

机制可能与改善血管内皮细胞功能、抑制血小板聚集、提高纤溶系统活性有一定关系。

SOD 是体内清除超氧阴离子自由基的主要物质,对机体起保护作用,实验中,高脂血症兔血清 SOD 水平显著降低,脂质过氧化代谢产物 MDA 水平显著升高,使用姜黄素治疗后,血清 SOD 水平显著提高,接近正常对照水平。而 MDA 水平明显降低,但仍较正常对照组为高,实验中也发现,高脂血症家兔的血清 t-PA 水平显著降低,而给予姜黄素后则明显提高,其中大剂量组与模型组相比非常显著,有剂量依赖性,以上结果提示,姜黄素可通过增加 SOD 活性等清除氧自由基,从而减少膜脂质过氧化作用,保护红细胞膜结构,提高变形能力,改善血流变学指标,同时通过提高 t-PA 水平达到溶栓作用,从而对心脑血管血栓的形成有防治作用。

REFERENCES

- [1] HAN T, MI H M. Research progression on chemical constituents and pharmacology of *Curcuma longa*. [J]. Pharm J Chin PLA(解放军药学报), 2001,17(2): 95-97.
- [2] LI L F, ZHANG J X, LAN M Y. Effective on hemorrheology in experimental hyperviscosity rabbits by Tongmai Huoxue Ling capsule [J]. Chin Tradit Herb Drugs(中草药), 1999, 30(8): 603.
- [3] CHEN K J, ZHANG Z N, LIANG Z J. Syndrome of Blood Stasis and the Research of Promoting Blood Circulation to Remove Blood Stasis(血瘀症与活血化瘀研究) [M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Press, 1990: 368-387.
- [4] ZHANG Z L, LI B, ZANG H Z. Effective on platelet function in the experimental hyperlipidemic rabbits by Maisujing [J].

- Chin J Hemorheol(中国血液流变学杂志), 2010, 20(4): 649-651.
- [5] ZHANG X B, ZENG L L, CHEN S Y, et al. Effects of curcumin on the expression of cytokines in livers of rats with fibrosis [J]. Her Med(医药导报), 2011, 30(4): 443-446.
 - [6] LEI S Y, LI Y S, ZHANG B, et al. Effect of curcumin on acute lung injury of mice with GSH-PX and iNOS activity in lung tissues [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2012, 29(7): 583-586.
 - [7] WAN J M. Effective on hemorrheology by chrysanthemum, double flowers, hawthorn drink [J]. Mod J Integr Tradit Chin West Med(现代中西医结合杂志), 2001, 10(6): 509-510.
 - [8] FISCHER T M, MELONI T, PESCARMONA G P, et al. Membrane cross bonding in red cell in favic criss: a missing link in the mechanism of extravascular haemolysis [J]. Br J Haematol, 1985, 59(1): 159-169.
 - [9] SYNDER L M, FORIER N L, TRAINOR J, et al. Effect of hydrogen peroxide exposure on normal human erythrocyte deformability morphology surface characteristics and spectrin-hemoglobin cross-link [J]. J Clin Invest, 1985, 76(5): 1971-1989.
 - [10] YANG S J, SU R H, XIANG L. Effects of Xiaoshuanjiangzhi pills on blood lipid and hemorrheology in hyperlipemia model rats [J]. China Pharm(中国药房), 2007(6): 410-412.
 - [11] TSAO P S, THEILMEIER G, SINGER A H, et al. L-arginine attenuates platelet reactivity in hypercholesterolemic rabbits [J]. Arterioscler Thromb, 1994, 14(10): 1529-1543.
 - [12] DENG Z Y, ZHU S M, WANG D, et al. Effects of puerarin on lipidemia, blood coagulation and platelet aggregation in hyperlipidemia rats [J]. Chin J Mod Appl Pharm(中国现代应用药理学), 2011, 28(7): 611-614.
 - [13] GUO J, ZHANG L, JIANG Y, et al. Effect of compound Danshen root dropping pill on hemorrheology in high-fat diet induced hyperlipidemia in dogs [J]. Clin Hemorheol Microcirc, 2005, 32(1): 19-30.
 - [14] JEONG Y J, CHOI Y J, KWON H M, et al. Differential inhibition of oxidized LDL induced apoptosis in human endothelial cells heated with different flavonoids [J]. Br J Nutr, 2005, 93(5): 581-591.

