

# 三七总皂苷肠溶微丸和三七总皂苷 对家兔动脉粥样硬化预防作用比较

秦艳娥<sup>1</sup>, 刘华钢<sup>2\*</sup>, 陆仕华<sup>3</sup>, 张慧玲<sup>2</sup>, 文丽<sup>3</sup>, 陈明<sup>4</sup>, 刘冠萍<sup>4</sup>

(1. 南宁市第一人民医院, 南宁 530022; 2. 广西医科大学, 南宁 530021;

3. 广西食品药品监督管理局, 南宁 530022; 4. 广西梧州制药集团股份有限公司, 广西 梧州 543000)

**[摘要]** 目的:比较三七总皂苷(panax notoginsenoside, PNS)肠溶微丸和三七总皂苷对家兔实验性动脉粥样硬化的预防作用。方法:50 只家兔随机分为空白对照组、动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)模型组、PNS 原料药组、注射用血栓通(冻干)组和 PNS 肠溶微丸组,耳缘静脉注射牛血清白蛋白 250 mg·kg<sup>-1</sup>后(空白对照组除外),分别喂食普通饲料+生理盐水、高脂饲料+生理盐水、高脂饲料+PNS 原料药(30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, ig)、高脂饲料+血栓通(15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, 肌肉注射)和高脂饲料+PNS 肠溶微丸(30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>, ig)。于 12 周末耳缘静脉取血测定血脂含量,摘取主动脉观察病理学改变。结果:给药 12 周后,PNS 原料药组、注射用血栓通(冻干)组和 PNS 肠溶微丸组能显著降低家兔总胆固醇(T-CHO),甘油三酯(TG)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平( $P < 0.01$ ),升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平( $P < 0.01$ );注射用血栓通(冻干)组和 PNS 肠溶微丸组降低 T-CHO, TG 和 LDL-C 的效果优于 PNS 原料药组( $P < 0.01$ ),升高 HDL-C 水平优于 PNS 原料药组( $P < 0.01$ );PNS 肠溶微丸组降低 LDL-C 效果优于注射用血栓通(冻干)组( $P < 0.01$ )。主动脉病理结果表明:注射用血栓通(冻干)组和 PNS 肠溶微丸组均能减轻主动脉内膜病变程度( $P < 0.01$ ),且两者差异没有统计学意义;PNS 肠溶微丸组减轻主动脉内膜病

[收稿日期] 20121207(002)

[第一作者] 秦艳娥, 硕士研究生, 药师, Tel:0771-2636306, E-mail: qinyane1986@163.com

[通讯作者] \* 刘华钢, 教授、博士生导师, 从事中药药理学、中药新制剂的开发研究工作, Tel: 0771-5700208, E-mail: hgliu@263.net

大, 药效越显著。

中医方药剂量理论体系包含着“以药为本体”的剂量理论,反映的是药物集体作用的客观结果,即阐释方药剂量与病证效应变化关系及其影响因素的作用规律,当方、证确定后,其方药的“量”是决定“效的关键因素,并有其最佳的剂量范围,可以表述为“剂量域”。本研究得到的葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病大鼠的“剂量域”为  $[D]_{0.8} \sim [D]_{0.2} = 27.01 \sim 1.09 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 而最佳剂量范围大致处于  $18.15 \sim 24.15 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 而对应原方相当于 1 两 =  $13 \sim 15 \text{ g}$  之间,这个研究结果与大多数学者关于方药中“两”的量值较吻合。

## [参考文献]

[1] 朱薇,贾满仓. 复方葛根芩连汤治疗急性菌痢 32 例临床观察[J]. 河南中医, 2006, 26(3): 30.  
[2] 齐国有, 齐晓霞. 葛根芩连汤和白头翁汤四神丸加减治疗慢性结肠炎 106 例[J]. 陕西中医, 2006, 26(9): 1055.  
[3] 赵翠丽, 张丽雯, 杨以超. 葛根芩连汤加白及灌肠治疗慢性溃疡性结肠炎急性发作 30 例[J]. 中医药导

报, 2012, 18(7): 31.

