

生脉丹咀嚼片对高脂模型大鼠血脂和血液流变学的影响

曹亮¹, 邓奕¹, 丁岗^{1,2,3}, 王振中^{1,2,3}, 萧伟^{1,2,3*}

1. 江苏康缘药业股份有限公司, 江苏 连云港 222001

2. 中药制药过程新技术国家重点实验室, 江苏 连云港 222001

3. 江苏省企业院士工作站, 江苏 连云港 222001

摘要: 目的 观察生脉丹咀嚼片对高脂模型大鼠血脂及血液流变学的影响。方法 ig 给予大鼠高脂乳剂, 形成高脂模型, 同时 ig 给予 0.5、1.0、2.0 g 生药/kg 的生脉丹咀嚼片, 4 周后检测血液中总胆固醇 (TG)、三酰甘油 (TC)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 水平及血黏度、血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、红细胞变形指数等血流变学指标。结果 生脉丹咀嚼片各剂量组均可以降低模型大鼠血清 TC 和 LDL-C 水平, 其中 2.0 g 生药/kg 组与模型组比较具有统计学意义 ($P < 0.01$)。生脉丹咀嚼片 0.5 g 生药/kg 组还具有一定的降低模型大鼠血清 TG 的作用 ($P < 0.01$); 同时生脉丹咀嚼片各给药组可以降低高脂模型大鼠全血低切还原黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数 ($P < 0.01$), 对红细胞变形指数无明显影响。结论 生脉丹咀嚼片具有一定的降低高脂模型大鼠的血脂和改善血液流变学的作用。

关键词: 生脉丹咀嚼片; 高脂模型; 血液流变学; 血脂

中图分类号: R285.5; R286.2 文献标志码: A 文章编号: 1674-5515(2012)03-0214-04

Effects of Shengmaidan Chewable Tablets on blood lipid and hemorheology in hyperlipedemic model rats

CAO Liang¹, DENG Yi¹, DING Gang^{1,2,3}, WANG Zhen-zhong^{1,2,3}, XIAO Wei^{1,2,3}

1. Jiangsu Kanion Pharmaceutical Co., Ltd., Lianyungang 222001, China

2. State Key Laboratory of Pharmaceutical Process New-tech for Chinese Medicine, Lianyungang 222001, China

3. Enterprises Academician Workstations in Jiangsu Province, Lianyungang 222001, China

Abstract: Objective To observe the effects of Shengmaidan Chewable Tablets on blood lipid and hemorheology in hyperlipedemic model rats. **Methods** Hyperlipedemic models were established by ig administration with high fat emulsion, meanwhile the Shengmaidan Chewable Tablets were given in three dosages 0.5, 1.0, and 2.0 g/kg. The blood levels of triglyceride (TG), total cholesterol (TC), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were detected after four weeks. Whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, erythrocyte aggregation index, and index of erythrocyte deformability were determined at the same time. **Results** Shengmaidan Chewable Tablets could reduce the blood levels of TC and LDL-C. Compared with the model group, Shengmaidan Chewable Tablets high dosage (2.0 g/kg) group could reduce TC and LDL-C in rat serum obviously ($P < 0.01$), low dosage (1.0 g/kg) group could reduce TG in rat serum obviously ($P < 0.01$). Shengmaidan Chewable tablets could notably decrease low-shear reduced viscosity of whole blood, plasma viscosity, hematocrit, and erythrocyte aggregation index ($P < 0.01$), while had no obvious effect on the index of erythrocyte deformability. **Conclusion** Shengmaidan Chewable Tablets shows clear improvement for the serum level of lipidemic and hemorrheologic exception in hyperlipedemic rats.

