

洛伐他汀降血脂作用的研究

郑高利 龚维桂 陈 珏 范华芬

(浙江省医学科学院, 杭州 310013)

摘要 洛伐他汀能够明显降低食饵性高脂大鼠的脂质水平。和对照组相比, 洛伐他汀 $60 \text{ mg/kg} \cdot 14 \text{ d}^{-1}$ 使血清 TC, LDL-C, TC/HDL-C 和 TG 分别下降 26.8% ($P < 0.05$), 30.0% ($P < 0.01$), 33.4% ($P < 0.01$) 和 19.3% ($P < 0.05$), 同时还能显著降低肝脏 TC (-27.5%, $P < 0.01$), TG (-29.8%, $P < 0.05$) 和粗脂肪含量 (-51.3%, $P < 0.01$)。对血清 HDL-C 无明显影响。在 Triton WR 1339 高脂模型中, 洛伐他汀 10 mg/kg 口服二次就能明显降低大鼠血清 TC (-32%, $P < 0.01$), TG (-13.7%, $P < 0.05$) 和 PLI (-25.6%, $P < 0.01$)。

关键词 洛伐他汀 胆固醇 甘油三脂 磷脂

洛伐他汀 (lovastatin) 最初是由 Endo. A^[1] 和 Alberts^[2] 分别从红曲霉 (*Monascus Ruber*) 和土曲霉 (*Aspergillus Terreus*) 中分离到的代谢产物, 本身为无活性的多环内酯, 在体内水解成相应的 β -羟羧酸, 特异性地抑制肝脏 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A (HMG-CoA) 还原酶的活性, 降低胆固醇合成材料二羟基甲基戊酸的生物合成, 减少内源性胆固醇的合成; 同时, 洛伐他汀还诱导肝脏低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 的数量增加, 加快 LDL 的降解, 从而降低体内胆固醇水平^{[3][4]}。

洛伐他汀最早是由 FDA (1987 年) 批准上市, 国内已仿制成功。本文主要报道国产洛伐他汀对大鼠的脂质代谢的影响。

药品与材料

洛伐他汀, 由温州第二制药厂提供, 批号

940320, 使用时以 1% CMC 配制成所需浓度的悬液。

Triton WR 1399, Sigma 产品, 用生理盐水配成 100 mg/ml 的溶液。

高脂饲料: 胆固醇 2%, 猪油 10%, 甲基硫氧嘧啶 0.2%, 鸡蛋黄粉 5.0%, 蔗糖 10%, 基础饲料 72.8%, 重新压制成形。

动物: SD 大鼠, 浙江省动物中心提供。

生化测试方法:

血清总胆固醇 (TC) 和肝脏胆固醇: 磷钼钒法。

血清低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C): 磷钨酸—氯化镁沉淀法。

血清甘油三脂 (TG) 和肝脏甘油三脂: 乙酰丙酮显色法。

血清磷脂 (以卵磷脂计): 参照文献^[5]方法。

肝脏粗脂肪含量：重量法(小林忠文)^[6]

1 实验方法

1.1 洛伐他汀对大鼠食饵性高血脂的影响

SD 大鼠 40 只, 雄性, 体重 120—160 g, 按体重随机分成 4 组, 每组 10 只。其中第一组喂普通饲料, 余 3 组喂高脂饲料, 同时每天灌胃给药一次,

剂量见表 1。对照组喂相同体积的 1% CMC, 连续 14 d, 于最后一次给药后约 3 h 断头取血, 并取肝脏, 测定血清 TC, LDL-C, HDL-C, TG 和肝脏 TC, TG 及粗脂肪含量。并计算血清 TC 和 HDL-C 的比值。结果见表 1 和表 2。

表 1 洛伐他汀对食饵性高脂大鼠血清脂质水平的影响

组 别	血 清 脂 质 mg/dl				TC/HDL-C
	TC	TG	LDL-C	HDL-C	
正常对照	86 ± 12	48 ± 9	18 ± 4.0	51 ± 10	1.70 ± 0.18
高脂模型	396 ± 45	83 ± 10	293 ± 38	45 ± 7	8.92 ± 1.77
洛伐他汀 20mg/kg	342 ± 41*	78 ± 4	246 ± 33**	49 ± 13	7.00 ± 1.25*
他汀 60mg/kg	290 ± 59**	67 ± 16*	205 ± 38**	49 ± 10	5.94 ± 0.92**
n = 10 * P < 0.05 ** P < 0.01					

