

清知源软胶囊对高脂血症大鼠血脂及抗氧化活性的影响

姜涛^{1,2}, 秦路平¹, 郑汉臣¹, 韩婷¹ (1. 第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433; 2. 上海纳贝生物技术有限责任公司, 上海 201203)

摘要 目的: 研究清知源软胶囊对大鼠血脂的调节作用以及抗氧化活性的影响。方法: 采用 50 只健康 Wistar 大鼠按照体重和血脂水平随机分成 5 组, 分别接受正常饲料、高脂模型对照、高脂饲料加入清知源软胶囊(高、低剂量分别为 20、5mg/kg)、阳性药对照灌胃处理。3 周后取血测定血脂和抗氧化酶的含量。结果: 与高脂模型组大鼠相比, 清知源软胶囊组可以显著降低大鼠血清 TC、TG、LDL-C、MDA 含量, 升高血清 HDL-C 含量, 使血清和肝组织超氧化物歧化酶(SOD)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性上升, 丙二醛(MDA)含量降低($P < 0.05$)。结论: 清知源软胶囊可以明显地调节血脂, 提高抗氧化能力, 抑制脂质过氧化。

关键词 清知源软胶囊; 抗氧化; 高脂血症

中图分类号: R962

文献标识码: A

文章编号: 1006-0111(2006)02-0081-03

Effects of Qingzhiyuan soft capsule on blood lipid and antioxidant in hyperlipidemia rats

JIANG Tao^{1,2}, QIN Lu-ping¹, ZHENG Han-chen¹, HAN Ting¹ (1. Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Shanghai Nabio Biotechnology Co., Ltd. Shanghai 201203, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of Qingzhiyuan soft capsule(QZY) on blood lipid and antioxidant activity in hyperlipidemia rats. **Methods:** Fifty Wistar rats were randomly divided into five groups according to body weight and serum cholesterol levels. They were fed one of five diets, a reference diet, a high fat supplemented diet and a high fat supplemented with 20mg/kg, 5mg/kg QZY, a positive diets. After three weeks, blood lipid and antioxidant activity were determined respectively. **Results:** Compared with model, QZY could reduced the serum TC, TG, LDL-C concentration, increased SOD and GSH-Px activities, decreased MDA level significantly($P < 0.05$). **Conclusion:** QZY might play an important role in preventing hyperlipidemia through its antioxidative effect.

KEY WORDS Qingzhiyuan soft capsule; antioxidation; hyperlipidemia

清知源软胶囊是以葡萄皮和绿茶为主要原料制成的软胶囊制剂, 具有较好的保健作用。科学研究表明, 葡萄皮中所含有的活性成分——白藜芦醇(resveratrol), 具有抗炎、抑制肿瘤细胞生长等作用^[1]。绿茶具有清除体内自由基、抗氧化以及抑制肿瘤等药理作用。本研究利用实验性高血脂症大鼠模型研究清知源软胶囊的降血脂和抗氧化作用。

1 材料

1.1 动物 选用 50 只健康 3 月龄 Wistar 大鼠, 雌雄各半。基础饲料由第二军医大学实验动物中心提供。

1.2 药物与主要试剂 清知源软胶囊, 由上海纳

贝生物技术有限责任公司生产(批号为 20041208); 洛伐他汀由山东鲁抗医药股份有限公司生产(批号为 H37020089); 胆固醇由北京博星生物技术有限公司生产(批号为 20041002); TC、TG、HDL-C、LDL-C 试剂盒购自北京中生生物试剂公司; 超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)测定试剂盒由南京建成生物工程研究所提供。

2 方法

2.1 动物分组与处理 将 Wistar 大鼠按照体重随机分成正常对照组和高脂饲料组, 正常对照组从实验开始至结束用普通饲料喂养, 其它的动物采用高脂饲料喂养(高脂饲料的配方: 基础饲料 79%、蛋黄粉 10%、猪油 10% 和胆固醇 1%), 4 周以后测定体重, 高脂饲料组的动物体重明显高于正常对照组, 经

基金项目: 上海市科委基金资助项目(No. 034958037), 上海市浦东新区科技创业人才资金资助项目(No. 2002-28)。

作者简介: 姜涛(1979-)男, 硕士研究生。E-mail: nabio518@sohu.com.

