

决明子乙醇提取物对高脂血症 模型大鼠瘦素及神经肽 Y 的影响

高丽,周文静,马艳苗,王永辉*
(山西中医学院,太原 030024)

[摘要] **目的:**观察决明子乙醇提取物对实验性高脂血症模型大鼠血脂、血糖、瘦素(leptin)及神经肽 Y(NPY)的影响,探讨决明子治疗高脂血症的机制。**方法:**采用高脂饲料饲喂的方法建立高脂血症大鼠模型。造模成功后,随机分为 5 组,模型组,阳性对照组(血脂康,0.15 g·kg⁻¹),决明子低、中、高剂量组(4,8,16 g·kg⁻¹),各组均按 10 mL·kg⁻¹体积 ig 给予相应药物,并设正常对照组,连续 ig 4 周。给药期间继续饲喂高脂饲料。末次给药后,采血,全自动生化仪测定大鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、葡萄糖(Glu)的含量,ELISA 法测定血清中 leptin, NPY 的含量。**结果:**与模型组比较,决明子乙醇提取物高、中剂量组能明显降低大鼠血清中 TC, TG, LDL-C, Glu 的含量,显著升高 HDL-C 的含量($P < 0.01$)。高脂血症模型大鼠 leptin, NPY 水平明显升高,决明子乙醇提取物高、中剂量可显著降低大鼠 leptin, NPY 水平($P < 0.01$)。**结论:**决明子乙醇提取物可有效改善高脂血症模型大鼠的血糖及血脂水平,其可能通过调节 leptin-NPY 系统来实现。

[关键词] 决明子; 高脂血症; 瘦素; 神经肽 Y

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0235-04

[doi] 10.11653/syfy2013080235

Effects of Ethanol Extraction from Cassiae Semen on Leptin and NPY in Hyperlipidemia Rats

GAO Li, ZHOU Wen-jing, MA Yan-miao, WANG Yong-hui*
(Shanxi College of Traditional Chinese Medicine, Taiyuan 030024, China)

[Abstract] **Objective:** To observe effects of ethanol extraction from Cassiae Semen on leptin and neuropeptide Y (NPY) in hyperlipidemia rats. **Method:** The rat hyperlipidemia model was established by feeding high calorie-diet. After modeling, the selected rats were randomly divided into six groups: normal control group, model group, positive control group, low dose group, medium dose group and high dose group. Positive control group was administrated Xuezhikang capsule at dose of 0.15 g·kg⁻¹. Low dose group, medium dose group and high dose group were administrated at different concentrations of ethanol extraction of Cassiae Semen, which was respectively 4, 8, 16 g·kg⁻¹. All groups were applied by intragastric administration for 4 weeks. Except normal control group, the remains were fed with high calorie-diet. After the last administration, the serum content of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) and glucose (Glu) were detected by automated chemistry analyzer. And the content of leptin and NPY was determined by ELISA. **Result:** The content of TC, TG, LDL-C and Glu was decreased, and the content of HDL-C was increased in medium dose group and high dose group of ethanol extraction of Cassiae Semen, compared with model group ($P < 0.01$). At the same time, the content of leptin and NPY was decreased

[收稿日期] 20121120(022)

[基金项目] 山西省高校研究开发项目(20111114)

[第一作者] 高丽,博士,讲师,从事方剂效用及其物质基础研究,E-mail:gaoli716@sina.com

[通讯作者] *王永辉,副教授,博士,从事方剂效用及其物质基础研究,E-mail:wyh766188@sina.com

in medium dose group and high dose group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Ethanol extraction of Cassiae Semen can regulate the metabolic process of blood lipids and blood glucose levels of hyperlipidemia model rats, which might be contributed to its effect on leptin-hypothalamic neuropeptide Y chain.

[**Key words**] Cassiae Semen; hyperlipidemia; leptin; neuropeptide Y

随着人们饮食结构和生活水平及模式的变化,高脂血症的发病率逐年升高,尤其是中老年人,高脂血症是脑卒中、冠心病、心肌梗死、心肌猝死等的危险因素,因此越来越引起医学界的关注。高脂血症以总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高,高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低为主要表现。传统的中药及其提取物对高脂血症具有独特的治疗作用。决明子为豆科植物决明 *Cassia obtusifolia* L. 或小决明 *Cassia tora* L. 的干燥成熟种子^[1]。药理实验及临床观察显示^[2-4],决明子能降低血清总胆固醇和甘油三酯水平,延缓和部分逆转动脉粥样硬化斑块形成,从而明显降低心脑血管疾病的发生率和死亡率。本实验旨在进一步观察决明子乙醇提取物对实验性高脂血症模型大鼠糖脂代谢的影响,并从瘦素(leptin)-神经肽 Y(NPY)系统角度对其机制进行初步研究。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 SD 大鼠 60 只,体重(200 ± 20)g,雄性,购自北京华阜康生物科技股份有限公司,动物许可证号 SCXK(京)2009-0004。

