

蛋白家族;选择凝集素家族;钙离子依赖的细胞黏附素家族;以及一些未归类的黏附分子:整合素超家族;免疫球蛋白超家族;选择素超家族;钙依赖黏附分子超家族等。黏附分子参与细胞的信号转导与活化,细胞的伸展和移动,细胞的生长及分化、炎症、血栓形成、肿瘤转移、创伤急救等一系列重要生理和病理过程。随着中医、中药研究的进展,已观察到中药对黏附分子表达的影响^[2~4]。

本实验运用免疫组织化学和 RT-PCR 两种方法进行研究的结果表明,补阳还五汤对血瘀证大鼠血管内皮细胞黏附分子蛋白及 mRNA 的表达的影响,除 PECAM-1 的免疫组化结果外,均呈现出了明显的量效关系。

关于补阳还五汤对 iNOS 影响的研究,已有报道^[5~7],但均未进行量效关系的研究。从本实验运用两种方法进行的量效关系的研究结果来看,不同剂量的疗效具有一定差异,从而为临床应用提供了实验依据。

References:

- [1] Xie Y H, Wang S W, Cui H M. The effects of hirudo on normal and experimental hemostasis rats' hemorrhology [J]. *J Fourth Mil Med Univ* (第四军医大学学报), 1996, 17(2): 101-103.
- [2] Wu Y, Zhu B D. Effect of Danggui Buxue Decoction on proliferation and expression of intercellular adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells [J]. *J West China Univ Med Sci* (华西医科大学学报), 2001, 32(4): 593-595.
- [3] Zhang Y J, Zhao L G, Wu X Z. Effect of Huoxuehuayu Decoction on expression of adhesive molecular of intrapulmonic endothelial cell of rats suffered from SAP [J]. *Chin Tradit Herb Drugs* (中草藥), 2001, 32(11): 1010-1012.
- [4] Hao Y, Qiu Q Y, W J. Effect of astragalus polysaccharin (APS) on lymphocyte-endothelium adhesion and the molecular mechanism [J]. *Immunol J* (免疫学杂志), 2000, 16(3): 206-209.
- [5] Mao X P, Chen X F, Zhang L, et al. Influences of Buyang Huanwu Decoction extract on nitric oxide synthase activity in cerebral ischemic reperfusion damage in rats [J]. *Stroke Nerv Dis* (卒中与神经疾病), 2001, 8(2): 103-104.
- [6] Guo P, Wang J, Wang H. The study of mechanism of Buyang Huanwu Decoction on antagonizing cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2001, 17(2): 3-4.
- [7] Liao C L, Tong L, Shen J G. Effect of Buyang Huanwu Decoction on cerebral nitric oxide synthase level during focal cerebral ischemia in mice [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med* (中药药理与临床), 2003, 19(4): 5-7.

以血清药理学方法研究黄连解毒汤对小鼠的药效动力学

宋 珏, 路 通, 谢 林, 王广基, 刘晓东*

(中国药科大学 江苏省药物代谢动力学重点实验室, 江苏 南京 210038)

摘要:目的 以含药血清对小鼠肝匀浆体外生成丙二醛(MDA)的抑制作用为指标,研究黄连解毒汤及单味药煎剂的药效动力学。方法 测定小鼠 ig 黄连解毒汤及单味药所得含药血清对 MDA 生成作用的经时过程,并考察黄连解毒汤含药血清、单味药煎剂及小檗碱、黄芩苷抑制 MDA 生成作用的剂量-效应关系。结果 小鼠 ig 黄连解毒汤、黄连、黄芩、黄连+黄芩后,含药血清均可抑制体外肝匀浆 MDA 生成,且作用呈剂量依赖性。各药的 E_{max} 分别为 86%、76%、79% 及 81%; t_{max} 分别为 180、120.5 及 15 min; 其煎剂对 MDA 生成抑制作用呈剂量依赖性;小檗碱在 0.12~10 ng/mL 无明显的抑制作用;黄芩苷在 1.11~10 μ g/mL 有抑制作用,且作用亦呈剂量依赖性。结论 黄连解毒汤体内抗氧化作用强于各单方。黄芩苷可能是黄芩药液和含药血清中的抗氧化成分之一,而小檗碱可能与含药血清抗氧化作用无关;小鼠 ig 黄连解毒汤及其单味药所得含药血清对 MDA 生成呈时间和剂量依赖性。

