,主要用于治疗冠心病及高血压、心绞痛、动脉粥样硬化、心肌缺血等疾病<sup>[3-4]</sup>。其主要化学成分有黄酮类、挥发油、萜类、氨基酸、微量元素及多肽等<sup>[4-5]</sup>。其中田蓟苷(tilianin)是香青兰总黄酮中的主要有效成分<sup>[6-7]</sup>,而其对大鼠动脉粥样硬化作用尚未有文献报道。因此本试验通过建立大鼠动脉粥样硬化模型,初步探讨田蓟苷对大鼠实验性动脉粥样硬化的保护作用。

## 1 材料

**1.1 仪器** 酶标仪(美国 BIO-RAD 公司)。DEM-II 型自动酶标洗板机(北京楠化科技开发有限公司);TDZ5-WS 多管架自动平衡离心机(湘仪离心机仪器有限公司)。

**1.2 药物与试剂** 田蓟苷提取物(tilianin,实验室自制,经<sup>1</sup>H-NMR,<sup>13</sup>C-NMR,MS,IR 等方法鉴定结构,经 HPLC 测定,纯度 >98%,批号 20100626);维生素 D<sub>3</sub> 注射液(上海通用药业股份有限公司,批号 110701);辛伐他汀片(广东彼迪药业有限公司,批号 20110304);丙基硫氧嘧啶(南通精华制药股份有限公司,批号 110901),胆固醇及胆酸钠(西安国安生物科技有限公司提供,产品编号分别为 C0089, S0358);总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(自浙江伊利康生物技术有限公司,批号分别为 110511,110421,110201,110221);白介素-1(IL-1)、白介素-6(IL-6)、大鼠肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)试剂盒均购自由武汉博士德生物公司,批号分别为 20110425, 20110421,20110409,20110508。

**1.3 动物** SPF 级健康雄性 Wistar 大鼠,体重

(150~180)g,由新疆医科大学实验动物中心提供,许可证号 SCXK(新)2003-0001。

## 2 方法

**2.1 动物分组及模型建立** 大鼠 60 只,适应性喂养 1 周后随机分为 6 组,即正常对照组、模型组、辛伐他汀组( $2.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ )、田蓟苷高剂量组( $5.0 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ )、田蓟苷中剂量组( $2.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ )、田蓟苷低剂量组( $1.5 mg \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$ ),每组 10 只。正常对照组普通饲料正常喂养,模型组喂养高脂饲料<sup>[8]</sup>(含 3% 胆固醇、0.5% 胆酸钠、0.2% 丙基硫氧嘧啶、10% 猪油、5% 白糖、81.3% 基础饲料),辛伐他汀组及田蓟苷组除喂养高脂饲料外每天分别灌胃相应剂量的药物连续 ig 给药 12 周。除正常对照组外,其余各组分 2 次给大鼠 ig 维生素 D<sub>3</sub>( $30 万 U \cdot kg^{-1}$ )。各组自由饮水,连续饲养 12 周,于第 12 周末,禁食 12 h,通过切断颈动脉采血,静置 30 min 后离心( $3 000 r \cdot min^{-1}$ , 15 min),取上层血清放 -20 °C 冰箱备用。

## 2.2 检测指标

**2.2.1 血清血脂水平测定** 检测各组血清 TC, TG, LDL-C, HDL-C 等水平。具体方法严格按照试剂盒说明书进行。

**2.2.2 血清炎症因子含量** 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组大鼠血清中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  和高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)炎症因子的含量,操作方法严格按照试剂盒说明书进行。

**2.3 统计学分析** 应用 SPSS 13.0 统计学软件处理,所有试验数据用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较用 *t* 检验,多组间比较用单因素方差分析。 $P < 0.05$  为有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对血脂水平的影响** 模型组造模 12 周后,与正常对照组比较,血清 TC, TG 和 LDL-C 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低( $P < 0.01$ )。与模型组比较,辛伐他汀组血清 TC, TG 及 LDL-C 水平显著降低( $P < 0.01$ ,  $P < 0.05$ ),而 HDL-C 水平较模型组显著

增高 ( $P < 0.05$ ); 田蓟苷药物组能显著降低血清 TC, TG 及 LDL-C 水平, 提高血清 HDL-C 水平 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。见表 1。

**3.2 对血清炎症因子表达的影响** 与正常对照组相比, 模型组血清中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP 等炎症因子水平均显著增高 ( $P < 0.01$ )。与模型组比较,

辛伐他汀组能显著降低血清中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP 炎症因子含量 ( $P < 0.01$ ); 田蓟苷药物高、中剂量组能够显著降低血清中 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  的含量 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), 高剂量组能够显著抑制 hs-CRP 的表达 ( $P < 0.01$ )。表明田蓟苷对炎症因子的抑制作用呈现一定的剂量依赖性。见表 2。

