

明确地观察抗原提呈能力和 CTL 效应^[7]。

本实验结果表明牛膝多糖和锌首先加强了 DC 的增殖分化,使成熟 DC 数量增多,表现为细胞变大变圆,胞浆增多,高表达 CD86 和 CD11a 等共刺激分子;同时也加强了 DC 的抗原提呈能力,诱导初始 T 细胞活化,启动 T 细胞产生免疫应答的能力加强。牛膝多糖有可能是通过激活 TLRs 受体加强未成熟期 DC 对抗原的摄取,而牛膝多糖诱导单核细胞表达 TNF- α 和 IL-6 又能够使未成熟 DC 分化为成熟 DC。在本实验中,牛膝多糖的作用存在着明显的量效关系,中剂量表现为正性作用,高剂量表现为负性作用。出现这种结果,一方面可能是由于高剂量使细胞外液渗透压升高,细胞膜的稳定性降低,细胞内外电子发生转移,影响了细胞信号转导通路;另一方面是过多激活受体可能会引起负反馈现象。牛膝多糖单用的作用大于同锌合用的作用,说明两者之间存在着抑制作用,可能是锌影响了牛膝多糖的调节功能。

牛膝多糖、锌作为重要的生物反应调节剂对机体 DC 的正性作用以及两者同时合用无叠加效应,可为抗肿瘤的研究提供一个新的视角,对今后研究中中药抗肿瘤的免疫机制提供参考价值。

致谢:李沛、赵继敏、郑智敏、江亚楠等病理生理学教研室老师在实验中给予的指导和帮助。

参考文献:

- [1] 冯 优,王凤山,张天民,等. 多糖类药物研究进展 [J]. 中国生化药物杂志, 2008, 34(2): 69-71.
- [2] 林肖惠,刘 鹏,徐为人,等. 牛膝不同炮制品中多糖的测定 [J]. 中草药, 2008, 39(8): 1180-1182.
- [3] 宁 勇,姚彩萍,王宇学. 牛膝多糖对外周血单核细胞的激活作用 [J]. 华中科技大学学报:医学版, 2005, 34(4): 413.
- [4] Han S B, Yoon Y D, Ahn H J, et al. Role of MAPK signaling pathway in the activation of polysaccharide [J]. *Int Immunopharmacol*, 2003, 3(9): 130F-1312.
- [5] 耿战辉,程义勇,马秀玲,等. 应激对受体通路的影响及锌的保护机制 [J]. 中国应用生理学杂志, 2007, 19(2): 36.
- [6] 杨洪艳,张义国,董子明,等. 小鼠骨髓和脾来源的树突状细胞的分离与扩增培养 [J]. 河南医科大学学报, 1999, 34(1): 19-21.
- [7] Hsu F J, Benike C, Fagnoni F, et al. Vaccination of patients with B-cell lymphoma using autologous antigen-pulsed dendritic cells [J]. *Nat Med*, 1996, 2(1): 52-58.

姜黄素防治大鼠高脂性脂肪肝的研究

狄建彬^{1,2}, 顾振纶^{1,2}, 赵笑东³, 钱培刚^{1,2}, 蒋小岗^{1,2}, 郭次仪^{4*}

(1. 苏州大学医学部 药理学系, 江苏 苏州 215007; 2. 苏州中药研究所, 江苏 苏州 215007;

3. 苏州市中医医院, 江苏 苏州 215003; 4. 香港保健协会, 香港)

摘要:目的 研究姜黄素对大鼠实验性高脂性脂肪肝的防治作用。方法 采用高脂乳剂制备大鼠高脂性脂肪肝模型,同时分别采用不同剂量的姜黄素(40、80、160 mg/kg)以及力平之(20 mg/kg)进行干预。实验4周后,计算肝脏系数,检测实验动物血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、游离脂肪酸(FFA)、丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙氨酸转氨酶(AST)、天冬氨酸转氨酶(ALT)的量,肝脏组织中TC、TG、FFA、MDA、SOD的变化,同时制备大鼠肝脏组织切片在光镜下观察其病理学变化。结果 姜黄素(40、80 mg/kg)给药4周后,与模型组相比,肝脏系数非常显著降低($P < 0.01$),其血清和肝脏匀浆液的TC、TG、FFA、MDA、AST、ALT等水平均有显著降低($P < 0.05$ 、 0.01),HDL-C、SOD水平显著升高($P < 0.05$ 、 0.01)。光镜和电镜观察表明,给予姜黄素(40、80 mg/kg)4周后大鼠的肝脂质变性明显减轻($P < 0.01$)。**结论** 姜黄素对大鼠高脂性脂肪肝具有较好的预防和治疗作用,其机制可能是通过调节血脂、降低脂肪(TG)在肝脏中的沉积以及清除氧自由基,抑制脂质过氧化产物的产生有关。

