

降脂 II 制剂对家兔高脂血症 及动脉粥样硬化的影响

王琳^{1*}, 吴纪凯¹, 朱缨¹, 范淦彬²

(1. 苏州卫生职业技术学院, 江苏 苏州 215009;

2. 苏州派腾生物医药科技有限公司, 江苏 苏州 215009)

[摘要] **目的:**探讨降脂 II 制剂对实验性高脂血症家兔的降脂及抗动脉粥样硬化作用。**方法:**采用高脂饲料喂养家兔建立高脂血症和动脉粥样硬化模型,分为对照组、模型组、辛伐他汀组(2.2 mg·kg⁻¹)、降脂 II 制剂高、中、低剂量组(生药量 4.6, 2.3, 1.2 g·kg⁻¹), ig 给药,每日 1 次。给药 8 周后测定血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)、一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)含量;取主动脉,观察动脉斑块面积并进行病理学检查。**结果:**降脂 II 制剂可明显降低血清 TC, TG, LDL, ET-1 含量($P < 0.05, 0.01$),提高 HDL, NO 含量($P < 0.05, P < 0.01$),缩小斑块面积、减轻动脉粥样硬化程度。**结论:**降脂 II 制剂对家兔实验性高脂血症及动脉粥样硬化具有明显的抑制作用。

[关键词] 高脂血症; 动脉斑块; 家兔; 三酰甘油; 高密度脂蛋白

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0230-04

Effects of Jiangzhi II Preparation on Experimental Hyperlipemia and Atherosclerosis in Rabbits

WANG Lin^{1*}, WU Ji-kai¹, ZHU Ying¹, FAN Gan-bin²

(1. Suzhou Health College, Suzhou 215009, China;

2. Suzhou Patent Biological and Pharmaceutical Technology Co., Ltd., Suzhou 215009, China)

[Abstract] **Objective:** To study the effects of Jiangzhi II Preparation on experimental hyperlipemia and atherogenesis in rabbits. **Method:** The hyperlipemia and atherosclerosis model in rabbits was established by feeding high-fat diet. All animals were randomly divided into normal group, model group, simvastatin group, Jiangzhi II high, middle and low dose groups (4.6, 2.3, 1.2 g·kg⁻¹). After eight weeks of treatment, the content of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), nitric oxide (NO) and endothelin (ET-1) in serum were determined. The extent of aortic atherosclerosis was observed and the pathological examination was done. **Result:** In the Jiangzhi II treatment groups, the concentration of TC, TG, LDL, ET-1 in serum was decreased markedly, the concentration of HDL and NO was increased remarkably, the extent of aortic atherosclerosis and the atherosclerotic lesion were lightened obviously. **Conclusion:** Jiangzhi II Preparation can effectively decrease the serum lipids and prevent the formation of atherosclerosis.

[Key words] hyperlipemia; the extent of aortic atherosclerosis; rabbits; triglyceride; high density lipoprotein

随着生活水平的提高,近年来我国高脂血症和动脉粥样硬化的发病率有明显增长趋势,并随年龄

增长而提高^[1]。中医学认为,高脂血症和动脉粥样硬化疾病病在血脉,根在脏腑,属本虚标实,以气血

[收稿日期] 20120426(008)

[通讯作者] * 王琳, 硕士, 讲师, 从事中药复方制剂研究, Tel: 0512-62690393, E-mail: wanglinlinda@126.com

阴阳亏虚为本,血瘀、痰浊阻滞为标^[2]。

降脂Ⅱ制剂是由本课题组研制的一种专门针对高脂血症和动脉粥样硬化的中药复方,它由猕猴桃、牛膝、杜仲、虎杖、昆布5味药材组成。本实验通过建立家兔实验性高脂血症模型,深入研究降脂Ⅱ制剂降脂及稳定易损斑块的药理学基础,为临床安全合理用药提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 健康新西兰兔,体重2.0~2.5 kg,雌雄各半,5月龄,由中国药科大学实验动物中心提供,动物许可证号SCXK(苏)2011-0028。

