

• 药理 •

柴胡、赤芍与醋柴胡、杭白芍对大鼠高脂血症作用的实验研究

张红霞¹, 刘剑刚¹, 马鲁波¹, 史大卓¹, 李秀玲², 梁鑫淼²
(1 中国中医研究院西苑医院, 北京 100091;
2 中国科学院大连化学物理研究所, 辽宁 大连 116011)

摘要:目的: 观察药对柴胡、赤芍与醋柴胡、杭白芍, 对高脂血症大鼠脂质代谢、血小板功能影响, 比较它们作用环节的差异。方法: 本实验采用高脂应激造成大鼠高脂血症血瘀模型方法, 观察大鼠血瘀模型脂质代谢、血小板功能的变化。结果: 醋柴胡、杭白芍、柴胡、赤芍对 TC(cholesterol) 均有显著降低作用, 醋柴胡、杭白芍强于柴胡、赤芍, 而两者对 LDL-C(low density lipoprotein) ↓p(a) [lipoprotein (a)] 也有显著降低作用, 但柴胡、赤芍作用较强, 和模型组比较有明显差异($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$); 醋柴胡、杭白芍对 TG(triglyceride) 有显著降低作用, 和模型组比较有明显差异($P < 0.01$); 柴胡、赤芍对血小板聚集率和活化阳性率均有显著降低作用($P < 0.05$)。结论: 柴胡、赤芍与醋柴胡、杭白芍可作用于引起动脉粥样硬化的不同环节, 柴胡、赤芍药对在抑制血小板聚集、降低血小板活化率方面优于醋柴胡、杭白芍。

关键词: 柴胡、赤芍; 醋柴胡、杭白芍; 血小板功能; 脂质代谢; 高脂血症血瘀模型

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2003)02-0021-03

Experimental Study of Effects of Drug Couples of Bupleurum Root and Red Peony

Root, Vinegar-baked Bupleurum Root and White Peony Root on Hyperlipemia in Rats

ZHANG Hong-xia¹, LIU Jian-gang¹, MA Lu-bo¹, SHI Da-zuo¹, LI Xiu-lian¹, LIANG Xing-miao²

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of TCM, Beijing 100091, China;

2. Dalian Institute of Chemical Physics, The Chinese Academy of Sciences, Dalian 116011, China)

Abstract: Objective: To observe the effects of drug couples of Bupleurum Root and Red Peony Root(BRP), Vinegar-baked Bupleurum Root and White Peony Root(VBWP) on hyperlipemia in rats. Methods: The hyperlipemia and blood stasis rat model were established by high-cholesterol diet and adnephren injection. The changes of the lipid metabolism and platelet function were observed in differot groups. Results: In comparison with the control group, the VBWP and BRP groups reduced TC significantly, espesially VBWP is more significant. Reduction in LDL-C, LP (a) in these groups was found($P < 0.05$ or $p < 0.01$) that they are more significant in the BRP. The VBWP groups reduced TG ($P < 0.01$). The VBWP groups inhibited the platelet activation and reduced the platelet aggregation ($P < 0.05$). Conclusions: The BRP and VBWP had different mechanisms in regulation of atherosclerosis. Further studies are needed for elucidating the mechanism.

Key words: bupleurum root and red peony root; vinegar-baked bupleurum root and white peony root; platelet function; lipid metabolism; hyperlipemia blood stasis model

两药合用能起到协同作用, 增强药效; 或消除毒副作用, 抑其所短, 扬其所长; 或产生与原药各不相同的新作用等经验配伍, 统称为药对。这些药对往

往又是许多复方的主要组成部分。因此深入研究药对配伍, 不仅对提高药效, 扩大药物应用范围, 降低毒副作用, 适应复杂病情, 不断发展七情配伍用药理论有着重要意义, 同时对开展复方研究, 解析它的主体结构, 掌握遣药组方规律也十分必要。柴胡(*Bupleurum Chinese* DC)与赤芍(*Paeonia lactiflora* Pall)醋柴胡与杭白芍单味药和配伍前后药效学变化规律已

收稿日期: 2002-08-01

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目课题 (No. G1999054405)

有研究^[1]。本实验着重观察柴胡与赤芍、醋柴胡与杭白芍两药对对高脂血症大鼠血脂、血小板功能等动脉粥样硬化形成因素的影响,比较两者对脂质代谢、血小板聚集、活化作用的差别。

1 材料与方法

1.1 药物制备 气血并治复方中赤芍、柴胡(3:1)醇提物,提取率为32.0%,3.2g(生药)/ml;醋柴胡、杭白芍(1:3)醇提物,提取率为17.8%,5.8g(生药)/ml;由中国科学院大连化学物理研究所制备。