关键词:姜黄素; 高脂性脂肪肝; 脂质过氧化; 血脂

中图分类号: R285.5 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2010)08-1322-05

脂肪肝是最常见的弥漫性肝病之一,是多种原因引起的肝脏脂肪代谢紊乱的一种代谢性疾病,主要使肝细胞摄取的脂肪增加而氧化减少所致的肝细

胞内蓄积脂肪过多的病理状态。高脂血症为脂肪肝的重要因素,有21%~90%的高脂血症患者合并脂肪肝^[1]。高脂性脂肪肝是一种全球性疾病,累及

* 收稿日期: 2009-11-03

基金项目: 香港保健协会心血管疾病研究资助项目(HK20040906); 苏州市科技局应用基础研究计划(YJS0939)

作者简介: 狄建彬(1983-),男,江苏常州人,硕士研究生,研究方向: 心血管药理学。

Tel: (0512) 65190599 E-mail: dijianbin83@126.com

* 通讯作者 顾振纶 Tel: (0512) 65190599 E-mail: zhenlungu.2003@163.com

多国家、多种族人群。流行病学研究显示,近年来,高脂性脂肪肝发病率呈上升趋势,并且日益年轻化。目前国内外尚无治疗高脂性脂肪肝的理想药物。因此,积极寻找高效、安全、廉价的脂肪肝治疗药物越来越受到关注。

姜黄素是从姜黄属植物中分离出来的一种低相对分子质量多酚类化合物,姜黄素不仅作为一种非甾体类抗炎药物被使用,而且其具有化学预防特性,姜黄素对疾病具有广泛的预防特性^[2]。随着对姜黄素研究的日益深入,已发现其具有抗炎、抗氧化、调脂、抗病毒、抗感染、抗肿瘤、抗凝、抗动脉粥样硬化等广泛的药理活性,且安全无毒,可以说姜黄素是一种完美理想“调料”^[3-5]。本实验通过灌服脂肪乳剂法建立大鼠高脂性脂肪肝模型,观察了不同剂量的姜黄素对脂肪肝的治疗作用,并为姜黄素更广泛的临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物:SD 大鼠,雄性,体质量 170~190 g,清洁级,由苏州大学医学院实验动物中心提供,实验动物生产许可证号:SYXK(苏)2002-0008,实验动物使用许可证号:SYXK(苏)2002-0037。

1.2 药品和主要试剂:姜黄素,质量分数 95%,国药集团化学试剂有限公司,批号 F20080506,使用时用 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液溶解。力平之(非诺贝特)胶囊,法国利博福尼制药有限公司生产,批号 93405,规格为 200 mg/粒,临用时用 0.5% 羧甲基纤维素钠溶液配制。猪油自制。胆固醇和 3 号胆盐,上海楷洋生物技术有限公司生产。丙基硫氧嘧啶,苏州东瑞制药有限公司生产。丙二醇和聚山梨酯 80,国药集团化学试剂有限公司生产。测总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、游离脂肪酸(FFA)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)试剂盒,均由南京建成生物工程研究所提供。

1.3 脂肪乳剂配方^[6]:含猪油 15%,胆固醇 6%,3 号胆盐 2%,丙基硫氧嘧啶 0.2%,丙二醇 20%,聚山梨酯 80 16%。

1.4 动物分组、造模^[7]及给药方法^[8]:将 60 只 SD 雄性大鼠,按体质量随机分成 6 组,每组 10 只,依次为对照组、模型组、力平之(20 mg/kg)阳性对照组、姜黄素(40、80、160 mg/kg)组。各给药组预防给药 4 d 后,除对照组外,其余每组上午按时 ig 高

