

心脉隆胶囊对高脂血症大鼠的调脂作用及对肝脂的影响

肖芬, 吴建新*, 任海花

(大理学院药学院, 云南 大理 671000)

[摘要] **目的:**观察心脉隆胶囊(XMLJ)对高脂血症大鼠血脂及肝脂的治疗作用。**方法:**一次性 ip 维生素 D 6×10^5 U·kg⁻¹, 喂食高脂饲料 4 周建立大鼠高脂血症模型。建模后用不同剂量(450, 300, 150 mg·kg⁻¹)的 XMLJ ig 治疗 4 周, 测定大鼠血清血脂含量、过氧化损伤及内皮损伤程度, 观察肝组织病理改变。**结果:**XMLJ 各剂量均能降低总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙二醛(MDA)、内皮素-1(ET-1)、血栓素 B₂(TXB₂)含量, 升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、一氧化氮(NO)、前列环素(PGI₂)含量和超氧化物歧化酶(SOD)活力($P < 0.05$), 肝组织损伤减轻。**结论:**XMLJ 能调节高脂血症大鼠血脂水平, 提高机体抗氧化损伤能力, 改善血管内皮功能, 减轻肝脏脂肪变性程度。

[关键词] 心脉隆胶囊; 高脂血症; 肝组织病理变化; 过氧化; 内皮损伤

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)12-0225-04

The Effects of Xinmailong Capsules on Blood Lipid Level and Hepatic Lipid in Rats with Hyperlipemia

XIAO Fen, WU Jian-xin*, REN Hai-hua

(Department of Pharmacy, Dali University, Dali 671000, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Xinmailong capsules (XMLJ) on the blood lipid and hepatic tissue in the rats with hyperlipidemia. **Method:** The hyperlipidemia model was established by injected intraperitoneally (ip) vitamin D 6×10^5 IU·kg⁻¹ at once and given high fat forage for four weeks. Then modeling rats were treated with different doses of XMLJ (450, 300, 150 mg·kg⁻¹), and four weeks later, the levels of blood lipid were measured, the degree of peroxide and endothelium injury were observed, including the hepatic tissue pathology. **Result:** The total cholesterol (TC), triglyeeride (TG), low density lipoprotein-cholesterol

[收稿日期] 20111108(005)

[基金项目] 云南省腾冲制药厂开发研究项目(2010TY0910)

[通讯作者] * 吴建新, Tel:0872-2257104, E-mail:wujianxin58@163.com

[参考文献]

- [1] 广西壮族自治区卫生厅. 广西中药材标准[S]. 南宁: 广西科学技术出版社, 1992: 31.
- [2] 中国科学院中国植物志编辑委员会. 中国植物志(40卷)[M]. 北京: 科学出版社, 1994: 136.
- [3] 国家中医药管理局中华本草编委会. 中华本草[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 1999: 571.
- [4] 周添浓, 刘丹丹, 唐立海, 等. 牛大力对四氯化碳及酒精所致小鼠急性肝损伤的保护作用[J]. 时珍国医国药, 2009, 20(10): 2585.
- [5] 王晓平, 黄翔, 段丽菊, 等. 五指毛桃水提液对辐射致小鼠肺细胞 DNA 损伤的保护作用研究[J]. 中国药

房, 2011, 22(3): 201.

- [6] Osfling O, Johanson K J. Microelectrophoretic study of radiation-induce DNA damage in individual mammalian cell [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1984, 123: 291.
- [7] Olive PL. DNA double-strand breaks measured in individual cells subjected to gel electrophoresis [J]. Cancer Res, 1991, 51(17): 4671.
- [8] 陈玮琳. 快速敏感检测 DNA 断裂的方法——彗星试验[J]. 国外医学: 卫生学分册, 1998, 25(2): 101.