关键词: 黄连解毒汤; 丙二醛(MDA); 血清药理学; 药效动力学

中图分类号: R285.61 **文献标识码:** A **文章编号:** 0253-2670(2005)05-0709-05

Pharmacodynamic study on Huanglian Jiedu Decoction in mice by serum pharmacological method

SONG Jue, LU Tong, XIE Lin, WANG Guang-ji, LIU Xiao-dong

(Jiangsu Key Laboratory of Drug Metabolism and Pharmacokinetics,

China Pharmaceutical University, Nanjing 210038, China)

Abstract: Objective To study the pharmacodynamic characteristics of Huanglian Jiedu Decoction

收稿日期: 2004-10-10

基金项目: 国家中医药管理局基金资助项目(02-032P32); 国家“863”项目资助(2003AA2Z347A)

作者简介: 宋珏(1979—), 女, 安徽芜湖人, 中国药科大学药理学在读硕士研究生, 主要从事药理学研究。

* 通讯作者 E-mail: XDliu@hotmail.com Tel: 02583271006

(HJD) and its single component decoction; such as *Rhizoma Coptidis* (RC), *Radix Scutellariae* (RS), and RC+RS in mice by serum pharmacological experiment *in vitro*. **Methods** Different doses of the drug-containing serum obtained at different time after ig HJD, RC, RS, and RC+RS to mice were added into the liver homogenate of mice and the formation of malondialdehyde (MDA) was measured with thiobarbituric acid method in order to observe the inhibitory effects of the drug-containing serum on MDA formation, the time-course, and dose-effect relationship. The effects of decoctions of HJD, RC, RS, RC+RS, berberine, and baicalin were investigated as well. **Results** The drug-containing serum by ig the decoctions of HJD, RC, RS, and RC+RS to mice had the inhibitory effects on MDA formation in liver homogenate *in vitro* with E_{\max} 86%, 76%, 79%, and 81%, and t_{\max} 180, 120, 5, and 15 min, respectively, so did baicalin at 1.11–10 ng/mL. All of them showed dose-dependent relationship, but berberine showed no effect on the formation of MDA at 0.12–10 ng/mL. **Conclusion** HJD is more effective on *in vivo* antioxidation than the other single components. Baicalin may act as only one of the antioxidants in the drug-containing serum of HJD as well as in the decoctions. Berberine has nothing to do with the inhibitory effect of the drug-containing serum. The obtained serum after ig HJD and its single components to mice may inhibit MDA formation in a dose- and time-dependent manner.

Key words: Huanglian Jiedu Decoction (HJD); malondialdehyde (MDA); serum pharmacology; pharmacodynamics

黄连解毒汤为经典清热解毒方剂,原载于《外台秘要》崔氏方。全方由黄连、黄芩、黄柏、栀子组成。主治实热火毒、三焦热盛等证。方中黄连清泻心火为君,黄芩清上焦之火为臣,黄柏泻下焦之火为佐,栀子通泻三焦,导热下行使。药理学研究证实,本方作用广泛,具有良好的抗菌消炎等功效。近年,该方其他方面的药理作用,尤其是抗氧化作用,受到广泛关注。实验表明,黄连所含的生物碱类成分如小檗碱、巴马汀及黄连碱均可清除血浆 NO^- 、 ONOO^- 和 O_2^- [1]。黄芩对酶促及非酶促两种途径生成过氧化脂质的过程都有显著的抑制作用。黄芩主要成分黄芩苷、黄芩素、汉黄芩苷、汉黄芩素等黄酮类物质结构中的 2,3 双键,4 位羰基及 3 或 5 位羟基可能是其清除自由基、抗氧化作用的活性结构 [2~4]。对本方抗氧化作用的研究也表明,该方体内、体外实验均呈显著的抗氧化作用,因而近年被广泛应用于心脑血管、消化系统疾患以及高血压的临床治疗 [5~9]。

