

# 护心康对动脉粥样硬化兔血清 NOS、NO 的影响

严茜<sup>1</sup> 王瑞瑞 敖守良 屈波\*

湖南中医药大学 湖南 长沙 410007

**摘要:**目的 研究护心康对动脉粥样硬化兔血清 NOS、NO 浓度的影响。方法: 将家兔随机分为正常对照组 6 只, 模型组、辛伐他汀组及护心康组各 10 只, 除正常对照组普通饲料喂养外, 其他组以高脂饲料喂养, 建立动脉粥样硬化兔模型。12 周造模成功后药物干预四周。16 周后检测血脂、ELISA 法检测血清 NO 及 NOS 浓度。结果 模型组家兔血清 TC、LDL-C 明显高于正常对照组 ( $P<0.05$ ); 护心康组血清 TC 和 LDL-C 低于模型组 ( $P<0.05$ ); 辛伐他汀组家兔血清 HDL-C 低于模型组 ( $P<0.05$ )。与正常对照组相比, 其他三组家兔血清 NOS、NO 浓度降低 ( $P<0.05$ ), 辛伐他汀组与护心康组的家兔血清 NOS、NO 水平均高于模型组 ( $P<0.05$ ), 但两组之间无差异 ( $P>0.05$ )。结论 护心康能降低血脂, 增加血清 NOS、NO 浓度, 进而调节血管张力, 保护血管内皮, 从而有效防治动脉粥样硬化。  
**关键词:**护心康; 动脉粥样硬化; 一氧化氮合酶; 一氧化氮;

## Effect of Huxinkang on serum NOS、NO concentration in rabbit with atherosclerosis

YAN Xi<sup>1</sup>, WANG Rui-rui, AO Shou-liang, QU Bo\*

Hunan University of Chinese Medicine, Changsha, Hunan 410007, China

**Abstract:** **Objective** to research the effect of Huxinkang about blood NOS、NO concentration in rabbit with atherosclerosis. **Methods** The rabbits were randomly divided into normal control group(6 rabbits)、model control group(10 rabbits)、simvastatin group(10 rabbits) and Huxinkang group(10 rabbits). Normal control group fed up with normal diet, the other groups were given high fat diet ,to establish rabbit model of atherosclerosis .Drug intervention 4 weeks after modeling 12 weeks.To detect blood lipid、serum NO and NOS concentration by ELISA after 16 weeks. **Results** .The levels of TC、LDL-C in model control group were significantly higher than those in normal control group ( $P<0.05$ ) ; The levels of TC、LDL-C in Huxinkang group were lower than those in model control group ( $P<0.05$ ) ;The level of HDL-C in simvastatin group was lower than that in model control group ( $P<0.05$ ) .The serum NOS, NO concentration were higher in other three groups compare to normal control group ( $P<0.05$ ) ; The serum NOS, NO levels in simvastatin group and Huxinkang group were higher than those in the model control group ( $P<0.05$ ) ,but there was no difference between the two groups( $P>0.05$ ). **Conclusion** Huxinkang could reduce blood lipids and increase the serum NOS, NO concentration, it could regulate vascular tension 、protect vascular

---

Corresponding author: Qu Bo, E-mail: 1351552985@qq.com.

基金: 湖南省教育厅科学研究项目 (09B074); 湖南省中药粉体与创新药物研究省部共建国家重点实验室培育基地开放基金项目 (ZYFT201304)。

**作者简介:** 严茜 女, 湖南常德人 湖南中医药大学 2012 级硕士研究生。Email: 768225456@qq.com

**通讯作者:** 屈波 (1970-) 男, 博士, 副教授。Email: 1351552985@qq.com.

endothelium,thus it can prevent and treat atherosclerosis effectively.

**Key words:**Huxinkang; Atherosclerosis; NOS; NO;

动脉粥样硬化 (Atherosclerosis, AS) 是多种心脑血管疾病发生发展的共同基础, 内皮细胞功能受损是 AS 发生的始动环节, 能反映 AS 发展的严重程度, 保护内皮功能可减轻或延缓 AS 的进展, 改善并预测 AS 疾病的预后<sup>[1-2]</sup>。多项实验研究提示, 内皮松弛因子一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的分泌及活性改变, 是导致血管痉挛、异常收缩、血栓形成等病理过程的原因。为了解护心康对血管内皮功能的作用, 本实验在建立动脉粥样硬化家兔模型的基础上, 观察了护心康对模型兔血液中 NOS、NO 浓度的影响。现将结果报道如下。

## 1. 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 雄性家兔 36 只, 体重在 1.5~2.0kg, 由湖南中医药大学动物房提供。实验动物生产许可证: SCXK(湘)2009-0012, 实验动物使用许可证: SYXK(湘)2009-0001。

家兔单笼喂养, 自由饮水, 饲养室温度 25±2℃, 湿度 50±3%, 12h/12h 昼夜交替。

1.1.2 药物 护心康片剂由湖南省中医药研究院附属医院制剂室生产, 批号为(湘)卫药剂(2003)12 第 039 号, 由黄芪、瓜蒌壳、茯苓、旋覆花、茜草、生蒲黄、远志、山楂和玉竹等药物组成, 每片含生药 0.3g; 辛伐他汀片由天津怀仁制药有限公司生产, 规格:

20mg\*21 片, 批号为国药准字 H20113105

1.1.3 仪器和试剂盒 全自动生化分析仪(日立公司); NOS、NO ELISA 检测试剂盒由上海晶天生物科技有限公司提供。

### 1.2 方法

1.2.1 造模 按文献<sup>[3]</sup>的方法进行: 除正常对照组外, 每日每只家兔给予高脂饲料(10% 蛋黄粉, 3% 猪油, 1% 胆固醇, 86% 基础饲料)120g, 连续 16 周。

1.2.2 分组及给药方法 动物适应性饲养 1 周后, 随机分为 4 组, 即正常对照组、模型组、护心康组、辛伐他汀阳性对照组, 正常对照组 6 只, 其余每组 10 只。按动物与人体间的等效剂量换算法<sup>[4]</sup>, 除正常对照组喂饲基础饲料外, 其余各组均给予高脂饲料, 限制食量在 120g/天, 自由饮水。12 周后于模型组中随机选择一只家兔处死, 光镜下观察其主动脉存在斑块即为造模成功。造模成功后, 予以药物进行干预, 护心康组给予护心康片

1.08g/(Kg.d), 分早晚两次灌胃给药; 他汀组早上灌等量生理盐水, 晚上给予辛伐他汀片 2.5mg/(Kg.d)灌胃一次, 药物均捣碎后制成混悬液, 按每次每天 2ml/Kg, 连续四周, 此外,

高脂模型组及正常对照组给予等容量生理盐水。

**1.2.3 指标检测** 处死家兔后取胸主动脉，用 4%的多聚甲醛固定 24h，送至湖南中医药大学病理检验中心做病理切片，观察主动脉组织形态学变化，在光镜下观察存在斑块即为造模成功，共 25 只家兔造模成功，成功率为 83%，将造模不成功的家兔和中途死亡的家兔从各组的统计分析样本中剔除。末次灌胃结束后禁食 8 小时，从兔耳缘静脉收集血样，离心后分别检测血清 NO、NOS 浓度。具体操作按 ELISA 试剂盒说明书进行。

**1.3 统计学方法** 所有计量资料采用 SPSS17.0 统计软件进行处理，所有计量数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。多组间均数比较用单因素方差分析，组间两两比较方差齐者用最小显著差异法(LSD)检验，方差不齐者用 Dunnett T3 检验，非正态分布资料改用秩和检验。P<0.05 为差异有统计学意义。

2. 结果

**2.1 死亡情况：**实验过程中家兔因灌胃、造模等各种原因死亡 6 只，其中模型组于 12 周处死一只，空白组腹泻死亡 1 只，模型组腹泻死亡 2 只，护心康组及辛伐他汀组因灌胃时误灌气道各死亡 1 只，已将这 6 只家兔从统计数据中剔除。

**2.2 血脂水平分析：**与正常对照组比较，模型组的血清 TC、LDL-C 值明显升高且具有统计学意义(P<0.05)，模型建立成功。与模型组比较，药物治疗组家兔血清 TC 和 LDL-C 明显降低，其差异具有统计学意义(P<0.05)，说明护心康片和辛伐他汀片均能有效降低血脂；另外，与模型组相比，辛伐他汀组家兔血清 HDL-C 的减少具有统计学意义(P<0.05)。在血清 TG 方面，护心康组和辛伐他汀组均有所下降，但无明显差异(P>0.05)（见表 1）

表 1 各组家兔血脂变化 (mmol/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	n	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常对照组	5	0.84±0.20★	0.51±0.22	0.59±0.20	0.15±0.28★
模 型 组	7	1.22±0.21▲	0.60±0.20	0.83±0.22	0.33±0.17▲
护 心 康 组	9	0.79±0.15★	0.39±0.19	0.53±0.17	0.21±0.20★
辛伐他汀组	9	0.59±0.26▲★	0.47±0.20	0.38±0.16★	0.12±0.23★

注：与正常对照组比较:▲P<0.05；与模型组相比较:★P<0.05；

**2.3 血清 NOS、NO 浓度分析：**见表 2。模型组家兔血清 NOS 及 NO 浓度明显高于正常对照组(P<0.05)；护心康组及辛伐他汀组 NOS、NO 含量也低于正常对照组(P<0.05)，但两组分别与模型组比较可得知药物干预组的 NOS、NO 水平明显较高(P<0.05)；辛伐他汀组

与护心康组比较，家兔血清 NOS、NO 水平无明显统计学差异（ $P>0.05$ ）。

表 2 各组家兔血清 NOS、NO 浓度（ $\bar{x} \pm s$ ）

组别	n	NOS (U/L)	NO (umol/L)
正常对照组	5	88.7±7.49▲	19.94±1.89▲
模型组	7	19.67±9.29△	5.31±1.87△
护心康组	9	35.56±7.36△▲	11.21±0.37△▲
辛伐他汀组	9	33.67±9.92△▲	10.82±9.92△▲

