

# 圣愈超微粉颗粒改善气虚血瘀型高脂血症 大鼠血管内皮功能和抗氧化作用

李春晓<sup>1</sup>, 张业<sup>2\*</sup>, 曹珊<sup>2</sup>, 隋峰<sup>3\*</sup>

(1. 河南中医学院第一附属医院药学部, 郑州 450008;

2. 河南中医学院方剂学科, 郑州 450082; 3. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

**[摘要]** 目的: 观察圣愈超微粉颗粒对气虚血瘀型高脂血症大鼠血管内皮功能及抗氧化作用的影响。方法: 以游泳过劳加高脂饲料喂养 30 d, 制备气虚血瘀型高脂血症大鼠模型; 分正常、模型、阳性药通脉颗粒组 ( $2.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、圣愈超微粉颗粒高、低剂量组 ( $3.2, 2.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), 均 ig 3 周; 测定血脂 4 项总胆固醇 (TC), 甘油三酯 (TG), 低密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和高密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C), 血清一氧化氮 (NO)、血浆内皮素 (ET-1); 血清丙二醛 (MDA)、超氧化物歧化酶 (SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶 (GSH-Px) 的水平。结果: 与正常组比较, 模型组大鼠血清 TC, TG, LDL-C, MDA, 血浆 ET-1 水平均升高 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 血清 NO 水平降低 ( $P < 0.05$ ), 血清 SOD 及 GSH-Px 水平显著降低 ( $P < 0.01$ ); 与模型组比较, 通脉颗粒组、圣愈超微粉颗粒高剂量组 TC, TG, LDL-C, MDA, 血浆 ET-1 水平均明显降低, 高剂量组分别为 [ $(2.03 \pm 0.23)$ ], [ $(1.44 \pm 0.30)$ ], [ $(0.98 \pm 0.17) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ], [ $(6.92 \pm 1.39) \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ], [ $(143.39 \pm 17.33) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ]; 模型组分别为 [ $(3.09 \pm 0.23)$ ], [ $(2.05 \pm 0.15)$ ], [ $(1.48 \pm 0.15) \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ], [ $(8.59 \pm 1.541) \text{ mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ], [ $(163.13 \pm 33.61) \text{ ng} \cdot \text{L}^{-1}$ ] ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), 血清 SOD, GSH-Px 和 NO 水平升高, 高剂量组分别为 [ $(229.39 \pm 38.333)$ ], [ $(979.44 \pm 197.453) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ], [ $(34.92 \pm 12.39) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ]; 模型组分别为 [ $(163.13 \pm 33.61)$ ], [ $(513.49 \pm 122.60) \text{ U} \cdot \text{mL}^{-1}$ ], [ $(23.39 \pm 8.54) \mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ] ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 圣愈超微粉颗粒低剂量组作用相对较弱, 仅能够显著下调血清 TC, SOD 和 GSH-Px 水平。结论: 圣愈超微粉颗粒与阳性药通脉颗粒相似, 具有明显的改善气虚血瘀型高脂血症大鼠血管内皮功能及抗氧化作用。

[收稿日期] 20120307(228)

[第一作者] 李春晓, Tel: 0371-66245274, E-mail: Lichunxiao@126.com

[通讯作者] \* 张业, 副教授, Tel: 010-64212828, E-mail: Zhangye3377@163.com

\* 隋峰, 研究员, 从事中药药理与中药药性研究, Tel: 010-64041008, E-mail: suifeng2136@126.com

疫失衡状态<sup>[4]</sup>。细辛脑能提高机体自身免疫能力, 其解痉、平喘的机制是与抑制 T 细胞的活化与增殖有关, 其抑制速发性哮喘反应主要是通过抑制气道嗜酸性粒细胞炎症反应而实现的<sup>[5]</sup>。鹅不食草挥发油可能调节细胞免疫, 抑制 Th2 细胞及细胞因子的产生, 阻止以 Th2-IgE 肥大细胞 (嗜碱性粒细胞) 一嗜酸性粒细胞为轴心的免疫反应<sup>[6]</sup>。炎症介质、细胞因子 (IL-1, IL-4, 肿瘤坏死因子) 等激活位于白细胞表面、血管内皮和血管外周组织的黏附分子, 这些黏附分子又进一步诱导和选择性地帮助更多的炎性细胞 (如嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞) 吸附并穿过血管内皮细胞间隙进入血管外周组织, 导致局部变态反应性炎症<sup>[7]</sup>。

