

枳实薤白桂枝汤对高脂血症大鼠血脂及血管内皮功能的影响

夏寒星*, 张业

(河南中医学院方剂学科, 郑州 450003)

[摘要] **目的:** 观察枳实薤白桂枝汤对高脂血症大鼠血脂及血管内皮功能的影响。**方法:** 以高脂饲料喂养建立高脂血症大鼠模型; 分正常、模型、西药组、不同剂量中药干预组, 共 6 组; 西药组给予普伐他汀钠 ($3.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) 灌胃, 中药干预分别给予高 ($7.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、中 ($3.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、低剂量 ($1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) 枳实薤白桂枝汤灌胃 3 周; 测定总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白 (HDL-c)、低密度脂蛋白 (LDL-c); 一氧化氮 (NO)、内皮素 (ET-1) 的含量。**结果:** 与正常组比较, 模型组大鼠血清 TC, TG, LDL-C 均显著升高 ($P < 0.01$), HDL-C 降低 ($P < 0.05$); 血清 NO 水平降低 ($P < 0.05$), 血浆 ET-1 水平升高 ($P < 0.05$)。与模型组相比, 普伐他汀钠组、枳实薤白桂枝汤高剂量组 TC, TG, LDL-C 均显著降低 ($P < 0.01$), 枳实薤白桂枝汤中、低剂量组 TC, LDL-C 均降低 ($P < 0.05$), 中剂量组 TG 降低 ($P < 0.05$); 用药各组对 HDL-C 均无明显影响。普伐他汀钠组、枳实薤白桂枝汤高剂量组 NO 明显升高 ($P < 0.05$), 普伐他汀钠组 ET-1 明显降低 ($P < 0.05$)。**结论:** 枳实薤白桂枝汤可明显降低高脂血症大鼠 TC, TG 和 LDL-C 含量, 提高血清 NO 水平, 对 ET-1 的释放没有明显影响。枳实薤白桂枝汤具有降血脂及部分改善血管内皮功能的作用。

[关键词] 高脂血症; 血管内皮功能; 血脂; 枳实薤白桂枝汤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)10-0224-03

The Effect of Zhishi Xiebai Guizhi Decoction on Lipid Metabolism and Vascular Endothelium in Hyperlipidemia Rat

XIA Han-xin*, ZHANG Ye

(Formula Department of Henan College of Traditional Chinese Medicine, hengzhou 450003, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effects of Zhishi Xiebai Guizhi decoction on lipid metabolism and vascular endothelium in hyperlipidemia rat. **Method:** Using hyperlipidemia animal model replicated by hyperlipidemia forage, pravastatin sodium ($3.6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$) and different doses of Zhishi Xiebai Guizhi decoction ($7.2, 3.6, 1.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$) were given to the model rats. Then the levels of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and levels of nitric oxide (NO), endothelin-1 (ET-1) were assayed. **Result:** Compared with the normal group, the levels of TC, TG, LDL-C in the model group were increased obviously, the level of NO was decreased, the level of ET-1 was increased. Compared with the model group, the levels of TC, TG, LDL-C in the Zhishi Xiebai Guizhi decoction high dose group and the pravastatin sodium group were decreased obviously, the level of NO was increased obviously, the level of ET-1 were decreased obviously. **Conclusion:** The Zhishi Xiebai Guizhi decoction can regulate the lipid metabolism and improve vascular endothelium function in rat with hyperlipidemia.

[Key words] hyperlipidemia; endothelial function; lipid; Zhishi Xiebai Guizhi decoction

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。随着饮食结构以及生活习惯的改变发病率呈上升趋势。枳实薤白桂枝汤是张仲景《金匮要略》治疗痰气互结之胸痹证的名方, 后世多用来治疗冠心病心绞痛, 并获得较好疗效。作者在临床应用中观察发现本方对血脂亦有很好的调节作用^[1]。

[收稿日期] 20110906(010)

[基金项目] 河南省科技攻关重点项目(092102310096)

[通讯作者] * 夏寒星, Tel: 0371-65680287, E-mail: xiahanxing2005@163.com

本研究目的是在复制高脂血症大鼠模型基础上,观察枳实薤白桂枝汤对大鼠血脂及血管内皮细胞 NO, ET 释放的影响,探讨该方的配伍规律,为临床应用防治高脂血症类代谢性疾病提供实验依据。