1.2 药品与试剂 决明子,豆科植物决明 *Cassia toar* L. 的干燥成熟种子,经山西中医学院裴香萍老师鉴定为正品。取决明子 500 g,加入 10 倍体积 80% 的乙醇浸泡 1 h,于 60 °C 水浴回流 2 h,过滤,向残渣内加入 6 倍体积 80% 的乙醇,于 60 °C 水浴回流 2 h,以 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,合并上清液,用旋转蒸发器减压回收至无醇味,置真空干燥箱中干燥,称重,得药物粉末 75.4 g。灌胃时用蒸馏水配制成实验所需的药物浓度。血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司,批号 201001006);血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、血糖(Glu)试剂盒,购均自西门子公司。瘦素(leptin)、神经肽 Y(NPY) ELISA 试剂盒购自上海生工有限公司。

1.3 仪器 TE612-L 电子天平(梅特勒-托利台仪器上海有限公司),KDC-1044 离心机(安徽中科中佳科学仪器有限公司),Spectra Max 190 型酶标仪

(美国,MD 公司),Dimension Xpand Plus 全自动生化分析仪(德国,西门子公司)。

2 方法

2.1 动物模型的建立 大鼠适应性喂养 1 周后,随机抽取 10 只大鼠作为正常对照组,喂饲普通饲料。其余大鼠给予高脂饲料(68.8% 基础饲料、10% 猪油、10% 蛋黄粉、10% 蔗糖、1% 胆固醇、0.2% 胆酸钠),喂养 4 周。

2.2 分组与给药 将喂饲高脂饲料的大鼠禁食 12 h,眼眶采血测 TC, TG, 根据 TC, TG 值将喂饲高脂饲料大鼠随机分为 5 组,即模型组、阳性对照(血脂康胶囊^[5])组、决明子低、中、高剂量组,每组 10 只。阳性对照组按 0.15 g·kg⁻¹ 血脂康胶囊,决明子低、中、高剂量组分别按 4, 8, 16 g·kg⁻¹ 决明子(折合成生药量)给大鼠 ig; 各给药组每日按 10 mL·kg⁻¹ ig 给予相应药物,正常对照组和模型组 ig 给予蒸馏水,每日 1 次,连续 4 周。ig 给药期间除正常对照动物给予普通饲料外,其余各组动物均继续饲喂高脂饲料。各组动物每周称重 1 次,以调整给药剂量。

2.3 指标检测 于末次给药后,动物禁食不禁水 12 h,以水合氯醛(1.2 g·kg⁻¹) ip 麻醉,腹主动脉采血,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离血清,用全自动生化分析仪检测 TC, TG, HDL-L, LDL-L, Glu 含量。并用 ELISA 法测定血清中 leptin 和神经肽 Y 的含量。

2.4 统计学分析 采用统计软件 SPSS 17.0 进行统计分析,各组数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异的比较用单因素方差分析。 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对糖脂代谢的影响 与正常对照组相比,高脂血症模型组大鼠血清 TC, TG, LDL-C, Glu 含量显著升高($P < 0.01$), HDL-C 显著降低;与模型组相比,血脂康组和决明子醇提取物各组大鼠血清 TC, TG, LDL-L, Glu 含量有不同程度的降低,其中,血脂康组和中、高剂量组大鼠血清 TC, TG, LDL-C 含量显著降低($P < 0.01$), HDL-C 含量显著升高($P < 0.01$),高剂量组大鼠 Glu 含量显著降低($P < 0.01$)。见表 1。

表 1 决明子醇提取物对高脂血症大鼠血脂血糖的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	LDL	HDL	Glu
正常对照	-	1.41 ± 0.20	0.65 ± 0.18	0.07 ± 0.01	0.65 ± 0.09	8.58 ± 1.43
模型	-	2.23 ± 0.35 ¹⁾	1.17 ± 0.33 ¹⁾	0.20 ± 0.03 ¹⁾	0.43 ± 0.04 ¹⁾	13.03 ± 2.34 ¹⁾
血脂康	0.15	1.50 ± 0.18 ²⁾	0.67 ± 0.16 ²⁾	0.11 ± 0.03 ²⁾	0.60 ± 0.07 ²⁾	9.64 ± 2.02 ²⁾
决明子醇提取物	4	2.01 ± 0.32	0.93 ± 0.21	0.19 ± 0.04	0.48 ± 0.06	11.16 ± 1.98
	8	1.73 ± 0.22 ²⁾	0.83 ± 0.18 ²⁾	0.15 ± 0.03 ²⁾	0.55 ± 0.06 ²⁾	11.45 ± 2.25
	16	1.57 ± 0.25 ²⁾	0.65 ± 0.20 ²⁾	0.08 ± 0.02 ²⁾	0.62 ± 0.05 ²⁾	10.37 ± 2.11 ²⁾

