

丹皮酚对高血脂模型大鼠肠系膜上动脉的舒张作用

张金艳, 余学钊, 赵 乐, 李贻奎(中国中医科学院西苑医院, 北京市中药药理重点实验室, 北京 100091)

摘要: **目的** 研究丹皮酚对健康和高血脂模型大鼠肠系膜上动脉的舒张作用。**方法** 高脂乳剂灌胃法制备大鼠高血脂模型。以离体微血管张力描记技术记录健康大鼠和高血脂模型大鼠肠系膜上动脉的张力。**结果** 丹皮酚可浓度依赖性地舒张重酒石酸去甲肾上腺素(NA)、5-羟色胺(5-HT)及内皮素(ET-1)等预收缩的健康大鼠肠系膜上动脉最大舒张分别达到 NA、5-HT 及 ET-1 预收缩高度的 $(98.86 \pm 0.31)\%$ 、 $(99.77 \pm 0.32)\%$ 和 $(99.27 \pm 0.18)\%$, 与正常对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。此外, 丹皮酚可浓度依赖性地舒张氯化钾(KCl)和 5-HT 预收缩的高血脂模型大鼠肠系膜上动脉, 最大舒张分别达到 KCl 和 5-HT 预收缩高度的 $(98.98 \pm 0.72)\%$ 和 $(98.96 \pm 0.64)\%$, 与正常对照组比较, 差异均有统计学意义($P < 0.01$)。**结论** 丹皮酚对健康和高血脂模型大鼠的肠系膜上动脉均有显著舒张作用, 有望成为治疗缺血性血管疾病的有效药物。

关键词: 丹皮酚; 高血脂; 肠系膜; 舒张

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2013)05-0484-03

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2013.05.014

Vasodilatation Effect of Paeonol on Superior Mesenteric Artery of Hyperlipemia Rats

ZHANG Jinyan, YU Xuezhao, ZHAO Le, LI Yikui (Xiuyan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing Key Laboratory of Chinese Medicine Pharmacology, Beijing 100091, China)

Abstract: **Objective** To investigate the vasodilative effect of paeonol on superior mesenteric artery in healthy and hyperlipemia rat. **Methods** Hyperlipemia model was established by intragastric administration of high-fat emulsion. Angiotasis of mesenteric arteries was recorded by a myograph system in vitro. **Results** Paeonol relaxed the superior mesenteric artery of healthy rat precontracted by norepinephrine (NA), 5-serotonin receptor(5-HT) and endothelin (ET-1), and the maximum relaxation was $(98.86 \pm 0.31)\%$, $(99.77 \pm 0.32)\%$ and $(99.27 \pm 0.18)\%$ of the precontraction respectively ($P < 0.01$ compared with the control). And also, Paeonol relaxed the superior mesenteric artery or hyperlipemia rat precontracted by potassium chloride (KCl) and 5-HT, the maximum relaxation was $(98.98 \pm 0.72)\%$ and $(98.96 \pm 0.64)\%$ of the precontraction respectively ($P < 0.01$ compared with the control). **Conclusion** Paeonol induces vasodilatation on mesenteric artery in both healthy and hyperlipemia rat. Therefore, paeonol can be expected as an effective drug effect on ischemic diseases of blood vessels.

Keywords: Paeonol; Hyperlipemia; Mesentery; Vasodilatation

丹皮酚又称牡丹酚, 是中药牡丹皮的主要有效成分之一。目前丹皮酚在国内主要作为解热镇痛抗炎药, 应用于风湿性和类风湿性关节炎, 未见其治疗心脑血管疾病的临床报道。本研究室前期研究结果显示, 丹皮酚具有显著抗心肌缺血、抑制心肌细胞缺血损伤和缺血再灌注损伤的作用^[1-3]。本实验研究丹皮酚对离体微血管舒缩功能的影响及作用机制, 以期为开发丹皮酚的临床新用途提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 药物 丹皮酚 (Paeonol, 纯度 $> 95\%$), 常州神马药业有限公司, 批号: 20090612; 临用前用二甲基亚砜(DMSO)溶解并配置系列浓度。