[责任编辑 聂淑琴]

(LDL-C) and malondialdehyde (MDA), endothelin-1 (ET-1), thromboxane B₂ (TXB₂) at different dosages of XMLJ were significantly decreased, and the high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), nitric oxide (NO), prostacyclin (PGI₂) with XMLJ were markedly increased, meanwhile, it could increase SOD activity, steatosis of hepatic tissue was significantly reduced. **Conclusion:** XMLJ could regulated blood lipid level, improve antioxidation ability, enhance vascular endothelial function and relieve the liver steatosis.

[**Key words**] Xinmailong capsules; hyperlipemia; hepatic tissue pathology; antioxidation; endothelial injury

高脂血症是血浆中脂质水平高于正常的病症,它与血液流变学异常^[1]、氧自由基所致的过氧化损伤及内皮损伤关系密切^[2],随着人民生活水平的提高和饮食结构的改变,其发病率正逐年升高,是动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、非酒精性脂肪肝等疾病发生的主要原因^[3-4]。目前,他汀类药物是治疗高脂血症最有效的西药,但可引起肝损伤、肌病和神经系统等的不良反应^[5]。据报道^[6],很多中药在防止或延缓 AS 的发生、发展中起到重要作用,因此,中药市场的开发前景越来越受瞩目,特别是昆虫类中药的开发利用具有广阔的临床应用前景和价值。心脉隆胶囊(XMLJ)是从昆虫美洲大蠊体内提取的一种新型核苷类化合物,对心血管系统具有一定作用^[7],但目前未见 XMLJ 对高脂血症的疗效报道。本实验旨在建立高脂血症大鼠模型,研究 XMLJ 对高脂血症大鼠的治疗效果及作用机制。

1 材料

1.1 动物 Sprague-Dawley 大鼠,普通级,雄性,体重 220 ~ 250 g,由重庆市动物实验中心提供,合格证号 0004178。

1.2 药品与试剂 心脉隆胶囊(XMLJ),每粒含提取物 150 mg,云南腾冲制药厂提供,批号 20090611, XMLJ 溶液制备:取 320 粒 XMLJ,倾出全部内含物,加 800 mL 水溶解,离心,微膜过滤,制得胶囊溶液,含提取物 60 g·L⁻¹,置 4 °C 冰箱备用;洛伐他汀胶囊,扬子江药业集团有限公司批号,批号 10121012;维生素 D₂,江西赣南海欣药业股份有限公司,批号 10041101;总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒(北京北化康泰临床试剂有限公司,批号依次为 20110303, 20110112, 20110303, 20110110);超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒、丙二醛(MDA)试剂盒、一氧化氮(NO)试剂盒、内皮素-1 试剂盒(ET-1)、血栓素(TXA₂)、前列环素(PGI₂)试剂盒(南京建成生物工程有限公司,批号依次为

20110426, 20110323, 20110605, 20110527, 20110113, 20110113)。

1.3 仪器 ELX800 型全波长标仪酶(TekIns Humentlin 公司),冷冻高速离心机(珠海黑马医学仪器有限公司)。

2 方法

2.1 分组及模型建立 SD 大鼠 60 只随机分为 6 组。正常组、模型组、XMLJ 高、中、低剂量组、洛伐他汀阳性对照组,每组 10 只。除正常组,模型组等 5 组 1 次性 ip 维生素 D 60 万 U·kg⁻¹,喂食高脂饲料即 3% 胆固醇、0.35% 胆酸钠、0.6% 丙基硫氧密啶、10% 猪油、8% 蛋黄、78.4% 基础饲料。而正常组 1 次性 ip 同等体积的生理盐水,喂食普通饲料,以上各组动物饲料总量限制为 20 g/只/d,自由饮水,4 周后完成建模。

2.2 给药方法 造模 4 周后分别按已设定的药物剂量早上灌胃给药,每天 1 次, XMLJ 高、中、低剂量组(450, 300, 150 mg·kg⁻¹),阳性对照组(洛伐他汀, 10 mg·kg⁻¹)。连续给药 4 周,每周称体重 1 次,调整药量。末次给药后,禁食不禁水 12 h,分别从大鼠颈总动脉取清晨空腹血检测各项指标,取血后处死动物,开胸暴露肝脏,在肝脏右页边缘 1 cm 处取一小块肝组织,放入 4% 甲醛液中固定行病理学检测,观察肝脏脂质沉积情况。