1 材料

1.1 动物与饲料 健康普通级 Wistar 大鼠 60 只, 雄性, 体重 180 ~ 220 g, 购自河南医科大学实验动物中心(合格证号 108193-H)。高脂饲料配方: 胆固醇 3.5%, 胆盐 0.5%, 猪油 11%, 基础饲料 85.0%。

1.2 药物 枳实薤白桂枝汤由全瓜蒌、薤白、枳实、桂枝、厚朴组成(均购于河南中医学院第一附属医院门诊部), 采取水提醇沉法分别制成为 100%, 200%, 400% 药液, 分装、灭菌, 4 °C 贮存备用。普伐他汀钠(上海特美斯特生物科技有限公司), 使用时用生理盐水配成 2 g·L⁻¹ 混悬液。

1.3 试剂和仪器 总胆固醇测试盒(批号 100528), 甘油三酯测试盒(批号 100916), 高密度脂蛋白胆固醇测试盒(批号 100919), 低密度脂蛋白胆固醇测试盒(批号 100703), 北京福瑞生物工程公司提供; 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; 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。ZS-3 型全自动生化测定仪, 北京中生生物工程技术有限公司。

2 方法

2.1 分组 参考文献方法^[2], 60 只大鼠, 分成 2 组。正常对照组 10 只给予普通饲料, 其余 50 只给予高脂饲料喂养 14 d, 第 15 天高脂组动物眼眶静脉丛采血 1 mL, 测定血清总胆固醇(TG)和甘油三酯(TC), 根据血脂水平, 随机分为高脂模型组, 西药对

照组(普伐他汀钠组), 枳实薤白桂枝汤高、中、低剂量组。分组当天开始给药, 枳实薤白桂枝汤高、中、低剂量组分别 ig 给予 400%, 200%, 100% 药液 9 mL·kg⁻¹, 相当于原生药量 7.2, 3.6, 1.8 g·kg⁻¹。西药对照组 ig 给予普伐他汀钠水溶液 10 mL·kg⁻¹ 体重, 相当于普伐他汀钠 3.6 mg·kg⁻¹; 正常组和高脂模型组 ig 给予同体积的蒸馏水, 用药各组继续高脂饲料喂养, 连续给药 3 周。

2.2 取材 末次给药后禁食 12 h, ip 1.5 g·kg⁻¹ 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 TC, TG 的测定, 均为酶法。HDL-C 的测定, 一步法; LDL-C 按公式 LDL-C = TC - 上清 TC 计算。NO 的测定, 硝酸还原酶法; ET-1, 放射免疫法测定。

2.4 数据处理 全部数据用 SPSS 12.0 软件进行处理。各组数据计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 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($P < 0.01$), HDL-C 降低($P < 0.05$)。与模型组相比, 西药组、枳实薤白桂枝汤高剂量组 TC, TG, LDL-C 均显著降低($P < 0.01$), 中、低剂量组 TC, LDL-C 均降低($P < 0.05$), 中剂量组 TG 降低($P < 0.05$); 用药各组对 HDL-C 均无明显影响。与西药组比较, 枳实薤白桂枝汤中、低剂量组 TC, LDL-C 均升高($P < 0.05$), 低剂量组 TG 升高($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 枳实薤白桂枝汤对高脂血症大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量/g·kg ⁻¹	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常	-	1.67 ± 0.19	0.64 ± 0.10	1.23 ± 0.13	1.21 ± 0.09
模型	-	6.93 ± 0.13 ²⁾	1.19 ± 0.03 ²⁾	4.23 ± 0.15 ²⁾	0.94 ± 0.02 ¹⁾
普伐他汀钠	0.003 6	3.28 ± 0.21 ⁴⁾	0.77 ± 0.06 ⁴⁾	2.34 ± 0.16 ⁴⁾	1.00 ± 0.06
枳实薤白桂枝汤	1.8	5.68 ± 0.15 ^{3,5)}	1.10 ± 0.19 ⁵⁾	3.79 ± 0.08 ^{3,5)}	1.13 ± 0.11
	3.6	5.07 ± 0.19 ^{3,5)}	0.91 ± 0.05 ³⁾	3.80 ± 0.10 ^{3,5)}	1.10 ± 0.09
	7.2	3.98 ± 0.23 ⁴⁾	0.83 ± 0.10 ⁴⁾	3.03 ± 0.11 ⁴⁾	1.12 ± 0.04