收稿日期: 2012-10-31

瑞舒伐他汀与普罗布考抗大鼠动脉粥样硬化机制研究

赵雯娜¹, 李姗², 董晓楠³, 陈作元^{1*} (1.青岛大学医学院附属医院心血管内科, 山东 青岛 266003; 2.青岛大学医学院附属医院青岛分院心血管内科, 山东 青岛 266500; 3.青岛市第五人民医院心血管内科, 山东 青岛 266002)

摘要: 目的 探讨选择性 HMG-CoA 还原酶抑制剂瑞舒伐他汀(rosuvastatin)与抗氧化剂普罗布考(probucol)对大鼠动脉粥样硬化形成的影响,并研究其机制。方法 60 只 Wistar 大鼠, ♂, 随机分正常饮食组(A 组), 模型组(B 组), 瑞舒伐他汀组(C 组), 普罗布考组(D 组), 瑞舒伐他汀联合普罗布考组(E 组), 每组 12 只。以高脂饲料喂养加腹腔注射 VD₃ 建立大鼠动脉粥样硬化(AS)模型。第 9 周, C、D、E 组大鼠在高脂喂养基础上给予药物干预。16 周末所有大鼠称重后处死, 采血检测血脂、血浆氧化低密度脂蛋白(OX-LDL), 血清丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin)水平; 免疫组织化学法检测主动脉血小板内皮细胞黏附分子 1(PECAM-1)的表达; 光镜下观察主动脉血管壁病理组织学改变。结果 与模型组(B 组)比较, C、D、E 组大鼠血清胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)含量降低($P < 0.01$),

作者简介: 赵雯娜, 女, 硕士 Tel: (0532)82911587 E-mail: zhaowenna1016@163.com
(0532)82911587 E-mail: chenzuoyuan@sohu.com

*通信作者: 陈作元, 男, 硕士, 副教授 Tel:

OX-LDL、VE-cadherin、MDA 明显下降($P<0.01$), SOD 升高($P<0.05$), 光镜下血管内膜较 B 组薄($P<0.01$), 内膜损害减轻, PECAM-1 表达降低($P<0.01$)。与 C 组比较, D 组和 E 组 OX-LDL、MDA 降低($P<0.05$), SOD 升高($P<0.05$)。光镜下观察, E 组血管内膜厚度较 C 组、D 组薄($P<0.05$)。结论 普罗布考降低 TC、LDL-C 浓度及抗炎作用与瑞舒伐他汀疗效相似, 普罗布考抗氧化疗效优于瑞舒伐他汀, 两药合用可使血管内膜的病理改变明显减轻, 减缓 AS 的发展进程, 提高对 AS 的治疗效果。

关键词: 瑞舒伐他汀; 普罗布考; 动脉粥样硬化; PECAM1; VE-cadherin

中图分类号: R543.5; R972.6

标识文献码: A

文章编号: 1007-7693(2013)06-0601-06

Mechanism Research of Anti-atherosclerosis in Rats With Rosuvastatin and Probucol

ZHAO Wenna¹, LI Shan², DONG Xiaonan³, CHEN Zuoyuan^{1*} (1. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Medical College Qingdao University, Qingdao 266003, China; 2. Department of Cardiology, the Affiliated Hospital of Medical College Qingdao University, Huangdao Branch, Qingdao 266500, China; 3. Department of Cardiology, Qingdao Fifth People's Hospital, Qingdao 266002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To discuss the effect of selective HMG-CoA reductase inhibitor rosuvastatin and antioxidant probucol on atherosclerosis in rats, and research its mechanism. **METHODS** Sixty male Wistar rats were divided into control group (group A), model group (group B), rosuvastatin group (group C), probucol group (group D), and rosuvastatin combined probucol group (group E), 12 rats in each group. High lipid-diet and intraperitoneal injection of Vitamin D₃ were given to establish the atherosclerosis (AS) rat model. Group C, group D, and group E were intragastrically administered drug from the ninth week. All the rats were weighted and sacrificed for determination the levels of blood lipid, low-density lipoprotein (OX-LDL) in plasma, malonaldehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), vascular endothelial cadherin (VE-cadherin) in serum. The expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 (PECAM-1) was assayed by immunohistochemistry. The histomorphological changes of the aorta were observed under light microscope. **RESULTS** Compared with group B, the content of cholesterol (TC) and low-density lipoprotein (LDL) in group C, D and E were lower ($P<0.01$), the level of OX-LDL, VE-cadherin and MDA were significantly lower ($P<0.01$), the SOD activity increased ($P<0.05$), the intimal thickness was thinner ($P<0.01$) and the endothelial damage of the aorta was lessened, and the expression of PECAM-1 was decreased ($P<0.01$). The levels of OX-LDL and MDA were lower and the SOD activity increased in group D and E than that in group C ($P<0.05$). The intimal thickness was thinner in group E than that in group C and D ($P<0.05$). **CONCLUSION** The therapeutic effects of probucol in reducing the level of TC, LDL is similar to rosuvastatin and the effect of antioxidation in probucol is superior to rosuvastatin. The two drugs combined together can decrease the histomorphological damage, slow the progress of AS, and improve treatment.

