

安心颗粒对实验性高脂血症大鼠血脂及血液流变学指标的影响

方显明¹, 秦小慧^{1,2}, 李兰芳², 杨庆², 郭淑英², 谭余庆^{2*}, 聂淑琴²

(1. 广西中医学院, 广西南宁 530001; 2. 中国中医科学院中药研究所, 北京 100700)

[摘要] 目的: 观察安心颗粒对高脂饲料诱导的大鼠高脂血症模型动物血脂及血液流变学指标的影响。方法: 采用高脂饲料喂饲大鼠建立高脂血症模型, 观察安心颗粒对高脂血症大鼠血浆甘油三酯(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)、全血黏度(η_b)、血浆黏度(η_p)、红细胞压积(Hct)、血小板聚集率(PA)及纤维蛋白原(Fib)的影响。结果: 高脂饲料造成动物血脂及血液流变学指标显著升高, 安心颗粒能显著降低血浆TC、TG、LDL-C、 η_p 及Fib水平, 升高HDL-C水平。结论: 安心颗粒具有降低血脂和改善血液流变学指标的作用。

[关键词] 安心颗粒; 高脂血症; 血液流变学

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)05-0021-03

Effects of Anxin Granules on Hemorrheology and Serum Lipid Level in Rats with Hyperlipemia

FANG Xian-ming¹, QIN Xiao-hui^{1,2}, LI Lanfang², YANG Qing², GUO Shu-ying², TAN Yu-qing^{2*}, NIE Shu-qin²

(1. Guangxi Traditional Chinese Medical University, Nanning 530001, China;

2. Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Chinese Medical Science, Beijing 100700, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effect of Anxin Granules on hemorrheology and serum lipid level in rats with hyperlipemia. **Methods:** The hyperlipemia rats induced by feeding high cholesterol diet were used to observe the effect of Anxin Granules in rats with hyperlipemia on triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), blood viscosity (η_b), plasma viscosity (η_p), hematocrite (Hct), platelet aggregation (PA), and fibrinogen (Fib). **Result:** High cholesterol diet can improve significantly the level of serum lipid level and hemorrheology on model of rats, Anxin Granules could reduce the levels of TC, TG, LDL-C, η_p and Fib, and improve HDL-C. **Conclusion:** Anxin Granules can reduce serum lipid level and hemorrheology.

[Key words] Anxin Granules; Hyperlipemia; Hemorrheology

脂质代谢紊乱是动脉粥样硬化(AS)与冠心病(CHD)最重要的危险因素之一, 安心颗粒是临床应用多年的治疗冠心病心绞痛的中成药复方制剂, 为临

床经验方, 具有益气通阳、化痰逐瘀之功效。本实验旨在通过对实验性高脂血症大鼠血脂及血液流变学指标的研究, 为该药在冠心病防治中的应用提供实验依据。

1 材料

1.1 动物 健康SD雄性大鼠, 体重(200±20)g, 由中国人民解放军军事医学科学院实验动物中心提供, 合格证号: SCXK(军)2002-001。

[收稿日期] 2006-11-09

[基金项目] 广西科技攻关项目(合同号: 桂科攻0235023-4)

[通讯作者] * 谭余庆, Tel: (010) 64011599; E-mail: tanyq@263.net

net

1.2 药品与试剂 安心颗粒(由人参,桂枝,茯苓,水蛭,瓜蒌等组成)为颗粒状 4.5 g/包,每克颗粒含生药 5 g,广西中医学院附属瑞康医院提供(流水号:060106);非诺贝特片,100 mg/片,北京益民制药厂生产(国药准字 H11021116,产品批号:0409060);高脂饲料配方:胆固醇 1.5%,胆盐 0.5%,猪油 10%,基础饲料 88%,北京科澳协力饲料有限公司生产。甘油三酯(TG)试剂盒、总胆固醇(TC)试剂盒、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒均为北京北化康泰临床试剂有限公司生产(批号分别为 060425,060421,060308)。

