

苯扎贝特对实验性高脂血症鹌鹑的调血脂作用

张陆勇 刘晓东¹ 季慧芳 谢林¹ 张锐 谢文敏 刘国卿¹

(中国药科大学生理学教研室,¹药理学教研室,南京 210009)

摘要 以实验性高脂血症鹌鹑为模型观察了苯扎贝特对大鼠及鹌鹑血清中血脂的影响。试验表明,苯扎贝特能显著降低实验性高脂血症鹌鹑的血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,并能升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C),其作用呈剂量依赖性。苯扎贝特调脂作用优于安妥明。

关键词 苯扎贝特;调血脂药;高脂血症;血清脂质

苯扎贝特(bezafibrate)为调血脂良药,其化学结构与安妥明(clofibrate)相似,为较新的氯苯乙酸类似物。该药自发现以来,已在西欧及澳大利亚广泛应用^[1],对Ⅰ_a、Ⅰ_b及Ⅳ型高脂蛋白血症疗效显著^[2]。国外有关其调血脂作用的基础研究大多用大鼠作模型。本实验尝试通过喂以高脂饲料,造成实验性高脂蛋白血症鹌鹑为模型,来研究其调血脂作用,并结合高脂血症大鼠模型的实验结果,以进一步验证苯扎贝特的作用机制。

1 材料

1.1 动物

朝鲜鹌鹑,雄性,体重 100 ± 10 g,由南京农业大学实验牧场提供。SD大鼠,雄性,体重 $170 \sim 200$ g,由中国药科大学动物饲养中心提供。

1.2 受试药物

苯扎贝特(bezafibrate):中国药科大学有机化学教研室倪沛洲教授提供,含量:99.33%,批号:950328,用0.5%CMC-Na溶液研磨混悬配成所需浓度备用。

安妥明(clofibrate):山东泰安制药厂提供,批号:910410,用0.5%CMC-Na溶液研磨混悬配成 10 mg/ml ,供试验用。

1.3 试剂

总胆固醇测定药盒、高密度脂蛋白胆固醇测定药盒、低密度脂蛋白胆固醇测定药盒均由上海科欣生物技术研究所有生产,批号:950205;甘油三酯测定

药盒由浙江东瓯生物工程公司生产,批号:950301

1.4 饲料

(1)实验性高脂血症鹌鹑模型的高脂饲料配方(%) :基础饲料 70,蛋黄粉 15,猪油 15,猪胆盐 0.1; (2)实验性高脂血症大鼠模型的高脂饲料配方(%) :基础饲料 89.8,胆固醇 1.5,猪油 8.0,猪胆盐 0.5,甲基硫氧嘧啶 0.2

2 方法

2.1 苯扎贝特对实验性高脂血症鹌鹑血脂的影响

雄性鹌鹑 50只,分别饲养于 $65 \text{ cm} \times 5 \text{ cm} \times 30 \text{ cm}$ 的铁丝笼中,每日光照 12 h,并给予足够水和饲料。观察 2周后随机分为 5组:苯扎贝特低剂量组(30 mg/kg);苯扎贝特高剂量组(100 mg/kg);安妥明阳性对照组(100 mg/kg);普食对照组和高脂对照组。其中普食组喂以基础饲料,其余各组均给予高脂饲料。各实验组按每天 $1 \text{ ml}/100 \text{ g}$ 体重_{ig}给药一次,连续 4周。末次给药后,禁食 14 h,右侧颈静脉取血,分离血清,用标准酶试剂盒依法测定血清 TC、TG和 HDL-C的含量。

2.2 苯扎贝特对实验性高脂血症大鼠血脂的影响

雄性 SD大鼠 60只,按体重随机分为 6组:普食对照组;高脂对照组;苯扎贝特高剂量组(100 mg/kg);苯扎贝特中剂量组(30 mg/kg);苯扎贝特低剂量组(10 mg/kg)及安妥明阳性对照组(100 mg/kg)。普食组喂以基础饲料,其余各组均给予高脂饲料,每日给予充足水分和饲料,室温 $20 \pm 2^\circ\text{C}$,

相对湿度 60% ~ 70%。各实验组按每天 1 ml/100 g 体重 ig 给药一次,连续 10 d,其间每隔 2~ 3 d 称重一次,以调整给药剂量。于 d 11 禁食 12 h 后,股动脉取血,分离血清,用标准酶试剂盒依法测定 TG TG LDL-C,以一步沉淀法分离并测定 HDL-C,计算出极低密度脂蛋白胆固醇 (VLDL-C), TC/HDL-C 值及动脉粥样硬化指数 (AI)。其中 VLDL-C = TC - (HDL-C + LDL-C), AI = (TC - HDL-C) / HDL-C。

