

丹酚酸 B、丹参酮 A 对动脉粥样硬化家兔血清一氧化氮及甘油三酯的影响*

吕炳强, 范英昌, 孙连胜

摘要: [目的]观察丹参水溶性成分丹酚酸 B 和脂溶性成分丹参酮 A 对家兔动脉粥样硬化模型血清一氧化氮 (NO) 及甘油三酯 (TG) 浓度的影响, 以寻找其作用靶点。[方法]复制家兔动脉粥样硬化模型, 分别用放射性免疫方法和比色法检测血清 NO 和 TG 浓度, 观察丹酚酸 B 和丹参酮 A 抗动脉粥样硬化的作用异同。[结果]丹酚酸 B 和丹参酮 A 都能增加动脉粥样硬化家兔血清 NO 浓度, 降低血清 TG 浓度。但升高 NO 的作用丹参酮 A 优于丹酚酸 B, 降低 TG 作用丹酚酸 B 优于丹参酮 A。[结论]丹参水溶性成分与脂溶性成分都能调节血清 NO 及 TG 浓度而达到抗动脉粥样硬化的作用, 但具体作用机制有所不同。

关键词: 丹参; 丹酚酸 B; 丹参酮 A; 动脉粥样硬化; 一氧化氮; 甘油三酯

中图分类号: R543.5 文献标识码: A 文章编号: 1005-714X(2006)01-0032-03

The influence of salvianolic acid B and tanshinone A on the nitric oxide and triglyceride in sera of atherosclerosis rabbits

LV Bing-qiang, FAN Ying-chang, SUN Lian-sheng

(Tianjin University of TCM, Tianjin 300193 China)

Abstract: [Objective] To study the influence of water-soluble active principle (salviandic acid B) and fat-soluble active principle (tanshinone A) on the level of nitric oxide (NO) and triglyceride (TG) in sera of atherosclerosis rabbits. [Methods] Atherosclerosis was initiated in rabbits by feeding cholesterol and oil. The influence of salviandic acid B and tanshinone A on sera NO and TG were observed by radio immunity and GPO-PAP. [Results] Both of the salviandic acid B and the tanshinone A could markedly decrease the level of TG and significantly increase the NO; but the tanshinone A was significantly better than the salviandic acid B on NO, the salviandic acid B was better significantly better than the tanshinone A on TG. [Conclusion] The salviandic acid B and tanshinone A both could inhibit atherogenesis of hyperlipid-fed rabbits by modulate the NO and TG, but the mechanism is not entire the same.

Key words: red sage root; salviandic acid B; tanshinone A; atherosclerosis; nitric oxide; triglyceride

一氧化氮 (Nitric Oxide, NO) 是一种无机小分子, 普遍存在于脊椎动物的各种细胞内, 近年来大量的研究证明, NO 对动脉粥样硬化 (Athero Sclerosis, AS) 的形成具有多个环节的抑制作用, 如调节血管张力和血压、传递神经信息介导细胞免疫和细胞毒性、抑制血小板集聚、抗氧化作用、抑制单核-巨噬细胞的浸润等, 而 AS 时普遍存在内皮介导的 NO

合成障碍。另外, 大量的研究表明, 血脂的异常增高是大多数 AS 发生的前提和基础。丹参是临床常用的活血化瘀中药, 研究证实丹参具有舒张血管、保护心肌、抗氧化、抗凝和保护内皮细胞等多种功效。丹参有效成分有水溶性和脂溶性两大类, 这些成分在 AS 的防治中起着关键性作用, 丹酚酸 B 和丹参酮 A 分别是丹参重要的水溶性和脂溶性成分, 为了探讨这两种丹参单体在 AS 防治中发挥的作用及其可能作用机制, 以及有何异同, 建立了家兔 AS 模型, 观察比较了丹酚酸 B、丹参酮 A 对家兔 AS 模型血清 NO 及甘油三酯 (TG) 的影响。

* 基金项目: 天津市自然科学基金项目 (023611611)。

作者单位: 300193 天津中医学院 (吕炳强, 范英昌)

300354 天津市塘沽区杭州道医院 (孙连胜)

作者简介: 吕炳强 (1950-), 男, 副教授, 从事解剖教学工作。

1 材料与方法

1.1 动物及饲料

纯系日本大耳白家兔,雌雄各半,48只,体质量(2.5±0.25)kg,由北京科宇动物养殖中心提供,合格证号:SCXK(京)002-0005。饲养于天津中医学院动物中心(环境设施符合《中华人民共和国卫生部实验动物标准》二级标准),单笼饲养,自由饮水。

