

绞股蓝与黄芩防治糖尿病心脏病的协同作用研究

刘雪梅¹, 谭正怀^{2*}, 王莉², 罗培²

(1. 成都市妇幼保健院, 成都 610031; 2. 四川省中医药科学院药理毒理研究所, 成都 610041)

[摘要] 目的:探讨绞股蓝与黄芩在防治糖尿病心脏病方面可能存在的协同作用及相关机制。方法:体外考察绞股蓝提取物(GP),黄芩提取物(SBG),以及绞股蓝提取物与黄芩提取物的混合物(GPSBG)各0.5,5,50 mg·L⁻¹对血管内皮细胞、心肌细胞以及系膜细胞的直接作用;采用高脂大鼠加静脉注射链脲佐菌素(STZ)25 mg·kg⁻¹诱导糖尿病心脏病大鼠模型,将造型成功的动物随机分为GP 300 mg·kg⁻¹,SBG 300 mg·kg⁻¹,GPSBG 600 mg·kg⁻¹以及模型组,每天灌胃给药1次,连续8周,末次给药后24 h测定各心脏血流动力学相关指标,并取血测定血脂。结果:SBG 5 mg·L⁻¹可对抗高糖抑制血管内皮细胞 ECV-304 生长($P < 0.05$)、增加一氧化氮(NO)生成($P < 0.05$),抑制系膜细胞增殖($P < 0.001$);GPSBG 5 mg·L⁻¹可对抗高糖抑制 ECV-304 生长($P < 0.05$)、增加一氧化氮(NO)生成($P < 0.001$)、降低谷胱甘肽(GSH)水平($P < 0.001$)的作用,抑制系膜细胞增殖($P < 0.001$);GP 5 mg·L⁻¹可对抗 H₂O₂ 抑制心肌细胞生长($P < 0.05$)、增加 NO 生成($P < 0.05$)、降低 GSH 水平($P < 0.05$)的作用;SBG 0.5 mg·L⁻¹可以减少 H₂O₂ 环境下心肌细胞的 NO 生成($P < 0.05$),提高 GSH($P < 0.05$)水平;GPSBG 5 mg·L⁻¹均可对抗 H₂O₂ 抑制心肌细胞生长($P < 0.05$)、增加 NO 生成($P < 0.05$)、降低 GSH 水平($P < 0.001$)的作用;GP 300 mg·kg⁻¹,SBG 300 mg·kg⁻¹可抑制 II 型糖尿病大鼠心脏指数的增加($P < 0.05$),GPSBG 600 mg·kg⁻¹则可显著降低 II 型糖尿病大鼠血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)水平以及心脏指数($P < 0.05$ 或 $P < 0.001$),GP 300 mg·kg⁻¹可显著增加 II 型糖尿病大鼠心率、左室收缩压、左室舒张末期压、左室收缩及舒张时间变化率等指标,降低左室舒张末期压($P < 0.05$);SBG 300 mg·kg⁻¹可显著降低 II 型糖尿病大鼠左室舒张末期压($P < 0.05$);GPSBG 600 mg·kg⁻¹可显著增加 II 型糖尿病大鼠心率、左室收缩压、左室收缩及舒张时间变化率,降低左室舒张末期压($P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。结论:上述研究结果显示:GP,SBG 在改善 II 型糖尿病大鼠心脏功能方面表现出明显的协同增效作用,这可能与黄芩、绞股蓝均有降低 II 型糖尿病大鼠血清 TG,TC 水平的趋势,并能在内皮细胞、心肌细胞、系膜细胞以及醛糖还原酶等方面作用有关。

[关键词] 绞股蓝提取物;黄芩提取物;糖尿病心脏病;协同作用;体内;体外

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)24-0295-06

Study on the Synergistic Effect between *Gynostemma pentaphyllum* and *Scutellaria baicalensis* in Control of Diabetic Cardiopathy

LIU Xue-mei¹, TAN Zheng-huai^{2*}, WANG Li², LUO Pei²

(1. Maternal and Child Care Service Centre of Chengdu, Chengdu 610031, China;