脂乳剂,1 mL/100 g,下午 ig 给予各剂量药物,0.2 mL/100 g,连续给药 4 周。于末次给药后禁食 12 h,不禁水,以 4% 水合氯醛 1 mL/100 g ip 麻醉,腹主动脉取血,检测各项生化指标。

1.5 肝脏系数和血清生化指标检测:按试剂盒提供的方法分别测定血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C、FFA、ALT、AST、SOD 和 MDA。LDL-C 按下列公式计算,LDL=TC-(TG/2.2+HDL-C)。肝脏系数=肝质量/体质量。

1.6 肝脏生化指标测定:每只大鼠精确称取肝组织 500 mg,加三氯甲烷-甲醇(1:1)混合液至 5 mL 后匀浆,匀浆液置 4℃、24 h 后 3 500 r/min 离心 15 min,取上清 20 μL 置另一试管中,室温放置 12 h 以上,待三氯甲烷和甲醇挥发后,按试剂盒提供的方法分别测定肝中的 TC 和 TG 水平。在相同部位称取大鼠肝组织 200 mg,加冰生理盐水 2 mL 后匀浆,3 500 r/min 离心 15 min 后取上清,按试剂盒方法分别测定 SOD、MDA 和蛋白的量。按试剂盒提供的方法测定肝组织中 FFA 的量。

1.7 组织学观察^[6]:取同一部位肝脏以 10% 福尔马林溶液固定,石蜡包埋,切片,行 HE 染色。根据光学显微镜下肝脏组织学变化情况,将肝脏脂肪变性程度分为 4 个等级:“-”表示肝细胞结构正常或偶见脂肪空泡;“+”表示肝小叶内 1/3 肝细胞脂肪变性,累及的肝小叶数 < 50%;“++”表示肝小叶内 2/3 肝细胞脂肪变性,累及的肝小叶数 < 50%,或肝小叶内 1/3 肝细胞脂肪变性,累及肝小叶数 > 50%;“+++”表示肝小叶内 > 2/3 肝细胞脂肪变性,累及的肝小叶数 > 50%。另取肝组织,切成 1 mm³左右小块,4% 戊二醛前固定,1% 锇酸后固定,常规丙酮梯度脱水,环氧树脂 618 渗透包埋,超薄切片,醋酸双铀和柠檬酸铅染色透射电镜观察并摄片。

1.8 统计学处理:所有数据均采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 13.0 软件进行统计,显著性检测采用 One-way ANOVA,对肝脏的病理学检查结果采用等级资料的秩和检测。

2 结果与分析

2.1 对肝脏系数和血清脂质的影响:见表 1。高脂性脂肪肝模型组与对照组相比较,肝脏系数非常显著升高($P < 0.01$)。姜黄素连续给药 4 周后,能明显降低高脂性脂肪肝大鼠肝脏系数($P < 0.05$ 、 0.01),但阳性药力平之的肝脏系数显著升高($P < 0.01$)。与对照组比较,模型组大鼠血清 TC、TG 和

LDL-C 非常显著升高 ($P < 0.01$), 但 FFA 无差异性。姜黄素连续给药 4 周后, 与模型组相比, 姜黄素中、低剂量组大鼠血清 TC、TG、LDL-C、FFA 的水平均显著降低 ($P < 0.05, 0.01$), 姜黄素低剂量组

对血清 HDL-C 有一定的升高作用 ($P < 0.05$)。阳性药力平之也能明显降低高脂性脂肪肝大鼠血清 TC、TG、LDL-C 和 FFA 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 但对 HDL-C 未见有升高作用。

