

◆ 实验研究 ◆

颜氏降脂方降脂作用机理实验研究

严夏¹, 董乃娥², 王大伟¹

1. 广东省中医院, 广东 广州 510120; 2. 安阳市中医院, 河南 安阳 455000

【摘要】目的: 研究颜氏降脂方的降脂作用机理。**方法:** 将 31 只大鼠随机分为 5 组: 空白对照组、模型组、颜氏降脂方低剂量组、颜氏降脂方高剂量组、西药组。空白对照组以普通饲料饲喂大鼠, 其余组均以高脂饲料饲喂大鼠 5 周, 制作高脂血症大鼠模型。造模成功后, 对各组施予不同处理: 空白对照组继续以普通饲料饲喂大鼠, 余组仍以高脂饲料饲喂, 且空白对照组、模型组均以生理盐水灌胃, 颜氏降脂方低剂量组、颜氏降脂方高剂量组、西药组分别以中药低剂量药液、中药高剂量药液、辛伐他汀药液灌胃给药。于实验第 8 周, 收集大鼠粪便, 测定其中胆汁酸含量。于实验第 12 周处死大鼠, 经腹主动脉采血, 测定血清胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)水平。**结果:** 与空白对照组比较, 模型组大鼠粪胆汁酸浓度明显升高 ($P < 0.05$)。颜氏降脂方高剂量组大鼠粪胆汁酸浓度较模型组明显升高 ($P < 0.05$), 西药组大鼠粪胆汁酸浓度较模型组明显降低 ($P < 0.05$)。与空白对照组比较, 模型组大鼠血清 CHO、LDL 水平明显上升 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 颜氏降脂方高剂量组大鼠血清 CHO、LDL 水平明显下降 ($P < 0.05$); 西药组大鼠血清 CHO 明显下降 ($P < 0.05$)。与空白对照组比较, 模型组大鼠血清 HDL 水平明显升高 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 西药组大鼠血清 HDL 水平明显下降 ($P < 0.05$)。与空白对照组比较, 模型组大鼠血清 HDL/CHO 比值明显下降 ($P < 0.05$); 与模型组比较, 颜氏降脂方高剂量组大鼠血清 HDL/CHO 比值较模型组明显上升 ($P < 0.05$)。**结论:** 颜氏降脂方可通过增加粪便中胆汁酸的排泄来改善血清脂质含量。

【关键词】 高脂血症; 颜氏降脂方; 胆汁酸**【中图分类号】** R285.5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0256-7415 (2013) 12-0161-03

颜氏降脂方是全国名老中医颜德馨教授经过多年临床实践得出的经验效方, 在治疗高脂血症的临床实践中, 取得良好的效果。因此, 笔者通过建立高脂血症大鼠模型, 来验证颜氏降脂方的降脂作用, 并对其降脂途径进行初步探讨。

1 材料与方法

1.1 材料 DKZ 电热恒温振荡水槽: 上海一恒科技有限公司; 3K30 高速冷冻离心机: 美国 Sigma 公司; FA1604 分析电子天平: 上海度品仪器仪表有限公司; 东方 -B 型风热式电热恒温干燥箱: 广州东方

电热干燥设备厂; TDZ5-WS 多管架自动平衡离心机: 长沙湘仪离心机仪器有限公司; QL-901 漩涡混匀器: 海门市其林贝尔仪器制造有限公司; 3 号胆盐: 广州市齐云生物技术有限公司, 批号: WJ201206; 胆固醇: 广州市齐云生物技术有限公司, 货号: QY-DT-0509; 正义猪油: 驻马店顶升食品有限公司, 批号: 20121019; 虎杖、蒲黄、水蛭、降香、生大黄: 自购; 辛伐他汀: 杭州默沙东制药有限公司, 批号: 120307; 乙醚: 衡阳市凯信化工试剂有限公司, 批号: 20120227; 石油醚: 天津

【收稿日期】 2013-08-11**【作者简介】** 严夏 (1964-), 男, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗心血管疾病临床工作。**【通讯作者】** 董乃娥, E-mail: 565864552@qq.com。

市富宇精细化工有限公司,批号:20110327; TritonX-100: AMRESCO 分装,批号:3568A22。

1.2 饲料与药物 ①基础饲料:由中心实验室提供,碳水化合物约占60%,脂类占10%,蛋白质、维生素、矿物质适量。②高脂饲料:1.5%胆固醇、0.2%胆盐、10%猪油、5%蛋黄粉、5%全脂奶粉、78.3%基础饲料。③颜氏降脂方:虎杖15g,生蒲黄10g,降香、生大黄、水蛭各3g。

1.3 药液制备 ①颜氏降脂方:虎杖、生蒲黄、降香、生大黄、水蛭以15:10:3:3:3的比例加水适量,煎煮30min,过滤出药液。再向剩余药渣中加水适量,煎煮30min,用纱布过滤。2次混合后水浴分别浓缩成含生药量为35.4%、70.8%的药液作为低、高剂量药液,冷藏,备用。②辛伐他汀:将适量药片研磨成粉末状,后加蒸馏水适量,配制成浓度为41.7%的药液,冷藏,备用。

