

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]

adiponectin in hyperlipidemic rats. **Method:** A high-fat diet was fed 14 d to establish rat model of hyperlipidemia. Rats in different groups were given drugs accordingly for 21 days: ZDD high dose ($4.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), medium dose ($2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$), low dose ($1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) and Xuezhikang ($20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$). Serum triglycerides (TG), cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL), low-density lipoprotein cholesterol (LDL), and adiponectin factors (ADP) and liver pathological changes were determined and observed. **Result:** Compared with model group, TC and TG in ZDD high dose group were significantly lowered ($P < 0.01$), LDL-C decreased significantly ($P < 0.05$), serum ADP level increased significantly ($P < 0.01$) and with a trend of elevation in HDL-C,. Compared with model group, in the middle dose group serum ADP level was significantly increased. **Conclusion:** ZDD of high dose or medium dose can regulate blood lipids and adiponectin levels, with good improvement for dyslipidemia.

[**Key words**] hyperlipidemia; lipid levels; adiponectin

高脂血症已被证实是发病率、死亡率居高的心脑血管疾病独立的危险因素之一,并且与糖尿病及代谢综合征关系密切。课题组在结合了中医经典方剂及继承名老中医经验的基础上,根据新疆地域特色研发泽泻丹明饮治疗高脂血症,在临床上取得了较好疗效。本研究主要通过观察泽泻丹明饮对高脂血症大鼠的血脂、脂联素水平的影响,探讨其对高脂血症的干预效果,为开展特色方剂治疗新疆地区高脂血症提供科学依据。

1 材料

1.1 动物 清洁级 Wistar 大鼠,体重(175 ± 25) g,由新疆医科大学动物实验中心提供,动物许可证号 SYXK(新)2003-0001。

1.2 仪器 AL204-电子分析天平(METTLER TOLEDO), PL602-s-电子称(METTLER TOLEDO), 7600-020ISE-自动大生化仪(日立全), elx800-酶标仪(Biotek)。

1.3 药物、试剂 泽泻丹明饮,新疆医科大学医学院新疆名医名方与特色方剂实验室提供,批号 120112。丙硫氧嘧啶片,上海朝晖药业有限公司,批号 091005。胆固醇,天津市光复精细化工研究所,批号 20110210。胆酸钠,北京奥博星生物技术有限责任公司,批号 20090415。聚氧乙烯失水山梨醇脂肪酸酯(吐温-80),天津市盛奥化学试剂有限公司,批号 2011219。1,2-丙二醇,天津市富宇精细化工有限公司,批号 20100823。

2 方法

2.1 动物分组 清洁级 Wistar 大鼠 60 只,雄性,体重(175 ± 25) g,适应性喂养 1 d。按体重、性别均衡随机^[2]分为 6 组,每组 10 只。分别为正常组、高脂血症模型组、泽泻丹明饮高、中、低剂量组、血脂康组。

2.2 高脂乳剂的制备 配方^[1-2]猪油 20 g,胆固醇

10 g,胆酸钠 2 g,丙基硫氧嘧啶 1 g,吐温-80 20 mL,丙二醇 20 mL,加蒸馏水至 100 mL。将猪油加热熔化,熔化完全后加入胆固醇,搅拌使其完全溶解。同法加入胆酸钠,将研磨的丙基硫氧嘧啶缓缓加入,此时应控制油温。然后停止加热,加入适量蒸馏水及吐温-80、丙二醇,不断搅拌,再加蒸馏水至足量,充分搅拌,使其呈均匀乳剂,冰箱冷藏备用。

2.3 高脂血症模型的建立 各组每日上午给药:对照组、模型组 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 蒸馏水灌胃,泽泻丹明饮高剂量组、中剂量组、低剂量组分别给予 $4.0, 2.0, 1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$,血脂康组给予 $20 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 血脂康,连续灌胃 7 d;第 8 天起每日上午继续上述给药,下午除空白组 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ 蒸馏水灌胃外,其余各组用脂肪乳剂($15 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$)灌胃,连续 14 d,共 21 d。结果显示高脂血症模型组与正常组相比,TC, TG, LDL-C 均显著升高($P < 0.01$),HDL-C 明显降低($P < 0.05$),造模成功。

2.4 观察指标

2.4.1 一般情况 大鼠精神状况、活动情况、皮毛光泽度、饮食及饮水量等

2.4.2 大鼠血脂 4 项、血清脂联素水平测定 末次给药禁食(饮水照常)12 h 后,摘眼球取血 5 mL,离心、取上清并分装,分别全自动生化仪测定血清 TG, TC, HDL, LDL 和 ELISA 试剂盒测定脂联素水平。

2.4.3 大鼠肝指数及病理变化测定 取血后,打开腹腔肉眼观察肝脏的大小、色泽,取出完整肝脏,用生理盐水冲洗干净,随后称重,以肝脏质量(g)/大鼠体重(kg)作为肝指数($\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$)。切下肝右叶,10% 甲醛溶液固定,然后经流水冲洗,放入生物组织脱水机进行逐级脱水、透明、浸蜡,石蜡包埋切片,常规 HE 染色,光镜下观察病理变化。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 软件;数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用成组 t 检验; $P < 0.05$ 为有