1.3 仪器 LBY-W6A 自清洗旋转黏度计 LBY-NW1 毛细管黏度计,北京普利生公司;DICPA-3210 血小板聚集仪 KKH-120A 微量毛血管离心机,日本;LXJ-II 离心机,上海医用分析仪器厂;BS60 电热三用水箱,北京市医疗设备厂;ZS-3 半自动生化分析仪,北京中生生物工程高级技术公司;BP121S 电子天平,德国赛多利斯;SORVALL SUPER T21 高速冷冻离心机,美国杜邦公司。

2 方法

2.1 动物分组及给药方法 SD 雄性大鼠 60 只,在实验室观察 3 d,在稳定其血脂及代谢状况后,按体重随机分为 6 组,即正常对照组、模型组、安心颗粒小、中、大剂量组(分别为 5, 10, 20 g 生药/kg)和非诺贝特片组(0.1 g/kg),每组 10 只。各给药组按剂量灌胃给药,每日 1 次,连续 14 d。正常对照组和模型组予以等量清洁水灌胃。

2.2 实验方法 正常对照组喂普通饲料并于每日 8:00~9:00 灌胃清洁水;模型组喂高脂饲料,灌胃给予清洁水;安心颗粒小、中、大剂量组喂高脂饲料,分别灌胃给予安心颗粒小、中、大剂量,非诺贝特片组喂高脂饲料,灌胃给予非诺贝特,连续 2 周。每周称 1 次体重,以调整给药量。各组动物于给药 10 d 禁食 16 h,不禁水,次日给药后 1 h 眼球采血,分离血清,待测血脂。各组动物于给药最后 1 d 禁食 16 h,不禁水,次日给药后 1 h 麻醉(20% 乌拉坦,0.5 mL/100 g),腹主动脉取血 5 mL,迅速分别置于事先备好的留样管(枸橼酸钠抗凝血 1:9),并立刻轻轻旋转留样管,使血液与抗凝剂充分混匀,以备检测血液流变学指标使用。

2.3 血脂及血液流变学指标的测定 血脂测定按试剂盒说明书进行。LDL-C 值通过以下公式计算得

出: $LDL-C = TC - HDL-C - 1/5TG^{[1]}$ 。血液流变学指标测定,全血黏度(η_b)测定温度 37 °C,设 $10 s^{-1}$ (低切), $50 s^{-1}$ (中切), $200 s^{-1}$ (高切) 3 个切变率,用 LBY-W6A 自清洗旋转黏度计进行测定^[2]。红细胞压积(Hct)用温氏管法进行测定^[3]。纤维蛋白原(Fib)含量用毛细管微量热沉法进行测定^[4]。血小板聚集率(PA)用 DICPA-3210 血小板聚集仪进行测定^[2]。血浆黏度(η_p)用 LBY-NW1 毛细管黏度计进行测定^[2]。

2.4 统计学方法 实验数据均采以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间多均数比较用方差分析和 *q* 检验。

3 结果

3.1 安心颗粒对血脂及 TC, HDL-C, LDL-C 之间比值的影响 结果见表 1。造模 10 d 后,模型组 TC, LDL-C, TC/HDL-C 和 LDL-C/HDL-C 均明显高于正常对照组($P < 0.01$),HDL-C 较正常对照组明显降低($P < 0.01$),表明高脂血症动物模型造模成功。与模型组比较,安心颗粒大剂量组 TG, TC 和 LDL-C 明显降低(均 $P < 0.05$),HDL-C 明显升高($P < 0.05$);中、小剂量组亦有降脂作用。非诺贝特片组 TG 明显降低($P < 0.01$),TC 和 LDL-C 亦有降低趋势。安心颗粒大、中、小剂量组与模型组比较 TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C 明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。