1.2 动物 Wistar大鼠,体重180~220g,由中国科学院遗传研究所实验动物中心提供,合格证号:(1999)036。

1.3 试剂 胆固醇(cholesterol TC),批号:010116;甘油三酯(triglyceride TG),批号:010126;由北京中生生物工程高技术公司生产;高密度脂蛋白(high density lipoprotein HDL-C),批号:010212;低密度脂蛋白(low density lipoprotein LDL-C),批号:010215;由北京利德曼生化技术有限公司生产;脂蛋白[lipoprotein(a) Lp(a)]试剂盒,批号:0002601,上海明华体外诊断试剂有限公司生产;肾上腺素(adrenaline hydrochloride)注射液,批号:20010103,北京永康制药厂生产;胶原(collagen COL),批号:702L01,美国Biopool International公司生产;血小板活化CD62p一抗(Rabbit anti-rat),批号:M063261,二抗(anti-rabbit-FITC),批号:M048707,由美国BD PharMinugen公司生产,晶美生物工程有限公司北京分公司提供。

1.4 仪器 全自动生化仪,型号:RX-2000,美国TECHNICON公司生产。仪器为LBY-NJ2型血小板聚集仪,北京普利生公司生产。流式细胞仪,型号为ELITE型,美国COUTER公司生产。

1.5 动物分组 动物饲养一周后,同时给予高脂饲料(高脂饲料:2%胆固醇、10%猪油、0.2%甲基硫氧嘧啶、0.5%胆盐、87.3%普通饲料),喂高脂饲料7d后,随机分组,实验所用动物分为给实验药物组、阳

性药物组、空白组和高脂组。实验药物组:给予6个不同提取物,用自来水稀释相应浓度,灌胃给药。分为①杭白芍、醋柴胡提取物,1.35g(生药)/kg;②柴胡赤芍提取物,1.79g(生药)/kg;③阳性对照药:血脂康胶囊0.108g/kg;④模型组:喂高脂饲料;⑤空白组:喂普通饲料。第2周开始给药,连续2周。除空白组外,其余各组继续喂食高脂饲料,空白组、模型组灌胃等量水。末次给药后,禁食不禁水12h,对各组动物(除空白组外)均给予1mg/kg的肾上腺素。1h后麻醉,腹主动脉取血,进行血脂、血小板指标检测。

1.6 实验方法 TC,直接测定法(CHOD-PAP)方法;TG,直接测定法(GPO-PAP)方法;HDL-C,直接测定法;LDL-C,免疫比浊法;Lp(a),比浊法。血小板聚集性(platelet agglutination PAgT),采用比浊法,诱导剂为胶原(collagen COL)浓度为1.9mg/ml。血小板活化表达(CD62p)的测定采用流式间标法。

1.7 统计学处理 所有数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,应用SPSS(10.0)软件处理,组间差异用方差分析。

2 实验结果

2.1 醋柴胡、杭白芍、柴胡、赤芍对大鼠血脂的影响 结果见表1,大鼠喂高脂饲料后,血清胆固醇含量显著升高,同时LDL-C、LP(a)含量也显著升高,和空白组比较有明显差异($P < 0.01$)。醋柴胡、杭白芍,柴胡、赤芍药对对TC均有显著降低作用,对LDL-C也有显著降低作用,和模型组比较有明显差异($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$);醋柴胡、杭白芍,对TG有显著降低作用,和模型组比较有明显差异($P < 0.01$)。由于动物模型为外源性高脂饲料喂养,血清胆固醇升高的同时,HDL-c也显著升高,和空白组比较有明显差异($P < 0.01$),两组药物对HDL-C均无升高作用。醋柴胡、杭白芍,柴胡、赤芍对LP(a)均有显著降低作用,和模型组比较有明显差异($P < 0.01$)。

表1 醋柴胡杭白芍和柴胡赤芍对血脂的影响($\bar{x} \pm s$; n=10)

组别	TC mmol/l	TG mmol/l	HDL-C mmol/l	LDL-C mmol/l	TC/HDL	LP(a) mmol/l
醋柴胡杭白芍	3.77 ± 1.24**	0.27 ± 0.13**	2.01 ± 0.34	0.55 ± 0.18*	1.84 ± 0.33	535.80 ± 276.26**
柴胡赤芍	4.70 ± 1.14*	0.43 ± 0.13	2.20 ± 0.29	0.51 ± 0.20*	2.11 ± 0.27	434.18 ± 142.94**
血脂康	3.17 ± 0.58**	0.28 ± 0.06**	1.66 ± 0.30*	0.50 ± 0.24**	1.93 ± 0.31	312.10 ± 91.25**
模型组	5.66 ± 1.05	0.51 ± 0.30	2.78 ± 0.54	1.37 ± 0.98	2.01 ± 0.14	1387.50 ± 1018.61
空白组	1.84 ± 0.34**	0.33 ± 0.20	1.19 ± 0.33*	0.56 ± 0.18*	1.71 ± 0.20*	537.20 ± 169.58**

注:与模型组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

2.2 醋柴胡、杭白芍、柴胡、赤芍对大鼠血小板功能

的影响 结果见表2,川芎、赤芍对血小板聚集性有

显著抑制作用,和模型组比较有明显差异($P < 0.05$)。大鼠注射肾上腺素后血小板活化显著升高,柴胡、赤芍对血小板活化阳性率均显著抑制作用,和模型组比较有明显差异($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$)。