3 结 果

3.1 苯扎贝特对实验性高脂血症鹌鹑血脂的影响

由表 1 可见,高脂饲料饲养鹌鹑 4 周后,高脂组鹌鹑血清 TG TG 及 HDL-C 均显著高于普通饲料组 ($P < 0.01$)。在饲以高脂饲料同时,ig 苯扎贝特 30, 100 mg/kg 或安妥明 100 mg/kg,可显著抑制 TC 和 TG 的升高,并使 HDL-C 显著升高 ($P < 0.01$)。苯扎贝特的调脂作用与剂量呈相关性,同剂量相比,苯扎贝特作用优于安妥明,差异非常显著

($P < 0.01$)。

3.2 苯扎贝特对实验性高脂血症大鼠血脂的影响

结果表明,在高脂饲料喂养 10 d 后,高脂组大鼠血清 TG TG LDL-C VLDL-C TC/HDL-C 及 AI 均较普食对照组显著升高 ($P < 0.01$)。苯扎贝特低剂量组 10 mg/kg 与高脂组相比可显著降低 TG TC/HDL-C 及 AI ($P < 0.05$),对 TG HDL-C LDL-C VLDL-C 则无明显影响。苯扎贝特中剂量组 (30 mg/kg) 和高剂量组 100 mg/kg 的血脂变化与高脂组相比,表现为 TG TG LDL-C VLDL-C TC/HDL-C 及 AI 显著降低, HDL-C 显著升高。提示 10~ 100 mg/kg 的苯扎贝特可剂量依赖性对抗 TG TG 和 LDL-C 升高,并可升高 HDL-C。阳性对照药安妥明 100 mg/kg 也具有上述类似作用。同剂量相比,苯扎贝特降低 TG TG LDL-C VLDL-C TC/HDL-C 及 AI 的作用显著强于安妥明 ($P < 0.01$),而对 TG 和 HDL-C 的作用相似,见表 2。

Tab 1. Effect of bezafibrate on serum lipids and lipoproteins in experimental hyperlipemia quails ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Groups	Dose (mg/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Stock diet		5.35 ± 0.37	3.30 ± 0.29	3.45 ± 0.45
Hyperlipidaemic diet		17.59 ± 2.02 **	9.74 ± 0.97 **	5.53 ± 0.40 **
Bezafibrate	30	12.98 ± 1.12 ^{△△△}	6.56 ± 0.57 ^{△△△}	6.97 ± 0.78 ^{△△△}
	100	11.04 ± 0.89 ^{△△△}	4.96 ± 0.51 ^{△△△}	7.84 ± 1.15 ^{△△△}
Clofibrate	100	14.04 ± 1.67 ^{△△△}	7.50 ± 0.58 ^{△△△}	6.58 ± 0.55 ^{△△△}

*** $P < 0.01$ vs stock diet group; ^{△△△} $P < 0.01$ vs hyperlipidaemic diet group; *** $P < 0.01$ vs bezafibrate 100 mg/kg

Tab 2. Effect of bezafibrate on serum lipids and lipoproteins in experimental hyperlipemia rats ($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

Groups	Dose (mg/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	VLDL-C (mmol/L)	TC/HDL-C	AI
Stock diet		1.95 ± 0.29	0.86 ± 0.08	0.96 ± 0.14	0.79 ± 0.25	0.24 ± 0.15	2.05 ± 0.33	1.05 ± 0.33
Hyperlipidaemic diet		9.79 ± 1.67 **	1.67 ± 0.27 **	0.99 ± 0.10	5.69 ± 1.19 **	3.11 ± 1.07 **	9.87 ± 1.64 **	8.91 ± 1.64 **
Bezafibrate	10	8.22 ± 1.79 [△]	1.23 ± 0.24 ^{△△△}	1.06 ± 0.13 [△]	4.75 ± 1.00 [△]	2.41 ± 0.31 [△]	7.70 ± 1.14 ^{△△△}	6.70 ± 1.14 ^{△△△}
	30	6.26 ± 0.90 ^{△△△}	1.17 ± 0.25 ^{△△△}	1.26 ± 0.20 ^{△△△}	3.10 ± 0.45 ^{△△△}	1.89 ± 0.57 ^{△△△}	5.04 ± 0.77 ^{△△△}	4.04 ± 0.78 ^{△△△}
	100	4.99 ± 0.78 ^{△△△}	1.05 ± 0.19 ^{△△△}	1.34 ± 0.27 ^{△△△}	2.51 ± 0.44 ^{△△△}	1.06 ± 0.46 ^{△△△}	3.82 ± 0.70 ^{△△△}	2.82 ± 0.70 ^{△△△}
	100	6.67 ± 1.41 ^{△△△}	1.01 ± 0.16 ^{△△△}	1.30 ± 0.16 ^{△△△}	3.50 ± 0.74 ^{△△△}	1.87 ± 0.68 ^{△△△}	5.12 ± 0.76 ^{△△△}	4.12 ± 0.76 ^{△△△}

