



· 药理 ·

# 丹参山楂药对对大鼠动脉粥样硬化的影响

王伟<sup>1</sup>, 杨滨<sup>1</sup>, 王岚<sup>1</sup>, 梁日欣<sup>1\*</sup>, 陈承瑜<sup>1</sup>, 胡楠<sup>1</sup>, 成龙<sup>1</sup>,

杨艳<sup>1</sup>, 殷小杰<sup>1</sup>, 高双荣<sup>1</sup>, 叶锦霞<sup>2</sup>

(1. 中国中医科学院 中药研究所, 北京 100700;

2. 福建中医药大学 中西医结合研究院, 福建 福州 350108)

**[摘要]** 目的: 观察丹参和山楂提取物(水浸膏)单煎及其合煎对大鼠动脉粥样硬化(AS)的影响。方法: Wistar大鼠随机分为对照组和造模组, 造模组在高脂饮食的基础上采用腹腔注射VD3叠加卵清白蛋白激发免疫反应的方法诱发大鼠AS模型。造模8周确定造模成功后将造模组分为模型组、血脂康组、丹参组、山楂组、丹参山楂合煎剂组, 各组灌胃给予相应药物4周。实验12周后检测大鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL-C)水平和超氧化物歧化酶(SOD)活力, 丙二醛(MDA)含量, 血管活性物质一氧化氮(NO)、血管内皮素(ET)、6-酮前列腺素F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>)、血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)以及炎症因子C反应蛋白(CRP)、白介素6(IL-6)、白介素8(IL-8)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)含量。苏木素伊红(HE)染色观察主动脉组织形态学变化。结果: 与模型组相比, 各给药组TC, TG, LDL-C, MDA, ET, TXB<sub>2</sub>水平以及TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1α</sub>比值降低, HDL-C, SOD, NO, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>水平升高, CRP, IL-6, IL-8含量有不同程度的降低, 对于TNF-α的释放未见明显影响。各药可见不同程度的抑制主动脉血管壁病理变化。结论: 丹参山楂药对可以干预大鼠AS的形成, 同时降低血脂水平, 其作用可能与抗氧化作用及抑制炎症因子的释放有关。

**[关键词]** 动脉粥样硬化; 丹参; 山楂

动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)引起的心脑血管疾病严重威胁着人类健康, 其发病病因有多种学说<sup>[1]</sup>, 如脂质浸润学说、损伤反应学说、免疫炎症学说等, 从侧面反映了AS形成的复杂性。中医论治讲究的是整体观念, 使得中医药在AS的防治上发挥了重要的作用。目前, 中医防治AS主要从活血化瘀、祛痰降脂、扶正补虚法入手。丹参为传统的活血化瘀药物, 山楂调脂活血、药食两用。近年来, 许多学者对此2味中药及其有效成分(丹参素、丹参酮、金丝桃苷、槲皮素和芦丁等)的降血脂和抗AS作用进行了大量的实验研究<sup>[2-3]</sup>。但大多数的关注点仍停留在单味药或者单一的致病因素, 本课题将丹参和山楂作为药对, 从干预AS斑块形成以及抗氧化等角度, 研究丹参山楂合用后对AS的影响, 并初步探讨其可能的作用机制。

## 1 材料

**1.1 药材** 丹参、山楂药材均购于山东平邑县铜石

镇山东鲁安中药饮片厂, 经鉴定为唇形科鼠尾草属植物丹参 *Salvia miltiorrhiza* 的干燥根及蔷薇科山楂属植物山里红 *Crataegus pinnatifida* var. *major* 的干燥果实。

**1.2 动物** Wistar大鼠, SPF级, 雄性, 体重(200±20)g, 由军事医学科学院实验动物中心提供, 合格证号SCXK(军)2007-004。

**1.3 试剂和药品** 维生素D3(上海通用药业股份有限公司, 批号090405); 完全福氏佐剂(F5881), 卵清白蛋白(A5253)均购于美国Sigma公司; 切片石蜡(56~58℃, 上海华永石蜡有限公司, 批号20081213); 中性树胶、苏木精、伊红Y(曙红)均购于国药集团化学试剂有限公司(批号分别为20080615, 20081204, 20080902)。血脂康胶囊(北大维信生物科技有限公司, 批号20090306); 总胆固醇试剂盒、甘油三酯试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇试剂盒、低密度脂蛋白胆固醇试剂盒, 均购于北京北化康泰临床试剂有限公司(批号分别为0792-2008, 0801-2008, 0521-2008, 0160-2008); 超氧化物歧化酶试剂盒、丙二醛试剂盒、一氧化氮试剂盒, 购于南京建成

