

# 毕岱总皂苷对实验性高血脂症大鼠血脂代谢的影响

刘斐, 陈虹\*, 钟明, 魏丽丽, 刘春丽, 刘春阳

(石河子大学药学院, 教育部新疆特种植物药重点实验室, 新疆 石河子 832002)

**[摘要]** 目的: 建立高血脂症大鼠模型, 观察毕岱总皂苷(BD-TAS)对高血脂症大鼠血脂代谢的影响。方法: 健康成年雄性 SD 大鼠 60 只, 随机分为正常对照组(NC), 高脂模型组(HC), 血脂康对照组, 毕岱总皂苷组(BD-TAS, 低、中、高剂量组); 除 NC 组, 其余各组高脂饲料喂养 8 周, 建立高血脂症大鼠模型; 从模型复制成功后第 0 周开始, NC 组和 HC 组均 ig 等量生理盐水, BD-TAS 低、中、高剂量组( $4, 9, 12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )和血脂康对照组( $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ )均 ig 给药, 并在第 0, 2, 4, 6 周后称量体重, 眼眶取血, 离心取血清, 用酶法测定血浆中胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的水平以及血清和肝脏丙二醛(MDA)水平, 评价 BD-TAS 对高血脂症大鼠血脂代谢和肝脏保护作用。结果: 以高脂饲料喂养大鼠 8 周后, 与 NC 组相比, HC 组 TC, TG, HDL-C 和 LDL-C 均升高且有显著性差异( $P < 0.01$ ), 成功复制了混合型高血脂症大鼠模型。以不同剂量 BD-TAS 溶液 ig 后, 各组血浆 TC, TG 水平与高脂模型组比较, 在第 2, 4, 6 周具有显著性差异( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ); 与 NC 组和 HC 比较, BD-TAS 低、中剂量组 TC, TG 水平降低明显( $P < 0.05$ ); BD-TAS 高剂量组与低剂量组比较, TC, TG 水平具有显著性差异( $P < 0.01$ )。与 NC 组比较, BD-TAS 给药组血清 MDA 差异显著( $P < 0.05$ )。结论: BD-TAS 摄入量越大, 其改善血脂水平的效果越好, 显示出明显的剂量依赖关系, 提示毕岱总皂苷具有降血脂的作用, 而且具有一定的肝保护作用。

**[关键词]** 毕岱; 总皂苷; 高血脂症; 血脂代谢

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2011)14-0211-04

## Effects of Total Saponins of *Medicago sativa* on Blood Lipid Metabolism in Rats with Experimental Hyperlipidemia

LIU Fei, CHEN Hong\*, ZHONG Ming, WEI Li-li, LIU Chun-li, LIU Chun-yang

(The Key Laboratory of Xinjiang Endemic Phytomedicine Resources · School of Pharmacy, Shihezi University, Shihezi 832002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To establish hyperlipidemia model of rats, to observe total saponins of *Medicago sativa* (BD-TAS) on blood lipid metabolism in hyperlipidemia rats. **Method:** Sixty SD rats were randomly divided into six groups: normal control group (NC), high-lipid model group (HC), Xuezhikang capsule group, and BD-TAS group. All groups were induced with high fat diet for 8 weeks except NC, to establish hyperlipemia. NC and HC group were ig physiological saline, BD-TAS ( $4, 9, 12 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ), Xuezhikang Capsule group ( $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ). The contents of TC, TG, LDL-C, HDL-C and MDA were examined four times in the plasma after 0, 2, 4, 6 weeks. **Result:** The result showed that with high fat diet after 8 weeks, compared with NC group, TC, TG, HDL-C and LDL-C were increased significantly ( $P < 0.05$ ), so hyperlipidemia rat model was established successfully. BD-TAS of different dose groups, TC and TG in plasma were reduced after 2, 4, 6 weeks, compared with HC group ( $P < 0.05$ ). The level of TC in low-dose BD-TAS group was statistically significant compared with Xuezhikang group ( $P < 0.05$ ) and the levels of TC, TG in high-dose BD-TAS group were statistically significant compared with

**[收稿日期]** 20110126(005)

**[第一作者]** 刘斐, 硕士研究生, 从事心血管药理学研究, E-mail: liufei0993@163.com

**[通讯作者]** \* 陈虹, 教授, 硕士研究生导师, 主要从事心脑血管药理学研究, Tel: 09932057093

low-dose BD-TAS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** The levels of TC, TG and MDA decreased with the increased of BD-TAS dose, indicating a clear dose-effect relationship. BD-TAS is effective in modulating the blood lipid levels.