Key words: Shengmaidan Chewable Tablets; hyperlipedemic model; hemorheology; blood lipid

生脉散出自于金元时期李东垣的《内外伤辨惑论》, 原方由人参、麦冬、五味子组成, 其功能益气养阴、复脉定悸。现代药理学表明, 生脉散可增加

心肌能量供应、扩张冠脉、提高缺氧耐受性、增强心肌收缩力、抑制脂质过氧化、降低内分泌因子、抑制钙超载、防止心室重构而抗心肌缺血缺氧, 改

收稿日期: 2012-04-11

基金项目: 科技部重大新药创制项目 (2011ZX09401-014)

作者简介: 曹亮, 工程师, 理学硕士, 主要从事中药、天然药物临床前药理毒理研究。Tel: (025) 86587930-8104 E-mail: leancao@hotmail.com

*通讯作者 萧伟 E-mail: qly099@hotmail.com

改善心功能,达到防治心力衰竭的目的。丹参散出自于明代张介宾的《景岳全书》,原方由丹参一味为散服,其功能活血化瘀、通络定痛,治疗瘀阻脉络而引起的疼痛证。生脉丹咀嚼片以生脉散和丹参散为基础,结合临床病症特点和多年诊治冠心病的经验配伍组合而成,由红参、麦冬、五味子、丹参等组成,具有益气养阴、活血化瘀、通脉止痛的功效。本实验通过建立大鼠高血脂模型,考察生脉丹对高血脂大鼠血脂和血液流变学的影响,为生脉丹治疗冠心病心绞痛提供理论依据。

1 材料与仪器

1.1 药品和试剂

生脉丹咀嚼片,每片含浸膏 0.338 g,1 g 浸膏相当于 3.7 g 生药,拟临床人日用量为 11.25 g 生药/60 kg,江苏康缘药业股份有限公司提供,批号 20050310;血脂康胶囊,北京北大雄信生物科技有限公司,批号 20050602。

水合氯醛,国药集团化学试剂有限公司,批号 20040420;0.9%氯化钠注射液,南京小营制药厂,批号 2005052505;胆固醇,上海惠生生化试剂有限公司,进口分装,批号 20031125;胆酸钠,意大利产,批号 CHN0604003;1,2-丙二醇,上海凌峰化学试剂有限公司,批号 041107;聚山梨酯 80,国药集团化学试剂有限公司,批号 F20050324。

高脂乳剂:取猪油 25 g,加热至 100 °C,加入胆固醇 10 g,丙基硫氧嘧啶 0.5 g,充分搅拌使完全溶解,加入 25 mL 聚山梨酯 80,搅拌均匀使成油相。取蒸馏水 30 mL,加入 1,2-丙二醇 20 mL,加热至 60 °C,加入胆酸钠 2 g,搅拌均匀,使成水相。水相加入油相,充分搅拌均匀,即可。

1.2 动物

清洁级 SD 大鼠,雄性,体质量 180~220 g,由南京军区南京总医院提供,生产许可证号 SCXK(苏)2003-0004,使用许可证号 SYXK(苏)2003-0029。

1.3 仪器

LDZ5—2 型离心机,北京医用离心机厂;7020 型全自动生化分析仪,日本日立公司;KHW—501 型恒温水槽,江苏省昆山市淀山湖检测仪器厂;MP12001 电子天平,上海市恒平科学仪器有限公司;HT—100 血流变分析仪,山东淄博恒拓分析仪器有限公司。

2 方法

2.1 分组与给药

SD 大鼠 120 只,随机分为 6 组,每组 20 只,即正常对照组、模型组,阳性药组和生脉丹咀嚼片小、中、大剂量组。阳性药组 ig 血脂康胶囊 0.1 g/kg,生脉丹咀嚼片小、中、大剂量组分别 ig 生脉丹咀嚼片 0.5、1.0、2.0 g/kg,给药容积为 10 mL/kg,正常对照组和模型组 ig 等容积蒸馏水,同时除正常组外,各组大鼠 ig 高脂乳剂 10 mL/kg 造模,连续给药 28 d^[1-2]。

2.2 检测指标

末次 ig 给药后禁食 12 h,后用 10%水合氯醛(350 mg/kg) ip 麻醉,颈动脉取血。

2.2.1 对血脂的影响 每组随机取 10 只大鼠,颈总动脉取血 7 mL,分离血清,用全自动生化分析仪测定血脂各项指标^[3],包括 TG、TC、LDL-C、HDL-C。