KEY WORDS: rosuvastatin; probucol; atherosclerosis; PECAM1; VE-cadherin

动脉粥样硬化(AS)是一种全身性血管疾病,是由多因素引起的复杂炎性病变,可累及心、脑以及外周血管,导致多器官功能紊乱。AS 形成是由于脂质沉积在动脉血管内皮下,导致 AS 斑块的形成,而斑块破裂和血栓形成是心血管事件发生的原因^[1]。AS 早期进行药物干预,可控制和缓解 AS 斑块形成和进展。近年来,瑞舒伐他汀的调脂和保护血管内膜作用已得到广泛共识,普罗布考的抗氧化作用也广泛应用于临床,而两药合用却少有报道。本实验研究瑞舒伐他汀和普罗布考应用于早期 AS 大鼠,观察 2 种药物对大鼠血脂及动脉内膜病理变化的影响,并观察两药单用或合用对炎性指标及氧化应激指标的影响,探讨瑞舒伐他汀与普罗布考抗炎及抗氧化作用,并讨论其机制。

1 材料与方法

1.1 试剂与仪器

胆固醇(上海如吉生物科技有限公司,批号:

111220)、胆酸钠(上海如吉生物科技有限公司,批号:111030)、丙基硫氧嘧啶(上海如吉生物科技有限公司,批号:120105)、维生素 D₃(上海通用药业股份有限公司,30 万 U·支⁻¹,批号:111101)、硫酸亚铁(济宁永宁制药股份有限公司,60 mg·片⁻¹,批号:110802)、葡萄糖酸钙(海南制药厂有限公司制药一厂,45 mg·片⁻¹,批号:111053)、10%水合氯醛(青岛大学医学院附属医院,批号:20120528)、血浆氧化低密度脂蛋白(OX-LDL,武汉博士德生物工程有限公司,批号:12061102)、血管内皮细胞钙黏蛋白(VE-cadherin,武汉博士德生物工程有限公司,批号:12070801)、血清丙二醛(MDA,武汉博士德生物工程有限公司,批号:12052002)、超氧化物歧化酶(SOD,武汉博士德生物工程有限公司,批号:12061702)、血小板内皮细胞黏附分子 1(PECAM-1)多克隆抗体(北京博奥森生物科技有限公司,批号:20120810)、瑞舒伐他汀钙片(阿

斯利康公司, 10 mg·片⁻¹, 批号: 115449), 普罗布考(齐鲁制药有限公司, 0.125 g·片⁻¹, 批号: 2030031KL)。

1.2 动物模型建立

60 只 Wistar 大鼠, ♂, SPF 级[山东鲁抗医药股份有限公司质检中心, 实验动物许可证号: SCXK(鲁)20080002, 合格证号: 0013484], 8 周龄, 体质量 180~220 g, 标准饲养房分笼喂养(5 只·笼⁻¹), 自由饮食, 每日光照 12 h。所有大鼠适应性喂养 1 周, 1 周后随机分正常饮食组(A 组), 模型组(B 组), 瑞舒伐他汀组(C 组), 普罗布考组(D 组), 瑞舒伐他汀联合普罗布考组(E 组), 每组 12 只。正常组给予普通饲料和饮用水, 模型组及药物干预组给予高脂饲料, 并在饮水中加入硫酸亚铁(25 mg·L⁻¹)^[2]。高脂饲料成分^[3]: 20%猪油、5%白糖、3%胆固醇、0.5%胆酸钠、0.2%丙基硫氧嘧啶、0.3%葡萄糖酸钙, 2%蛋黄粉, 69%的基础饲料。高脂组及药物干预组大鼠喂养 1 周后腹腔注射负荷量维生素 D₃(30 万 U·kg⁻¹)^[4]。

