

加味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

唐雪梅^{*}, 翟玉祥, 刘 涛, 吴颢昕, 孙 桐, 吴建华
(南京中医药大学, 江苏 南京 210029)

[摘要] 目的: 观察以《内经》泽泻饮化裁而成的加味泽泻饮对实验性高脂血症大鼠血液流变学及血清 NO 的作用。方法: 在实验性高脂血症大鼠模型上, 观察该方对高脂血症大鼠血脂、脂蛋白、血液流变学、血清 NO、肝脏及主动脉病理形态学的影响。结果: 该方能显著降低高脂血症大鼠的全血黏度、红细胞压积、血沉、纤维蛋白原; 提高模型大鼠血清 NO 含量。结论: 该方可抑制因血脂升高和脂代谢紊乱引起的一系列血液流变学的改变, 使血液处于低浓、低黏、低聚、低凝状态, 可以有效预防 AS 的发生。

[关键词] 泽泻饮; 高脂血症; 血液流变学; 一氧化氮

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2006)05-0026-03

高脂血症是中老年人的一种常见疾病, 它是动脉粥样硬化、冠心病、脑卒中、痴呆等多种心脑血管

疾病的危险因素, 笔者从中医理论出发, 认为其发生与浊邪密切相关, 病理关键为脾运失健、浊阻血脉, 治疗应以健脾化浊为基本大法, 并以《内经》泽泻饮为基本方, 结合导师临床经验, 加入山楂、丹参而为加味泽泻饮, 观察了其对高脂血症大鼠血脂、脂蛋白、血液流变学、血清 NO、肝脏及主动脉病理形态学的影响。现将有关实验报告如下:

[收稿日期] 2005-08-22

[基金项目] 江苏省教育厅自然科学基金项目
(No: 00KJD36005)

[通讯作者] 唐雪梅, Tel: 025-85811575; E-mail: tangxm2000@sina.com

1 实验材料

1.1 药品与试剂 加味泽泻饮水煎剂方药组成: 紫丹参、山楂、泽泻、白术、鹿衔草等, 各药比例为 4: 5: 4: 4: 5。药材由南京中医药大学门诊部提供。煎煮方法: 头煎加水量为药量的 8 倍, 浸泡 2h, 煎 1.5h; 二煎加水量为药量的 6 倍, 煎 1h, 两次药液混合, 浓缩成 100% 药液, 冰箱保存备用。脂必妥片: 四川省九泓制药厂生产, 批号: 0205067。将脂必妥片碾碎, 用温开水溶解, 配制成 5.25% 的混悬液。胆固醇: 中国惠兴生化试剂有限公司(上海)生产, 批号: 020711。胆酸钠: 中国惠兴生化试剂有限公司(上海)生产, 批号: 020722。丙硫氧嘧啶片: 上海复星朝晖药业有限公司(上海)生产, 批号: 020701。一氧化氮(NO)试剂盒: 由南京建成生物制品公司生产, 批号: 20021126。

1.2 实验动物 SD 大鼠, 由南京中医药大学动物实验中心提供, 合格证号: SCXK(苏)2001-0003。

1.3 仪器 R80 血液黏度测定仪, 北京中勤世帝仪器制造公司生产。722G 光栅分光光度计, 泰州无线电厂生产。

2 方法

取 SD 大鼠 56 只, 雄性, 体重 $190 \pm 14g$, 动物适应性喂养一周, 随机分为 6 组, 即正常对照组、高脂模型组、加味泽泻饮大剂量组 ($23g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)、加味泽泻饮中剂量组 ($11.5g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)、加味泽泻饮小剂量组 ($5.75g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)、脂必妥阳性对照组 ($0.525g \cdot kg^{-1} \cdot d^{-1}$)。除正常对照组 6 只大鼠外, 其余各组均为 10 只大鼠, 单笼饲养。正常对照组给基础饲料, 模型组给高脂饲料(2% 胆固醇+ 0.1% 丙硫氧嘧啶+ 0.2% 胆酸钠+ 10% 猪油+ 87.7% 基础饲料), 其余各组在给高脂饲料的同时分别经口给药, 每日 1 次, 自由饮水。连续给药 10 周, 采血前禁食 12h, 眼眶取血, 制备血清, 按试剂盒方法测定 NO 的含量;