过 t 检验,数据的差异有显著意义(见表1),确定已经形成高脂血症模型,再将高脂饲料组动物按照体重随机分为模型对照组、阳性药对照组,清知源软胶囊高、低剂量组,动物继续给予高脂饲料;模型组每天给予相应体积的葵花籽油,清知源软胶囊高、低两个剂量组,分别以 $20, 5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的剂量进行灌胃给药,阳性药组给予 $5\text{mg}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 的洛伐他汀(相当于人用剂量按照标准体表面积折算后大鼠用剂量的2倍);正常对照组给予等体积的葵花籽油。3周后,各组小鼠均禁食12h,眼眶取血,取血清和肝脏用于血脂和MDA、SOD、GSH-Px的测定。

2.2 检测方法 ①肝匀浆的制备:取新鲜肝组织称重后加入适量的冷生理盐水,在冰浴中用玻璃匀浆

器制备1:10的匀浆。②血脂以及抗氧化酶测定:均按照试剂盒说明书操作。

2.3 数据处理 实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,实验统计采用 F 检验,用 spss10.0 统计软件处理。

3 结果

3.1 清知源软胶囊对于高脂血症大鼠血脂的影响

清知源软胶囊各给药组、阳性药组的血浆中TG、TC、LDL-C均低于模型对照组,数据差异有显著性意义;清知源软胶囊各给药组与阳性药组血浆中的HDL-C比模型对照组有所升高,数据差别有显著意义,说明胶囊可以明显的升高高密度脂蛋白,具有明显的调节血脂的功能。结果见表1。

表1 清知源软胶囊对高脂血症大鼠的TG、TC、HDL-C和LDL-C的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常对照组	$0.58 \pm 0.10^{2)}$	$1.72 \pm 0.03^{1)}$	3.52 ± 0.69	$1.23 \pm 0.28^{1)}$
高脂模型对照组	1.28 ± 0.13	3.52 ± 0.41	5.01 ± 0.34	1.98 ± 0.19
清知源软胶囊高剂量组	$0.79 \pm 0.31^{2)}$	$2.87 \pm 0.04^{2)}$	$5.98 \pm 0.03^{2)}$	$1.64 \pm 0.39^{1)}$
清知源软胶囊低剂量组	$1.11 \pm 0.28^{1)}$	$3.42 \pm 0.08^{2)}$	$5.24 \pm 0.12^{2)}$	$1.74 \pm 0.23^{1)}$
阳性对照组	$1.01 \pm 0.45^{1)}$	$3.14 \pm 0.10^{2)}$	$5.68 \pm 0.86^{2)}$	$1.69 \pm 0.35^{1)}$

与模型对照组相比,¹⁾ $p < 0.05$,²⁾ $p < 0.01$

3.2 清知源软胶囊对高脂血症大鼠抗氧化能力影响($\bar{x} \pm s$) 由表2数据可以看出,清知源软胶囊各给药组的MDA与模型对照组相比有所下降,数

据差别有显著意义。而SOD和GSH-Px活性上升,与模型对照组相比,数据差别有显著性意义。

表2 清知源软胶囊对高脂血症大鼠抗氧化能力影响($\bar{x} \pm s$)

组别	SOD (U/ml)	MDA (nmol/ml)	GSH-Px (U/ml)
正常对照组	$358.95 \pm 25.68^{1)}$	$21.03 \pm 1.23^{2)}$	$318.6 \pm 56.3^{1)}$
高脂模型对照组	254.36 ± 36.52	43.25 ± 4.20	258.5 ± 35.2
清知源软胶囊高剂量组	$399.36 \pm 45.63^{1)}$	$26.35 \pm 3.56^{2)}$	$385.4 \pm 42.0^{2)}$
清知源软胶囊低剂量组	$376.54 \pm 25.36^{1)}$	$24.56 \pm 3.25^{2)}$	$356.6 \pm 32.6^{2)}$
阳性对照组	$402.52 \pm 28.35^{1)}$	$39.26 \pm 2.85^{2)}$	343.0 ± 26.3

与模型对照组相比,¹⁾ $p < 0.05$,²⁾ $p < 0.01$

4 讨论

4.1 动脉粥样硬化(AS)是许多心脑血管疾病的主要病理基础,而高血脂是导致AS发生的重要因素^[2]。因此,降低血脂含量是防止发生AS的重要措施。从本实验可以看出,清知源软胶囊可以显著降低大鼠血清总胆固醇、总甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇等指标,可以升高高密度蛋白质胆固醇水平,有效的降低高脂血症小鼠的动脉粥样硬化指数,显示出清知源软胶囊具有很好的调节血脂作用,可以有效的预防动脉粥样硬化以及冠心病等疾病。

4.2 氧化低密度脂蛋白的产生是动脉粥样硬化疾病发生的关键步骤之一,所以提高机体的抗氧化能

力可以抑制氧化低密度脂蛋白的产生。本实验结果显示,清知源软胶囊可以使血清和肝组织超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化酶活性上升,丙二醛含量降低,提高了机体的抗氧化能力,从而进一步抑制动脉粥样疾病的发生。

4.3 清知源软胶囊的主要原料——白藜芦醇,是一种天然的活性成分,目前至少已在21科31个属的72种植物中发现它的存在,常见的药用植物如决明、藜芦、虎杖等,水果如葡萄中也含有白藜芦醇。白藜芦醇具有多种的药理活性,尤其在心血管疾病和癌症的防治上具有良好的应用前景。清知源软胶囊是以白藜芦醇和茶多酚作为功效成分指标,研究显示出较好的药理活性,对于动脉粥样硬化疾病具

有明显的预防作用。

参考文献

[1] Jang M, Cai L, Udeanl G O, *et al.* Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes[J]. *Sci-*

ence, 1997, 275:218.

