

# 调脂灵对高脂血症大鼠降脂作用的实验研究

唐春萍, 郭 姣\*, 陈红红, 杨超燕, 陈艳芬, 陈 湛  
(广东药学院, 广东 广州 510224)

[摘要] 目的: 研究不同提取工艺调脂灵对高脂血症大鼠血脂水平的影响。方法: 采用雄性 SD 大鼠, 随机分为正常组、模型组、不同提取工艺的调脂灵组和阳性药物组。正常组喂普通饲料, 模型组喂普通饲料并给予脂肪乳剂灌胃( $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ )、调脂灵组给予脂肪乳剂灌胃( $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$ )并隔 4 h 后灌胃给予相应的药物。观察动物的一般情况和血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和肝脏 TG、TC 的变化, 并观察肝脏病变。结果: 大鼠灌高脂乳剂 14 d 后, 模型组大鼠 TC、TG、LDL-C 均较正常组明显升高, 而不同工艺的调脂灵组均低于模型组, 其中调脂灵水提组和综合提组与模型组比较血脂水平均有明显差异, 但调脂灵水提组和综合提组之间无明显差别; 模型组所有动物以及调脂灵 90% 醇提液、70% 醇提液组动物肝脏的颜色偏黄, 质地偏硬, 肝脏表面有白点, 其余各组大鼠肝脏颜色鲜红, 质地偏软, 有弹性, 无病变迹象。结论: 调脂灵水提液和综合提取液对高脂血症大鼠具有降脂作用, 并以此结合化学检测作为筛选工艺的依据。

[关键词] 调脂灵; 提取工艺; 高脂血症

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)05-0024-04

## The Influence of Tiaozhiling on Experimental Hyperlipidemia in Rats

TANG Chun-ping, GUO Jiao\*, CHEN Hong-hong, YANG Chao-yan, CHEN Yan-feng, CHEN Zhan  
(Guangdong College of Pharmacy, Guangzhou 510244, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the influence of Tiaozhiling on experimental Hyperlipidemia of rats, and compare the effects of Tiaozhiling extracted with different techniques. **Methods:** SD male rats were randomly divided into four groups, normal group, hyperlipidemia model group, treated group and positive group. The general situation was observed and changes of TG, TC, LDL-C, HDL-C level in both blood serum and liver were tested. **Results:** After 14 days, the TG, TC, LDL-C levels of model group are much higher than the normal group. Compared with the model group, the TG, TC, LDL-C levels of the treated group are lower. The livers of all animals of the model group and some treated group are stiffer, and the color showed canary yellow. **Conclusion:** Both the water extracting and the mixed extracting Tiaozhiling are effective in decreasing the TC, TG, LDL-C levels of the experimental hyperlipidemia in rats. These results and chemical analysis provide the evidence for selecting different extracting techniques.

[Key words] Tiaozhiling; extracting techniques; hyperlipidemia

高脂血症是一种常见的多发病。目前治疗高脂血症的中药甚多, 但疗效并不明显, 故有必要进一步寻找疗效更好、副作用更少的调脂新药<sup>[1]</sup>。调脂灵(原名: 女贞丹参方)是我院名中医郭姣教授在多年

反复临床实践基础上总结并经临床证实疗效确切而无明显毒副作用的一个纯中药复方制剂。在临床实践中发现该方不仅具有明显的降低 TC、TG、LDL-C 及升高 HDL-C 的作用, 且有改变血液流变学指标, 抑制动脉粥样硬化(AS)形成, 降低血尿酸, 调节血糖水平, 提高免疫功能及抗衰老作用。为了观察调脂灵的降血脂作用以及探讨不同提取工艺对药效的影响, 为其临床使用提供实验依据, 我们采用高脂血症

[收稿日期] 2006-04-10

[基金项目] 广东省科技厅重点引导项目(2004B33001026)

[通讯作者] \* 郭姣, Tel: (020) 39352107; E-mail: gzgi@vip.sina

大鼠模型进行实验,现将结果报道如下:

## 1 材料

**1.1 试剂** 脱氧胆酸钠(中国医药集团上海化学试剂公司,批号 F20031018),丙硫氧嘧啶(广东华南药业有限公司,批号 050112),胆固醇(广州器化医疗设备有限公司,批号 050420),吐温-80(广州器化医疗设备有限公司,批号 050112),1,2-丙二醇(广州化学试剂厂,批号 200402013),非诺贝特(法国利博福尼制药公司,批号 79498),血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司,批号 2005010),甘油三酯(TG)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号 220031),总胆固醇(TC)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号 180021),高密度脂蛋白(HDL)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号 190011),低密度脂蛋白(LDL)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号 210011)。