[**Key words**] *Medicago sativa*; total saponins; hyperlipidemia; blood lipid metabolism

随着人们生活水平和质量的不断提高,高蛋白、高脂肪饮食的机会越来越多,加上运动量普遍减少和机体代谢的缓慢,引发了日渐增高的肥胖、高脂血症及与之相关疾病的不断增加。与肥胖密切相关的冠心病、糖尿病、高脂血症、高血压和脑血管意外已被国际医学界称为“死亡五重奏”。为此,寻找安全有效的防治肥胖症和调脂药物就成为当今国内外科学家们的研究热点。我们前期研究发现,从天然植物毕岱提取的有效部位总皂苷和膳食纤维等具有多种药理活性,如减肥、抗炎、降血糖、防治心血管疾病、抗肿瘤等<sup>[1]</sup>。本实验室通过动物实验,探讨毕岱总皂苷对高脂血症大鼠的治疗作用及其可能的作用机制。

## 1 材料

**1.1 动物** SPF 级 SD 大鼠,60 只,体重(140 ± 20) g,雄性,由新疆医科大学动物实验中心提供,动物合格证 SCXK(新) 2003-0002。

**1.2 受试药物** 毕岱 *Medicago sativa* L. 总皂苷(BD-TAS)由新疆特种植物药资源重点实验室自制而成。其是通过超声波提取法,在 50% 乙醇,温度 50 °C,超声频率为 60 Hz 条件下连续提取 3 次,浓缩;再经 AB-8 大孔吸附树脂纯化(药液上样量为 4 BV 树脂床体积,3.5 BV 蒸馏水洗去水溶性杂质,3 BV 的 70% 乙醇洗脱),采用香草醛-冰醋酸法测定纯化后的总皂苷纯度为 30.6%,纯化物加水稀释备用。

**1.3 药品与试剂** 血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司生产,批号 20100508);胆固醇(美国 Amresco 公司,批号 G2010U25016);胆酸钠(上海蓝季,批号 G2010U25016);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)测定试剂盒(北京北化泰康,批号 20101025,20101227,20101025,20101201)和丙二醛(MDA)测定试剂盒(南京建成生物工程研究所,批号 20101227);其他试剂均为分析纯。

**1.4 仪器** 美国热电(雷勃)全波长酶标仪,德国 Büchi 旋转蒸发器,上海雷磁 PHS-3C 酸度计,长沙英泰 TGL20MC 台式高速冷冻离心机。

## 2 方法

**2.1 模型建立及分组给药** 将 SD 雄性大鼠随机分成 6 组,每组 10 只。其中第 1 组为空白对照组(NC),给予基础饲料,第 2 到第 5 组为高脂饮食组,给予高脂饲料,自由饮食饮水。高脂饲料的配方为 2% 胆固醇、0.5% 胆酸钠、7.5% 动物脂肪油、90% 基础饲料等制备而成<sup>[2]</sup>。饲养 8 周,大鼠采血测血脂,再按血脂水平判定造模成功情况,并将高脂饮食组随机分为 5 组:①模型对照组(MC),生理盐水 ig;②阳性药血脂康组,ig 0.5 g·kg<sup>-1</sup>;③ BD-TAS 低剂量组,ig 4.0 g·kg<sup>-1</sup>;④ BD-TAS 中剂量组,ig 9.0 g·kg<sup>-1</sup>;⑤ BD-TAS 高剂量组,ig 12.0 g·kg<sup>-1</sup>。按照组别给予药物或生理盐水,同时按上述方法给予高脂饲料(或普通饲料),继续饲养 6 周。

**2.2 指标测定** 造模成功后,分别在给药 0,2,4,6 周后晚间动物禁食不禁水 12 h,次日上午,将动物用戊巴比妥钠(30 μg·g<sup>-1</sup>) ip 麻醉,眼眶采血,离心血清,根据试剂盒方法测定血清 TC, TG, LDL-C, HDL-C。血清及肝组织 MDA 含量的测定<sup>[3]</sup>:取动物肝左叶 0.5 g,按 1:9 加入 4 °C 双蒸水,用玻璃匀浆器研磨制成 10% 的肝匀浆。血清及肝组织 MDA 的含量用 MDA 试剂盒测定。