眼眶取血, 3.8% 的枸橼酸钠溶液抗凝, 采用锥板式黏度计测定全血和血浆比黏度; 用长 100mm、内径 3mm 的压积管, 用温式法测定血沉, 以 3000r/min 离心 15min 读取红细胞压积值; 在加有 0.5mL 枸橼酸钠抗凝血浆的试管内加入 10mL 生理盐水, 再加入 0.25mol/L 的 $CaCl_2$ 5mL, 置 37℃ 恒温水浴箱内, 待蛋白凝固后, 用细玻璃棒将其绕起并用生理盐水洗涤 2~ 3 次后, 用 10% Na_2CO_3 1mL 置水浴内隔热煮沸 5min, 再加蒸馏水 7mL, 20% Na_2CO_3 3mL, 酚试剂 1mL, 置室温下 30min 显色, 用分光光度计测得光密度值后查标准曲线得出纤维蛋白原含量值。

统计方法为完全随机设计方差分析, 均数间两两比较采用 LSD 法。统计软件为“快速统计分析软件 Qstat” 2.0 版本。

3 结果

3.1 对高脂血症大鼠全血比黏度的影响 结果见表 1。加味泽泻饮 3 个剂量组均能显著降低高脂血症大鼠全血比黏度, 与模型组比 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 。

表 1 加味泽泻饮对高脂血症大鼠全血比黏度的影响($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | n | 全血比黏度 | |
|--------|--------------|----|-----------------------------|------------------------------|
| | | | 高切(1/200s) | 低切(1/5s) |
| 正常对照组 | — | 6 | 3.510 ± 0.446 | 8.223 ± 1.047 |
| 模型组 | — | 10 | 4.744 ± 1.016 ²⁾ | 13.929 ± 4.009 ²⁾ |
| 脂必妥组 | 0.525 | 10 | 3.910 ± 0.857 ³⁾ | 10.145 ± 2.402 ³⁾ |
| 加味泽泻饮组 | 5.75 | 10 | 3.986 ± 0.627 ³⁾ | 9.653 ± 1.318 ⁴⁾ |
| 加味泽泻饮组 | 11.50 | 10 | 3.916 ± 0.758 ³⁾ | 9.178 ± 2.360 ⁴⁾ |
| 加味泽泻饮组 | 23.00 | 10 | 3.783 ± 0.531 ⁴⁾ | 9.914 ± 2.235 ⁴⁾ |

注: 与正常对照组相比: ¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$; 与模型组相比: ³⁾ $P < 0.05$, ⁴⁾ $P < 0.01$, ⁵⁾ $P < 0.001$ 。(下同)

