

实验研究

中药脂康对高脂血症家兔免疫功能调节的实验研究

陈文娜 李曦明 姜欣

(辽宁中医药大学, 辽宁省沈阳市皇姑区崇山东路 79号, 110032)

摘要 目的: 建立家兔高脂血症模型, 探讨脂康方剂降低血脂、抑制动脉粥样硬化发展及调节机体免疫功能的机理。方法: 1) 建立高脂血症家兔模型; 2) 观察主动脉病理改变; 3) 检测 C 反应蛋白、可溶性细胞间黏附分子-1 的水平。结果: 1) 成功建立高脂血症家兔模型; 2) 通过对血脂水平、C 反应蛋白、可溶性细胞间黏附分子-1 水平的检测, 发现脂康方剂可有效降低血脂水平, 调节动脉粥样硬化家兔 C 反应蛋白、可溶性细胞间黏附分子-1 的水平。结论: 脂康方剂可有效降低高脂血症家兔血脂水平, 并具有显著的抗炎作用。

关键词 动脉粥样硬化; C 反应蛋白; 可溶性细胞间黏附分子-1

Experimental Study of Zhikang Pill on Immune Regulation in Arteriosclerosis Rabbit

Chen Wen-na Li Xi-ming Jiang Xin

(Liaoning University of TCM, Shenyang Liaoning, 110032)

Abstract Objective To explore the mechanism of immune-mediated of Zhikang Pill in decreasing blood lipid to control the development of atherosclerosis by setting up hyperlipemia models of New Zealand rabbits. **Methods** 1) Set up hyperlipemia models of New Zealand rabbits. 2) Observe the pathological changes in endarterium; 3) Study the effects of Zhikang Pill by detecting the levels of C-reactive protein and soluble intercellular adhesion molecule-1 through ELISA. **Results** 1) Hyperlipemia models were successfully established by using high-fat diet in New Zealand rabbits. 2) Zhikang Pill can effectively reduce blood lipid level and regulate the levels of C-reactive protein and soluble intercellular adhesion molecule-1. **Conclusion** Zhikang Pill can effectively reduce the level of blood lipid in rabbit and has significant anti-inflammatory effects. **Key words** Atherosclerosis C-reactive protein Soluble intercellular adhesion molecule-1

血脂异常是引起冠状动脉疾病、中风和高血压等疾病的主要危险因素之一, 血脂异常能导致全身血管的不同程度硬化, 因此, 从调脂的角度来防治动脉硬化是临床常用的治疗方式。中药脂康在临床上应用数十年, 在对高脂血症及动脉硬化的防治上已取得较好的疗效。中药调节血脂的作用机理是目前研究的一个热点, 我们主要从免疫学角度来研究中药防治动脉硬化的作用机理。

1 材料和方法

1.1 脂康方药的制备 本处方由沙棘、山楂、丹参、红花、黄芪、三七等组成。经醇提、水提、干燥后制成丸剂, 每丸 0.5g。临床剂量按人和动物体表面积换算, 相当于 60kg 体重人每日的药量。

1.2 实验动物造模及用药方法 纯种新西兰大耳白兔 60 只, 体重 1.9-2.1kg, 兔龄 4 个月, 随机选取 10 只为正常组, 喂饲普通颗粒饲料, 150g/日, 其余 50 只给予高脂饲料 (1% 胆固醇、5% 蛋黄粉、5% 猪油、89% 普通饲料) 喂饲, 150g/日。于第 4 周末根据胆固醇情况随机分为 5 组, 每组 10 只: 模型对照组给予高脂饲料喂饲, 150g/日; 其余用药组除给予高脂饲料喂饲

150g/日外, 脂康低剂量组给予脂康浸膏 0.2g/(kg·d); 脂康高剂量组给予脂康浸膏 0.4g/(kg·d); 血脂康对照组给予血脂康 0.1g/(kg·d); 辛伐他汀对照组给予辛伐他汀 0.8mg/(kg·d)。喂饲 8 周后, 用 20% 乌拉坦 5ml/kg 腹腔注射麻醉, 心脏取血, 剥离腹主动脉, 取肝脏组织。