表 1 田蓟苷对 AS 模型大鼠血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常对照	-	3.11 ± 0.29 <sup>1)</sup>	0.78 ± 0.09 <sup>1)</sup>	0.93 ± 0.08 <sup>1)</sup>	4.45 ± 0.81 <sup>1)</sup>
模型	-	29.6 ± 3.52	2.63 ± 0.41	5.51 ± 0.76	2.87 ± 0.52
辛伐他汀	2.5	19.3 ± 6.0 <sup>1)</sup>	1.22 ± 0.18 <sup>1)</sup>	4.37 ± 0.66 <sup>2)</sup>	4.12 ± 0.61 <sup>2)</sup>
田蓟苷	5.0	21.1 ± 1.51 <sup>1)</sup>	1.57 ± 0.14 <sup>1)</sup>	4.23 ± 0.47 <sup>1)</sup>	4.06 ± 0.57 <sup>2)</sup>
	2.5	22.1 ± 3.28 <sup>2)</sup>	1.97 ± 0.25 <sup>1)</sup>	4.92 ± 0.65 <sup>2)</sup>	3.99 ± 0.60 <sup>2)</sup>
	1.5	23.0 ± 2.56 <sup>2)</sup>	2.33 ± 0.26 <sup>2)</sup>	5.49 ± 0.89	3.34 ± 0.46

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.05$ (表 2 同)。

表 2 田蓟苷对 AS 模型大鼠血清炎症因子表达的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup>	IL-1/ng·L <sup>-1</sup>	IL-6/ng·L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng·L <sup>-1</sup>	hs-CRP/ $\mu$ g·L <sup>-1</sup>
正常对照	-	3.9 ± 0.61 <sup>1)</sup>	8.56 ± 1.69 <sup>1)</sup>	32.6 ± 4.66 <sup>1)</sup>	2.89 ± 0.45 <sup>1)</sup>
模型	-	18.3 ± 1.86	49.7 ± 6.77	68.5 ± 8.26	11.1 ± 1.14
辛伐他汀	2.5	8.95 ± 1.80 <sup>1)</sup>	29.3 ± 5.15 <sup>1)</sup>	51.7 ± 7.16 <sup>1)</sup>	6.91 ± 1.05 <sup>1)</sup>
田蓟苷	5.0	11.3 ± 2.27 <sup>1)</sup>	33.6 ± 3.77 <sup>1)</sup>	48.0 ± 5.88 <sup>1)</sup>	8.06 ± 1.17 <sup>1)</sup>
	2.5	15.5 ± 2.56 <sup>2)</sup>	41.4 ± 6.45 <sup>2)</sup>	62.1 ± 4.63 <sup>2)</sup>	10.1 ± 1.38
	1.5	16.1 ± 3.56	48.3 ± 3.81	65.7 ± 9.14	10.2 ± 1.77

#### 4 讨论

建立合适的 AS 模型是研究其发病机制的先决条件。AS 模型建立的基本方法是提高饲料中脂质的含量, 但是这种方法会导致出现粥样硬化病变的时间差异较大。因此, 本试验通过喂养高脂饲料加灌胃维生素 D<sub>3</sub> 两次的方法建立大鼠 AS 模型。维生素 D<sub>3</sub> 导致血钙升高, 破坏动脉管壁内皮的完整性, 有利于血浆脂质对管壁侵入和损伤<sup>[9]</sup>; 另外, 血钙升高超出血浆溶解度, 钙盐就沉积在主动脉中膜, 使血管平滑肌细胞受损变性, 最终出现钙化<sup>[10]</sup>, 这些都加速了在高脂条件下 AS 的形成。从本试验的结果可以看出, 模型组血清 TC, TG 及 LDL-C 水平显著升高, HDL-C 水平显著降低; IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ , hs-CRP 等炎症因子水平均显著增高 ( $P < 0.01$ ), 提示模型建立成功。

近年来, 脂质代谢与动脉粥样硬化的关系一直倍受学者们的关注。高脂血症可引起血管内皮功能障碍, 形成泡沫细胞, 促进 AS 的发生。血清中 TC, TG, LDL-C, HDL-C 含量作为高脂血症的判断指标, 同时又是引起动脉粥样硬化和冠心病的重要因素。

本试验结果显示, 与模型组比较, 田蓟苷药物组可以显著降低血清 TC, TG, LDL-C 含量, 升高 HDL-C 含量 ( $P < 0.01, P < 0.05$ )。提示田蓟苷可以通过改善脂质代谢紊乱达到抑制 AS 的作用。

AS 的形成对损伤的血管内膜而言既是免疫反应又是炎症反应, Ross 教授<sup>[11]</sup> 1999 年在其损伤反应学说的基础上, 明确提出“动脉粥样硬化是一种炎症性疾病”。炎症反应贯穿于 AS 起始、进展及斑块破裂血栓形成的全过程。C 反应蛋白 (CRP) 是公认的炎症标志物, 在炎症反应时明显升高, 而且与 AS 和冠心病关系密切; hs-CRP 作为体内炎症反应的敏感指标, 可直接反应 AS 的发生及严重程度, 是 AS 血栓形成疾病的介导和标志物, 它参与了 AS 形成的全过程。因此, 本试验对 hs-CRP 及相关炎症因子 IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  进行检测, 结果显示, 与模型组比较, 田蓟苷药物组对炎症因子的表达有显著的抑制作用 ( $P < 0.01, P < 0.05$ ), 并且其抑制作用呈现一定的剂量依赖性。提示田蓟苷可能通过抑制炎症反应的发生发挥抗 AS 作用。

