

# 参七合剂对高脂血症大鼠的降脂效应及其机制

蒋锐<sup>1\*</sup>, 姜海斌<sup>1</sup>, 刘柏炎<sup>2</sup>, 向秋玲<sup>1</sup>, 黄卫华<sup>1</sup>

(1. 常德职业技术学院, 湖南 常德 415000; 2. 湖南中医药大学, 长沙 410208)

**[摘要]** **目的:** 使用自制高脂饲料, 建立稳定的高脂血症大鼠模型。评价参七合剂的降脂效应, 探讨其降脂机制。**方法:** 将 120 只 SD 大鼠随机分成对照组 (30 只) 和造模组 (90 只), 使用自制高脂饲料喂养造模组 SD 大鼠, 于第 11 天采血, 检测血脂 4 项指标。将造模组大鼠先按血脂水平分层, 再随机分为模型组、辛伐他汀组 ( $0.001 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、参七合剂组 ( $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 每组 30 只, 继续喂养 20 d。第 31 天, 采血, 检测血脂 4 项, 检测血液流变学指标, 肝脏切片, HE 染色, 观察肝脏组织病理变化。**结果:** 造模组 SD 大鼠第 11 天血脂 4 项指标结果显示造模成功。第 31 天血脂 4 项指标、血液流变学指标及肝细胞病理变化结果显示, 参七合剂和辛伐他汀均能降低总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白 (LDL-C) ( $P < 0.01$ ), 升高高密度脂蛋白 (HDL-C) ( $P < 0.01$ ), 减轻大鼠肝细胞脂肪变性, 降低血液黏度。与辛伐他汀比较, 参七合剂降低 TC, 升高 HDL-C, 减轻肝细胞脂肪变性有显著差异。**结论:** 采用高脂饲料喂养 SD 大鼠, 建立了稳定的高脂血症动物模型。参七合剂能降低高脂血症模型大鼠的血脂水平及血液黏度, 减轻肝细胞脂肪变性。

**[关键词]** 参七合剂; 高脂血症动物模型; 血脂; 血液流变学; 肝细胞脂肪变性

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2013)12-0254-04

**[doi]** 10.11653/syfy2013120254

## Experimental Study of Shenqi Mixture's Lipid-lowering Effect and Mechanism on Hyperlipidemia Rats

JIANG Rui<sup>1\*</sup>, JIANG Hai-bin<sup>1</sup>, LIU Bo-yan<sup>2</sup>, XIANG Qiu-ling<sup>1</sup>, HUANG Wei-hua<sup>1</sup>

(1. Changde Vactional Technical Collge, Changde 415000, China;

2. Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha 410208, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish stable hyperlipidemia animal model with self-designed high-fat diet. To evaluate lipid-lowering effect of Shenqi Mixture and investigate lipid-lowering mechanism of Shenqi Mixture. **Method:** One hundred and twenty SD rats were randomly divided into control group (30) and model group (90). The SD rats of model group were fed with self-designed high-fat diet. Hyperlipidemia models were evaluated successfully by testing four indexes of blood lipids after 10 days. Model rats were divided on lipid level and randomly divided into model group ( $1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), Shenqi Mixture group and Simvastatin group ( $0.001 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) (30 each) orally for 20 days. Four indexes of blood lipids and hemorheology indexes were measured and pathological change of liver tissue was observed on 31<sup>th</sup> day. **Result:** Four indexes of blood lipid of model SD rats' showed that the hyperlipidemia rats models were successful made on 11<sup>th</sup> day. The four indexes of blood lipid, hemorheology indexes and pathological change of liver tissue showed that Shenqi Mixture and Simvastatin could decrease total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoproteins cholesterol (LDL-C) and blood viscosity, increase high-density lipoproteins cholesterol (HDL-C), and alleviate hepatic steatosis of liver tissue on 31<sup>th</sup> day. The results of TC, HDL-C and hepatic steatosis of liver tissue in Shenqi Mixture group were significant different from Simvastatin group. **Conclusion:** Stable hyperlipidemia rat model can be established with self-designed high-fat diet. Shenqi Mixture can

**[收稿日期]** 20120903(006)

**[基金项目]** 湖南省教育厅科技计划项目(10C0048);常德市科技局科技计划项目(2010BS02)

**[通讯作者]** \* 蒋锐, 硕士, 副教授, 从事高脂血症及妇科杂病防治研究, Tel: 13786699264, E-mail: jiangrui69@163.com

decrease lipid level and blood viscosity, alleviated hepatic steatosis of liver tissue.