表 2 洛伐他汀对食饵性高脂大鼠肝脏脂质水平的影响

组 别	TC mg/g 肝	TG mg/g 肝	粗 脂 肪 (%)
正常对照	5.63 ± 0.75	8.2 ± 0.8	3.01 ± 0.26
高脂模型	36.3 ± 3.84	27.2 ± 4.5	10.30 ± 1.97
洛伐 20mg/kg	29.2 ± 3.6**	22.4 ± 4.0*	6.12 ± 1.97**
他汀 60mg/kg	26.3 ± 7.28**	19.1 ± 3.3*	4.83 ± 1.34**

n = 10 均和模型组比较 * P < 0.05
** P < 0.01

1.2 洛伐他汀对 Triton 引起的大鼠高脂血症的影响^[7]

SD 大鼠 32 只, 雄性, 120—160 g, 随机分成 4 组, 每组 8 只, 除第一组(空白对照)外, 余 3 组尾静脉注射 100 mg/ml 的 Triton 溶液 3 ml/kg(相当于 300 mg/kg), 并于 Triton 造型后即刻和 12 h 后分别灌胃给药一次, 剂量见表 3。空白对照和模型对照喂相同体积的 1% CMC 溶液。在整个实验

过程中大鼠禁食, 自由饮水。于造型后约 18 小时, 大鼠断头取血和肝脏, 分别测定血清 TC、TG 和 PL 及肝脏 TC, 结果见表—3。

2 实验结果

2.1 洛伐他汀对大鼠食饵性高血脂的影响

连续 14 d 高脂饲料喂养, 使大鼠血清和肝脏的脂质水平显著升高, 其中 LDL-C 升高幅度最大(约 16 倍)。同时喂服洛伐他汀 60 mg/kg·d⁻¹·14 d, 使大鼠血清 TC, LDL-C, TG 和 TC/HDL-C 值分别下降 26.8% (P < 0.01), 30.0% (P < 0.01), 19.3% (P < 0.05) 和 33.4% (P < 0.05), 并且显著降低大鼠肝脏 TC (-27.5%, P < 0.01), TG (-29.8%, P < 0.05) 和粗脂肪含量 (-51.3%, P < 0.01)。对血清 HDL-C 无明显影响。20 mg/kg·d⁻¹ 14 d 亦有相似的降脂作用。

2.2 洛伐他汀对 Triton 致大鼠高脂血症的影响

Triton WR 1339 300 mg/kg, 尾静脉注射后 18 h, 使大鼠血清胆固醇水平增加 4 倍, 甘油三脂水平增加 43 倍。对肝脏胆固醇水平无明显影响。

表 3 洛伐他汀对 Triton WR1339 引起的大鼠高脂血症的影响

组 别	血 清 脂 质 mg/dl			肝 脏 TC mg/g
	TC	TG	PL	
正常对照	78 ± 12	96 ± 16	65 ± 11	10.56 ± 1.48
模型对照	535 ± 44	4210 ± 293	535 ± 56	10.10 ± 1.24
洛伐 5mg/kg × 2 次	417 ± 58**	3766 ± 489*	489 ± 75	10.32 ± 1.89
他汀 10mg/kg × 2 次	364 ± 49**	3634 ± 783	418 ± 46	9.96 ± 0.96

n = 8 均和模型组比较 * P < 0.05 ** P < 0.01

口服洛伐他汀 10 mg/kg 二次, 使大鼠血清 TC, TG 和 PL 分别下降 32% ($P < 0.01$), 13.7% ($P > 0.05$) 和 21.9% ($P < 0.01$)。5 mg/kg 口服二次, 使血清 TC, TG 和 PL 分别下降 22.1% ($P < 0.01$), 10.5% ($P < 0.05$) 和 8.6% ($P > 0.05$)。对肝脏胆固醇水平无明显影响。