2. Institute of Pharmacology, Sichuan Acaademy of Chinese Medicine Sciences, Chengdu 610041, China)

[Abstract] **Objective:** To study the synergistic effect between *Gynostemma pentaphyllum* (GP) and *Scutellaria baicalensis* Georgi (SBG) in control of diabetic cardiopathy (DC), providing the scientific basis for the clinical application. **Method:** The *in vitro* effects of GP (0.5, 5, 50 mg·L⁻¹), SBG (0.5, 5, 50 mg·L⁻¹) and the mixture of GP extract and SBG extract (GPSBG, 0.5, 5, 50 mg·L⁻¹) on vascular endothelial cells, myocardial cells and mesangial cells were investigated. Rat model of DC was induced by high fat feeding and injection of streptozotocin (STZ) of 25 mg·kg⁻¹. The DC rats were randomly divided into GP 300 mg·kg⁻¹, SBG 300 mg·kg⁻¹, GPSBG 600 mg·kg⁻¹ and DC model group. The investigation groups were respectively ig

[收稿日期] 20120330(004)

[基金项目] 四川省科学技术厅支撑项目(2008SZ0126)

[第一作者] 刘雪梅, 学士, 主管药师, 从事药物制剂研究, Tel: 028-86630436, E-mail: 535748212@qq.com

[通讯作者] * 谭正怀, 博士, 研究员, 从事中药药理研究, Tel: 028-85258982, E-mail: tanzh616@sohu.com

given corresponding extracts once daily for 8 weeks, while the controls and the models were given the same volume of sodium carboxy methyl cellulose (0.5%). The cardiac hemodynamic indexes and serum lipids were measured at 24 hours after the last administration. **Result:** SBG 5 mg · L⁻¹ and GPSBG 5 mg · L⁻¹ could compete the suppression of ECV-304 growth in 30 mmol · L⁻¹ glucose, increasing NO generation, reduce GSH levels, compete the inhibition of mesangial cell proliferation in 30 mmol · L⁻¹ glucose medium. SBG 5 mg · L⁻¹, GP 5 mg · L⁻¹ and GPSBG 5 mg · L⁻¹ could compete the suppression of ECV-304 growth, increase NO generation, reduce GSH levels by H₂O₂ on myocardial cell. GP 300 mg · kg⁻¹ and SBG 300 mg · kg⁻¹ could decrease the cardiac index in type II diabetic rats, GPSBG 600 mg · kg⁻¹ could significantly reduce the serum levels of TG and TC, index of heart in type II diabetic rats. GP 300 mg · kg⁻¹ could significantly increase left ventricular systolic blood pressure and heart rate, left ventricular end-diastolic pressure, the rate index of left ventricular contraction and relaxation time, and lower left ventricular end-diastolic pressure. SBG 300 mg · kg⁻¹ could significantly reduce left ventricular end-diastolic pressure, GPSBG 600 mg · kg⁻¹ could significantly increase heart rate, left ventricular systolic blood pressure, left ventricular contraction and relaxation time rate, reduce left ventricular end-diastolic pressure in type II diabetic rats. **Conclusion:** GP and SBG show synergistic effect on improving cardiac function in type II diabetic rats. This may be related to the effects of GP and SBG on reducing serum TG, TC in type II diabetic rats, and their effects on endothelial cells, myocardial cells, mesangium cells and aldose reductase.

[**Key words**] *Gynostemma pentaphyllum*; *Scutellaria baicalensis*; diabetic cardiopathy; synergistic effect; *in vivo*; *in vitro*

近年来,糖尿病发病率迅速增长。据世界卫生组织(WHO)公布的权威数据显示,全球糖尿病患者人数已超过 1.77 亿^[1];其中 II 型糖尿病占 90% 以上。流行病学研究结果显示约 70% ~ 80% 的糖尿病患者死于糖尿病心脏病^[2]。糖尿病心脏病(DC)病名于 1979 年由 Ledet 首先提出,很快得到世界同行专家认可。该病包括冠状动脉粥样硬化性心脏病、糖尿病性心肌病、微血管病变和植物神经功能紊乱所致的心律失常等^[3]。这几种病变常共同存在,互为因果,相互促进,形成恶性循环,其特点为发病年龄轻,发展快,极易发生心衰和猝死,是糖尿病多种并发症中危害生命最严重的一种。

