

熊胆注射液的降血脂作用[△]

药理学教研室(延吉 133000)
延边医学院
药物分析教研室
病理解剖学教研室
实验动物科

金正男* 张铁源 梁文波 韩成顺
赵凤泽
孙东植
梁成云

摘要 探讨了熊胆注射剂的降血脂作用。熊胆注射剂 0.4、0.2 g/kg 静脉注射 4 d, 明显地降低正常大鼠的总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG), 低密度脂蛋白(LDL-C)及动脉硬化指数(AI) ($P < 0.05$, $P < 0.01$)。增加高密度脂蛋白(HDL-C)及 HDL-C/TC 比值 ($P < 0.05$, $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。更明显地降低高脂血症模型小鼠及鸡的 TC、TG、LDL-C 及 AI ($P < 0.001$), 增加 HDL-C 及 HDL-C/TC 比值 ($P < 0.01$, $P < 0.001$)。提示, 熊胆注射剂具有明显的降血脂, 抗动脉硬化作用, 其作用优于脉通及熊胆口服剂。

关键词 熊胆注射剂 胆固醇 甘油三脂 高密度脂蛋白 高脂血症

近年来我国许多地方相继开发了活体引流熊胆的生产。引流熊胆的化学成分与天然熊胆相似, 主要为熊去氧胆酸等胆酸^[1]。熊胆灌胃给药具有抗炎免疫抑制^[2]、利胆^[3]、镇惊及降血脂^[4]等作用。

为了提高熊胆的药效, 我们把引流熊胆粉剂改为注射剂。发现熊胆注射剂的静脉注射的利胆作用, 比等剂量粉剂水溶液灌胃给药更明显^[5]。本文首次研究了引流熊胆注射剂的降血脂作用。

1 材料

1.1 药品与试剂: 熊胆注射剂(简称熊胆)由我院药物分析教研室的赵凤泽教授研制和提供。引流熊胆粉剂由延边大学分析测试中心成分分析室提供, 实验时配制成所需浓度的水溶液。脉通为长春市红星制药厂产品, 批号 930610。胆固醇为上海化学试剂采购供应站提供的分析纯, 批号 930213。胆酸为北京市海淀区微生物培养基制品厂提供的 BR 生化试剂, 批号 930726。甲基硫氧嘧啶为北京化

工厂提供的化学纯, 批号 810101。

1.2 动物: 昆明种雄性小鼠, 体重 18~22 g。Wistar 雄性大鼠, 体重 180~220 g。6 周龄雌性美国迪卡鸡, 体重 400~500 g。由我院实验动物科提供。

2 方法与结果

2.1 对正常大鼠血脂的影响: 取大鼠 30 只, 随机分 5 组, 每组 6 只。空白对照组用等量生理盐水(NS, 20 mL/kg), 药物对照脉通组为 1.14 g/kg(相当于临床常用量的 10 倍), 熊胆口服剂为 0.4 g/kg(相当于临床常用量的 6 倍), 上述 3 个组均为灌胃给药。熊胆大剂量组为 0.4 g/kg, 小剂量组为 0.2 g/kg(相当于临床常用量的 3 倍), 每日静脉注射 1 次。给药时间均为 4 d。末次给药后 1 h 采血, 用酶比色法测定血清总胆固醇(TC), 甘油三酯(TG)及高密度脂蛋白(HDL-C), 按 Friend Wald 计算法^[6]计算低密度脂蛋白 $[LDL-C = TC - (HDL-C + TG/5)]$ 按文献方法^[7]计算动脉硬化指数 $[AI = (TC - HDL-$

* Address: Jin Zhengnan, Department of Pharmacology, Yanbian Medical College, Yanji

