DOI:10.16016/j.1000-5404.2004.11.011
第26卷第11期 第三军医大学学报 Vol. 26, No. 11
2004年6月 ACTA ACADEMIAE MEDICINAE MILITARIS TERTIAE Jun. 2004

文章编号:1000-5404(2004)11-0967-03

论著

葛根素对高脂血症大鼠脂质代谢及血浆 PGI_2、TXA_2 水平的影响

刘海燕,石元刚 (第三军医大学预防医学系营养与食品卫生学教研室,重庆 400038)

提 要:目的 观察葛根素对高脂饲料诱导的高脂血症大鼠血浆前列腺素 I_2(Prostacyclin,PGI_2)和血栓素 A_2(Thromboxane,TXA_2)水平的影响,为防治高脂血症提供实验依据。方法 48只Wistar大鼠,随机分为4组,分别饲以正常饲料、高脂饲料、葛根素干预Ⅰ组和葛根素干预Ⅱ组,每组12只。饲养8周后测定大鼠血中脂质 PGI_2、TXA_2 的含量。结果 葛根素能显著抑制高脂饲料诱导的大鼠血浆甘油三酯、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、以及血栓素 A_2 升高、降低 TXA_2/PGI_2 值,同时显著升高高密度脂蛋白胆固醇($F=109.163$, $P=0.000$)。结论 葛根素具有明显的降血脂作用,同时能降低 TXA_2/PGI_2,提示具有抗血小板聚集和促血管扩张作用。

关键词:高脂血症;葛根素;前列环素 I_2;血栓素 A_2
中图法分类号:R284.1;R589.2;R977.6 文献标识码:A

Effects of puerarin on the levels of PGI_2 and TXA_2 in plasma of rats with hyperlipidemia

LIU Hai-yan, SHI Yuan-gang (Department Nutrition and Food Hygiene, College of Preventive Medicine, Third Military Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the effects of puerarin on levels of thromboxane A_2 (TXA_2) and prostaglandin I_2 (PGI_2) in plasma of rats with hyperlipidemia. Methods A total of 48 Wistar juvenile rats were randomly divided into four groups: normal diet, high-fat and high-cholesterol diet (HFD), HFD supplemented respectively with 1 g/kg puerarin (puerarin group Ⅰ) or 2 g/kg puerarin (puerarin group Ⅱ). After eight weeks of feeding, the rats were sacrificed for detection of the levels of lipid, TXA_2, and PGI_2. Results The blood triglycerol, total cholesterol, LDL-C, TXA_2, and TXA_2/PGI_2 were significantly lower in puetarin Ⅰ and puerarin Ⅱ groups than those in HFD group, but the concentration of HDL-C was significantly increased in the supplemented group ($F=109.163$, $P=0.000$; $P<0.05$). Conclusion Puerarin can decrease blood-lipids and TXA_2/PGI_2 ratio, suggesting that puerarin has the effects on anti-platelet aggregation and the prevention of atherosclerosis.

Key words: hyperlipidemia; puerarin; PGI_2; TXA_2

高血脂与动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)的发生有着密切关系。血脂增高,特别是低密度脂蛋白胆固醇增高是AS的重要致病因素。各种危险因素引起血小板 TXA_2 生成过多、血管内合成 PGI_2 减少也是AS和冠心病、心肌缺血发生和发展的重要因素。已有研究显示给大鼠补充葛根素(Puerarin, Pur)可调节血浆 TXA_2、PGI_2 的水平。本研究以不同剂量的葛根素干预高脂大鼠,旨在进一步探讨葛根素对大鼠脂质代谢及 PGI_2、TXA_2 的影响,为葛根素防治高脂血症提供实验依据。

1 材料和方法

1.1 实验动物及分组

选择体质量(142.5±13.6)g的Wistar大鼠48只(第三军医大学大坪医院实验动物中心提供),随机分为4组,每组12只,即正常饲料组、高脂饲料组、葛根素干预组(PurⅠ)和葛根素干预Ⅱ组(PurⅡ)。大鼠单笼饲养,自由摄食和饮水。营养干预4周和8周后,股静脉取血观察各项分析指标的变化。实验动物。