高脂饲料组成:普通饲料89%(天津市武清区科达养殖中心提供)、胆固醇1%(天津市英博生化试剂有限公司)、大豆色拉油10%(市售)。

1.2 实验药品

丹参酮 A:西安鸿生生物技术有限公司(纯度90%);

丹酚酸 B:天津中一制药有限公司(批号040629)。

1.3 实验试剂

甘油三酯(TG)试剂盒:中生北控生物科技股份有限公司产品;

NO试剂盒:南京建成生物试剂公司。

1.4 实验仪器

半自动生化分析仪:荷兰威图,722RS型分光光度计:上海第二分析仪器厂;医用离心机LD4-2A:北京医用离心机厂;液闪计数器:Wallac,发玛西亚。

1.5 实验方法

1.5.1 动物分组及给药

48只家兔饲养1周以后,测定血脂和体质量,依据血脂及体质量,将其分为:正常对照组、模型对照组、丹参酮 A组、丹酚酸 B组,每组12只。正常对照组:家兔仅饲以普通饲料;模型对照组:家兔每天每只给予50g高脂饲料,再饲以普通饲料150g,连续12周;丹参酮 A组:家兔给予高脂饲料4周后,开始经口灌服丹参酮 A,24mg/(kg·d),连续8周;丹酚酸 B组:家兔给予高脂饲料4周后,开始经口灌服丹酚酸 B,8mg/(kg·d),连续8周。

1.5.2 测定指标及方法

1.5.2.1 指标测定方法

血清TG用甘油三酯酶比色法(GPO-PAP法);血清NO用放免法,于给药8周末实验结束时,心脏取血,进行指标测定。

1.5.2.2 主动脉病变病理检查

于实验结束时,用气栓法处死动物,取出自心脏至髂总动脉分支处的主动脉,剥净外膜和周围脂肪,沿背侧正中中线纵向剪开,用0.9%的生理盐水冲

洗干净,平铺于滤纸上,用15%的甲醛固定。苏丹染色,用400万像素的数码照相机近距离照相,采用图像分析系统(Penguin-600CL DX51TR美国)计算出斑块面积与整条主动脉面积的百分比。

1.5.2.3 统计学方法

用Spss10.0软件包进行统计学处理,数据用($\bar{x} \pm s$)表示,方差分析用F检验,组间比较用q检验。

2 结果

2.1 丹酚酸 B 和丹参酮 A 对动脉粥样硬化家兔主动脉斑块面积的影响

实验结果表明,丹酚酸 B 和丹参酮 A 均能抑制动脉粥样硬化形成,与模型组相比,具有显著性差异(P<0.05),见表1。

表1 各组动脉粥样硬化斑块占主动脉总面积的百分比($\bar{x} \pm s$) %

组别	n	斑块面积/主动脉面积
正常组	12	
模型组	12	55.4±21.6
丹酚酸 B 组	12	30.5±14.4*
丹参酮 A 组	12	31.2±15.8*

注:与模型组比较,*P<0.05。

2.2 丹酚酸 B 和丹参酮 A 对动脉粥样硬化家兔血清 NO 及 TG 浓度的影响

实验结果表明,与正常组相比,模型组血清 NO 浓度明显降低,TG 浓度明显升高,丹酚酸 B 和丹参酮 A 均能升高血清 NO 浓度,降低 TG 浓度,与模型组相比,具有显著性差异(P<0.05),但丹参酮 A 降低 TG 浓度作用不于丹酚酸 B 组,升高 NO 浓度强于丹酚酸 B 组,均具有显著性差异(P<0.05),见表2。

表2 丹酚酸 B 和丹参酮 A 对动脉粥样硬化家兔血清 NO 浓度的影响($\bar{x} \pm s$) mmol/L

组别	n	NO 浓度	TG 浓度
正常组	12	72.98±19.36*	0.92±0.18
模型组	12	46.39±20.39	2.14±0.42
丹酚酸 B 组	12	80.38±8.54*	1.11±0.51*
丹参酮 A 组	12	115.40±49.93**	1.60±0.66**

注:与模型组比较,*P<0.05;与丹酚酸 B 组比较,**P<0.05。

3 讨论

20世纪90年代以前,抗心肌缺血的中成药多用丹参的脂溶性成分,如复方丹参片等,90年代以后逐渐重视丹参水溶性成分的应用,如复方丹参滴丸等。近年来应用现代医学实验方法研究表明,丹参的脂溶性有效成分丹参酮可通过抗氧化,抑制黏