2.3 血清 TC, TG, LDL-C, HDL-C, SOD, MDA, ET-1, NO, TXB₂, PGI₂ 含量测定 将新鲜血液静置, 3 000 r·min⁻¹离心 15 min,分离血清,按照试剂盒说明书测定血清 TC, TG, LDL-C, HDL-C, SOD, MDA, ET-1, NO, TXB₂, PGI₂ 含量。

2.4 肝组织病理学观察 将固定的肝组织常规石蜡切片,HE 染色,光镜下观察肝脏病理性变化。

2.5 统计学处理 用 SPSS 11.0 统计软件进行统计,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析和多样本资料的秩和检验, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对高脂血症大鼠血清 TC, TG, HDL-C, LDL-C

水平的影响 与模型组比较,XMLJ 的中、低剂量组及洛伐他汀组能明显降低 TC, TG, LDL-C 含量,升

高 HDL-C 含量,提示 XMLJ 能调节高脂血症大鼠血脂含量,见表 1。

表 1 XMLJ 对高脂血症大鼠血脂水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

mmol·L⁻¹

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常	-	3.90 ± 1.05 ²⁾	0.69 ± 0.14 ²⁾	3.71 ± 0.50 ²⁾	0.17 ± 0.03 ²⁾
模型	-	7.79 ± 1.80	1.48 ± 0.27	1.06 ± 0.40	6.72 ± 0.83
XMLJ	450	4.41 ± 1.05 ²⁾	1.08 ± 0.24 ²⁾	1.51 ± 0.66	4.59 ± 0.81 ²⁾
	300	4.57 ± 0.83 ²⁾	0.82 ± 0.17 ²⁾	3.55 ± 0.52 ²⁾	3.44 ± 0.74 ²⁾
	150	6.14 ± 0.97 ²⁾	1.14 ± 0.17 ²⁾	3.14 ± 0.76 ²⁾	4.89 ± 0.71 ¹⁾
洛伐他汀	10	4.32 ± 0.89 ²⁾	0.73 ± 0.24 ²⁾	3.51 ± 0.64 ²⁾	2.85 ± 0.64 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2~3 同)。

3.2 XMLJ 对高脂血症大鼠血清 SOD, MDA 的影响

与模型组比较,XMLJ 各治疗组均能升高 SOD 活性,降低 MDA 含量,提示 XMLJ 具有抗氧化作用。见表 2。

3.3 对高脂血症大鼠 NO, ET-1, TXB₂, PGI₂ 含量的影响 与模型组相比较,XMLJ 各治疗组的 ET-1, TXB₂ 含量降低,NO, PGI₂ 含量升高。说明血管紧张度及血管收缩减轻,XMLJ 能保护血管内皮细胞,抑制血小板聚集。见表 3。

表 2 XMLJ 对高脂血症大鼠血浆 SOD, MDA 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	SOD/×10 ³ U·L ⁻¹	MDA/μmol·L ⁻¹
正常	-	202 ± 18 ²⁾	0.90 ± 0.27 ²⁾
模型	-	153 ± 17	1.24 ± 0.16
XMLJ	450	188 ± 14 ¹⁾	0.99 ± 0.12 ¹⁾
	300	192 ± 12 ²⁾	0.95 ± 0.17 ¹⁾
	150	162 ± 10 ²⁾	0.12 ± 0.19 ¹⁾
洛伐他汀	10	196 ± 15 ²⁾	0.91 ± 0.18 ¹⁾