[稿件编号] 20100514008

[基金项目] 科技部国际合作项目(2006DFB31720)

[通信作者] \* 梁日欣, Tel: (010) 64014411-2948, E-mail: liangrixin2009@sina.com



试剂有限公司(批号分别为20090917,20091013,20091013)。

**1.4 仪器** Shandon Excelsior ES全自动脱水机; Shandon Histocentre 3石蜡包埋机; Shandon Finesse 325轮转式切片机; Shandon Varistain Gemini全自动染色机; Olympus BX51自动照相生物显微镜及图像分析系统; GF-D800型半自动生化分析仪(山东高密长虹有限责任公司)。

## 2 方法

**2.1 丹参和山楂提取物的制备** 丹参提取物:称取丹参3.0 kg,以10倍量水回流提取1 h,纱布滤过,于水浴锅上蒸至浸膏状,得浸膏1.70 kg,每克浸膏相当于药材1.8 g,即得丹参总水提取物;山楂提取物:称取山楂3.0 kg,以10倍量水回流提取1 h,纱布滤过,于水浴锅上蒸至浸膏状,得浸膏1.44 kg,每克浸膏相当于药材2.1 g,即得山楂总水提取物;山楂丹参合煎剂:称取山楂1.5 kg、丹参1.5 kg,共计3.0 kg,以10倍量水回流提取1 h,纱布滤过,于水浴锅上蒸至浸膏状,得浸膏1.51 kg,每克浸膏相当于药材(山楂、丹参合计)2.0 g,相当于山楂1.0 g、丹参1.0 g,即得合煎总水提取物。

**2.2 高脂饲料的配方** 1%胆固醇、0.2%牛胆盐、10%猪油、10%蛋黄粉、78.8%基础饲料,由北京科澳协力饲料有限公司提供,合格证号SCXK(京)2005-007。

**2.3 模型制备**<sup>[4-8]</sup> 大鼠适应性喂养1周后,随机分为空白对照组(13只)和造模组(70只)。空白对照组喂饲普通饲料,造模组喂饲高脂饲料。另外造模组大鼠一次性 $ip$ 维生素D3 60万U·kg<sup>-1</sup>。并于第2天对造模组大鼠进行免疫损伤,具体操作:卵清白蛋白(OVA)以生理盐水溶解,取等量的OVA溶液和完全福氏佐剂,混匀后制成稳定的油包水型抗原乳剂,放置24 h以上应不分层。取1 mL抗原乳剂(含OVA 3 mg·kg<sup>-1</sup>)行大鼠背部皮下多点注射,3周后以1 mL OVA溶液(2.5 mg·kg<sup>-1</sup>)腹腔注射激发免疫反应,每周1次。并定期给予瓜子,改善其肠胃,增强抵抗力,观察饮水、体重、外观、活动等。造模时间为8周,于造模8周后随机抽取对照组1只,造模组5只观察主动脉的病理形态学变化,以观察到主动脉AS病变为标准确定造模成功。

**2.4 分组及给药** 将造模组剩余大鼠按血清总胆固醇(TC)水平随机分为5组,每组12只:模型组、

血脂康组、丹参组、山楂组、丹参山楂合煎组。给药量:丹参、山楂单用组分别为2.16 g·kg<sup>-1</sup>,合煎剂组为4.32 g·kg<sup>-1</sup>,阳性药血脂康组为0.216 g·kg<sup>-1</sup>,对照组和模型组给予等容积的生理盐水。于第9周开始灌胃给药,每天1次,连续4周。观察、记录动物生长、死亡与进食情况。