注:与正常对照组比较¹⁾ $P < 0.01$;与模型对照组比较²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

3.2 对 leptin, NPY 的影响 与正常对照组相比,高脂血症模型组大鼠 leptin 和 NPY 含量显著升高($P < 0.01$);与模型组比较,血脂康组和决明子醇提取物各剂量组 leptin 和 NPY 含量均有不同程度的降低,其中,血脂康组和中、高剂量组 leptin 和 NPY 含量显著降低($P < 0.01$)。见表 2。

表 2 决明子醇提取物对高脂血症大鼠

leptin, NPY 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)μg·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	leptin	NPY
正常对照	-	5.66 ± 0.98	513.60 ± 77.89
模型	-	8.05 ± 1.03 ¹⁾	735.17 ± 89.67 ¹⁾
血脂康	0.15	6.71 ± 1.31 ²⁾	551.74 ± 82.18 ²⁾
决明子醇提取物	4	7.98 ± 1.75	689.97 ± 98.52
	8	7.19 ± 1.35 ²⁾	596.83 ± 79.21 ²⁾
	16	6.99 ± 1.16 ²⁾	571.56 ± 72.89 ²⁾

4 讨论

决明子药食两用,历史悠久,具有清热明目、润肠通便的功效。临床用途广泛,民间习惯代茶饮用。现代药理研究证实,决明子能降低血脂水平,减少高脂血症的并发症及危险性。本实验采用经典的高脂饲料喂饲法制备实验性高脂血症大鼠模型,并利用该模型观察了决明子对高脂血症大鼠的防治作用。结果显示,高脂血症模型大鼠血清 TG, TC, LDL-C, Glu 升高, HDL-C 降低,而决明子乙醇提取物中、高剂量可明显降低血清中 TC, TG, LDL-C, Glu 含量,升高 HDL-C 含量,说明决明子可以通过改善糖脂代谢,防止高脂血症的形成。

leptin 是一种由肥胖基因编码,脂肪细胞合成的蛋白质激素,由 167 个氨基酸所组成。瘦素具有广泛的生物学效应,其中重要的是作用于中枢神经系统,调节能量代谢,从而使人和动物的体脂保持相对稳定。NPY 是由下丘脑弓形核神经元分泌和产生的一种蛋白质,其主要作用是刺激进食和抑制产热,

而达到能量平衡。长期在脑室中给予 NPY,可导致多食、体重增加,血 TG 增高^[6]。leptin 作为体内能量贮存状态的信号传递至下丘脑,可抑制下丘脑 NPY mRNA 表达,并抑制 NPY 的释放。NPY 含量与高脂血症有密切关系,脂代谢受到神经-内分泌-免疫系统的调节。由于 leptin 参与摄食及体内能量代谢的调节,可能是通过下丘脑 NPY 发挥作用,故认为 leptin 与下丘脑 NPY 构成了 leptin-下丘脑 NPY 轴。王东红等^[7]研究认为高脂血症患者 TG 含量的增高与 leptin, NPY, IL-1, ADP 含量直接相关,很可能是由于瘦素和 NPY, IL-1, 脂联素含量变化后通过神经-免疫-内分泌系统影响脂代谢造成的高脂血症。王少锦等^[8]研究认为,针刺具有调节脂代谢功能的作用,且可能通过协调机体胰岛素、瘦素及神经肽 Y 分泌水平而达到降脂减肥的目的。

本实验结果显示,高脂血症模型大鼠血清中 leptin 含量显著高于正常对照组,提示高脂血症模型大鼠体内可能存在瘦素抵抗,造成瘦素抵抗的原因需进一步研究。同时,研究发现高脂血症模型大鼠血清中 NPY 含量显著高于正常对照组,提示 NPY 含量增高造成脂代谢的紊乱,使 TG 含量增高。而决明子中、高剂量组与模型组相比,血清 leptin, NPY 含量显著下降,说明决明子醇提取物可能在一定程度上改善了高脂血症模型大鼠存在的瘦素抵抗,并通过降低下丘脑 NPY 水平,抑制大鼠亢进的食欲,同时使外周组织中糖原和脂肪合成减少,而达到调节糖脂代谢的目的。

综上所述,决明子醇提取物对高脂血症模型大鼠糖脂代谢各项指标均有改善作用,其可能是通过调节神经-内分泌-免疫系统来实现的,但由于神经-内分泌系统的调控十分复杂,仍需进一步研究证实。

[参考文献]

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典. 一部[S]. 北京:中国医药科技出版社, 2010:135.