表 1 姜黄素对高脂性脂肪肝大鼠肝脏系数、血清脂质的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effect of curcumin on hepatic coefficient and lipid levels in serum of hyperlipidemic fatty liver rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	肝脏系数/%	TC/(mmol·L ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)	HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	FFA/(μmol·L ⁻¹)
对照	-	2.60±0.22	1.15±0.19	0.51±0.07	0.68±0.08	0.23±0.22	526.20±211.07
模型	-	3.33±0.29 ^{##}	1.84±0.23 ^{##}	0.92±0.37 ^{##}	0.67±0.07	0.75±0.32 ^{##}	607.30±124.86
力平之	20	4.18±0.22 [*]	1.58±0.11 [*]	0.50±0.14 [*]	0.75±0.14	0.60±0.11 [*]	511.49±67.57 [*]
姜黄素	40	2.91±0.33 ^{**}	1.44±0.17 ^{**}	0.65±0.12 [*]	0.77±0.09 [*]	0.43±0.20 ^{**}	448.80±73.52 ^{**}
	80	2.93±0.12 ^{**}	1.62±0.31 [*]	0.67±0.07 [*]	0.71±0.07	0.57±0.15 ^{**}	516.67±54.75 [*]
	160	3.07±0.08 [*]	1.72±0.19	0.82±0.26	0.69±0.09	0.66±0.23	558.97±78.90

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

2.2 对血清 ALT、AST、SOD、MDA 的影响: 见表 2。模型组与对照组比较, ALT 和 AST 水平的变化无统计学意义。但姜黄素中、低给药组大鼠血清 ALT 和 AST 水平明显降低 ($P < 0.05, 0.01$)。阳性药力平之对 ALT 和 AST 无显著影响。与对照组比较, 模型组大鼠血清中 SOD 明显降低 ($P < 0.01$), 但 MDA 无显著变化。姜黄素连续给药 4 周后, 姜黄素中、低剂量显著降低高脂性脂肪肝大鼠血清中 MDA 水平 ($P < 0.05, 0.01$), 显著升高 SOD 活性 ($P < 0.05, 0.01$)。阳性药力平之能非常显著降低血清中 MDA 水平 ($P < 0.01$), 显著升高 SOD

活性 ($P < 0.01$)。

2.3 对肝脏脂质及 MDA、SOD 变化的影响: 见表 3。模型组与对照组相比, 肝组织中 TC、TG 水平极显著增加 ($P < 0.01$), MDA 也明显增加 ($P < 0.05$)。姜黄素连续给药 4 周后, 姜黄素中、低剂量显著降低高脂性脂肪肝大鼠肝组织中 TC、TG、FFA 和 MDA 的量 ($P < 0.05, 0.01$), 同时显著升高 SOD 活性 ($P < 0.05$)。阳性药力平之能非常显著降低肝组织中 TC、TG 和 MDA 的量, 显著增加 FFA ($P < 0.05, 0.01$) 的量, 但对 SOD 无明显影响。

2.4 脂肪肝大鼠的病理组织学观察: 光镜下观察结

表 2 姜黄素对高脂性脂肪肝大鼠血清中 ALT、AST、SOD、MDA 的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effect of curcumin on ALT, AST, SOD, and MDA levels in serum of hyperlipidemic fatty liver rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	ALT/(U·mL ⁻¹)	AST/(U·mL ⁻¹)	SOD/(U·mL ⁻¹)	MDA/(μmol·L ⁻¹)
对照	-	16.50±8.24	67.85±9.80	56.55±2.46	4.79±1.05
模型	-	17.98±5.65	66.95±7.85	43.38±6.81 ^{##}	5.12±1.23
力平之	20	15.63±3.99	59.81±8.41	53.40±3.67 [*]	2.51±0.51 ^{**}
姜黄素	40	10.98±2.83 [*]	55.34±5.92 [*]	55.23±3.51 ^{**}	3.36±0.16 [*]
	80	13.08±3.09 [*]	58.69±4.78 [*]	50.20±4.58 [*]	3.94±0.85 [*]
	160	15.53±2.31	61.32±5.93	44.26±2.90	4.75±0.77

