

降脂合剂对高脂血症大鼠 LDL-C 氧化易感性 及肝细胞 LDL-R 基因表达的影响

谢慧臣¹, 刘芬^{1*}, 田春漫¹, 向靖², 杨强²

(1. 湖北民族学院医学院中西医结合教研室, 湖北 恩施 445000;

2. 湖北民族学院医学院附属医院中西医结合科, 湖北 恩施 445000)

[摘要] **目的:**探讨降脂合剂对高脂血症大鼠低密度脂蛋白(LDL)氧化易感性及肝细胞低密度脂蛋白受体(LDL-R)基因表达的影响,探讨降脂合剂调节血脂的可能机制。**方法:**将雄性 Wistar 大鼠 60 只随机分为正常组,模型组,辛伐他汀组($7.2 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)和降脂合剂 0.25, 0.5, 1.0 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量组,每组 10 只动物。除正常组用基础饲料喂养外,其余各组喂饲高脂饲料建立高脂血症大鼠模型,造模同时预防给药,每日 1 次,给药 10 周。10 周后动物眼底静脉取血,全自动生化分析仪测定大鼠血脂,分离 LDL,体外测定其氧化易感性。Trizol 法提取大鼠肝脏 RNA, RT-PCR 测定 LDL-R mRNA 的表达。**结果:**与模型组比较,降脂合剂各剂量组预防用药后,胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和载脂蛋白 B(Apo B)的水平明显降低,高密度脂蛋白(HDL-C)、载脂蛋白 A(Apo A)的水平及 Apo A/Apo B 均有不同程度的升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,降脂合剂各剂量组最大氧化速率时间(T_{\max})和 LDL 氧化延迟时间(lag time)均明显延长,肝脏 LDL-R mRNA 相对表达量明显升高,差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。**结论:**降脂合剂能够调节实验性高脂血症大鼠血脂代谢,明显降低高脂血症大鼠 LDL 氧化易感性,促进高脂血症大鼠肝组织 LDL-R mRNA 基因表达,对血脂异常有较好的调节作用。

[关键词] 降脂合剂; 高脂血症; 血脂谱; 低密度脂蛋白; 低密度脂蛋白受体; 基因

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)07-0245-05

[doi] 10.11653/zgsyfyjxzz2013070245

Effect of Jiangzhi Mixture on LDL Susceptibility to Oxidation and Liver Cells LDL-R Gene Expression of Hyperlipidemia Rats

XIE Hui-chen¹, LIU Fen^{1*}, TIAN Chun-man¹, XIANG Jing², YANG Qiang²

(1. Department of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Medicine School, Hubei

Nationalities College, Enshi 445000, China; 2. Department of Integrated Chinese and Western Medicine, Affiliated Hospital, Medical School, Hubei Nationalities College, Enshi 445000, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effect of Jiangzhi Mixture (IM) on low density lipoprotein (LDL) oxidative susceptibility and low density lipoprotein receptor (LDL-R) gene expression in rats with hyperlipidemia, and elucidate the possible mechanism of IM regulating blood lipid. **Method:** Sixty Wistar male rats were randomly divided into normal group, model group, simvastatin and IM high, middle, low dose groups, 10 rats in each group. The rats in normal control group were fed with basal diet, the rats in the other groups were fed with a high fat diet to establish hyperlipidemia rat models, and during modeling the drugs were used for prevention. Physiological saline were given to the rats in control group and model group, simvastatin group rats were given $7.2 \times 10^{-4} \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ simvastatin suspension solution, and Jiangzhi Mixture low, middle, and high dose groups were intragastrically given

[收稿日期] 20120902(006)

[基金项目] 湖北省自然科学基金项目(2011ABA156)

[第一作者] 谢慧臣, 博士, 副教授, 从事经方防治心脑血管系统疾病的临床与基础研究, Tel: 15971741068, E-mail: xiehc_2004@yeah.net