1.2 大鼠饲料组成

1.2.1 大鼠基础饲料组成 豆饼20%,小麦粉19%,玉米粉15%,大米粉20%,麸皮15%,鱼粉5%,骨粉3%,酵母1%,食盐1%,鱼肝油1%。

1.2.2 各种动物饲料组成

1.2.2.1 正常饲料组(normal diet, ND) 喂饲基础饲料。

1.2.2.2 高脂饲料组(high fat diet, HFD) 在基础饲料配方基础上添加10%的猪油和2%的胆固醇及1%的胆盐。

基金项目:重庆市科技基金资助项目(2002-155)
Supported the Funsts for sci & Tech Research of Scientific Conmittee of Chongqing(2002-155)
作者简介:刘海燕(1968-),女,河南省郑州市人,硕士研究生,主要从事营养与心血管疾病影响方面的研究。电话:(023)68752291
通信作者:石元刚,电话:(023)68752291
收稿日期:2004-02-25;修回日期:2004-04-01

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

1.2.2.3 葛根素干预Ⅰ组(pur-Ⅰ) 在高脂饲料基础上补充葛根素 1 g/kg 饲料,使饲料中补充的葛根素的含量为 1 g/kg。

1.2.2.4 葛根素干预Ⅱ组(pur-Ⅱ) 在高脂饲料基础上补充葛根素 2 g/kg 饲料,使饲料中补充的葛根素的含量为 2 g/kg。

1.3 Pur 的来源及含量

葛根素由重庆市葛根有效成份生物开发研究所(合川市葛根生产基地)生产,其葛根素含量 96.8%,文献[1]报道实验用葛根素含量为 56.2%,实验大鼠葛根素补充量为 10 g/kg 饲料。

1.4 测定指标与方法

1.4.1 血脂测定 血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)。用北京中生生物试剂公司试剂盒测定。动脉粥样硬化指数(AI)用公式计算:AI=LDL-C/HDL-C。

1.4.2 用放射免疫法测定血浆 6-酮-前列腺素 F1a(6-keto-PGF1a)、血栓素 B_2(TXB_2)和 NO。试剂盒为解放军总医院东亚免疫技术研究所产品。由于 TXA_2 和 PGI_2 性质极不稳定,目前难以测定。TXB_2 和 6-keto-PGF1a 分别为 TXA_2 及 PGI_2 的稳定代谢产物,故通常以测定 TXB_2 和 6-keto-PGF1a 来反映 TXA_2 和 PGI_2 的血浆水平。

1.5 统计学处理

实验数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用统计软件包 SPSS 10.0 进行单因素方差分析。

2 结果

2.1 大鼠血脂测定

高脂饲料组大鼠血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 及 AI 显著高于正常饲料组($P<0.05$, $P<0.01$),但 LDL-C 升高的幅度(224%)远大于 HDL-C(26%),可见高脂饲料组引起的大鼠血清 TC 升高主要是由于 LDL-C 升高所致。葛根素干预各组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 及 AI 均显著低于高脂饲料组($P<0.01$),但葛根素干预Ⅰ组和葛根素干预Ⅱ组大鼠血清 HDL-C 降至正常饲料组水平,葛根素干预Ⅱ组 HDL-C 显著升高($P<0.05$)(图 1)。

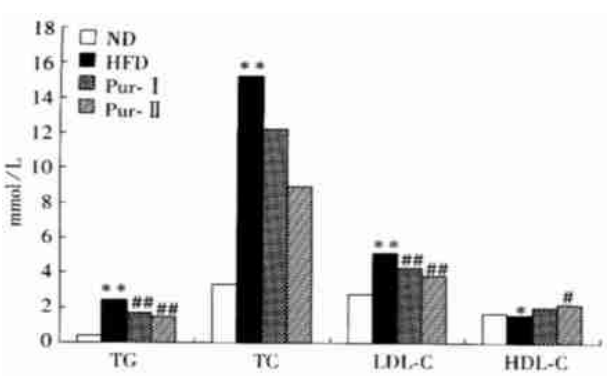


图1 葛根素对大鼠血清 TG、TC、LDL-C、HDL-C 的影响

图 1 Effects of puerarin on serum lipid levels of rats

2.2 大鼠血浆 TXA_2、PGI_2 测定

与正常饲料组相比,高脂饲料组大鼠血清 TXA_2、PGI_2、以及 TXA_2/PGI_2 比值均显著升高($P<0.01$),以 TXA_2 升高最为显著。与高脂饲料组相比,葛根素干预Ⅰ组和葛根素干预Ⅱ组大鼠血浆 TXA_2、PGI_2 均显著降低($P<0.01$),以 TXA_2 降低最为显著(表 1)。葛根素干预Ⅰ组和葛根素干预Ⅱ组中,葛根素干预Ⅱ组降低 TXA_2 的作用最明显,但因其同时降低 PGI_2,以致对 TXA_2/PGI_2 比值的影响与单独补充葛根素没有显著性差异($P>0.05$)。