早在《救荒本草》中就有关于绞股蓝的记载,其味苦、微甘,性凉,具有清热、补虚、解毒的功能。现代研究表明该药含有绞股蓝皂苷、多糖类、黄酮等多种成份^[4],具有抑制肿瘤、防止衰老、降低血脂、增强免疫、保护心脏和肝脏等药理作用^[5]。黄芩始载于《神农本草经》,具有清热燥湿、泻火解毒等功效,现代研究表明该药含有黄芩苷元、黄芩苷、白杨黄素、汉黄芩素、汉黄芩苷等多种有效成分,具有抗病原微生物、抗病毒、抗炎、抗过敏、抗氧化、抗肿瘤以及对肝脏、免疫系统、神经系统的保护作用^[6]。

本实验室前期研究发现绞股蓝与黄芩合用可有效防治大鼠 II 型糖尿病心脏病(待发表),本文拟通过考察绞股蓝提取物、黄芩提取物以及绞股蓝提取

物与黄芩提取物的混合物对血管内皮细胞、心肌细胞以及系膜细胞的直接作用,以及对 II 型糖尿病心脏病大鼠模型心脏血流动力学相关指标的作用,探讨二者可能存在的协同作用及其相关机制。

1 材料

1.1 药品 绞股蓝提取物(简称 GP):药材购自成都市荷花池中药材市场,经四川省中医药科学院资源研究所舒光明研究员鉴定为(*Gynostemma pentaphyllum*)葫芦科绞股蓝,该提取物含绞股蓝总皂苷 45.6%;黄芩提取物(简称 SBG):药材购自成都市荷花池中药材市场,经四川省中医药科学院资源研究所舒光明研究员鉴定为唇形科植物黄芩(*Scutellaria baicalensis* Georgi)的干燥根,该提取物含黄芩总黄酮 47.2%;绞股蓝提取物与黄芩提取物(简称 GPSBG):为绞股蓝提取物与黄芩提取物的等量混合物。以上样品均由四川省中医药科学院药理学研究所易进海博士提供。

1.2 试剂 RPMI1640 培养基、M199 培养基、DMEM-F12 培养基,美国 GIBCO 公司产品,批号分别为 0830504,1279324,0740602。小牛血清,民海公司产品,批号 080714。四氮唑(MTT),美国 Sigma 公司产品,批号 080709。NO 测定试剂盒、GSH 测定试剂盒,南京建成生物工程研究所,批号 20080512。

1.3 细胞株 人内皮细胞株(ECV-304),购自上海拜力生物科技有限公司。大鼠心肌细胞,购自中国

科学院上海生命科学研究院细胞资源中心。大鼠肾系膜细胞,购自武汉大学保藏中心。

1.4 仪器 Varioskan Flash 全波长多功能酶标仪(美国 Thermo);UV-730 半自动生化分析仪(日本岛津);MP150 十六道生理记录仪(美国 BIOPAC 公司)。

1.5 动物 Sprague-Dawley (SD)大鼠,SPF 级。由四川省中医药科学院实验动物中心提供,许可证号为 SCXK(川)2008-19 号。

2 方法

2.1 对高糖培养血管的影响 选取同一代人内皮细胞 ECV-304 接种于含 10% 小牛血清的 RPMI 1640 培养基 96 孔培养板中,待细胞生长至亚融合状态时,同步 24 h 后,除正常对照组(葡萄糖终浓度 $5.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)外,其余各组均分别加入含高糖(葡萄糖 $30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的 RPMI1640 培养基至 96 孔板中,再分别加入不同浓度的 GP(使其终质量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),SBG(使其终质量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)以及 GPSBG(使其终质量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。每个药物设 3 个浓度组,每个浓度设 3 个复孔。同时设高糖模型组。在作用后 72 h 时取上清液测定其 NO, GSH 等指标,然后采用 MTT 法测定其细胞增殖情况。