本实验研究显示, 模型组大鼠血清中 IL-1, IL-4 水平升高, 芪龙颗粒对肺气虚型变应性大鼠血清中 IL-1, IL-4 水平有一定的降低作用, 芪龙颗粒的疗效优于辛芩颗粒组。说明芪龙颗粒是治疗肺气虚型

变应性鼻炎的有效方药。

## [参考文献]

- [1] 孔维佳, 周梁, 许庚, 等. 耳鼻喉头颈外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2008: 75.
- [2] 王士贞, 熊大经, 刘绍武, 等. 中医耳鼻咽喉科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2003: 125.
- [3] 谢浩, 朱艳芬, 林永联, 等. 黄芪多糖对哮喘患者血清 Th1/Th2 细胞因子及肺功能的影响 [J]. 中国实验诊断学, 2011, 15(6): 986.
- [4] 单颖, 姜东, 潘兴瑜. 玉竹多糖对衰老模型鼠免疫功能的影响 [J]. 中国老年医学杂志, 2007, 27(1): 20.
- [5] 姚德胜, 李伯损, 刘江峰.  $\alpha$ -细辛脑对豚鼠气道症的影响 [J]. 新乡医学院学报, 1998, 15(3): 214.
- [6] 刘志刚, 余洪猛, 文三立, 等. 鹅不食草挥发油治疗过敏性鼻炎作用机理的研究 [J]. 中国中药杂志, 2005, 30(4): 292.
- [7] 黄逸兆, 汪吉宝, 孔维佳, 等. 实用耳鼻咽喉头颈外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 220.

[责任编辑 何伟]

[关键词] 圣愈超微粉颗粒;高脂血症;内皮功能;血脂;抗氧化

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2012)14-0226-04

[网络出版地址] <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.3495.R.20120515.1539.011.html>

[网络出版时间] 2012-05-15 15:39

## Effect of Shengyu Superfine Powder Granules on Vascular Endothelium and Antioxidant Action in Hyperlipidemia Rats with Qi Deficiency and Blood Stasis

LI Chun-xiao<sup>1</sup>, ZHANG Ye<sup>2\*</sup>, CAO Shan<sup>2</sup>, SUI Feng<sup>3\*</sup>

(1. Department of Clinical Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450008, China;

2. Formula Department of Henan College of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450082, China;

3. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Shengyu superfine powder granules on protection to vascular endothelium and antioxidant in hyperlipidemia rat in qi deficiency and blood stasis. **Method:** The rat model was experimentally induced by feeding with high glucose and fat diet together with swimming overfatigue. Wistar rats were randomly divided into the control group, the model group, the positive group and the Shengyu superfine powder granules groups (high doses and low doses). After feeding 3 weeks, the positive group was given Tongmai Granules ( $2.4 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) and different doses of Shengyu superfine powder granules ( $3.2$  or  $1.6 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) were fed to the rats. Then the levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1), malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px) were assayed. **Result:** Compared with the normal group, the level of NO, SOD, GSH-Px of the model group was decreased, the level of TC, TG, LDL-C, ET-1, MDA was increased. Compared with the model group, the levels of NO, SOD, GSH-Px of the positive group and the Shengyu Superfine powder Granules (high dose) group were increased obviously, the level of TC, TG, LDL-C, MDA was decreased obviously, the level of ET-1 of the positive group was decreased obviously. Compared with the positive group, the levels of TG, LDL-C of the Shengyu superfine powder granules (low dose) group were increased obviously, the level of NO, SOD, GSH-Px were down-regulated. **Conclusion:** Shengyu superfine powder granules could provide protection on vascular endothelium as well as antioxidant action in the rats with hyperlipidemia.