[通讯作者] * 刘芬, 博士, 副教授, 从事中药有效成分提取及药效学研究, Tel: 13972405805, E-mail: liuflower813@hotmail.com

0.25, 0.5, 1 g·kg⁻¹ decoction, respectively, 10 mL·kg⁻¹, once a day for 10 weeks, during making model. After 10 weeks, according to the method of abstracting eyeball blood, the blood lipid spectrum of each individual animal in various groups were measured with full automatic biochemical analyzer. After separation of LDL, its susceptibility to oxidation was determined *in vitro*. According to the method of Trizol extracting liver RNA of rats, LDL-R mRNA expression was determined by RT-PCR. **Result:** Compared with model group, the cholesterol (TC), triglycerides (TG), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and apolipoprotein B (Apo B) levels in Jiangzhi Mixture groups were regulated and inhibited; the high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), apolipoprotein A (Apo A) levels and Apo A/Apo B ratio were increased, meanwhile the differences were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$); Compared with the model group, the maximum rate of oxidation time (T_{max}) and LDL oxidation lag time (lag time) were significantly prolonged, and the relative expression levels of liver LDL-R mRNA were significantly elevated in all Jiangzhi mixture dose groups, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion:** Jiangzhi Mixture can modulate blood lipid metabolism in experimental hyperlipidemia rats models, reduce LDL susceptibility to oxidation of hyperlipidemia rat significantly, and induce liver tissue LDL-R mRNA expression of hyperlipidemia rat, and have good adjusting effect on lipid abnormalities.

[**Key words**] Jiangzhi Mixture; hyperlipidemia; lipid profile; LDL; LDL-R; gene

高脂血症 (hyperlipidemia) 是动脉粥样硬化的主要危险因素, 是糖尿病冠心病及多种心血管疾病发生的主要危险因子, 与脂肪肝、血栓等的发生、发展亦有密切关系。降脂合剂是恩施土家族地区民间验方, 临床应用多年, 前期临床研究已证实对高脂血症患者有良好的降脂作用^[12]。本研究利用大鼠高脂血症模型, 观察降脂合剂对高脂血症大鼠的降血脂效应, 低密度脂蛋白 (LDL) 抗氧化能力, 及大鼠肝细胞低密度脂蛋白胆固醇受体 (LDL-R) 基因表达的影响, 为其临床应用及进一步研究提供实验依据。

1 材料

1.1 动物与分组 健康清洁级雄性 Wistar 大鼠 60 只, 10~12 周龄, 体质量为 (200 ± 20) g, 购于湖北中医药大学动物实验室, 动物许可证号 SYXK (鄂) 20100019, 大鼠平衡喂养 1 周后随机分为正常组, 模型组, 辛伐他汀组和降脂合剂高、中、低剂量组, 每组均为 10 只。

1.2 药物、试剂及仪器 降脂合剂 (江边一碗水 8 g, 头顶一颗珠 15 g, 百味莲 15 g, 绞股蓝 6 g, 沙棘 6 g, 银杏叶 12 g, 月见草 8 g, 丹参 10 g, 等) 购于湖北中医药大学附属医院中药房。按照中药常规煎法制成相当于生药 1.0 g·mL⁻¹ 的药液, 4 °C 冰箱保存备用。辛伐他汀片, 山东齐鲁药业有限公司, 批号 100905, 给药前蒸馏水配成 0.72 g·L⁻¹ 的药液。总胆固醇 (TC, 批号 20100701), 甘油三酯 (TG, 批号 20100802), 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C, 批号 20100701), 高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C, 批号 20100702), 载脂蛋白 A (ApoA, 批号 20100803), 载