2.2 对 H_2O_2 致心肌细胞细胞损伤的影响 选择同一代大鼠心肌细胞,接种于含有 10% 小牛血清的 M199 培养基的 96 孔培养板中,待细胞生长至亚融合状态时,同步 24 h 后,加入新鲜培养基,再分别加入不同浓度的 GP(使其终质量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),SBG(使其终质量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)以及 GPSBG(使其终质量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。每个药物设 3 个浓度组,每个浓度设 3 个复孔。同时设 H_2O_2 模型组。在培养 30 min 后,再加入 H_2O_2 使其终质量浓度为 $200 \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ 。在作用 24 h 时取上清液测定其 NO, GSH 等指标,然后采用 MTT 法测定其细胞增殖情况。

2.3 对系膜细胞增殖的影响 选取同一代大鼠系膜细胞,接种于含 10% 小牛血清的 DMEM-F12 培养基 96 孔培养板中,待细胞生长至亚融合状态时,同步 24 h 后,除空白对照组、正常对照组(葡萄糖终质量浓度 $5.5 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)外,其余各组均分别加入含高糖(葡萄糖 $30 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)的 DMEM-F12 培养基至 96 孔板中,再分别加入不同浓度的 GP(使其终质量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$),SBG(使其终质

量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)以及 GPSBG(使其终质量浓度分别达到 $0.5, 5, 50 \text{ mg} \cdot \text{L}^{-1}$)。每个药物设 3 个浓度组,每个浓度设 3 个复孔。同时设 H_2O_2 模型组。分别作用后 72 h,去除上清液,用 MTT 法测定其细胞增殖情况。

2.4 对糖尿病心脏病大鼠的影响 取体重为 180 ~ 220 g 雄性大鼠,适应性喂养 3 d 后,随机分为正常对照组和高脂模型组。所有高脂模型大鼠按 $20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 灌胃给予高糖高脂乳[白糖(g):猪油(g):蒸馏水(mL):吐温-80(mL)为 12:8:20:1 配制],每天灌胃高糖高脂乳 1 次,连续 28 d,正常对照组则给予等体积蒸馏水;末次给予高糖高脂乳并禁食不禁水 24 h 后,所有高脂大鼠均尾静脉注射链脲佐菌素(STZ) $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,正常对照组则给予等体积柠檬酸缓冲液。注射 STZ 后 1 周,取血测定血糖(Glu)、甘油三酯(TG)及胆固醇(TC)水平。将随机血糖大于 $13.7 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ 合并 TG,TC 升高为模型制作成功的判断标准。将造模成功大鼠随机分为 4 组:模型组,GP 300,SBG 300,GPSBG $600 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$,每天给药 1 次,连续 8 周,模型组和正常对照组分别给予等体积溶剂 0.5% 羧甲基纤维素钠;末次给药 24 h 后,大鼠腹腔注射水合氯醛 $350 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 麻醉后将其仰卧位固定于木板上;将准备好的插管与 16 道生理记录仪的压力换能器相接,管中充盈肝素钠的生理盐水溶液。暴露大鼠右颈总动脉,结扎远心端,用大鼠动脉夹阻断近心端血流,在暴露的颈总动脉上剪一斜口,插管入左心室,固定以测定大鼠左室内压(LVP)。同上连接管道,暴露大鼠右股动脉,结扎远心端,插管插入股动脉后固定以测定大鼠动脉压(BP)。用标准 II 导联连接法测定其 II 导联心电图。稳定 30 min 后,同时记录大鼠的左室内压、股动脉压、II 导联心电图、以及 dp/dt 等血流动力学参数。记录 20 min 后,大鼠颈总动脉取血,离心,取血浆用于测定 TG 以及 TC 等指标。取心脏称重并计算其脏器系数。

3 结果

3.1 对高糖培养血管内皮细胞的影响 从表 1 可见,ECV-304 在高糖环境下,其生长受到抑制,NO 生成增加,GSH 水平降低,与对照组比较有统计学差异。SBG 及 GPSBG 均可对抗高糖抑制 ECV-304 生长、增加 NO 生成、降低 GSH 水平的作用,与高糖组比较有统计学差异。而 GP 对高糖环境下内皮细胞的生长以及 NO, GSH 水平均无明显影响,与高糖组比较无统计学差异。