[Key words] Shenqi Mixture; hyperlipidemia animal models; blood lipid; hemorheology; hepatic steatosis of liver tissue

高脂血症是指人体内的脂肪代谢或运转异常,使血浆中一种或几种脂质高于正常范围,可表现为高胆固醇血症、高甘油三酯血症或二者兼有(混合型高脂血症)。高脂血症是动脉粥样硬化(AS)、心脏病、中风和脂肪肝等疾病的主要诱发因素之一<sup>[1]</sup>,严重威胁着人类健康,临床已反复证明,控制高脂血症能降低冠心病等疾病的发病率<sup>[2]</sup>。随着生活水平的提高和人口的老龄化,高脂血症或血脂异常的发生率呈逐渐升高趋势。降低血脂对防治AS、减少冠心病的发病率、病死率有重要临床意义。目前市场上销售前10位中就有2个是降脂药,降血脂药物也成了各大公司竞争的焦点。本研究使用自制高脂饲料建立高脂血症大鼠模型,用参七合剂进行干预,旨在评价参七合剂的降脂效应,并探讨其作用机制,为参七合剂后续开发提供实验基础。

## 1 材料

**1.1 动物** SD大鼠,SPF级,体质量190~220 g,120只,雌雄各半,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,动物许可证号SCXK(湘)2009-0004。实验环境:湖南中医药大学SPF实验中心,温度20~22℃,相对湿度50%~60%。

**1.2 高脂饲料** 自制高脂饲料的配比,综合文献<sup>[3-5]</sup>等,经过反复试制,按蛋黄粉10%(北京奥博星生物技术有限责任公司,批号20110315)、猪油5%、胆固醇5%(天津博迪化工股份有限公司,批号20100624)、胆盐0.5%(北京奥博星生物技术有限责任公司,批号20090415)、甲硫氧嘧啶0.2%(天津市博迪化工有限公司,批号20110709)、基础饲料79.3%组成。

**1.3 药物** 参七合剂由西洋参、三七、何首乌组成,3种药物的饮片均购自长沙九芝堂药材公司,饮片粉碎,过200目筛,钴60消毒;辛伐他汀,杭州默沙东制药有限公司。

**1.4 试剂** 胆固醇(TC)测定试剂盒(批号11-0526P)、甘油三酯(TG)测定试剂盒(批号10-1209P)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定试剂盒(批号11-0517P)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测定试剂盒(批号11-0510P),均由北京九强生物技术有限公司提供。

**1.5 仪器** CL8000型全自动生化分析仪(日本岛

津),LG-R-80型锥-板式血液黏度仪(北京中勤世帝科学仪器有限公司),OlympusAH-2型显微镜(Olympus)。

## 2 方法

**2.1 造模及分组** 120只大鼠普通饲料适应性喂养1周后,随机分成对照组和造模组,对照组30只,造模组90只。对照组给予普通饲料,造模组给予自制高脂饲料,自然摄食,连续喂养10 d<sup>[3]</sup>。第11天,120只SD大鼠ip乌拉坦1.5 g·kg<sup>-1</sup>麻醉,尾静脉采血,分离血清,全自动生化分析仪检测TC, TG, LDL-C, HDL-C。证实造模成功后将造模组90只SD大鼠按照血脂4项检测结果先分层,然后随机分成模型组、辛伐他汀组、参七合剂组,每组30只。对照组继续给予普通饲料,模型组、辛伐他汀组、参七合剂组均给予高脂饲料,继续喂养20 d。