第 8 周末, A、B 组各随机选 2 只大鼠, 麻醉后处死, 抽血检测血脂, 并取主动脉弓部血管 1 cm, 光镜下观察血管病理组织学变化, 观察大鼠 AS 模型建立情况。第 9 周, C、D、E 组大鼠高脂饲料喂养同时给予药物干预, C 组给予瑞舒伐他汀 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃^[5], D 组给予普罗布考 500 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃^[6], E 组给予瑞舒伐他汀 5 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 加普罗布考 500 mg·kg⁻¹·d⁻¹ 灌胃, A、B 组给予生理盐水 1 mL 灌胃作对照。

1.3 标本采集

16 周末, 全部大鼠禁食 12 h, 称重, 10%水合氯醛 4 mL·kg⁻¹ 腹腔注射麻醉。开胸经右心房取血 6 mL, 2 mL 放于含 3.2%枸橼酸钠的抗凝管中, 其余 4 mL 放于普通生化管中, 置于低温离心机中, 以 3 000 r·min⁻¹ 离心, 取上层血浆或血清, -70 °C 保存。剪开右心耳, 0.9%生理盐水灌注, 取主动脉弓部血管 1 cm, 放于 4%多聚甲醛溶液中固定 24 h。将固定好的组织经梯度酒精脱水、二甲苯透明、石蜡包埋, 放于-4 °C 保存。

1.4 指标检测

1.4.1 血脂检测 采用全自动生化检测仪检测血脂: 甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL-C)、高密度脂蛋白(HDL)。

1.4.2 OX-LDL、MDA、VE-cadherin、SOD 检测 酶

联免疫吸附法(Elisa)检测血浆 OX-LDL, 血清 MDA、VE-cadherin、SOD, 具体步骤按照试剂盒说明书进行。

1.4.3 主动脉病理组织学检测 石蜡包埋、HE 染色, 光镜下观察血管病理组织学改变。Simple PCI 图像分析软件观察血管壁厚度, 随机选 5 个视野, 测量内膜最厚处, 取平均值。

1.4.4 PECAM-1 表达检测 免疫组化法检测主动脉壁 PECAM-1 的表达。PECAM-1 在血管壁中的表达以棕黄色显色为阳性, 采用 Image-Pro plus 6.0 图像分析软件, 对免疫组化结果进行分析。

1.5 统计学分析

本实验数据采用 SPSS 17.0 统计学分析软件进行处理, 以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多样本比较采用单因素方差分析, 组间比较采用 LSD 分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 AS 模型建立

实验阶段, 与 A 组比较, 其余 4 组大鼠饮食量明显减少, 体质量减轻。第 8 周, A、B 两组随机选取 2 只大鼠处死, 抽血检测血脂, B 组 TC、LDL 升高。光镜下观察 A 组主动脉血管形态正常, 管腔内膜光滑且较薄, 内皮细胞排列有序; B 组血管内膜明显增厚, 可见多发的不规则的脂质条纹, 有脂肪细胞和泡沫细胞蓄积, 内皮细胞排列紊乱。表明大鼠 AS 模型建立成功。大鼠喂养阶段, E 组不明原因死亡 2 只大鼠。

2.2 血脂检测

16 周末, 检测大鼠血脂指标(TG、TC、HDL、LDL)。与 A 组比较, B、C、D、E 组 TG、TC、LDL 明显增高($P < 0.01$), HDL 含量明显降低($P < 0.01$), 与 B 组比较, C、D、E 组 TC、LDL 明显低于 B 组($P < 0.01$), TG、HDL 含量差别无统计学意义($P > 0.05$), 结果见表 1。

表 1 各组大鼠血脂比较($\bar{x} \pm s$, mmol·L⁻¹)

Tab 1 Comparison of blood fat($\bar{x} \pm s$, mmol·L⁻¹)

组别	n	TG	TC	HDL	LDL
A	10	0.76±0.23	1.47±0.34	0.59±0.10	0.58±0.25
B	10	7.12±1.58 ¹⁾	11.96±2.64 ¹⁾	0.32±0.08 ¹⁾	10.47±1.37 ¹⁾
C	12	6.37±1.23 ¹⁾	5.31±0.99 ¹⁾²⁾	0.38±0.08 ¹⁾	4.60±0.70 ¹⁾²⁾
D	12	6.29±1.05 ¹⁾	5.33±0.92 ¹⁾²⁾	0.36±0.10 ¹⁾	4.50±0.69 ¹⁾²⁾
E	10	6.26±1.07 ¹⁾	5.18±0.95 ¹⁾²⁾	0.37±0.10 ¹⁾	4.21±0.86 ¹⁾²⁾

