

桔皮果胶对家兔实验性动脉粥样硬化的形态学影响*

浙江省医学科学院药物研究所(杭州, 310013) 刘雪莉 李兰妹

浙江省中医药研究院(杭州, 310007) 姚雪艳 郑源彪 沈金美

提要 桔皮果胶3.6g/kg/d喂饲家兔可显著减少高脂饲料造型的主动脉粥样硬化斑块面积, 果胶3.6及2.4g/kg/d均可显著降低主动脉粥样硬化斑块的最大厚度及主动脉弓内膜与中膜厚度之比, 并能显著减轻肝细胞脂变程度。表明果胶对高脂饮食引起的动脉粥样硬化有一定的预防作用。

关键词 桔皮果胶; 动脉粥样硬化;

动脉粥样硬化是严重危害人体健康的疾病, 研究表明桔皮果胶具抗动脉粥样硬化作用, 且对人体无毒副作用^[1]。本文旨在观察桔皮果胶对喂高胆固醇饲料的家兔动脉粥样硬化的预防作用, 为果胶抗动脉粥样硬化作用提供疗效学依据。

材料与方法

健康新西兰家兔34只, 雄性, 由浙江省中医药研究院动物室提供, 2月龄, 体重1.2—2 kg, 实验前先以正常饲料喂饲观察一个月, 此后每兔每天饲以高胆固醇饲料3个月; 第一个月饲料内含胆固醇0.2 g/kg/d, 猪油0.5 g/kg/d, 第2—3个月饲料内含胆固醇0.1 g/kg/d, 猪油0.3 g/kg/d。上述家兔随机分为4组, 每组8—10只, I组为模型组, 仅饲以高胆固醇饲料, II、III组分别于上述高胆固醇饲料中拌入桔皮果胶3.6和2.4 g/kg/d(相当于临床剂量15和10倍), IV组为安妥明组, 在上述高胆固醇饲料中拌入安妥明0.225 g/kg/d(相当于临床剂量15倍)。于用药前及用药1、2、3个月分别取

血作血脂及血小板聚集测定, 于用药3个月后颈动脉放血处死家兔后, 立即剥离主动脉(自主动脉瓣至髂总动脉分叉处), 沿主动脉腹侧中线纵行剖开, 轻轻洗去其中血液后, 与心脏、肝脏一起固定于10%福马林中。主动脉以苏丹Ⅲ作大体染色后^[2], 选用厚薄均匀的称量纸如实描下主动脉内膜上粥样硬化斑块的形状及分布, 用Libror AEL-200电子天平分别称取主动脉及其内膜病变部分的重量, 计算斑块占主动脉总重量的百分比。每条主动脉从主动脉弓部同一部位取材作石蜡切片。心脏经固定后从房室瓣处开始至心尖部每隔0.5 cm左右取横贯左右心室的心肌一块, 共3块。肝脏于右叶相同部位取材一块, 上述组织块经石蜡切片, HE染色后镜检。

研究所用桔皮果胶由建德果胶厂提供, 安妥明为市售品(沈阳药学院制药厂生产)。

结 果

一、主动脉内膜病变面积测定

动脉粥样硬化斑块经苏丹Ⅲ染色后为桔

*浙江省卫生厅青年科学基金资助课题

红色或鲜红色的不规则图形,模型组主动脉内膜斑块多且弥漫,尤以主动脉弓部及血管分叉处为明显,用药各组病变面积略小于模型组,但统计结果表明仅高剂量果胶组斑块面积显著小于模型组($P<0.05$),低剂量果胶组及安妥明组与模型组无显著差异($P>0.05$)(表1)。

二、主动脉弓部斑块厚度测定

主动脉弓切片显微镜下观察见模型组大部分家兔主动脉弓内膜增厚,脂质沉着,部分内皮细胞剥脱,内皮下有较多泡沫细胞、圆形细胞,部分斑块中心细胞坏死或粘液变,

玻璃样变、纤维化、钙化等,甚者病变深入平滑肌层,用药各组主动脉弓内膜明显变薄,上述病变较轻或不存在。在光学显微镜下用目镜测微器测定斑块最大厚度,并从该处开始每隔100微米测内膜与中膜厚度,求得二者之比例(表1),统计结果表明三个用药组主动脉弓斑块最大厚度均显著小于模型组,尤以低剂量果胶组为著($P<0.01$),主动脉弓内膜与中膜厚度之比,高、低剂量果胶组均显著小于模型组($P<0.01$),安妥明组则与模型组无差异。

