

沙棘籽渣黄酮对更年期大鼠血脂及体内抗氧化系统的影响

杨现艳¹, 瞿伟菁^{1*}, 徐自良², 缪倩¹, 朱丽娴¹, 徐志敏¹

(1. 华东师范大学 生命科学学院, 上海 200062; 2. 浙江省中医院, 浙江 杭州 310006)

[摘要] 目的: 观察沙棘籽渣黄酮对更年期大鼠血脂及抗氧化能力的影响。方法: 以11~15月龄SD大鼠为更年期模型, 应用尼尔雌醇和3种剂量的沙棘籽渣黄酮进行灌胃给药, 对照组以等体积蒸馏水灌胃。连续给药13周, 观察沙棘籽渣黄酮对更年期大鼠血脂及血清和肝脏组织的总抗氧化能力、超氧化物歧化酶和丙二醛的水平。结果: 更年期大鼠经灌胃给予沙棘籽渣黄酮后, 血清胆固醇水平显著降低($P < 0.01$); 对血清和肝脏组织的总抗氧化能力、超氧化物歧化酶活性均有提高($P < 0.05$), 同时降低肝脏组织的丙二醛含量($P < 0.01$)。结论: 沙棘籽渣黄酮可改善更年期大鼠的血脂代谢, 并且增强其抗氧化能力。

[关键词] 沙棘籽渣黄酮; 血脂; 抗氧化; 更年期大鼠

[中图分类号] R 285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1001-5302(2006)13-1109-04

[收稿日期] 2005-09-20

[基金项目] 上海市科技发展基金项目(014358009)

[通讯作者] * 瞿伟菁, Tel: (021) 62232019, E-mail: wjqu@bio.ec-

nu.edu.cn

沙棘 *Hippophae rhamnoides* L. 系胡颓子科多年生落叶灌木或乔木, 迄今, 国内外对沙棘果汁、沙棘油及沙棘果汁和叶中黄酮作了大量研究, 在保护心

血管系统,清除体内自由基,延缓衰老,增强免疫和抗肿瘤等作用方面已有研究^[1-4],推动了叶、果汁和籽油的加工利用产业化。为有助于延长资源加工的产业链,沙棘果实榨汁和种子提油后产生的残渣弃物其利用价值也引起了有关人员的关注。曹群华等的前期工作证明,2种残渣中提取的多糖对小鼠实验性高脂血症具有良好的效应^[5];提取的黄酮具有抗脂质过氧化、清除自由基的作用^[6],可诱导肝癌细胞^[7]和乳腺癌细胞的凋亡^[8],并可通过下调 PCNA 基因的转录对后者产生效应^[9];研究还表明这 2 种黄酮类化合物对小鼠异常的糖、脂代谢可产生积极的影响^[10,11]。作者就沙棘籽渣黄酮对更年期大鼠血脂及体内抗氧化系统的影响及其作用机制进行了研究,以期对沙棘资源的深度利用提供基础依据。

1 材料

1.1 动物 11~12 月龄雌性 SD 大鼠,体重(320±30)g(上海西普尔-必凯公司,合格证号 SCXK 沪 2003-0002)。

1.2 药物 沙棘籽渣黄酮(FH)由本实验室提供,制成含量为 33.65 mg·mL⁻¹的悬浊液。对照药物为尼尔雌醇(上海华联制药厂,批号 040801),制成蒸馏水悬浊液。

1.3 仪器 721 分光光度计(上海第三分析仪器厂),电子天平。

1.4 试剂 总胆固醇(TC)试剂盒,甘油三酯(TG)试剂盒(上海科欣生物技术研究所);总抗氧化能力测定试剂盒,超氧化物歧化酶测定试剂盒,丙二醛测定试剂盒(南京建成生物工程研究所);雌二醇(E₂),促黄体生成素(LH),促卵泡生成素(FSH)放免试剂盒(北京北方生物技术研究所)。