表 1 葛根素对大鼠血浆 TXA_2、PGI_2、TXA_2/PGI_2 的影响($\bar{x}\pm s$)

Tab 1 Effects of puerarin on plasma levels of TXA_2, PGI_2, and TXA_2/PGI_2 ratio in rats ($\bar{x}\pm s$)

Group	TXA_2 (ng/L)	PGI_2 (ng/L)	TXA_2/PGI_2
ND	125.700 0±6.029 3	168.083 3±6 669 61	0.748 3±0.060 5
HFD	576.650 0±18.588 0 **	356.333 3±16.928 9**	1.621 7±0.044 9 **
Pur-Ⅰ	470.383 3±27.468 3 #**	268.083 3±12.201 7##	1.758 3±0.114 4 **#
Pur-Ⅱ	364.216 7±27.006 3 **##	222.883 3±8 123 9 **##	1.638 3±0.146 6 **#
F	479.898	278.530	109.163
P	0.000	0.000	0.000

**: $P<0.01$, *vs* ND; #: $P<0.05$, ##: $P<0.01$, *vs* HFD

3 讨论

在高脂血症中,尤其是高胆固醇血症是 AS 的重要致病因素。血浆胆固醇以脂蛋白的形式存在,其中 60%~70%存在于 LDL 中。近年研究表明以 LDL-C 增高为主的Ⅱ型高脂血症能明显促进 AS 的发生。HDL-C 则参与胆固醇的逆向转运,即将外周组织胆固醇转运至肝脏进行代谢和排出体外,具有降低血中胆固醇的作用,故 HDL-C 是一重要的抗 AS 因子。当其浓度增高,在血管中停留时间较长时,可被氧化成低密度脂蛋白(ox LDL)而 ox LDL 具有明显的致 AS 作用[2]。因此,增加葛根素的摄入可以使高脂血症大鼠血清 TC、TG、LDL-C、apoB 的含量下降[3],从而降低 AS 危险性。文献[4,5]报道,实验性高脂血症动物以及高脂血症和 AS 患者血浆脂质过氧化物有明显升高。,在临床上,不稳定心绞痛患者经葛根素注射液治疗后,脂质过氧化物水平及血中 TG、TC、LDL-Ce 有降低趋势[6]。本研究以不同剂量的葛根素干预高脂大鼠,实验结果表明,干预各组葛根素均能有效降低高脂膳食大鼠血清 TG、TC、LDL-C 水平和 AI 的值,以葛根素Ⅱ组的作用最显著,葛根素干预Ⅱ组大鼠血清 HDL-C 显著升高,葛根素干预Ⅰ组大鼠血清 HDL-C 无显著性变化,而正常饲料组大鼠血浆 HDL-C 却明显降低。本研究结果表明,葛根素具有很好的降血脂作用,同时可以显著升高血中 HDL-C,对预防 AS 将起到较好的作用。

PGI_2 和 TXA_2 是花生四烯酸的代谢产物,二者一起参与调节血小板活性和血管张力。PGI_2 合成减少或 TXA_2 合成过多与 AS 的发生有密切关系。PGI_2 主要由内皮细胞和血管平滑肌合成,是强烈的血管舒张

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

剂和血小板聚集抑制剂。TXA_2 主要是由血小板合成, 是强烈的血管收缩剂和血小板聚集促进剂, 其作用正好同 PGI_2 相拮抗。PGI_2 和 TXA_2 的平衡是维持正常血小板功能、血管张力以及保护内皮细胞免受损伤的重要环节。文献[7, 8]报道, 体外实验观察葛根素具有促血管内皮生长因子样作用, 促进内皮细胞恢复功能, 兴奋 PGI_2 合成酶活性, 显著升高内皮细胞生成 PGI_2, 调节 TXA_2-PGI_2 平衡, 在高胆固醇环境中, 花生四烯酸合成 TXA_2 的速度加快, 但使血管壁合成 PGI_2 的能力下降, 血小板对 PGI_2 的敏感程度降低, 相对更增加 TXA_2 的作用。高血脂能影响 PGI_2 和 TXA_2 代谢, 升高 TXA_2/PGI_2 值, 冠心病患者血浆 TXA_2 水平显著高于正常对照组[9, 10]。另有体外实验表明, 葛根素可抑制人血小板 TXA_2 的形成, 刺激人内皮细胞产生 PGI_2[9]。从而本研究提示高脂膳能显著升高血浆 TXA_2、PGI_2 水平, 但以升高 TXA_2 的作用更为显著, 为升高 TXA_2/PGI_2 的比值, PGI_2 的增加似乎是某种补偿机制。葛根素干预能显著抑制有高脂膳引起的 TXA_2、PGI_2 升高。提示葛根素具有抗血小板聚集和促血管扩张作用, 有利于 AS 和冠心病的预防, 实验中葛根素Ⅱ组的作用最明显, 但因其同时降低 PGI_2。高脂血症可引起体内氧化应激, 促进脂质过氧化物产生。脂质过氧化物能影响 TXA_2 和 PGI_2 合成通路中的 3 个限速酶, 即前列腺素 H 合成酶、TXA_2 合成酶、PGI_2 合成酶的活性。PGI_2 合成酶极易受脂质过氧化物的灭活, 而前列腺素 H 合成酶、TXA_2 合成酶对脂质过氧化物有较大的抵抗力, 且低浓度的脂质过氧化物为激活前列腺素 H 合成酶所必需[11]。本研究结果显示血浆 TXA_2 和 PGI_2 随着血清 TC 和 TG 的降低而降低, 这可能是由于脂质过氧化物促进了花生四烯酸的代谢, 特别是激活 TXA_2 合成通路。葛根素降低大鼠血脂以及抑制氧化应激可能是其影响花生四烯酸代谢、调节 TXA_2/PGI_2 平衡的机制之一。