**2.2 给药** 辛伐他汀片以生理盐水配制成0.2 g·L<sup>-1</sup>的溶液。参七合剂以生理盐水配制成0.1 g·mL<sup>-1</sup>的溶液。辛伐他汀组1 mL/只辛伐他汀溶液、参七组均ig给药2 mL/只,参七合剂溶液,均ig给药,给药在早8时进行。

**2.3 指标检测** 第31天,大鼠ip乌拉坦1.5 g·kg<sup>-1</sup>麻醉,一次性真空采血管心脏采血1 mL,分离血清,全自动生化分析仪检测TC, TG, LDL-C, HDL-C。1次性肝素钠抗凝真空采血管心脏采血2~3 mL, LG-R-80型锥-板式血液黏度仪检测全血黏度。分离肝脏,10%甲醛固定,石蜡包埋,连续切片,切片厚5 μm, HE染色,光镜下观察。

**2.4 统计学处理** 采用SPSS 13.5统计学软件进行统计学分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用t检验,  $P < 0.05$ 为有统计意义。

## 3 结果

**3.1 对血脂指标变化的影响** 造模10 d后与对照组比较,造模组TC, LDL-C显著升高( $P < 0.01$ ), TG, HDL-C无统计学差异,符合高脂血症诊断标准<sup>[6]</sup>,表明造模成功。见表1。

给药20 d后,参七合剂组、辛伐他汀组与模型组比较,TC, TG, LDL-C明显降低( $P < 0.01$ ), HDL-C明显升高( $P < 0.01$ )。参七合剂组与辛伐他汀组比较,TC降低和HDL-C升高更显著( $P < 0.01$ ), TG, LDL-C没有差异。见表2。

表 1 喂食 10 d 后高脂饲料对高脂血压大鼠血脂 4 项的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	-	1.87 ± 0.35	0.48 ± 0.17	0.85 ± 0.21	1.43 ± 0.22
模型	-	12.04 ± 4.11 <sup>1)</sup>	0.51 ± 0.09	9.57 ± 3.03 <sup>1)</sup>	1.41 ± 0.43 <sup>2)</sup>

注:与对照组比较<sup>1)</sup>P < 0.01。

表 2 参七合剂对高脂血压大鼠血脂 4 项水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

mmol·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	TC	TG	LDL-C	HDL-C
对照	-	2.99 ± 0.51 <sup>1)</sup>	1.05 ± 0.22 <sup>1)</sup>	0.48 ± 0.08 <sup>1)</sup>	1.79 ± 0.36 <sup>1)</sup>
模型	-	43.88 ± 9.65	1.92 ± 0.47	29.30 ± 6.95	1.66 ± 0.41
辛伐他汀	1 × 10 <sup>-3</sup>	29.86 ± 7.90 <sup>1)</sup>	1.40 ± 0.54 <sup>1)</sup>	16.90 ± 3.43 <sup>1)</sup>	4.38 ± 1.26 <sup>1)</sup>
参七合剂	1	21.20 ± 5.43 <sup>1,2)</sup>	1.34 ± 0.15 <sup>1)</sup>	16.32 ± 4.01 <sup>1)</sup>	7.67 ± 2.52 <sup>1,2)</sup>

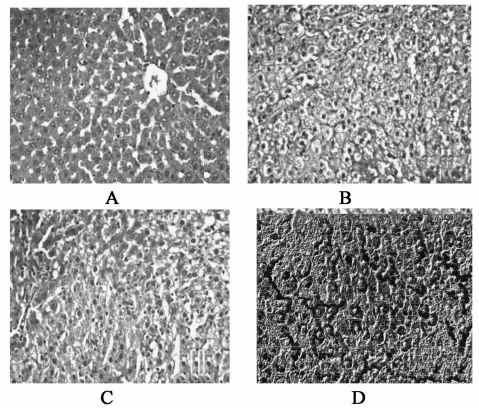
注:与模型组比较<sup>1)</sup>P < 0.01;与辛伐他汀组比较<sup>2)</sup>P < 0.01(表 4 同)。