1.2 药物与试剂 实验中所用药材猕猴桃 *Actinidia chinensis* 来源于猕猴桃属猕猴桃的成熟果实;牛膝为科植物牛膝 *Achyranthes bidentata* Bl. 的根;杜仲为杜仲科植物杜仲 *Eucommia ulmoides* Oliver 的干燥树皮;虎杖为蓼科植物虎杖 *Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc. 的干燥根茎和根;昆布为海带科植物海带 *Laminaria japonica* Arsch. 的叶状体,经苏州卫生职业技术学院药学教研室朱纛副教授鉴定均为正品。取猕猴桃等5味药材,混匀,每次加入其质量10倍量体积的水,共煎煮2次,每次2 h,合并煎煮液,滤过,浓缩至稠膏状,每1 g相当于原药材2.3 g。辛伐他汀片(广州南新制药有限公司,批号100516),甘油三酯(TG)测定试剂盒、总胆固醇(TC)测定试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测定试剂盒、一氧化氮(NO)测定试剂盒,均为南京建成生物工程研究所,批号090601;ET-1测定试剂盒,北京东亚免疫技术研究所(批号090124)。

1.3 仪器 LX20型自动生化分析仪(美国贝克曼),550型酶标仪(日本BIO-ROD),LD2150型石蜡切片机(德国莱卡)。

2 方法

2.1 家兔高脂血症模型的建立^[2-3] 取健康新西兰兔62只,雌雄各半,适应性喂养1周后,随机取10只作为正常对照组,用普通饲料喂养,其余给予高脂饲料喂养(按1%胆固醇、5%猪油、10%蛋黄粉、84%普通饲料比例制作),各组每只家兔每天进食总量限制为150 g,自由饮水。12周后高脂造模组取2只实验家兔处死,光镜下观察主动脉内膜明显增厚,伴有大量泡沫细胞,内皮细胞排列紊乱、不连续,大量平滑肌细胞迁移内膜,视为造模成功^[3]。

2.2 动物分组及给药 将高脂造模组家兔随机分组,每组10只:模型组、降脂Ⅱ制剂高剂量组、中剂

量组、低剂量组、阳性对照组。除正常对照组仍喂养普通饲料外,其余各组喂养上述高脂饲料。降脂Ⅱ制剂分别灌胃给予生药量1.2, 2.3, 4.6 g·kg⁻¹;辛伐他汀组灌胃给予辛伐他汀2.2 mg·kg⁻¹;其余组给予相应量生理盐水。所有动物自由饮水,每天给药1次,共给药8周。所有动物在给药8周后空腹抽取耳静脉血5 mL,检测家兔血清TC, TG, LDL, HDL, NO, ET-1;取血后以空气栓塞法处死所有实验动物,无菌取出主动脉根部至主动脉穿膈肌处动脉段作为标本,清除外膜附着组织,沿动脉长轴剪开,取斑块最显著部位动脉段1 cm,置于10%福尔马林溶液中浸泡固定后修剪成约1 cm×0.15 cm×0.15 cm的组织块,用于病理组织学观察。

2.3 检测指标及测定方法 采用酶法测定血清TC, TG, LDL, HDL水平;NO测定采用硝酸还原酶法;ET-1采用放射免疫分析法。测量斑块面积:病理组织4 μm厚度切片,HE染色,计算斑块面积占整条主动脉面积的百分比。

按以下规定进行病变分级^[3]。0级:无病变;I级:病变占1~25%;II级:病变占26~50%;III级:病变占51~75%;IV级:病变占76~100%。记分方法为0级:计0分;I级:计1分;II级:计2分;III级:计3分;IV级:计4分。

2.4 数据处理 应用SPSS 11.0系统软件进行方差分析统计处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对模型兔血脂的影响 与空白组相比,模型组的TC, TG, LDL明显升高($P < 0.01$)、HDL明显降低($P < 0.01$),表明造模成功。与模型组相比,阳性对照组、降脂Ⅱ制剂各剂量组能显著降低模型兔血中TC, TG, LDL水平($P < 0.05$, $P < 0.01$);升高模型兔血中HDL水平($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果见表1。

3.2 对模型兔NO, ET-1的影响 与模型组相比,阳性对照组、降脂Ⅱ制剂各剂量组能显著降低模型兔血中ET-1水平,提高NO水平,且均具有显著性意义($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果见表2。

3.3 对模型兔动脉斑块的影响 与模型组相比,阳性对照组、降脂Ⅱ制剂各剂量组能显著降低模型兔斑块面积($P < 0.05$, $P < 0.01$)。结果见表3。