△ 吉林省卫生厅资助科研项目

C)/HDL-C),进行组间比较,结果见表1。

2.2 对高脂血症小鼠血脂的影响:取小鼠

表1 熊胆对正常大鼠血脂的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(n)	剂量(/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C/TC (%)	A1
NS	6	20 mL	0.64±0.053	0.65±0.084	0.35±0.065	0.44±0.11	54.7±13.7	0.44±0.12
脉通	6	1140 mg	0.52±0.028** (-19.0)	0.46±0.120* (-29.2)	0.46±0.018* (31.4)	0.34±0.08* (-22.7)	88.5±22.1*** (61.8)	0.34±0.08* (-22.7)
熊胆口服液	6	400 mg	0.54±0.028** (-15.6)	0.46±0.028** (-29.2)	0.39±0.041 (11.4)	0.37±0.09 (-15.9)	72.2±18.1* (32.0)	0.37±0.09 (-15.9)
熊胆大剂量	6	400	0.51±0.036** (-20.3)	0.44±0.042** (-32.3)	0.44±0.036* (25.7)	0.33±0.08* (-25.0)	86.3±21.6*** (57.8)	0.33±0.08* (-25.0)
熊胆小剂量	6	200	0.55±0.040* (-14.1)	0.48±0.032** (-26.1)	0.42±0.035* (20.0)	0.37±0.09 (-15.9)	76.4±19.1** (39.7)	0.37±0.09 (-15.9)

与NS组比较* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ ()与NS组比较增加率(%)

50只,随机分5组,每组10只。各组用4%胆固醇,1%胆酸,5%猪油,0.2%甲基硫氧嘧啶及93.3%普通饲料组成的高脂饲料饲养7

d。各组药物剂量,给药方法及给药天数同上。末次给药1h后取出眼球采血,测上述各种指标,进行组间比较。结果见表2。

表2 熊胆对高脂血症小鼠血脂的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数(n)	剂量(/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C/TC (%)	A1
NS	12	20 mL	2.85±0.47	0.85±0.16	0.92±0.10	2.50±0.38	32.28±6.46	2.10±0.53
脉通	12	1140 mg	2.32±0.39** (-18.6)	0.88±0.12 (3.5)	1.08±0.12** (17.4)	1.93±0.26*** (-22.8)	46.55±9.31*** (44.2)	1.15±0.29 (-45.2)
熊胆口服液	12	400 mg	2.04±0.24*** (-28.4)	0.83±0.11 (-2.3)	1.39±0.22***△△ (41.3)	1.61±0.20***△△ (-35.6)	63.73±12.74***△△ (97.4)	0.57±0.14***△△ (-72.9)
熊胆大剂量	12	400 mg	2.05±0.32*** (-28.1)	0.69±0.10*△△△ (-18.8)	1.32±0.18***△△△ (43.5)	1.65±0.27***△ (-34.0)	64.39±12.88***△△ (99.5)	0.55±0.14***△△ (-73.8)
熊胆小剂量	12	200 mg	2.13±0.23*** (-25.3)	0.70±0.14*△△ (-17.6)	1.22±0.11***△ (32.6)	1.75±0.21*** (-30.0)	57.28±11.45***△ (77.4)	0.75±0.19***△△ (-64.3)

与NS组比较* $P<0.05$ ** $P<0.01$ *** $P<0.001$ ()与NS组比较增加率(%)

与脉通组比较△ $P<0.05$ △△ $P<0.01$ △△△ $P<0.001$

2.3 对高脂血症鸡血脂的影响:取美国迪卡鸡36只。除正常组6只外,其余30只用1%胆固醇,0.5%胆酸,5%猪油,0.2%甲基硫氧嘧啶及93.3%普通饲料组成的高脂饲料饲养6周,然后随机分5组,每组6只。各组药物剂量,给药途径,给药天数及观察指标同上。结果见表3。

3 讨论

高脂血症是一种常见病、多发病。血清胆固醇(TC)升高是诱发动脉粥样硬化(As)及

冠心病(CHD)的重要因素。CHD是西方国家人口中死亡的主要原因之一。近年来,我国的CHD发病率也有增长的趋势。我国35岁以上人群的CHD发病率为3%~5%,在人口死因顺位中,心血管病已从过去的3~7位上升到1~2位^[8]。

HDL-C与发病率呈负相关。HDL-C可抑制细胞对LDL-C的摄取,阻碍胆固醇在细胞内堆积,把过多的胆固醇以酯的形式运转出来,从而阻止动脉硬化的发生。因此HDL-