注: 与 A 组比较, ¹⁾ $P < 0.01$; 与 B 组比较, ²⁾ $P < 0.01$

Note: Compared with group A, ¹⁾ $P < 0.01$; compared with group B, ²⁾ $P < 0.01$

2.3 各组氧化应激指标及血管内皮细胞钙黏蛋白的变化

与 A 组比较, B、C、D、E 组 OX-LDL、MDA、VE-cadherin 升高($P<0.01$), SOD 降低($P<0.01$); 与 B 组比较, C、D、E 组 OX-LDL、MDA、VE-cadherin

降低($P<0.01$), SOD 升高($P<0.01$), 而 VE-cadherin 在 C、D、E 组间差别无统计学意义($P>0.05$); 与 C 组比较, D、E 组 OX-LDL、MDA 降低($P<0.05$), SOD 升高($P<0.05$), 而 OX-LDL、MDA、SOD 在 D、E 组间差别无统计学意义($P>0.05$), 结果见表 2。

表 2 氧化应激指标及血管内皮细胞钙黏蛋白的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 Comparison of oxidative stress index and VE-cadherin($\bar{x} \pm s$)

组别	n	OX-LDL/ $\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	MDA/nmol $\cdot\text{L}^{-1}$	SOD/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	VE-cadherin/ $\text{mg}\cdot\text{L}^{-1}$
A	10	58.82 \pm 9.58	2.06 \pm 0.73	151.13 \pm 9.94	2.41 \pm 0.34
B	10	123.25 \pm 14.56 ¹⁾	8.69 \pm 0.57 ¹⁾	95.91 \pm 13.59 ¹⁾	5.90 \pm 1.20 ¹⁾
C	12	99.76 \pm 7.99 ¹⁾²⁾	7.02 \pm 0.88 ¹⁾²⁾	112.11 \pm 15.09 ¹⁾²⁾	3.33 \pm 0.60 ¹⁾²⁾
D	12	77.88 \pm 12.71 ¹⁾²⁾³⁾	3.91 \pm 0.91 ¹⁾²⁾³⁾	135.84 \pm 10.63 ¹⁾²⁾³⁾	3.20 \pm 0.44 ¹⁾²⁾
E	10	78.87 \pm 10.18 ¹⁾²⁾³⁾	3.35 \pm 1.04 ¹⁾²⁾³⁾	135.21 \pm 11.85 ¹⁾²⁾³⁾	3.39 \pm 0.54 ¹⁾²⁾

注: 与 A 组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与 B 组比较, ²⁾ $P<0.01$; 与 C 组比较, ³⁾ $P<0.05$

Note: Compared with group A, ¹⁾ $P<0.01$; compared with group B, ²⁾ $P<0.01$; compared with group C, ³⁾ $P<0.05$

2.4 各组大鼠主动脉壁病理组织学改变

光镜下观察大鼠主动脉壁病理组织学改变, A 组大鼠主动脉管壁内膜光滑, 内皮细胞连续, 排列规则。与 A 组比较, B 组血管内膜明显增厚($P<0.01$), 管腔狭窄, 内皮细胞增生、排列不规则, 可见脂肪细胞和泡沫细胞蓄积, 血管平滑肌细胞增生。与 B 组比较, C、D、E 组血管内膜厚度变薄($P<0.01$), 内皮细胞增生及病理组织学改变较 B 组轻。与 C 组比较, E 组血管内膜厚度变薄($P<0.05$)。与 D 组比较, E 组血管内膜厚度变薄($P<0.05$), 结果见表 3。

2.5 各组大鼠主动脉壁 PECAM-1 的表达

免疫组织化学染色见 PECAM-1 广泛表达于主动脉内膜及内膜下, 与内膜增厚和内膜损伤相一致结果见图 1。与 A 组比较, B 组 PECAM-1 的阳性表达明显增强($P<0.01$); 与 B 组比较, C、D、E 组 PECAM-1 的表达明显降低($P<0.01$), 结果见表 4。

表 3 各组大鼠主动脉内膜厚度比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 Comparison of aortic tunica intima thickness($\bar{x} \pm s$)

组别	n	主动脉内膜厚度/ μm
A	01	9.78 \pm 3.15
B	10	35.45 \pm 9.54 ¹⁾
C	12	22.34 \pm 3.89 ¹⁾²⁾³⁾
D	12	22.76 \pm 4.08 ¹⁾²⁾⁴⁾
E	10	16.70 \pm 4.05 ¹⁾²⁾

