

红曲-植物甾醇酯复方制剂调血脂作用研究

赵珺彦¹, 刘小杰^{2*}

1. 杭州市萧山区第一人民医院, 浙江 杭州 311200

2. 浙江工业大学生物与环境工程学院, 浙江 杭州 310014

摘要: **目的** 探讨红曲-植物甾醇酯复方制剂对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响。**方法** 将 SD 大鼠随机分成对照组、模型组、血脂康胶囊阳性对照组及红曲-植物甾醇酯复方制剂低、中、高剂量 (0.167、0.333、1.0 g/kg) 组。各组大鼠在喂饲高脂饲料建立高脂血症模型的同时, ig 给予相应药物, 每天 1 次, 连续 45 d, 观察试药对模型大鼠血清三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)、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。**结果** 给药 45 d 后, 与对照组比较, 模型组大鼠血清 TG、TC 和 LDL-C 水平显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 血脂康胶囊组 TG、TC 和 LDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$); 红曲-植物甾醇酯复方制剂低剂量组大鼠血清 TG、TC 和 LDL-C 水平有所降低 ($P < 0.05$), 中、高剂量组血清 TG、TC 和 LDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$); 血脂康胶囊和红曲-植物甾醇酯复方制剂各剂量组大鼠血清 HDL-C 无明显变化。**结论** 红曲-植物甾醇酯复方制剂具有调血脂的作用。

关键词: 红曲; 植物甾醇酯; 调血脂; 高脂血症; 胆固醇

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253 - 2670(2011)11 - 2296 - 04

Blood lipid regulation of *Semen Oryzae cum Monasco* and phytosterol esters compound preparation

ZHAO Jun-yan¹, LIU Xiao-jie²

1. Xiaoshan First People's Hospital, Hangzhou 311200, China

2. College of Biological and Environmental Engineering, Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China

Key words: *Semen Oryzae cum Monasco* (SOM); phytosterol ester; blood lipid regulation; hyperlipidemia; cholesterol

高血脂是引起动脉粥样硬化性疾病的主要危险因素, 与之相关的心脑血管疾病发病率高、危害大、病情进展凶险, 死亡率约占人类总死亡率的 50%。因此, 防治高脂血症, 对减少动脉粥样硬化和心脑血管疾病的发生有重要意义。自从发现红曲在发酵过程中能产生一种强调血脂活性物质洛伐他汀后, 大量动物实验和临床研究表明, 红曲具有降低三酰甘油 (TG) 和胆固醇 (TC) 的作用^[1-3]。植物甾醇酯是天然存在、化学结构与 TC 非常相似的一类化合物, 广泛存在于蔬菜、植物油、水果、豆类、坚果、谷类中, 被公认是降低 TC 和低密度脂蛋白-胆固醇 (LDL-C) 的功效成分, 但其对 TG 是否有效还存在争议^[4-5]。本实验观察红曲-植物甾醇酯复方制剂对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响, 以期开

发临床治疗高脂血症新的天然药物复方。

1 材料

1.1 药品与试剂

红曲-植物甾醇酯复方制剂为粉末产品, 自制, 每 2 克制剂含红曲 0.87 g (含洛伐他汀 9 mg)、植物甾醇酯 0.70 g (大豆来源)、蔗糖酯 0.1 g、麦芽糊精 0.33 g。人推荐剂量为 2 g/d。血脂康胶囊, 北京北大维信生物科技有限公司, 批号 20100410, 规格 0.3 g/粒。血清 TC、TG 试剂盒, 上海复兴长征医学科学有限公司; 高密度脂蛋白-胆固醇 (HDL-C) 试剂盒, 维特曼生物科技 (南京) 有限公司。

1.2 主要仪器

Selectra—E 全自动生化仪 (荷兰威图公司), Microcl 17 微量离心机 (美国 Thermo 公司), XHF—

收稿日期: 2011-01-21

作者简介: 赵珺彦 (1972—), 女, 蒙古族, 内蒙古五原人, 博士, 副主任医师, 研究方向为中药药理及新产品开发。

Tel: (0571)83807330 E-mail: zjy1972@sina.com

*通讯作者 刘小杰 Tel: 13588062675 E-mail: liuxiaojie2000@163.com

D 高速分散器 (内切式匀浆机, 宁波新芝生物科技股份有限公), KQY79—1 磁力加热搅拌器 (金坛市科析仪器有限公司), LP123 电子天平 (常熟市衡器厂), JY10001 电子天平 (上海民桥精密仪器有限公司)。

1.3 动物

雄性 SD 大鼠, 体质量 130~150 g, 由浙江省实验动物中心提供, 合格证号 SCXK (浙) 2008-0033。在 20~23 °C、相对湿度为 40%~60% 的屏障系统中饲养。