1.2 药品及试剂 重酒石酸去甲肾上腺素注射液 (NA), 上海禾丰制药有限公司, $2 \text{ mg} \cdot \text{mL}^{-1}$, 批号: 101101; 内皮素(ET-1), 美国 Sigma 公司, 批号: 129k4853; 5-羟色胺 (5-HT), 美国 Sigma 公司, 批

收稿日期: 2013-06-22

作者简介: 张金艳, 女, 博士, 副研究员, 研究方向: 中药药理。Email: jinyanz@163.com。

基金项目: 中国博士后一等基金(20110490050)。

号: 070M5162V; 二甲基亚砜 (DMSO), 批号: 54686, 北京索莱宝科技有限公司。以上药品和试剂均于临用前以生理盐水配制。

1.3 仪器 DMT620 多腔离体微血管金属丝肌动描记仪, 丹麦 Danish Myo Technology A/S 公司; 连续变倍体视显微镜, 尼康上海有限公司; RT-9600 半自动生化分析仪, 深圳雷杜生命股份有限公司。

1.4 动物 SD 大鼠, 体质量 250~300 g, 雌雄兼用, 北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物合格证号: SCXK(京)2012-0001。

1.5 高血脂大鼠模型的制备 按照 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 给大鼠灌胃自制高脂乳剂, 每天 1 次, 连续 30 d, 眼眶取血, 用酶法在半自动生化分析仪上测定总胆固醇 (TC) 水平, 验证高血脂模型建立成功。高脂乳剂的配方为: 猪油 20%, 胆固醇 6%, 3 号胆盐 2%, 丙基硫氧嘧啶 0.2%, 吐温 10%。高脂乳剂的制备方法: 先将猪油 (200 g) 在 60°C 水浴中融化, 加入胆固醇 (60 g)、丙基硫氧嘧啶 (2 g) 和 3 号胆盐 (20 g) 搅拌溶解, 再缓慢加入吐温 (100 g), 加入适量水, 边加边搅拌, 变为均一乳状后, 缓慢加入 37°C 水 (618 g), 边加边搅拌, 即配成 1000 mL 白色均一乳酪状乳剂。

1.6 离体动脉环的制备 大鼠颈椎脱臼处死, 立即取出肠系膜, 放入冷的 Krebs 液中, 显微镜下分离出肠系膜三级动脉, 并去除周围黏附组织。将处理好的动脉剪为 1.5 mm 长的圆筒段, 4°C 保存备用。Krebs 液组成 ($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$): NaCl 119, KCl 4.6, CaCl_2 1.5, NaH_2PO_4 1.2, MgCl_2 1.2, NaHCO_3 15, 葡萄糖 5.6。

1.7 动脉环的挂置 在显微镜下, 以两根 $40 \mu\text{m}$ 的钨丝穿入动脉环的内腔, 分别用螺丝将两根钨丝的两端固定, 将动脉环悬挂于肌动描记仪的器官浴槽中。浴槽内盛 37°C 、pH 为 7.4 的 Krebs 液, 持续通 95% O_2 和 5% CO_2 的混合气体。调节动脉环基础张力为 2.5 mN, 每 15 min 换液 1 次, 平衡 1.5 h。血管稳定后, 用高 K^+ ($60 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ KCl) 检验动脉环的收缩活性, 有收缩活性, 且 2 次收缩幅度相差 $<10\%$ 的用于实验。

1.8 描记量效曲线 分别以 NA ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)、5-HT ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 或 ET-1 ($10^{-6} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$) 预收缩血管, 收缩稳定后, 按累加浓度法加入丹皮酚 ($10^{-4.75} \sim 10^{-2.0} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$), 对照组加入等体积的 DMSO, 如此获得剂量-舒张曲线, 考察丹皮酚的血管舒张效应。

2 结果

2.1 大鼠高血脂模型的血脂测定 见表 1。与正常对照组比较, 高血脂模型组大鼠血清 TC 水平显著升

表 1 高血脂模型大鼠血清 TC 水平 ($\bar{x} \pm s$)

