

达峰则在 25 min 左右, 峰浓度则有一定的离散度, 从 23~ 281 $\mu\text{g/L}$ 不等, 高低之间相差近 14 倍。消除相的差别也较大, $t_{1/2\text{ke}}$ 平均从 36.2~ 135.5 min 不等, 相差约 4 倍。结果表明, 前列腺中的小檗碱经肛塞后能被兔肠道迅速吸收入血, 并能达到一个较高的浓度, 其药动学过程也表现出个体化差异。这在一定程度上反映了前列腺的药动学过程, 为前列腺的

临床合理用药提供一定的依据和指导。

References

- [1] Jia Y S, Li Y Q, Sun M J, *et al* Clinical and experimental studies on 104 cases of nonspecific chronic prostatitis (syndrome of damp-heat mixed with blood-stasis) treated with Qianlieshuan suppository [J]. *J Tradit Chin Med* (中医杂志), 1999, 40(2): 98-99.
- [2] Liu J X, Lin C R, Wang M, *et al* The absorption and distribution of Qianlieshuan in vivo [J]. *J New Chin Med* (新中医), 2000, 32(4): 59-60.

正交设计分析丹参和山楂不同提取物对血脂影响的交互作用

蔡宝祥, 谢梅林, 顾振纶*

(苏州大学医学院 药理学教研室, 苏州中药研究所, 江苏 苏州 215007)

消瘀片由丹参(SM)水溶性提取物和山楂(FC)脂溶性提取物组成。近年研究表明, 该复方具有明显调节血脂和抗动脉粥样硬化作用^[1,2]。为探讨丹参和山楂各部位提取物之间的交互作用, 本研究以高脂血症小鼠为模型, 比较各部位提取物对小鼠血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)的影响。

1 材料与方法

1.1 动物: 雄性昆明种小鼠, 体重(18±2)g, 由第二军医大学实验动物中心提供。

1.2 药物和试剂: 丹参提取物(由 75% 乙醇提取物和氨水提取物按 72:22 (质量比)组成, 含丹参总酚酸 81.9%, 以下称丹参提取物)、山楂丙酮提取物(由山楂脂溶性提取物再经丙酮提取, 含山楂总三萜酸 69.4%, 以下称山楂丙酮提取物)和山楂无水乙醇提取物(由山楂脂溶性提取物再经无水乙醇提取, 含山楂总黄酮 10.3%, 以下称山楂无水乙醇提取物), 由苏州中药研究所提供。血脂康, 批号: 20020306, 由北大维信生物科技有限公司提供, 胆固醇为南京生物化学制药厂产品; 猪油为市售产品; 3 号胆盐和丙二醇(分析醇)由中国医药集团上海化学试剂公司提供; 甲基硫氧嘧啶, 德国产品; 聚山梨酯 80, 由浙江省温州清明化工厂提供; 血清 TC、TG、HDL-C 测定试剂盒, 由上海科欣生物技术研究所提供。

1.3 仪器: AT—738 半自动生化仪, 由上海安泰分析仪器公司提供。

1.4 方法: 以 3 因素 2 水平(表 1)按 $L_8(2^3)$ 正交表随机分组, 同时设正常对照组和血脂康阳性对照组, 每组 8 只小鼠。除正常对照外, 其余小鼠于每日上午 ig 0.2 mL/10 g 脂肪乳剂(胆固醇 10%、猪油 20%、3 号胆盐 2%、甲基硫氧嘧啶 1%、聚山梨酯 80 20%、丙二醇 20%), 给药组小鼠于每日下午按各组给药剂量以 0.1 mL/10 g ig 给药, 不给药组小鼠 ig 相应体积的生理盐水, 连续给药 20 d, 于第 21 天进行眼眶取血, 按 TC、TG、HDL-C 药盒说明书操作测定其相应的指标, 按公式计算 LDL-C。

$$\text{LDL-C} = \text{TC} - 1/2 \text{ TG} - \text{HDL-C}$$

表 1 丹参和山楂提取物的因素水平表

Table 1 Factors and levels of extracts from SM and FC

水平	因素		
	丹参提取物(A)	山楂丙酮提取物(B)	山楂无水乙醇提取物(C)
1- 不给药	-	-	-
2- 给药($\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)	94	27	48

2 结果

2.1 对高脂血症小鼠血清 TC 的影响: 正常对照组小鼠血清 TC 水平为 $(2.47 \pm 0.39) \text{ mmol/L}$, 与正交表(表 2)中 1 号试验组(高脂模型组)相比差异显著($P < 0.01$)。给药组方差分析结果表明, 丹参提取物和山楂丙酮提取物对降低高脂血症小鼠血清 TC 的作用与高脂模型组比较, 差异显著($P < 0.01$), 见表 2, 且两药合用时可协同降低血清 TC