3.2 安心颗粒对血液流变学指标的影响 结果见表 2。造模 14 d 后,模型组 η_p , Hct, Fib 均明显高于正常对照组($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。安心颗粒大、中、小剂量组与模型组比较 η_p , Fib 明显降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),且与剂量成相应关系,即大剂量降低 η_p , Fib 的作用最明显。非诺贝特片组与模型组比较 η_p , PA, Hct, Fib 明显降低(均 $P < 0.01$)。

4 讨论

以往的研究已经证实,脂质代谢紊乱是导致 AS, CHD, 糖尿病等多种疾病的危险因素。高脂血症可引起全血黏度和血浆黏度的升高。血黏度的升高,使血流变慢,加重了组织的灌注不足,因此高脂血症可因影响血液流变学而加重心血管疾病的发生。中医认为,脂质代谢紊乱乃由脏气亏虚、气化功能失调所致。因血脂为水谷精微物质所化,参与机体的营养与代谢。若脏气亏虚,气化功能失调,不能运化输布水谷精微至全身,多余之脂质则会滞留沉淀于血脉肌肉之中形成脂浊,进而影响血脉津液之运行以致痰浊、瘀血内着,终成脏气亏虚,痰瘀互结

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

Table 1 The effect of Anxin Granules on blood-fat in rats with hyperlipemia ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 g/kg	TG mmol/L	TC mmol/L	LDL-C mmol/L	HDL-C mmol/L	TC/HDL-C	LDL-C/HDL-C
正常对照组	—	1.53 ± 0.35	1.60 ± 0.27 ²⁾	0.23 ± 0.31 ²⁾	1.13 ± 0.34 ²⁾	1.53 ± 0.48 ²⁾	0.28 ± 0.38 ²⁾
模型组	—	1.63 ± 0.28	3.35 ± 1.18	2.33 ± 1.18	0.70 ± 0.17	5.00 ± 2.05	3.51 ± 2.05
非诺贝特片组	0.1	1.02 ± 0.33 ²⁾	2.87 ± 0.48	2.12 ± 0.36	0.55 ± 0.18	5.58 ± 1.60	4.19 ± 1.52
安心颗粒大剂量组	20	1.11 ± 0.45 ¹⁾	2.31 ± 0.52 ¹⁾	1.30 ± 0.51 ¹⁾	1.14 ± 0.45 ¹⁾	2.35 ± 1.04 ²⁾	1.36 ± 0.83 ¹⁾
安心颗粒中剂量组	10	1.05 ± 0.41 ²⁾	2.17 ± 0.61 ¹⁾	1.10 ± 0.61 ¹⁾	0.95 ± 0.34	2.38 ± 1.18 ²⁾	1.24 ± 0.87 ¹⁾
安心颗粒小剂量组	5	1.33 ± 0.61	2.79 ± 1.08	1.45 ± 1.33	1.14 ± 0.39 ¹⁾	2.86 ± 1.70 ¹⁾	1.66 ± 1.65 ¹⁾

