

萸芍血脉平胶囊对动脉粥样硬化易损斑块家兔模型炎症因子的影响

聂超¹ 朱萱萱² 于云华³ 张学非² 周杰¹

(1.江苏建康职业学院,江苏南京 210029; 2.南京中医药大学附属医院,江苏南京 210029;
3.新疆伊犁哈萨克自治州中医医院,新疆伊犁 835000)

摘要 目的:观察萸芍血脉平胶囊对动脉粥样硬化易损斑块家兔模型炎症因子的影响,研究其抗动脉粥样硬化的作用机制。方法:采用高脂喂养加颈动脉球囊拉伤术制造动脉粥样硬化易损斑块模型家兔,随机分成模型组、辛伐他汀组、丹参组和萸芍血脉平高、中、低剂量组,每组 10 只,另取 10 只正常家兔作为正常组。分别给予相应药物干预 8 周,正常组与模型组给予等量生理盐水。实验结束检测并比较各组家兔肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-10(IL-10)含量。结果:经过药物干预后,萸芍血脉平胶囊各剂量组家兔血液中 IL-1 明显低于模型组,萸芍血脉平胶囊低、中剂量组家兔血液中 IL-10 明显高于模型组,萸芍血脉平胶囊中剂量组家兔血液中 TNF- α 浓度明显低于模型组。结论:萸芍血脉平胶囊可以减轻动脉粥样硬化过程中炎症因子的释放,调节免疫功能,保护血管内皮细胞功能,从而对防治动脉粥样硬化有积极的意义。

关键词 动脉粥样硬化 萸芍血脉平胶囊 肿瘤坏死因子 白细胞介素 实验研究

中图分类号 R543.505 **文献标识码** A **文章编号** 1672-397X(2014)09-0077-02

动脉粥样硬化(Atherosclerosis, As)是动脉硬化的血管病中常见的一种,其特点是受累动脉病变从内膜开始,一般先有脂质和复合糖类积聚、出血及血栓形成,纤维组织增生及钙质沉着,并有动脉中层的逐渐蜕变和钙化,病变常累及弹性及大中等肌性动脉,一旦发展到足以阻塞动脉腔,则该动脉所供应的组织或器官将缺血或坏死。研究表明,动脉粥样硬化是一种慢性炎症性疾病,在其发生发展的各阶段中,均有不同程度的炎症反应发生,炎症性细胞因子在此过程中发挥了重要的作用^[1]。因此,我们通过实验观察萸芍血脉平胶囊对动脉粥样硬化易损斑块模型家兔炎症因子的影响,研究其抗动脉粥样硬化的作用机制。

1 实验材料

1.1 动物 健康雄性家兔,体重 2.0~2.5kg,由南京江宁区青龙山实验动物饲养场提供,合格证号:SCXK(苏)2012-0008。

1.2 药物 萸芍血脉平胶囊:由新疆伊犁哈萨克自治州中医医院提供,该药是新疆哈萨克民族药物,主要包含的中药成分有赤芍、姜黄、桂枝、没药,将胶囊研成粉末经蒸馏水充分溶解配制成水溶液。复方丹参滴丸:天津天士力制药股份有限公司,批号:12031,经蒸馏水配制成溶液;辛伐他汀:杭州默沙东制药有限公司,批号:120710,经蒸馏水配制成溶液。

1.3 试剂与仪器 白细胞介素-1(IL-1):由美国 BP 公司提供,批号:201302208QW;白细胞介素-10(IL-10):由美国 BP 公司提供,批号:20130220RW;肿瘤坏死因子 α (TNF- α):由美国 BP 公司提供,批号:20130220DF;高脂饲料:由 1%胆固醇+5%蛋黄+5%猪油+89%普通饲料组成;球囊导管:Dedwards Lifesciences,批号:59219817;LDZ-5 离心机:北京京立离心机有限公司;756PC 紫外线分光光度计:由上海光谱仪器有限公司提供。

基金项目:江苏省高校优势学科项目(中西医结合)(J1006)

- [6] 苗明三.常用中医药研究动物模型.北京:中国中医药出版社,1997:91
- [7] 姚泰.生理学.2版.北京:人民卫生出版社,2010:259
- [8] Jesudason DR, Monteiro MP, McGowan BM, et al. Low-dose pancreatic polypeptide inhibits food intake in man. Br J Nutr, 2007, 97:426
- [9] 刘艳华,李晓南.脑肠肽、摄食调控与肥胖关系的研究进展.国际消化病杂志,2012,30(6):357
- [10] COLLOMBAT P, HECKSHER-SØRENSEN J, KRULL J, et al. Embryonic endocrine pancreas and mature beta cells acquire

alpha and PP cell phenotypes upon Arx misexpression. J Clin Invest, 2007, 117(4):961