* 收稿日期: 2003-07-15

基金项目: 苏州大学医学发展基金资助(NO010721)

作者简介: 蔡宝祥(1977—), 男, 江苏省淮安人, 2001 年毕业于苏州大学医学院, 获临床医学学士学位, 现为苏州大学硕士研究生, 研究方向为心血管药理学。Tel: (0512) 65226479 E-mail: xifengke5437@sina.com

($P < 0.05$), 其交互作用分析见表 3。山楂无水乙醇提取物对高脂血症小鼠血清 TC 未见明显的影响, 与其他提取物合用时也未见明显的交互作用 (表 2)。血脂康组小鼠血清 TC 水平为 (6.13 ± 1.18) mmol/L, 与高脂模型组相比差异显著 ($P < 0.05$)。

表 2 丹参和山楂各部位提取物对高脂血症小鼠血清 TC 影响的方差分析表 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 2 Analysis of variance on serum TC after treated with extracts of SM and FC in hyperlipidemic mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

实验号	A	B	A×B	C	A×C	B×C	A×B×C	血清 TC /(mmol·L ⁻¹)
1	1	1	1	1	1	1	1	7.73±1.68
2	1	1	1	2	2	2	2	7.54±1.53
3	1	2	2	1	1	2	2	6.68±1.32
4	1	2	2	2	2	1	1	6.75±1.21
5	2	1	2	1	2	1	2	6.59±1.24
6	2	1	2	2	1	2	1	6.47±1.14*
7	2	2	1	1	2	2	1	4.12±1.37**
8	2	2	1	2	1	1	2	3.85±1.43**
T ₁	28.70	28.33	23.24	25.12	24.73	24.92	25.07	中间数据
T ₂	21.03	21.40	26.49	24.67	25.00	24.81	24.66	N = 64
D = T ₁ - T ₂	7.67	6.93	- 3.25	0.51	0.27	0.11	0.41	f _e = 56
均方(U)	58.83	48.02	10.56	0.26	0.07	0.01	0.17	J _e = 1.89
F 值	31.13	25.41	5.59	0.14	0.04	0.006	0.09	F _{0.05(1,56)} = 4.00 F _{0.01(1,56)} = 7.08

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

表 3 丹参和山楂丙酮提取物对高脂血症小鼠血清 TC 交互作用分析表 mmol·L⁻¹

Table 3 Interactions of extracts from SM and FC on serum TC of hyperlipidemic mice mmol·L⁻¹

交互作用分析	丹参提取物(无)	丹参提取物(有)	药效之差
山楂丙酮提取物(无)	7.73+ 7.54= 15.27	6.59+ 6.47= 13.06	2.21
山楂丙酮提取物(有)	6.68+ 6.75= 13.43	4.12+ 3.85= 7.97	5.46

2.2 对高脂血症小鼠血清 TG 的影响: 正常对照组小鼠血清 TG 水平为 (0.35 ± 0.24) mmol/L, 与正交表 (表 4) 中 1 号试验组 (高脂模型组) 相比差异显著 ($P < 0.01$)。给药组方差分析结果表明, 丹参提取物和山楂丙酮提取物均可明显降低高脂血症小鼠血清 TG 水平 ($P < 0.01$), 而山楂无水乙醇提取物对该指标的影响不显著, 此三因素彼此之间对血清 TG 水平的影响未见明显的交互作用 (表 4)。血脂康组小鼠血清 TG 水平为 (0.44 ± 0.09) mmol/L, 与高脂模型组相比差异显著 ($P < 0.01$)。

2.3 对高脂血症小鼠血清 LDL-C 的影响: 正常对照组小鼠血清 LDL-C 水平为 (0.95 ± 0.19) mmol/L, 与正交表 (表 5) 中 1 号试验组 (高脂模型组) 相比差异显著 ($P < 0.01$)。丹参提取物和山

表 4 丹参和山楂各部位提取物对高脂血症小鼠血清 TG 影响的方差分析表 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 4 Analysis of variance on serum TG after treated with extracts of SM and FC in hyperlipidemic mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