1.3 生化指标检测 分别于用药前取耳缘静脉血及用药后心脏取血, 分离血清用于血脂项目检测。动脉硬化指数 (AIP) 为 TG 与 HDL-C 摩尔浓度比值的对数。

1.4 腹主动脉病理检测 心脏取血后, 剥离腹主动脉, 纵向剖开, 取 1cm 用 10% 福尔马林固定, 石蜡包埋, 切片, HE 染色, 用光镜观察。

1.5 血清 CRP、sICAM-1 检测 取 2ml 血清用 ELISA 方法检测 CRP、sICAM-1 水平 (试剂盒购于大连泛邦化工技术开发有限公司)。

1.6 统计学方法 计量资料采用单因素方差分析, F 检验, 结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示。用 SPSS 10.0 统计软件对结果进行统计。

表 1 用药前后 TG、TC 水平变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	组名	n	TG 水平变化		TC 水平变化	
			用药前	用药后	用药前	用药后
A	正常对照组	10	1.56 ± 0.14	1.80 ± 0.28	1.96 ± 0.11	1.98 ± 0.18
B	模型对照组	10	9.39 ± 2.02 [*]	9.39 ± 1.16 [*]	20.82 ± 4.73 [*]	21.21 ± 5.83 [*]
C	脂康低剂量组	10	10.98 ± 3.53 [*]	5.37 ± 1.08 ^{*△}	20.99 ± 5.24 [*]	15.26 ± 3.09 ^{*△△}
D	脂康高剂量组	10	9.98 ± 3.31 [*]	3.91 ± 0.76 ^{*△}	20.04 ± 3.96 [*]	13.53 ± 4.18 ^{*△}
E	血脂康对照组	10	10.20 ± 2.98 [*]	5.61 ± 1.05 ^{*△}	21.62 ± 4.52 [*]	15.16 ± 3.63 ^{*△△}
F	辛伐他汀对照组	10	9.95 ± 2.21 [*]	3.81 ± 0.71 ^{*△}	21.15 ± 5.10 [*]	10.23 ± 2.38 ^{*△}

表 2 用药前后 HDL-C、LDL-C 水平变化情况 ($\bar{x} \pm s$)

组别	组名	n	LDL-C 水平变化		HDL-C 水平变化	
			用药前	用药后	用药前	用药后
A	正常对照组	10	0.57 ± 0.13	0.47 ± 0.17	0.68 ± 0.08	0.74 ± 0.12
B	模型对照组	10	16.19 ± 4.85 [*]	16.60 ± 5.86 [*]	0.37 ± 0.05 [*]	0.35 ± 0.07 [*]
C	脂康低剂量组	10	15.50 ± 5.31 [*]	12.06 ± 3.03 ^{*△△}	0.48 ± 0.18 [*]	0.77 ± 0.11 [△]
D	脂康高剂量组	10	15.08 ± 4.19 [*]	11.63 ± 4.29 ^{*△△}	0.40 ± 0.09 [*]	0.81 ± 0.24 [△]
E	血脂康对照组	10	16.58 ± 4.47 [*]	11.92 ± 3.70 ^{*△△}	0.41 ± 0.07 [*]	0.69 ± 0.10 [△]
F	辛伐他汀对照组	10	16.22 ± 4.42 [*]	7.94 ± 2.35 ^{*△}	0.41 ± 0.10 [*]	0.87 ± 0.13 [△]

注: * 为与正常对照组比较 $P < 0.01$, ** 为与正常对照组比较 $P < 0.05$ △ 为与模型对照组比较 $P < 0.01$, △△ 为与模型对照组比较 $P < 0.05$ 。

