

红花提取物对高脂血症模型大鼠降血脂作用 and 安全性实验研究

杨 庆, 梁日欣*, 叶锦霞, 王 岚, 杨 滨, 付梅红, 黄璐琦
(中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 采用大鼠高脂血症模型观察红花提取物降血脂作用, 并进行安全性评价。方法: 采用高脂饲料喂养大鼠造成高脂血症模型, 口服给药 1 个月后, 腹主动脉采血, 测定血清甘油三酯(TG), 总胆固醇(TC), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C), 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C); 小鼠急性毒性实验和大鼠 30 d 喂养实验。结果: 红花水提物明显降低高脂血症大鼠 TC, TG, LDL-C; 对小鼠最大耐受量大于 106.7g 生药/kg。大鼠 30 d 喂养实验, 动物无一死亡, 无明显中毒症状, 各项观察指标不随剂量的增大和受试时间的延长出现剂量反应关系。结论: 红花提取物对高脂血症大鼠具有辅助降血脂功能, 且无明显的毒性作用。

[关键词] 红花; 血脂; 安全性试验

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)11-0030-04

Experimental Study on Function of Decreasing Blood-Lipid in Hyperlipidemia Rats and Safety by Extract of Flos Carthami

YANG Qing, LIANG Ri-xin*, YE Jin-xia, WANG Lan, YANG Bin, FU Mei-hong, HUANG Lu-qi
(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the function of decreasing blood-lipid by extract from Flos carthami in rat with hyperlipidemia and safety of water extract. **Methods:** Using hyperlipidemia animal model replicated by hyperlipidemia forage, the levels of TC, TG, HDL, LDL were assayed; acute toxicity test and thirty days feeding study were employed. **Results:** The levels of TG, TC, LDL-C in all groups treated with the water extract of Flos Carthami were significantly reduced. The alcohol extract of Flos carthami showed a decreased action for TC. For safety, water extract showed no death nor toxic symptom. All the observed index showed no relationship between postponing time and increasing doses during 30 d feeding period. And in teratogenicity tests, pregnant rats grew well; fetuses developed naturally, and the ratio of abnormal fetuses was in the range of natural abnormal ratio. **Conclusions:** The extract of Flos carthami indicated the function of decreasing the blood-lipid, and no obvious toxic effects have been observed.

[Key words] Flos Carthami; lipid; safety

红花为菊科植物红花 *Carthamus tinctorius* L. 的干燥花。近年来的研究表明, 红花作为治疗药物, 在临床广泛用于心脑血管等疾病; 同时由于含有红花

油、红花蛋白和红花黄色素, 可以降低胆固醇, 防治动脉硬化及机体脂质代谢紊乱, 对人类保健的独特作用已日益受到广泛的关注, 在我国被卫生部批准为药食同源中药, 目前国内外对红花的研究都非常重视^[1~3]。因此, 本文从药食同源的角度, 采用大鼠高脂血症模型观察了红花降血脂功效, 同时为探讨红花作为保健品长期服用对人体的潜在危害, 进行了急性毒性试验和 30 d 喂养试验, 以评价其安全

[收稿日期] 2007-04-04

[基金项目] 科技部科研院所社会公益研究专项(2004DIB2J-062)

[通讯作者] * 梁日欣, Tel: (010) 64014411-2948

性。

1 材料

1.1 实验动物 Wistar 大鼠, ICR 小鼠, 均由北京维通利华实验动物技术有限公司提供, 合格证号: SCXK(京)2002-0003。

1.2 试剂 高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)测试盒(批号 050919), 低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)测试盒(批号 050707), 总胆固醇(TC)测试盒(批号 050523), 甘油三酯(TG)测试盒(批号 050914)等, 以上均由北京北化康泰临床试剂有限公司提供。