表 3 熊胆对高脂血症鸡血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(n)	剂量(kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C/TC (%)	AI
正常组	6	—	3.50±0.36	0.56±0.08	0.74±0.11	3.24±0.65	21.14±4.28	3.73±0.76
模型组	6	—	8.90±1.08***	0.72±0.12*	0.63±0.09	8.63±1.74***	7.08±1.60***	13.13±2.48***
脉通	6	1140 mg	6.30±1.20*△ (-29.2)	0.64±0.16 (-11.1)	0.73±0.18 (15.9)	6.03±1.21△△ (-30.1)	11.59±2.32*** (45.2)	7.63±1.53***△△ (-41.9)
熊胆口服液	6	400 mg	5.06±1.01***△ (-43.1)	0.68±0.10 (-5.6)	0.72±0.14 (14.3)	4.78±0.96**△ (-44.6)	14.28±2.86***△ (101.7)	6.03±1.26***△ (-54.1)
熊胆大剂量	6	400 mg	3.64±0.62*** (-59.1)	0.60±0.09 (-16.7)	0.88±0.15** (39.7)	3.34±0.68**△ (-61.3)	24.18±5.54*** (241.5)	3.14±0.66*** (-76.1)
熊胆小剂量	6	200 mg	4.24±0.84*** (-52.4)	0.60±0.12 (-16.7)	0.75±0.14 (19.0)	3.97±0.79*** (-54.0)	17.68±4.82*** (149.7)	4.65±0.98*** (-64.6)

与模型组比较 * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ ()与模型组比较增加率(%)

与正常组比较△ $P < 0.05$, △△ $P < 0.01$,

熊胆注射剂中起降血脂作用的主要成分是熊去氧胆酸等胆酸^[4]。正常动物的血脂对药物的敏感性较低,需要较大的剂量才能生效。所以取得的阳性结果常常是可靠的。如果能使正常大鼠血清总胆固醇下降 20%,可认为有降胆固醇作用^[10]。熊胆注射剂 0.4 g/kg 静注,降低正常大鼠血清胆固醇 20.3%,其降血脂作用比脉通(19.0%)及熊胆口服剂(15.6%)更强。还能明显地增加 HDL-C/TC 比值,减少动脉硬化指数(AI)。表明,熊胆注射剂静注具有降低正常大鼠血清胆固醇作用,但各组之间无显著性差异($P > 0.05$)。

熊胆注射剂静注明显地降低高脂血症模型小鼠和鸡的 TC、LDL-C 及 AI ($P < 0.001$),也能降低 TG ($P < 0.05$),增加 HDL-C 及 HDL-C/TC 比值($P < 0.001$)。特别是 HDL-C/TC 比值增加及 AI 减少更明

显,与脉通组比较也有显著性差异($P < 0.05$, $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$)。结果提示,熊胆注射剂静注具有明显的降血脂,抗动脉硬化作用。其降血脂,抗动脉硬化作用优于脉通及熊胆粉口服剂。

参 考 文 献

- 1 戚宝婵. 中成药, 1989, 11(6):12
- 2 金正男,等. 中国药理学通报, 1994, 10(2):143
- 3 王浴生主编. 中药药理与应用. 北京:人民卫生出版社, 1983. 1227
- 4 刘直,等. 中成药, 1990, 12(1):33
- 5 金正男,等. 中草药, 1994, 25(9):501
- 6 张玮,等. 哈尔滨医科大学学报, 1994, 28(5):362
- 7 高云艳,等. 北京中医药大学学报, 1994, 17(6):26
- 8 孙永强,等. 天津医学院学报, 1994, 18(4):4
- 9 郭虹. 中国循环杂志, 1992, 7(1):86
- 10 李义奎,等. 中药药理实验方法学. 上海:上海科技出版社, 1991, 397

(1995-12-05 心稿)