蒙药祛“热”凉性方剂给旺-9 对四氯化碳诱导大鼠急性肝衰竭的影响

王欢*, 乌恩其

(内蒙古民族大学蒙医药学院蒙药药理实验室, 内蒙古 通辽 028000)

[摘要] 目的:观察蒙成药给旺-9对四氯化碳诱导大鼠急性肝衰竭的影响。方法:采用灌胃法给30%四氯化碳(CCl_4) ($4\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}$)诱导大鼠急性肝衰竭模型。造模24h时分别检测正常组、模型组、蒙成药给旺-9低、中、高剂量组($1.3, 2.6, 3.9\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$)血清中丙氨酸转氨酶(ALT)和天冬氨酸转氨酶(AST)、一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)的活性以及肝指数和胃匀浆中的胃蛋白酶等指标。结果:模型组与正常组比较对血清AST, ALT均有极明显增高(均 $P < 0.01$); NO, 胃蛋白酶和肝指数均有明显的增高($P < 0.05$)。各给药组与模型组比较, 蒙成药给旺-9低剂量组对血清NO, 胃蛋白酶均明显降低(均 $P < 0.05$)。蒙成药给旺-9中剂量对血清AST, ALT均明显降低(分别为 $P < 0.01, P < 0.05$); NO, 胃蛋白酶和肝指数也有明显降低(均 $P < 0.05$)。蒙成药给旺-9高剂量对血清AST, ALT均明显降低(分别为 $P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); NO, 胃蛋白酶和肝指数也有明显降低($P < 0.05$)。结论:蒙药祛“热”凉性方剂给旺-9对 CCl_4 诱导的大鼠急性肝衰竭有明显的保护作用, 中剂量组效果最佳。

[关键词] 蒙药祛“热”药物; 凉性方剂; 给旺-9; CCl_4 ; 急性肝衰竭

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)08-0238-04

[doi] 10.11653/syfy2013080238

Effect of Mongolian Medicine GEI Wang-9 with Cool Nature and Removing Heat on Acute Liver Failure Induced by Carbon Tetrachloride

WANG Huan*, WU En-qi

(Inner Mongolian Medicine Pharmacological Laboratory of Mongolian Medicine College of Inner Mongolia University for Nationalities, Tongliao 028000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Mongolian medicine GEI Wang-9 on acute liver failure induced by carbon tetrachloride CCl_4 . **Method:** methods 30% carbon tetrachloride was used to induce model of acute liver failure. After 24 h, indexes alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST),

[收稿日期] 20120704(016)

[通讯作者] *王欢, 硕士, 副教授, 从事蒙药药理学研究, Tel:15848508006, E-mail:wanghuan8217776@163.com

- [2] 古娜尔, 哈山. 决明子治疗高脂血症的临床观察[J]. 中国民间疗法, 2009, 17(11): 27.
- [3] 马路, 江梦溪, 刘剑刚, 等. 决明子和山楂组分配伍对兔肝细胞膜高密度脂蛋白受体活性的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2009, 15(1): 24.
- [4] 潘正军, 陆祈, 潘丽, 等. 决明子水提液对高血压小鼠血压血脂及肾脏结构的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(15): 195.
- [5] 姜岩. 中药血脂康治疗高脂血症疗效分析[J]. 首都医药, 2002(12): 55.
- [6] Zarjevski N, Cusin I, Vettor R, et al. Chronic

intracerebroventricular neuropeptide-Y administration to normal rats mimics hormonal and metabolic changes of obesity[J]. Endocrinology, 1993, 133: 1753.

- [7] 王东红, 魏敬军, 俞平. 高脂血症者血清TG与leptin及相关因子含量的相关性[J]. 放射免疫学杂志, 2007, 20(2): 98.
- [8] 王少锦, 康锁彬, 李爱英, 等. 针刺影响下丘脑性肥胖大鼠脂代谢相关因素的分析[J]. 针刺研究, 2005, 30(2): 75.

[责任编辑 聂淑琴]