2.2.2 对血流变学的影响 每组剩余 10 只大鼠,颈动脉取血 5 mL,肝素抗凝,测定血液流变学指标^[4-5],包括全血黏度(切变率分别为 200、30、5、1 s⁻¹)、血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数、红细胞变形指数等,比较各组间的差异。

2.3 统计学方法

资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,量反应资料统计方法采用独立样本 *t* 检验,统计软件用 SPSS 16.0。

3 结果

3.1 对高脂模型大鼠的血脂的影响

ig 给予高脂乳剂 28 d 后,模型组大鼠血清中 TG、TC 和 LDL-C 均显著升高,与正常对照组比较,差异均具有显著性($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$),但对 HDL-C 无明显影响。与模型组相比,生脉丹咀嚼片各剂量组均可以降低模型大鼠血清 TC 和 LDL-C 水平,其中生脉丹咀嚼片 2.0 g/kg 组与模型组比较,具有统计学意义($P < 0.01$)。生脉丹咀嚼片 0.5 g/kg 组还具有一定的降低模型大鼠血清 TG 的作用($P < 0.01$)。提示生脉丹咀嚼片具有一定的降低高脂大鼠血脂的作用,结果见表 1。

3.2 对高脂模型大鼠的血液流变学的影响

ig 给予高脂乳剂 28 d 后,与正常对照组相比,模型组大鼠全血黏度、血浆黏度、红细胞压积和红细胞聚集指数等显著增加($P < 0.05$ 、 $P < 0.01$),红细胞变形指数降低,但没有统计学意义。与模型组相比,生脉丹咀嚼片各剂量组可以降低大鼠全血低切还原黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数($P < 0.01$),对红细胞变形指数无明显影响。

提示生脉丹咀嚼片具有一定的改善高脂模型大鼠血液流变学的作用。结果见表 2。

表 1 生脉丹咀嚼片对高脂模型大鼠血脂的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Effects of Shengmaidan Chewable Tablets on blood lipid in hyperlipidemic model rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

| 组别 | 剂量/(g·kg ⁻¹) | TG/(mmol·L ⁻¹) | TC/(mmol·L ⁻¹) | HDL-C/(mmol·L ⁻¹) | LDL-C/(mmol·L ⁻¹) |
|--------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|
| 正常对照 | — | 0.48±0.19 | 1.17±0.21 | 0.52±0.10 | 0.07±0.09 |
| 模型 | — | 0.67±0.22 [△] | 2.88±0.90 ^{△△} | 0.55±0.14 | 0.64±0.34 ^{△△} |
| 血脂康胶囊 | 0.1 | 0.67±0.39 | 1.26±0.27 ^{**} | 0.47±0.13 | 0.09±0.06 ^{**} |
| 生脉丹咀嚼片 | 0.5 | 0.42±0.16 ^{**} | 2.54±0.91 | 0.48±0.10 | 0.55±0.25 |
| | 1.0 | 0.91±0.46 | 2.10±0.80 | 0.51±0.23 | 0.36±0.31 |
| | 2.0 | 0.51±0.16 | 1.83±0.35 ^{**} | 0.62±0.09 | 0.19±0.16 ^{**} |

与正常对照组比较: [△]P<0.05 ^{△△}P<0.01; 与模型组比较: ^{**}P<0.01, 下表同

[△]P<0.05 ^{△△}P<0.01 vs control group; ^{**}P<0.01 vs model group, same as blow

表 2 生脉丹咀嚼片对高脂大鼠全血黏度、血浆黏度、红细胞压积、红细胞聚集指数和红细胞变形指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 2 Effects of Shengmaidan Chewable Tablets on whole blood viscosity, plasma viscosity, hematocrit, erythrocyte aggregation index, and index of erythrocyte deformability in hyperlipidemic model rats ($\bar{x} \pm s, n=10$)