[Key words] Shengyu superfine powder granules; hyperlipidemia; endothelial function; lipid; antioxidant

高脂血症(hyperlipidemia, HLP)是一种常见而多发的代谢性疾病,是引起心脑血管疾病的重要危险因素,发病率呈上升趋势。圣愈超微粉颗粒是以经方圣愈汤为基础加工而成,具有良好的益气活血作用。既往实验研究发现,圣愈超微粉颗粒对高脂血症的血脂、血液流变学有较好改善作用<sup>[1-2]</sup>。本研究以游泳过劳加高脂饲料喂养制备气虚血瘀型高脂血症大鼠模型,进一步观察圣愈超微粉颗粒对大鼠血管内皮细胞的保护以及抗氧化作用,为该方临床防治高脂血症类代谢性疾病提供实验依据,以为

该方深度开发为高质量的中药新药奠定基础。

### 1 材料

**1.1 动物与饲料** 健康 Wistar 大鼠,雌雄各半,体重( $280 \pm 15$ )g。由郑州大学实验动物中心提供,豫医动管(证)字第 0001612 号和 0001640 号。

**1.2 药物** 圣愈超微粉颗粒(由人参、黄芪、生地、当归、芍药、川芎组成),由河南中医学院制剂中心提供,每克药粉含生药 1 g。使用前配成质量浓度为  $0.32, 0.16 \text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$  的溶液,通脉颗粒,通化金汇药业股份有限公司生产(批号 05050118),使用时配

成质量浓度为  $0.24 \text{ g} \cdot \text{mL}^{-1}$  的溶液。高脂饲料(基础饲料 + 1% 胆固醇 + 10% 猪油 + 10% 蛋黄粉 + 0.2% 胆酸钠)由郑州大学动物实验中心配制提供。

**1.3 试剂和仪器** 内皮素(ET-1)放免试剂盒、一氧化氮(NO)测定试剂盒(批号 20100803),南京建成生物工程研究所提供。丙二醛(MDA)测定试剂盒(批号 20100819)、超氧化物歧化酶(SOD)测定试剂盒(批号 20100711)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)试剂盒(批号 20100621),北京福瑞生物工程公司提供;冰乙酸,分析纯试剂(批号 20091103),无水乙醇,分析纯试剂(批号 20090706),氨基甲酸乙酯(批号 061209),枸橼酸钠(批号 081019),北京化学试剂公司提供。日立 750 型自动生化分析仪,上海 722 可见光分光光度计。

## 2 方法

**2.1 分组** 参考文献方法<sup>[3]</sup>,大鼠 64 只随机分为空白组、模型组、阳性组(通脉颗粒组)、圣愈超微粉颗粒高、低剂量组。空白组基础饲料喂养,其余各组给予高脂饲料喂养。造模首日起,各给药组予 ig 预防治疗:阳性组通脉颗粒  $2.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,圣愈超微粉颗粒高、低剂量组予超微粉颗粒  $3.2, 1.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ,空白组、模型组予同容积生理盐水( $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ ),1 次/d,连续 4 周。造模第 20 天,除空白组外,其余各

组放入水温( $30 \pm 0.5$ ) $^{\circ}\text{C}$ 、水深 35 cm 的恒温水槽中游泳,以每只大鼠出现自然沉降的时间为其耐疲劳时间,当全组 50% 自然沉降时游泳停止,连续 8 d,造成气虚血瘀证动物模型。

**2.2 取材** 末次给药后禁食 12 h,  $1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  ip 乌拉坦麻醉,腹主动脉取血,分抗凝和非抗凝血分别取血浆和血清待测。

**2.3 指标测定** NO 的测定采用硝酸还原酶法;ET-1 测定采用放射免疫法;MDA 和 GSH-Px 的测定采用酶法;SOD 采用微量快速测定法。

**2.4 数据处理** 应用 SPSS 12.0 软件,计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,采用单因素方差分析,用 SNK 法进行多组间两两比较;非正态分布资料采用非参数统计分析,  $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对高脂血症大鼠血脂的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血清 TC, TG, LDL-C 均显著升高( $P < 0.05$ ),提示模型复制成功;与模型组比较,通脉颗粒组、圣愈超微粉颗粒高剂量组均能显著降低高脂血症模型大鼠 TC, TG, LDL-C ( $P < 0.01$ ),低剂量组亦能显著降低高脂血症模型大鼠的 TC ( $P < 0.01$ );高、低剂量组与通脉颗粒组各指标均未见显著差异;各受试药对 HDL-C 均未见明显影响,见表 1。