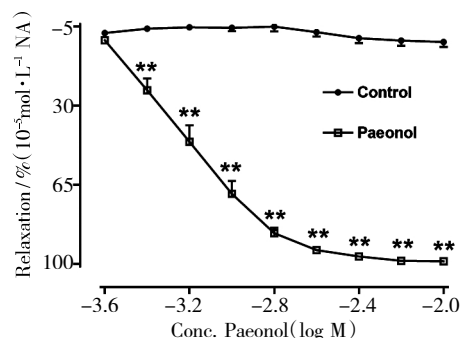
Table 1 Concentration of TC in serum of hyperlipemia model rat

组别	n	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$
正常对照组	12	1.09 ± 0.22
高血脂模型组	17	$4.77 \pm 0.55^{**}$

注: 与正常对照组比较, $^{**}P < 0.01$ 。

高, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。

2.2 丹皮酚对健康大鼠肠系膜上动脉的舒张作用 见图 1~图 3。丹皮酚可浓度依赖性地舒张 NA、5-HT 及 ET-1 预收缩的健康大鼠肠系膜上动脉, 最大舒张分别达到 NA、5-HT 及 ET-1 预收缩高度的 ($98.86 \pm 0.31\%$)、($99.77 \pm 0.32\%$) 和 ($99.27 \pm 0.18\%$), 与正常对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。丹皮酚舒张 NA、5-HT 及 ET-1 预收缩的肠系膜上动脉时, 产生最大舒张效应一半时所需浓度的负对数 (PEC₅₀) 分别是 3.19 ± 0.12 , 3.25 ± 0.06 和 3.20 ± 0.08 。



注: 与正常对照组比较, $^{**}P < 0.01$ 。

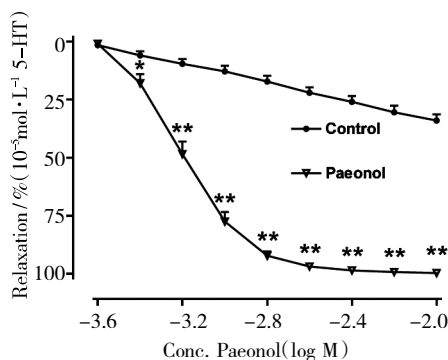
图 1 丹皮酚对 NA 预收缩健康大鼠肠系膜上动脉的舒张作用 ($n=8$)

Figure 1 Vasodilatation effect of Paeonol on mesenteric artery of healthy rat precontracted by NA ($10^{-5} \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$)

2.3 丹皮酚对高血脂模型大鼠肠系膜上动脉的舒张作用 见图 4~图 5。丹皮酚可浓度依赖性地舒张氯化钾 (KCl) 和 5-HT 预收缩的高血脂模型大鼠肠系膜上动脉, 最大舒张分别达到 KCl 和 5-HT 预收缩高度的 ($98.98 \pm 0.72\%$) 和 ($98.96 \pm 0.64\%$), 与正常对照组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。丹皮酚舒张 KCl 及 5-HT 预收缩的肠系膜上动脉时, 产生最大舒张效应一半时所需浓度的负对数 (PEC₅₀) 分别是 3.15 ± 0.07 和 3.18 ± 0.08 。

3 讨论

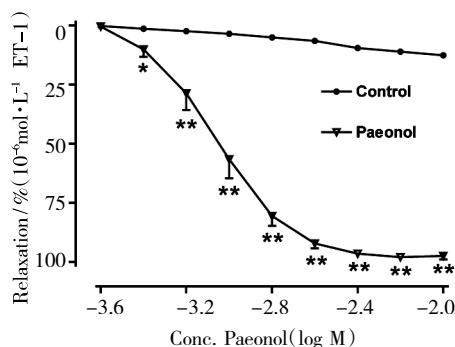
大量研究显示^[4-7], 血脂异常是导致血脂沉积、动脉硬化、管腔变窄, 从而引起缺血性心血管疾病的重要危险因素。动脉粥样硬化时血管舒缩功能紊乱、



注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图2 丹皮酚对5-HT预收缩健康大鼠肠系膜上动脉的舒张作用($n=8$)