**2.5 标本采集及处理** 第12周末,将每组存活动物, $ip$ 乌来糖(1.0 mg·kg<sup>-1</sup>)麻醉。腹主动脉取血约6 mL,分为抗凝血和非抗凝血;后自主动脉弓根部向下剪至腹主动脉分叉处,剥离结缔组织,生理盐水冲洗干净,固定于4%多聚甲醛溶液中,预备作HE染色。

**2.6 指标测定** 血清总胆固醇(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),丙二醛(MDA)含量及超氧化物歧化酶(SOD)活力测定均用酶学法测定。血管活性物质一氧化氮(NO),血管内皮素(ET),6-酮前列腺素F<sub>1α</sub>(6-keto-PGF<sub>1α</sub>),血栓素B<sub>2</sub>(TXB<sub>2</sub>)以及炎症因子C反应蛋白(CRP),白介素6(IL-6),白介素8(IL-8),肿瘤坏死因子α(TNF-α)的含量测定,除血浆NO含量用硝酸还原法测定外,其他指标均用放射免疫分析法测定。

**2.7 病理形态学观察** 动物处死后,迅速分离主动脉周围结缔组织,沿主动脉瓣至髂动脉分支处剥离全长动脉,将主动脉组织用4%甲醛溶液固定。取材修块后,置于全自动脱水机中,经梯度乙醇脱水,二甲苯透明。用石蜡包埋机进行包埋。用石蜡切片机切片,厚度4 μm,进行HE染色后,用中性树胶封片。用光学显微镜进行病理组织学检查,观察内容包括主动脉各层的病变情况,并进行主动脉病变分级评分(表1)。

表1 主动脉病变分级评分标准

评分	病理分级	主动脉病变情况
0	-	动脉各层结构正常,未见病变
1	+	动脉内皮下偶见少量泡沫细胞灶性积聚,未见明显的粥样斑块
2	++	动脉壁呈节段性病变,内皮下可见大量泡沫细胞积聚,并形成局部隆起
3	+++	动脉内膜下可见粥样斑块形成,几乎累及全部动脉壁,粥样斑块内可见组织坏死、胆固醇结晶、组织钙化,粥样斑块底部的肌层受压萎缩变薄



**2.8 统计学处理** 统计数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计处理,实验数据以  $\bar{x} \pm s$  表示。多组间比较采用单因素方差分析(ANOVA);组间比较采用  $t$  检验;各组主动脉病变分级组间多重比较采用非参数秩和检验。统计学显著性设定  $P < 0.05$ 。

### 3 结果

**3.1 模型的鉴定结果** 造模 8 周后,抽样观察 5 只造模组大鼠主动脉的病理形态,进行分级评分,主动脉病变率达到 80%,表明造模成功。

**3.2 丹参山楂药对对 AS 大鼠血脂水平的影响** 与空白组相比,模型组的 TC, TG, LDL-C 水平均有明显增加( $P < 0.01, P < 0.001$ ),而 HDL-C 含量有明显的降低( $P < 0.05$ )。与模型组相比,各给药组均可降低 TC, TG 含量( $P < 0.05, P < 0.01$ ),升高 HDL-C 含量( $P < 0.05$ ),但降低 LDL-C 水平上,只有丹参山楂合用组有显著性差异( $P < 0.05$ )。在调节血脂水平方面,丹参山楂合用较单用为优。在降低 TC 含量上,单味药组与合煎剂组相比,有显著性差异( $P < 0.05$ )(表 2)。

表 2 丹参山楂药对对 AS 大鼠血脂水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )

组别	剂量 /g · kg <sup>-1</sup>	TC /mmol · L <sup>-1</sup>	TG /mmol · L <sup>-1</sup>	HDL-C /mmol · L <sup>-1</sup>	LDL-C /mmol · L <sup>-1</sup>
空白	-	2.15 ± 0.37 <sup>3)</sup>	0.54 ± 0.09 <sup>2)</sup>	0.84 ± 0.25 <sup>3)</sup>	1.94 ± 0.42 <sup>1,4)</sup>
模型	-	5.59 ± 1.10 <sup>5)</sup>	0.71 ± 0.14 <sup>5)</sup>	0.46 ± 0.12 <sup>6)</sup>	4.10 ± 1.14 <sup>4)</sup>
血脂康	0.216	3.47 ± 0.48 <sup>2)</sup>	0.55 ± 0.12 <sup>2)</sup>	0.64 ± 0.13 <sup>2)</sup>	2.99 ± 0.68
丹参	2.16	3.39 ± 0.52 <sup>1,4)</sup>	0.56 ± 0.12 <sup>2)</sup>	0.79 ± 0.16 <sup>3)</sup>	2.79 ± 0.50
山楂	2.16	3.83 ± 0.65 <sup>1,4)</sup>	0.57 ± 0.13 <sup>1)</sup>	0.73 ± 0.24 <sup>1)</sup>	2.83 ± 0.42
合煎剂	4.32	3.20 ± 0.52 <sup>2)</sup>	0.53 ± 0.07 <sup>2)</sup>	0.81 ± 0.12 <sup>3)</sup>	2.59 ± 0.32 <sup>1)</sup>