2 方法

2.1 分组 动物根据阴道脱落细胞检查,无规律性动情周期变化,确定为更年期动物模型^[12]。将更年期大鼠 60 只随机分成 5 组,每组 12 只。FH 设低、中、高 3 种剂量组,分别为 50,100,150 mg·kg⁻¹,灌

胃 FH 水悬浊液;模型组给予同体积蒸馏水,每日 1 次。尼尔雌醇组按 0.4 mg·kg⁻¹剂量给药,每周灌胃 1 次,其他时间灌胃等量蒸馏水。实验连续 13 周后,称重各组大鼠,眼窦脉采血并处死。取卵巢、子宫和肝脏分别称重,冰冻,保存备用。

2.2 测定 将血样制备血清,采用放射免疫法分别测定样本的 E₂,LH,FSH,方法按说明书操作(由浙江省中医院测定);称重卵巢、子宫后计算重量系数(器官湿重/体重);在给药第 3、6、10、13 周分别尾静脉采血测定血清中胆固醇和甘油三酯;取冰冻保存的肝脏样本,制成 10%生理盐水组织匀浆。测定血清和肝脏组织中 T-AOC,SOD,MDA。

2.3 数据处理 实验数据利用 SPSS11.5 分析处理,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,各组间均值的比较采用 F 检验。

3 结果

3.1 对血清 E₂,LH,FSH 的影响 更年期随着年龄的增长,卵巢卵泡分泌雌激素的能力减退,由于雌激素水平下降,对下丘脑及垂体的负反馈作用撤销,则促性腺激素释放素水平升高,垂体促性腺激素(LH,FSH)水平也升高。表 1 结果显示:用药 13 周后,药物对照组尼尔雌醇组 E₂水平极显著升高,沙棘籽渣黄酮高剂量组对更年期大鼠 E₂水平无显著影响,但可极显著降低更年期大鼠的 LH 水平。

表 1 各组血清 E₂,LH,FSH 含量($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / mg·kg ⁻¹	n	E ₂ / pg·mL ⁻¹	LH / mU·mL ⁻¹	FSH / mU·mL ⁻¹
FH	50	11	21.58 ± 7.72 ²⁾	4.43 ± 1.50	0.88 ± 0.87
	100	12	22.84 ± 5.28 ³⁾	2.98 ± 1.42 ³⁾	1.08 ± 0.75
	150	11	27.25 ± 6.91 ⁴⁾	2.68 ± 0.89 ⁴⁾	0.97 ± 0.46
尼尔雌醇	0.4	12	36.04 ± 9.38 ²⁾	5.13 ± 1.61	1.35 ± 0.83
模型	-	12	25.64 ± 3.53 ³⁾	4.20 ± 1.81	0.84 ± 0.34

注:与模型组比¹⁾ P < 0.05, ²⁾ P < 0.01;与尼尔雌醇组比³⁾ P < 0.05, ⁴⁾ P < 0.01(表 3~6 同)

3.2 对卵巢及子宫质量系数的影响 表 2 结果显示,给药与对照组之间无显著性差异,提示 FH 对参试大鼠的卵巢和子宫脏器无不良影响。

表 2 给药后各组卵巢及子宫质量系数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / mg·kg ⁻¹	n	子宫 / g	子宫质量系数	卵巢 / g	卵巢质量系数
FH	50	11	0.620 ± 0.150	0.001 883 ± 0.000 461	0.108 ± 0.017	0.000 326 ± 0.000 057
	100	12	0.610 ± 0.173	0.001 757 ± 0.000 588	0.131 ± 0.060	0.000 367 ± 0.000 156
	150	12	0.584 ± 0.109	0.001 656 ± 0.000 290	0.120 ± 0.029	0.000 319 ± 0.000 088
尼尔雌醇	0.4	12	0.683 ± 0.146	0.001 947 ± 0.000 430	0.107 ± 0.033	0.000 309 ± 0.000 106
模型	-	11	0.576 ± 0.127	0.001 686 ± 0.000 421	0.107 ± 0.026	0.000 309 ± 0.000 069