表 1 圣愈超微粉颗粒对高脂血症大鼠血脂水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

mmol · L<sup>-1</sup>

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常	-	$1.40 \pm 0.14^{1)}$	$1.22 \pm 0.15^{1)}$	$0.44 \pm 0.14^{1)}$	$0.70 \pm 0.12$
模型	-	$3.09 \pm 0.23$	$2.05 \pm 0.15$	$1.48 \pm 0.15$	$0.71 \pm 0.11$
通脉颗粒	2.4	$1.99 \pm 0.16^{1)}$	$1.47 \pm 0.20^{1)}$	$0.96 \pm 0.17^{1)}$	$0.78 \pm 0.13$
圣愈超微粉颗粒	1.6	$2.15 \pm 0.28^{1)}$	$1.99 \pm 0.16$	$1.32 \pm 0.16$	$0.77 \pm 0.09$
	3.2	$2.03 \pm 0.23^{1)}$	$1.44 \pm 0.30^{1)}$	$0.98 \pm 0.17^{1)}$	$0.68 \pm 0.08$

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.01$ 。

**3.2 对高脂血症大鼠血清 NO、血浆 ET-1 水平的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血清 NO 水平降低( $P < 0.05$ ),血浆 ET-1 水平升高( $P < 0.01$ );与模型组比较,通脉颗粒组、圣愈超微粉颗粒高剂量组均能升高血清 NO ( $P < 0.05$ ),下调血浆 ET-1 水平( $P < 0.05$ ),两者作用强度,无显著差异。见表 2。

**3.3 对高脂血症大鼠氧自由基的影响** 与正常组比较,模型组大鼠血清 MDA 水平显著升高( $P < 0.01$ ),而 SOD, GSH-Px 水平显著下降( $P < 0.01$ );与模型组相比,通脉颗粒组、圣愈超微粉颗粒高剂量组血清 MDA 水平明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),而 SOD, GSH-Px 水平显著升高( $P < 0.01$ ),两者作

表 2 圣愈超微粉颗粒对高脂血症大鼠血清 NO、血浆 ET-1 水平的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	NO	ET-1
		$\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	$\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$
正常	-	$37.21 \pm 9.79^{1)}$	$125.56 \pm 16.17^{2)}$
模型	-	$23.39 \pm 8.54$	$163.13 \pm 13.6$
通脉颗粒	2.4	$32.87 \pm 10.82^{1)}$	$139.69 \pm 19.60^{1)}$
圣愈超微粉颗粒	1.6	$25.17 \pm 11.31$	$155.15 \pm 18.25$
	3.2	$34.92 \pm 12.39^{1)}$	$143.39 \pm 17.33^{1)}$

注:与模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ 。

用相当,无显著差别。而低剂量圣愈超微粉颗粒组虽然亦能显著上调 SOD 和 GSH-Px 水平,但其对

GSH-Px 的作用明显弱于通脉颗粒组 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

表 3 圣愈超微粉颗粒对高脂血症大鼠 MDA, GSH-Px 的影响 ( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

组别	剂量/ $g \cdot kg^{-1}$	MDA/ $mmol \cdot mL^{-1}$	SOD/ $U \cdot mL^{-1}$	GSH-Px/ $U \cdot mL^{-1}$
正常	-	$5.39 \pm 1.79^{2)}$	$241.19 \pm 39.21^{2)}$	$1422.91 \pm 436.43^{2)}$
模型	-	$8.59 \pm 1.54$	$163.13 \pm 33.6$	$513.49 \pm 122.60$
通脉颗粒	2.4	$6.07 \pm 1.82^{2)}$	$239.69 \pm 49.60^{2)}$	$1113.19 \pm 130.23^{2)}$
圣愈超微粉颗粒	1.6	$7.27 \pm 1.11$	$196.28 \pm 38.36^{1)}$	$899.35 \pm 149.60^{2,3)}$
	3.2	$6.92 \pm 1.39^{1)}$	$229.39 \pm 38.33^{2)}$	$979.44 \pm 197.45^{2)}$

注:与模型组比较<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ;与通脉颗粒比较<sup>3)</sup>  $P < 0.05$ 。