2 方法

2.1 分组与给药

72 只 SD 大鼠以普通饲料适应性喂养 10 d 后, 按体质量随机分成对照组、模型组、血脂康胶囊阳性对照组及红曲-植物甾醇酯复方制剂低、中、高剂量组, 每组 12 只。对照组喂饲普通饲料, 其余各组喂饲高脂饲料 (普通饲料 78.8%、胆固醇 1%、蛋黄粉 10%、猪油 10%、胆盐 0.2%), 连续 45 d。在喂饲同时, 阳性对照组大鼠 ig 血脂康胶囊 0.2 g/kg (人

摄入量的 10 倍), 红曲-植物甾醇酯复方制剂低、中、高剂量组分别 ig 该制剂 0.167、0.333、1.0 g/kg (分别为人体推荐用量的 5、10、30 倍), 于每天上午给药 1 次, 实验期间各组大鼠自由摄食、饮水。

2.2 指标检测

每 3 天称大鼠体质量 1 次, 观察体质量变化趋势。在给药第 45 天, 眼眶采血, 测血清 TC、TG、HDL-C 水平; 用 Friedwald 公式^[6]计算 LDL-C。

$$LDL-C = TC - HDL-C - TG \times 0.2$$

2.3 数据处理

应用 SPSS 10.0 统计分析软件, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间差异比较用 ANOVA 检验和方差分析, 方差不齐者用秩和检验。

3 结果

3.1 对高血脂症大鼠体质量的影响

实验过程中, 各组大鼠皮毛有光泽、行动灵活, 食量及大便正常, 体质量随时间延长而增加, 红曲-植物甾醇酯复方制剂各剂量组体质量变化与对照组比较未见显著差异, 见表 1。

表 1 红曲-植物甾醇酯复方制剂对高血脂症大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

Table 1 Effect of SOM and phytosterol esters compound preparation on body weight of hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	体质量/g					
		1 d	9 d	18 d	27 d	36 d	45 d
对照	—	203.9 ± 5.8	264.2 ± 12.9	319.8 ± 17.5	370.5 ± 23.0	403.8 ± 27.1	423.5 ± 25.7
模型	—	202.5 ± 8.3	293.1 ± 11.9*	343.4 ± 14.6*	413.3 ± 17.4*	453.8 ± 21.5*	482.0 ± 23.8*
红曲-植物甾醇酯 复方制剂	0.167	201.8 ± 7.5	250.6 ± 12.3	315.5 ± 15.4	368.4 ± 18.5	402.7 ± 16.8	425.8 ± 26.4
	0.333	200.9 ± 9.3	252.7 ± 11.6	314.5 ± 17.0	366.4 ± 20.3	398.6 ± 26.1	422.6 ± 31.4
	1.000	198.3 ± 11.4	252.9 ± 15.7	317.6 ± 20.8	380.3 ± 26.2	420.5 ± 28.9	432.1 ± 33.6
血脂康胶囊	0.200	199.6 ± 6.9	258.3 ± 10.4	320.7 ± 16.4	376.3 ± 18.6	406.8 ± 24.6	420.4 ± 24.5

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

3.2 对高血脂症大鼠血脂水平的影响

与对照组比较, 模型组大鼠以高脂饲料连续喂饲 45 d 后, 血清 TG、TC 水平显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 给药 45 d 后, 血脂康胶囊组大鼠血清 TG 水平显著降低 ($P < 0.01$), 红曲-植物甾醇酯复方制剂低剂量组大鼠血清 TG 水平有所降低 ($P < 0.05$), 中、高剂量组大鼠血清 TG 水平则显著降低 ($P < 0.01$); 血脂康胶囊组、红曲-植物甾醇酯复方制剂中、高剂量组大鼠血清 TC 水平显著降低 ($P < 0.01$)。结果表明红曲-植物甾醇酯复方制剂能降低高血脂症模型大鼠血清 TG 和 TC 水平, 见表 2。

与对照组比较, 模型组大鼠以高脂饲料连续喂饲 45 d 后, 血清 LDL-C 水平显著升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 给药 45 d 后, 血脂康胶囊组大鼠血清 LDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$); 红曲-植物甾醇酯复方制剂低剂量组大鼠血清 LDL-C 水平有所降低 ($P < 0.05$), 中、高剂量组大鼠血清 LDL-C 水平显著降低 ($P < 0.01$), 表明红曲-植物甾醇酯复方制剂能降低高血脂症大鼠血清 LDL-C 水平。与模型组比较, 给药 45 d 后, 血脂康胶囊组和红曲-植物甾醇酯复方制剂各剂量组大鼠血清 HDL-C 水平无显著差异。结果见表 3。