1.3 仪器 ZS-3 型半自动生化测定仪, 北京中生生物工程技术有限公司。

1.4 药品 红花水提取物(新疆红花 0.20 kg, 加水 2 500 mL 加热至沸腾, 提取 1.0 h, 过滤, 滤液浓缩至每 mL 相当于 3.33 g 生药), 红花醇提取物(新疆红花 0.30 kg, 加 95% 乙醇 3 000 mL, 回流提取 1.0 h, 过滤, 滤液水浴浓缩至每 mL 相当于 3.57 g 生药), 均由中国中医科学院中药研究所分析室提供。

1.5 统计学处理 实验数据经单因素方差分析并进行多组 *t* 检验。

2 方法

2.1 红花提取物的辅助降血脂实验

2.1.1 实验分组 Wistar 雄性大鼠 80 只, 体重(200 ± 20)g, 分成 2 组, 空白对照组 10 只给予普通饲料喂养, 其余 70 只为高脂组, 给予高脂饲料(3.5% 胆固醇, 11.0% 猪油, 0.5% 胆盐, 85.0% 普通饲料)^[2] 喂养 7 d, 第 8d(禁食 16 h)高脂组动物眼眶静脉丛采血 1 mL, 测定血清 TC 和 TG。根据血脂水平, 分为高脂模型组, 红花水提取物和醇提取物大、中、小剂量组, 分组当天开始给药, 空白组和高脂模型组给予同体积的

蒸馏水, 继续给予高脂饲料喂养, 连续给药 1 个月。

2.1.2 取血 末次给药后禁食 16 h, 腹主动脉取血, 3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min, 分取血清。

2.1.3 指标测定 测定血清中 TC, TG, HDL-C, LDL-C。

2.2 小鼠急性毒性实验^[5] ICR 小鼠, 体重(20~22)g, 禁食 16 h, 按体重随机分为 2 组, 空白对照组及红花水提取物 106.7 g·kg⁻¹ 组, 每组 20 只动物, 雌雄各半, 单次灌胃给药后, 连续观察 2 周, 记录动物中毒症状及死亡情况。

2.3 大鼠 30 d 喂养实验^[5] 动物适应性喂养 3 d 后, 给药前观察 1 周, 动物活动、进食、粪便等情况均无异常。将动物按体重随机分成 4 组, 分别为红花水提取物小剂量组: 1.5 g 生药/kg, 中剂量组: 3.0 g 生药/kg, 大剂量组: 6.0 g 生药/kg, 分别相当于成人日摄入量的 25, 50, 100 倍, 设正常对照组, 每组 20 只, 雌雄各半, 灌胃 1 mL/100 g 体重, 按同等容量给予常水, 连续给药 4 周。每天观察并记录动物的活动、毛发、粪便、进食; 大鼠每周称重 1 次, 记录进食量, 并根据体重调整给药量。给药 4 周后, 眼眶静脉丛采血检测血液生化学指标、血液学指标。动物麻醉后进行系统尸解及组织病理学检查, 并称量心、肝、脾、肺、肾、胸腺、睾丸、卵巢、子宫、胃重量, 计算脏器系数(器官湿重 g·100g⁻¹ 体重)。

3 结果

3.1 对高脂血症大鼠血脂的影响 红花醇提取物大、中剂量组可显著降低高脂血症大鼠血清 TC; 红花水提取物各剂量组可显著降低 TC、TG, 大剂量组降低 LDL-C; 但对 HDL-C 没有显著影响, 结果见表 1。