本研究用血清药理学方法,以药物对小鼠肝匀浆自发生成丙二醛 (MDA) 的抑制作用为指标,观察小鼠 ig 给予黄连解毒汤及组方中单味水煎液后,不同时间含药血清体外抗氧化作用的经时变化及其量效关系,并与药物水煎液的抗氧化作用进行比较,旨在进一步阐明黄连解毒汤的药效动力学。

1 材料与与方法

1.1 药材及供试液制备:黄连、黄芩、黄柏、栀子购自南京药业股份有限公司药材分公司,经中国药科大学生药学陈立娜博士鉴定,黄连为毛茛科植物黄连 *Coptis chinensis* Franch. 的干燥根茎;黄柏为芸

香科植物黄檗 *Phellodendron amurense* Rupr. 除去栓皮的干燥树皮;栀子为茜草科植物栀子 *Gardenia jasminoides* Ellis 的干燥成熟果实;黄芩为唇形科植物黄芩 *Scutellaria baicalensis* Georgi 的干燥根。以上 4 味药按古方比例 3 : 2 : 2 : 3 组方,加 10 倍量水浸泡 1 h,加热煮沸,文火煎煮 1 h,趁热滤过;再按同法煎煮 2 次,合并 3 次滤液。文火浓缩至含黄连、栀子生药 0.75 g/mL,含黄柏、黄芩生药 0.5 g/mL 的黄连解毒汤母液,冷藏备用。以同法分别制备黄连、黄芩、黄连+黄芩母液,备用。

煎剂经高效液相色谱法进行主成分定量分析,结果:黄连煎液中含小檗碱 30 mg/mL;黄芩煎液中含黄芩苷 35.38 mg/mL;黄连+黄芩合煎液中含黄芩苷 4.33 mg/mL、小檗碱 3.1 mg/mL;黄连解毒汤含小檗碱 6.2 mg/mL、黄芩苷 8.64 mg/mL、栀子苷 13.2 mg/mL。

1.2 动物:普通级 ICR 小鼠,体重 18~22 g,雌雄各半,由中国药科大学实验动物中心提供。

1.3 试剂与仪器:黄芩苷对照品购自中国药品生物制品检定所;小檗碱对照品由中国药科大学潘国宇博士惠赠。MDA 试剂盒,南京建成生物工程研究所产品;硫代巴比妥酸,上海试剂二厂产品;752 紫外分光光度计;高速离心机。

1.4 体外肝匀浆生成 MDA 测定:正常小鼠禁食 12 h,脱颈椎处死,迅速摘取肝脏,用 4 °C 生理盐水制成 5% 肝匀浆。取肝匀浆 0.6 mL 加入待测样品 50 μL ,混匀,37 °C 水浴中孵育 2.5 h,迅速加入 20% 三氯醋酸 0.6 mL 中止反应。混匀,离心,取上

清液 1.0 mL, 加入 0.8% 硫代巴比妥酸 1 mL, 95 °C 水浴加热 10 min, 冷却。于 532 nm 波长处测吸光度 (A) 值。以四乙氧基丙烷为标准品, 求算每克肝匀浆 MDA 生成量。以生理盐水为空白对照, 求算抑制率。

抑制率 = (1 - 给药组每克肝匀浆 MDA 生成量 / 空白组每克肝匀浆 MDA 生成量) × 100%

1.5 含药血清抑制肝匀浆 MDA 生成作用的经时过程: 小鼠随机分为 44 组, 每组 10 只。实验前, 动物禁食 12 h。取 1.1 项下制备的黄连、黄芩、黄连 + 黄芩及黄连解毒汤 4 种药物的母液, 按 1 : 8 加水分别稀释, 各组动物 ig 给药, 体积均为 0.3 mL/10 g, 给药后各给药组均于 5、10、15、30、45 min 及 1、1.5、2、3、4 h 摘眼球取血, 分离血清 50 μL, 按 1.4 项操作测定各组 MDA 生成量。另取 4 组动物 ig 等量生理盐水为对照组, 并计算 MDA 生成抑制率。