## 1.2 药物

**1.2.1 调脂灵水提液** 将调脂灵(由女贞子、白术、丹参、三七按 2:1:1:0.5 比例组成)。各药材粉碎后用定量的水煎煮两次,每次 2 h,过滤,收集两次滤液,滤液浓缩至 4 g 生药/g 浸膏,临用时用蒸馏水稀释至相应浓度。

**1.2.2 调脂灵 70% 醇提液** 将调脂灵各药材粉碎后用定量的 70% 乙醇热浸提取两次,每次 2 h,合并提取液,滤过,滤液回收乙醇,浓缩至 3 g 生药/g 浸膏,临用时用蒸馏水稀释至相应浓度。

**1.2.3 调脂灵 90% 醇提液** 将调脂灵各药材粉碎后用定量的 90% 乙醇热浸提取两次,每次 2 h,合并提取液,滤过,滤液回收乙醇,浓缩至 3 g 生药/g 浸膏,临用时用蒸馏水稀释至相应浓度。

**1.2.4 调脂灵综合提液** 将调脂灵各药材粉碎后分别用定量的 70% 乙醇和水热浸提取两次,每次 2 h,合并提取液,滤过,滤液回收乙醇,浓缩至 3 g 生药/g 浸膏,临用时用蒸馏水稀释至相应浓度。

**1.2.5 调脂灵半仿生提液** 将调脂灵各药材粉碎后在模仿人体内环境温度和 pH 值的条件下热浸提取两次,每次 2 h,过滤,收集两次滤液,滤液浓缩至 4 g 生药/g 的浸膏,临用时用蒸馏水稀释至相应浓度。

**1.2.6 非诺贝特、血脂康混悬液** 用 1% 的 CMC-Na 将非诺贝特、血脂康胶囊内容物配成相应浓度的混悬液。

**1.3 主要仪器** 电子天平 FA2004(上海精天平厂),721-100 型分光光度计(上海分析仪器厂制造),80-2 离心沉淀器(上海手术器械厂),电热恒温水浴锅(余姚金电仪表有限公司)。

**1.4 实验动物** Spague Dawla(SD)大鼠,由广东省实验动物中心提供,雄性,体重 180~200 g,合格证:检证字 2004A056。

## 2 方法

**2.1 脂肪乳剂的制备** 参照文献<sup>[2]</sup>报道的方法,加以改进,称取 25 g 猪油置 200 mL 烧杯中,加热到 100 °C 左右使其溶解,缓慢加入 10 g 胆固醇,搅拌至完全溶解;再加入 1 g 丙硫氧嘧啶和 25 mL 吐温-80,充分搅匀。同时在另一烧杯中加入 30 mL 蒸馏水和 1,2-丙二醇 20 mL,放在电炉上加热至 60 °C,然后加入 2 g 脱氧胆酸钠,充分搅拌直到完全溶解。然后将两种溶液,充分混匀,即制成脂肪乳剂。

**2.2 动物模型制备** 取大鼠 90 只,按体重随机分成 9 组,每组 10 只,即正常对照组、脂肪乳剂组(模型组)、脂肪乳剂+非诺贝特组、脂肪乳剂+血脂康组、脂肪乳剂+调脂灵水提液组(水提组)、脂肪乳剂+调脂灵 70% 醇提组、脂肪乳剂+调脂灵 90% 醇提组、脂肪乳剂+调脂灵半仿生提组、脂肪乳剂+综合提组。除正常对照组自由摄取普通饲料外,其余组别在此基础上每天上午按 10 mL/kg 量灌胃给予脂肪乳剂,4 h 后给予相应的药物,其中正常组、模型组给予等量生理盐水,连续给药 14 d,末次给药 1 h 后摘眼球取血并处死大鼠取出肝脏,观察大鼠血脂水平、肝脏病变及肝脏中 TC、TG 水平的变化。

## 2.3 观察指标及测定方法

**2.3.1 一般情况** 实验期间每周称体重 1 次,观察食欲、行为、粪便、毛发及动物死亡情况。

**2.3.2 血清生化** 以酶法测定大鼠的血清总胆固醇(TC)、血清甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL-C),及低密度脂蛋白(LDL-C),并计算动脉粥样硬化指数(AI),即  $TC - HDL-C / HDL-C$ 。

