

消痰片降血脂作用研究[△]

苏州中药研究所(215007) 谢梅林* 顾振纶 周文轩** 郭次仪**
中国中医研究院 陈可冀

摘要 采用新西兰兔和 Wistar 大鼠高脂血症模型,观察了消痰片的降血脂作用。结果表明,本品可使实验性高脂血症兔血清 TC 和 LDL-C 明显下降,而对高脂血症大鼠血清 TC、TG、LDL-C 和 apoB 含量的降低作用更为显著,且同时可降低高脂膳食所致肝脂肪变性的程度及肝脏重量系数。

关键词 消痰片 药理实验 降血脂作用

消痰片系苏州中药研究所与香港百草堂有限公司联合研制的纯中药降血脂制剂。主要成分为丹参 *Salvia miltiorrhiza* Bge 和山楂 *Crataegus pinnatifida* Bge。以往的实验已证明它对血小板聚集有明显的抑制作用^[1],我们以实验性高脂血症兔和大鼠为模型观察消痰片对动物脂质代谢及肝细胞脂肪变性的影响。

1 实验材料

消痰片为棕褐色粉末,系太平保健药业(蛇口)有限公司提供,临用时用蒸馏水配至所需浓度。力平脂为法国科尼大药厂产品。胆固醇为白色结晶粉末,由苏州医学院校办厂提供。猪油系市售产品。蛋黄粉为新鲜鸡蛋去蛋白后制得。3号胆盐为 Oxoid 进口分装品。甲基硫氧嘧啶,国营武进县制药厂产品。血清总胆固醇、甘油三酯和高密度脂蛋白测定试剂盒均由东鸥生物工程公司提供。载脂蛋白 AI 和 B 测定试剂盒为福建太阳生物技术公司产品。雄性新西兰兔(体重为 2.0~2.5 kg)和雄性 Wistar 大鼠(体重为 180~210 g)由苏州医学院实验动物中心供应。721 型和 752C 型分光光度计,由上海第三分析仪器厂制造。

2 实验方法与结果

2.1 对实验性高脂血症兔血脂的影响:取健康雄性新西兰兔 35 只,观察 1 周后空腹耳缘静脉取血,按试剂盒方法测定正常兔血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)和高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)的含量,按公式 $LDL-C = TC - (1/5TG + HDL-C)$ 计算低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)含量,然后随机分为 5 组,每组 7 只,分笼喂养。正常对照组:实验全程喂正常饲料;高脂模型组:实验全程喂高脂饲料(内含 80%基础饲料,15%蛋黄粉,0.5%胆固醇和 5%猪油)^[2];消痰片小剂量组:在喂高脂饲料同时 ig 消痰片 0.2 g/kg·d;消痰片大剂量组:在喂高脂饲料同时 ig 消痰片 0.4 g/kg·d;力平脂组:在喂高脂饲料同时 ig 力平脂 15 mg/kg·d。连续给药至第 4、8、12 周时分别从静脉取空腹血测定上述各项指标,见表 1~3。

结果表明,新西兰兔摄食高脂饲料 4 周后,可使血清 TC、LDL-C 含量显著升高,与正常对照组相比较,差异显著($P < 0.01$)。若在给高脂饲料同时 ig 消痰片,4 周时可有一定程度地阻止血清 TC 和 LDL-C 的升高,8~12 周时,则显示出明显的降低 TC 和 LDL-C 作用,尤其大剂量组的疗效更为显著,与阳性对照药力平脂的降血脂作用相比

* Address: Xie Meilin, Suzhou Institute of Chinese Materia Medica, Suzhou
谢梅林 男,副教授,现为中国中医研究院博士研究生,导师中国科学院院士陈可冀教授,苏州医学院顾振纶教授。课题“槲皮素的心血管药理学研究(第二名)”和“复方丹参制剂的药学和药效学研究(第二名)”分别获得中国核工业总公司 1994 年度和 1997 年度科技进步三等奖。