注: 与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组比较³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$; 与普伐他汀钠组比较⁵⁾ $P < 0.05$ 。

3.2 对高脂血症大鼠血清 NO, 血浆 ET-1 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($P < 0.05$)。与模型组相比, 西药组、枳实薤白桂枝汤高剂量组血清 NO 升

高 ($P < 0.05$), 西药组 ET-1 血浆降低 ($P < 0.05$)。与西药组比较, 中药中、低剂量组 NO 均降低 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 枳实薤白桂枝汤对高脂血症大鼠一氧化氮、内皮素的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	NO/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$
正常	-	36.39 ± 9.79	121.19 ± 19.21
模型	-	22.59 ± 8.54 ¹⁾	163.13 ± 13.6 ¹⁾
普伐他汀钠	0.003 6	32.07 ± 10.82 ²⁾	139.69 ± 19.60 ²⁾
枳实薤白桂枝汤	1.8	27.27 ± 13.11 ³⁾	166.28 ± 18.36
	3.6	26.41 ± 10.73 ³⁾	158.30 ± 19.65
	7.2	34.92 ± 12.39 ²⁾	149.39 ± 18.33

注:与正常组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与普伐他汀钠组比较³⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

高脂血症是许多心、脑血管疾病(动脉粥样硬化、冠心病、脑中风)发病的重要原因,控制血脂水平,对减少心、脑血管疾病的发病具有重要意义^[3]。临床长期服用降血脂药物所产生的副作用,使人们对天然药物产生了极大兴趣,中药降脂具有疗效稳定、副作用小等优点。

中医学无高脂血症的病名,根据其临床表现属“痰湿”、“胸痹”等范畴。血脂为膏脂之属,其代谢有赖于脏腑的气化作用。胸阳不振,嗜食肥甘厚味,水谷精微不能布散,“膏”“脂”随生,痰湿形成,痰湿易阻滞气机,最终导致痰浊瘀血阻滞脉络的痰瘀互结之证。现代研究认为,中医痰瘀互结证与脂质代谢紊乱及血液流变学改变密切相关。高血脂证是痰浊的生化物质基础,由高血脂所化生的痰浊,会引起血液黏稠性增高,血浆流动性降低,凝聚性增高,最终导致内皮细胞损伤^[4-5]。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^[6]。高脂血症时内皮细胞功能受损,NO 释放减少,内皮素(ET)水平升高^[7]。临床冠心病患者血流缓慢,血液瘀滞,组织缺血缺氧,引起细胞膜脂质代谢紊乱,导致脂质堆积,可谓“痰浊致瘀”。枳实薤白桂枝汤能通阳散结,行气祛痰,标本兼治,切中病机。近年临床报道其在治疗心系、肺系及消化道疾病方面均有疗效^[8]。本实验结果表明,枳实薤白桂枝汤(尤其高剂量组)可明显降低高脂血症大鼠 TC、TG 和 LDL-C 水平,提高大鼠血清 NO 水平,但对 ET-1 的释放没有明显影响。综合实验结果,枳实薤白桂枝汤具有降血脂及部分改善血管内皮功能的作用。

[参考文献]

- [1] 夏寒星. 枳实薤白桂枝汤对高脂血症调脂疗效的临床观察[J]. 陕西中医学院学报, 2010, 33(6): 50.
- [2] 陈育尧, 陈业豪, 石彩霞. 大鼠高血脂及脂肪肝模型的建立[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(4): 64.
- [3] 邵耕. 现代冠心病学[M]. 北京: 北京医科大学, 中国协和医科大学联合出版社, 1995: 39.
- [4] 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.
- [5] 朱德乾. 瓜蒌薤白桂枝汤加味治疗冠心病心绞痛 68 例[J]. 临床与实验医学杂志, 2008, 7(9): 154.
- [6] Chin J H, Azhar S, Hoffman B B. Inactivation on endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins [J]. Clin Invest, 1992, 89: 10.
- [7] 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.
- [8] 李冀, 李向钰. 栝蒌薤白类方的现代研究和应用[J]. 中医药信息, 2006, 23(5): 54.

[责任编辑 聂淑琴]