# 黄芩素对大鼠离体胸主动脉的舒张作用及其机制

周恒源, 卞筱泓\*, 许激扬\*, 赵刚刚

(中国药大学生命科学与技术学院, 南京 210009)

**[摘要]** **目的:**研究黄芩素(BAI)对去甲肾上腺素(NE,  $1 \times 10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )和氯化钾(KCl,  $6 \times 10^{-2} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )预收缩健康成年雄性大鼠胸主动脉环的舒张作用,并探讨其作用机制。**方法:**应用离体血管环技术观察BAI对大鼠胸主动脉环张力的作用,记录NE预收缩的离体大鼠胸主动脉环张力变化。采用一氧化氮合酶(eNOS)抑制剂L-硝基精氨酸甲酯(L-NAME,  $1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )、环氧化酶抑制剂吲哚美辛(INDO,  $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )和鸟苷酸环化酶抑制剂亚甲蓝(MB,  $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )和不同的钾通道阻滞剂预孵后观察BAI对血管环张力改变的影响,并观察对NE诱发的内钙释放和CaCl<sub>2</sub>引起的外钙内流的影响。**结果:**BAI对NE或KCl预收缩的内皮完整和去内皮大鼠离体胸主动脉环均产生明显的舒张作用,与溶剂组相比差异有统计学意义。预先用L-NAME, MB, K<sub>v</sub>通道阻滞剂四氨基吡啶(4-AP,  $1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), K<sub>Ca</sub>通道阻滞剂四乙胺(TEA,  $1 \times 10^{-3} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ), K<sub>ir</sub>通道阻滞剂氯化钡(BaCl<sub>2</sub>,  $1 \times 10^{-4} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )孵育后,BAI对预收缩的血管张力的改变与无阻断药时比较,差异均无统计学意义;预先用K<sub>ATP</sub>通道阻滞剂格列苯脲(Gli,  $1 \times 10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ )和INDO孵育后,BAI的舒张血管作用减弱,与无阻断药比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ );且BAI对NE外钙内流引起的收缩有明显的抑制作用。**结论:**黄芩素可明显降低由NE诱发的血管环张力的升高,且其作用具有浓度依赖性,此作用有内皮依赖性和非内皮依赖性的特点。内皮依赖性收缩可能与前列环素(PGI<sub>2</sub>)途径有关,非内皮依赖机制与K<sub>ATP</sub>通道和钙离子通道有关。

**[关键词]** 黄芩素; 胸主动脉; 内皮; 降血压; 机制

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)11-0167-05

**[doi]** 10.11653/syfy2013110167

**[收稿日期]** 20120808(004)

**[基金项目]** 国家自然科学基金项目(81073010)

**[第一作者]** 周恒源, 硕士研究生, Tel: 13813982516, E-mail: carol\_cpu@ sina. com

**[通讯作者]** \* 卞筱泓, 讲师, Tel: 13851532404, E-mail: bio\_cpu@ 163. com

\* 许激扬, 教授, Tel: 13776671661, E-mail: yhsfxmd@ yahoo. cn

## [参考文献]

- [1] 李贵星, 刘双凤. 动脉粥样硬化发病机制的研究进展[J]. 中国实验诊断学, 2007, 11(9): 1268.
- [2] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 1979: 416.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国卫生部药品标准维吾尔药分册[S]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1998: 73.
- [4] 田友清, 尚靖, 何婷, 等. 基于中药血清化学及血清药理学方法探讨香青兰保护心肌细胞缺氧/复氧损伤物质基础[J]. 中国中药杂志, 2012, 37(5): 620.
- [5] 冯长根, 李琼. 香青兰化学成分与药理活性研究综述[J]. 中成药, 2003, 25(2): 155.
- [6] 袁勇, 邢建国, 张永军, 等. 高效液相色谱法测定香青兰提取物中田蓟苷的含量[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 12(13): 68.

- [7] Ki-Hoan Nam, Jae-Hoon Choi. Inhibitory effects of tilianin on the expression of inducible nitric oxide synthase in low density lipoprotein receptor deficiency mice [J]. Exp Mol Med, 2006, 38(4): 445.
- [8] 郑楚, 杨冬业, 徐勤, 等. 三七花总皂苷对动脉粥样硬化模型大鼠血脂及血液流变学影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(12): 162.
- [9] 杨威, 关秀茹. 大鼠动脉粥样硬化模型的研究进展[J]. 哈尔滨医科大学学报, 2011, 45(4): 391.
- [10] Bennani K N, Kehel L, Bouayadi E F, et al. New model of atherosclerosis in insulin resistant sand rats: hypercholesterolemia combined with D<sub>2</sub> vitamin [J]. Atherosclerosis, 2000, 150: 55.
- [11] Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease [J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115.

[责任编辑 聂淑琴]