[4] 穆磊, 龙子江, 杨杰, 等. 葛根芩连汤对心律失常模型大鼠血管保护作用的研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2012, 18(24): 312.  
[5] 赵林华, 连凤梅, 姬航宇, 等. 仝小林教授运用不同剂量葛根芩连汤治疗 2 型糖尿病验案[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(4): 249.  
[6] 潘竞铿, 韩超, 刘惠纯. 葛根芩连汤降血糖作用的实验研究[J]. 中国新药杂志, 2000, 9(3): 167.  
[7] 傅延龄, 蔡坤坐, 宋佳. 方药剂量关系文献与理论研究的思考[J]. 北京中医药大学学报, 2010, 33(9): 601.  
[8] Luo J, Quan J, Tsai J, et al. Nongenetic mouse models of non- insulin-dependent diabetes mellitus [J]. Metabolism, 1998, 47(6): 663.  
[9] 赵林华, 仝小林, 连凤梅, 等. 经方葛根芩连汤治疗糖尿病及其并发症初探[C]. 北京: 第四届国际中医糖尿病大会论文汇编, 2009: 352.  
[10] 曾艺鹏, 黄云胜, 胡蕴刚, 等. 葛根芩连汤配合胰岛素强化治疗湿热证 2 型糖尿病临床观察[J]. 中国中西医结合杂志, 2006, 26(6): 514.

[责任编辑 李玉洁]

变程度优于 PNS 原料药组 ( $P < 0.01$ )。结论:三七总皂苷肠溶微丸和三七总皂苷原料药均能降低 AS 模型家兔的血脂水平和减轻主动脉内膜病变程度,且前者预防作用优于后者。

[关键词] 三七总皂苷肠溶微丸; 动脉粥样硬化; 血脂; 主动脉内膜病变

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2013)12-0261-04

[doi] 10.11653/syjf2013120261

## Comparison between Panax Notoginsenoside Enteric-coated Pellets and Panax Notoginsenoside in Preventive Effect of Atherosclerosis in Rabbits

QIN Yan-e<sup>1</sup>, LIU Hua-gang<sup>2\*</sup>, LU Shi-hua<sup>3</sup>, ZHANG Hui-ling<sup>2</sup>, WEN Li<sup>3</sup>, CHEN Ming<sup>4</sup>, LIU Guan-ping<sup>4</sup>

(1. Frist People's Hospital, Nanning 530022, China;

2. Guangxi Medical University, Nanning 530021, China;

3. Guangxi Food and Drug Administration, Nanning 530022, China;

4. Guangxi Wuzhou Pharmaceutical Group Co., Ltd., Wuzhou 543000, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the protective and curative effects between panax notoginsenoside (PNS) enteric-coated pellets and PNS on experimental atherosclerosis (AS) in rabbits. **Method:** Fifty rabbits were randomly divided into five groups: blank control group, AS model group, PNS group, Xueshuangtong injection (lyophilization) and PNS enteric-coated pellets. They were administered normal diet + NS, high fat diet + NS, high fat diet + PNS ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , ig), high fat diet + Xueshuangtong (lyophilization,  $15 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , im) and high fat diet + PNS enteric-coated pellets ( $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ , ig) respectively after injecting bovine serum albumin  $250 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  on ear vein except blank control group. At the end of 12th week, the blood Lipid was detected by ELISA and the pathological changes of aortic intima was observed under light microscopes. **Result:** After 12 weeks of administration, PNS group, Xueshuangtong injection (lyophilization) and PNS Enteric-coated pellets could decrease total cholesterol (T-CHO), triglycerides (TG) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) obviously ( $P < 0.01$ ) and increase high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ( $P < 0.01$ ). The levels of T-CHO, TG and LDL-C in Xueshuangtong injection and PNS enteric-coated pellets group were lower than PNS group group ( $P < 0.01$ ), and HDL-C was much higher ( $P < 0.01$ ). The levels of LDL-C in PNS enteric-coated pellets group was much lower than Xueshuangtong injection group ( $P < 0.01$ ). The morphological observation showed that Xueshuangtong injection and PNS enteric-coated pellets group could alleviate aortic intimal lesions ( $P < 0.01$ ) and there was no difference between them. The effect of PNS enteric-coated pellets was better than PNS group ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Both PNS entetic-coated pellet and PNS can decrease blood lipid and aortic intimal lesions of AS rabbits. The prevention effect of PNS Entetic-coated pellet is better than PNS on AS rabbits.