*** $P < 0.01$, vs stock diet group; [△] $P > 0.05$, ^{△△} $P < 0.05$, ^{△△△} $P < 0.01$ vs hyperlipidaemic diet group; *** $P < 0.01$ vs bezafibrate 100 mg/kg

4 讨 论

人们很早就发现脂质与动脉粥样硬化 (atherosclerosis, AS) 的发生有密切关系。脂质浸润学说认为血浆中脂质 (主要为 TC 和 TG 或脂蛋

白 lipoproteins, LP) 的浓度过高,即一般所谓高脂血症 (hyperlipemia) 或高脂蛋白血症 (hyperlipoproteinemia) 是致病的因素。因此,主张用血脂脂蛋白调整药来降低血脂或脂蛋白浓度,以防治 AS,控制心、脑血管疾病的发展。

本实验用高脂饲料喂养鹌鹑和大鼠造成实验血清 TG、TC、LDL-C、VLDL-C 及 AI 显著升高, 血浆 TC 中 LDL-C 含量最多, 约占 70%。一般认为, 血浆 TC 和 LDL-C 水平与高脂血症发生率成正相关, 是致 AS 因素; 而血浆 HDL-C 浓度与高脂血症发生率呈明显负相关, 是具抗 AS 作用保护性因素。因此, 高脂血症是 AS 的一个重要的、独立的危险因素。

在喂以高脂饲料的鹌鹑给予苯扎贝特 30、100 mg/kg 后, 可显著升高 HDL-C, 降低 TC 及 TG。而大鼠给予苯扎贝特 10~100 mg/kg 后, 同样可显著升高 HDL-C, 降低 TC、TG、LDL-C、VLDL 及 AI, 使致 AS 的脂蛋白减少^[3]。由此推测, 苯扎贝特可能通过升高 HDL, 并促进肝脏 LDL 受体活性, 使 LDL 代谢加快, 同时, 通过抑制 TG 合成和加速 TG 分解而发挥其抗 AS 作用的^[4,5]。

性高脂血症模型, 与普通饲料组相比, 高脂组动物

参考文献

- 1 Illingworth DR. An overview of lipid-lowering drugs. *Drugs*, 1988, **36** (Suppl. 3): 63
- 2 Monk JP, Todd PA. Bezafibrate a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hyperlipidaemia. *Drugs*, 1987, **33**: 539
- 3 陈修主编. 心血管药理学. 北京: 人民卫生出版社, 1989. 504
- 4 Johannes P, Alfred V, Franz H, *et al.* Differences in the response of SD and Lewis rats to bezafibrate; the hypolipidemic effect and the induction of peroxisomal enzymes. *Arch Toxicol*, 1992, **66** (5): 327
- 5 Lazarow PB, Shio H, Leroy-Houyet MA, *et al.* Specificity in the action of hypolipidemic drugs: increase of peroxisomal β -oxidation largely dissociated from hepatomegaly and preoxisome proliferation in the rat. *J Lipid Res*, 1982, **23**: 317

The Lipid-regulating Effects of Bezafibrate on the Experimental Hyperlipidaemic Quails

Zhang Luyong, Liu Xiaodong¹, Ji Huifang, Xie Lin¹, Zhang Rui, Xie Wenmin, Liu Guoqing¹

Department of Physiology, ¹Department of Pharmacology, China Pharmaceutical University, Nanjing 210009

Abstract The effects of bezafibrate on serum lipids were studied in quails and rats with experimental hyperlipemia. The results showed that bezafibrate could significantly reduce serum cholesterol, triglyceride, and low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) concentrations, and increase the high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) concentration in a dose-dependent manner. Bezafibrate was more effective than clofibrate on lowering serum TC, TG, LDL-C, VLDL-C, TC/HDL-C, AI, and increasing serum HDL-C.

Key words Bezafibrate; Lipid-regulating agents; Hyperlipemia; Serum lipids