表 1 各提取物对高糖环境下血管内皮细胞增殖、NO 和 GSH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	质量浓度 /mg·L ⁻¹	A	NO /μmol·L ⁻¹	GSH /mg·L ⁻¹
对照	-	0.67 ± 0.07 ²⁾	546.7 ± 23.0 ²⁾	35.6 ± 9.1 ²⁾
高糖	-	0.36 ± 0.04	696.2 ± 31.7	23.9 ± 11.9
GP	50	0.37 ± 0.23	609.9 ± 55.9	28.9 ± 10.1 ¹⁾
	5	0.36 ± 0.12	588.9 ± 67.0	27.9 ± 2.4
	0.5	0.38 ± 0.08	621.1 ± 13.8	25.1 ± 5.9
SBG	50	0.43 ± 0.11 ¹⁾	589.0 ± 24.4	25.9 ± 7.8
	5	0.44 ± 0.04 ¹⁾	571.4 ± 10.0 ¹⁾	23.9 ± 8.1
	0.5	0.37 ± 0.12	602.8 ± 64.9	29.5 ± 18.0
GPSBG	50	0.38 ± 0.13	556.9 ± 78.1 ³⁾	31.9 ± 4.7 ³⁾
	5	0.41 ± 0.02 ¹⁾	576.9 ± 13.9 ¹⁾	31.1 ± 10.1
	0.5	0.38 ± 0.09	580.4 ± 43.9 ¹⁾	28.9 ± 0.9 ³⁾

注:与高糖组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ (表 3 同)。

3.2 对 H₂O₂ 致心肌细胞损伤的影响 从表 2 可见,在 200 μmol·L⁻¹ H₂O₂ 作用 24 h 后,心肌细胞的生长受到明显抑制,其吸光度(A)明显降低,上清液 NO 含量明显增加,GSH 含量明显降低,与正常对照组相比有统计学差异。GP 及 GPSBG 均可对抗 H₂O₂ 抑制心肌细胞生长、增加 NO 生成、降低 GSH 水平的作用,与 H₂O₂ 组比较有统计学差异。而 SBG 对 H₂O₂ 下心肌细胞的生长无明显影响,与 H₂O₂ 比较有统计学差异;但可以减少 NO 生成,提高 GSH 水平,与 H₂O₂ 比较有统计学差异。

表 2 各提取物对 H₂O₂ 环境下心肌细胞增殖、NO 和 GSH 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	浓度 /mg·L ⁻¹	A	NO /μmol·L ⁻¹	GSH /mg·L ⁻¹
对照	-	0.23 ± 0.03 ²⁾	563.6 ± 10.0 ¹⁾	31.90 ± 5.02 ³⁾
H ₂ O ₂	-	0.13 ± 0.05	650.0 ± 12.3	12.46 ± 3.83
GP	50	0.12 ± 0.09	608.4 ± 22.7 ¹⁾	23.46 ± 3.91 ³⁾
	5	0.14 ± 0.03 ¹⁾	619.3 ± 34.6 ¹⁾	19.65 ± 3.12 ³⁾
	0.5	0.13 ± 0.03	630.5 ± 9.1	18.98 ± 4.87 ³⁾
SBG	50	0.13 ± 0.07	635.4 ± 15.5	15.89 ± 4.93
	5	0.12 ± 0.04	660.1 ± 24.2	13.87 ± 6.67
	0.5	0.15 ± 0.12	625.9 ± 9.1 ¹⁾	16.01 ± 1.43 ¹⁾
GPSBG	50	0.18 ± 0.03 ³⁾	589.1 ± 11.5 ³⁾	23.76 ± 6.97 ³⁾
	5	0.15 ± 0.02 ¹⁾	614.7 ± 74.6 ¹⁾	20.09 ± 0.35 ³⁾
	0.5	0.13 ± 0.08	632.6 ± 37.7	16.56 ± 3.01 ¹⁾

注:与 H₂O₂ 比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$ 。

3.3 GP 对高糖培养肾小球系膜细胞生长的影响 系膜细胞在高糖环境下其增殖速度显著增加,与对照组比较有统计学差异;SBG 及 GPSBG 可显著抑制

系膜细胞增殖,与模型组比较有统计学差异;而 GP 对高糖环境下系膜细胞的增殖无明显影响,与模型组比较无统计学差异。见表 3。

表 3 GP 对高糖环境下系膜细胞生长的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 3$)