3.2 对高脂血症大鼠红细胞压积、血沉、纤维蛋白原含量的影响 结果见表 2。

表 2 加味泽泻饮对实验性高脂血症大鼠红细胞压积、血沉和纤维蛋白原的影响($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | n | 红细胞压积 (%) | 血沉 (mm/h) | 纤维蛋白原 (g/L) |
|--------|--------------|----|-----------------------------|----------------------------|---------------------------|
| 正常对照组 | | 6 | 48.33 ± 3.18 | 4.03 ± 2.16 | 4.23 ± 1.74 |
| 模型组 | | 10 | 52.75 ± 10.93 ²⁾ | 10.02 ± 4.34 ²⁾ | 6.22 ± 1.37 ¹⁾ |
| 脂必妥组 | 0.525 | 10 | 41.61 ± 2.54 ⁵⁾ | 2.49 ± 1.96 ⁵⁾ | 4.53 ± 2.14 ⁴⁾ |
| 加味泽泻饮组 | 5.75 | 10 | 44.51 ± 2.17 ⁴⁾ | 4.54 ± 2.39 ⁵⁾ | 4.21 ± 1.34 ⁴⁾ |
| 加味泽泻饮组 | 11.50 | 10 | 44.02 ± 2.53 ⁴⁾ | 4.68 ± 1.75 ⁵⁾ | 4.01 ± 1.05 ⁴⁾ |
| 加味泽泻饮组 | 23.00 | 10 | 43.75 ± 2.67 ⁴⁾ | 7.34 ± 2.55 ⁴⁾ | 3.97 ± 1.41 ⁴⁾ |

3.3 对高脂血症大鼠血清 NO 含量的影响 结果见表 3。

表 3 加味泽泻饮对高脂血症大鼠血清 NO 的影响($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 剂量 (g/kg) | n | NO ($\mu\text{mol/L}$) |
|--------|--------------|----|--------------------------------|
| 正常对照组 | — | 6 | 17.33 \pm 3.73 |
| 模型组 | — | 10 | 12.52 \pm 2.79 ¹⁾ |
| 脂必妥组 | 0.525 | 10 | 15.64 \pm 3.62 |
| 加味泽泻饮组 | 5.75 | 10 | 16.50 \pm 4.55 |
| 加味泽泻饮组 | 11.50 | 10 | 18.80 \pm 6.21 ⁴⁾ |
| 加味泽泻饮组 | 23.00 | 10 | 19.62 \pm 5.11 ⁴⁾ |

4 讨论

一氧化氮是生物体内重要的信使分子和效应分子。研究发现,在高胆固醇血症的动物和人,最早出现的血管异常之一即为内皮依赖性血管舒张反应的下降,而非内皮依赖反应(如三酰甘油引起的血管舒张)未发生改变。这种远远早于血管壁结构改变之前的血管反应性变化,就与一度被称为内皮舒张因子的 NO 的释放异常有关^[1]。体内基础水平的 NO 对动脉粥样硬化(AS)的形成过程具有抑制作用。静脉注射 NO 的供体药 L-精氨酸则可使高胆固醇血症的动物和人的 NO 依赖性血管舒张迅速恢复正常。在喂饲高胆固醇饲料的家兔饮水中加入 2.25% L-精

氨酸可改善胸主动脉的 NO 依赖性舒张,抑制 AS 斑块的形成,而加入一氧化氮合酶(NOS)抑制剂 L-NAME 可进一步加重其 AS 损害^[2]。可见,体内 NO 的释放水平对高脂血症的病理演变及 AS 的形成具有重要影响。

本实验结果表明,以健脾化浊为主进行组方的加味泽泻饮能够降低高脂血症大鼠的全血黏度、红细胞压积、血沉、纤维蛋白原等,抑制了因血脂升高和脂代谢紊乱引起的一系列血液流变学指标的改变,使血液处于低浓、低黏、低聚、低凝状态;能够升高高脂血症大鼠血清 NO 含量,NO 含量的适度升高,一方面能够扩张血管,抑制血小板的黏附、聚集,有利于气血的流通以消除膏脂蓄积;另一方面能够抑制血管平滑肌细胞的增殖、迁移,从而达到祛除痰浊、瘀血的目的,可有效防止高脂血症的发展,预防 AS 的发生。

[参考文献]

- [1] Scott JA, Machoun M, McCormack DG. Inducible nitric oxide synthase and vascular reactivity in rat thoracic aorta; effect of aminoguanidine [J]. J Appl Physiol, 1996, 80: 271-277.
- [2] Cooke JP, Singer AH, Tsao PS, et al. Antiatherogenic effects of L-arginine in the hypercholesterolemic rabbit [J]. J Clin Invest, 1992, 99: 1168-1172.