[Key words] PNS enteric-coated pellets; atherosclerosis; blood lipid; aortic intimal lesions

三七总皂苷(PNS)是五加科人参属植物三七根部提取的有效部位。何雪峰等<sup>[1-2]</sup>研究表明,PNS能通过调节脂类代谢、抗氧自由基等途径防治家兔实验性动脉粥样硬化。PNS口服生物利用度低,通过改变剂型提高其口服生物利用度的报道很多<sup>[3]</sup>,而从药效学的角度比较原料药和制剂疗效的还未见报道。本研究通过牛血清白蛋白加高脂饲料法建立家兔AS模型,观察PNS原料药和PNS肠溶微丸对家

兔血脂、主动脉内膜病理改变的影响,从药效学的角度比较两者的疗效。

### 1 材料

**1.1 药物** 注射用血栓通(冻干,批号11020206)和PNS原料药[批号100915,均由广西梧州制药(集团)股份有限公司提供]、PNS肠溶微丸(此制剂是采用空白丸芯上药法, $L_9(3^4)$ 正交实验设计优化包衣工艺参数,以体外释放度评价包衣效果制备的三

七总皂苷的载药微丸,具有良好的体外释药性和耐酸性。实验显示<sup>[4]</sup>,其在 Beagle 体内的生物利用度高于 PNS 原料药)、胆固醇(成都市科龙化工试剂厂,批号 20100408)。

**1.2 试剂和仪器** 总胆固醇(T-CHO)测定试剂盒(COD-PAP法,批号 2011029)、甘油三酯(TG)测定试剂盒(GPO-PAP法,批号 2011014)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定试剂盒(直接法,批号 2011032)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定试剂盒(直接法,批号 2011030);均购于长春江力生物技术有限公司,牛血清白蛋白(Sigma公司)、猪油(实验室自制)、蛋黄(实验室自制)。UV-8500 I型紫外-可见分光光度计(上海天美科学仪器有限公司)、低温冷冻冰箱(美国 Thermo 公司)、图像分析系统(广西医科大学肿瘤医院检验科提供)。

**1.3 动物** 家兔,雌雄各半,体重约 2.1 kg,广西医科大学实验动物中心提供,动物生产许可证 SCXK(桂)2009-0002。

## 2 方法

**2.1 家兔分组及动脉粥样硬化模型的建立** 家兔适应性喂养 1 周,称重及耳缘静脉取血测定其血脂,将体重和血脂相近的 50 只家兔随机分为空白对照组、模型组、PNS 原料药组、注射用血栓通(冻干)组和 PNS 肠溶微丸组。每只家兔耳缘静脉注射牛血清白蛋白(空白对照组除外),250 mg·kg<sup>-1</sup>。空白对照组仅喂基础饲料,其余家兔每天喂高脂饲料(根据文献资料确定:1%胆固醇,10%蛋黄粉,2%猪油,87%基础饲料混合制成),喂食根据动物体重

进行。同时,空白对照组和模型组每天 ig 给予生理盐水;PNS 原料药组 ig 给予 PNS 原料药,30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;注射用血栓通(冻干)组每天 im 注射用血栓通(冻干),15 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>;PNS 肠溶微丸组每天 ig 给予 PNS 肠溶微丸,30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>。家兔单笼饲养,自由饮水,喂养 12 周。

**2.2 血脂测定** 每组家兔在给药前和给药 12 周后均禁食 12 h,经耳缘静脉取血,常规生化测定 T-CHO, TG, LDL-C 和 HDL-C。

**2.3 组织取材及主动脉病理学检测** 实验前禁食 12 h,末次给药后 1 h,实验动物空气栓塞处死后解剖,立即摘取主动脉固定于 10% 福尔马林溶液中。选取主动脉弓处 5 mm 片段作 HE 染色,在高倍显微镜下观察内膜病变程度。

**2.4 统计方法** 运用统计学软件 SPSS 13.0,数据以  $\bar{x} \pm s$  表示,血脂结果进行单因素方差分析,内膜病变结果分级统计后进行秩和检验,  $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 血脂测定** 实验前各组家兔间的血脂结果差异没有统计学意义。给药 12 周后, PNS 原料药组、注射用血栓通组和 PNS 肠溶微丸组能显著降低家兔 T-CHO, TG 和 LDL-C 水平( $P < 0.01$ ),升高 HDL-C 水平( $P < 0.01$ );注射用血栓通组和 PNS 肠溶微丸组降低 T-CHO, TG 和 LDL-C 的效果优于 PNS 原料药组( $P < 0.01$ ),升高 HDL-C 水平优于 PNS 原料药组( $P < 0.01$ );PNS 肠溶微丸组降低 LDL-C 效果优于注射用血栓通组( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 PNS 原料药和 PNS 肠溶微丸对家兔 AS 模型给药 12 周后对血脂水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