脂蛋白 B (Apo B, 批号 20100803) 试剂盒由中生公司提供, Trizol Reagent (Invitrogen Life Technologies, 目录号 15452-032), L720R-3-型低温离心机 (湖南湘仪实验室仪器开发有限公司), HY-5F 型紫外分光光度计 (上海光学仪器厂), SLAN 型荧光定量 PCR 检测系统 (上海宏石医疗科技有限公司), LDL-R mRNA 型实时荧光定量 PCR 试剂盒、引物 (Invitrogen Biotechnology Co., LTD 中国公司), 按照合成单加入 ddH₂O, 制成 2.5 μmol·L⁻¹ 溶液, PCR 引物序列、产物长度和退火温度如下: β-actin 上游引物 5'-CGTTGACATCCGTAAAGACCTC-3', 下游引物 5'-TAGGAGCCAGGGCAGTAATCT-3', 片段长度 517 bp, LDL-R 上游引物 5'-GCCAATGCTGC TAGTGATTGT-3', 下游引物 5'-CCCTGAGAGTGC TCGTTGTG-3', 片段长度 263 bp, 退火温度 58 °C。

2 方法

2.1 模型制备 参照文献 [3] 方法, 模型组, 辛伐他汀组, 降脂合剂高、中、低剂量组均喂以在标准饲料中添加了胆固醇 (2%), 蔗糖 (5%), 蛋黄 (5%), 猪油 (10%) 及丙硫氧嘧啶 (0.3%), 胆酸钠 (0.6%), 基础饲料 (77.1%) 的高脂饲料, 每笼给食定量, 共 10 周。造模成功的判定标准是模型对照组大鼠 TC, TG 等水平升高, TC, TG, LDL-C 分别达到 3.50, 1.0, 1.50 mmol·L⁻¹ 以上, 并且与正常组比较有显著性差异。

2.2 给药方法 降脂合剂低、中、高剂量组的药物质量浓度分别为 0.25, 0.5, 1.0 g·mL⁻¹, 辛伐他汀组为 7.2 × 10⁻⁴ g·mL⁻¹, 空白组及模型组给予生理

盐水,按照标准给药体积 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 计算,造模同时按大鼠体重将上述配置好的药液灌胃。以上给药均为每日 1 次,持续喂养及给药 10 周。

2.3 血脂,LDL 氧化易感性检测 末次给药后禁食 12 h,摘眼球取血收集血浆 2 mL,低温离心机 $3\ 500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$ 离心 10 min,分离血清,按试剂盒说明书操作,用全自动生化分析仪测定 TG,TC,LDL-C,HDL-C,Apo B 及 Apo A。取 $(1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1})$ EDTA 抗凝全血 2 mL, $1\ 500 \times g$, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 离心 10 min,密度梯度超速离心法分离 LDL,于 $4 \text{ }^\circ\text{C}$,pH 7.4, $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 的 PBS 液中透析 24 h 去除 EDTA, $0.05 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ LDL 中加入 CuSO_4 溶液,混匀,使 CuSO_4 和 LDL 终浓度分别为 $5 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 和 $0.1 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$,置于酶联免疫检测仪中孵育 ($37 \text{ }^\circ\text{C}$),于波长 234 nm 处每 15 min 测一次吸光度 (A),连续检测 180 min。脂蛋白内多聚不饱和脂肪酸氧化形成的共轭双烯 (CD) 在 234 nm 处有最大吸收峰。以 A_{234} 为纵坐标,时间为横坐标,根据 LDL 氧化产生的 CD 量随时间变化绘制 LDL 氧化曲线,氧化延迟时间 (lag time) 和最大氧化速率时间 (T_{max}) 是反映 LDL 氧化易感性的两个重要指标^[4],计算 LDL 达到 T_{max} 和 LDL lag time。

2.4 大鼠肝细胞 LDL-R 基因表达检测 ①总 RNA 抽提:取匀浆器,加入 1 mL 的 Trizol Reagent 预冷。取 100 mg 肝组织加入匀浆器充分研磨。加入 250 μL 三氯甲烷充分混匀 $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下 $13\ 000 \times g$ 离心 8 min。将上清移到一新离心管加入 0.8 倍体积异丙醇混匀。 $-20 \text{ }^\circ\text{C}$ 放置 15 min, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下 $13\ 000 \times g$ 离心 10 min,管底白色沉淀即为 RNA。吸除液体洗涤沉淀, $4 \text{ }^\circ\text{C}$ 下 $13\ 000 \times g$ 离心 5 min。吸除液体并吹干,