3.3 对 TC, TG 的影响 血清胆固醇和甘油三酯是反映脂肪代谢的常用综合性生化指标。血清胆固醇变化: 给药 13 周沙棘黄酮高剂量组显著降低更年期大鼠血清 TC 水平, 降低幅度为 25.2%; 给药 10, 13 周时, 尼尔雌醇组极显著降低更年期大鼠血清 TC 水平, 降低幅度分别为 47.4% 和 47.0%, 效果优于

沙棘黄酮各组。血清甘油三酯变化: 给药 13 周时, 沙棘黄酮高剂量组可降低更年期大鼠血清 TG 水平, 降低幅度为 30.7%; 而尼尔雌醇组在给药 10 周和 13 周时极显著升高更年期大鼠血清 TG 水平, 并且与沙棘黄酮各组相比有极显著差异, 见表 3, 4。

3.4 对血清和肝脏组织中 T-AOC, SOD, MDA 的影响

表 3 对更年期大鼠血清胆固醇的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / mg·kg ⁻¹	n	TC/ mmol·L ⁻¹			
			给药 3 周	给药 6 周	给药 10 周	给药 13 周
FH	50	11	2.19 ± 0.27 ³⁾	2.24 ± 0.37	2.46 ± 0.61 ⁴⁾	2.71 ± 0.59 ⁴⁾
	100	11	2.37 ± 0.58 ⁴⁾	2.40 ± 0.29	2.60 ± 0.02 ⁴⁾	2.40 ± 0.40 ⁴⁾
	150	10	2.31 ± 0.83 ⁴⁾	2.29 ± 0.65	2.58 ± 0.03 ⁴⁾	2.05 ± 0.54 ^{2,4)}
尼尔雌醇	0.4	12	1.72 ± 0.39	2.21 ± 0.39	1.43 ± 0.01 ²⁾	1.45 ± 0.46 ²⁾
模型	-	12	1.90 ± 1.08	2.25 ± 0.50	2.72 ± 0.05	2.74 ± 0.71

表 4 对更年期大鼠血清甘油三酯的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 / mg·kg ⁻¹	n	TG/ mmol·L ⁻¹			
			给药 3 周	给药 6 周	给药 10 周	给药 13 周
FH	50	11	1.09 ± 0.59	0.89 ± 0.35	0.96 ± 0.05 ⁴⁾	0.95 ± 0.43 ⁴⁾
	100	11	1.04 ± 0.40	0.78 ± 0.35	1.37 ± 0.12 ⁴⁾	0.64 ± 0.45 ⁴⁾
	150	10	1.03 ± 1.10	0.88 ± 0.66	1.18 ± 0.04 ⁴⁾	0.52 ± 0.16 ⁴⁾
尼尔雌醇	0.4	12	0.79 ± 0.42	0.91 ± 0.29	4.65 ± 0.15 ²⁾	2.95 ± 1.42 ²⁾
模型	-	12	0.80 ± 0.48	0.86 ± 0.28	1.10 ± 0.04	0.75 ± 0.24

响 沙棘黄酮中各剂量组均可显著或极显著地提高更年期大鼠血清 T-AOC 能力, 沙棘黄酮高剂量组可显著提高血清 SOD 活性, 并明显降低血清 MDA。尼尔雌醇组可极显著提高大鼠血清 T-AOC, 对 SOD 活性和 MDA 无显著影响。沙棘黄酮高剂量组可极显

著提高更年期大鼠肝脏组织 T-AOC 能力和 SOD 活性, 各剂量组可极显著降低肝脏组织的 MDA; 尼尔雌醇组对更年期大鼠肝脏组织 SOD 活性有明显升高, 并极显著降低 MDA, 但对 T-AOC 无明显影响, 见表 5, 6。