统计意义。

3 结果

3.1 一般情况 大鼠精神状况、活动情况、皮毛光泽度、饮食及饮水量等一般情况较实验前无明显变化。

3.2 对高脂血症大鼠血清 TG,TC,HDL-C,LDL-C 水平的影响 见表 1。血脂康组与模型组比较 TC,

TG,LDL-C 显著降低 ($P < 0.01$),HDL-C 显著升高 ($P < 0.05$);泽泻丹明饮高剂量组与模型组比较 TC,TG,LDL-C 显著降低 ($P < 0.01$),HDL-C 有升高趋势,但未显示出统计学差异。中剂量组与模型组比较在降低 TG 上有明显差异 ($P < 0.05$)。低剂量组与模型组比较比较无统计学意义。血脂康组与泽泻丹明饮高剂量组比较无明显差异。

表 1 泽泻丹明饮对高脂血症大鼠血清 TG,TC,HDL-C,LDL-C 水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$) mmol·L⁻¹

组别	给药剂量/g·kg ⁻¹	TG	TC	HDL-C	LDL-C
对照	-	0.84 ± 0.14	1.07 ± 0.31	0.75 ± 0.18	1.27 ± 0.06
模型	-	6.06 ± 1.16	2.58 ± 0.59	0.31 ± 0.17	2.25 ± 0.12
泽泻丹明饮	4.0	3.21 ± 0.19 ²⁾	1.67 ± 0.16 ²⁾	0.42 ± 0.23	1.78 ± 0.11 ¹⁾
	2.0	4.17 ± 1.41 ¹⁾	2.25 ± 0.23	0.34 ± 0.42	2.05 ± 0.66
	1.0	5.57 ± 1.33	2.68 ± 0.62	0.29 ± 0.33	2.48 ± 0.02
血脂康	0.02	3.88 ± 0.99 ²⁾	1.86 ± 0.04 ²⁾	0.68 ± 0.27 ¹⁾	1.65 ± 0.41 ²⁾

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

3.3 对高脂血症大鼠脂联素水平、肝指数的影响 见表 2。模型组大鼠与正常组相比,血清 ADP 水平显著降低 ($P < 0.01$)。血脂康组及泽泻丹明饮高剂量组与模型组比较血清 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 ($P < 0.05$)。血脂康组与泽泻丹明饮高剂量组比较血清 ADP 水平无明显差异;血脂康组与泽泻丹明饮中剂量组比较血清 ADP 水平明显升高 ($P < 0.05$)。泽泻丹明饮低剂量组与模型组比较无统计学意义。

表 2 泽泻丹明饮对高脂血症大鼠脂联素水平、肝指数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

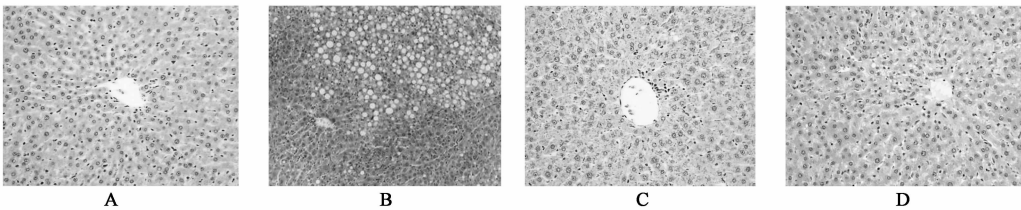
组别	给药剂量 /g·kg ⁻¹	脂联素 /μg·mL ⁻¹	肝指数 /%
对照	-	8.46 ± 1.06	31.85 ± 3.90
模型	-	3.32 ± 0.08 ²⁾	40.41 ± 5.20 ¹⁾
泽泻丹明饮	4.0	6.96 ± 0.11 ²⁾	33.41 ± 4.80
	2.0	6.21 ± 0.34 ²⁾	36.41 ± 5.50
	1.0	4.45 ± 0.56 ¹⁾	37.43 ± 5.00
血脂康	0.02	3.86 ± 0.28	36.24 ± 5.40

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ 。

3.4 对高脂血症大鼠肝组织的影响 各组光镜下观察肝组织病理情况见图 1。对照组肝组织结构完整、清晰,肝小叶结构正常,模型组肝小叶界限不清,肝细胞排列紊乱、明显脂肪变性,未见肝间质纤维化改变。泽泻丹明饮高剂量组中央区周围可见少数肝细胞脂肪变性,中剂量组中央区周围少数肝细胞脂肪变性,但比高剂量组明显。

4 讨论

高脂血症是一种全身性疾病,指血中总胆固醇(TC)和/或甘油三酯(TG)过高或高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)过低。其主要危害是导致动脉粥样硬化,进而导致众多的相关疾病,其中最常见的一种致命性疾病就是冠心病。西医西药治疗高脂血症疗效较好,但其副作用多,部分患者不能耐受。近年来,中医药治疗高脂血症已成为研究的热点,诸多学者根据中医辨证分型,遣方用药,取得了良好的效果^[3-4]。新疆因其特殊的地理、人文环境等,成为高脂血症的高发地区,并且具有地域性的证候特点。本课题组根据新疆地区特点,研发出泽泻丹明饮治疗高脂血症取得较好疗效。