参考文献:

[1] Bouaziz A, Vacher M, Caprani A. Effect of constant and madulated electrical charges applied to the culture material on PGI_2 and TXA_2 secretion by endothelial cells[J]. Biomaterials, 1995, 16(9): 727－734.

[2] Sterinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance[J]. J Biol Chem, 1997, 272(34): 20963－20966.

[3] Carroll K K. Review of clinical studies on cholesterol lowering response to soy protein[J]. J Am Diet Assoc, 1991, 91(2): 820－827.

[4] The BIP study Group. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease: the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) study[J]. Circulation, 2000, 102(1): 21－27.

[5] Maytin M, Leopold J, Loscalzo J. Oxidant stress in the vasculature[J]. Curr Atheroscler Rep, 1999, 1(2): 156－164.

[6] 鲍晓梅. 葛根素注射液治疗不稳定型心绞痛疗效观察[J]. 交通医学, 2003, 17(1): 12－13.

[7] 黄漫翔, 斐　红, 林万莲. 葛根素对心血管系统作用的研究进展[J]. 广东药学, 2000, 10(2): 9－12.

[8] 罗　伟, 李保东, 杨瑞华, 等. 葛根素对高血压患者血浆内皮素及血栓素 B_2、6-酮-前列腺素 $F_{1\alpha}$ 含量的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2000, 20(1): 68－69.

[9] Pratico D, Cyrus T, Li H, *et al*. Endogenous biosynthesis of thromboxane and prostacyclin in 2 distinct murine models of atherosclerosis[J]. Blood, 2000, 96(12): 3823－3826.

[10] Wilson S H, Caplice N M, Simari R D, *et al*. Activated muclear factor KB is present in the coromry vasculature in experimental lypercholeste role mia[J]. Atherosclerosis, 2000, 148(1): 23－30.

[11] Wade M L, Voelkel N F, Fitzpatrick F A. "Suicide" inactivation of prostaglandin I_2 synthase: characterization of mechanism-based inactivation with isolated enzyme and endothelial cells[J]. Arch Biochem Biophys, 1999, 321(2): 453－458.

（编辑　薛国文）

关于数字的用法

在各种出版物上数字的用法总的原则是: 凡是可以使用阿拉伯数字, 而且又很得体的地方均应使用阿拉伯数字。以下两种情况必须使用阿拉伯数字:

1　公历世纪、年代、年、月、日和时刻　　例如: 公元前 5 世纪、20 世纪 90 年代、1995 年 6 月 8 日 14 时 30 分。表示年份要写全称, 1995 年不能写成 95 年或'95 年; 1953－1958 年不能写成 1953－58 年。年月日可以写成 1995-06-08。时刻用":"分隔的形式。如: 13 时 45 分 8 秒可以写成 13:45:08。

2　计数和计量(整数、小数、分数、百分数、均数)包括序数、编号　　4 位和 4 位以上的数字采用三位分节法, 不用"千分撇", 节与节之间留半 个阿拉伯数字的空隙(如 2 431 改为 2 431)。年份、部分代号、仪器型号等非计量数字不用分节, 也不加千分撇。尾数"0"多, 5 位以上的数字, 可以用"万""亿"表示, 但不得以十、百、千、百万、十亿等汉字表示, 例如 3 579 000 可写成 357.9 万但不能写成 3 百 57 万千或 357 万 9 千。

本刊编辑部

?1994-2016 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net