

岩藻聚糖硫酸酯降血脂及抗氧化作用的研究

李兆杰 薛长湖 林洪 王静凤 蔡跃飘 辛梅

(青岛海洋大学食品工程系, 青岛 266003)

提要目的: 观察低分子量岩藻聚糖硫酸酯(Low molecular sulfated fucan, LMSF)对实验性高脂血症大鼠的血脂水平及血清和组织中脂质过氧化物(LPO)含量和SOD活力的影响,探讨其降血脂、抗氧化作用与抗动脉粥样硬化(AS)的关系。**方法:**利用实验性高脂血症大鼠模型观察LMSF的降脂作用及对血清和组织中LPO和SOD的影响。**结果:**30天实验结束后,高脂血症大鼠在血脂升高的同时,血清和组织中LPO含量上升,SOD活力下降。LMSF能显著降低高脂血症大鼠血清中TG($P < 0.05$)和TC($P < 0.01$)含量,提高HDL-C含量($P < 0.05$);LMSF对脂血症大鼠具有较强的抗氧化作用,能显著降低血清和组织中LPO含量($P < 0.01$),同时升高SOD活力($P < 0.01$)。**结论:**LMSF显著的降血脂及抗氧化作用使其在抗动脉粥样硬化(AS)方面有较大的应用价值。

关键词: 低分子量岩藻聚糖硫酸酯(LMSF),高脂血症大鼠,脂质过氧化物(LPO),过氧化物歧化酶(SOD)

动脉粥样硬化(AS)是许多心脑血管疾病的主要病理基础,而高血脂和高脂质过氧化物(LPO)含量是导致AS发生的重要因素[1]。因此降低血脂和LPO含量是防止AS发生的重要措施。岩藻聚糖硫酸酯是褐藻中固有的细胞间水溶性多糖,组成以L-岩藻糖和有机硫酸酯为主,还含有半乳糖、木糖及少量的糖醛酸,具有免疫调节、抗肿瘤、抗凝血及抗艾滋病病毒(HIV)等多种药理作用[2]。本研究利用实验性高脂血症大鼠模型研究了从海带科植物海带(Laminaria japonica)中提取的低分子量岩藻聚糖硫酸酯(Low molecular sulfated fucan, LMSF)的降血脂作用以及对大鼠血清和组织中超氧化物歧化酶(SOD)活力和脂质过氧化物(LPO)含量的影响,旨在探讨LMSF在抗AS中可能的作用机理和应用价值。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物:Wistar大鼠,180~220g,山东省海洋药物研究所实验动物中心提供。

1.1.2 实验药品:低分子量岩藻聚糖硫酸酯(LMSF):平均分子量(MW)8000,总糖含量65.20%,岩藻糖含量34.64%,有机SO₄²⁻含量26.54%,由作者从海带中经热水抽提、分子量降解、超滤分级、乙醇沉淀等步骤制得。阳性对照药:吉非罗齐(诺衡)胶囊(Gemfibrozil),血脂调节药,山东省药物研究所制药厂出品。

1.1.3 饲料及配方：基础饲料(山东省海洋药物研究所实验动物中心配制) 配方(%)为：面粉 25，麦片 25，玉米面 25，豆面 10，鱼粉 8，骨粉 4，酵母粉 2，精盐 1。高脂饲料配方(%)为：基础饲料 90，胆固醇 1.5，猪油 8.2，猪胆盐 0.3。

1.2 方法

1.2.1 动物分组：Wistar 大鼠 30 只，雌雄各半，实验前喂基础饲料 10 天后，空腹称重，眼球后取血测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量。根据体重、性别和血脂水平随机分为 5 组：正常对照组(NC)、高脂对照组(HFC)、阳性对照组(PC)，低剂量组(LD)和高剂量组(HD)，每组 6 只。

1.2.2 饲养及指标测定：正常对照组(NC)喂基础饲料，其余四组均喂高脂饲料，其中 PC 组按 666mg/(kg·d)吉非罗齐灌胃，LD 组按 150mg/(kg·d)LMSF 灌胃，HD 组按 300rug/(kg·d)LMSF 灌胃。实验大鼠自由进食及饮水，每天记进食量，每周称重，实验周期 30d。15d 时测定空腹 TG、TC 和 HDL-C 含量，实验结束后取血和心、脑、肝组织测 TG、FC、HDL-C(酶法，试剂盒购自北京化工厂)，LPO 含量(Riely 法[3])和 SOD 活力(放免法，试剂盒购自北京北方药物技术研究所)。