A. 对照组;B. 模型组;C. 泽泻丹明饮 4 g·kg⁻¹组;D. 泽泻丹明饮 2 g·kg⁻¹组

图 1 泽泻丹明饮对高脂血症大鼠肝组织的影响(HE 染色,×400)

由于新疆处于西北内陆,冬长夏暑,温差较大,降水量少,水分蒸发迅速,气候干燥,易损耗肝肾阴血;民族众多,饮食以牛羊肉为主,且饮食过咸,又新疆男性嗜烟,多喜饮酒,助湿生痰。因此,新疆是高脂血症的易发地区,证候以肝肾阴虚为本,痰浊瘀血为标。流行病学调查也同样证实新疆地区高脂血症与肝肾亏虚、痰浊血瘀密切相关^[5-6]。治法宜补肝肾,祛痰浊,散瘀血,方选泽泻丹明饮。方含泽泻、决明子、丹参、制首乌、山楂等。其中泽泻、决明子为君,泽泻性甘、寒,归肾、膀胱经,功能行痰饮,利水湿而降浊。决明子,性甘、苦、微寒,入肝、大肠经,具有清肝滋肾、润肠通便的作用,可上清肝肾之火,下予浊脂以通路。丹参为臣,苦、微寒,入心、肝经,功能破宿血、生新血。佐以何首乌,性苦、甘、涩,微温,归肝、肾经,其善补肝肾,益精血。山楂为使,性酸、甘,微温,归脾胃、肝经,能消食化积,行气散瘀,功兼佐使之用。全方消中有补,气血兼顾,阴阳并调。

现代药理的研究也证实^[7-8],泽泻的脂溶性部分、乙醇提取物及泽泻醇等均有显著的降血脂作用,并能改善肝脏的脂肪代谢而有抗脂肪肝作用;决明子有降低血中 TC、TG 及扩张冠状动脉、增加冠脉血流量等作用;丹参能改善血液流变性,降低血液黏度,抑制血小板和凝血功能,激活纤溶,抗血栓形成,能调节血脂,抑制动脉粥样硬化斑块形成;山楂所含的脂肪酸能促进脂肪消化,通过提高血清中高密度胆固醇浓度,增加胆固醇的排泄,实现降血脂,抗动脉粥样硬化作用。

研究显示,脂联素在维持机体糖、脂肪等代谢平衡过程中发挥着重要的作用。其全基因组扫描显示染色体 3q27 区域存在 2 型糖尿病、代谢综合征和冠心病的易感位点^[9]。因此脂联素具有抗炎、调脂、降糖及胰岛素增敏作用。

从本实验结果来看,泽泻丹明饮中、高剂量组在连续给药 3 周后,具有很好的改善血脂紊乱作用,能

够明显降低血清 TG、TC、LDL-C 水平,并且具有升高 HDL-C 的趋势。同时泽泻丹明饮中、高剂量组与模型组比较血清 ADP 水平亦显著升高。因此本实验血脂紊乱的改善可能和泽泻丹明饮干预后,脂联素水平的升高有关。

[参考文献]

- [1] 李茂言,何利城. 微孔草总油对大鼠实验性高脂血症的防治作用[J]. 中国中药杂志,1999,24(2):106
- [2] 马建林,毛焕元. 自制脂肪乳剂灌胃在家兔高脂血症模型制作中的应用[J]. 同济医科大学学报,1999,28(5):409
- [3] 唐雪梅,翟玉祥. 加味泽泻饮对实验性高脂血症大鼠血液流变学及血清一氧化氮的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2006,5(2):26
- [4] 王佳涛,张国伦,孙宇章. 观察健脾祛脂汤对高脂血症(痰浊阻遏证)患者血管内皮功能的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,2(6):80
- [5] 曲丽丽,史焱. 浅谈从脾论治高脂血症[J]. 中国中医药现代远程教育,2009,7(3):82
- [6] 占程燕,杨惠民. 高脂血症痰瘀证基因多态性分布特点及其与血脂水平相关性探索[J]. 北京中医药杂志,2007,30(9):634
- [7] 黎海彬,方昆阳,吕翠婷,等. 决明子、山楂提取物不同配比降血脂作用的研究[J]. 中草药,2007,30(5):573
- [8] 李明元,罗孟军,叶 娉. 橙黄决明素的降血脂作用研究[J]. 中药药理与临床,2008,24(6):36
- [9] Vionnet N, Hani El-H, Dupont S, et al. Genomewide search for type 2 diabetes-susceptibility genes in French whites; evidence for a novel susceptibility locus for early-onset diabetes on chromosome 3q27-qter and independent replication of a type 2 diabetes locus on chromosome[J]. Am J Hum Genet,2000,67(2):1470.

[责任编辑 李玉洁]