| 组别 | 剂量/(g·kg ⁻¹) | 全血黏度/(mPa·s) | | | | 血浆黏度/(mPa·s) | 红细胞压积/(L·L ⁻¹) | 红细胞聚集指数 | 红细胞变形指数 |
|--------|--------------------------|-------------------------|------------------------|-------------------|--------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|-----------|
| | | 200 s ⁻¹ | 30 s ⁻¹ | 5 s ⁻¹ | 1 s ⁻¹ | | | | |
| 正常对照 | — | 5.71±0.70 | 7.64±0.69 | 13.18±0.59 | 24.12±1.43 | 1.53±0.03 | 0.51±0.03 | 4.25±0.33 | 0.80±0.04 |
| 模型 | — | 4.89±0.40 ^{△△} | 7.01±0.62 [△] | 13.58±1.97 | 32.85±4.58 ^{△△} | 2.02±0.24 ^{△△} | 0.41±0.02 ^{△△} | 6.78±1.26 ^{△△} | 0.73±0.12 |
| 血脂康胶囊 | 0.1 | 5.16±0.32 | 7.41±0.45 | 13.21±0.73 | 23.91±0.71 ^{**} | 1.51±0.03 ^{**} | 0.50±0.03 ^{**} | 4.64±0.25 ^{**} | 0.77±0.05 |
| 生脉丹咀嚼片 | 0.5 | 5.20±0.38 | 7.34±0.63 | 12.74±0.85 | 23.03±1.09 ^{**} | 1.48±0.04 ^{**} | 0.49±0.03 ^{**} | 4.43±0.26 ^{**} | 0.81±0.05 |
| | 1.0 | 5.00±0.56 | 6.77±0.50 | 12.31±0.81 | 23.43±0.83 ^{**} | 1.50±0.05 ^{**} | 0.51±0.04 ^{**} | 4.74±0.51 ^{**} | 0.75±0.08 |
| | 2.0 | 5.32±0.64 | 7.57±0.73 | 13.32±0.44 | 23.91±1.40 ^{**} | 1.51±0.03 ^{**} | 0.51±0.04 ^{**} | 4.53±0.58 ^{**} | 0.77±0.05 |

4 讨论

冠心病心绞痛相当于中医胸痹心痛的范畴,早在《内经·素问》中就有对此病的描述、预后分析及治疗的记载。张仲景《金匱要略》列专篇对其论述,并创立了治疗心绞痛的治疗体系。近年来的研究提示中医药在治疗冠心病心绞痛方面具有速效、疗效稳定、不良反应小等优点,在中成药的研究开发等方面亦进行了大量的工作,为冠心病的防治做出了突出的贡献。然而,当前的国内中成药市场上成药的功能比较单一,或以活血化瘀止痛为主,或以芳香开窍急救为主,或以益气、养阴培本为主,尚缺乏针对气阴两虚、瘀阻心脉型胸痹的药物。而我们在临床实践中观察到,胸痹心痛(冠心病心绞痛)往往由多种危险因素长期作用于人体后发生,多发于 40 岁以上的中老年人,其证往往虚实夹杂、本虚标实,单纯实证或虚证非常少见。根据这一临床实际,笔者将生脉散和丹参散配伍组合,拟定生脉丹复方制剂,既针对患者气阴不足的本虚,又充分考虑病发时瘀血痹阻的标实,经过数年临床实践,

证实其疗效较单用益气养阴或活血化瘀治法为优。

由于西医对冠心病病机的描述是因冠状动脉粥样硬化(AS)使血管腔狭窄或阻塞,导致心肌缺血而引起的心脏病。AS 是心血管系统疾病的病变基础,由于动脉内膜的脂质沉积、内膜灶性纤维化、粥样斑块的形成,导致管壁变硬、管腔狭窄。虽然目前 AS 的确切机制不是很清楚,但大量基础研究和流行病学调查表明高脂血症是 AS 形成的重要因素之一,如果伴随血管内皮细胞受损、通透性增强、坏死和脱落,过多的脂质沉积在内膜上,最终将导致血管的硬化。因此药物对高脂血症及脂质沉积的影响在防治冠心病型心绞痛中有重要意义^[6-8]。

