

# 月见草油复方制剂对实验性动脉粥样硬化家兔血脂及主动脉的影响

李柱虎 曹东铤 金艺兰 李景道

(延边医学院病理学教研室, 吉林省延吉市 133000)

## Effects of *Oenothera Biennis* L Complex Prescription on Plasma Lipids and Experimental Atherosclerosis in Rabbits

LI Zhu-Hu, CAO Dong-Xuan, JIN Yi-Lan and LI Jing-Dao

(Department of pathology, Yanbian Medical College, Yanji 133000, China)

**ABSTRACT** Effects of *Oenothera biennis* L complex prescription on plasma lipids and experimental atherosclerosis of rabbits were observed. In the preventive group with supplement of *Oenothera biennis* L complex prescription (1 g·kg<sup>-1</sup> per day) for 16 weeks, the levels of serum total cholesterol and low density lipoprotein significantly reduced ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively), the level of serum high density lipoprotein cholesterol increased ( $P < 0.01$ ), the proliferation of smooth muscle cells and the development of aortic atherosclerotic plaque were inhibited.

**KEY WORDS** Atherosclerosis; Plasma lipids; *Oenothera biennis* L; Complex prescription

**摘要** 本文观察了月见草油复方制剂对兔动脉粥样硬化模型的血脂及主动脉壁病变的影响。复方制剂中含有月见草油中提取的高浓度γ-亚麻酸、当归提取物及穿山龙皂甙等成份。将此药按每日每千克体重1g一次性喂饲大耳白兔,16周后可明显降低血清总胆固醇( $P < 0.01$ )、低密度脂蛋白胆固醇( $P < 0.05$ ), 显著提高血清高密度脂蛋白胆固醇( $P < 0.01$ ), 并抑制主动脉壁平滑肌细胞增生及泡

沫细胞形成。提示月见草油复方制剂能抑制动脉粥样硬化斑块的形成。

**关键词** 动脉粥样硬化; 血脂; 月见草油

为寻找动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 的有效防治途径, 我们根据以往的实验研究结果及经验, 从月见草油中提取高浓度γ-亚麻酸, 制成一种国内外未见报道的复方制剂并进行了动物模型实验。本文主要报道这种复方制剂对 As 家兔血脂及主动脉斑块形成的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物模型复制及给药方法

实验用健康日本大耳白兔18只 (本院动物科提供), 其中雄性12只, 雌性6只, 体重2.2~3.3 kg, 随机分为三组: 胆固醇对照组 (对照组)、药物组、空白对照组 (空白组)。每组均为6只兔, 其中雄性4只, 雌性2只。空白组喂我院动物科配制的基础饲料, 其它两组清晨空腹喂饲含胆固醇 (上海长城生化制药厂, CP) 的饲料, 胆固醇量为每日每只0.5 g, 药物组同时喂饲月见草油复方制剂每日每千克体重1g。动物均在同一条件下分笼饲养, 实验期为16周。最后均用耳静脉空气栓塞法处死, 取出整个主动脉进行镜及电镜观察。

### 1.2 观察指标

**1.2.1 血脂测定** 全部动物在实验前及实验过程中每隔4周定期在清晨空腹状态下从耳静脉采血, 用721型分光光度计测定血清总胆固醇 (total cholesterol, TC) (单一试剂法)、低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDLC) (肝素-锰法)、高密度脂蛋白胆固醇 (high density lipoprotein cholesterol, HDLC) (磷钨酸钠-镁法)、甘油三酯 (triglyceride, TG) (乙酰丙酮法)。均以方

差分析方法进行统计学处理。

1.2.2 测定主动脉内膜斑块面积百分率 月九官格透明方格纸测定主动脉内膜斑块面积在总面积中所占的比率,以  $t$  检验进行统计学处理。

1.2.3 光镜及电镜观察对照组与药物组主动脉壁的形态变化。

## 2 实验结果

### 2.1 血脂测定结果

实验前及实验的第1个月实验兔血脂值基本一致,各组尚无明显差异 ( $P > 0.05$ )。实

验的第2个月开始,对照组血清 TC、LDLC 值升高,与空白组相比有显著差异 ( $P < 0.05$ )。药物组血清 TC 及 LDLC 明显低于对照组,两组间有显著差异 ( $P < 0.05$ )。药物组 HDLC 明显升高,与对照组、空白组相比均有非常显著的差异 ( $P < 0.01$ )。药物组 TG 在实验的第三、四个月时明显降低,与对照组相比有显著差异 ( $P < 0.05$ ),测定结果汇总于 Table 1到 Table 4。