加入 $20 \text{ } \mu\text{L}$ 无 RNA 酶的水溶解 RNA。②反转录:取一 PCR 管加入含 $2 \text{ } \mu\text{g}$ RNA 的溶液,加入 $1 \text{ } \mu\text{L}$ oligo (dT)。去离子水补足至 $12 \text{ } \mu\text{L}$,于 PCR 仪上 $70 \text{ }^\circ\text{C}$ 保温 5 min,迅速置冰上冷却。依次加入 $5 \times \text{buffer}$ $4 \text{ } \mu\text{L}$, $10 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ dNTPs $2 \text{ } \mu\text{L}$;RNA inhibitor $1 \text{ } \mu\text{L}$ 和反转录酶 $1 \text{ } \mu\text{L}$,混匀。PCR 仪上 $42 \text{ }^\circ\text{C}$ 保温 30 min,后 $80 \text{ }^\circ\text{C}$ 保温 5 min 灭活反转录酶。③定量 PCR:取 0.2 mL PCR 管,配制如下反应体系,每个反转录产物配制 3 管: $2 \times \text{qPCR Mix}$ $12.5 \text{ } \mu\text{L}$, $2.5 \text{ } \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 基因引物 $2.0 \text{ } \mu\text{L}$,反转录产物 $2.0 \text{ } \mu\text{L}$, ddH_2O $8.5 \text{ } \mu\text{L}$ 。PCR 扩增:预变性 $95 \text{ }^\circ\text{C}$,1 min;循环(40 次) $95 \text{ }^\circ\text{C}$,15 s \rightarrow $58 \text{ }^\circ\text{C}$,20 s \rightarrow $72 \text{ }^\circ\text{C}$,20 s;末段延伸 $72 \text{ }^\circ\text{C}$,5 min;溶解曲线 $72 \text{ }^\circ\text{C} \rightarrow 95 \text{ }^\circ\text{C}$,每 20 s 升温 $1 \text{ }^\circ\text{C}$ 。④结果处理: $\Delta\Delta CT$ 法: $A = CT$ (目的基因,待测样本) - CT (内标基因,待测样本); $B = CT$ (目的基因,对照样本) - CT (内标基因,对照样本); $K = A - B$,表达倍数 = 2^{-K} 。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 17.0 软件,数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

3 结果

3.1 对高脂血症大鼠血脂的影响 与模型组比较,正常组,降脂合剂高、中、低剂量组 TC,TG,LDL-C 均不同程度下降,HDL-C 均不同程度升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与辛伐他汀组比较,降脂合剂高剂量组 TC,LDL-C 进一步降低($P < 0.05$);与降脂合剂低剂量组比较,降脂合剂中、高剂量组 TC,TG,LDL-C 降低,HDL-C 进一步升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),见表 1。

表 1 降脂合剂对模型大鼠 TG,TC,HDL-C,LDL-C 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mmol · L⁻¹

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	-	1.56 ± 0.16 ²⁾	0.57 ± 0.12 ²⁾	1.79 ± 0.17 ²⁾	0.67 ± 0.14 ²⁾
模型	-	4.62 ± 0.24	1.31 ± 0.25	0.84 ± 0.18	2.20 ± 0.17
降脂合剂	10.0	1.78 ± 0.13 ^{2,3,5)}	0.61 ± 0.11 ^{2,5)}	1.78 ± 0.13 ^{2,5)}	0.68 ± 0.16 ^{2,3,5)}
	5.0	2.72 ± 0.21 ^{1,4)}	0.92 ± 0.12 ^{2,4)}	1.41 ± 0.21 ^{2,4)}	1.22 ± 0.21 ^{1,4)}
	2.5	3.61 ± 0.14 ¹⁾	1.10 ± 0.10 ¹⁾	1.12 ± 0.14 ¹⁾	1.76 ± 0.15 ¹⁾
辛伐他汀	7.2×10^{-3}	2.03 ± 0.21	0.71 ± 0.14	1.71 ± 0.14	0.97 ± 0.31