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

表 3 姜黄素对高脂性脂肪肝大鼠肝脏脂质及 TC、TG、FFA、SOD、MDA 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 3 Effect of curcumin on TC, TG, FFA, SOD, and MDA levels in hepatic tissue of hyperlipidemic fatty liver rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量/(mg·kg ⁻¹)	TC/(mg·g ⁻¹)	TG/(mg·g ⁻¹)	FFA/(μmol·g ⁻¹)	SOD/(U·mg ⁻¹)	MDA/(nmol·mg ⁻¹)
对照	-	7.15±1.91	15.28±4.83	85.99±27.22	87.20±5.98	2.91±0.38
模型	-	14.05±1.99 ^{##}	30.75±10.99 ^{##}	83.73±42.04	84.69±5.77	3.88±0.45 [#]
力平之	20	6.33±0.94 ^{**}	19.03±6.88 ^{**}	48.91±11.33 [*]	90.39±6.32	2.51±0.51 ^{**}
姜黄素	40	11.99±2.20 [*]	22.28±4.58 [*]	48.11±10.32 [*]	107.86±16.94 [*]	2.81±0.20 ^{**}
	80	12.99±1.94 [*]	23.58±4.08 [*]	67.47±10.26	92.49±10.94	3.02±0.28 [*]
	160	13.14±4.47	26.81±4.36	73.28±11.70	90.87±11.49	3.26±0.38

与对照组比较: ^{##} $P < 0.01$; 与模型组比较: ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$

^{##} $P < 0.01$ vs control group; ^{*} $P < 0.05$ ^{**} $P < 0.01$ vs model group

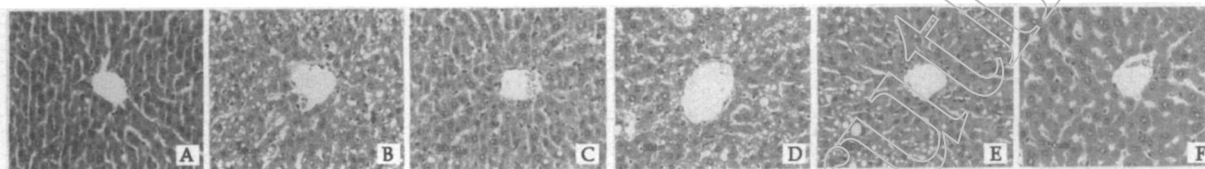
果显示, 对照组肝细胞排列呈索状, 结构正常。模型组大鼠明显可见肝细胞弥漫性的脂质空泡, 并伴有融合现象, 给予中、低剂量的姜黄素 4 周后, 肝细胞脂质变性的程度明显减轻, 肝细胞结构趋于正常 (表 4 和图 1)。电子显微镜下观察可见对照组肝细胞结构正常, 而模型组大鼠肝细胞超微结构明显改变, 肝细胞线粒体轻微肿胀、染色体边集、空泡变形, 并且充满大小不等的脂滴等。给予中、低剂量的姜黄素 4 周后, 明显改善肝细胞线粒体肿胀、染色体边集和空泡变形和脂滴 (图 2)。阳性药力平之对大鼠肝脏的病理组织学变化的影响基本与姜黄素作用相似。

表 4 姜黄素对高脂性脂肪肝大鼠肝脏脂肪变性组织学变化的影响 ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

Table 4 Effect of curcumin on histopathological changes of hepatic fatty degeneration in hyperlipidemic fatty liver rats ($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

组别	剂量/ ($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	肝组织脂肪变性分级				P 值
		-	+	++	+++	
对照	-	10	0	0	0	-
模型	-	0	1	8	1	< 0.01**
力平之	20	1	8	1	0	< 0.01**
姜黄素	40	1	7	2	0	< 0.01**
	80	2	5	3	0	< 0.01**
	160	1	3	6	0	-

与对照组比较: ** $P < 0.01$; 与模型组比较: ** $P < 0.01$
 ** $P < 0.01$ vs control group; ** $P < 0.01$ vs model group

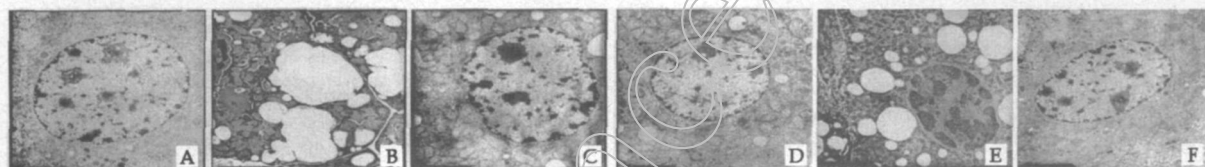


A-对照组 B-模型组 C~E-姜黄素 ($40, 80, 160 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组 F-力平之 ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组