组别	质量浓度/mg·L ⁻¹	A	抑制率/%
对照	-	0.38 ± 0.02 ²⁾	
高糖	-	0.44 ± 0.05	
GP	50	0.43 ± 0.13	
	5	0.44 ± 0.05	
	0.5	0.46 ± 0.03	
SBG	50	0.32 ± 0.03 ³⁾	26.38
	5	0.33 ± 0.05 ³⁾	24.31
	0.5	0.32 ± 0.10 ³⁾	25.92
GPSBG	50	0.34 ± 0.04 ³⁾	22.25
	5	0.37 ± 0.06 ³⁾	14.45
	0.5	0.39 ± 0.04 ³⁾	11.70

3.4 对 II 型糖尿病心脏病大鼠的影响

3.4.1 对 II 型糖尿病心脏病大鼠血糖等指标的影响 从表 4 可见,高脂大鼠在注射 STZ 25 mg·kg⁻¹ 后 2 个月,其血清 Glu,TC 以及 TG 水平仍然保持在较高水平,其心脏指数显著增加,与对照组比较有统计学差异。GP,SBG 均有降低 II 型糖尿病大鼠血清 TG,TC 水平的趋势,但作用较弱,与模型组比较无统计学差异;但可抑制 II 型糖尿病大鼠心脏指数的增加,与模型组比较有统计学差异。GPSBG 则可显著降低 II 型糖尿病大鼠血清 TG,TC 水平以及心脏指数,与模型组以及 SBG 组比较均有统计学差异,其抑制心脏指数增加的作用明显优于 GP 或 SBG 单用。

3.4.2 对 II 型糖尿病心脏病大鼠心脏血流动力学的影响 从表 5 可见,模型组大鼠心率变慢,左室收缩压(LVSP)下降、左室舒张末期压(LVEDP)升高,左室内要变化速率绝对值变小(+dp/dt_{max} 和 -dp/dt_{max}),与对照组比较有统计学意义。GP 可显著增加 II 型糖尿病大鼠心率, LVSP, LVEDP 以及 -dp/dt_{max} 等指标,降低 LVEDP;SBG 可显著降低 II 型糖尿病大鼠 LVEDP;GPSBG 可显著增加 II 型糖尿病大鼠心率, LVSP, +dp/dt_{max} 和 -dp/dt_{max},降低 LVEDP,与模型组及 SBG 组比较均有统计学差异。

4 讨论

血流动力学检查发现无明显心衰症状的糖尿病心脏病患者其左心室顺应性降低而其收缩功能正常,但其舒张功能常已发生明显改变^[7],其心脏自

表4 各提取物对II型糖尿病心脏病大鼠血糖、血脂以及心脏指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	Glu/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TG/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	TC/ $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$	心脏指数/ $\text{g} \cdot 100 \text{g}^{-1}$
对照	-	5.6 ± 1.3 ³⁾	0.6 ± 0.1 ²⁾	1.6 ± 0.4 ²⁾	2.8 ± 0.3
模型	-	26.7 ± 7.5	1.6 ± 0.5	2.8 ± 1.0	4.3 ± 0.5
GP	300	24.7 ± 7.2	1.3 ± 0.6	2.2 ± 0.9	3.7 ± 0.6 ¹⁾
SBG	300	28.0 ± 5.1	1.3 ± 0.7	2.2 ± 1.0	3.8 ± 0.5 ¹⁾
GPSBG	600	25.4 ± 8.8	1.1 ± 0.3 ¹⁾	2.0 ± 0.9 ¹⁾	3.1 ± 0.4 ^{3,4)}

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$, ³⁾ $P < 0.001$;与SBG组比较⁴⁾ $P < 0.05$ (表5同)。