光镜下观察,空白对照组家兔主动脉内膜光滑,肉眼无脂质斑块形成,组织学切片示内皮细胞结构完整、内皮下无泡沫细胞沉积;其他几组家兔腹主动

表 1 降脂 II 制剂对模型兔血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	TC	TG	LDL	HDL
对照	-	2.79 ± 0.39 ²⁾	1.62 ± 0.17 ²⁾	4.35 ± 0.2 ²⁾	1.01 ± 0.16 ²⁾
模型	-	19.34 ± 2.22	3.17 ± 0.72	18.34 ± 2.51	0.37 ± 0.09
降脂 II 制剂	4.6	14.57 ± 1.79 ²⁾	1.86 ± 0.61 ²⁾	13.72 ± 1.97 ²⁾	0.60 ± 0.10 ²⁾
	2.3	15.45 ± 2.66 ²⁾	2.18 ± 0.56 ²⁾	14.78 ± 2.38 ²⁾	0.49 ± 0.13 ¹⁾
	1.2	16.36 ± 3.15 ¹⁾	2.47 ± 0.59 ¹⁾	15.67 ± 2.25 ¹⁾	0.47 ± 0.07 ¹⁾
阳性	2.2 × 10 ⁻³	12.68 ± 2.31 ²⁾	1.79 ± 0.68 ²⁾	13.35 ± 1.48 ²⁾	0.72 ± 0.11 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾P < 0.05, ²⁾P < 0.01 (表 2 同)。

表 2 降脂 II 制剂对模型兔 NO、ET-1 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

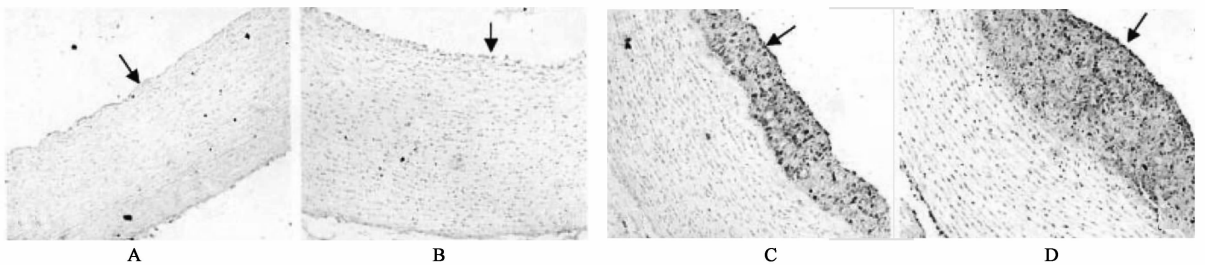
组别	剂量 /g·kg ⁻¹	NO /nmol·L ⁻¹	ET-1 /ng·L ⁻¹
对照	-	103.45 ± 33.71 ²⁾	99.72 ± 23.18 ²⁾
模型	-	50.19 ± 27.87	194.44 ± 37.65
降脂 II 制剂	4.6	92.13 ± 25.25 ²⁾	139.82 ± 28.97 ²⁾
	2.3	88.37 ± 37.15 ¹⁾	148.20 ± 25.25 ²⁾
	1.2	81.25 ± 29.66 ¹⁾	155.72 ± 23.37 ¹⁾
阳性	2.2 × 10 ⁻³	97.15 ± 33.21 ²⁾	126.75 ± 39.79 ²⁾

表 3 降脂 II 制剂对模型兔动脉斑块的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	斑块评分
对照	-	-
模型	-	3.2 ± 0.79
降脂 II 制剂	4.6	1.4 ± 0.97 ²⁾
	2.3	1.8 ± 0.92 ²⁾
	1.2	2.3 ± 0.82 ¹⁾
阳性	2.2 × 10 ⁻³	1.0 ± 0.67 ²⁾

脉内膜均有不同程度粗糙不平,有大量粥样硬化斑

块形成,可见弥漫分布的泡沫细胞沉积。见图 1。



A. 对照组; B. 阳性组; C. 降脂 II 制剂 1.2 g·kg⁻¹ 组; D. 模型组

图 1 降脂 II 制剂对兔主动脉血管的影响 (HE 染色, ×200)

综上所述,降脂 II 制剂能明显降低血脂、提高血清 NO 含量、降低 ET-1 含量,并抑制斑块进展,上述作用是其治疗动脉粥样硬化的药理学基础。

4 讨论

方中猕猴桃生津除热,杜仲补肝肾,牛膝补肝肾、逐瘀通经,虎杖散瘀定痛,昆布软坚散结、消痰利水,诸药合用,共奏滋补肝肾、散瘀消痰、软坚散结之功,针对动脉粥样硬化本虚标实的特点,可有效治疗该病。

家兔是调脂新药和动脉粥样硬化实验研究中是

首选的动物模型之一。本课题组在预实验中发现,家兔用添加有胆固醇、蛋黄粉、猪油等成分的高脂饲料喂养 4 周时,血清 TC、TG 和 LDL-C 水平就有明显升高^[4],因此,本实验选用家兔作为实验动物,用高脂饲料喂养 12 周建立实验性高脂血症动物模型。