** 苏州医学院客座教授

△ 香港保健协会资助项目

较,在实验全程的不同时期,未见有明显差异。

表 1 连续灌服消痰片 4 周对高脂血症血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	血清总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常对照组	0.93±0.52**	0.35±0.29	0.26±0.11*	0.54±0.31**
高脂模型组	5.10±2.94	0.42±0.20	0.53±0.21	4.54±2.75
消痰片 0.2 g/kg 组	4.74±2.34	0.52±0.29	0.60±0.33	4.42±1.93
消痰片 0.4 g/kg 组	4.17±1.17	0.45±0.18	0.69±0.26	3.79±2.05
力平脂 15 mg/kg 组	4.68±2.63	0.34±0.21	0.70±0.16	3.93±2.59

n=7,与高脂模型组相比较 *P<0.05 **P<0.01

表 2 连续灌服消痰片 8 周对高脂血症血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	血清总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常对照组	1.12±0.43**	0.42±0.28**	0.32±0.14	0.61±0.39*
高脂模型组	6.17±2.66	1.46±0.82	0.41±0.24	3.48±1.66
消痰片 0.2 g/kg 组	3.09±1.70*	1.37±0.82	0.35±0.17	2.26±1.47
消痰片 0.4 g/kg 组	2.77±1.04**	1.46±0.66	0.38±0.23	2.0±0.66*
力平脂 15 mg/kg 组	2.44±0.99**	0.89±0.39	0.37±0.12	1.25±0.65**

n=7,与高脂模型组相比较 *P<0.05 **P<0.01

表 3 连续灌服消痰片 12 周对高脂血症血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	血清总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
正常对照组	1.48±0.59**	0.73±0.33	0.39±0.14	0.95±0.48**
高脂模型组	7.56±3.59	1.53±0.97	0.33±0.08	6.86±4.38
消痰片 0.2 g/kg 组	4.04±2.50	1.45±1.00	0.48±0.24	3.32±1.14
消痰片 0.4 g/kg 组	3.09±1.38**	1.52±0.59	0.37±0.08	2.37±1.44**
力平脂 15 mg/kg 组	2.27±1.02**	0.92±0.62	0.33±0.09	1.74±1.00**

n=7,与高脂模型组相比较 *P<0.05 **P<0.01

表 4 口服消痰片 4 周对大鼠高脂血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	ApoAI (g/L)	ApoB (g/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	肝重(g)/ 体重(100g)
正常对照组	—	2.32±0.51	0.33±0.09	0.10±0.03	0.08±0.03	1.29±0.32	1.27±0.40	2.87±0.24
高脂模型组	—	5.67±1.54 $\Delta\Delta$	0.45±0.05 $\Delta\Delta$	0.19±0.08 $\Delta\Delta$	0.23±0.04 $\Delta\Delta$	0.59±0.28 $\Delta\Delta$	6.00±1.62 $\Delta\Delta$	5.06±0.41 $\Delta\Delta$
力平脂组	25	5.71±1.34	0.40±0.07	0.24±0.19	0.18±0.06	2.06±0.65**	5.33±1.16	5.44±0.69
消痰片 小剂量组	175	6.87±2.25	0.42±0.14	0.18±0.07	0.22±0.06	0.47±0.15	6.13±1.88	4.67±0.59
消痰片 中剂量组	350	5.76±0.67	0.34±0.13*	0.23±0.09	0.18±0.07	0.51±0.15	5.18±0.63	4.57±0.46
消痰片 大剂量组	700	5.90±2.09	0.24±0.08**	0.26±0.09	0.17±0.06*	0.78±0.48	4.62±1.53	4.44±0.75