注: 与 A 组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与 B 组比较, ²⁾ $P<0.01$; E 组与 C 组比较, ³⁾ $P<0.05$; E 组与 D 组比较, ⁴⁾ $P<0.05$

Note: Compared with group A, ¹⁾ $P<0.01$; compared with group B, ²⁾ $P<0.01$; compared with group C, ³⁾ $P<0.05$; compared with group D, ⁴⁾ $P<0.05$

表 4 各组大鼠主动脉血管 PECAM-1 表达比较($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The expression of PECAM-1 within arterial wall($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PECAM-1
A	10	80.43 \pm 10.64
B	10	149.42 \pm 13.83 ¹⁾
C	12	109.70 \pm 17.12 ¹⁾²⁾
D	12	109.69 \pm 14.06 ¹⁾²⁾
E	10	108.75 \pm 10.80 ¹⁾²⁾

注: 与 A 组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与 B 组比较, ²⁾ $P<0.01$

Note: Compared with group A, ¹⁾ $P<0.01$; compared with group B, ²⁾ $P<0.01$

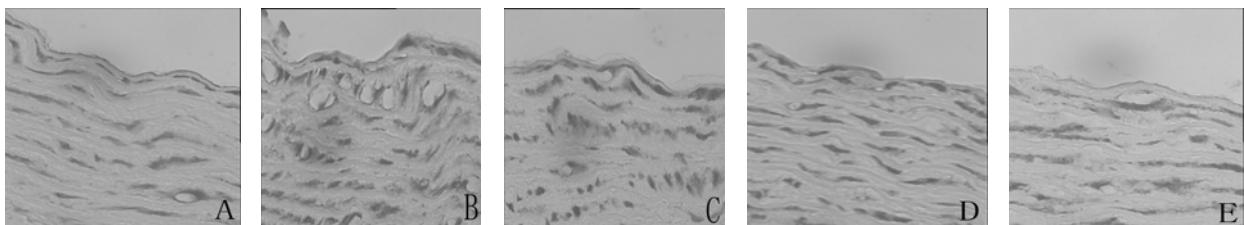


图 1 各组大鼠动脉血管壁 PECAM-1 表达(400 \times)

A-对照组; B-模型组; C-瑞舒伐他汀组; D-普罗布考组; E-瑞舒伐他汀加普罗布考组

Fig 1 Expression of PECAM-1 within arterial wall(400 \times)

A-control group; B-model group; C-rosuvastatin group; D-probucol group; E-rosuvastatin combined probucol group

3 讨论

AS 是多种危险因素导致血管内皮损伤, 形成易损斑块, 使血管内膜发生慢性炎症过程, 氧化应激是引起内皮损伤的共同途径, 伴随 AS 形成过程始终, 并与 AS 斑块形成及不稳定斑块破裂引起的临床事件密切相关^[7]。血管炎症和氧化应激共同作用可加重血管内膜损伤, 加快 AS 形成的进展。

炎症反应是动脉粥样硬化形成的基础, 其特征是单核巨噬细胞黏附于血管内皮, 当脂质沉积于血管内皮时, 单核巨噬细胞与内皮细胞表面受体结合, 进入内膜并吞噬脂蛋白, 转化为泡沫细胞, 释放多种细胞因子, 加重组织损伤^[8]。PECAM-1 与 VE-cadherin 被认为与 AS 炎症反应密切相关。PECAM-1 可诱导炎症起始, 引起内皮中白细胞进行跨膜转运向血管外游走, 导致白细胞黏附, 抑制血小板和胶原质的连接^[9]。OX-LDL 在细胞因子刺激下改变内皮功能, 并上调内皮细胞 PECAM-1 的表达^[10]。VE-cadherin 又称 cadherin5 (CD144), 在 AS 发生发展过程中, 炎性介质和细胞因子通过各种途径引起 VE-cadherin 结构和功能的变化, 使内皮屏障功能破坏, 致血管通透性增高和炎症反应发生^[11]。PECAM-1 和 VE-cadherin 在 AS 进展过程中有协同作用, 它们共同参与 AS 炎症反应过程, 导致血管内皮细胞结构和功能改变, 通透性增加, 加快 AS 斑块的形成及病情进展。本实验中, 与正常组比较, 模型组 PECAM-1 在主动脉血管中的表达明显增高, 血清 VE-cadherin 的含量显著增高, 提示在 AS 发展过程中存在血管内皮细胞损伤和炎症反应。应用药物干预后, 据统计学结果提示, 瑞舒伐他汀和普罗布考在 AS 治疗中抗炎疗效相近。