A-control group B-model group C-E-curcumin ($40, 80, \text{ and } 160 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) groups F-Lipanthyl ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group

图 1 大鼠肝脏组织病理学变化

Fig. 1 Histopathological changes of rat liver



A-对照组 B-模型组 C~E-姜黄素 ($40, 80, 160 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组 F-力平之 ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 组

A-control group B-model group C-E-curcumin ($40, 80, \text{ and } 160 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) groups F-Lipanthyl ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) group

图 2 大鼠肝细胞超微结构变化

Fig. 2 Ultra-structure changes of rat liver cells

3 讨论

非酒精性脂肪肝是由多种原因引起的肝脏脂肪变性, 而高脂血症是最常见的原因之一。大鼠对外源性脂质的吸收率高, 给予高脂饮食 (加入胆酸盐, 可增加胆固醇的吸收; 加入抗甲状腺药丙基硫氧嘧啶可进一步诱发高脂血症), 易于形成高脂性脂肪肝^[9]。在本实验条件下, 模型组大鼠长期给予高脂饮食后肝脏系数明显增加, 血清 TC、TG 及 LDL-C 水平显著升高, 肝脏病理切片光镜观察所见, 肝细胞脂肪变性, 电镜显示肝细胞超微结构受损。以上提示成功制备了高脂性脂肪肝大鼠模型。

在本实验中, 姜黄素 ig 高脂性脂肪肝大鼠 4 周后, 肝脏系数显著降低, 血清 TC、TG、LDL-C、FFA、MDA、ALT 和 AST 水平显著降低, 血清 HDL-C 水平显著增强, 血清 SOD 活性显著增加,

肝组织中的 TC、TG、FFA、MDA 水平显著降低, SOD 活性显著增强。光镜和电镜检查结果显示, 给予姜黄素 4 周后大鼠肝细胞脂肪变性程度和超微结构改变得到明显的改善。上述实验结果表明姜黄素可显著调节高脂性脂肪肝大鼠体内的脂质水平, 改善肝脏脂肪变性的程度, 提示其对高脂性脂肪肝大鼠具有一定的防治作用, 其作用机制可能与调节血脂和增强机体清除氧自由基及减少脂质过氧化产物产生有关。在今后的研究中, 尚须进一步对姜黄素预防高脂性脂肪肝的作用机制进行探讨。

最后, 应该指出的是, 在本实验中发现姜黄素调脂保肝的有效剂量为 40~80 mg/kg, 而高于该剂量的 160 mg/kg 却未见明显的调脂保肝作用。提示姜黄素调脂作用存在最佳剂量范围, 临床应用值得注意。

参考文献:

- [1] Devi R, Sharma D K. Hypolipidemic effect of different extracts of *Clerodendron colebrookianum* Walp in normal and high fat diet fed rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2004, 90: 63-68
- [2] Menon V P, Sudheer A R. Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 105-125
- [3] 余美荣, 蒋福升, 丁志山. 姜黄素的研究进展 [J]. *中草药*, 2009, 40(5): 828-831
- [4] Aggarwal B B, Sundaram C, Malani N, et al. Curcumin: the Indian solid gold [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2007, 595: 1-75
- [5] 谌 辉, 张景辉, 刘文琪. 姜黄素抗血吸虫病肝纤维化及其机制的实验研究 [J]. *中草药*, 2009, 40(8): 1274-1277
- [6] Zhang Y, Xie M L, Zhu L J, et al. Therapeutic effect of osthole on hyperlipidemic fatty liver in rats [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2007, 28: 398-403
- [7] 倪鸿昌, 李 俊, 金 涌, 等. 大鼠实验性高脂血症和高脂血症性脂肪肝模型研究 [J]. *中国药理学通报*, 2004, 20(6): 703-706
- [8] 任永丽, 徐宗佩, 梁汝圣, 等. 姜黄素防治脂肪肝病模型大鼠的剂量关系及安全性的研究 [J]. *辽宁中医杂志*, 2008, 35(11): 1735-1755
- [9] Rector R S, Thyfault J P, Wei Y Z, et al. Nonalcoholic fatty liver disease and the metabolic syndrome: An update [J]. *World J Gastroenterol*, 2008, 14: 185-192