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与辛伐他汀组比较³⁾ $P < 0.05$;与降脂合剂低剂量组比较⁴⁾ $P < 0.05$,⁵⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

3.2 对模型大鼠载脂蛋白的变化 与模型组比较,正常组、降脂合剂高、中剂量组 Apo B 均下降,Apo A 均升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与模型组比较,正常组,降脂合剂高、中、低剂量组 Apo A/Apo B 均升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与辛伐他汀组比较,降脂

合剂高剂量组 Apo A,Apo A/Apo B 进一步升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),Apo B 进一步降低,但差异无统计学意义;与降脂合剂低剂量组比较,降脂合剂中、高剂量组 Apo B 进一步降低,Apo A 和 Apo A/Apo B 进一步升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 2。

表 2 降脂合剂对模型大鼠 Apo A, Apo B, Apo A/Apo B 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	Apo A/ $mmol \cdot L^{-1}$	Apo B/ $mmol \cdot L^{-1}$	Apo A/Apo B
正常	-	0.56 ± 0.02 ²⁾	0.569 ± 0.013 ²⁾	0.988 ± 0.011 ²⁾
模型	-	0.50 ± 0.01	0.698 ± 0.012	0.654 ± 0.013
降脂合剂	10.0	0.56 ± 0.03 ^{2,3,5)}	0.571 ± 0.013 ^{2,5)}	0.959 ± 0.012 ^{2,3,5)}
	5.0	0.55 ± 0.01 ^{1,4)}	0.599 ± 0.011 ^{1,4)}	0.890 ± 0.013 ^{1,4)}
	2.5	0.52 ± 0.01	0.620 ± 0.013	0.854 ± 0.014 ²⁾
辛伐他汀	7.2 × 10 ⁻³	0.57 ± 0.01	0.585 ± 0.014	0.917 ± 0.012

3.3 对模型大鼠血清 LDL 氧化易感性的变化 与模型组比较,正常组、降脂合剂高、中、低剂量组血清 LDL 抗氧化能力均显著增强, Lag time 和 T_{max} 均明显延长 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与辛伐他汀组比较,降脂合剂高剂量组血清 LDL 抗氧化能力进一步增强 ($P < 0.01$); 与降脂合剂低剂量组比较,降脂合剂中、高剂量组血清 LDL 抗氧化能力进一步增强 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

表 3 降脂合剂对模型大鼠血清 LDL 氧化易感性的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$) min

组别	给药剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	Lag time	T_{max}
正常	-	80.24 ± 10.56 ²⁾	155.56 ± 15.68 ²⁾
模型	-	40.42 ± 11.01	115.26 ± 19.25
降脂合剂	10.0	75.85 ± 13.05 ^{2,3,5)}	149.28 ± 14.21 ^{2,3,5)}
	5.0	63.25 ± 12.36 ^{2,4)}	137.52 ± 15.31 ^{1,4)}
	2.5	50.26 ± 10.36 ¹⁾	125.21 ± 18.26 ¹⁾
辛伐他汀	7.2 × 10 ⁻³	64.10 ± 10.31	139.55 ± 11.21

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与辛伐他汀组比较³⁾ $P < 0.05$; 与降脂合剂低剂量组比较⁴⁾ $P < 0.05$, ⁵⁾ $P < 0.01$ 。