表 5 对血清 T-AOC, SOD, MDA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ mg·kg ⁻¹	T-AOC/ U·mL ⁻¹	SOD/ U·mL ⁻¹	MDA/ nmol·mL ⁻¹
FH	50	5.92 ± 2.74 ³⁾ (8)	330.58 ± 151.54 (10)	6.24 ± 2.30 (11)
	100	7.24 ± 2.86 ²⁾ (11)	316.41 ± 96.37 (11)	6.17 ± 0.92 (12)
	150	8.06 ± 2.12 ²⁾ (11)	373.20 ± 45.96 ¹⁾ (10)	5.61 ± 1.55 ¹⁾ (10)
尼尔雌醇	0.4	9.01 ± 4.66 ²⁾ (11)	308.98 ± 97.69 (11)	6.83 ± 1.36 (12)
模型	-	3.22 ± 1.58 (8)	255.54 ± 156.08 (9)	7.33 ± 2.83 (10)

注: () 里数据为每组动物个数(表 6 同)

表 6 对肝脏组织中 T-AOC, SOD, MDA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/ mg·kg ⁻¹	T-AOC/ U·mL ⁻¹	SOD/ U·mL ⁻¹	MDA/ nmol·mL ⁻¹
FH	50	4.15 ± 1.54 (10)	53.59 ± 14.70 (10)	15.45 ± 2.56 ²⁾ (11)
	100	4.44 ± 1.32 (9)	54.96 ± 9.45 (9)	14.81 ± 2.90 ²⁾ (12)
	150	7.46 ± 4.49 ^{2,4)} (11)	72.18 ± 22.74 ²⁾ (9)	14.71 ± 1.80 ²⁾ (10)
尼尔雌醇	0.4	4.54 ± 1.56 (12)	65.12 ± 5.60 ¹⁾ (11)	14.55 ± 2.95 ²⁾ (11)
模型	-	4.01 ± 1.08 (8)	50.55 ± 8.06 (9)	22.09 ± 5.32 (11)

4 讨论

更年期随着卵巢功能逐渐衰退, 体内性激素水平变化和植物神经系统紊乱, 从而导致脂质代谢异常, 同时机体的抗氧化能力亦降低, 进而引发高血脂

症、心脑血管疾病等病症^[13,14]。本研究结果表明, FH 治疗 13 周后, FH 对 E₂ 水平无明显的影响, 但可降低更年期大鼠的 LH 水平, 提示 FH 可在一定程度上调节更年期的激素紊乱。给予 FH 组动物血清

TC, TG 和肝脏中 MDA 含量较更年期大鼠明显降低, 血清及肝脏组织中 T-AOC 能力和 SOD 活性明显较更年期组增强。说明 FH 各剂量组对更年期大鼠血脂紊乱有一定的调节作用, 可明显增强其抗氧化能力, 其中以高剂量组效果最佳。而对照药物尼尔雌醇组, 对血清 TC 虽有较好的降低作用, 却使血清 TG 明显升高, 这与文献报道^[15]一致, 提示 FH 改善更年期大鼠血脂代谢, 其作用途径可能不是通过影响雌二醇含量的途径进行的, FH 调节血脂代谢的机制仍有待于进一步研究; 在抗氧化方面, FH 效果优于尼尔雌醇组, FH 增加更年期大鼠抗氧化酶活性和总抗氧化能力, 降低自由基代谢产物含量, 表明 FH 可提高体内抗自由基能力, 减少脂质过氧化, 来提高机体抗氧化能力, 从而在一定程度上起到抗衰老作用。提示沙棘籽渣黄酮通过调节激素, 改善血脂代谢, 提高机体抗氧化能力等方面的作用, 可能对更年期出现的高脂血症、血管疾病有一定的改善作用。

[参考文献]