研究表明,在引起动脉粥样硬化的危险因素中,只有血浆 TC 水平升高才能够在缺乏其他危险因素的情况下,独立地诱发动脉粥样硬化^[5];而且大量的流行病学资料也证实,动脉粥样硬化的严重程度与血浆 TC 水平呈正相关^[6],HDL-C 浓度与动脉粥

辛开苦降法颗粒剂对 KKay2 型糖尿病 小鼠胰岛素敏感性的影响

柳红芳*, 胡照娟, 张艳红, 郭会霞

(北京中医药大学东直门医院内分泌科, 北京 100700)

[摘要] 目的:运用转基因 KKay2 型糖尿病小鼠为模型,观察用辛开苦降法传统煎剂(辛开苦降第 1 组)、辛开苦降法颗粒剂(辛开苦降第 2 组)干预对 KKay 2 型糖尿病小鼠胰岛素敏感性及其血脂的疗效。**方法:**10 周龄雄性初发 2 型糖尿病 KKay 小鼠 36 只按血糖值随机分为 4 组:模型组、罗格列酮组($0.67 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、辛开苦降煎剂组($8.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)、辛开苦降颗粒剂($8.7 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。每天灌胃给药 1 次,4 周后测定血糖、空腹血糖、胰岛素、血脂,计算胰岛素敏感指数。**结果:**给药 4 周后,与正常组相比,模型组胰岛素敏感指数明显降低($P < 0.01$),空腹血糖、甘油三酯、总胆固醇等明显升高。辛开苦降煎剂、辛开苦降颗粒剂与模型组相比,胰岛素敏感指数高于模型组($P < 0.01$),空腹血糖值低于模型组($P < 0.01$);甘油三酯、总胆固醇均低于模型组,辛开苦降传统煎剂和辛开苦降法颗粒剂之间并无差异。**结论:**辛开苦降法可改善初发 2 型糖尿病 KKay 小鼠的胰岛素抵抗,增加胰岛素的敏感性从而改善血糖水平,并能降低血脂水平,且煎剂和颗粒剂疗效相当。

[关键词] 辛开苦降法; KKay2 型糖尿病小鼠; 胰岛素敏感性; 血糖; 血脂

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)23-0233-05

[收稿日期] 20120424 (014)

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81072735);北京中医药大学自主创新项目(2009JYB22-JS077);首都特色基金项目(Z111107058811058)

[通讯作者] *柳红芳,博士后,主任医师,教授,博士生导师,从事糖尿病及其并发症的研究, Tel:010-84013243, E-mail:lhfdtoctou@sohu.com

样硬化呈负相关^[7]。动脉粥样硬化斑块不仅含有脂质,还有大量的炎性细胞。本实验中,在动脉粥样硬化斑块内也发现有大量的炎性细胞,而且动脉粥样硬化斑块的严重程度与血清 TC、TG、LDL-C 水平一致,即模型对照组血脂水平最高,动脉粥样硬化斑块最明显;降脂 II 制剂各剂量组能显著降低模型兔血中 TC、TG、LDL 水平;升高模型兔血中 HDL 水平;显著降低模型兔血中 ET-1 水平,提高 NO 水平;动脉粥样硬化斑块也明显较小。结果表明,降脂 II 制剂不仅能防止家兔实验性高血脂血症的形成,而且能抑制动脉粥样硬化的形成。

[参考文献]

[1] 孙玉华,哈木拉提,徐磊,等. 降脂颗粒药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2012,18(4):215.
[2] 郑楚,杨冬业,徐勤,等. 三七花总皂苷对动脉粥样硬化模型大鼠血脂及血液流变学影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2010,16(12):162

[3] 李仪奎. 中药药理实验方法学[M]. 2 版. 上海:上海科学技术出版社,2006:619.
[4] 张海燕,邬伟魁,贺娅,等. 中药对血管平滑肌细胞的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2011,21(17):273.
[5] Gouni-Berthold I, Sachinidis A. Possible non-classic intracellular and molecular mechanism of LDL cholesterol action contributing to the development and progression of atherosclerosis [J]. Curr Vasc Pharmacol, 2004, 2(4):363.
[6] 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(1):96.
[7] Perez-Mendez O. High density lipoprotein (HDL). Atherapeutic objective in the atherosclerosis prevention [J]. Arch Cardiol Mex, 2004, 74(1):53.

[责任编辑 李玉洁]