讨论

有文献报告 HMG-CoA 还原酶抑制剂长期给药对大鼠^[8]和小鼠^[9]等啮齿类动物降脂无效, 并推测是因为洛伐他汀诱导肝脏 HMG-CoA 还原酶生成, 抵消了它对 HMG-CoA 还原酶的活性的抑制作用。而 Sato, A.^{[10][11]}等报告, Simvastatin (洛伐他汀的同类药) 在高剂量时 (64mg/kg × 7d) 对大鼠降脂有效, 另有作者^[12]发现洛伐他汀及其同类物能降低大鼠 CoQ (和胆固醇一样, 同为二羟基甲基戊酸的下游产物)。我们在实验中也发现, 洛伐他汀低剂量 (10mg/kg·d⁻¹) 多次 (14次) 给药, 对大鼠食饵性高血脂降脂无效。而大剂量 (60mg/kg·d⁻¹) 能够明显降低血清及肝脏的脂质水平。结果和 Sato, A 等报告一致。在 Triton WR 1339 急性高脂模型中, 洛伐他汀相对低的剂量, (总剂量 10—20 mg/kg) 就有明显的降脂效果。

参考文献

- 1 Endo A. Monacolin K. A new hypocholesterolemic agent produced by a *Monascus* species. *J. Antibiotics* 1979 32, 852
- 2 Alberts AW. Chen J. Kuron G. et al. Mevinolin: a high potent competitive inhibitor of hyperoxymethylglutaryl coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1980 77, 3957
- 3 Chao Y-S. Kroon PA. Yamin FT. et al. Regulation of hepatic receptor-dependent degradation of LDL by mevinolin in rab-

bits with hypercholesterolaemic induced by a wheat starch-casein diet. *Biochimica et Biophysica Acta* 1983 754, 134

- 4 Traber MG. Kayden HJ. Inhibition of Cholesterol Synthesis by mevinolin stimulates low density Lipoprotein receptor activity in human monocyte-derived macrophages. *Atherosclerosis* 1984 52, 1
- 5 徐叔云, 卞如廉 主编. 实验药理学方法. 北京, 人民卫生出版社, 1991年第二版 P1034
- 6 小林忠文. 抗脂肝物质的研究. *日本药理学杂志*, 1960, 80(10), 1448.
- 7 杨甲禄, 包天桐, 王桂芬. 一种简便、快速筛选的高脂血症模型. *中国药理学通报*, 1987, 3 (2) 124.
- 8 Tanaka RD. Edward PA. Lan S. F et al. The effect of Cholestyramine and mevinolin on the diurnal cycle of rat hepatic HMG-CoA reductase. *J. Lipid Research*, 1982 23, 1026
- 9 Kita T. Brown MS Goldstein JL. Feedback regulation of HMG-CoA reductase of livers of mice treated with mevinolin, a competitive inhibitor of the reductase. *J. Clinical Investigation*, 1980, 66, 1094
- 10 Sato A. Watanabe K. Fukuzumi H et al. Effect of simvastatin (MK-733) on plasma triacylglycerol levels in rats. *Biochemical Pharmacol.* 1991 41, 1163
- 11 Yoshino G. Kazumi T. Kasama T et al. Effect of CS-514 (provastatin) on VLDL-triglyceride kinetics in rats. *Atherosclerosis* 1988 73, 191
- 12 Kechard A. Wills K. Folkers J. et al. Lovastatin decreases coenzyme Q levels in rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1990 87, 8928.

收稿日期: 1995-05-22

The Hypolipidemic Effects of Lovastatin in Rats

Zheng Guo-li, Gong Wei-gui, FAi Hua-feng et al

(Zhejiang Academy of Medical Sciences, Hangzhou 310013)

Abstract The hypolipidemic effects of lovastatin were examined in rats. In hyperlipidemic rats induced by feeding high-fat diet, lovastatin (60 mg/kg·d·14d) lowered serum TC (−33.4%, $P<0.01$) and TC/HDL (33.4% $P<0.01$) associated with significant reductions in liver TC (−27.5% $P<0.01$), TG (−29.8% $P<0.05$) and total fat (−51.3% $P<0.0$). In triton WR-1339-treated rats, lovastatin (10 mg/kg·d*2) lowered TC (−32% $P<0.01$), TG (−13.7% $P>0.05$) and PL (−28% $P<0.01$).

Key words lovastatin, cholesterol, triglyceride, phospholipid