3.4 对模型大鼠肝脏 LDL-R mRNA 基因相对表达量变化 实时定量 PCR 结果显示,与模型组比较,正常组及各治疗组肝脏 LDL-R mRNA 相对表达量明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 与辛伐他汀组比较,中药中、高剂量组肝脏 LDL-R mRNA 相对表达量明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 与降脂合剂低剂量组比较,降脂合剂中、高剂量组肝脏 LDL-R mRNA 相对表达量明显升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

4 讨论

严格控制血脂将有效地预防和延缓冠心病和其他心脑血管疾病的发生和发展。因而寻找行之有效的中药防治高脂血症,具有重大的理论指导意义和临床应用价值^[5]。中医学者认为,过逸少劳、饮食不节是造成高脂血症发生的外因;七情内伤、肝失疏泄、肾精肾阳亏虚是本病的内因;脾失健运、清浊不分是本病的基本病机;痰凝、湿浊、血瘀是三大主要

表 4 降脂合剂对模型大鼠肝脏 LDL-R mRNA 基因相对表达量 (A) 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	LDL-R mRNA
正常	-	1.00 ± 0.10 ²⁾
模型	-	0.19 ± 0.05
降脂合剂	10.0	0.62 ± 0.05 ^{2,4,6)}
	5.0	0.53 ± 0.03 ^{2,3,5)}
	2.5	0.25 ± 0.02 ¹⁾
辛伐他汀	7.2 × 10 ⁻³	0.43 ± 0.03 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与辛伐他汀组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与降脂合剂低剂量组比较⁵⁾ $P < 0.05$, ⁶⁾ $P < 0.01$ 。

病理产物,上述因素直接或间接影响脏腑功能,造成膏脂输化障碍,导致膏脂过多渗入血中,由此成为高脂血症。现代研究表明^[7],动脉粥样硬化指数与痰浊型成正相关。近年来对高脂血症的治疗大多围绕肝脾肾诸脏及痰瘀等病理产物进行标本兼顾、补泻并施的治法,在临床实践中均取得一定疗效,显示出中医药的强大优势和潜力。

降脂合剂是土家族地区常年使用治疗痰湿等证的经验方,临床应用具有很好的降脂功效,江边一碗水,头顶一颗珠、百味莲、绞股蓝、沙棘、月见草是恩施地区特有的民族药,具有很好的祛痰化浊、活血化瘀之功效。有研究表明江边一碗水,头顶一颗珠有降低实验性高脂血症动物的 TC, TG, LDL-C 的作用^[8-10];百味莲、绞股蓝能明显降低高脂血症大鼠的血浆胆固醇,甘油三酯和 β -脂蛋白^[11-12];沙棘、月见草能降低血管阻力,抑制胆固醇酯化,降低血液黏度^[13-14]。丹参中所含的丹参酮是丹参中用于降脂的有效成分,银杏叶提取物可降低血液黏度。该方临床用于治疗高脂血症具有标本同治,辨证施治的特点,且安全性高,临床改善显著,多靶点,多层次,多途径纠正血脂,且疗效较好,不易反弹,可较好的纠正脂质代谢紊乱,有效地阻断高脂血症-动脉粥样硬化的发展过程。但就实验研究来说,目前对该方促进脂质代谢机制的探讨仍是空白,本研究旨在阐明其降脂的可能机制,为进一步研究、开发、利用民族医药预防和治疗高脂血症和心脑血管疾病奠定理