**3.2 对模型大鼠肝脏组织病变的影响** 对照组大鼠肝小叶结构清晰,细胞索排列整齐,肝窦正常。模型组、辛伐他汀组、参七合剂组大鼠的肝细胞都存在不同程度的脂肪样变性,严重的可见重度弥漫性脂肪变性,以中央小静脉为中心,细胞索中的细胞胞浆内出现大小不等、数量不一的脂滴空泡,为数目较多的细小脂滴或融合为大脂滴空泡将细胞核挤向一边,脂变细胞体积增大,肝窦受压变窄,细胞索排列紊乱。按照非酒精性脂肪肝诊断标准(草案)<sup>[7]</sup>评定。“0 级:肝细胞无脂变、无炎细胞浸润; I 级:肝细胞脂变数 < 1/3; II 级:肝细胞脂变数 1/3 ~ 2/3; III 级:肝细胞脂变数 > 2/3; IV 级:肝细胞脂变数 = 1”,模型组 SD 大鼠肝脏脂肪样变性以 III、IV 级为主,辛伐他汀组以 II、III 级为主,参七合剂组以 I、II 级为主,见图 1,表 3。

**3.3 对模型大鼠血液流变学指标的影响** 与对照组比较,模型组红细胞压积、血浆黏度及全血黏度升高(P < 0.01)。与模型组比较,辛伐他汀组、参七合剂组各血液流变学指标均降低(P < 0.01)。与辛伐他汀组比较,参七合剂组的各血液流变学指标偏低,但差别无统计意义。见表 4。

表 3 参七合剂对高脂血症大鼠肝细胞脂肪样变性的影响 (n = 30)

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	0 级 /只	I 级 /只	II 级 /只	III 级 /只	IV 级 /只
对照	-	30	0	0	0	0
模型	-	0	5	8	8	9
辛伐他汀	1 × 10 <sup>-3</sup>	0	2	9	14	5
参七合剂	1	1	8	11	4	6



A. 对照组; B. 模型组;

C. 参七合剂 1 g·kg<sup>-1</sup> 组; D. 辛伐他汀 1 × 10<sup>-3</sup> g·kg<sup>-1</sup> 组

图 1 参七合剂对高脂血症大鼠肝组织病变的影响(HE 染色, × 200)

表 4 参七合剂对高脂血症大鼠血液流变学指标的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 30$ )

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	全血黏度/mPa·s		血浆黏度/mPa·s	红细胞压积/%
		150 s <sup>-1</sup>	5 s <sup>-1</sup>		
对照	-	4.34 ± 0.42	8.85 ± 1.20	1.65 ± 0.24	41.42 ± 3.51
模型	-	9.85 ± 0.34 <sup>1)</sup>	17.93 ± 4.50 <sup>1)</sup>	2.67 ± 0.62 <sup>1)</sup>	48.65 ± 5.43 <sup>1)</sup>
辛伐他汀	1 × 10 <sup>-3</sup>	6.22 ± 0.37 <sup>2)</sup>	13.57 ± 2.87 <sup>2)</sup>	1.75 ± 0.19 <sup>2)</sup>	43.69 ± 2.84 <sup>2)</sup>
参七合剂	1	5.15 ± 0.49 <sup>2,3)</sup>	12.46 ± 3.85 <sup>2,3)</sup>	1.74 ± 0.16 <sup>2,3)</sup>	42.06 ± 3.47 <sup>2,3)</sup>

#### 4 讨论

血脂异常作为脂质代谢障碍的表现,属于代谢性疾病,但其对健康的损害主要在心血管系统,富含TG的脂蛋白具有致AS的作用<sup>[8]</sup>,血脂代谢异常,特别是TG,LDL-C升高是主要致病危险因素。高脂血症还可引起全血黏度与血浆黏度的升高<sup>[9]</sup>。随着高血脂与心血管疾病关系的研究,人们已经认识到降低血脂对于减少心血管疾病的风险具有重要意义。