n=8,与正常对照组相比较 $\Delta\Delta P<0.01$;与高脂模型组相比较 *P<0.05 **P<0.01

表 5 口服消痰片 8 周对大鼠高脂血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	ApoAI (g/L)	ApoB (g/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	肝重(g)/ 体重(100g)
正常对照组	—	1.86±0.30	0.16±0.01	0.09±0.03	0.04±0.1	1.27±0.19	0.47±0.18	2.71±0.21
高脂模型组	—	4.15±1.67 $\Delta\Delta$	0.33±0.05 $\Delta\Delta$	0.12±0.04	0.08±0.03 $\Delta\Delta$	1.04±0.17 Δ	3.06±0.17 $\Delta\Delta$	5.12±0.51 $\Delta\Delta$
力平脂组	25	3.70±1.30	0.17±0.05**	0.46±0.05**	0.10±0.01	1.45±0.20**	2.64±0.87	4.58±0.42
消痰片 小剂量组	175	2.53±0.63*	0.19±0.04**	0.12±0.08	0.03±0.01**	1.14±0.52	1.66±0.36**	4.49±0.36*
消痰片 中剂量组	350	2.43±0.93*	0.20±0.05**	0.11±0.03	0.04±0.02**	1.09±0.12	1.60±0.81**	4.58±0.26*
消痰片 大剂量组	700	2.42±0.60*	0.21±0.06**	0.13±0.08	0.05±0.02*	1.15±0.30	1.53±0.63**	4.56±0.22*

n=8,与正常对照组相比较 $\Delta P<0.05$ $\Delta\Delta P<0.01$;与高脂模型组相比较 *P<0.05 **P<0.01

2.2 对实验性高脂血症大鼠血脂及脂肪肝变性的影响:取雄性 Wistar 大鼠 144 只,随机分为 6 组,每组 24 只。正常对照组:喂正常饲料;高脂模型组:喂高脂饲料(内含 90%基础饲料,1%胆固醇,8%猪油,0.2% 3 号胆盐,0.2%甲基硫氧嘧啶)^[2,3];消痰片小、中、大剂量组:分别在喂高脂饲料同时 ig 消痰片 0.175、0.35 和 0.70 g/kg·d;力平脂组在喂高脂饲料时 ig 力平脂 25 mg/kg·d。连续给药至第 4、8 和 12 周时,分别从每组中取出 8 只大鼠,按 45 mg/kg 戊巴比妥钠 ip 麻醉后,腹主动脉取血,分离血清后分别按试剂盒方法测定血清 TC、TG、载脂蛋白 AI(apoAI)、载脂蛋白 B(apoB)、HDL-C,按公式计算出 LDL-C;同时取出肝脏称重,计算肝重量系数(肝重/体重×100),给药 12 周的肝组织称重后用 10%甲醛溶液固定,进行病理学检查。见表 4~7。

结果表明,高脂模型组大鼠连续 4 周喂高脂饲料后,可使血清 TC、TG、apoAI、apoB、LDL-C 含量和肝脏重量系数明显增

表 6 口服消痰片 12 周对大鼠高血脂的影响($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (mg/kg)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	ApoAI (g/L)	ApoB (g/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	肝重(g)/体重(100g)
正常对照组	—	1.56±0.34	0.16±0.05	0.03±0.01	0.05±0.01	1.12±0.25	0.37±0.09	3.11±0.42
高脂模型组	—	4.12±1.33 ^{△△}	0.28±0.08 ^{△△}	0.03±0.01	0.27±0.13 ^{△△}	1.18±0.34	2.90±1.03 ^{△△}	6.20±0.90 ^{△△}
力平脂组	25	2.73±1.14*	0.17±0.05**	0.09±0.02**	0.22±0.10	1.31±0.31	2.62±0.84	4.85±0.74**
消痰片	小剂量组	175	2.73±1.08*	0.24±0.08	0.03±0.01	0.13±0.03*	1.18±0.21	1.55±0.91*
	中剂量组	350	2.61±0.51**	0.18±0.05**	0.04±0.01	0.10±0.03**	1.08±0.26	1.52±0.55**
	大剂量组	700	2.41±0.72**	0.15±0.05**	0.04±0.01	0.09±0.03**	1.38±0.39	1.00±0.42**