**2.3.3 肝脏生化** 处死大鼠取出肝脏,肉眼观察肝脏病变,在相同部位取肝脏精确称取 0.1 g,在冰水中制成 20% 的匀浆,4 °C,4 000 r·min<sup>-1</sup> 离心 10 min,提取上清液,用酶法测定 TG、TC 含量。

**2.4 统计学处理方法** 所有结果用  $\bar{x} \pm s$  表示,各均数间用单因素方差分析。

### 3 结果

**3.1 一般情况** 实验前后模型组、所有给药组、阳性组与对照组体重无明显差异,模型组有少数大鼠出现腹泻现象。

**3.2 血脂** 表 1 所示,高脂模型组与正常对照组比

表 1 调脂灵对实验性大鼠高血脂症的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	AI
正常对照组	—	1.82 ± 0.49 <sup>3)</sup>	0.95 ± 0.54 <sup>3)</sup>	2.37 ± 0.77 <sup>3)</sup>	0.67 ± 0.29 <sup>3)</sup>	
高脂模型组	—	11.85 ± 4.91	1.79 ± 0.51	3.13 ± 1.68	7.01 ± 3.66	10.85 ± 4.91
水提组	3	5.86 ± 2.72 <sup>2)</sup>	1.07 ± 0.46 <sup>2)</sup>	3.71 ± 3.30	3.01 ± 2.14 <sup>2)</sup>	4.86 ± 3.02 <sup>2)</sup>
调脂灵 70% 醇提组	3	7.43 ± 2.77 <sup>1)</sup>	1.59 ± 0.45	2.34 ± 1.89	3.48 ± 2.46 <sup>1)</sup>	6.43 ± 2.79 <sup>1)</sup>
调脂灵 90% 醇提组	3	7.07 ± 2.69 <sup>1)</sup>	1.43 ± 0.54	3.36 ± 1.85	3.05 ± 1.17 <sup>2)</sup>	6.07 ± 2.09 <sup>1)</sup>
调脂灵综合提组	3	7.34 ± 1.97 <sup>2)</sup>	1.26 ± 0.39 <sup>1)</sup>	3.97 ± 2.53	3.36 ± 1.72 <sup>2)</sup>	6.34 ± 1.97 <sup>2)</sup>
调脂灵半仿生提组	3	8.84 ± 4.35	1.27 ± 0.48 <sup>1)</sup>	5.92 ± 5.19	4.82 ± 3.60	7.84 ± 4.35
阳性组(血脂康)	0.25 g	6.45 ± 2.57 <sup>2)</sup>	1.16 ± 0.40 <sup>2)</sup>	3.29 ± 1.96	3.38 ± 2.46 <sup>1)</sup>	5.45 ± 2.57 <sup>2)</sup>
阳性组(非诺贝特)	0.02 g	7.12 ± 2.32 <sup>2)</sup>	1.13 ± 0.57 <sup>2)</sup>	5.33 ± 3.65	2.85 ± 1.39 <sup>2)</sup>	6.12 ± 2.32 <sup>2)</sup>

注:与高脂模型组比较:<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$ 。

### 3.3 肝脏病理学变化

**3.3.1 肉眼观察** 模型组所有动物以及调脂灵 90% 醇提液、70% 醇提液组动物肝脏的颜色偏黄,肿胀程度明显,其余各组大鼠肝脏颜色鲜红,质地偏软,有弹性,无病变迹象,结果见表 2。

表 2 调脂灵对实验性大鼠肝脏大体解剖的影响( $n=10$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	色泽		肿胀程度		P
		正常	不均匀、 偏黄	无	有	
正常对照组	—	10	0	10	0	< 0.01
高脂模型组	—	0	10	0	10	
调脂灵水提组	3	10	0	10	0	< 0.01
调脂灵 70% 醇提组	3	3	7	4	6	> 0.05
调脂灵 90% 醇提组	3	4	6	4	6	> 0.05
调脂灵综合提组	3	10	0	10	0	< 0.01
调脂灵半仿生提组	3	6	4	7	3	< 0.01
阳性组(血脂康)	0.25 g	10	0	10	0	< 0.01
阳性组(非诺贝特)	0.02 g	10	0	10	0	< 0.01