表 1 红花提取物给药 4 周对高脂血症大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量 (g 生药/kg)	TC (mmol·L ⁻¹)	TG (mmol·L ⁻¹)	LDL-C (mmol·L ⁻¹)	HDL-C (mmol·L ⁻¹)
空白对照	—	3.52 ± 0.18 ²⁾	0.24 ± 0.11 ²⁾	0.96 ± 0.15 ²⁾	0.92 ± 0.20 ¹⁾
模型组	—	5.62 ± 0.21	0.84 ± 0.39	3.45 ± 1.46	0.57 ± 0.16
红花水提取物	0.81	5.20 ± 0.27 ¹⁾	0.61 ± 0.26 ¹⁾	2.17 ± 0.80	0.56 ± 0.26
红花水提取物	2.03	5.11 ± 0.34 ²⁾	0.50 ± 0.09 ²⁾	2.40 ± 1.52	0.56 ± 0.11
红花水提取物	4.05	5.05 ± 0.62 ²⁾	0.43 ± 0.18 ²⁾	1.52 ± 0.38 ¹⁾	0.67 ± 0.40
红花醇提取物	0.81	5.25 ± 0.76	0.69 ± 0.34	2.43 ± 1.24	0.60 ± 0.22
红花醇提取物	2.03	5.16 ± 0.56 ¹⁾	0.64 ± 0.19	1.64 ± 0.54	0.69 ± 0.32
红花醇提取物	4.05	5.14 ± 0.32 ¹⁾	0.66 ± 0.20	1.63 ± 0.65	0.72 ± 0.20

注: 与模型组比较¹⁾ *P* < 0.05, ²⁾ *P* < 0.01

3.2 急性毒性实验 红花水提取物 106.7 g 生药/kg

单次灌胃给药, 连续观察 14 d 动物无死亡, 动物未

出现明显中毒症状。红花水提物对小鼠最大耐受量为 106.7 g 生药/kg。

3.3 30 d 喂养实验

3.3.1 对大鼠体重及进食量的影响 红花水提物小、中、大剂量组于给药 3 周、4 周时雄性动物饲料消耗量低于对照组。红花小、中、大剂量组给药 3

周、4 周时雄性大鼠体重明显低于同期对照组 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。对雌性动物饲料消耗量及体重无明显影响, 结果见表 2。

3.3.2 血液生化指标检查 红花水提物 3 个剂量连续给药 4 周血液生化指标与对照组比较均无显著性差异 ($P > 0.05$)。结果见表 3。

表 2 红花水提物连续给药 4 周对大鼠体重的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

性别	时间(周)	体重(g)			
		对照组	红花水提物 1.5 g·kg ⁻¹	红花水提物 3.0 g·kg ⁻¹	红花水提物 6.0 g·kg ⁻¹
雄 性	0	89.75 ± 7.72	90.60 ± 4.48	92.10 ± 4.36	89.60 ± 7.11
	1	139.75 ± 8.51	139.20 ± 6.12	138.60 ± 7.03	140.40 ± 10.59
	2	183.00 ± 6.57	188.30 ± 11.97	184.70 ± 7.62	190.50 ± 15.63
	3	257.75 ± 13.97	221.70 ± 10.10 ²⁾	223.50 ± 19.40 ²⁾	235.11 ± 20.24 ²⁾
	4	288.88 ± 20.34	255.10 ± 9.47 ²⁾	244.10 ± 18.86 ²⁾	257.67 ± 24.92 ¹⁾
雌 性	0	93.25 ± 3.69	91.40 ± 6.19	91.50 ± 6.35	90.40 ± 7.52
	1	127.50 ± 5.45	130.00 ± 8.63	129.80 ± 9.03	122.20 ± 6.66
	2	146.00 ± 5.21	151.90 ± 18.11	161.10 ± 13.36	146.00 ± 8.07
	3	167.13 ± 12.01	176.10 ± 20.47	184.40 ± 13.62	170.10 ± 10.26
	4	181.75 ± 9.51	187.40 ± 18.80	195.30 ± 11.57	183.60 ± 10.53

注: 与对照组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (下同)