n=8,与正常对照组相比较^{△△}P<0.01,与高脂模型组相比较*P<0.05 **P<0.01

表 7 口服消痰片 12 周对高脂血症大鼠肝脂变的影响

组别	剂量 (mg/kg)	动物 (只)	正常 (只)	肝脂肪变性程度			
				I 级 (只)	II 级 (只)	III 级 (只)	IV 级 (只)
正常对照组	—	8	6	2			
高脂模型组	—	8				2	6
力平脂组	25	8	1	1	4	2	
消痰片	小剂量组	175	8	1	2	3	2
	中剂量组	350	8	3		3	2
	大剂量组	700	8	3	3	2	

加,而 HDL-C 含量明显降低,与正常对照组相比较,差异非常显著(P<0.01)。给消痰片 4 周后,仅可见中、大剂量组血清 TG 明显降低;8 周时,则可使血清 TC、TG、apoB、LDL-C 含量和肝重量系数均较高脂模型组明显降低(P<0.05 或 P<0.01);至 12 周时,对这些指标的降低呈现一定的剂量依赖性。由表 5、6 所示,消痰片与阳性对照药物力平脂相比较,降低 TG 的作用相似,但降低血清 TC、apoB、LDL-C 含量和减低肝重量系数,消痰片较力平脂为好。病理检查结果显示,连续 12 周给大鼠喂高脂饲料后,可使肝组织中的肝索和肝窦消失,肝细胞呈现明显的大片气球样脂肪变性,给予消痰片后,大鼠的肝脂肪变性程度明显减轻,尤其是中、大剂量组可见大部分肝索排列整齐,肝窦清晰,这与肝重量系数降低的结果相一致。

3 讨论

3.1 心脑血管病的主要病理基础是动脉粥样硬化,其形成机制至今还不完全清楚,其中血脂增高是一重要的因素^[1],采用有效的降血脂药,在一定程度上可预防和治疗这些疾

病。但目前较常用的血脂调节药(如苯氧乙酸类、丙丁酚类、烟酸酯类)如长期应用,对肝功能有一定损害作用^[5],因此,从中草药中寻找有效的降血脂药一直受到人们的关注。单味中药丹参和山楂的降血脂作用报道屡见不鲜^[6~10],但对两者提取物组成的复方制剂研究至今未见报道。本研究结果表明,消痰片对实验性高脂血症兔血清 TC 和 LDL-C 有明显的降低作用,而对高脂血症大鼠血清 TC、TG、LDL-C 和 apoB 的降低作用更为显著,其作用与羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂力平脂相似,且在长达 12 周的给药期间,未见对肝脏功能有损害作用,给药组大鼠肝的脂肪变性程度较高脂模型组明显减轻,肝脏重量系数减低,提示消痰片对高脂饲料引发大鼠肝脂肪变性具有明显的保护作用。

3.2 有人对丹参和山楂的降血脂作用进行了探讨,认为丹参能诱导高脂膳食大鼠肝 LDL 受体 mRNA 的表达,但未见对 apoAI mRNA 表达有明显影响^[11],这与本文的消痰片可降低大鼠血清 LDL-C 和不增加 apoAI 含量的研究结果相一致。丹参中的有效水溶性成分丹参素在体外细胞膜模型上具有抑制内源性胆固醇合成作用^[12],山楂水煎剂连服 3 周后的豚鼠,肝细胞微粒体及小肠粘膜中胆固醇合成的限速酶羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶活性分别下降 70%和 67%^[13],但两者合用后,对此酶的抑制是否有协同作用,有待于进一步研究。