注:与模型组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$ ;与合煎剂组相比<sup>4)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>5)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>6)</sup>  $P < 0.001$ (表 3 ~ 5 同)。

**3.3 丹参山楂药对对 AS 大鼠 MDA, SOD 的影响** 与空白组相比,模型组的 MDA 含量明显增加( $P < 0.001$ )、SOD 活力显著降低( $P < 0.05$ )。与模型组相比,各药均可降低 MDA 含量,有显著性意义( $P < 0.01, P < 0.001$ )。同时各药均有增强 SOD 活力的趋势,丹参组有统计学意义( $P < 0.01$ )。对于改善 MDA 和 SOD 水平上,丹参山楂单用及合用在本次实验结果中未见统计学差异(表 3)。

表 3 丹参山楂药对对 AS 大鼠 MDA, SOD 的影响( $\bar{x} \pm s, n = 9$ )

组别	剂量/g · kg <sup>-1</sup>	MDA/mmol · L <sup>-1</sup>	SOD/U · L <sup>-1</sup>
空白	-	2.89 ± 0.92 <sup>3)</sup>	338.54 ± 16.51 <sup>1)</sup>
模型	-	5.60 ± 0.60 <sup>6)</sup>	320.07 ± 11.01
血脂康	0.216	4.89 ± 1.27 <sup>1,5)</sup>	324.28 ± 10.33
丹参	2.16	4.27 ± 0.72 <sup>2)</sup>	335.70 ± 15.59 <sup>1)</sup>
山楂	2.16	3.68 ± 0.71 <sup>3)</sup>	330.04 ± 9.91
合煎剂	4.32	3.76 ± 0.79 <sup>3)</sup>	327.01 ± 14.22

**3.4 丹参山楂药对对 AS 大鼠血管活性物质分泌的影响** 与空白组相比,模型组 NO 含量、6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量明显下降( $P < 0.001, P < 0.01$ ), ET 含量, TXB<sub>2</sub> 含量( $P < 0.01$ ), TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1α</sub> ( $P < 0.05$ ) 有

不同程度升高。各给药组 NO 含量均明显升高( $P < 0.001$ );丹参山楂合用对 ET 含量没有影响,但可降低 TXB<sub>2</sub> 含量, TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1α</sub>, 升高 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量( $P < 0.01, P < 0.001$ )。丹参山楂合用后,较单用具有明显的降低 TXB<sub>2</sub>, 升高 6-keto-PGF<sub>1α</sub> 含量的优势。在这 2 个指标上,丹参组与其相比均有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ )(表 4)。

**3.5 丹参山楂药对对 AS 大鼠血清炎性因子的影响** 模型组 CRP, IL-8, TNF-α 均明显升高,与空白组相比有显著性差异( $P < 0.05, P < 0.01$ )。丹参山楂合用降低 IL-8 ( $P < 0.01$ ),对其他炎性因子的释放没有影响(表 5)。

**3.6 病理形态学观察结果** HE 染色切片显示,正常组大鼠动脉内膜光滑平坦;模型组大鼠动脉血管腔内多可见混合性血栓,动脉壁呈节段性硬化,多处有粥样斑块形成,斑块内可见坏死或胆固醇结晶,蓝色钙化灶,局部斑块底部的肌层受压萎缩变薄。病变处动脉内皮下可见大量泡沫细胞积聚。各给药组的主动脉病变较模型组均有不同程度减轻趋势,尤其丹参山楂合煎剂组效果最明显,除个别动脉见有斑块外,大部分动物的动脉内皮下仅见少量的泡沫细胞聚集(图 1)。