Table 1. Plasma level of total cholesterol in the rabbits ( $\bar{x} \pm s$ , mmol. L<sup>-1</sup>).

Groups	n	before experiment	during experiment			
			1st month	2nd month	3rd month	4th month
control	6	1.3 ± 0.4	2.2 ± 1.8	4.3 ± 1.7 <sup>b</sup>	3.3 ± 1.3 <sup>a</sup>	3.9 ± 1.9 <sup>b</sup>
study	6	1.3 ± 0.2	2.1 ± 0.9	2.3 ± 0.8 <sup>c</sup>	1.6 ± 0.4 <sup>d</sup>	1.6 ± 1.0 <sup>d</sup>
normal	6	1.1 ± 0.2	1.6 ± 0.7	1.4 ± 0.5	1.1 ± 0.5	1.4 ± 0.9

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$  compared with normal group; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$  compared with control group.

Table 2. Level of serum low density lipoprotein in the rabbits ( $\bar{x} \pm s$ , mmol. L<sup>-1</sup>).

Groups	n	before experiment	during experiment			
			1st month	2nd month	3rd month	4th month
control	6	2.4 ± 1.9	1.7 ± 1.4	2.8 ± 1.7 <sup>a</sup>	2.7 ± 1.4 <sup>a</sup>	4.1 ± 2.1 <sup>a</sup>
study	6	1.9 ± 1.6	1.7 ± 0.4	2.5 ± 0.7 <sup>c</sup>	2.2 ± 1.3 <sup>c</sup>	1.3 ± 1.0 <sup>c</sup>
normal	6	2.2 ± 1.4	1.4 ± 1.0	1.3 ± 1.0	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.5

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$  compared with normal group; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$  compared with control group.

Table 3. Level of serum high density lipoprotein in the rabbits ( $\bar{x} \pm s$ , mmol. L<sup>-1</sup>).

Groups	n	before experiment	during experiment			
			1st month	2nd month	3rd month	4th month
control	6	0.5 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.8 ± 0.3	0.7 ± 0.3 <sup>a</sup>	0.7 ± 0.2
study	6	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2	1.4 ± 0.4 <sup>bd</sup>	1.7 ± 0.4 <sup>bd</sup>	1.6 ± 0.3 <sup>bd</sup>
normal	6	0.6 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.1	0.5 ± 0.1	0.6 ± 0.1

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$  compared with normal group; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$  compared with control group.

Table 4. Plasma level of triglyceride in the rabbits ( $\bar{x} \pm s$ , mmol. L<sup>-1</sup>).

Groups	n	before experiment	during experiment			
			1st month	2nd month	3rd month	4th month
control	6	0.4 ± 0.1	0.4 ± 0.2	0.4 ± 0.2	0.5 ± 0.2	0.4 ± 0.1
study	6	0.4 ± 0.2	0.3 ± 0.2	0.2 ± 0.1	0.3 ± 0.2 <sup>bd</sup>	0.2 ± 0.1 <sup>c</sup>
normal	6	0.5 ± 0.2	0.5 ± 0.3	0.5 ± 0.4	0.6 ± 0.2	0.3 ± 0.1

a:  $P < 0.05$ , b:  $P < 0.01$  compared with normal group; c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$  compared with control group.