表 3 XMLJ 对高脂血症大鼠 TXB₂, PGI₂ 含量的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	NO ₂ ⁻ /NO ₃ ⁻ /μmol·L ⁻¹	ET-1/ng·L ⁻¹	TXB ₂ /ng·L ⁻¹	PGI ₂ /ng·L ⁻¹
正常	-	46.7 ± 5.6 ²⁾	429 ± 31 ²⁾	138.61 ± 16.21 ²⁾	34.19 ± 4.49 ²⁾
模型	-	33.6 ± 4.0	491 ± 32	167.80 ± 13.66	16.02 ± 6.13
XMLJ	450	42.4 ± 3.7 ²⁾	459 ± 19 ¹⁾	129.35 ± 11.19 ¹⁾	42.47 ± 8.37 ²⁾
	300	41.0 ± 6.6 ¹⁾	431 ± 12 ¹⁾	142.33 ± 15.04 ¹⁾	28.59 ± 5.48 ²⁾
	150	38.0 ± 5.4 ¹⁾	441 ± 11 ¹⁾	117.35 ± 11.01 ¹⁾	41.76 ± 8.0 ²⁾
洛伐他汀组	10	41.0 ± 4.4 ¹⁾	431 ± 15 ¹⁾	142.23 ± 14.04 ¹⁾	29.59 ± 5.38 ²⁾

3.4 XMLJ 对高脂血症大鼠肝组织病理学的影响

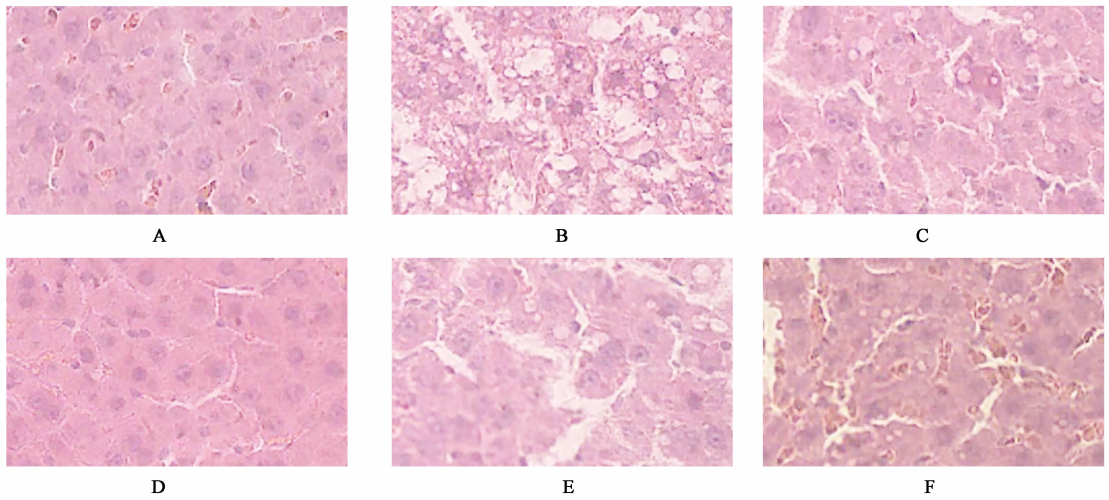
光镜下,正常对照组的肝细胞排列整齐,无任何肝组织病变,模型组大鼠肝细胞明显肿胀呈圆形,细胞核被挤向一边,体积明显增大,胞浆内充满脂滴;XMLJ 中剂量治疗的大鼠肝脏脂肪性病变明显改善,脂变细胞减少,胞浆内脂滴减少或消失,细胞体积接近于正常组肝细胞;而高、低剂量肝细胞依旧有脂肪变性但肿胀程度减轻;洛伐他汀组大鼠也仍有轻微脂肪变性。说明 XMLJ 对肝脂具有一定疗效。见图 1。

4 讨论

目前国内主要通过喂食或灌胃动物高脂饲料建立高脂血症动物模型^[8]。本实验采用一次性大剂量腹腔注射维生素 D 和喂食高脂饲料两者相结合

的方法进行造模,这是因为腹腔注射维生素 D 能显著升高血钙浓度,破坏动脉管壁内皮的完整性,利于脂质沉积^[9]。4 周后,造模组的 TC, TG, LDL-C 含量明显升高, HDL-C 含量显著降低,肝组织的脂肪变性甚是明显,这说明动脉内膜及外周组织细胞中的胆固醇积聚增多,血管内皮细胞的损害加大,大鼠高脂血症症状明显。经 XMLJ 治疗后,造模组大鼠血脂水平接近于正常组,肝细胞肿胀亦明显减轻,脂肪变性不明显,这说明 XMLJ 对高脂血症大鼠的血脂及肝脂具有较好的治疗作用。