实验号	A	B	A×B	C	A×C	B×C	A×B×C	血清 TG /(mmol·L ⁻¹)
1	1	1	1	1	1	1	1	0.73±0.25
2	1	1	1	2	2	2	2	0.69±0.26
3	1	2	2	1	1	2	2	0.53±0.08
4	1	2	2	2	2	1	1	0.49±0.34
5	2	1	2	1	2	1	2	0.55±0.08
6	2	1	2	2	1	2	1	0.58±0.21
7	2	2	1	1	2	2	1	0.44±0.21**
8	2	2	1	2	1	1	2	0.42±0.16**
T ₁	2.44	2.55	2.28	2.25	2.26	2.19	2.24	中间数据
T ₂	1.99	1.88	2.15	2.18	2.17	2.24	2.19	N = 64
D = T ₁ - T ₂	0.45	0.67	0.13	0.07	0.09	- 0.05	0.05	f _e = 56
均方(U)	0.203	0.449	0.017	0.005	0.008	0.003	0.003	J _e = 1.89
F 值	4.32	9.55	0.36	0.11	0.17	0.06	0.06	F _{0.05(1,56)} = 4.00 F _{0.01(1,56)} = 7.08

与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

表 5 丹参和山楂各部位提取物对高脂血症小鼠血清 LDL-C 影响的方差分析表 ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Table 5 Analysis of variance on serum LDL-C after treated with extracts of SM and FC in hyperlipidemic mice ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

实验号	A	B	A×B	C	A×C	B×C	A×B×C	血清 LDL-C /(mmol·L ⁻¹)
1	1	1	1	1	1	1	1	6.38±1.20
2	1	1	1	2	2	2	2	6.11±1.24
3	1	2	2	1	1	2	2	5.39±1.14
4	1	2	2	2	2	1	1	5.38±0.91
5	2	1	2	1	2	1	2	5.20±1.05
6	2	1	2	2	1	2	1	4.82±0.90**
7	2	2	1	1	2	2	1	2.76±1.15**
8	2	2	1	2	1	1	2	2.25±1.18**
T ₁	23.26	22.51	12.63	19.73	18.84	19.21	19.34	中间数据
T ₂	15.03	15.78	25.66	18.56	19.45	19.08	18.95	N = 64
D = T ₁ - T ₂	8.23	6.73	- 13.03	1.17	- 0.61	0.13	0.39	f _e = 56
均方(U)	67.73	45.29	169.78	1.37	0.37	0.02	0.15	J _e = 1.22
F 值	55.52	37.12	139.16	1.12	0.30	0.02	0.13	F _{0.05(1,56)} = 4.00 F _{0.01(1,56)} = 7.08

与模型组比较: ** $P < 0.01$

** $P < 0.01$ vs model group

楂丙酮提取物明显降低高脂血症小鼠血清 LDL-C ($P < 0.01$), 且两药合合作用更明显 ($P < 0.01$), 其交互作用分析见表 6。山楂无水乙醇提取物对降低高脂血症小鼠血清 LDL-C 作用不明显。此三因素之间对血清 LDL-C 的影响未见明显交互作用。血脂康组小鼠血清 LDL-C 水平为 (4.93 ± 1.29) mmol/L, 与高脂模型组相比差异显著 ($P < 0.05$)。

表 6 丹参和山楂丙酮提取物对高脂血症小鼠
血清 LDL-C 交互作用分析表 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

Table 6 Interactions of extracts of SM and FC on serum
LDL-C of hyperlipidemic mice $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

交互作用分析	丹参提取物(无)	丹参提取物(有)	药效之差
山楂丙酮提取物(无)	6.38+ 6.11= 12.49	5.20+ 4.82= 10.02	2.47
山楂丙酮提取物(有)	5.39+ 5.38= 10.77	2.76+ 2.25= 5.76	5.46

表 8 丹参和山楂无水乙醇提取物对高脂血症小鼠
血清 HDL-C 交互作用分析表 $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

Table 8 Interactions of extracts of SM and FC on serum
HDL-C of hyperlipidemic mice $\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$

交互作用分析	丹参提取物(无)	丹参提取物(有)	药效之差
山楂无水乙醇提取物(无)	1.02+ 1.05= 2.07	1.14+ 1.16= 2.30	0.23
山楂无水乙醇提取物(有)	1.12+ 1.15= 2.27	1.39+ 1.41= 2.80	0.53

2.4 对高脂血症小鼠血清 HDL-C 影响: 正常对照组小鼠血清 HDL-C 水平为 $(1.62 \pm 0.26) \text{mmol/L}$, 与正交表(表 7)中 1 号试验组(高脂模型组)相比差异显著 ($P < 0.01$)。方差分析结果表明, 丹参提取物和山楂无水乙醇提取物对升高高脂血症小鼠血清 HDL-C 的作用差异显著 ($P < 0.01$), 且两药合用时可协同升高 HDL-C ($P < 0.05$), 其交互作用分析见表 8。山楂丙酮提取物对升高高脂血症小鼠血清 HDL-C 作用不明显, 此三因素之间对血清 HDL-C 水平的影响未见明显交互作用, 见表 7。血脂康组小鼠血清 HDL-C 水平为 $(1.10 \pm 0.13) \text{mmol/L}$,