**2.3 数据处理** 实验数据用 SPSS 16.0 统计软件处理,结果以  $\bar{x} \pm s$  表示,统计方法采用组间 *t* 检验。 $P < 0.05$  有统计学意义。

## 3 结果

**3.1 对高脂血症大鼠血浆中 TC 的影响** 与正常组比较,在给药第 0 周时,高脂模型组, BD-TAS(高、中、低)组及血脂康组血浆中 TC, TG, LDL-C 含量明显升高( $P < 0.01$ ),说明高脂模型复制成功。与模型组比较,在给药 2,4,6 周后, BD-TAS 3 个剂量组血浆中的 TC 含量明显降低( $P < 0.01$ )。见表 1。

**3.2 对高脂血症大鼠血浆中 TG 的影响** 与正常组比较给药 0~6 周后,高脂模型组血浆中 TG 升高有显著性差异( $P < 0.01$ );与高脂模型组比较给药 2,4,6 周后, BD-TAS 高、低剂量组及血脂康组明显的降低血浆中 TG 含量( $P < 0.01$ )。见表 2。

表1 毕岱总皂苷(BD-TAS)对大鼠血浆中TC的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )mmol·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	给药0周	给药2周	给药4周	给药6周
正常	-	1.48 ± 0.53 <sup>2)</sup>	1.35 ± 0.80 <sup>2)</sup>	1.60 ± 0.38 <sup>2)</sup>	1.73 ± 0.13 <sup>2)</sup>
高脂模型	-	3.52 ± 0.34	3.05 ± 0.30	3.07 ± 0.22	3.45 ± 0.16
BD-TAS	4	3.43 ± 0.76	2.36 ± 0.57 <sup>2)</sup>	2.22 ± 0.28 <sup>2)</sup>	2.15 ± 0.22 <sup>2)</sup>
	9	3.39 ± 0.55	2.27 ± 0.40 <sup>2)</sup>	2.09 ± 0.79 <sup>2)</sup>	2.00 ± 0.19 <sup>2)</sup>
	12	3.48 ± 0.19	2.21 ± 0.71 <sup>2)</sup>	1.98 ± 0.31 <sup>2)</sup>	1.86 ± 0.35 <sup>2)</sup>
血脂康	0.5	3.47 ± 0.20	3.15 ± 0.14 <sup>2)</sup>	2.87 ± 0.11 <sup>2)</sup>	1.99 ± 0.08 <sup>2)</sup>

注:与高脂模型组比较<sup>1)</sup> $P < 0.05$ ,<sup>2)</sup> $P < 0.01$ (表2~5同)。表2 BD-TAS对大鼠血浆中TG的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )mmol·L<sup>-1</sup>

组别	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	给药0周	给药2周	给药4周	给药6周
正常	-	1.15 ± 0.16 <sup>2)</sup>	1.27 ± 0.34 <sup>2)</sup>	1.48 ± 0.41 <sup>2)</sup>	1.80 ± 0.14 <sup>2)</sup>
高脂模型	-	2.87 ± 0.38	2.98 ± 0.27	3.21 ± 0.34	3.40 ± 0.23
BD-TAS	4	2.90 ± 0.17	2.77 ± 0.16 <sup>2)</sup>	2.60 ± 0.16 <sup>2)</sup>	2.32 ± 0.12 <sup>2)</sup>
	9	2.83 ± 0.26	2.75 ± 0.15 <sup>2)</sup>	2.56 ± 0.13 <sup>2)</sup>	2.11 ± 0.10 <sup>2)</sup>
	12	2.88 ± 0.17	2.70 ± 0.19 <sup>2)</sup>	2.43 ± 0.28 <sup>2)</sup>	2.05 ± 0.16 <sup>2)</sup>
血脂康	0.5	2.86 ± 0.13	2.53 ± 0.07 <sup>2)</sup>	2.18 ± 0.11 <sup>2)</sup>	1.78 ± 0.13 <sup>2)</sup>

3.3 对高血脂症大鼠血浆中HDL-C的影响 与正常组比较,高脂模型组在第0~6周后,血浆中HDL-C降低有显著性差异( $P < 0.01$ );与高脂模型组比

较,给药第2,4,6周后,BD-TAS高、低剂量组及血脂康组明显的升高血浆中HDL-C含量( $P < 0.01$ )。见表3。

表3 BD-TAS对大鼠血浆中HDL-C的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )mmol·L<sup>-1</sup>