氧化应激是体内氧化与抗氧化作用失衡, 使机体产生过多的氧自由基, 引起细胞毒性反应^[12]。OX-LDL 是致动脉粥样硬化的危险因素之一, 被公认与冠状动脉受累程度密切相关。OX-LDL 本身的细胞毒作用诱导巨噬细胞转化为泡沫细胞, 通过诱导诸多细胞因子的基因表达, 使单核细胞向内皮下趋化, 促进平滑肌细胞的增生, 加重内皮细胞损伤和细胞毒性反应^[13]。OX-LDL 形成过程中产生的中间产物 MDA, 是细胞氧化应激损伤的重要标志物。SOD 是体内天然存在的超氧自由基清除因子, 是重要的抗氧化酶, 可修复受损的血管内膜。MDA 与 SOD 是评价氧化应激比较稳

定的指标, 成为近年来评估氧化应激损伤的热点^[14]。本实验中, 据统计结果显示, 瑞舒伐他汀与普罗布考均有抗氧化作用, 但普罗布考的抗氧化作用较瑞舒伐他汀强。

本实验通过饲喂大鼠高脂饮食及注射 VD₃ 作为干预因素, 成功制备大鼠 AS 模型。模型组大鼠 TC、LDL 水平显著升高, 经药物干预后, C、D、E 组 TC、LDL 水平显著下降, E 组血脂下降程度较 C、D 组并无明显优势。提示瑞舒伐他汀与普罗布考在降低 TC、LDL 方面疗效相近, 但两药合用降脂效果并不显著, 可能原因为: ①药物降脂疗效已达最大效应; ②每组样本量较少, 对两药合用的降血脂效果评估存在偏差; ③药物不良反应引起的食欲减少, 对实验结果存在一定影响。病理组织学结果显示, E 组血管内膜厚度较 C、D 组薄, 内膜损伤程度减轻, 提示两药合用可明显改善血管内膜功能, 减轻或逆转 AS 斑块进展。因此, 在传统单用调脂药物基础上加用抗氧化剂, 可控制炎症和氧化应激对血管内膜的损伤, 减缓或逆转 AS 的进展, 增加对 AS 的治疗效果。本实验结果为进一步研究瑞舒伐他汀和普罗布考的血管保护作用提供了理论基础, 并更好的指导两药在临床的应用。

REFERENCES

- [1] PARK J G, OH G T. The role of peroxidases in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. *BMB Rep*, 2011, 44(8): 497-505.
- [2] TURBINO-RIBEIRO S M, SILVAM E, CHIANCA D J, et al. Iron overload in hypercholesterolemic rats affects iron homeostasis and serum lipids but not blood pressure [J]. *J Nutr*, 2003, 133(1): 15-20.
- [3] WANG Y Y, LONG M H, ZOU M J, et al. Establishment and evaluation of a rat atherosclerosis model [J]. *Acta Lab Anim Sci sin*(中国实验动物学报), 2008, 16(6): 421-423.
- [4] QUAN Y, QIAN M Z. Effect and mechanism of gypenosides on the inflammatory molecular expression in high-fat induced atherosclerosis rats [J]. *Chin J Integr Tradit West Med*(中国中西医结合杂志), 2010, 30(4): 403-406.
- [5] GUO S L, CHEN Z Y, LI S, et al. Inhibition of early atherogenesis by rosuvastatin in male rats with diabetes mellitus [J]. *Prog Mod Biomed*(中国生物医学进展), 2011, 11(2): 215-219.
- [6] WEN L, HE H, ZHONG H, et al. The effect and its related mechanism of probucal on the atherosclerosis of diabetic rats [J]. *Chin J Arterioscler*(中国动脉硬化杂志), 2011, 19(6): 499-504.
- [7] VICTOR V M, ROCHA M, SOLA E, et al. Oxidative stress, endothelial dysfunction and atherosclerosis [J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(26): 2988-3002.
- [8] LOBATTO M E, CALCAGNO C, METSELAAR J M, et al.