2 实验结果

2.1 血脂水平变化 见表 1、表 2。脂康高剂量组对高脂血症家兔血清 TC、TG、LDL-C 水平有显著的降低作用,对 HDL-C 有显著升高作用。脂康高剂量组与西药辛伐他汀组比较,在降低家兔血清 TC、TG、LDL-C 方面作用相近,升高 HDL-C 作用优于辛伐他汀组;与中药血脂康组比较,在降低家兔血清 TC、LDL-C 方面作用明显优于血脂康组,降低 TG 水平作用相近,升高 HDL-C 水平作用优于血脂康组。

2.2 腹主动脉病理变化 正常对照组内皮下未见脂质及炎性细胞浸润。模型对照组形成明显斑块,内膜明显增厚,SMC 增生,脂质沉积,形成泡沫细胞,大量巨噬细胞、炎性细胞浸润。低剂量脂康组、血脂康对照组血管壁斑块厚度不均,可见少量泡沫细胞及少量脂质沉积,内皮细胞不连续,有少量炎性细胞浸润。高剂量脂康组、辛伐他汀对照组血管壁内膜部分增厚,泡沫细胞较少,少见脂质沉积及炎性细胞浸润。

表 3 sICAM-1、CRP 水平变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	组名	n	sICAM-1 (ng/ml)	CRP (ng/ml)
A	正常对照组	10	137.43 ± 25.67 [△]	183.68 ± 14.63 [△]
B	模型对照组	10	422.32 ± 37.24 [*]	457.00 ± 30.71 [*]
C	脂康低剂量组	10	286.34 ± 19.90 ^{*△}	326.97 ± 34.03 ^{*△}
D	脂康高剂量组	10	207.92 ± 27.14 ^{*△}	272.10 ± 25.86 ^{*△}
E	血脂康对照组	10	306.15 ± 28.47 ^{*△}	330.70 ± 36.94 ^{*△}
F	辛伐他汀对照组	10	203.52 ± 23.08 ^{*△}	283.33 ± 32.58 ^{*△}

注: * 为与正常对照组比较 $P < 0.01$, △ 为与模型对照组比较 $P < 0.01$ 。

2.3 sICAM-1、CRP 水平变化 见表 3。正常对照组 sICAM-1、CRP 水平明显低于其他各组 ($P < 0.01$)。模

型对照组明显高于其他各组 ($P < 0.01$), 辛伐他汀对照组和脂康高剂量组明显低于脂康低剂量组和血脂康对照组 ($P < 0.01$)。

3 讨论

脂康通过健脾益气,调整阴阳气血和脏腑功能,减少浊脂产生,清除人体内的痰浊、瘀血等有害物质,减少外源性脂质的吸收,抑制脂质合成,促进脂质的转运和清除,影响脂质的肝肠循环,加速脂质排泄等多种途径调节血脂。

炎症过程的重要标志物 C 反应蛋白在动脉粥样硬化病灶和血清中明显升高^[1]。本实验结果证实脂康可明显降低动脉粥样硬化兔血清中 CRP 的水平,表明治疗过程中脂康有效抑制病变动脉内膜处的炎性细胞浸润,具有显著的抗炎症作用。

可溶性细胞间黏附分子-1 (sICAM-1) 是体内激活炎症细胞的重要物质^[2]。sICAM-1 与 T 细胞表面相应协同刺激分子受体 LFA-1 结合,参与产生协同刺激信号,使 T 细胞活化并激活补体,启动特异性免疫应答。本实验结果证实脂康可明显升高 sICAM-1 的水平,有效抑制病变动脉内膜处白细胞与内皮细胞的黏附,减缓了免疫应答过程中 T 细胞的活化,有效阻止了动脉粥样硬化的发展。本实验结果也预示了抗炎干预已成为动脉粥样硬化防治的一个新方向。

参考文献

[1] 陈学军. C 反应蛋白与动脉粥样硬化. 中国动脉硬化杂志, 2002, 10 (4): 355-357.
 [2] 梁萍. 细胞间黏附分子 1、血管细胞黏附分子 1 和肿瘤坏死因子 α 在动脉粥样硬化病灶中的表达及意义. 中国动脉硬化杂志, 2004, 12 (4): 427-429.

(2007-11-22 收稿)