表4 丹参山楂药对对 AS 大鼠血管活性物质的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/g · kg <sup>-1</sup>	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET/ng · L <sup>-1</sup>	TXB <sub>2</sub> /mg · L <sup>-1</sup>	6-keto-PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub> /mg · L <sup>-1</sup>	TXB <sub>2</sub> /PGF <sub>1<math>\alpha</math></sub>
空白	-	47.83 ± 6.88 <sup>3)</sup>	163.84 ± 8.60	1.05 ± 0.35 <sup>1)</sup>	1.91 ± 0.25 <sup>1,4)</sup>	0.43 ± 0.15 <sup>2)</sup>
模型	-	27.03 ± 6.73 <sup>6)</sup>	168.66 ± 9.40	1.77 ± 0.31 <sup>4)</sup>	1.38 ± 0.25 <sup>6)</sup>	1.10 ± 0.25 <sup>5)</sup>
血脂康	0.216	43.68 ± 7.89 <sup>3)</sup>	145.1 ± 10.18 <sup>2)</sup>	1.33 ± 0.62	2.01 ± 0.59	0.57 ± 0.34 <sup>1)</sup>
丹参	2.16	43.76 ± 7.73 <sup>3)</sup>	149.4 ± 12.88 <sup>2)</sup>	1.72 ± 0.62 <sup>4)</sup>	4.34 ± 0.75 <sup>3,5)</sup>	0.37 ± 0.08 <sup>2)</sup>
山楂	2.16	42.40 ± 8.94 <sup>3)</sup>	164.19 ± 19.27	1.28 ± 0.75	3.45 ± 1.06 <sup>2)</sup>	0.32 ± 0.15 <sup>2)</sup>
合煎剂	4.32	44.06 ± 6.47 <sup>3)</sup>	160.88 ± 12.26	0.98 ± 0.44 <sup>1)</sup>	2.90 ± 0.46 <sup>3)</sup>	0.37 ± 0.19 <sup>2)</sup>

表5 丹参山楂药对对 AS 大鼠血清炎性因子的影响( $\bar{x} \pm s, n=8$ )

组别	剂量/g · kg <sup>-1</sup>	CRP/ng · L <sup>-1</sup>	IL-6/ng · L <sup>-1</sup>	IL-8/ng · L <sup>-1</sup>	TNF- $\alpha$ /ng · L <sup>-1</sup>
空白	-	1.81 ± 0.19 <sup>2)</sup>	100.16 ± 32.96	0.46 ± 0.08 <sup>1)</sup>	1.31 ± 0.13 <sup>2,5)</sup>
模型	-	2.10 ± 0.16	125.42 ± 22.29	0.55 ± 0.11 <sup>5)</sup>	1.54 ± 0.16
血脂康	0.216	1.94 ± 0.07	85.47 ± 20.31 <sup>2,4)</sup>	0.45 ± 0.07 <sup>1)</sup>	1.37 ± 0.11 <sup>1,5)</sup>
丹参	2.16	2.05 ± 0.19	94.41 ± 26.71 <sup>1)</sup>	0.46 ± 0.13 <sup>1)</sup>	1.52 ± 0.10
山楂	2.16	1.90 ± 0.06 <sup>1)</sup>	106.12 ± 22.70	0.42 ± 0.06 <sup>2)</sup>	1.61 ± 0.18
合煎剂	4.32	1.94 ± 0.09	117.68 ± 26.93	0.40 ± 0.07 <sup>2)</sup>	1.59 ± 0.12

表6 各组动物的主动脉病变分级结果及秩和检验结果

组别	剂量/g · kg <sup>-1</sup>	n	分级				平均秩次
			III	II	+	-	
空白	-	8	0	0	0	8	10.50 <sup>2,3)</sup>
模型	-	13	5	4	2	2	41.31 <sup>3)</sup>
血脂康	0.216	12	3	5	1	3	37.38 <sup>3)</sup>
丹参	2.16	10	3	1	4	2	34.95 <sup>3)</sup>
山楂	2.16	12	2	3	5	2	34.00 <sup>3)</sup>
合煎剂	4.32	8	0	1	4	3	23.63 <sup>1)</sup>