注:  $\chi^2$  检验:与高脂模型组比较。

**3.3.2 肝脏脂质变化** 结果如表 3 所示,高脂模型组 TC、TG 均明显升高;调脂灵水提组、综合提组、半仿生组和阳性组与模型组比较, TG 明显降低,但 TC 无明显差异,说明调脂灵能减少 TG 在肝脏中的沉积。

### 4 讨论

高血脂症<sup>[3]</sup> (hyperlipidemia, HLP) 是由于脂肪代谢或运转异常使胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和(或)低密度脂蛋白(LDL)过高和(或)高密度脂蛋白(HDL)过低而引发的一种病症。研究表明,高血脂症与高血压、高血糖及衰老有着密切的关系,且与冠

较,TC、TG、LDL-C 均明显升高,证明动物造模成功;与模型组相比,调脂灵水提组、调脂灵综合提组、阳性对照组(血脂康、非诺贝特)均使 TC、TG、LDL-C 明显下降。

表 3 调脂灵对实验性大鼠肝脏脂质的影响( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

组别	剂量 (g 生药/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
正常对照组	—	0.66 ± 0.33 <sup>3)</sup>	0.42 ± 0.27 <sup>3)</sup>
高脂模型组	—	1.15 ± 0.57	1.35 ± 0.36
调脂灵水提组	3	0.94 ± 0.63	0.83 ± 0.63 <sup>1)</sup>
调脂灵 70% 醇提组	3	1.01 ± 0.61	1.20 ± 0.50
调脂灵 90% 醇提组	3	1.12 ± 0.55	1.14 ± 0.27
调脂灵综合提组	3	0.77 ± 0.48	0.96 ± 0.49 <sup>1)</sup>
调脂灵半仿生提组	3	0.96 ± 0.29	1.02 ± 0.39 <sup>1)</sup>
阳性组(血脂康)	0.25 g	0.80 ± 0.34	0.91 ± 0.24 <sup>3)</sup>
阳性组(非诺贝特)	0.02 g	1.50 ± 0.37	0.45 ± 0.33 <sup>3)</sup>

注:与高脂模型组比较:<sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ , <sup>3)</sup>  $P < 0.001$ 。

心病的发病关系最为密切,病机多属本虚标实<sup>[4]</sup>。由于多数合成药基于单靶点的作用机制,其对如高血脂症等病因复杂的现代疾病很难得到满意的疗效,而中药在中医的整体理论的指导下,可以发挥其多靶点多成分协同作用的特点,临床多采用活血化瘀、滋补肝肾、扶正固本、益气活血、健脾除痰、化痰等方法治疗<sup>[5]</sup>。调脂灵由女贞子、丹参、白术等组成,具有健脾益肾、疏肝理气、解毒化痰之功效。

本试验结果表明,用高脂乳剂灌胃大鼠后,与正常组相比,模型组血清 TC、TG、LDL-C 含量明显升高,预先给予调脂灵水提液和综合提液能明显降低 TC、TG、LDL-C 的含量,并且还能够减少 TG 在肝脏中的沉积。

血清 TC、TG 升高均是动脉粥样硬化(AS)发生的独立危险因素,而 AS 又可直接导致心血管疾病的发生,血清胆固醇水平平均降 10% 可使心脏事件的发生率降低 23%,因调脂灵可显著降低 TC、TG 的含

量,提示调脂灵具有降低高血脂的作用。现代研究表明,血中 LDL-C 水平与心肌梗塞的发病率成正比。LDL-C 含量升高,直接浸润动脉壁,并减少血管内皮细胞合成释放前列腺素(PGI<sub>2</sub>),从而促进 AS 形成和冠心病的发生发展<sup>[7]</sup>。调脂灵可显著降低血中 LDL-C 水平,提示能防止 AS 和冠心病的发生。

#### [参考文献]

- [1] 孙丽英,张翠. 中医药治疗高脂血症研究进展[J]. 中药信息, 2004, 21(2): 8-10.
- [2] 单爱莲,谢明智. 介绍一种小鼠高脂血模型[J]. 药学通

报, 1986, 21(3): 141-142.

- [3] 王霞,刘兴华. 高脂血症的中医药临床治疗研究浅识[J]. 中医药学刊, 2004, 1(22): 130-135.
- [4] 王海勇. 降血脂药物的研究进展[J]. 国外医学药学分册, 2004, 31(3): 160-166.
- [5] 杨红. 高脂血症的中药研究概况[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(1): 47~48.
- [6] 张骁束,梅英. 女贞子药理研究进展[J]. 中国医药报, 2004, 3(9): 45-46.
- [7] 陈修. 心血管药理学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1989. 89-90.