1.2.3 统计学处理：所有数据均以均数±标准误(x±S)表示，两组之间比较用 t 检验，P<0.05，统计学有显著意义，P<0.01 统计学有非常显著意义。

2 结果

2.1 LMSF 对高脂血症大鼠血脂水平的影响

从表 1 可以看出 LMSF 能显著降低高脂血症大鼠的 TG 和 TC 含量(P<0.05，P<0.01)。高剂量 LMSF 能显著提高 HDL-C 含量(P<0.05)，而低剂量 LMSF 对 HDL-C 含量影响不大(P>0.05)。LMSF 能非常显著地提高高脂血症大鼠血清中 HDL-C/TC 的比值(P<0.01)。LD 和 HD 大鼠血清中 TC、TG 和 HDL-C 的含量差异则不显著(P>0.05)。

表 1: Effect of LMSF on serum TC TG HDL-C and HDL-C/ TC in rats (x±S x+n=6)

Group	Dose×d mg/(kg d)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	HDL-C/TC
NC		0.86±0.22	2.29±0.17	1.60±0.29	0.70±0.10
HFC		1.87±0.6a	5.1±1.32 a	1.42±0.25	0.30±0.10a
PC	666×30	1.17±0.17	3.46±0.68	2.21±0.60	0.63±0.06
LD	150×30	0.99±0.09 b	2.72±0.60c	1.59±0.20	0.64±0.11 c
HD	300×30	0.98±0.10	2.54±0.50 c	1.79±0.21b	0.67±0.15 c

		b			
--	--	---	--	--	--

a: $P < 0.01$ compared with NC group, b: $P < 0.05$ compared with HFC group, c: $P < 0.01$ compared with HFC group.

2.2 LMSF 对大鼠血清和组织中 LPO 含量的影响

从表 2 中可以看出, 高脂血症大鼠在血脂升高的同时, 血清中 LPO 的含量也显著升高($P < 0.01$), LMSF 能显著降低实验性高脂大鼠血清和组织中 LPO 含量($P < 0.01$), 且肝、脑组织中 LPO 含量在 LD 和 HD 组间有显著差异($P < 0.05$)。

表 2: Effect of LMSF on LPO content in serum and tissues of rats ($\bar{x} \pm Sx + n = 6$)

Group	Serum (mmol/L)	Liver (nmol/g)	Brain (nmol/g)	Heart (nmol/g)
NC	3.58±0.32	31.1±13.4	71.2±16.1	223.1±36.6
HFC	6.76±0.55 a	48.8±11.2b	84.3±14.9	235.96±36.9
PC	3.58±0.41	50.7±21.7	16.8±6.6	90.6±17.6
LD	3.53±0.65 c	36.6±17.2	42.7±28.2c	88.4±8.4c
HD	3.07±0.28 c	17.9±5.0 c	26.3±5.5 c	65.3±25.9 c

a: $P < 0.01$ compared with NC group, b: $P < 0.05$ compared with NC group, c: $P < 0.01$ compared with HFC group.

2.3 LMSF 对 SOD 活力的影响

从表 3 可以看出, LMSF 能显著提高实验性高脂血大鼠血清及组织中 SOD 活力。血清和肝、脑组织中 SOD 活力在 LD 和 HD 组之间有显著差异($P < 0.05$)。而心组织中的 SOD 活力各组间均无显著差异($P > 0.05$)。

表 3: Effect of LMSF on SOD activity in serum and tissues of rats ($\bar{x} \pm Sx + n = 6$)

Group	Serum(U/L)	Liver (U/g)	Brain (U/g)	Heart(U/g)
NC	1570.5±225.6	2210.0±282.0	861.0±128.0	276.9±64.1
HFC	1270±183.3 b	826.9±193.3a	614.3±80.5 a	266.7±66.6
PC	1447.5±130.8	1986.2±196.7 c	1281.1±434.6 c	330.7±50.9
LD	1554.8±258.1	2085±307.7 c	1143.8±361.6c	273.7±29
HD	1928.7±131.5c	2843.0±218.7 c	1409.3±304.5c	326.7±40.3

a: $P < 0.01$ compared with NC group, b: $P < 0.05$ compared with NC group, c: $P < 0.01$ compared with HFC group.