附分子表达,抑制平滑肌细胞的增殖等方面达到抗AS的作用^[1-5]。丹参的水溶性有效成分丹酚酸则主要在降低血脂、抗氧化及调节血管内皮功能等方面发挥重要抗AS作用^[6-7]。

众所周知AS是一种复杂的血管疾病,血脂增高和紊乱是大多数AS发生的前提和基础,血管内皮功能障碍是AS发生的始发事件,多种因素相互作用,导致了AS的发生、发展。但促进AS最主要的高危因素是高脂血症或高胆固醇血症。当机体存在这些危险因素时,内皮细胞内L-精氨酸的生物利用度下降,一氧化氮合酶(NOS)对L-精氨酸亲和力下降,同时内皮细胞合成和释放NO增多,灭活NO加快,特别是氧化脂质蛋白更易灭活NO,NO受体信号传递受到抑制,NO功能不能得到发挥,不仅使血管收缩,还促进平滑肌增生和激活巨噬细胞与内皮细胞黏附,诱导泡沫细胞生成,促进血小板黏附与聚集,最终导致粥样硬化病变^[8]。所以,能否长期而稳定的降低异常血脂浓度和维持正常的NO浓度,成为防止AS的发生和发展的关键。

研究表明,丹参的水溶性有效成分丹酚酸B和脂溶性成分丹参酮A都能够明显降低AS家兔血清TG浓度、升高NO浓度,从而抑制AS斑块的形成,具有明确的抗AS的作用。而丹参酮A升高NO作用优于丹酚酸B,丹酚酸B降低TG作用优于丹参酮A,两者均有显著性差异,但对粥样斑块的影响并没有显示出差别。结合以前的研究,丹酚酸B具有明确的内皮细胞保护效应,而丹参酮A对内

皮细胞功能没有明显影响,故推断:丹参水溶性成分与脂溶性成分在治疗动脉粥样硬化过程作用部位或时相有所不同,但它们的作用是协同的。这为丹参的有效成分作用靶点及机制研究提供了很好借鉴作用,并为其在防治心脑血管疾病中的应用提供理论论据。

参考文献:

- [1] 徐罗玲,吴琦,王佰瑶,等. 丹参酮对人中性粒细胞氧自由基释放的抑制效应[J]. 中国病理生理杂志, 1994, 10(6):635.
- [2] 杜俊蓉. 丹参酮A对培养人血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 华西药理学杂志, 1999, 14(1): 1.
- [3] 吴焕明,尹为华. 丹参酮A 磺酸钠对低氧诱导肺血管平滑肌细胞增殖的影响[J]. 同济医科大学学报, 2001, 30(2): 106.
- [4] 姜开余,阮长耿,顾振纶,等. 丹参酮A 磺酸钠对内皮细胞和血小板体外表达黏附分子的作用[J]. 中国药理学报, 1998, 19(1): 47.
- [5] 姜开余,顾振纶,阮长耿. 丹参素对CD11b、P-Selectin、I-CAM-1、VCAM-1、E-Selectin表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2000, 16(6): 682.
- [6] 施一帆,李军. 复方丹参滴丸对家兔动脉粥样硬化的影响[J]. 心血管康复医学杂志, 2002, 11(3): 226.
- [7] 唐仕雄,葛赛鹰,戎杏娥. 复方丹参稀液等容血液稀释对冠心病过氧化脂质的影响[J]. 河南诊断与治疗杂志, 1995, 9(1): 5.
- [8] Jameson. Principles of Molecular Medicine NO[M]. America Humana Jpress, 1998: 167.

(投稿日期 2005-12-12)

2006年《天津中医学院学报》征订启事

《天津中医学院学报》由天津市教育委员会主管,天津中医学院主办,为综合性中医药学术期刊,是天津市教委中心核心期刊。本刊理论与实践并举,继承与发展并重,设有理论探讨、中医教学、实验研究、中药研究与应用、研究生园地、雏鹰之窗、针灸与推拿、临床集萃、综述等栏目。

本刊为季刊,每季末月15日出版,每期定价4元,全年16元(4本)。国内外公开发行人,国内读者在全国各地邮局均可订阅,邮发代号:6-153。漏订者可直接向本编辑部办理订阅,地址:天津市南开区鞍山西道312号,邮编:300193,电话:(022)23051018,传真:(022)27470216,E-mail:xuebao@tjutc.edu.cn。