注:与模型组相比<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与合煎组相比<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

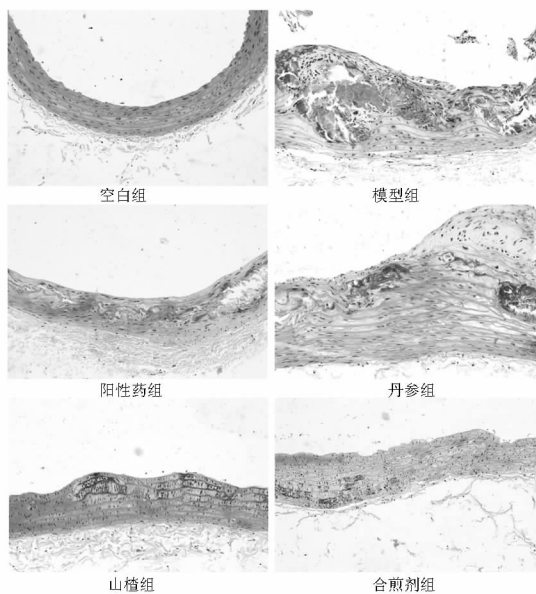


图1 各组病理形态学观察(HE, ×200)

对大鼠主动脉的病变按照表1进行分级评分后统计,可见丹参山楂合煎组的主动脉病变与模型组比较明显减轻( $P < 0.05$ ),且较单味药效果更为突出( $P < 0.05$ )(表6)。

#### 4 讨论

本实验造模组大鼠通过喂食高脂饲料引起高血脂症,经腹腔注射维生素D3导致血钙升高,促使钙盐在主动脉中膜沉积,使平滑肌细胞变性或钙化,高钙血症协同高血脂症破坏动脉管壁内皮的完整性,

引起动脉内皮通透性升高及血液单核细胞黏附,脂蛋白及单核细胞浸润血管内膜,在清道夫受体的介导下单核巨噬细胞与滑肌细胞吞噬脂质形成泡沫细胞,进而堆积成AS斑块<sup>[9]</sup>。另加皮下注射OVA作为异种抗原启动血管壁的免疫反应,释放各种因子,损伤内皮细胞,加速AS的形成。从病理结果可见,模型组大鼠主动脉血管管腔内多可见混合性血栓,主动脉壁呈节段性硬化,多处有粥样斑块形成,出现继发性病变。斑块内可见坏死或胆固醇结晶,蓝色钙化灶,局部斑块底部的肌层受压萎缩变薄。病变处动脉内皮下可见大量泡沫细胞积聚。表明模型组大鼠主动脉壁形成了成熟的AS斑块。各给药组的主动脉病变较模型组均有不同程度减轻,尤其丹参山楂合煎剂组效果更为明显,通过分析丹参山楂药对可能通过以下多个途径抑制AS斑块的形成,干预AS的发展。



众所周知,脂质代谢紊乱是 AS 形成的重要原因之一,大量临床流行病学和基础研究表明<sup>[10]</sup>,高脂血症可引起血管内皮功能障碍,形成泡沫细胞,促进 AS 的发生。血浆中 TC, TG, HDL-C, LDL-C 含量作为高脂血症的判断指标,同时又是引起动脉粥样硬化和冠心病的重要因素。本实验研究结果表明山楂、丹参无论单用还是合用均能显著降低 TC, TG, LDL 水平,升高 HDL 含量,这一结果提示,丹参山楂具有显著抗 AS 的作用,调节血脂水平可能是其作用机制之一。

自由基引发脂质过氧化参与 AS 的形成已被众多学者证实<sup>[11]</sup>。脂质过氧化能够直接损伤血管内皮细胞,或氧化修饰低密度脂蛋白,形成氧化型低密度脂蛋白,进入血管壁内皮下间隙,被单核细胞、巨噬细胞识别和吞噬,均可致使内皮细胞蜕变,形成泡沫细胞,成为 AS 病变的基础或加重 AS 斑块的形成。本研究表明,丹参山楂合用均可增高 SOD 活力、降低 MDA 含量。提示丹参山楂可能通过提高自由基清除酶的活性,维护体内自由基稳态与平衡,增加 LDL 的抗氧化能力,减少脂质过氧化物的产生,发挥预防高脂血症和 AS 的作用。