#### 4 讨论

高脂血症是心脑血管疾病(动脉粥样硬化、冠心病、脑中风等)发病的重要原因,及早防治高脂血症对于减少心脑血管疾病的发病具有重要意义<sup>[4]</sup>。

现代研究发现,高脂血症状态血液黏度增加,血流缓慢,红细胞膜流动性降低,携氧和释氧能力降低导致组织缺氧;红细胞、血小板聚集性增高,易于黏附在血管内皮细胞上,导致血管内皮细胞损伤,刺激内皮素分泌增加而使血浆 ET-1 水平增高,其强收缩血管作用又可使内皮细胞进一步受损,加重微循环障碍<sup>[5-6]</sup>。同时在血管内皮细胞脂蛋白的作用下,产生大量的氧自由基和 MDA,MDA 的量可以反映机体内脂质过氧化程度,间接地反映出机体细胞受自由基攻击导致细胞损伤的严重程度<sup>[6]</sup>。SOD 是一种广泛存在于生物体内与细胞氧化代谢密切关系的蛋白质,对机体的氧化与抗氧化平衡起着至关重要的作用<sup>[6]</sup>。GSH-Px 能及时将  $H_2O_2$  转化成  $H_2O$  和氧,阻止 OH 产生,防止对细胞进一步的危害,在 GSH-Px 作用下,脂质过氧化产物转化为较为稳定的羟基化合物(RHO),阻断脂质过氧化的自由基链式反应<sup>[7-8]</sup>。目前,已知血管内皮细胞合成、释放的内皮依赖性舒张因子(EDRF)的化学本质是 NO,具有扩血管、抑制血小板活化、聚集等作用<sup>[9]</sup>。

应用超微粉体技术将圣愈汤制成圣愈超微粉颗粒,使方中生药材达到细胞级和部分纳米级粉碎,以增加药物的溶解度和吸收率,提高其生物利用度。本实验中,我们采用高脂饲料饲养联合游泳致疲劳的方法复制气虚血瘀型高脂血症大鼠动物模型,结果表明:模型组大鼠血清 TC, TG, LDL-C, MDA, 血浆 ET-1 水平均升高,血清 NO 水平降低,血清 SOD 及 GSH-Px 水平显著降低,表明高脂血症大鼠模型复制成功;受试药的测试结果发现,通脉颗粒及圣愈超微粉

颗粒高剂量均能明显下调血清 TC, TG, LDL-C, MDA, 血浆 ET-1 的水平,且能够升高血清 SOD, GSH-Px 和 NO 水平,提示圣愈超微粉颗粒与阳性药通脉颗粒相似,具有明显的改善气虚血瘀型高脂血症大鼠血管内皮功能及抗氧化作用。

#### [参考文献]

- [1] 任利,贾士奇,魏庭华,等. 圣愈超微粉颗粒对气虚血瘀模型大鼠血液流变学的影响[J]. 中医研究, 2006, 19(11):10.
- [2] 贾士奇,任利,李春晓,等. 圣愈超微粉颗粒对高脂模型大鼠血脂的影响[J]. 中医研究, 2007, 20(1):19.
- [3] 陈育尧,陈业豪,石彩霞. 大鼠高脂及脂肪肝模型的建立[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(4):64.
- [4] 胡颖军,张进朝,王岚,等. 银丹心脑通软胶囊对高脂血症大鼠血脂和血管内皮分泌物质的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(21):162.
- [5] 成龙,梁日欣,杨滨,等. 红花提取物对高脂血症大鼠降脂和抗氧化的实验研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2006, 12(9):25.
- [6] 徐雅琴,张均华,唐朝枢. 氧化低密度脂蛋白和血管内皮损伤[J]. 心血管病学进展, 2000, 21(1):26.
- [7] 曾国安,陈玉燕,李博. 黄芪多糖对兔动脉粥样硬化内皮细胞功能的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2010, 8(10):1206.
- [8] 柳涪洁,李亮,袁东红,等. 茴香枳术汤对大鼠粘连性肠梗阻组织 SOD, MDA 及病理变化的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2011, 17(1):165.
- [9] 江新风,邵宛芳,侯艳. 普洱茶预防高脂血症及抗氧化作用的研究[J]. 云南农业大学学报, 2009, 24(5):705.

[责任编辑 何伟]