- Imaging the efficacy of anti-inflammatory liposomes in a rabbit model of atherosclerosis by non-invasive imaging [J]. *Methods Enzymol*, 2012, 508: 211-228.
- [9] KANG A C, AO C H, GUO H Y, et al. Association of platelet endothelial cellular adhesion molecule-1 gene polymorphisms and its plasma level with severe coronary atherosclerosis [J]. *Chin J Mult Organ Dis Elderly*(中国老年多器官疾病杂志), 2008, 7(2): 84-89.
- [10] HASHIMOTO K, KATAOKA N. Oxidized LDL specifically promotes the initiation of monocyte invasion during transendothelial migration with upregulated PECAM-1 and downregulated Ve-cadherin on endothelial junctions [J]. *Atherosclerosis*, 2008, 28(2): 721-726.
- [11] VERIN A D. Tyrosine phosphorylation and endothelial cell barrier regulation [J]. *Am J Pathol*, 2005, 166(4): 955-957.
- [12] MADAMANCHI N, VENDROV A, RUNGE S. Oxidative stress and vascular disease [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(2): 29-38.
- [13] ASGARY S, SABERI S A, AZAMPANAH S. Effect of immunization against ox-LDL with two different antigens on formation and development of atherosclerosis [J]. *Lipids Health Dis*, 2007(6): 32.
- [14] MORROW J D. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(2): 279-286.
- 收稿日期: 2012-11-12

辐射对小鼠脾脏损伤及香菇多糖的保护作用

付青姐, 李明春, 柳迎华(中国人民解放军第401医院, 山东 青岛 266071)

摘要: 目的 研究辐射对小鼠脾脏的损伤以及香菇多糖对其保护作用。方法 建立小鼠低剂量长期辐射的损伤模型。小鼠随机分为5组: 对照组、模型组、给药剂量分别为0.02, 0.1, 0.5 mg·mL⁻¹的香菇多糖组。测定各组小鼠的脾脏系数、MTT法测定小鼠脾脏淋巴细胞的增殖情况, HE染色法分析脾脏组织的病理变化, 用透射电镜法分析脾脏细胞的超微结构。结果 与对照组相比, 低剂量慢性辐射能降低小鼠的脾脏系数、抑制脾脏淋巴细胞的增殖, 对小鼠脾脏造成病理损伤, 破坏脾脏细胞的超微结构。香菇多糖0.1, 0.5 mg·mL⁻¹组可明显抑制辐射造成的脾脏的上述损伤。结论 香菇多糖对辐射造成的脾脏损伤具有保护作用。

关键词: 辐射; 香菇多糖; 脾脏

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2013)06-0606-04

Protective Effects of Lentinan Against Spleen Injury in Mice to Radiation

FU Qingjie, LI Mingchun, LIU Yinghua(*The Chinese People's Liberation Army Hospital 401, Qingdao 266071, China*)

ABSTRACT: OBJECTIVE To study the radiation damage on mouse spleen and the protective effects of lentinan. **METHODS** Mouse model of chronic injury was made by exposing to ⁶⁰Co γ-ray which were divided into five groups: control group, model group, different doses of lentinan groups(0.02, 0.1, 0.5 mg·mL⁻¹). After exposing, spleen coefficient, ability of lymphocyte proliferation were checked by MTT, changes on pathology and ultramicrostructure were respectively determined. **RESULTS** Compared with control group, spleen coefficient, ability of lymphocyte proliferation, pathology and ultramicrostructure were damaged by ⁶⁰Co γ-ray in model group. Whereas, the 0.1, 0.5 mg·mL⁻¹ lentinan groups were uninfluenced by radiation. **CONCLUSION** Lentinan normalizes the injury of spleen.

KEY WORDS: radiation; lentinan; spleen

辐射在日常生活中逐渐增多, 成为潜在的巨大危险。研究表明, 电离辐射可直接杀伤细胞, 造成细胞的急性辐射损伤, 也可以通过产生自由基等方式造成慢性的辐射损伤。辐射可导致机体多系统出现功能改变, 如免疫器官功能减退, 免疫细胞减少^[1]。因此, 研究辐射损伤的防治措施, 寻找积极有效的辐射损伤的防治药物具有非常重

要的意义。香菇多糖是从香菇子实体中提取出的一种高分子葡聚糖, 具有广泛的生物学活性。研究发现, 香菇多糖可以调节机体的免疫、抗病毒、抗肿瘤、降低血脂等^[2-3]。目前对香菇多糖的研究大多集中于免疫调节作用, 对其辐射防护作用特别是其机理的研究较少。本实验以低剂量慢性辐射损伤小鼠为模型, 以小鼠免疫器官脾脏为目标,

作者简介: 付青姐, 女, 博士, 副主任药师 Tel: (0532)51872904 E-mail: liueryh@163.com