内皮受损和内皮功能减退是 AS 发病的始动因素。血管内皮的正常功能是通过内皮分泌血管活性物质(如 NO, ET-1 及 PGI<sub>2</sub>等)来实现的,NO 是心血管系统重要的调节因子,它能松弛平滑肌细胞(SMC),抑制血小板聚集、白细胞黏附、SMC 的游走和增殖<sup>[12]</sup>。ET 是由 VEC 释放的一种强而持久的血管收缩肽,其过量释放可引起 VEC 损伤。TXA<sub>2</sub>和 PGI<sub>2</sub>均是体内花生四烯酸的代谢产物, TXA<sub>2</sub>主要来源于激活的血小板,具有缩血管和促血小板聚集的作用<sup>[13]</sup>。PGI<sub>2</sub>是血管 VEC 合成和释放的内皮因子,是有力的小血小板聚集抑制剂和血管扩张剂,生理状态下,二者保持平衡。TXA<sub>2</sub>/PGI<sub>2</sub>失衡是 AS 发生的重要环节。因 TXA<sub>2</sub>和 PGI<sub>2</sub>在机体的存在很短暂,选择它们的代谢产物 TXB<sub>2</sub>, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>作为检测指标。本实验结果表明,丹参山楂合用可升高 NO, 6-keto-PGF<sub>1α</sub>水平,降低 TXB<sub>2</sub>含量、TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1α</sub>,结果提示,丹参山楂可从保护血管内皮细胞功能这一环节干预 AS 的形成与发展。

美国学者 Ross 曾提出“AS 是一种炎症性疾病”<sup>[14]</sup>。多种细胞(如单核巨噬细胞、内皮细胞等)分泌了大量炎症因子如 CRP, TNF-α, IL-6, IL-8 等。

TNF-α, IL-6, IL-8 由活化的单核巨噬细胞分泌, TNF-α, IL-6 可促进 VEC 损伤、增殖, IL-8 是趋化因子,对中性粒细胞有强烈的激活、趋化和调节作用,可促进炎症损伤修复。而 AS 正是血管壁细胞遭受炎症反应的反复发生,进行性加重的过程。CRP 是人类为数较多的急性期反应物质的一种,在机体对 IL-6, IL-1 和 TNF-α 发生反应后由肝脏生成。CRP 可激活经典的补体途径,介导吞噬作用,调节炎症,是感染和组织炎症非特异但敏感的标志物。前瞻性研究表明,健康人 CRP 可直接作用于血管内皮促进早期 AS 的形成<sup>[15]</sup>。由本实验结果可见,丹参山楂合用对炎症因子作用并不明显,提示山楂丹参对 AS 的干预作用可能与减少炎症因子的释放没有密切关联。