## 2.2 对主动脉脂质斑块的影响

### 2.2.1 对照组和药物组主动脉脂质斑块面积的比较

全部动物解剖后发现, As 病变处呈鲜红色, 正常动脉内膜呈灰白色。病变面积所占的百分比见表 5。病变分布情况是, 药物组中有 3 只动物肉眼无明显病变; 另 3 只有病变但较轻, 主要分布在主动脉弓部及腹部, 范围较局限。对照组动物全部有病变且较重, 多较弥漫, 有的广泛累及主动脉各段内膜。

### 2.2.2 主动脉脂质斑块厚度

药物组斑块厚度普遍小于对照组 (Table 5), 在主动脉弓部及腹部药物组与对照组相比均有非常显著的差异 ( $P < 0.01$ )。

Table 5. Effects of *Oenothera biennis* L complex prescription on the lipid plaque ( $\bar{x} \pm s$ ).

groups	n	area (%)	thickness in ( $\mu\text{m}$ )	
			aortic arch	abdominal aorta
control	6	54.0 ± 35.6	171.7 ± 46.2	71.7 ± 14.7
study	6	7.2 ± 7.9 <sup>c</sup>	31.7 ± 37.1 <sup>d</sup>	4.8 ± 4.7 <sup>d</sup>

c:  $P < 0.05$ , d:  $P < 0.01$  compared with control group.

### 2.2.3 主动脉壁光镜及电镜观察

光镜下可见, 药物组主动脉内膜无明显病变, 多数动脉壁基本正常。对照组均见到内膜下脂质浸润及泡沫细胞形成, 脂质斑块较厚; 还可见平滑肌细胞增生和弹力纤维形成, 且多数内弹力板分离、断裂; 斑块内有较多的酸性粘多糖基质。电镜观察发现对照组平滑肌细胞的细胞器有明显改变, 主要为内质网扩张、线粒体肿胀、嵴断裂甚至消失; 细胞内出现数量、大小不一的脂滴; 有些已转变为泡沫细胞。细胞周围胶原纤维及弹力纤维明显增多, 部分区域可见细胞穿过弹力板进入内膜下间隙。药物组平滑肌细胞超微结构改变比对照组轻, 部分平滑肌细胞结构基本正常。

## 3 讨论

月见草又称夜来香, 其油中含大量的不饱和脂肪酸。近年来, 经大量实验及临床研究

证实<sup>[1-3]</sup>, 月见草油具有降低血脂、抗 As 的作用。我们根据以往的实验及经验, 从月见草油中提取了高浓度的  $\gamma$ -亚麻酸, 再加入当归及穿山龙提取物配制成一种新的复方制剂对动物模型进行实验, 结果表明, 此复方制剂可明显降低血清 TC、LDLC、TG, 显著提高血清 HDLC, 具有明显的抗 As 作用。

脂质代谢障碍是引起 As 的主要原因之一。脂质浸入内膜并在内膜下沉积, 可刺激动脉壁中层的平滑肌细胞增殖并迁移到内膜下, 吞噬脂质形成泡沫细胞。同时平滑肌细胞在 As 斑块中合成大量的细胞外结缔组织成份, 因此, 抑制其增殖对防治 As 有重要意义。本实验结果表明, 药物组脂质浸入程度和主动脉病变程度明显轻于对照组, 平滑肌细胞增生及泡沫细胞形成亦受抑制, 内膜中基质、胶原纤维等结缔组织成份明显减少。说明月见草油复方制剂可抑制脂质浸入动脉内膜, 抑制平滑肌细胞增生和泡沫细胞形成, 对改善实验性 As 斑块形成有显著效果。

我们在电镜观察时发现对照组平滑肌细胞增殖前首先发生表型转变, 即胞质内与合成功能有关的细胞器如内质网、线粒体等明显增多, 与 Campbell 等<sup>[4]</sup>的实验结果相符。对照组平滑肌细胞内多数线粒体肿胀, 嵴变短、断裂甚至消失, 说明这些细胞内能量代谢发生障碍。而药物组细胞器的改变明显轻于对照组, 说明月见草油复方制剂可抑制平滑肌细胞表型转变。维护细胞内正常能量代谢, 确保动脉内膜脂质代谢处于动态平衡, 从而防止脂质在动脉壁内堆积。

## 致谢

在本文完成过程中, 药理学教研室、附属医院化验室和同位素科全体同志曾给予大力帮助和支持。

## 参考文献

- 1 谭可安, 董均村, 张淑娟, et al.  $\gamma$ -月见草油降脂及抗血小板聚集作用的临床疗效观察. 吉林医学, 1986, 7 (3): 6
- 2 麦凯, 沈有安, 龙焯, et al. 月见草油对高脂大鼠血

清脂蛋白胆固醇的影响. 营养学报, 1988, 10 (2): 126.