表5 各提取物对II型糖尿病心脏病大鼠心率以及心脏血流动力学指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/ $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$	HR/ 次/min	LVSP/ mmHg	LVEDP/ mmHg	+ dp/dt _{max} / $\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1}$	- dp/dt _{max} / $\text{mmHg} \cdot \text{s}^{-1}$
对照	-	420.5 ± 33.2 ³⁾	167.2 ± 9.3 ³⁾	6.2 ± 1.5 ³⁾	4 810.3 ± 817.6 ³⁾	3 824.4 ± 429.5 ³⁾
模型	-	254.6 ± 25.4	125.4 ± 11.2	14.7 ± 2.3	2 261.7 ± 620.0	2 201.7 ± 655.2
GP	300	287.5 ± 21.7 ¹⁾	137.4 ± 13.1 ¹⁾	12.5 ± 2.0 ¹⁾	2 628.2 ± 339.6	2 843.1 ± 334.6 ¹⁾
SBG	300	274.6 ± 23.5	128.7 ± 11.0	11.0 ± 2.5 ¹⁾	2 635.5 ± 415.0	2 600.4 ± 337.0
GPSBG	600	338.9 ± 30.0 ^{3,4)}	151.2 ± 13.7 ^{3,4)}	8.4 ± 2.2 ^{3,4)}	3 000.5 ± 500.1 ²⁾	3 215.5 ± 354.9 ^{2,4)}

主神经功能紊乱主要表现在心率变异性增加(HRV)、心动过速、运动耐力降低、血压调节功能异常、体位性低血压等^[8]。动物试验研究发现大鼠在注射STZ 2周后,其心率明显变慢,心脏功能受损^[9]。

研究表明,糖尿病心脏病的发生、发展与过氧化损伤、多元醇通路活性增加、糖基化终末产物生成增加、系膜细胞增殖及功能增加等因素密切相关^[10]。一方面高糖所致的过氧化损伤致内皮细胞功能受损,另一方面由于系膜细胞增殖与功能的显著增加使细胞外基质堆积、加上糖基化终末产物生成等因素致使心脏组织营养血管发生硬化导致局部供血不足,同时也使心肌细胞发生纤维化,结果导致心脏舒张与收缩功能均受损。而多元醇通路活性的增加将大大加重自主神经损伤并出现危害生命的心律失常等。有报道绞股蓝的有效部位绞股蓝皂苷对糖尿病微血管病变、糖尿病神经病变以及糖尿病肾病均有较好的防治作用,推测其作用与其具有抗氧化、降脂、刺激神经生长因子表达等作用有关^[5],本研究发现绞股蓝并不能直接对抗高糖对血管内皮细胞的损伤,但可以增加其GSH水平;直接对抗H₂O₂对心肌细胞的损伤,降低NO生成,增加GSH水平;对高糖环境下系膜细胞的增殖也无明显影响;绞股蓝体内可抑制II型糖尿病大鼠心脏指数的增加,显著增加II型糖尿病大鼠心率、左室收缩压、左室舒张末期压、左室收缩及舒张时间变化率等指标,降低左室舒

张末期压;提示绞股蓝对II型糖尿病大鼠心脏功能的保护作用可能与其具有抗氧化作用以及对神经系统的作用密切相关。有报道显示黄芩具有抗氧化、抑制醛糖还原酶的作用。本研究显示黄芩可对抗高糖抑制ECV-304生长、增加NO生成、降低GSH水平的作用,抑制系膜细胞增殖,黄芩可显著降低II型糖尿病大鼠心脏指数及左室舒张末期压;提示黄芩对II型糖尿病大鼠心脏功能的保护作用可能与其能对抗高糖对内皮细胞、系膜细胞的作用密切相关。研究结果显示:黄芩提取物、绞股蓝提取物对内皮细胞、心肌细胞以及系膜细胞的直接作用并不相同,二者存在一定的相加作用;而在改善II型糖尿病大鼠心率、左室收缩压、左室收缩及舒张时间变化率,降低左室舒张末期压等方面表现出明显的协同增效作用,这可能与黄芩、绞股蓝均有降低II型糖尿病大鼠血清TG、TC水平的趋势,并能在内皮细胞、心肌细胞、系膜细胞以及醛糖还原酶等方面表现出互补作用有关。其详细协同作用机制还有待进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Wild S, Roglic G, Green A, et al. Global prevalence of diabetes; Estimates for the year 2000 and projections for 2030[J]. Diabetes Care, 2004,27(5): 1047.
- [2] Kleinman J C, Donahue R P, Harris M I, et al. Mortality among diabetes in a national sample[J]. Am J Epidemiol, 1988, 128(2): 389.