表 2 红曲-植物甾醇酯复方制剂对高脂血症大鼠血清 TG 和 TC 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 2 Effect of SOM and phytosterol esters compound preparation on serum TG and TC level of hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	TG/(mmol·L ⁻¹)		TC/(mmol·L ⁻¹)	
		实验前	实验后	实验前	实验后
对照	—	0.81±0.23	0.83±0.20	2.11±0.24	2.20±0.25
模型	—	0.79±0.14	1.35±0.18 ^{△△}	2.16±0.26	3.49±0.32 ^{△△}
红曲-植物甾醇酯 复方制剂	0.167	0.80±0.20	1.03±0.23*	2.09±0.30	2.84±0.24*
	0.333	0.82±0.18	0.85±0.19**	2.10±0.27	2.45±0.27**
血脂康胶囊	1.0	0.79±0.22	0.90±0.27**	2.13±0.20	2.33±0.28**
	0.2	0.83±0.16	0.93±0.21**	2.12±0.21	2.39±0.28**

与对照组比较: ^{△△}*P*<0.01; 与模型组比较: **P*<0.05 ***P*<0.01; 下表同

^{△△}*P*<0.01 vs control group; **P*<0.05 ***P*<0.01 vs model group; same as below

表 3 红曲-植物甾醇酯复方制剂对大鼠血清 LDL-C 和 HDL-C 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 12$)Table 3 Effect of SOM and phytosterol esters compound preparation on serum LDL-C and HDL-C levels of hyperlipidemic rats ($\bar{x} \pm s, n = 12$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	LDL-C/(mmol·L ⁻¹)		HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	
		实验前	实验后	实验前	实验后
对照	—	1.24±0.18	1.26±0.16	0.75±0.24	0.80±0.19
模型	—	1.30±0.20	2.30±0.18 ^{△△}	0.69±0.22	0.72±0.16
红曲-植物甾醇酯 复方制剂	0.167	1.18±0.16	2.02±0.14*	0.70±0.18	0.74±0.21
	0.333	1.26±0.17	1.60±0.15**	0.72±0.15	0.76±0.20
血脂康胶囊	1.0	1.28±0.18	1.72±0.19**	0.73±0.20	0.75±0.21
	0.2	1.25±0.15	1.52±0.20**	0.73±0.20	0.78±0.24

4 讨论

自古以来红曲就是药食两用佳品, 现代药理学研究表明, 其主要功效成分为洛伐他汀^[7]。Downs 等^[8]进行了一项持续了 5 年多的试验, 研究长期服用洛伐他汀的安全性, 结果表明, 每天服用 20~40 mg 的洛伐他汀预防心血管疾病, 具有良好的耐受性。陈运中等^[6]探讨红曲有效成分洛伐他汀调节高脂小鼠血脂代谢的分子机制, 结果提示洛伐他汀通过促进脂蛋白酯酶 mRNA 转录而调节高脂小鼠血脂代谢, 这可能是其调节血脂、预防动脉粥样硬化等心脑血管疾病的机制之一。Ma 等^[9]研究结果表明, 红曲低剂量(饲料含 0.1%红曲)组血总胆固醇下降 12%, 高剂量(饲料含 0.3%红曲)组下降 18%; 2 组血 TG 分别下降 11%、24%; 同时还发现, 红曲降胆固醇的活性至少部分是通过提高酸性固醇的排泄来实现的。Pappu 等^[10]以家族性高胆固醇血症患者为试验对象, 研究洛伐他汀和辛伐他汀(40 mg)对胆固醇生物合成的影响, 结果表明两药均可抑制

胆固醇的生物合成, 这可能是它们降低胆固醇的作用机制之一。

植物甾醇/酯为最常见的降胆固醇功能素材, 国内外对其降胆固醇的作用机制展开了深入研究, 主要有: 1) 低吸收机制, 植物甾醇和植物甾醇酯可将小肠中胆固醇沉淀下来, 使其呈不溶解状态, 因此不能被吸收; 2) 阻碍胆固醇溶于胆汁酸机制, 胆固醇溶于小肠内腔胆汁酸微胶束, 是被吸收的必要条件, 而植物甾醇可将胆固醇替换出来, 使之不能经胆汁酸微胶束运送到小肠微绒毛吸收部位; 3) 竞争结合位点机制, 在小肠微绒毛膜吸收胆固醇时, 植物甾醇与胆固醇相互竞争, 阻碍对胆固醇的吸收。

本研究结果表明, 红曲配伍植物甾醇酯, 可以显著降低高脂血症大鼠血清中 TG、TC、LDL-C 水平, 但对血清 HDL-C 无显著影响。结果提示该复合制剂可有效控制血脂水平, 特别是高脂膳食引起的高脂血症。其降脂的作用机制还有待深入研究。