1.6 含药血清抑制肝匀浆 MDA 生成作用的量效关系: 小鼠随机分为 20 组, 每组 10 只。动物禁食 12 h, 各组小鼠分别 ig 不同剂量黄连、黄芩、黄连 + 黄芩及黄连解毒汤。各药剂量分组如下: 取 1.1 项母液分别稀释成 1 : 4、1 : 8、1 : 16、1 : 32 及 1 : 64 等不同浓度, 作为 5 个剂量组。给药后于各药作用峰时间取血, 分离血清 50 μL, 按 1.4 项操作测定 MDA 生成量及 MDA 生成抑制率。

1.7 水煎剂原液对肝匀浆 MDA 生成的抑制作用: 取 1.1 项制备的黄连、黄芩、黄连 + 黄芩及黄连解毒汤药物母液分别稀释成 1 : 40、1 : 120、1 : 400、1 : 1 200 及 1 : 4 000 等浓度, 作为 5 个剂量组。按 1.4 项操作测定 MDA 生成量, 并计算 MDA 生成抑制率。

1.8 小檗碱和黄芩苷对肝匀浆 MDA 生成的影响: 参照本实验室对大鼠 ig 黄连和黄芩煎剂后小檗碱、黄芩苷的血药浓度研究结果(未发表), 将小檗碱对照品配制成 0.12、0.37、1.11、3.33、10.00 ng/mL 的质量浓度系列, 将黄芩苷对照品配制成 0.12、0.37、1.11、3.33、10.00 μg/mL 的质量浓度系列。配制 A、B 两个混合溶液系列, 使 A、B 中黄芩苷质量浓度为 0.12、0.37、1.11、3.33、10.00 μg/mL, 并使 A 中的小檗碱质量浓度为 10 ng/mL, B 中小檗碱质量浓度为 3.3 ng/mL。按 1.4 项操作测定小檗碱、黄芩苷单用以及联用对肝匀浆 MDA 生成的影响。

1.9 统计处理: 数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间数据以 Student-t 检验分析差异。

2 结果

2.1 含药血清对肝匀浆 MDA 生成抑制作用的经时过程: 由图 1 可知, 4 种药物的含药血清对肝匀浆 MDA 生成均有明显的抑制作用。其中黄芩起效快、持续时间短, 5 min 即达抑制峰值 (抑制率为 79.3%), 随后迅速下降, 至 120 min 降至谷值 (抑制率 24.9%), 以后抑制率又上升至 45.8%, 其后又下降; 黄连起效较慢但维持时间较长, 120 min 抑制率才达峰值 (76.0%), 作用可持续较长时间。黄连 + 黄芩联用作用较两药单用都有所加强, 作用峰值 (抑制率为 84.1%) 见于用药后 15 min, 第 2 个峰值 (抑制率 76.3%) 在用药后 180 min 出现, 明显高于黄芩的第 2 个峰值。黄连解毒汤的抑制作用较前 3 个药均显著增强, 作用持续时间也明显延长。用效应-时间曲线下面积 (AUE₀₋₂₄₀) 反应处方的总效果, 黄连、黄芩、黄连 + 黄芩、黄连解毒汤的 AUE₀₋₂₄₀ 分别为 13 486.2、9 867.6、15 040.4、19 116.2 (% · min)。表明黄连与黄芩配伍具有协同作用, 黄连解毒汤作用强于单方, 说明其组方的合理性。

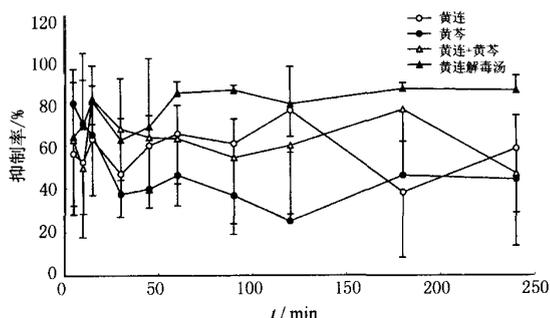


图 1 含药血清对体外肝匀浆 MDA 生成抑制作用的经时过程 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Fig. 1 Time-course of drug-containing serum inhibition on MDA formation in liver homogenate in vitro ($\bar{x} \pm s, n=10$)

2.2 含药血清抑制肝匀浆 MDA 生成作用的量效关系: 见表 1。各药作用均与剂量呈正相关。给予剂量分别为母液 1 : 8 及 1 : 4 稀释浓度时, 两剂量的含药血清作用相近, 提示药物作用存在饱和现象。