注：与对照组相比， $\Delta P<0.05$ ，与模型组相比， $\blacktriangle P<0.05$

### 3. 讨论

内皮损伤及功能改变是动脉粥样硬化形成的早期始动环节，在动脉粥样硬化发生发展中起着重要的作用。而内皮依赖性舒张功能不全是动脉粥样硬化的主要表现。是以 L-精氨酸为基质，在一氧化氮合酶（nitric oxide synthase, NOS）的催化作用下由内皮细胞生成的具有强大舒血管作用的血管活性因子，并通过多种途径发挥抗 AS 的作用<sup>[5]</sup>，NO 可扩张血管，抑制血小板的黏附和聚集，防止血栓形成，还可抑制炎症因子的表达、抑制内皮-单核细胞黏附<sup>[6]</sup>，同时抑制血管平滑肌细胞增殖和迁移<sup>[7]</sup>。若能增加 NO 的合成和利用度，则能维护内皮的结构及功能，在动脉粥样硬化形成早期进行有效防治。

护心康由黄芪、丹参、半夏、瓜蒌壳、茯苓、陈皮、旋覆花、薤白、茜草、山楂、生蒲黄、三七、远志、玉竹组成，具有补益心气、行气化痰、活血通络的功效，主要治疗心脾气虚、痰瘀阻络型冠心病。现代药理学研究显示，蒲黄、旋复花、瓜蒌壳等有扩张冠状动脉、抑制血小板聚集、改善微循环、增加冠脉血流量等作用；山楂、蒲黄、玉竹均可降血脂，缓解动脉粥样斑块形成，扩张冠脉和外周血管等。

在既往的临床研究中，护心康能有效防止痰瘀阻络型冠心病患者心绞痛发作，并能明显改善患者生存质量<sup>[8-9]</sup>；在多项研究中发现，护心康能有效降低血脂<sup>[10]</sup>，不仅能降低血清及斑块中 TNF- $\alpha$ 、hs-CRP、（sICAM）-1 水平<sup>[11-12]</sup>，减轻炎症反应，还能降低动脉管壁 TLR4mRNA 表达<sup>[13]</sup>，抑制动脉壁慢性免疫性炎症。上述研究均表明护心康能延缓 AS 发展进程，有效防治动脉粥样硬化。本研究表明，本实验研究结果表明护心康除了能有效降低血清总胆固醇和低密度脂蛋白，并且具有避免降低高密度脂蛋白的优势外，更能调节内皮细胞的分泌功能，通过增加血清 NOS、NO 浓度，调节血管张力，保护血管内皮，从始动环节上防治动脉粥样硬化、延缓其发展进程。

### 参考文献：

- [1]Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction: the first step toward coronary arteriosclerosis[J]. *Circ J*, 2009, 73(4): 595-601.
- [2]Cozzolino M, Ketteler M, Zehnder D. The vitamin D system: a crosstalk between the heart and kidney[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12 (10): 1031-1041.
- [3]山丽梅, 赵艳玲, 张锦超, 等. 新化合物哌芳安他抗高血脂诱发兔动脉粥样硬化作用及其分子机理的研究[J]. *解放军药学学报*, 2006. 22 (1) : 1-4.
- [4]黄继汉,黄晓晖,陈志扬,等.药理试验中动物间和动物与人体间的等效剂量换算[J],*中国临床药理学与治疗学*,2004,9(9):1069.
- [5]栗军, 刘状元. 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
- [6]Gkaliagkousi E,Ferro A.Nitric oxide signalling in the regulation of cardiovascular and platelet function [J].*Front Biosci*,2011,16 (1) : 1873.
- [7]Mujynya-Ludunge K,Viswambbaran H,Driscoll R. Endothelial nitric oxide synthase gene transfer restores endothelium-dependent relaxations and attenuates lesion formation in carotid arteries in apolipoprotein E-deficient mice[J].*Basic Res Cardiol*,2005,100(2):102.
- [8]蔡光先, 胡学军, 郑爱华. 护心康片治疗冠心病心绞痛 86 例[J]. *中医药学刊*, 2003, 21(3) :450.
- [9]蔡光先, 胡学军 刘柏炎. 护心康片治疗冠心病心绞痛及对患者生存质量的影响[J]. *中国中医急症*, 2004, 13(1) :9-10.
- [10]屈波, 蔡光先, 刘柏炎, 等. 护心康对动脉粥样硬化兔模型血脂的干预研究[J]. *实用预防医学*, 2007, 14(3) :686-687.
- [11]刘叶辉, 毛以林, 李庆, 等. 护心康对痰瘀互结型冠心病患者血清高敏 C 反应蛋白的影响[J]. *按摩与康复医学*, 2012, 3(6) :27-29.
- [12]刘叶辉.护心康对高脂血症大鼠心肌血管内皮生长因子的影响[D].湖南: 湖南中医药大学, 2006.
- [13]屈波, 蔡光先, 董晓斐, 等. 护心康对动脉粥样硬化兔 TLR4mRNA 的干预作用[J]. *中药导报*, 2013, 19(2) :88-89.