参考文献

- [1] 王虎根, 周淡宜, 徐水祥, 等. 复方红曲制剂调节血脂作用的实验研究 [J]. 中国卫生检验杂志, 2005, 15(5): 540-541.
- [2] 文 镜, 张 静, 常 平, 等. 功能红曲醋的制备及其降血脂功能的研究 [J]. 食品科学, 2007, 28(9): 510-513.
- [3] Crouse J R, Lukacsko P, Niecestro R, *et al.* Dose response, safety, and efficacy of an extended-release formulation of lovastatin in adults with hypercholesterolemia [J]. *Am J Cardiol*, 2002, 89(2): 226-229.
- [4] 陈茂彬, 黄 琴, 吴谋成. 三种植物甾醇酯预防小鼠高脂血症作用的比较 [J]. 中国粮油学报, 2005, 20(2): 80-83.
- [5] Mussner M J, Parhofer K G, von Bergmann K, *et al.* Effects of phytosterol ester-enriched margarine on plasma lipoproteins in mild to moderate hypercholesterolemia are related to basal cholesterol and fat intake [J]. *Metabolism*, 2002, 51(2): 189-194.
- [6] 陈运中, 陈春艳, 张声华. 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 [J]. 中草药, 2005, 36(5): 713-717.
- [7] 江利香, 葛 锋, 刘 畅. 红曲洛伐他汀的高产策略 [J]. 中草药, 2011, 42(7): 1446-1452.
- [8] Downs J R, Clearfield M, Tyroler H A, *et al.* Air Force/Texas Coronary atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS): additional perspectives on tolerability of long-term treatment with lovastatin [J]. *Am J Cardiol*, 2001, 87(9): 1074-1079.
- [9] Ma K Y, Zhang Z S, Zhao S X, *et al.* Red yeast rice increases excretion of bile acids in hamsters [J]. *Biomed Environ Sci*, 2009, 22(4): 269-277.
- [10] Pappu A S, Illingworth R D. The effects of lovastatin and simvastatin on the diurnal periodicity of plasma mevalonate concentrations in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia [J]. *Atherosclerosis*, 2002, 165(1): 137-144.

欢迎订阅《中草药》杂志 1996—2009 年增刊

为了扩大学术交流, 提高新药研究水平, 经国家新闻出版主管部门批准, 我部从1996年起, 每年出版增刊一册。

1996年增刊: 特邀了国内知名专家就中药新药研究的方向、法规及如何与国际接轨等热点问题撰文阐述。

1997年增刊: 包括紫杉醇的化学成分、提取工艺及组织培养等方面的科研论文, 并特邀国内从事紫杉醇研究的知名专家撰写综述文章, 充分反映了紫杉醇研究方面的新成果、新进展和新动态。

1998年增刊: 以当今国际研究的热点银杏叶为专论重点, 包括银杏叶的化学成分、提取工艺、质量控制、药理作用及临床应用等方面, 充分反映了国内银杏叶开发研究方面的新成果、新进展和新动态。

1999年增刊: 为“庆祝《中草药》杂志创刊30周年”会议论文集, 特邀中国工程院院士、国家药品监督管理局药品评审中心及知名专家就中药新药研究热点问题撰写了综述文章。

2000年增刊: 以“中药新理论、新剂型、新工艺和新技术”为主要内容。

2001年增刊: 特邀了中国工程院院士、专家就加快中药现代化的进程, 我国入世后中药产业的发展新对策及西部药用植物资源的保护、开发和利用等撰写综述文章。

2002年增刊: 以“中药现代化”和“中药指纹图谱”为主要内容。

2003—2008年增刊: 包括中药创新药物开发的思路和方法、中药现代化研究、中药知识产权保护、中药专利的申请及中药走向国际等热点内容。

2009年增刊: 为庆祝“《中草药》杂志创刊40周年”和“《中草药》英文版 (*Chinese Herbal Medicines*, CHM) 创刊”, 以中药创新药物开发的思路和方法、活性天然产物的发现及其作用机制研究、中药代谢组学研究、生药学研究、中药的安全性评价和不良反应监控、中药新药审评法规的最新进展、中药知识产权保护和专利的申请、民族药研究为主要内容; 学术水平高, 内容丰富, 信息量大。

以上各卷增刊选题广泛、内容新颖、学术水平高、科学性强, 欢迎广大读者订阅。以上增刊为我部自办发行, 邮局订阅《中草药》不含增刊, 但能提供订阅凭证者, 购买增刊7折优惠, 款到寄刊。

地址: 天津市南开区鞍山西道308号

邮编: 300193

网址: www.tiprpress.com; www.中草药杂志社.中国

电话: (022)27474913 23006821

传真: (022)23006821

E-mail: zcy@tiprpress.com

《中草药》杂志编辑部