注:与模型相比¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (下同)。

表 2 安心颗粒对高脂血症大鼠血液流变学指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 The effect of Anxin Granules on hemorheology in rats with hyperlipemia ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 g/kg	η_b (mPa)			η_p (mPa·s ⁻¹)	PA(%)	Hct(%)	Fib(mg/dL)
		10 s ⁻¹	50 s ⁻¹	200 s ⁻¹				
正常对照组	—	6.49 ± 0.56	4.46 ± 0.31	3.75 ± 0.21	1.14 ± 0.10 ²⁾	44.78 ± 5.17	44.97 ± 1.74 ¹⁾	2.20 ± 0.48 ²⁾
模型组	—	6.25 ± 0.49	4.32 ± 0.26	3.63 ± 0.20	1.32 ± 0.07	46.27 ± 7.17	43.59 ± 1.62	3.34 ± 0.54
非诺贝特片组	0.1	7.70 ± 1.88 ¹⁾	5.29 ± 1.04 ²⁾	4.09 ± 0.64 ¹⁾	1.04 ± 0.03 ²⁾	31.08 ± 6.23 ²⁾	39.74 ± 3.15 ²⁾	1.95 ± 0.39 ²⁾
安心颗粒大剂量组	20	6.19 ± 0.72	4.30 ± 0.39	3.67 ± 0.27	1.05 ± 0.05 ²⁾	44.40 ± 7.37	42.77 ± 2.43	2.41 ± 0.56 ²⁾
安心颗粒中剂量组	10	6.60 ± 0.94	4.55 ± 0.52	3.84 ± 0.31	1.08 ± 0.04 ²⁾	45.18 ± 7.85	44.32 ± 2.34	2.66 ± 0.18 ²⁾
安心颗粒小剂量组	5	6.24 ± 0.72	4.31 ± 0.31	3.65 ± 0.20	1.09 ± 0.05 ²⁾	46.00 ± 6.44	42.81 ± 1.98	2.85 ± 0.44 ¹⁾

之错综复杂之病理变化。安心颗粒正是基于“脏气虚于内,痰瘀痹下中”之病机认识,采用人参、桂枝、茯苓、瓜蒌、水蛭等中药制成。安心颗粒中人参补气益脾;桂枝温阳运脾;瓜蒌理气宽胸,化痰泄浊;水蛭活血逐瘀;茯苓利湿化痰。诸药合用,补脾气以运脾阳,化痰瘀以消脂浊,从而达到补虚泻实、标本同治。安心颗粒对高脂血症的影响可能与其降低血脂及抗氧化的作用有关。通过降低血脂特别是降低 LDL-C,减少脂质在细胞内的沉积。同时,其抗脂质过氧化的作用可减轻动脉内皮细胞损害,抑制血管平滑肌的增生,从而阻止 AS 的形成。

本实验血脂观察结果,安心颗粒大、中剂量能够拮抗 TC、TG、LDL-C 的升高,并能够升高 HDL-C。安心颗粒组 TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C 低于模型组,且随着安心颗粒剂量的升高降低 TC/HDL-C, LDL-C/HDL-C 比值的作用越明显。尽管 TG, TC, HDL-C, LDL-C 的结果与剂量无明显的量效关系,但我们发现随着剂量的升高药物影响血脂的指标也越多,表明该药对血脂增高有较好的干预作用。血液流变学检测结果表明,安心颗粒能够显著降低 η_p 及 Fib,且随着剂量的升高降低 η_p 及 Fib 的作用越明显。但对 η_b , PA, Hct 的影响不明显。血浆黏度的高低主要与

所含的各种蛋白质、糖类、脂类等高分子物质含量有关,其中蛋白质对血浆黏度的影响最大,尤其是纤维蛋白原,因纤维蛋白原可形成链状分子结构,使红细胞相互聚集,形成缬线状。本实验结果提示:安心颗粒能明显减低 η_p ,其作用机制可能与该药能减低血液中 Fib 的含量有关。许多前瞻性研究表明,血浆 Fib 水平升高是冠心病的一个独立的危险因素^[8]。本实验中安心颗粒能降低 Fib 含量,但是否能降低冠心病的发生,尚需临床研究予以证实。

[参考文献]

- [1] 张善玉,金在久,申英爱,等. 苈月降脂片对高脂血症大鼠血脂代谢的影响[J]. 吉林大学学报, 2005, 31(4): 506-508.
- [2] 陈奇. 中药药理研究方法[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996. 507.
- [3] 翁维良,廖福龙,吴云鹏,等. 血液流变学研究方法及其应用[M]. 北京: 科学出版社, 1989. 64.
- [4] 王天佑. 血液流变学[M]. 乌鲁木齐: 新疆科技卫生出版社, 1992. 126.
- [5] Meade TW, Brozovic M, Haines AP, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study[J]. Lancet, 1986, 2: 533-537.