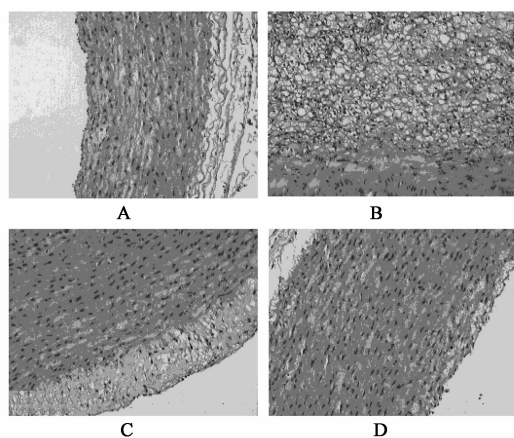
组别	剂量/mg·kg <sup>-1</sup> ·d <sup>-1</sup>	T-CHO	TG	LDL-C	HDL-C
空白对照	-	3.05 ± 1.12 <sup>1)</sup>	1.12 ± 0.12 <sup>1)</sup>	2.22 ± 0.41 <sup>1)</sup>	1.06 ± 0.27
模型	-	43.21 ± 1.84	4.37 ± 0.52	24.13 ± 1.60	1.24 ± 0.26
PNS 原料药	30	25.89 ± 3.06 <sup>1)</sup>	2.61 ± 0.24 <sup>1)</sup>	16.65 ± 1.69 <sup>1)</sup>	2.88 ± 0.35 <sup>1)</sup>
注射用血栓通	15	13.16 ± 1.74 <sup>1,2)</sup>	1.61 ± 0.23 <sup>1,2)</sup>	7.72 ± 0.50 <sup>1,2)</sup>	4.35 ± 0.36 <sup>1,2)</sup>
PNS 肠溶微丸	30	12.17 ± 1.42 <sup>1,2)</sup>	1.58 ± 0.21 <sup>1,2)</sup>	4.81 ± 0.70 <sup>1,2,3)</sup>	4.09 ± 0.41 <sup>1,2)</sup>

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ ;与 PNS 原料药组比较<sup>2)</sup> $P < 0.01$ ;与注射用血栓通(冻干)组比较<sup>3)</sup> $P < 0.01$ (表 2 同)。

**3.2 对 AS 模型家兔主动脉内膜的影响** HE 染色显示,空白对照组主动脉内膜光滑、连续,内皮细胞完整,排列整齐,无脂质沉积;内弹力膜清晰完好;中膜由平滑肌细胞(SMC)组成,排列整齐;外弹力膜完整。模型组血管内膜内皮细胞大多数缺失,内膜不均匀明显增厚且含有 10 ~ 20 层泡沫细胞,内有脂质沉积;内弹力膜消失;中膜 SMC 增殖,排列紊乱,

外膜改变不明显。其他各组内膜轻度增厚,泡沫细胞少量,内弹力膜尚清晰完整,中膜 SMC 排列尚整齐,外膜改变不明显。见图 1。

按照内膜病变程度进行分级<sup>[5]</sup>,经秩和检验,结果表明:注射用血栓通(冻干)组和 PNS 肠溶微丸组均能减轻主动脉内膜病变程度( $P < 0.01$ ),注射用血栓通(冻干)组和 PNS 肠溶微丸组差异没有统



A. 空白对照组; B. 模型对照组;  
C. PNS 原料药 30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 组;  
D. PNS 肠溶微丸 30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup> 组

图 1 PNS 肠溶微丸对 AS 模型家兔主动脉组织形态学变化的影响(HE 染色, ×100)