3 侯 恩, 李淑梅, 孟晓萍, et al. 月见草粒油的降脂作用及血小板聚集抑制作用. 白求恩医科大学学报, 1986, 12 (2): 188.

4 Campbell GR, Campbell JH. Smooth muscle pheno-

typic changes in arterial wall homeostasis implication for the pathogenesis of atherosclerosis. *Exp Mol Pathol*, 1985, 42: 139.

(本文1993-12-09收到, 1994-05-28收回)

## 最新“中国自然科学核心期刊”

中国自然科学核心期刊研究课题组不久前公布了“1992~1993年中国自然科学核心期刊”300种。这是根据国家标准“GB/T13745-92”规定的学科分类, 优选30种各学科代表性期刊, 对它们在这两年所发表的论文, 使用“引文法”进行客观统计后得到的。在仅占总数4%的300种核心期刊中, 综合性及数理科学期刊占28%, 医药卫生期刊占28%, 地学天文期刊占20%, 生物农林类占24%。全部名单及详尽评述将在国际核心期刊研究会的综合性学术期刊《科学技术学报》磁盘周刊上发表。与本刊学科专业相关的核心期刊, 按被引频次从高到低的顺序列于下表, 表中空缺名次为其他学科核心期刊, 被引频次相同者名次相同。

### 1992~1993年中国自然科学核心期刊

1 中国科学	60 中华心血管病杂志	70 白求恩医科大学学报
2 科学通报	61 针刺研究	70 上海医学
3 药学报	61 中国应用生理学杂志	70 上海中医药杂志
7 生理学报	61 中华结核和呼吸疾病杂志	70 神经解剖学杂志
12 中华医学杂志	61 中华神经精神科杂志	70 中国地方病学杂志
16 中华病理学杂志	62 上海免疫学杂志	71 中华口腔医学杂志
24 中草药	62 中华皮肤科杂志	71 中华物理医学杂志
25 中国药理学报	62 中华放射医学与防护杂志	71 浙江中医杂志
27 军事医学科学院院刊	62 中华消化杂志	72 癌症
31 中西医结合杂志	62 中国药理学与毒理学杂志	72 辽宁中医杂志
32 中华内科杂志	64 生理科学	72 老年医学杂志
25 中国医学科学院学报	64 医药工业	72 新中医
37 北京医科大学学报	64 中药通报	72 中国寄生虫学与寄生虫病杂志
38 中华肿瘤杂志	65 第四军医大学学报	72 中华神经精神外科杂志
39 生理科学进展	65 中成药研究	72 肿瘤
40 卫生研究	65 中国免疫学杂志	72 中药药理与临床
51 中华微生物学和免疫学杂志	66 中华传染病杂志	73 遗传与疾病
52 中国药科大学学报	66 中华耳鼻喉科杂志	73 营养学报
53 中华血液学杂志	66 中华肾脏病杂志	73 中国病理生理杂志
54 中国医药工业杂志	67 解放军医学杂志	73 中国公共卫生
55 中华流行病学杂志	67 上海医科大学学报	73 中国循环杂志
55 中华外科杂志	67 中国地方病防治杂志	73 中国药理学通报
56 中国医药学报	67 中国针灸	73 中华病理外科杂志
56 中华妇产科杂志	68 中国药学杂志	73 中华放射医学杂志
57 药物分析杂志	68 中国中药杂志	73 中华器官移植杂志
58 解剖学报	68 中华儿科杂志	73 中华医学检验杂志
58 中华老年医学杂志	69 北京中医学院学报	73 中药材
59 中华内分泌代谢杂志	69 基础医学与临床	73 中医药学报
60 第二军医大学学报		