- [1] 曹 斌, 陈广仁. 沙棘黄酮类化合物及其生理功能探究. 饮料工业, 2003, 6(6): 5.
- [2] 朱 福, 卢振国, 王美华, 等. 醋柳黄酮对高血压靶器官的影响. 中国临床医学, 2002, 10(3): 219.
- [3] 何志茂, 马 欣. 沙棘心血康口服液对高脂动物血脂的影响. 陕西中医学院学报, 1999, 22(6): 42.
- [4] 吴秀瑛, 王艳昆, 李红芳, 等. 沙棘全成分和沙棘总黄酮对大鼠心脏功能的影响. 中国药业, 1999, 8(10): 20.
- [5] 黄晓青, 瞿伟菁, 张晓玲. 沙棘多糖对小鼠实验性高脂血症的影响. 营养学报, 2004, 26(3): 232.
- [6] 曹群华, 瞿伟菁, 黄晓青, 等. 沙棘籽渣和果渣中黄酮抗脂质过氧化清除自由基作用. 中成药, 2003, 25(8): 670.
- [7] 孙 斌, 章 平, 瞿伟菁, 等. 沙棘黄酮类化合物诱导人肝癌细胞凋亡研究. 中药材, 2003, 26(12): 875.
- [8] 章 平, 孙 斌, 杨煌健, 等. 沙棘籽渣黄酮类化合物诱导人乳腺癌 Beap-37 细胞凋亡的研究. 华东师范大学学报(自然科学版), 2004, (4): 91.
- [9] 毛玉昌, 章 平, 徐洪钧, 等. 沙棘黄酮类化合物对人乳腺癌细胞生长抑制和凋亡诱导的研究. 现代免疫学, 2005, 25(2): 98.
- [10] 曹群华, 瞿伟菁, 邓云霞, 等. 沙棘籽渣和果渣中黄酮对小鼠糖代谢的影响. 中药材, 2003, 26(10): 735.
- [11] 曹群华, 瞿伟菁, 牛 伟, 等. 沙棘黄酮对链尿佐菌素致糖尿病大鼠降糖作用. 营养学报, 2005, 27(2): 151.
- [12] 程化奇. 大鼠更年期实验模型研究. 上海实验动物科学, 1993, 13(4): 192.
- [13] 张玉莲. 更年期妇女血脂变化与性激素关系的探讨. 安徽医学, 2000, 21(6): 35.
- [14] 方玉荣, 王立金. 围绝经期妇女血清性激素水平与自由基、血脂含量的变化. 实用妇产科杂志, 2004, 20(3): 151.
- [15] 魏东升, 王 志. 尼尔雌醇的作用特点与临床应用. 华北煤炭医学院学报, 2000, 2(3): 268.

Effect of flavonoids from *Hippophae rhamnoides* residues on blood lipid metabolism and antioxidative activity in climacteric rats

YANG Xian-yan¹, QU Wei-jing¹, XU Zi-liang², MIU Qian¹, ZHU Li-xian¹, XU Zhi-min¹

(1. School of Life Science, East China Normal University, Shanghai 200062, China;

2. Zhejiang Traditional Chinese Medical Hospital, Hangzhou 310006, China)

[Abstract] Objective: To study the effect of flavonoids from seed residues of *Hippophae rhamnoides* (FH) on the lipid metabolism and antioxidative activity in climacteric rats. **Method:** Menopausal rats with aging were used in this experiment. The rats were fed with FH by gavage for 13 weeks. The effect of drug on the lipid metabolism and the antioxidative activity were observed after the rats were killed. **Result:** Serum total cholesterol was decreased significantly in rats fed with FH, T-AOC and SOD in serum and liver were significantly higher than those in rats fed with water, and at the same time MDA was lower than that in rats fed with water. **Conclusion:** FH can improve the climacteric rats' lipid metabolism, and enhance the antioxidation in climacteric rats.

[Key words] flavonoids from seed residues of *Hippophae rhamnoides* (FH); blood lipid; antioxidative activity; climacteric rats

[责任编辑 古云侠]