3 讨论

实验中,HFC组大鼠血清中TC和TG含量显著升高(和NC组比 $P<0.01$, $P<0.05$),随血清中TC、TG含量的升高,LPO含量也显著上升($P<0.01$),SOD活性显著降低($P<0.05$),HDL-C含量变化则不显著($P>0.05$),表明大鼠高脂血症模型建立成功。

血清TC和TG含量是高脂血症的重要指标,HDL能转运动脉壁胆固醇到肝脏分解为胆酸,是有效的抗AS因子。而影响HDL转运胆固醇的主要因素是卵磷脂胆固醇酰基转移酶(LCAT)的活性[1],LMSF能显著提高高脂血症大鼠血清HDL-C含量,同时显著降低血清TG、TC含量,可能与提高了血清LCAT活性有关。黄兆胜[4]发现翅藻科植物昆布(*Ecklonia kurome*)醇提取物能显著提高实验性高脂血症大鼠血清中LCAT活性。

血清中活性氧自由基导致的脂质过氧化而产生的丙二醛(MDA)能与低密度脂蛋白(LDL)结合成MDA-LDL复合物,该复合物对血管内皮细胞有较强的损伤作用且极易被单核巨噬细胞和血管内皮细胞的清道夫受体识别而进入细胞,使细胞内胆固醇堆积并转变为泡沫细胞,形成AS早期病变。LPO对胆固醇酯酶活性的抑制,也有助于TC的沉积,促进AS的形成和发展[5]。LMSF在体外能直接清除超氧阴离子自由基(O_2^-)和羟基自由基($\cdot OH$),是一种很好的抗氧化剂。从表2、3可以看出,LMSF在体内也有较强的清除活性氧自由基的能力,能显著降低血清和组织中LPO含量,显著增强血清和组织中SOD活力。硫酸多糖抗活性氧自由基损伤作用除与其自身的清除活性氧自由基能力有关外,可能与促进SOD从细胞表面释放有关[6],也可能与结合产生 $\cdot OH$ 所必需的金属离子从而抑制 $\cdot OH$ 的产生有关[7]。胡茂稳等[8]研究了硫酸多糖对超氧阴离子自由基(O_2^-)致人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用,发现四种硫酸多糖均能保护内皮细胞免受(O_2^-)的损伤。王春波等[9]和石晶等[10]分别研究了抗氧化剂 β -胡萝卜素和姜黄素预防AS的可能机制,认为抗氧化剂 β -胡萝卜素和姜黄素能预防AS发生的主要原因就是二者都能显著降低血清中LPO的含量。因此,可以认为LMSF在降血脂和预防AS形成方面具有较大的临床意义。

参考文献

- 1 王克勤·脂蛋白与动脉粥样硬化·北京:人民卫生出版社,1995·417
- 2 张全斌,徐祖洪·几种褐藻中褐藻多糖硫酸酯的分离及分析,海洋科学,1997,(3):55
- 3 Reily CA·Ethane evolution: a new index of lipids peroxidation·Science,1974,183:208
- 4 黄兆胜,王宗伟,刘明平等,昆布对实验性高脂血症大鼠脂质代谢的影响·中国海洋药物,1998,1:35
- 5 Ross R The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s·Nature

1993, 362:801

6 Katlsson K, Marklund SL. Heparin-induced re-release of extracellular superoxides dismutase

To human blood plasma · Biochem J, 1987, 242:55

7 Grand D. Pericellular heparin may contribute to the protection of cells from free radicals · Med Hypotheses, 1987, 23:67

8 胡茂稳, 周序斌, 张黎华等, 硫酸多糖对体外人脐静脉内皮细胞损伤的保护作用 · 药学学报, 1995, 30:641

9 王春波, 蓝孝贞, 张鲁平等. 盐藻 β -胡萝卜素对实验性动脉粥样硬化预防作用的研究. 中国海洋药物, 1998, 1:7

10 王晶, 王中孝, 田亚平等, 姜黄素对高脂血症大鼠血浆和肝脏超氧化物歧化酶和脂质过氧化物的影响. 中草药, 1997, 28:285