泽泻丹明饮对高脂血症大鼠血脂、脂联素水平的影响

洪军¹, 赵明芬¹, 汪建萍¹, 陈苗苗¹, 刘宏炳², 骆新³, 安冬青^{2*}

(1 新疆医科大学附属中医医院, 乌鲁木齐 830000; 2. 新疆医科大学中医学院, 乌鲁木齐 830000;
3. 新疆医科大学药学院, 乌鲁木齐 830000)

[摘要] 目的: 观察泽泻丹明饮对高脂血症大鼠血脂、脂联素水平的影响。方法: 以高脂饮食喂养 14 d 建立高脂血症大鼠模型。分别以泽泻丹明饮高剂量生药(4.0 g·kg⁻¹)、中剂量(2.0 g·kg⁻¹)、低剂量(1.0 g·kg⁻¹)及血脂康(20 mg·kg⁻¹)进行干预, 共 21 d。监测血清甘油三酯(TG)、胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL)和脂联素(ADP)水平, 并在光镜下观察大鼠肝脏病理变化。结果: 泽泻丹明饮高剂量组与模型组比较, TC, TG 显著降低($P < 0.01$), LDL-C 明显降低($P < 0.05$), HDL-C 有升高趋势, 血清 ADP 水平显著升高($P < 0.01$)。中剂量组与模型组比较血清 ADP 水平明显升高。结论: 泽泻丹明饮中、高剂量组可调节血脂、脂联素水平, 具有良好的改善血脂紊乱作用。

[关键词] 高脂血症; 血脂水平; 脂联素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)24-0300-04

Influence of Zexie Danming Drink on Serum Lipids and Adiponectin in Rats with Hyperlipidemia

HONG Jun¹, ZHAO Ming-fen¹, WANG Jian-ping¹, CHEN Miao-miao¹,
LIU Hong-bing², LUO Xin³, AN Dong-qing^{2*}

(1. Xinjiang Medical University Affiliated Hospital of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, China;
2. Xinjiang Medical University College of Traditional Chinese Medicine, Urumqi 830000, China;
3. Xinjiang Medical University School of Medicine, Urumqi 830000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the influence of Zexie Danming Drink (ZDD) on serum lipids and

[收稿日期] 20120410(001)

[基金项目] 国家自然科学基金(81160429); 新疆名医名方与特色方剂学实验室开放基金课题(XJDX0910-2009-01)

[第一作者] 洪军, 主任医师, 副教授, 主要从事高脂血症的中医药研究, Tel: 0991-5812655, E-mail: hju920@sina.com

[通讯作者] * 安冬青, 博士, 主任医师, 教授, 主要从事心血管疾病的中西医结合研究, Tel: 0991-5812655, E-mail: cm918@sina.cn

[3] Ledet T, Neubauer B, Christensen N J, et al. Diabetic cardiopathy[J]. Diabetologia, 1979, 16(4):207.

[4] 沈宏伟, 肖彦春, 车仁国, 等. 绞股蓝化学成分研究的现状[J]. 时珍国医国药, 2008, 19(7): 1561.

[5] 谢爱泽, 高雅, 张可锋, 等. 绞股蓝药理与临床研究进展[J]. 中国药业, 2008, 17(14): 74.

[6] 宋扬文, 陈忻. 中药黄芩药理作用的研究进展[J]. 中国中医药科技, 2010, 17(4): 375.

[7] Omar Asghar, Ahmed Al-Sunni, Kaivan Khavandi, et al. Diabetic cardiomyopathy [J]. Clin Sci (Lond), 2009, 116(Pt 10): 741.

[8] Lucini D, Zuccotti G, Malacarne M, et al. Early progression of the autonomic dysfunction observed in pediatric type 1 diabetes mellitus [J]. Hypertension, 2009, 54(5): 987.

[9] Weytjens C, Franken P R D'hooge J, et al. Doppler myocardial imaging in the diagnosis of early systolic left ventricular dysfunction in diabetic rats [J]. Eur J Echocardiogr, 2008, 9(3):326.

[10] Voulgari C, Papadogiannis D, Tentolouris N. Diabetic cardiomyopathy: from the pathophysiology of the cardiac myocytes to current diagnosis and management strategies [J]. Vasc Health Risk Manag, 2010, 21(6):883.

[责任编辑 李玉洁]