论基础,并对其临床应用提供理论依据。

实验结果显示,降脂合剂可有效调节高脂血症大鼠血清 TG,TC,LDL-C 和 HDL-C 水平,具有很好的降血脂作用。降脂合剂可使 Apo A/Apo B 维持在合理水平,提高了机体血脂转运及代谢的能力。脂质代谢学说认为^[15],LDL 水平升高作为 AS 重要的危险因素,可诱导多种细胞黏附分子表达,导致血管内皮损伤。新近发现氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)而非天然 LDL 可能是促进 AS 发生的关键因素^[16]。本研究结果发现,造模后大鼠血清 LDL 抗氧化能力明显下降,提示高脂血症可引起 LDL 氧化修饰,损伤机体抗氧化能力,而降脂合剂能显著提高高脂血症大鼠血清 LDL 抗氧化能力,表现为 Lag time 和 T_{max} 均明显延长,从而降低了 LDL 的氧化易感性。位于肝细胞表面的跨膜受体 LDL-R(低密度脂蛋白受体)对机体血浆 LDL 水平恒定及血脂代谢过程有重要作用,血浆中 90% 胆固醇通过 LDL-R 途径清除。降脂合剂可提高 LDL-R 的转录水平和增强 LDL-R 基因的表达,从而促进 LDL-R 蛋白质的合成并可增加 LDL-R 活性来降低血液胆固醇水平,进而发挥降血脂的作用。

通过本实验研究表明,降脂合剂在改善脂质代谢紊乱方面具有确切疗效和药用价值,对其进一步的研究将有助于中药降脂药物的开发与临床应用。结合药理实验对该方进行中药化学成分及分子生物学领域研究,进一步从基因水平来探讨降脂合剂降血脂的作用,是未来研究的主要方向之一。

[参考文献]

[1] 谢慧臣,刘芬,杨强. 降脂合剂联合非洛贝特等治疗高脂血症 80 例临床观察[J]. 湖北民族学院学报医学版,2011,28(4):8.

[2] 杨强,谢慧臣,潘庆华. 自拟柔肝消脂煎治疗非酒精性脂肪性肝炎的疗效评价[J]. 吉林大学学报:医学版,2011,38(1):142.

[3] 张东,武海军,陈士萍. 大鼠实验性高脂血症五种造模方法的比较[J]. 中国药理学通报,2007,23(9):1254.

[4] 尹学哲,许惠仙,金爱花,等. 草苈蓉提取物对高脂血症家兔血浆脂蛋白脂质过氧化物的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(11):132.

[5] 吴正平. 茶多酚对小鼠高脂血症与脂肪肝的预防作用[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(2):94.

[6] 王文静,李峰,赵红心. 高脂血症的中医药研究进展[J]. 国际中医中药杂志,2011,33(3):260.

[7] 徐祥,酆小平. 八角莲的毒理学研究现状[J]. 亚太传统医药,2011,7(8):158.

[8] 李志勇,周凤琴,图雅. 土家族药头顶一颗珠现代研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2011,18(1):104.

[9] 黄丽亚,罗洪斌,张宏,等. 头顶一颗珠对岗田酸致阿尔茨海默病大鼠脑组织抗氧化酶和过氧化脂质的影响[J]. 中国老年学杂志,2008,28(18):1771.

[10] 方志先,赵晖,赵敬华. 土家族药物志[M]. 北京:中国医药科技出版社,2007:371.

[11] 谭华炳. 绞股蓝预防兔动脉粥样硬化的研究[J]. 中国老年学杂志,2007,27(6):519.

[12] 黄晓青,瞿伟菁,张晓玲. 沙棘多糖对小鼠实验性高脂血症的影响[J]. 营养学报,2004,26(3):232.

[13] 毛治和. 月见草联合有氧运动治疗对非酒精性脂肪肝患者血脂代谢和肝脏形态的影响[J]. 北京体育大学学报,2008,31(8):1087.

[14] 李大伟,张玲,夏作理. 建立高脂血症模型的动物选择与常用造模方法分析及改进[J]. 中国临床康复,2006,10(48):145.

[15] 郑书国,钱之玉,王宏婷. 西红花酸对高脂血症家兔 LDL 氧化易感性及血清 OX-LDL 水平的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(6):50.

[16] 宋柏捷,赵艳,孙玉薇. 大豆皂甙对高脂血症患者血脂水平及抗氧化作用研究[J]. 中国全科医学,2010,34(13):3880.

[责任编辑 李玉洁]