表 3 红花水提物连续给药 4 周对大鼠血液生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

测定指标	对照组	红花水提物 1.5 g·kg ⁻¹	红花水提物 3.0 g·kg ⁻¹	红花水提物 6.0 g·kg ⁻¹
ALT(U·L ⁻¹)	56.49 ± 3.31	56.32 ± 6.46	52.98 ± 4.46	57.98 ± 4.13
AST(U·L ⁻¹)	142.94 ± 8.14	146.16 ± 6.69	133.17 ± 7.29	150.43 ± 9.23
BUN(mmol·L ⁻¹)	7.02 ± 0.89	7.74 ± 1.43	7.46 ± 1.14	6.90 ± 1.25
Cr(μmol·L ⁻¹)	1.46 ± 0.16	1.48 ± 0.35	1.53 ± 0.41	1.40 ± 0.20
ALP(U·L ⁻¹)	30.97 ± 3.04	30.52 ± 4.06	29.45 ± 4.26	31.51 ± 2.68
ALB(g·L ⁻¹)	35.83 ± 5.47	36.40 ± 5.45	38.51 ± 6.33	33.57 ± 6.36
TP(g·L ⁻¹)	67.39 ± 5.02	70.27 ± 3.99	71.31 ± 4.78	71.86 ± 4.69
GLU(mmol·L ⁻¹)	0.88 ± 0.14	0.71 ± 0.19	0.70 ± 0.22	0.57 ± 0.10 ¹⁾
TC(mmol·L ⁻¹)	0.87 ± 0.20	1.07 ± 0.26	1.20 ± 0.32	1.11 ± 0.29

3.3.3 对大鼠脏器重量的影响 红花水提物连续给药 4 周, 各脏器系数值均在正常范围内。结果见表 4~ 5。

3.3.4 对血液学的影响 红花水提物连续给药 4 周大鼠血液学各项指标均在正常范围内, 无明显毒性反应。结果见表 6。

表 4 红花水提物连续给药 4 周对雄性大鼠脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

脏器系数*	对照组	红花水提物 1.5 g·kg ⁻¹	红花水提物 3.0 g·kg ⁻¹	红花水提物 6.0 g·kg ⁻¹
心	0.38 ± 0.04	0.38 ± 0.04	0.43 ± 0.05	0.39 ± 0.05
肝	3.04 ± 0.28	3.22 ± 0.22	3.19 ± 0.20	3.27 ± 0.59
脾	0.28 ± 0.06	0.30 ± 0.02	0.30 ± 0.02	0.31 ± 0.05
肺	0.59 ± 0.09	0.64 ± 0.16	0.78 ± 0.21	0.73 ± 0.22
肾	0.80 ± 0.05	0.74 ± 0.05	0.81 ± 0.06	0.86 ± 0.14
胸腺	0.22 ± 0.05	0.18 ± 0.03	0.18 ± 0.02	0.23 ± 0.05
睾丸	1.05 ± 0.08	0.98 ± 0.23	1.14 ± 0.17	1.15 ± 0.16
胃	0.61 ± 0.07	0.72 ± 0.21	0.64 ± 0.05	0.64 ± 0.16

注: * 脏器系数单位: g 组织湿重/100 g 体重(下同)

表 5 红花水提物连续给药 4 周对雌性大鼠脏器系数的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

脏器系数	对照组	红花水提物 1.5 g·kg ⁻¹	红花水提物 3.0 g·kg ⁻¹	红花水提物 6.0 g·kg ⁻¹
心	0.45 ± 0.07	0.44 ± 0.04	0.41 ± 0.04	0.47 ± 0.05
肝	3.21 ± 0.31	3.36 ± 0.31	3.12 ± 0.25	3.38 ± 0.17
脾	0.38 ± 0.03	0.33 ± 0.04 ¹⁾	0.28 ± 0.04 ²⁾	0.35 ± 0.04
肺	0.93 ± 0.27	0.90 ± 0.19	0.84 ± 0.08	0.73 ± 0.09
肾	0.80 ± 0.09	0.77 ± 0.07	0.78 ± 0.07	0.82 ± 0.06
胸腺	0.26 ± 0.06	0.25 ± 0.05	0.26 ± 0.04	0.24 ± 0.05
子宫	0.28 ± 0.08	0.33 ± 0.15	0.23 ± 0.08	0.25 ± 0.04
卵巢	0.075 ± 0.017	0.078 ± 0.019	0.078 ± 0.048	0.070 ± 0.017
胃	0.76 ± 0.15	0.79 ± 0.10	0.69 ± 0.10	0.79 ± 0.12