高脂血症的发生伴随着氧自由基的大量生成,氧自由基能损伤细胞,引发多种心血管疾病^[10]。SOD 的活力反映了机体清除氧自由基的能力,MDA 的含量则反映机体内脂质过氧化的程度,间接反映



A. 正常组; B. 模型组; C. XMLJ 150 mg·kg⁻¹组; D. XMLJ 300 mg·kg⁻¹组; E. XMLJ 450 mg·kg⁻¹组; F. 洛伐他汀 10 mg·kg⁻¹组

图 1 XMLJ 对高脂血症大鼠肝组织病理学的影响 (HE, × 200)

出细胞损伤的程度。当内皮细胞遭到损伤,ET-1 的合成和分泌增多,血管张力增加,结构重建,造成内皮依赖性血管舒张功能受损,使具有血管舒张功能的 NO 大量减少^[11]。TXA₂ 能促进血管收缩、血小板聚集,PGI₂ 则能抑制血小板聚集,两者皆由血管壁内皮细胞合成分泌,两者维持的平衡状态在动脉粥样硬化的发生及发展起着重要的生理调节作用。由于 TXA₂ 半衰期短,通常测定其代谢物 TXB₂ 间接反映其变化^[12]。实验结果发现,XMLJ 能升高 SOD 活力,增加 NO 和 PGI₂ 的含量,降低 MDA 含量及 ET-1, TXB₂ 的合成和分泌,减轻机体内皮细胞的损伤程度及血管的紧张度。

综上所述,XMLJ 具有较好的抗高脂血症作用,其机制可能与调脂、抗脂质过氧化及保护血管内皮细胞等因素有关。

[参考文献]

[1] 王燕. 血液流变学指标与高脂血症的关系[J]. 检验医学与临床, 2007, 4(12): 1179.
[2] 卢冠军, 谭东, 李南. 血府逐瘀胶囊降血脂及抗氧化作用的实验研究[J]. 北京中医, 2007, 26(1): 55.
[3] 廖华, 杜晓锋. 高脂血症与脂肪肝的相关性研究[J]. 中国误诊学杂志, 2002, 2(9): 1363.
[4] He J, Gu D, Reynolds K, et al. Serum total and lipoprotein cholesterol levels and awareness, treatment,

and control of hypercholesterolemia in China [J]. Circulation, 2004, 110(4): 105.

[5] 张力军. 他汀类药物的不良反应及防治[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(12): 3011.
[6] 陈焕清, 邱嘉民, 韩雪娟. 通心络胶囊联用松龄血脉康治疗高脂血症的疗效观察[J]. 医药世界, 2006(11): 70.
[7] 陆丽, 刘晓波, 方春生, 等. 心脉隆胶囊对动物心脏的影响[J]. 大理学院学报, 2010, 8(9): 1.
[8] 刘小美, 方肇勤, 潘志强, 等. 两种配方高脂饲料致高脂血症大鼠的证候比较[J]. 安徽中医学院学报, 2008, 27(2): 33.
[9] 杨鹏远, 芮耀诚, 焦亚斌. 动脉粥样硬化大鼠实验模型的建立[J]. 第二军医大学学报, 2003, 24(7): 802.
[10] Ladimir R B, Lei Ding, Jeff R, et al. Cyclooxygenase-1 deficiency in bone marrow cells increases early atherosclerosis in apolipoprotein E and low-density lipoprotein receptor null mice [J]. Circulation, 2006, 113: 108.
[11] 唐雪梅, 翟玉祥, 刘涛, 等. 加位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, 12(5): 26.
[12] 李忠志, 杨明, 孙薇, 等. 益气活血解毒汤对实验性动脉粥样硬化家兔血脂、前列环素及血栓素 A 的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2007, 5(9): 823.

[责任编辑 聂淑琴]