中医学认为高脂血症属于“胸痹、血瘀、痰浊”范畴,其病因病机多由于阴阳寒热失调、气机逆乱,致气虚血行无力、瘀血阻滞、心脉痹阻。中医药治疗高脂血症具有应用广泛,疗效确切,毒副作用小的优势。参七合剂源于湖南省名老中医刘新祥教授的经验方,具有益气养血、活血化瘀的功效。方中西洋参所含西洋参茎叶皂苷能纠正高脂血症脂蛋白-胆固醇代谢紊乱,抑制高脂饮食引起的脂质过氧化反应,从而保护细胞膜和亚细胞膜结构和功能。西洋参茎叶总皂苷、人参皂苷Rb<sub>1</sub>,Rb<sub>2</sub>,Rc对胰脂肪酶活性均有很强的抑制作用<sup>[10]</sup>。固醇调节元件结合蛋白裂解激活蛋白(SCAP)和固醇调节元件结合蛋白-1c(SREBP-1c)被认为是哺乳动物脂质合成和摄入的中心调节因子,在脂质代谢的平衡调节中起着非常重要的作用<sup>[11]</sup>。何首乌、三七提取物能减少SCAP,SREBP-1c的表达,降低TC和TG<sup>[12]</sup>。

本研究结果表明,使用自制高脂饲料,可建立了稳定的高脂血症大鼠模型;参七合剂和辛伐他汀均能降低TC,TG,LDL-C,升高HDL-C,减轻大鼠肝细胞脂肪变性,同时能降低全血高切黏度、低切黏度、血浆黏度及红细胞压积,降低血液黏度。与辛伐他汀比较,参七合剂降低TC、升高HDL-C、减轻肝细胞脂肪变性,有显著差异。

综上所述,参七合剂能降低高脂血症模型大鼠的血脂水平及血液黏度,减轻肝细胞脂肪变性,其主要机制可能是通过抑制脂肪酶活性、减少SCAP及SREBP-1c的表达,降低模型大鼠血脂水平。参七合

剂如何影响SCAP,SREBP-1c的表达,有待于进一步研究。

#### [参考文献]

- [1] Szapary P O, Rader D J. The triglyceride-high-density lipoprotein axis: An important target of therapy[J]. Am Heart J, 2004, 148(2): 211.
- [2] 孙立红,邢东明,李敏,等. 高血糖合并高血脂动物模型的初探[J]. 中国医学科学院学报, 2001, 23(1): 4.
- [3] 徐叔云,卞如谦,陈修. 药理实验方法学[M]. 3版. 北京:人民卫生出版社, 2003:1202.
- [4] 刘斐,陈虹,钟明,等. 毕岱皂苷对实验性高血脂症大鼠血脂代谢的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(14): 212.
- [5] 姜洪芳,石宝俊,赵伯涛,等. 忍冬叶黄酮-磷脂复合物的降血脂作用[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(18): 166.
- [6] 中国成人血脂异常防治指南制订小组. 中国成人血脂异常防治指南[J]. 中华心血管杂志, 2007, 35(5): 394.
- [7] 中华医学会肝病分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 非酒精性脂肪肝诊断标准(草案)[J]. 中华肝脏病杂志, 2001, 9(6): 325.
- [8] 周启东. 通心调脂胶囊对冠心病合并高脂血症患者血脂和血液流变学的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2009, 4(10): 736.
- [9] 王燕. 血液流变学指标与高脂血症的关系[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(12): 1179.
- [10] 沈映君. 中药药理学[M]. 2版. 北京:人民卫生出版社, 2011: 534.
- [11] Salek L, Lutucuta S, Ballantyne C M, et al. Effects of SREBP-1c and SCAP polymorphisms on plasma levels of lipids, severity, progression and regression of coronary atherosclerosis and response to therapy with fluvastatin[J]. J Mol Med, 2002, 80(11): 737.
- [12] 余轶群,李军祥,姬爱冬. 何首乌与三七提取物防治大鼠非酒精性脂肪性肝病的实验研究[J]. 山西中医, 2009, 25(5): 56.

[责任编辑 李玉洁]