表 6 红花水提物连续给药 4 周对大鼠血液学的影响($\bar{x} \pm s, n = 20$)

检验指标	对照组	红花水提物 1.5 g·kg ⁻¹	红花水提物 3.0 g·kg ⁻¹	红花水提物 6.0 g·kg ⁻¹
WBC(10 ⁹ ·L ⁻¹)	12.55 ± 2.16	11.88 ± 2.24	12.88 ± 3.10	13.35 ± 2.23
RBC(10 ¹² ·L ⁻¹)	7.30 ± 0.23	7.20 ± 0.48	7.29 ± 0.52	7.13 ± 0.43
HGB(g·L ⁻¹)	15.13 ± 0.34	16.10 ± 0.79	16.15 ± 0.88	15.47 ± 0.96
HCT(%)	40.09 ± 1.35	39.36 ± 2.88	39.34 ± 2.88	38.94 ± 2.67
MCH(μg)	20.91 ± 0.52	22.25 ± 0.70	22.31 ± 1.10	21.69 ± 0.94
MCHC(g·L ⁻¹)	37.94 ± 1.39	40.80 ± 2.12	41.35 ± 2.32	39.84 ± 1.83
PLT(10 ⁹ ·L ⁻¹)	334.69 ± 73.24	368.30 ± 46.65	424.95 ± 64.95	397.26 ± 88.26
Gr(%)	23.41 ± 6.38	16.86 ± 4.36	18.82 ± 5.94	18.82 ± 4.97
Ly(%)	67.81 ± 7.09	71.20 ± 5.31	69.62 ± 6.75	68.79 ± 5.96
MO(%)	8.79 ± 1.81	11.95 ± 2.13	11.57 ± 2.07	12.38 ± 3.21
Ret(%)	1.60 ± 0.67	1.49 ± 0.34	1.66 ± 0.35	1.52 ± 0.31

3.3.5 病理组织学观察 大体解剖脏器均未见异常。病理组织学观察,红花水提物各组动物心、肝、脾、肺、肾、肾上腺、胸腺、胃、睾丸、附睾、前列腺、卵巢、子宫、脑、骨髓病理学检查结构正常,未见明显病理改变变化。

4 讨论

心脑血管疾病是目前严重威胁人类健康的高危因素,而高脂血症是许多心脑血管疾病,如动脉粥样硬化、脑中风等发病的重要原因,所以控制血脂水平对减少心脑血管疾病的发病率具有重要意义。但由于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,是目前常用的方法。红花作为药食同源中药,在降脂及防治动脉硬化方面具有显著效果。实验结果表明,红花两种提取物可明显降低高脂血症大鼠 TC, TG 和 LDL-C,提示红花具有显著的降血脂作用。红花水提物对小鼠最大耐受量为 106.7g 生药/kg,按公斤体重计算相当于临床成人日

摄入量(红花临床人用剂量为 9 g, 0.128 5g 生药/kg)的 829 倍,属于实际无毒。大鼠连续给药 30 d,在(3~4)周时雄性动物出现进食量减少,体重低于同期对照组,与红花降脂作用有关,其他各项指标均在正常范围内波动。上述研究结果表明,红花作为保健品,具有辅助降血脂等功能,对高血脂症患者改善血脂水平,降低心脑血管疾病的发病率具有积极作用,且无明显的毒副作用。

[参考文献]

- [1] 刘武. 红花的营养与保健作用[J]. 食品研究与开发, 2003, 24(2): 72-74.
- [2] 金鸣, 李金荣, 吴伟. 红花黄色素抗氧化作用的研究[J]. 中国中药杂志, 2004, 29(5): 447-448.
- [3] 乐光锐. 红花的营养和理化特性及其综合利用[J]. 贵州农业科学, 1996, 25(1): 60-61.
- [4] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002. 1202.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 保健食品检验与评价技术规范[S]. 2003. 223.