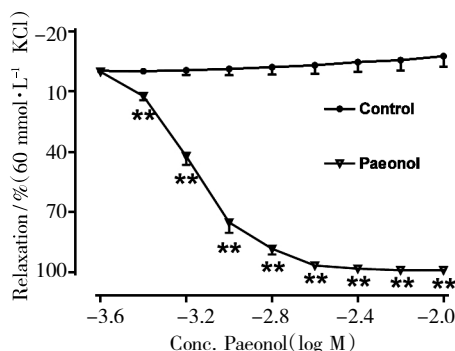
Figure 2 Vasodilatation effect of Paeonol on healthy rat mesenteric artery precontracted by 5-HT



注: 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

图3 丹皮酚对ET-1预收缩健康大鼠肠系膜上动脉的舒张作用($n=8$)

Figure 3 Vasodilatation effect of Paeonol on healthy rat mesenteric artery precontracted by ET-1

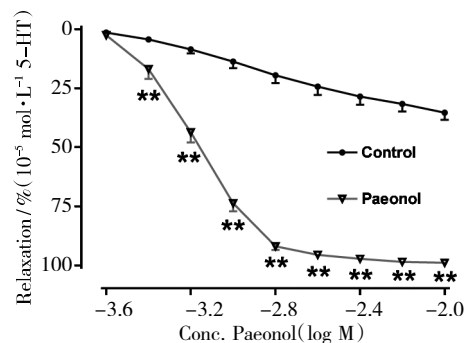


注: 与正常对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

图4 丹皮酚对KCl预收缩高脂模型大鼠肠系膜上动脉的舒张作用($n=8$)

Figure 4 Vasodilatation effect of Paeonol on mesenteric artery of hyperlipemia rat precontracted by KCl

舒张性能下降、容易诱发血管收缩性痉挛, 从而引起局部组织或器官供血不足, 导致缺血性损伤。根据Poiseuille定律, 组织或脏器的血流量与其支配血管半径的四次方和脏器动静脉压力差成正比。因此, 当



注: 与正常对照组比较, ** $P < 0.01$ 。

图5 丹皮酚对5-HT预收缩高脂模型大鼠肠系膜上动脉的舒张作用($n=8$)

Figure 5 Vasodilatation effect of Paeonol on mesenteric artery of hyperlipemia rat precontracted by 5-HT

脏器动静脉压力差一定时, 小内径阻力血管舒缩状态的改变更易影响组织和脏器的血流量^[7]。因此, 本实验分别采用健康和血脂模型大鼠, 并选用大鼠阻力血管的代表——肠系膜上动脉(三级分支), 研究丹皮酚的扩血管作用。

研究结果表明, 丹皮酚既可浓度依赖性地舒张各种预收缩剂预收缩的健康大鼠肠系膜上动脉, 也可浓度依赖性地舒张各种收缩剂预收缩的高血脂模型大鼠的肠系膜上动脉。且丹皮酚的最大舒张效应以及舒张曲线的 PEC_{50} 在同种动物、不同预收缩剂收缩的肠系膜动脉上大致相同, 在健康大鼠和高血脂大鼠的肠系膜动脉上也无明显差异。提示丹皮酚有明确的扩血管作用, 这种扩血管作用无明显的病灶选择性, 有望成为治疗缺血性血管疾病的有效药物。

参考文献:

- [1] 李贻奎, 洪晓华, 张东, 等. 丹皮酚和芍药苷及其不同配比对急性心肌梗死大鼠的保护作用[J]. 中药新药与临床药理, 2010, 21(3): 254-256.
- [2] 张金艳, 李澎, 李贻奎, 等. 丹皮酚、芍药苷及二者配伍对体外培养心肌细胞缺氧/复氧损伤的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2012, 32(4): 510-514.
- [3] 郭齐, 李贻奎, 王志国, 等. 丹皮酚药理研究进展[J]. 中医药信息, 2009, 26(1): 20-22.
- [4] 刘浩. 血脂检测在冠心病防治中的临床作用[J]. 中国保健营养, 2012, 11(下): 4249-4250.
- [5] 段春梅, 周飒枫. 脑梗死危险因素研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(3): 93-95.
- [6] 孙明周. 进展性脑卒中危险因素[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2012, 15(21): 44-46.
- [7] 栗君, 刘伏元. 动脉粥样硬化后血管舒缩功能的改变[J]. 心血管康复医学杂志, 2009, 18(5): 501-503.

(编辑: 邓响潮)