蒺藜皂苷后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用

李 莹, 宋宏宇, 张羽冠, 于丽芳, 张 爽, 李 红*, 杨世杰
(吉林大学白求恩医学院 药理学系, 吉林 长春 130021)

摘要:目的 探讨蒺藜皂苷(GSTT)后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用。方法 56只大鼠随机分为假手术组、缺血再灌注模型组、缺血后处理组、阳性药尼可地尔 10 mg/kg 组、GSTT(100、30、10 mg/kg)组。采用结扎大鼠心脏左冠状动脉前降支的方法,制备心肌缺血再灌注损伤模型,分离血清,采用分光光度法测定乳酸脱氢酶(LDH)、丙二醛(MDA)水平和超氧化物歧化酶(SOD)的活性,ELISA法测定血清中肿瘤坏死因子 α (TNF- α)和白细胞介素6(IL-6)的量。光学显微镜下观察受损心肌病理组织学改变,采用TUNEL法检测心肌细胞凋亡情况。结果 与模型组比较,GSTT 100、30 mg/kg组LDH、MDA、TNF- α 和IL-6的量明显降低,SOD的活性明显升高($P < 0.01$),凋亡细胞数量明显减少($P < 0.01$);心肌组织形态明显改善。结论 再灌注同时ip GSTT进行药物后处理对大鼠心肌缺血再灌注损伤具有保护作用,能减少自由基生成,抑制心肌细胞凋亡。

关键词:蒺藜皂苷; 心肌缺血再灌注损伤; 缺血后处理; 药物后处理

中图分类号: R285.5

文献标识码: A

文章编号: 0253-2670(2010)08-1326-04

蒺藜皂苷(GSTT)是蒺藜的有效成分,主要包括螺甾醇和呔甾醇两类。研究发现,GSTT具有降血压,调血脂,降血糖,抗动脉粥样硬化,阻止动脉、心肌和肝脏的脂质沉着,改善血液流变学指标,抗缺氧,抗衰老和增强性功能,舒张血管,抗心肌缺血再灌注损伤及脑缺血再灌注损伤等作用^[1-4]。目前对其的研究多在预适应方面,其对缺血后处理的作用尚未见报道。本研究旨在观察在体情况下,再灌注同时ip GSTT进行药物后处理,探讨其对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用,为临床治疗心肌缺血再灌注损伤提供理论依据。

1 材料与与方法

1.1 药品、试剂与仪器:蒺藜皂苷(GSTT)由吉林敖东洮南药业股份有限公司提供,质量分数 $> 90\%$;乌拉坦,中国医药集团上海化学试剂公司;尼可地

尔,购自长春大政国际经贸集团制药有限公司;乳酸脱氢酶(LDH)、超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)检测试剂盒,均购自南京建成生物工程研究所;肿瘤坏死因子 α (TNF- α)及白细胞介素-6(IL-6)试剂盒(R&D,200908)。TECAN A-5082酶标仪,Austria;恒温水浴箱,北京医疗设备厂;6010-紫外分光光度计,安捷伦上海分析仪器厂;LDZ4-1.8型低速自动平衡离心机,北京雷勃尔离心机有限公司。

1.2 动物:清洁级Wistar大鼠,体质量200~220g,雌雄兼用,由吉林大学白求恩医学院实验动物中心提供,合格证号:SCXK(吉)2007-0003。

1.3 模型制备:Wistar大鼠,以20%乌拉坦(5 mL/kg)ip麻醉,仰卧位固定,切开气管,用动物呼吸机机械通气,参数为:呼吸频率75次/min,潮气

* 收稿日期:2010-03-10

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30472020,30672654);高校博士点基金资助项目(2005183129)

作者简介:李 莹(1988-),女,吉林长春人。Tel:13029117908 E-mail:jessica_li_ok@126.com

* 通讯作者 李 红 Tel:(0431)85619483 E-mail:lhong@jlu.edu.cn jcyali@sina.com.cn