分组	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	给药0周	给药2周	给药4周	给药6周
正常	-	1.50 ± 0.32 <sup>1)</sup>	1.60 ± 0.22 <sup>1)</sup>	1.78 ± 0.18 <sup>1)</sup>	1.83 ± 0.21 <sup>1)</sup>
高脂模型	-	1.15 ± 0.08	1.10 ± 0.07	0.89 ± 0.06	0.75 ± 0.18 <sup>2)</sup>
BD-TAS	4	1.06 ± 0.15	1.11 ± 0.21 <sup>1)</sup>	1.30 ± 0.03 <sup>2)</sup>	1.48 ± 0.23 <sup>2)</sup>
	9	1.09 ± 0.30	1.12 ± 0.18 <sup>2)</sup>	1.21 ± 0.19 <sup>2)</sup>	1.52 ± 0.16 <sup>2)</sup>
	12	1.07 ± 0.26	1.20 ± 0.18 <sup>2)</sup>	1.40 ± 0.09 <sup>2)</sup>	1.69 ± 0.23 <sup>2)</sup>
血脂康	0.5	1.10 ± 0.12	1.27 ± 0.20 <sup>2)</sup>	1.59 ± 0.35 <sup>2)</sup>	1.81 ± 0.07 <sup>2)</sup>

3.4 对高血脂症大鼠血浆中LDL-C的影响 与正常组比较,给药2~6周后,高脂模型组大鼠血清LDL-C含量明显升高( $P < 0.01$ );与高脂模型组比

较,给药2,4,6周后,BD-TAS高、中、低3个剂量组明显的降低血浆中LDL-C含量( $P < 0.01$ )。见表4。

表4 BD-TAS对大鼠血浆中LDL-C的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )mmol·L<sup>-1</sup>

分组	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	给药0周	给药2周	给药4周	给药6周
正常	-	0.54 ± 0.11 <sup>2)</sup>	0.64 ± 0.09 <sup>2)</sup>	0.75 ± 0.08 <sup>2)</sup>	0.87 ± 0.14 <sup>2)</sup>
高脂模型	-	0.83 ± 0.08	1.00 ± 0.05	1.29 ± 0.07	1.52 ± 0.10
BD-TAS	4	0.85 ± 0.08	0.98 ± 0.07	1.16 ± 0.07 <sup>2)</sup>	1.36 ± 0.09 <sup>2)</sup>
	9	0.84 ± 0.12	0.90 ± 0.10 <sup>1)</sup>	1.06 ± 0.13 <sup>2)</sup>	1.23 ± 0.13 <sup>2)</sup>
	12	0.84 ± 0.12	0.90 ± 0.10 <sup>1)</sup>	1.06 ± 0.13 <sup>2)</sup>	1.23 ± 0.13 <sup>2)</sup>
血脂康	0.5	0.83 ± 0.09	0.89 ± 0.09 <sup>2)</sup>	1.00 ± 0.11 <sup>2)</sup>	1.11 ± 0.08 <sup>2)</sup>

3.5 对高脂血症大鼠血清及肝组织中 MDA 的影响  
与正常组相比,高脂模型组血清 MDA 含量在实验  
结束(第 6 周末)时明显升高( $P < 0.01$ );与高脂模

型组相比,BD-TAS 组血清 MDA 含量明显降低( $P < 0.01$ )。见表 5。

表 5 BD-TAS 对实验性高脂血症大鼠血清及肝组织中 MDA 含量的影响( $\bar{x} \pm s, n = 10$ )

nmol·L<sup>-1</sup>

分组	剂量/g·kg <sup>-1</sup>	血清 MDA				给药 6 周肝组织 MDA
		给药 0 周	给药 2 周	给药 4 周	给药 6 周	
正常	-	4.34 ± 0.13 <sup>1)</sup>	4.50 ± 0.19 <sup>1)</sup>	3.75 ± 0.18 <sup>1)</sup>	4.01 ± 0.12	1.10 ± 0.15 <sup>2)</sup>
高脂模型	-	4.67 ± 0.22	5.23 ± 0.45	4.29 ± 0.47	4.24 ± 0.17	2.56 ± 0.22
BD-TAS	4	4.65 ± 0.14	4.10 ± 0.27 <sup>2)</sup>	3.55 ± 0.33 <sup>2)</sup>	3.36 ± 0.21 <sup>2)</sup>	1.77 ± 0.19 <sup>2)</sup>
	9	4.59 ± 0.12	4.00 ± 0.10 <sup>1)</sup>	3.56 ± 0.25 <sup>2)</sup>	3.43 ± 0.33 <sup>*2)</sup>	1.80 ± 0.45 <sup>2)</sup>
	12	4.48 ± 0.56	3.89 ± 0.10 <sup>2)</sup>	3.26 ± 0.29 <sup>2)</sup>	3.17 ± 0.15 <sup>2)</sup>	2.01 ± 0.31 <sup>2)</sup>
血脂康	0.5	4.68 ± 0.48	3.88 ± 0.09 <sup>2)</sup>	3.21 ± 0.10 <sup>2)</sup>	3.51 ± 0.12 <sup>2)</sup>	2.33 ± 0.39