表 7 丹参和山楂各部位提取物对高脂血症小鼠
血清 HDL-C 影响的方差分析表 ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

Table 7 Analysis of variance on serum HDL-C after
treated with extracts of SM and FC
in hyperlipidemic mice ($\bar{x} \pm s$, $n=8$)

实验号	A	B	A×B	C	A×C	B×C	A×B×C	血清 HDL-C /($\text{mmol} \cdot \text{L}^{-1}$)
1	1	1	1	1	1	1	1	1.02 ± 0.50
2	1	1	1	2	2	2	2	1.12 ± 0.17
3	1	2	2	1	1	2	2	1.05 ± 0.14
4	1	2	2	2	2	1	1	1.15 ± 0.15
5	2	1	2	1	2	1	2	1.14 ± 0.15
6	2	1	2	2	1	2	1	$1.39 \pm 0.14^*$
7	2	2	1	1	2	2	1	$1.16 \pm 0.12^{**}$
8	2	2	1	2	1	1	2	$1.41 \pm 0.18^{**}$
T ₁	4.34	4.67	4.71	4.37	4.88	4.72	4.72	中间数据
T ₂	5.10	4.77	4.73	5.07	4.56	4.72	4.72	$N=64$
D= T ₁ - T ₂	-0.76	-0.10	-0.02	-0.70	0.32	0	0	$f_e=56$
均方(I)	0.578	0.01	0.0004	0.49	0.102	0	0	$J_e=0.023$
F 值	25.13	0.43	0.02	21.30	4.43	0	0	$F_{0.05(1,56)}=4.00$ $F_{0.01(1,56)}=7.08$

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group

与高脂模型组相比差异不显著。

3 讨论

丹参和山楂是传统的活血化瘀药, 已有实验证实: 丹参水溶性总酚、山楂总三萜酸和山楂总黄酮是调血脂的有效部位, 但这些部位之间是否存在交互作用未见文献报道。本研究室已有实验证明, 丹参 75% 乙醇提取物(以邻二酚结构为主, 72mg/kg)和丹参氨水提取物(以非邻二酚结构为主, 22mg/kg)对高脂血症小鼠血脂的影响基本相似, 故本研究将其按各自有效剂量混合作为一个因素(丹参提取物, 主要含丹参素、原儿茶醛等酚酸类物质), 与山楂丙酮提取物(主要含熊果酸等三萜类物质)和山楂无水乙醇提取物(主要含金丝桃苷、芦丁等黄酮类物质)共 3 个因素, 经正交设计考察 3 者之间的交互作用。研究结果表明: 丹参提取物可降低 TC、TG 和 LDL-C, 升高 HDL-C; 山楂丙酮提取物可降低 TC、TG 和 LDL-C; 山楂无水乙醇提取物可明显升高 HDL-C; 它们均是调脂的有效部位。其中, 丹参提取物和山楂丙酮提取物可协同降低高脂血症小鼠血清 TC、LDL-C, 丹参提取物和山楂无水乙醇提取物可协同升高高脂血症小鼠血清 HDL-C。表明各个部位之间存在着对调脂有益的交互作用, 但这些部位各自相应的作用靶点及交互作用的机制需要做进一步研究。

References

- [1] Xie M L. Advances in studies on antiatherosclerotic effects on *Salviae miltiorrhizae* and *Fructus Crataegi* and their effective constituents [J]. *Chin J Intergrated Tradit West Med* (中国中西医结合杂志), 1997, 17(12): 756-758.
- [2] Xie M L, Gu Z L, Zhu L J, et al. Comparison of effects of Xiaoyu tablets and its constituents on endothelin-1 and nitric oxide in atherosclerotic rabbits [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草药), 2001, 32(11): 1007-1010.

敬告读者

《中草药》杂志编辑部尚存部分过刊合订本, 包括: 1974-1975 年, 1976 年, 1979 年, 1985~ 1994 年(80 元/年); 1995~ 1997 年(110 元/年), 1998 年(120 元), 1999 年(135 元), 2000 年(180 元), 2001 年(200 元); 2002 年(200 元); 1996 年增刊(50 元), 1997 年增刊(45 元), 1998 年增刊(55 元), 1999 年增刊(70 元), 2000 年增刊(70 元), 2001 年增刊(70 元), 2002 年增刊(65 元), 2003 年增刊(65 元)。欢迎订购, 电话: 022-27474913; 022-23006821(传真)。