- [11] KU SK, LEE HS. An immunohistochemical study of the pancreatic endocrine cells of the nude mouse, Balb/c -nu/nu. Eur J Histochem, 2006, 50(1):61

第一作者:邵南齐(1973-),男,硕士,讲师,中药药理学专业. shaonanqi@126.com

收稿日期:2014-04-01

编辑:吴宁

2 实验方法

2.1 造模 家兔正常饲养 1 周后经耳缘静脉取血测定实验前家兔血脂, 给予高胆固醇饲料 100g/d 饲养 2 周。以 20% 乌拉坦 5mL 经耳缘静脉麻醉后, 在右侧颈总动脉走行分离皮肤和皮下组织, 钝性分离出颈总动脉约 4~5cm, 向远心端分离出颈内动脉与颈外动脉, 结扎颈外动脉远心端, 用动脉夹夹住颈总动脉与颈内动脉以阻断血流, 在颈外动脉壁上剪一“V”形小口后, 逆行插入套

有球囊的导管(用 1:15 稀释的肝素钠生理盐水浸润), 送入约 5cm, 抽出导丝, 连接压力泵, 旋转至约 2 个大气压, 以球囊充盈为度, 缓慢回拉球囊至分叉处, 重新插入导管, 再牵拉一次, 以确保内膜拉伤, 退出导管, 结扎颈外动脉近心端, 逐层缝合皮下组织和皮肤, 术后青霉素钠注射液冲洗创面。术后按 8 万单位/只剂量肌肉注射家兔, 连续 3d。手术后继续饲喂高脂饲料 2 周。

2.2 动物分组及药物干预 造模后的家兔经耳缘静脉采血 2mL, 3000r/min 离心 10min 后取血清, 测定家兔血脂。将血脂升高的家兔, 随机分组编号, 每组 10 只, 参照《中药药理研究方法》经灌胃器灌胃给药。正常组: 予等量生理盐水; 模型组: 予等量生理盐水; 复方丹参滴丸组: 予 54mg/kg 复方丹参滴丸溶液; 辛伐他汀组: 予 1.33mg/kg 辛伐他汀溶液; 苕芍血脉平胶囊高、中、低剂量组: 分别予苕芍血脉平溶液 6.28、3.14、1.57mg/kg。

2.3 标本采集与检测 实验结束时用试剂盒检测各组家兔血液中 TNF- α 、IL-1、IL-10 含量。

3 实验结果

见表 1。与正常组比较, 模型组家兔血液中 IL-1 含量略有升高, IL-10 含量明显降低 ($P<0.01$), TNF- α 含量明显升高 ($P<0.01$)。干预处理后, 与模型组比较, 苕芍血脉平胶囊各剂量组家兔血液中 IL-1 含量明显降低 ($P<0.05$, $P<0.01$), 苕芍血脉平胶囊低、中剂量组家兔血液中 IL-10 含量明显升高 ($P<0.01$), 苕芍血脉平胶囊中剂量组家兔血液中 TNF- α 含量明显降低 ($P<0.05$)。

4 讨论

近几十年来, 我们逐渐认识到炎症在动脉粥样硬化及其并发症中的重要作用, 炎症贯穿于动脉粥样硬化发生和发展的全过程^[2]。TNF- α 具有广泛的生物学活性, 其在动脉粥样硬化、代谢紊乱和炎症中发挥作用, 可以促使极低密度脂蛋白(VLDL) 过量生成, 降低高密度脂蛋白(HDL) 水平, 同时还可以刺激炎症因子生成, 直接发挥促炎作用^[3-4]。IL-1 和 IL-10 也成为动脉粥样硬化的重要标志物。IL-1 可刺激内皮细胞产生反应性氧分子, 使血管通透性增加, 产生有细胞毒性的脂质过氧化物; 可刺激血管内皮细胞增殖, 提高凝血酶原活性, 促进中性粒细胞对血管壁的黏附及平滑肌细胞增生, 在 AS 形成的炎症反应过程中, 导致血管壁损伤、增厚、血栓形成^[5]。IL-10 是一种具有强免疫调节作用的抗炎细胞因子, 具有下调炎症反应的作用, 临床上 IL-10 与多种疾病密切相关^[6]。