综上,丹参山楂合用对于大鼠 AS 的发生发展具有良好的干预作用。其作用环节与调节血脂水平,提高抗氧化作用以及增强内皮功能有关,但仍需进一步深入研究。

#### [参考文献]

- [1] 蔡海江. 动脉粥样硬化基础与临床[M]. 南京:江苏科学技术出版社, 1996: 110.
- [2] 许涛, 喻莉, 郑智, 等. 丹参对实验性动脉粥样硬化形成的预防[J]. 临床心血管杂志, 2005, 21(1): 54.
- [3] 李贵海, 孙敬勇, 张希林, 等. 山楂降血脂有效成分的实验研究[J]. 中草药, 2002, 32(1): 50.
- [4] 樊继山, 李晓辉, 李淑慧, 等. 大鼠动脉粥样硬化病变组织致炎-抗炎因子抗体芯片分析[J]. 第三军医大学学报, 2007, 29(3): 210.
- [5] 王园园, 龙民慧, 邹民吉, 等. 大鼠动脉粥样硬化动物模型的建立和评价[J]. 中国实验动物学报, 2008, 16(6): 421.
- [6] 温进坤, 韩梅, 杜玮南, 等. 一种快速建立大鼠动脉粥样硬化模型的方法[J]. 中国老年学杂志, 2001, 21(1): 50.
- [7] 孙安阳, 俞彰, 钟慈声, 等. 大鼠动脉钙超负荷模型的建立及确证[J]. 中华医学杂志, 1999, 79(10): 769.
- [8] Zadelar S, Kleemann R, Verschuren L, et al. Mouse models for atherosclerosis and pharmaceutical modifiers [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2007, 27(8): 1706.
- [9] Yang P Y, Rui Y C, Li K, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in U937 foam cells and the inhibitory effect of imperatorin[J]. Acta Pharmacol Sin, 2002, 23(4): 327.
- [10] 齐金萍. 高脂血症致动脉粥样硬化机制及运动对其影响的研究[J]. 沈阳医学院学报, 2001, 3: 181.
- [11] Stringer M D, Gorog P G, Freeman A, et al. Lipid peroxides and atherosclerosis[J]. Bri Med, 1989, 298: 281.
- [12] Moncada S, Palmer R M J, Higgs E A. Nitric Oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology[J]. Pharmacol Rev, 1991,



43(2): 109.

[13] Jan M S, Lee Y J, Shin S J, et al. Oxidized low density lipoprotein stimulates endothelin-1 and mRNA expression rat mesangial cells[J]. J Lab Clin Med, 1997, 129(2): 224.

[14] Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease[J]. N Engl J Med, 1999, 340(2): 115.

[15] Mortensen R F. C-reactive protein, inflammation and innate immunity[J]. Immunol Res, 2001, 24:163.

## Antiatherogenic effect of Radix Salviae Miltiorrhizae and Fructus Crataegi on experimental atherosclerosis in rats

WANG Wei<sup>1</sup>, YANG Bin<sup>1</sup>, WANG Lan<sup>1</sup>, LIANG Rixin<sup>1\*</sup>, CHEN Chengyu<sup>1</sup>, HU Nan<sup>1</sup>, CHENG Long<sup>1</sup>,  
YANG Yan<sup>1</sup>, YIN Xiaojie<sup>1</sup>, GAO Shuangrong<sup>1</sup>, YE Jinxia<sup>2</sup>

(1. Institute of Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China;

2. Institute of Integrative Medicine, Fujian University of Traditional Chinese Medicine, Fuzhou 350108, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the antiatherogenic effect and possible mechanisms of the extracts of Radix Salviae Miltiorrhizae(RSM) or Fructus Crataegi(FC), as well as their interaction. **Method:** Wistar rats were randomly divided into 2 groups: normal group and model group. The atherosclerotic model rats were injected VD3 and ovalbumin, while fed with high cholesterol diet. After the model was determined successfully, all model rats were divided into normal group, model group, Xuezhikang group, RSM group, FC group, mixture of RSM and FC group. Each group was given the corresponding drugs for 4 weeks. After 12 weeks, blood serum were analyzed for total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), superoxide dismutase (SOD), malondialdehyde (MDA) and nitric oxide (NO). And the blood plasma also analyzed for levels of endothelin (ET), 6-keto prostaglandin F<sub>1α</sub> (6-keto-PGF<sub>1α</sub>), thromboxane B<sub>2</sub> (TXB<sub>2</sub>), C-reactive protein (CRP), interleukin 6 (IL-6), interleukin 8 (IL-8), tumor necrosis factor α (TNF-α) and so on. At last, the pathological observation of aorta was carried out. **Result:** Compared with those in model group, the TC, TG, LDL-C, ET, TXB<sub>2</sub> and MDA levels and TXB<sub>2</sub>/PGF<sub>1α</sub> ratio were reduced, while the HDL-C, the serum SOD, No and 6-keto-PGF<sub>1α</sub> level were raised in the intervention groups. Although the levels of CRP, IL-6 and IL-8 were lower than model group, there was no obvious effect on the releasing of TNF-α. **Conclusion:** RSM and FC could inhibit the atherogenesis formation and development, which might be due to regulating the lipid metabolism, enhancing the antioxidation, and reducing the release of inflammatory factors.

[Key words] atherosclerosis; Radix Salviae Miltiorrhizae; Fructus Crataegi

doi:10.4268/cjmm20110629

[责任编辑 张宁宁]