表2 醋柴胡杭白芍和柴胡赤芍对血小板功能的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	血小板聚集率		血小板活化表达	
	PAGT(%)	CD62p(%)	平均荧光强度(MI)	
醋柴胡杭白芍	51.98 ± 14.61	61.20 ± 10.59	1.83 ± 0.20	
柴胡赤芍	41.22 ± 12.26*	41.11 ± 13.42*	1.71 ± 0.48	
血脂康	45.01 ± 14.35*	48.70 ± 20.38	2.13 ± 0.25	
模型组	62.03 ± 19.10	58.63 ± 22.17	1.80 ± 0.05	
空白组	44.89 ± 17.54*	34.6 ± 10.15*	1.79 ± 0.21	

3 讨论

药对的应用由来已久,临床上灵活配伍可以起到独特的效果。柴胡、白芍药对出自《太平惠民和剂局方》逍遥散,白芍养血敛阴,柔肝和血;柴胡疏肝开郁。伍用功效重点为疏肝和血。柴胡、赤芍药对出自王清任《医林改错》血府逐瘀汤,柴胡、赤芍为重要药对以理气活血,以赤芍易白芍加重活血作用。柴胡、赤芍和醋柴胡、杭白芍之间差别如何,本实验对其进行比较研究,预期为复方配伍研究提供较为可靠、简洁、明确、基本的依据。

赤芍和白芍的区别,《本草经疏》中有记述:“芍药,《图经》载有两种:金芍药色白,木芍药色赤。赤者利小便散血,白者止痛下气,赤行血、白补血,白补而赤泻,白收而赤散。”^[2]现用药材的赤白之分,主要依据原植物来源和加工方法的不同。芍药苷为芍药的主要成分,在加工成药材后的白芍中含量较低,一般在1%以下,在赤芍中含量较高,一般为3.5~8%,这与赤白芍的植物来源和加工方法不同有关^[3]。共有的成分芍药苷有扩张血管壁、增加冠脉血流量、改善心肌氧供应的作用,以及能抑制血小板聚集、增加血小板cAMP水平等。白芍同样有抗心肌缺血及抗血小板血栓的作用,并可降低红细胞刚性、降低血液粘度、抑制血小板聚集、降低红细胞压积、抗凝血酶活性^[4,5]。另外研究表明柴胡皂苷有抗炎和促进血浆胆固醇代谢周转作用^[6]。在此,结合

动脉粥样硬化形成机制,基于气血并治复方药效学方面的研究,观察柴胡与赤芍、醋柴胡与杭白芍两药对应激所致高血脂血症大鼠脂质代谢^[7]、血小板功能的影响,并比较它们之间的不同。

实验结果显示醋柴胡、杭白芍,柴胡、赤芍药对对脂质代谢均有显著影响,都可降低TC、LDL-C、LP(a)水平,和模型组比较有明显差异($P < 0.05$ 和 $P < 0.01$),但醋柴胡、杭白芍药对对TC的影响较强,并且有降低TG的作用,而柴胡、赤芍药对LDL-C、LP(a)的作用较大。两药对对脂质代谢的影响可能和柴胡皂苷的降血浆胆固醇作用有关,但药对之间的差别及其机理还有待进一步研究。

柴胡、赤芍对血小板聚集率和活化阳性率均有显著抑制作用,但醋柴胡、杭白芍药对与模型组相比,无显著性差异。柴胡、赤芍药对在抑制血小板聚集、降低血小板活化率方面优于醋柴胡、杭白芍。醋柴胡、杭白芍和柴胡、赤芍两药对在动脉粥样硬化其它形成环节作用如何,量效关系、作用物质基础还有待进一步探索。

参考文献:

- [1] 聂淑琴,扬庆,李兰芳,等.柴胡与赤芍、醋柴胡与白芍配伍前后药效学比较研究.中国实验方剂学杂志[J], 2002, 8(3): 11-14.
- [2] 明.缪希雍.本草经疏卷八,光绪辛卯仲冬,池阳周氏校勘[M].北京:中国中医药出版社,1997. 306.
- [3] 陈可冀.血瘀证与活血化瘀研究[M].上海:上海科学技术出版社,1990. 2.
- [4] 龙子江,李中南,宿秀兰,等.白芍活血化瘀作用的现代药理实验研究[J].安徽中医学院学报, 1984, (2): 42-44.
- [5] 杨跃芳.白芍总苷对大鼠血小板聚集的影响[J].安徽中医学院学报, 1993(1): 51-52.
- [6] Yamamoto M.柴胡皂苷类及其苷元的抗炎作用和改善脂质代谢作用的研究[J].日生病医志, 1994, 22(1): 9-12.
- [7] 廖福龙,李文,温瑞兴.人参再造丸对大鼠血液流变学指标及微循环的影响[M],活血化瘀研究[M].北京:中国医药科技出版社, 1995. 42.