参考文献

- 1 谢梅林,等. 中国野生植物资源,1995,(2):15

- 2 李仪奎,等. 中药药理实验方法学. 上海:上海科学技术出版社,1991. 398,399
- 3 陈奇,等. 中药药理研究方法学. 北京:人民卫生出版社,1993. 520
- 4 katzAM,*et al.* Cir Res,1981,48:1
- 5 周金黄,等主编. 中药药理与临床研究进展. 第1册. 北京:中国科学技术出版社,1992. 20
- 6 孟振行,等. 心肺血管病杂志,1995,14(2):101
- 7 王朋,等. 心肺血管病杂志,1996,15(1):52
- 8 陈红宾,等. 中国中药杂志,1994,19(8):454
- 9 孙晓飞,等. 山西中药,1988,4(4):49
- 10 褚衍芳,等. 中草药,1988,19(1):25
- 11 姜传仓,等. 南京医科大学学报,1994,14(4):522
- 12 孙锡铭,等. 中草药,1991,22(1):22
- 13 王树立,等. 中西医结合杂志,1987,7(8):483

(1997-07-31 收稿)

Studies on the Hypolipidemic Effect of Xiaoyu Tablets in Hyperlipidemic Rabbits and Rats

Xie Meilin, Gu Zhenlun, Chen Keji, *et al* (Suzhou Institute of Chinese Materia Medica, Suzhou 215007)

Abstract Hypolipidemic effects of Xiaoyu tablets were examined in experimental hyperlipidemic rabbits and rats induced by feeding high fat diet. Results showed that levels of serum TC and LDL-C in rabbits treated with Xiaoyu tablet were significantly lower than those of hyperlipidemic model group. In hyperlipidemic rats, the drug obviously lowered serum TC, TG, LDL-C and apoB levels, with simultaneous reduction of hepatic fatty degeneration and coefficient of hepatic weight.

Key words Xiaoyu Tablet Hypolipidemic Action

补益中药复方对环磷酰胺处理小鼠粒系造血的影响

湖南医科大学血液生理研究室(长沙 410078) 罗志勇* 谭孟群 王绮如 蒋德昭

摘要 为了从传统中药中寻找防治化疗和放疗所致骨髓粒系造血抑制的药物,通过建立实验性环磷酰胺(Cy: 0.08 g/kg)低白细胞血症小鼠模型,观察了参芪补苦复方(GAFS: 13.9 g/kg·d ip 6 d)对粒系造血的影响。结果表明:GAFS对Cy所致外周血白细胞和中性粒细胞数下降具有对抗和促恢复作用($P < 0.01$),能防治骨髓有核细胞数、粒-巨噬系祖细胞(CFU-GM)数的减少($P < 0.01$),促进CFU-GM增殖并诱导其向粒系、巨噬系分化,且其促粒系造血作用优于鲨肝醇。

关键词 环磷酰胺 低白细胞血症小鼠模型 参芪补苦复方 粒系造血程序性细胞死亡

许多接受化疗、放疗的肿瘤患者,由于治疗的毒副作用,存在免疫及造血的双重抑制。目前临床上大多应用细胞因子 rhGM-CSF、rhGCSF 以对抗放、化疗药物所造成的造血干、祖细胞减少及外周血粒细胞下降,并显示出较好的疗效。然而,最近研究表明,外源性或内源性生长因子存在可抑制细胞毒剂引起的程序性细胞死亡(PCD)导致肿瘤细胞的持

续存活及对化疗药物的抗性^[1]。因此,寻找安全、高效、低毒既能调节机体免疫功能又能促进粒系造血的中药可能具有直接的应用前景。本研究运用中医“辨证论治”的理论并结合中草药升白作用的现代药理研究成果,选用补肾壮阳药补骨脂,益气养血药人参、黄芪,清热燥湿药苦参,并观察了参芪补苦(GAFS)对Cy处理小鼠外周血白细胞、中性

* Address: Luo Zhiyong, Research Center of Molecular Biology, Hunan Medical University, Changsha

罗志勇 男,1990年毕业于湖南医科大学医疗系,获生理学专业硕士学位。现在本校分子生物学研究中心从事教学、科研工作。研究方向:白血病分子生物学及中西医结合治疗机理。参加国家自然科学基金项目1项,共发表论文6篇。