Effects of Bear Bile Injection on Blood Lipid

Jin Zhengnan, Shun Dongzhi, Liang Chengyun, et al

Effects of bear bile injection on blood lipid concentration were studied in rats, mice and chicken. Results showed that daily intravenous administration of 0.2 g/kg or 0.4 g/kg of bear bile led to a significant reduction of total serum cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL-C) content and the

atherosclerotic index(AI) ($P < 0.05, P < 0.01$). Simultaneously a significant increase in serum high density lipoprotein(HDL-C) content and an increase in the value of HDL/TC occurred in rats ($P < 0.05, P < 0.01, P < 0.001$). In hyperlipemic chicken and mice induced by high cholesterol diet, the results of bear bile treatment followed the same pattern ($P < 0.01, P < 0.001$). These results suggested that iv. administration of bear bile may be utilized in the lowering of blood lipid content and prevention of atherosclerosis. The potency of bear bile appeared to be greater when administered intravenously rather than orally. It is also more potent than Maitong.

绞股蓝总皂甙对氧自由基所致脑血管痉挛的保护作用[△]

衡阳医学院药理教研室(421001) 陈剑雄* 廖端芳 唐小卿 余麟 曾恒** 曹建国

摘要 研究绞股蓝总皂甙(GPS)对外源性氧自由基所致家兔脑基底动脉损伤的保护作用,外源性氧自由基由电解克氏液产生,电解后,脑基底动脉灌注压及血管壁丙二醛(MDA)含量明显升高,脑基底动脉内皮舒张作用,亚硝酸盐及超氧化物歧化酶(SOD)活性明显降低,GPS 25、50、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 可浓度依赖性地抑制氧自由基诱发脑血管收缩作用,此外 GPS 100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 还具有明显抑制血管壁 MDA 生成,保护 SOD 活性的作用。

关键词 绞股蓝总皂甙 电解 氧自由基 基底动脉

氧自由基在蛛网膜下腔出血引起脑血管痉挛的发病过程中起着十分重要的作用。据报道氧自由基抑制内皮依赖的扩血管作用可能是通过抑制内皮衍生松弛因子(EDRF)的作用。因此氧自由基在蛛网膜下腔出血所致脑血管痉挛中的作用可能与其抑制 EDRF 自发性释放有关。我们曾报道 GPS 对氧自由基所致心肌及血管内皮损伤具有保护作用^[1~3], 现旨在探讨 GPS 对氧自由基所致脑血管损伤的保护作用。

1 材料和方法

1.1 离体兔脑基底动脉插管灌注法^[4]:取家兔雌雄不拘,体重 2~4 kg,采用苯巴比妥钠 30 mg/kg 麻醉,颈动脉放血,取脑基底动脉 2 cm 插管,置恒温浴槽内,按血流方向以 2 mL/min 速度灌注含 95%O₂+5%CO₂ 气体的克氏液,并通过压力换能器在二道生理记录仪上记录灌注压(PP),维持基础灌注压

2.46±0.4kPa,平衡 30 min,缩血管作用以 PP 增加表示,脑血管对乙酰胆碱(Ach)内皮依赖性舒张作用检测,在灌流液中加入 10⁻³ nmol/L 组织胺预收缩血管,待达到稳定时,再加入 Ach 10 $\mu\text{mol}/\text{L}$, Ach 舒血管作用以 PP 值下降变化表示。

1.2 电解克氏液方法:将两铂金丝电极置于流经脑基底动脉前的灌流管内,铂金丝阳极距血管上端 4 cm,阴极为 8 cm,用 10 mA 直流电将克氏液电解 1 min。

1.3 MDA 及 SOD 含量测定:实验完毕,取脑基底动脉剪碎,制成 10%磷酸缓冲液组织匀浆,4℃2500×g 离心 10 min,取上清液测定 MDA 及 SOD。MDA 按硫代巴比妥酸法^[5],SOD 采用邻苯三酚自氧化法测定^[6]。

1.4 血管壁亚硝酸盐含量测定^[7]:实验完毕后,取 30~40 mg 脑基底动脉加入 0.5 mL 冰甲醇制成匀浆,置 4℃冰箱放置 24 h 以完

* Address: Chen Jianxiong, Department of Pharmacology, Hengyang Medical College, Hengyang

** 衡阳医学院附一院

△ 湖南省自然科学基金资助项目