2.3 水煎剂原液对体外肝匀浆 MDA 生成的抑制作用: 由表 2 可见, 各药的水煎剂均对 MDA 的生成有显著抑制作用, 且作用呈剂量依赖性, 随着药物剂量增大, 抑制率幅度递减, 最终达到稳态水平。各药作用强度有一定差异, 以黄芩作用最强, 黄连解毒汤次之, 黄连最弱, 与体内结果不一致。

2.4 小檗碱及黄芩苷对肝匀浆 MDA 生成的影响: 见表 3。质量浓度在 1.11~10 μg/mL 时, 黄芩苷对

MDA 生成有抑制作用,且呈浓度依赖性。小檗碱仅在最高剂量 (10 ng/mL) 时,对 MDA 生成有抑制作用 ($P < 0.05$)。小檗碱与黄芩苷混合液抑制作用与黄芩苷溶液作用一致。

表 1 不同剂量含药血清对体外肝匀浆 MDA 生成的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n=10$)

Table 1 Inhibition of drug containing serum in different doses on MDA formation in liver homogenate *in vitro*

组别	MDA 生成抑制率/%				
	1:64	1:32	1:16	1:8	1:4
黄连	56.3±23.6**	62.1±22.7**	67.4±8.2**	72.1±3.4**	72.4±3.6**
黄芩	66.2±23.7**	66.6±10.1**	69.1±7.9**	70.2±4.6**	71.6±4.2**
黄连+黄芩	30.0±23.1*	52.0±23.7**	59.9±19.2**	66.0±17.2**	69.2±9.0**
黄连解毒汤	52.7±33.9*	62.8±22.3**	70.1±6.0**	71.0±7.3**	70.5±7.4**

与对照组(抑制率为 0)比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 表 2 和 3 同表 1

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs control group (inhibitory rate is zero); Tables 2 and 3 are same to Table 1

表 2 水煎剂原液对体外肝匀浆 MDA 生成的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 2 Inhibition of aqueous decoction on MDA formation in liver homogenate *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	MDA 生成抑制率/%				
	1:4000	1:1200	1:400	1:120	1:40
黄连	2.9±5.5	11.0±10.5	26.1±7.5	61.3±8.3**	73.2±0.5**
黄芩	38.7±2.3**	76.5±1.7**	77.9±1.7**	75.3±0.9**	73.3±0.4**
黄连+黄芩	9.5±4.6**	18.7±4.5**	66.2±2.0**	75.3±2.9**	76.2±0.4**
黄连解毒汤	19.2±3.8**	51.0±9.4**	76.8±1.0**	78.5±2.5**	75.1±0.2**

表 3 小檗碱、黄芩苷及两者混合液对体外肝匀浆 MDA 生成的抑制作用 ($\bar{x} \pm s, n=5$)

Table 3 Inhibition of berberine, baicalin, and their combination on MDA formation in liver homogenate *in vitro* ($\bar{x} \pm s, n=5$)

组别	MDA 生成抑制率/%				
	0.12	0.37	1.11	3.33	10.00
小檗碱 (ng·mL ⁻¹)	-0.1±1.0	2.6±2.1	0.0±0.5	1.2±2.6	3.6±1.4*
黄芩苷 (μg·mL ⁻¹)	-0.1±1.4	0.1±2.1	1.2±3.2	7.4±1.8**	24.2±1.8**
小檗碱 (3.3 ng·mL ⁻¹)+黄芩苷 (μg·mL ⁻¹)	0.9±3.4	2.1±5.2	2.0±6.2	6.5±1.9**	22.7±1.2**
小檗碱 (10 ng·mL ⁻¹)+黄芩苷 (μg·mL ⁻¹)	1.0±1.8	5.1±4.4	7.5±2.2**	8.7±2.0**	21.0±1.6**