[2] Dietschy JM. Dietary fatty acids and the regulation of plasma low density lipoprotein cholesterol concentrations[J]. *J Nutr*, 1998, 128(2):444.

收稿日期:2005-10-27

6 种黄酮化合物对大鼠肝星状细胞胶原合成的抑制作用

刘 晔¹, 齐荔红¹, 章超凡², 肖振宇², 张 琰², 张俊平² (1. 南京军区福州总院药剂科, 福建 福州 350001, 2. 第二军医大学药学院药理学教研室, 上海 200433)

摘要 目的:研究黄颜木素、槲皮素、芹菜素、根皮素、橙皮素和查尔酮对血清、巨噬细胞培养上清液和转化生长因子 β_1 刺激的大鼠肝星状细胞 HSC-T6 胶原合成的影响。**方法:** ^3H -脯氨酸掺入法测定细胞胶原合成。**结果:**黄颜木素、槲皮素、芹菜素、根皮素、橙皮素和查尔酮 (12.5 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$) 以浓度依赖方式抑制血清、巨噬细胞上清和转化生长因子 β_1 诱导的胶原合成。**结论:**黄颜木素、槲皮素、芹菜素、根皮素、橙皮素和查尔酮具有抑制肝星状细胞胶原合成的作用, 可能具有潜在的肝纤维化治疗作用。

关键词 黄酮; 星状细胞; 胶原; 巨噬细胞; 转化生长因子

中图分类号: R962 **文献标识码:** A **文章编号:** 1006-0111(2006)02-0083-04

Inhibitory effects of six flavonoids on collagen synthesis of rat hepatic stellate cells

Liu Ye¹, Qi Li-Hong¹, ZHANG Yue-Fan², Xiao Zhen Yu², ZHANG Min², ZHANG Jun-Ping² (1. Department of Pharmacy, Fuzhou General Hospital, PLA Nanjing Military Area Command, Fuzhou 350001, China; 2. Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

ABSTRACT Objective: To study the effects of six flavonoids (fisetin, quercetin, apigenin, phloretin, hesperetin, and chalcone) on collagen synthesis of immortalized rat hepatic stellate cell line HSC-T6 cells. **Methods:** Collagen synthesis was determined by ^3H -proline incorporation. **Results:** Fisetin, quercetin, apigenin, phloretin, hesperetin, and chalcone (12.5 ~ 50 $\mu\text{mol/L}$) concentration-dependently diminished collagen synthesis stimulated by serum, macrophage conditioned medium (MCM) and transforming growth factor β_1 (TGF β_1). **Conclusion:** The six flavonoids inhibited the collagen synthesis of hepatic stellate cells, which may have potential therapeutic effects against liver fibrosis.

KEY WORDS flavonoid; hepatic stellate cells; collagen; macrophages; transforming growth factor

肝星状细胞 (hepatic stellate cells, HSC) 是肝纤维化发生发展的中心环节, 为正常肝脏或纤维化肝脏细胞外基质主要产生的细胞^[1]。HSC 活化、增殖以及合成各种细胞外基质成分受到多种因素的影响, 其中活化的单核/巨噬细胞能释放多种促纤维化细胞因子, 如血小板源生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子 β_1 (transforming growth factor β_1 , TGF β_1), 特别是 TGF β_1 与相应受体结合后能促进 HSC 大量增殖及 I 型胶原的表达和过度合成^[2,3]。因此, 抑制或阻断 TGF β_1 等纤维化

因子的产生和作用对纤维化的防治具有重要的意义。

前期我们报道了黄颜木素、槲皮素、芹菜素、根皮素、橙皮素和查尔酮等黄酮类化合物抑制 HSC 细胞增殖的作用^[4], 还发现黄颜木素和槲皮素能抑制转化生长因子 β_1 刺激细胞胶原合成^[5,6]。本文以大鼠肝星状细胞 HSC-T6^[7] 为靶细胞, 选择血清、巨噬细胞条件培养液 (Macrophage conditioned medium, MCM) 和转化生长因子 β_1 (TGF β_1) 等刺激因素, 进一步观察它们对细胞胶原合成的影响, 为黄酮类化合物结构改造提供理论基础。

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (No. 30171087)

通讯作者: 张俊平 (1963-) 男, 副教授, E-mail: jpzhang08@hotmail.com.