### 4 讨论

本实验采用高脂饲料建立高脂血症大鼠模型,喂饲高脂饲料的大鼠在 8 周后血脂水平(TG, TC, LDL-C, HDL-C)明显升高,与 NC 组比较,各项指标均差异显著( $P < 0.01$ ),说明高脂模型复制成功。建模成功后的 SD 大鼠给予 BD-TAS 后,血脂明显变化:血清 TG, TC 含量明显下降,与高脂模型组比较,TC, TG, HDL-C, LDL-C 均有显著变化,表明 BD-TAS 对高脂血症大鼠在调节脂代谢紊乱的作用。

研究表明 BD-TAS 降低机体胆固醇的机制,不是通常作用于肝脏,而是当胆固醇通过胃肠道吸进入血液达到肝脏后才起作用<sup>[5]</sup>。BD-TAS 是在胃部阻止外源性胆固醇在胃肠道中吸收,同时促进内源性胆固醇和胆汁的排泄,使血清磷脂浓度降低,使血浆蛋白在体内分布正常,并能有效地控制血浆 TC 和 TG。其调血脂机制也可能是对机体合成 TC 的限速酶 HMG-COA 产生竞争性抑制,限制 TC 内源性合成,同时抑制外源性脂质吸收有关<sup>[6]</sup>。

MDA 在高脂血症是脂肪肝的形成过程中具有重要作用。由于高脂血症病的发病进程与机体的脂质过氧化损伤关系密切<sup>[7]</sup>,MDA 是自由基介导的不饱和脂肪酸发生脂质过氧化作用的中间产物,它进一步与蛋白质反应生成氧化脂(LPO),故其含量可间接反映自由基的产生情况和机体组织的脂质过氧化程度。血和肝脏是形成过 LPO 的重要部位,因此我们通过检测高脂血症大鼠血清及肝脏 MDA 的含量作为评价 BD-TAS 抗氧化作用的指标<sup>[8]</sup>。本实验中 BD-TAS 明显降低血清及肝脏 MDA 的含量,说明其具有抗脂质过氧化作用,这与预防脂质代谢紊乱

有很大的关系。

### [参考文献]

- [1] 王磊,陈虹.幼年雄性 SD 大鼠营养性肥胖模型的建立[J].中国药业,2010,19(17):6.
- [2] Melo J U, Santos J M, Kimura O D, et al. Effects of fatty acids on liver regeneration in rats [J]. Rev Col Bras Cir, 2010, 37(5): 351.
- [3] Rio de Janeiro, Brazil R J. Lipid metabolism in rats fed diets containing different types of lipids [J]. Arq Bras Cardiol, 2002, 78(1): 25.
- [4] 魏雅芹,汤道全,高媛媛,等.银杏叶提取物血清药理学方法的建立及验证[J].中药药理与临床,2009,25(3):74.
- [5] Malinow M R, Phyllis Mc Laughlin M D, Lynne Papworth, et al. Effect of alfalfa saponins on internal cholesterol absorption in rats [J]. Ame J Clin Nut, 1977, 30(12): 2061.
- [6] 马建慧,曹亚军,陈虹,等.复方苦豆子颗粒对高脂血症大鼠血脂代谢的影响[M].中国药房,2008,18(6):413.
- [7] Li Weihong, Wang Daxin, Song Guohua, et al. The effect of combination therapy of allicin and fenofibrate on high fat diet-induced vascular endothelium dysfunction and liver damage in rats [J]. Lipids Health Dis, 2010, 9(1):131.
- [8] Richard A Cohen, Michel Feletou, Paul M Vanhoutte. TP receptors and oxidative stress: hand in hand from endothelial dysfunction to atherosclerosis [J]. Adv Pharmacol, 2010, 60(1): 85.

[责任编辑 聂淑琴]