本研究结果显示, 苕芍血脉平胶囊高、中、低剂量给药 8

表 1 各组家兔血液 IL-1、IL-10 和 TNF- α 含量比较 ($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	剂量 (mg/kg)	IL-1		IL-10		TNF- α	
			OD 值	浓度(pg/mL)	OD 值	浓度(pg/mL)	OD 值	浓度(pg/mL)
正常组	10		0.60 $\pm$ 0.04	6.65 $\pm$ 0.85	0.85 $\pm$ 0.04	270.03 $\pm$ 16.48	0.28 $\pm$ 0.022	22.08 $\pm$ 6.27
模型组	10		0.62 $\pm$ 0.05	6.88 $\pm$ 0.90	0.62 $\pm$ 0.02	181.31 $\pm$ 8.85 $\Delta\Delta$	0.46 $\pm$ 0.049	71.89 $\pm$ 13.74 $\Delta\Delta$
辛伐他汀组	10	1.33	0.55 $\pm$ 0.02	5.56 $\pm$ 0.48*	0.64 $\pm$ 0.03	186.88 $\pm$ 10.15	0.34 $\pm$ 0.048	39.81 $\pm$ 13.40*
复方丹参滴丸组	10	54	0.56 $\pm$ 0.06	5.73 $\pm$ 1.13	0.68 $\pm$ 0.03	205.15 $\pm$ 10.10*	0.37 $\pm$ 0.042	46.30 $\pm$ 11.80
苕芍血脉平低剂量组	10	6.28	0.49 $\pm$ 0.05	4.35 $\pm$ 0.93**	0.72 $\pm$ 0.06	220.77 $\pm$ 21.26**	0.45 $\pm$ 0.054	69.72 $\pm$ 15.05
苕芍血脉平中剂量组	10	3.14	0.51 $\pm$ 0.06	4.88 $\pm$ 1.12*	0.69 $\pm$ 0.04	207.62 $\pm$ 13.95**	0.35 $\pm$ 0.031	42.69 $\pm$ 8.50*
苕芍血脉平高剂量组	10	1.57	0.41 $\pm$ 0.04	2.84 $\pm$ 0.77**	0.69 $\pm$ 0.11	209.46 $\pm$ 40.76	0.40 $\pm$ 0.047	54.86 $\pm$ 13.32

注: 与正常组比较, $\Delta\Delta P<0.01$; 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

周后均能不同程度地降低动脉粥样硬化易损斑块模型家兔血液中 IL-1 和 TNF- α 的含量, 减少血栓的生成, 改善动脉粥样硬化的症状, 同时苕芍血脉平胶囊中、低剂量还能显著升高 IL-10, 减轻炎症反应, 起到保护血管的作用。

中医认为本病病因为痰浊、气滞、血瘀为患, 为本虚标实证。近年来, 许多研究证实动脉粥样硬化疾病的病机为“痰瘀互结, 毒邪内生”, 因此在治疗时可采用清热、解毒、降浊、通腑法^[7]。苕芍血脉平胶囊中赤芍可“通顺血脉, 缓中, 散恶血, 逐贼血”(《别录》); 姜黄行气破瘀, 通经止痛; 桂枝“利关节, 温经通脉”(《本草疏证》); 没药则散血消肿, 定痛生肌(《本草纲目》)。现代药理学研究表明, 赤芍有较强的抗动脉粥样硬化的作用; 姜黄可以抑制炎症反应, 降低机体血脂含量; 没药有降血脂和分解脂肪作用, 并可抑制肝匀浆胆固醇的合成^[8-9]。此外, 苕芍血脉平胶囊中尚含部分新疆特色的民族药, 气味芳香, 实验证明可以行气活血、散结止痛、祛风除湿, 还具有抗炎消肿、缓解患者疼痛等功效。

5 参考文献

- Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature, 2002, 420: 868
- 李国华, 李佳旻. 炎症因子与动脉粥样硬化. 心血管病学进展, 2010, 31(2): 156
- 郭寻竹, 宋丽萍. 兔动脉粥样硬化模型血清 TNF- α 与斑块内细胞凋亡的相关性研究. 解放军医学院学报, 2014, 35(2): 174
- 焦亚斌, 芮耀诚, 杨鹏远, 等. 动脉粥样硬化大鼠主动脉 IL-1 β 、TNF- α 、IL-10 及 IL-10R 的表达及银杏叶提取物的作用. 第二军医大学学报, 2005, 26(2): 158
- 甄艳军, 安杰, 周晓红, 等. 木贼对动脉粥样硬化早期大鼠血清 IL-1、IL-8 及 TNF- α 的影响. 中国老年学杂志, 2003, 23(8): 538
- 张道杰, 段朝霞. IL-10 的研究进展. 国外医学免疫学分册, 2003, 26(1): 39
- 李玉洁, 杨庆, 翁小刚, 等. 活血、解毒: 中药干预 AS 炎症反应的探索与尝试. 中国药理学通报, 2010, 26(5): 577
- 于永红, 王瑞英. 赤芍、尼群地平对家兔实验性动脉粥样硬化病灶的消退作用. 临床心血管病杂志, 1996, 12(3): 164
- 沈涛, 姜红祥. 没药的化学成分及其生物活性. 天然产物研究与开发, 2008, 20(2): 360

第一作者: 聂超(1978-), 男, 硕士研究生, 讲师, 主要从事药理学研究。

通讯作者: 朱莹莹, zhuxuanxuan@sina.com

收稿日期: 2014-03-25

编辑: 吴宁