计学意义; PNS 肠溶微丸组减轻主动脉内膜病变程度优于 PNS 原料药组 ( $P < 0.01$ )。

表 2 PNS 肠溶微丸对 AS 模型家兔主动脉内膜斑块病变程度分级的影响

组别	剂量 /mg·kg <sup>-1</sup>	主动脉内膜 斑块分级/只				内膜斑块 分级/分
		0	1	2	3	
空白对照	-	5	5	0	0	0.50 ± 0.53 <sup>1)</sup>
模型	-	0	0	3	7	2.70 ± 0.48
PNS 原料药	30	0	1	5	3	2.22 ± 0.67
血栓通注射剂	15	1	2	6	1	1.70 ± 0.82 <sup>1)</sup>
PNS 肠溶微丸	30	3	3	3	0	1.00 ± 0.87 <sup>1,2)</sup>

#### 4 讨论

三七总皂苷中的主要皂苷成分相对分子质量均较大 (>800)、极性大,在胃液中易降解,在肠道中很难透膜吸收。用药代动力学的方法比较原料药和相关制剂的口服生物利用度已有报道<sup>[6]</sup>,其口服给药量大,检测要求高。用药效的办法比较两者的疗效尚未见报道。

用高脂饲料和牛血清白蛋白复制 AS 模型,成模率高、操作简单、耗时比较长,这样实验药物有足够的干预时间;家兔对外源性的胆固醇的吸收率高,对血脂的清除能力低,且病变近似人体,便于采血、ig 给药(尤其是不能溶于水的颗粒性制剂)和饲养管理,因此选择家兔复制 AS 模型来比较 PNS 肠溶微丸和 PNS 原料药的疗效。

脂质代谢异常是导致高血脂的直接原因,而高血脂又是引发 AS 的重要原因之一,尤其是 TC 和 LDL-C 升高,是 AS 的始动因素<sup>[6]</sup>。大量的流行病学资料证实,AS 的严重程度和血浆 TC 水平呈正相关,与 HDL-C 呈负相关<sup>[8]</sup>,且血脂水平测定简单方便,因此选取血脂作为两者疗效的比较指标之一。研究结果显示,PNS 肠溶胶囊和注射用血栓通对血脂的作用差异没有统计学意义;PNS 原料药效果则弱于前两者。病理检测结果是疾病诊断的金标准,也是其严重程度分级的判断标准。本研究通过主动脉内膜的病变分级来比较两者的疗效。结果表明,PNS 肠溶微丸的效果优于注射用血栓通(冻干)和 PNS 原料药。

本课题组通过空白丸芯上药法制备 PNS 肠溶微丸<sup>[9]</sup>,该制剂在胃内稳定,在肠道表面分布面积增大,减少刺激,提高生物利用度。本研究表明 PNS 肠溶微丸对 AS 模型家兔血脂和主动脉内膜的病理改变的预防作用优于 PNS 原料药。

#### [参考文献]

- [1] 何雪峰,李晓辉,李淑惠,等.三七总皂苷对家兔实验性动脉粥样硬化的预防作用[J].中国药房,2007,18(6):408.
- [2] 张翼冠,李晓辉,樊继山,等.三七总皂苷通过抗炎和调血脂作用抑制大鼠动脉粥样硬化形成[J].现代生物医学进展,2007,7(11):1601.
- [3] 邹亮,冷静,刘洋,等.三七总皂苷新型制剂研究进展[J].四川中医,2010,28(3):23.
- [4] 赖玲,刘华钢,文丽,等.三七总皂苷肠溶微丸的体内外相关性[J].中国实验方剂学杂志,2011,17(24):97.
- [5] 徐叔云,卞如濂,陈修,等.药理实验方法学[M].北京:人民卫生出版社,2001:1204.
- [6] 赖玲.三七总皂苷肠溶制剂的研究[D].南宁:广西医科大学,2010:129.
- [7] Lusis A J. Atherosclerosis[J]. Nature,2000,407:233.
- [8] Vindis C, Escargueil-Blanc I, Uchida K, et al. Lipid oxidation products and oxidized low-density lipoproteins impair platelet-derived growth factor receptor activity in smooth muscle cells; implication in atherosclerosis[J]. Redox Rep,2007,12:96.
- [9] 赖玲,刘华钢,文丽,等.空白丸芯上药法制备三七总皂苷肠溶微丸[J].广西医科大学学报,2011,28(5):681.

[责任编辑 聂淑琴]