3 讨论

含药血清作用经时过程显示,黄连单味用药起效较慢,而作用持久;黄芩单味用药则起效快,而持续时间短。两者配伍联用,黄连+黄芩组及黄连解毒汤的作用均明显增强,尤以后者作用更强。本实验从药效动力学角度进一步证实了黄连解毒汤组方的科学性、合理性。各组动物的时间-效应曲线均呈多峰状,提示即使黄连和黄芩单味用药,其抑制体外肝匀浆 MDA 生成的有效成分也可能不止一种,而有可能是两种甚至数种成分的作用结果。据文献报道,黄芩苷体内并非直接被吸收入血液循环,而是先由肠道菌群作用转化为黄芩素后才能被吸收,后者与肠黏膜上的葡糖醛酸转移酶 UDPG 结合为黄芩苷被转运至门静脉。黄芩苷吸收过程的复杂性也可能是其药效呈现多峰的原因之一。此外,黄芩所含的其他多种黄酮苷类化合物,如汉黄芩苷等均有抗氧化作用,且其吸收过程也需由肠道菌群代谢参与^[10]。

含药血清及煎剂原液的量效关系实验表明,各用药组在高剂量时,作用强度基本相似;而低剂量时

各药作用强度不一,黄芩作用最强,黄连解毒汤次之,黄连+黄芩和黄连较弱。此外,实验中尚发现,高剂量黄连组小鼠有程度不一的毒性反应,表现为稀便、步态不稳、活动减少等,且症状随剂量增加而加重,高剂量组有个别死亡。而相同剂量黄芩组无此现象。但给予含相同剂量黄连的黄连解毒汤方剂及黄连+黄芩时,毒性反应较单用黄连明显减轻。这进一步证实,黄连解毒汤方剂组方的科学性不仅表现在药效的增强,动力学更趋合理,同时也表现在毒性的降低。

传统观点一般认为,小檗碱及黄芩苷分别是黄连和黄芩的主要有效成分,并常将这两种成分作为控制黄连及黄芩制剂的标准。为考察黄连、黄芩的主要成分小檗碱和黄芩苷在药材抗氧化作用中的贡献,对这两种化合物进行了实验。本实验室对动物 ig 给予黄连和黄芩煎剂后检测动物体内小檗碱及黄芩苷血药浓度,发现小檗碱峰浓度在 10 ng/mL 以下,黄芩苷峰浓度在 10 μg/mL 左右。而本实验结果发现,相应血药浓度的黄芩苷溶液有抑制肝

MDA 生成作用,且抑制率与浓度呈正相关,表明黄芩苷是黄芩药液和含药血清中的抗氧化物质。但 10 μg/mL 黄芩苷抑制率远远低于含药血清的抑制率,表明其并非是含药血清中唯一的抗氧化物质,可能尚存在其他物质亦可发挥抗氧化作用。

结果还表明,相应血药浓度的小檗碱溶液并不能对体外肝匀浆 MDA 的生成产生明显的抑制作用。笔者曾试图提高小檗碱浓度进行实验,发现小檗碱在 10 ng/mL 以下时,基本无抑制作用;质量浓度在 10~100 ng/mL 时,抑制率在 10% 以下;而质量浓度达 250 ng/mL 时,抑制率也只有 12%,远远弱于含药血清及稀释药液的作用。这表明了黄连中可能尚含有其他具抗氧化活性的物质。同时,有文献研究表明,大鼠 ig 给予小檗碱 [(10、20 mg/(kg·d), 10 d)] 有抗氧化能力,提示其体内抗氧化作用可能是通过体内特异的机制发挥的^[1]。另外,小檗碱质量浓度在 10 和 3.3 ng/mL 时,黄芩苷与小檗碱混合液抑制作用与黄芩苷溶液作用一致,并无明显增强现象,表明在血药浓度的范围内,小檗碱对黄芩苷的抗氧化作用并无明显的促进。

References:

[1] Yokozawa T, Ishida A, Kashiwada Y, et al. *Coptidis Rhizoma*: protective effects against peroxynitrite-induced oxidative damage and elucidation of its active components [J]. *J Pharm Pharmacol*, 2004, 56: 547-556.

[2] Gao Z H, Huang K X, Yang X L, et al. Free radical scavenging and antioxidant activities of flavonoids extracted from the radix of *Scutellaria baicalensis* Georgi [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1999, 1472: 643-650.