实验结果表明,生脉丹咀嚼片各组均可以降低模型大鼠血清 TC 和 LDL-C 水平,生脉丹咀嚼片小剂量组还具有一定的降低模型大鼠血清 TG 的作用;同时生脉丹咀嚼片各给药组可以降低高脂模型大鼠全血低切还原黏度、血浆黏度、红细胞压积及红细胞聚集指数。提示生脉丹咀嚼片具有一定的降低高脂模型大鼠的血脂及改善血流变学的作用。

该结果为生脉丹咀嚼片改善及预防动脉粥样硬化, 从而治疗冠心病型心绞痛提供了实验依据。

参考文献

- [1] 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学 [M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 1201-1203.
- [2] 刘明, 董超仁, 苏静怡. 一种简便实用的大鼠高脂血症模型 [J]. 中国药理学通报, 1989, 5(2): 119-121.
- [3] 关辉, 张炜平. 复方丹参滴丸对实验性高血脂大鼠血清中 TC、TG、LDL 的影响 [J]. 医学论坛, 2007, 2: 6-7.
- [4] 翁维良. 血液流变学研究方法及其应用 [M]. 北京: 科学出版社, 1989: 35.
- [5] 李春梅, 刘莉. 降脂通脉冲剂对实验性高脂血症大鼠血浆脂质及血粘度的影响 [J]. 山西医科大学学报, 2000, 31(1): 22-23.
- [6] 陈修. 心血管药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 1997: 397-406.
- [7] 李甘地, 来茂德. 病理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 158-159.
- [8] 何慧明, 刘宇. 黄精降脂方降血脂及抗动脉粥样硬化的实验研究 [J]. 辽宁中医杂志, 2005, 32(2): 168-169.

中草药杂志社期刊在天津市期刊评估评优中取得佳绩

4月26—27日,“2012年天津市报刊管理工作会议”在天津银河大酒店隆重召开,会议总结了天津市期刊质量评估、评优工作,并表彰了天津市优秀期刊。天津中草药杂志社的《中草药》杂志荣获天津市第十届优秀期刊特别奖,《现代药物与临床》和《药物评价研究》杂志于改刊后首次参加评估,同时被评为天津市一级期刊。

此次评估由中共天津市委宣传部、天津市新闻出版局、天津市期刊工作者协会共同组织,评估范围包括我市公开发行的全部期刊,分为自然科学类和社会科学类。经过评委会初评、复评,在120多种自然科学类期刊中评选出一级期刊56种,二级期刊66种,天津中草药杂志社的《中草药》、《现代药物与临床》、《药物评价研究》杂志均被评为一级期刊。为了充分发挥优秀期刊在期刊出版事业中的示范作用,进一步提高我市期刊整体出版质量,经过评委会认真讨论、复议,在全市229种参评期刊中评选出优秀期刊32种,其中特别奖3种,优秀期刊奖21种,优秀期刊提名奖8种,《中草药》杂志荣获优秀期刊特别奖。

会上,《中草药》杂志执行主编陈常青研究员做了“品质铸品牌”的报告,介绍了第二届中国出版政府奖评选和颁奖的情况,并就《中草药》杂志形成的办刊经验和大家分享,得到了到会领导和同行们的肯定和称赞。

近年来,《中草药》杂志屡获各种期刊奖,从国家期刊奖、百种中国杰出学术期刊、新中国60年有影响力的期刊和期刊人、中国精品科技期刊,到中国出版政府奖。两个新改刊的期刊——《现代药物与临床》和《药物评价研究》经历了改刊的困难时期,学术质量、编校质量、印刷装帧等都有了很大的提高,已经逐步被广大的作者和读者认可。改刊后首次参加天津市期刊质量评估就被评为一级期刊,是对两刊的充分肯定,也是一种鞭策,今后将继续坚持办刊方针,突出办刊特色,追求更快、更大的发展!

中草药杂志社期刊全部进入天津市一级期刊行列,充分说明杂志社具有良好的办刊氛围,优秀的办刊人才,专业的办刊团队,这为我们积极探索市场化道路,寻求集团化发展提供有力的支撑。中草药杂志社将以此为契机,不断开拓,求实创新,充分利用“中草药®”这一天津市著名商标的品牌影响力,带领杂志社走向更加辉煌的明天!

天津中草药杂志社