Tab 1 The effect of pectin from orange pericarp on aorta lesion in rabbits

Treatment	Dose (g/kg)	No	Area of aortah plaques (%)	Aorta arch	
				The maximum height of intimal plaques	The ratio of thickness of intima to media
pectin	0	8	21.82±12.62	28.22±15.81	0.48±0.34
	2.4	8	12.87±8.74	10.75±7.16**	0.09±0.06**
	3.6	10	9.18±8.54*	14.70±10.93*	0.11±0.09**
clofibrate	0.225	8	14.99±16.63	11.38±13.41*	0.23±0.38

compared with pectin 0 g/kg; * $P<0.05$; ** $P<0.01$
The maximum height of intimal plaques is expressed with grade of ocular micrometer, each grade is equal to 1.0695μ

三、肝脏组织学观察

肝脏切片镜下观察见模型组家兔肝细胞肥大,胞浆染色浅,中央静脉周围肝细胞内常有大小不一的空泡,有较多泡沫样细胞,按肝细胞脂变严重度及病变范围大小予以评分: 0 肝细胞正常; 1—10 肝细胞肥大、浆淡染,未见空泡; 11—20 高倍镜下见肝细胞内有空泡; 21—30 低倍镜下见肝细胞内有空泡。统计结果表明(表2)低剂量及高剂量果胶组肝细胞脂变程度显著轻于模型组(P 分别小于0.01和0.05),安妥明组与模型组则无显著差异($P>0.05$)。

四、心脏切片组织学观察

心脏切片镜下观察各组动物心肌内小动脉未见明显斑块或管腔狭窄、闭塞,心肌坏

Tab 2 The effect of pectin from orange pericarp on fatty degeneration of liver cell in rabbits

Treatment	Dose (g/kg)	No	Score of fatty degeneration
pectin	0	8	19.63±12.24
	2.4	8	4.63±4.56**
	3.6	10	8.75±7.93*
clofibrate	0.225	8	12.81±10.13

Compared with pectin 0 g/kg; * $P<0.05$; ** $P<0.01$
死等病变。

讨 论

以高胆固醇饲料造成家兔动脉粥样硬化

模型是最常用的筛选抗动脉粥样硬化药物的实验模型。本研究结果表明安妥明能减少主动脉内膜斑块的最大厚度,但对病变范围及内膜/中膜厚度的比值及肝脂变程度均无明显作用,且据报道安妥明有肝脏毒性作用,在动物体内有致瘤作用^[3],故并非理想的抗动脉粥样硬化药物。本研究表明果胶能减轻喂饲高胆固醇家兔动脉粥样硬化病变,且能减轻肝细胞脂变的程度,生化测定结果表明果胶能显著降低高胆固醇喂饲的家兔的血脂和肝脂水平,同时能降低血浆粘度和抑制ADP诱导的血小板聚集率。此外,果胶对小鼠、大鼠也有明显的降血脂作用(将另文发表)。国外用果胶治疗遗传性高胆固醇血症及高胆固醇引起的动脉硬化均获得满意疗

效^[4,1]。据报道果胶亦无明显毒副反应,因此是一个较有前途的抗动脉粥样硬化药物,值得进一步研究。本研究发现低剂量果胶对降低斑块的最大厚度、内膜/中膜厚度的比值以及减轻肝脂变程度似更有效,可能提示增加果胶剂量并非能增加疗效。

参 考 文 献

- [1] Patricia AJ, et al.: Br J Nutri 1982, 48(3): 451.
- [2] 麦兆煌: 病理组织标本制作技术, 第2版, 北京, 人民卫生出版社, 1964, 246页
- [3] Keller BJ, et al.: Toxicol Appl Pharmacol. 1990, 104(2): 259—266.
- [4] Schuodt P, et al: Atherosclerosis 1982; (44): 379—383.

Morphological Influence of Pectin from Orange Pericarp on Experimental Atherosclerosis in Rabbits

Liu Xueli Li Lanmei

(Institute of Materia Medica, Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

Yao Xueyan Zhen Yuanpang Shen Jinmei

(Zhejiang Academy of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310007)

Abstract

The area of atherosclerosis plaques of aorta was markedly decreased by oral administration of pectin from orange pericarp 3.6 g/kg/d in rabbits fed on cholesterol enriched diets. The maximum height of intimal plaque and the ratio of thickness of intima to media of aorta arch were significantly reduced in both pectin 2.4 and 3.6 g/kg/d groups. The severity of fatty degeneration of liver cell could also be improved by pectin. These results indicated that pectin has some protective effect on cholesterol-induced atherosclerosis in rabbits.

Key words Pectin from orange pericarp, atherosclerosis