[3] Yoshino M, Murakami K. Interaction of iron with polyphenolic compounds: Application to antioxidant characterization [J]. *Anal Biochem*, 1998, 257: 40-44.

[4] Gao Z H, Xu H B, Chen X J, et al. Antioxidant status and mineral contents in tissues of rutin and baicalin fed rats [J]. *Life Sci*, 2003, 73: 1599-1607.

[5] Choi J, Conrad C C, Malakowsky C A, et al. Flavones from *Scutellaria baicalensis* Georgi attenuate apoptosis and protein oxidation in neuronal cell lines [J]. *Biochim Biophys Acta*, 2002, 1571: 201-210.

[6] Ohta Y, Sasaki E, Nishida K, et al. Inhibitory effect of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jiedu-Tang) extract on hepatic triglyceride accumulation with the progression of carbon tetrachloride-induced acute liver injury in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 1998, 61: 75-80.

[7] Sekiya N, Shibahara N, Sakakibara I, et al. Inhibitory effects of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jiedu-Tang) on free radical induced lysis of human red blood cells [J]. *Phytother Res*, 2003, 17: 147-151.

[8] Kase Y, Saitoh K, Makino B, et al. Relationship between the antiarrhythmic effects of Hange-Shashin-To and its active components [J]. *Phytother Res*, 1999, 13: 468-473.

[9] Ohta Y, Kobayashi T, Nishida K et al. Preventive effect of Oren-gedoku-to (Huanglian-Jiedu-Tang) extract on the development of stress-induced acute gastric mucosal lesions in rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 1999, 67: 377-384.

[10] Nahrstedt A, Butterweck V. Biologically active and other chemical constituents of the herb of *Hypericum perforatum* L. [J]. *Pharmacopsychiatry*, 1997, 30, 129.

红曲有效成分洛伐他汀对高脂小鼠血脂代谢及脂蛋白脂酶 mRNA 表达的作用

陈运中^{1,2}, 陈春艳¹, 张声华¹

(1. 华中农业大学食品科技学院 功能食品与分子生物学基础研究室, 湖北 武汉 430071;
2. 武汉工业学院食品科学与工程学院, 湖北 武汉 430023)

摘要:目的 探讨红曲有效成分洛伐他汀对高脂小鼠血脂代谢调节的分子机制。方法 昆明种雌性小鼠 48 只,按血清总胆固醇 (TC) 分为 A、B、C、D、E、F 6 组:正常对照组、高脂对照组、绞股蓝总苷阳性对照组、洛伐他汀低、中、高 (5、15、30 mg/kg) 剂量组。A 组喂饲基础饲料,其他各组喂饲高脂饲料;按剂量分别 ig 给药 6 周,禁食 12 h 后,测定小鼠血脂水平相关指标;用 Trizol 试剂法提取总 RNA,用反转录聚合酶链反应 (RT-PCR) 法检测肝、脾组织脂蛋白脂酶 (LPL) mRNA 的表达。结果 实验 6 周末,洛伐他汀低、中、高各剂量组使小鼠动脉硬化指数 (AI) 均极显著低于高脂组 ($P < 0.01$);洛伐他汀中、高剂量组和绞股蓝总苷阳性对照组使高脂小鼠血清 TC、甘油三酯 (TG)、低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 均极显著低于高脂组 ($P < 0.01$);洛伐他汀低、中、高剂量组与高脂组相比,显著升高血清高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) ($P < 0.01$);洛伐他汀低、中、高剂量组均提高肝组织中 LPL mRNA 的表达,且呈剂量依赖关系。结论 洛伐他汀通过促进 LPL mRNA 转录而调节高脂小鼠血清血脂代谢水平,这可能是其调节血脂,预防动脉粥样硬化 (AS) 等心脑血管疾病的机制之一。

收稿日期:2004-10-09

基金项目:湖北省自然科学基金项目 (2002AB080)

作者简介:陈运中 (1962—),男,博士,教授,华中农业大学博士,主要从事食品资源开发及工程化技术研究,天然活性产物及功能研究,曾获湖北省科技进步三等奖一项,获国家发明专利一项。

Tel: (027) 83956210 E-mail: chenyunzhong@whpu.edu.cn; chyzh6204@126.com