1.4 动物 健康雄性SD大鼠31只,SPF级,180~220g,由广州中医药大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(粤)2008-0020。将动物随机分为5组,空白对照组7只:饲喂普通饲料,第6周开始每天以生理盐水1mL/100g体重灌胃至第12周;于实验第8周收集大鼠粪便。模型组6只:饲喂高脂饲料,第6周开始每天以生理盐水1mL/100g体重灌胃至第12周;于实验第8周收集大鼠粪便。颜氏降脂方低剂量组6只:饲喂高脂饲料,第6周开始每天以颜氏降脂方低剂量药液1mL/100g体重灌胃至第12周;于实验第8周收集大鼠粪便。颜氏降脂方高剂量组6只:饲喂高脂饲料,第6周开始每天以颜氏降脂方高剂量药液1mL/100g体重灌胃至第12周;于实验第8周收集大鼠粪便。西药组6只:饲喂高脂饲料,第6周开始每天以辛伐他汀药液1mL/100g体重灌胃至第12周,于实验第8周收集大鼠粪便。

1.5 检测指标 ①实验第8周大鼠粪便中胆汁酸含量的检测:将收集好的大鼠粪便于80℃烘干至恒重,将干燥的粪便放入研钵中研磨成粉末状,称取50mg粪便粉末,加入3mL无水乙醇充分振荡,75℃水浴10min,边水浴边振荡,使脂质充分溶解,3000rpm离心5min,取上清。按上述方法用无水乙醇将沉淀重提2次,合并上清。80℃水浴将上清中的乙醇蒸干,剩余物中加入3mL石油醚充分振荡去除脂

肪和中性固醇,3000rpm离心5min,弃上清。重复洗涤2次后,往剩余沉淀中加入1mL含2%TritonX-100的乙醇,振荡使沉淀充分溶解,80℃水浴蒸干乙醇,加入1mL蒸馏水溶解沉淀,即为提取的粪便总胆汁酸溶液。应用全自动生化分析仪测定胆汁酸,以每克干燥粪便中含有胆汁酸的微摩尔数表示粪中胆汁酸含量($\mu\text{mol/g}$)。②实验第12周血脂检测:将5组大鼠分别称重,然后用10%水合氯醛按0.35mL/100g体重进行腹腔注射麻醉,然后由腹主动脉采血,将血液静置2h,3000rpm离心15min,取上清,用全自动生化仪进行血清胆固醇(CHO)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)检测。

1.6 统计学方法 应用统计学软件SPSS16.0进行统计学分析,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两样本组间比较采用独立样本 t 检验,多样本组间比较采用单因素方差分析,方差不齐样本采用多独立样本非参数检验。

2 结果

2.1 各组大鼠粪便胆汁酸含量比较 见表1。与空白对照组比较,模型组大鼠粪胆汁酸浓度明显升高($P < 0.05$)。颜氏降脂方低剂量组大鼠粪胆汁酸浓度与模型组比较,差异无显著性意义($P > 0.05$);颜氏降脂方高剂量组大鼠粪胆汁酸浓度较模型组明显升高($P < 0.05$),西药组大鼠粪胆汁酸浓度较模型组明显降低($P < 0.05$)。

表1 各组大鼠粪便胆汁酸含量比较($\bar{x} \pm s$) $\mu\text{mol/g}$

组别	n	胆汁酸含量
空白对照组	7	0.855 ± 0.250
模型组	6	3.509 ± 0.138 ^①
颜氏降脂方低剂量组	6	3.277 ± 0.446
颜氏降脂方高剂量组	6	3.842 ± 0.262 ^②
西药组	6	3.054 ± 0.091 ^②

与空白对照组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$

2.2 各组大鼠血清脂质含量比较 见表2。与空白对照组比较,模型组大鼠血清CHO、LDL水平明显上升($P < 0.05$)。与模型组比较,颜氏降脂方高剂量组大鼠血清CHO、LDL水平明显下降($P < 0.05$);西药组大鼠血清CHO明显下降($P < 0.05$)。与空白对照组比较,模型组大鼠血清HDL水平明显升高($P < 0.05$);与模型组比较,西药组大鼠血清HDL水平明

显下降($P < 0.05$)。与空白对照组比较,模型组大鼠血清 HDL/CHO 比值明显下降($P < 0.05$);与模型组比较,颜氏降脂方高剂量组大鼠血清 HDL/CHO 比值较模型组明显上升($P < 0.05$)。

表2 各组大鼠血清脂质含量比较($\bar{x} \pm s$) mmol/L

组别	n	LDL	CHO	HDL	HDL/CHO
空白对照组	7	0.32±0.08	1.74±0.30	1.52±0.26	0.87±0.03
模型组	6	3.28±0.73 ¹	5.80±0.58 ¹	3.15±0.16 ¹	0.55±0.04 ¹
颜氏降脂方低剂量组	6	3.19±0.45	5.44±0.63	2.92±0.33	0.54±0.10
颜氏降脂方高剂量组	6	2.27±0.32 ²	4.69±0.59 ²	2.85±0.33	0.61±0.03 ²
西药组	6	2.65±0.70	4.68±0.86 ²	2.53±0.33 ²	0.55±0.04

与空白对照组比较,① $P < 0.05$;与模型组比较,② $P < 0.05$

5 讨论

颜氏降脂方是由虎杖、蒲黄、大黄、降香、水蛭组成,具有活血化瘀,疏肝降浊,兼以解毒的功效,在临床应用中,可以明显降低血脂,尤其能降低血液中胆固醇和低密度脂蛋白的浓度。虎杖是颜氏降脂方的君药,现代药理学研究显示,其主要药理成分为白藜芦醇,经大量现代药理学研究证明,白藜芦醇具有降血脂、扩血管、抗氧化、抗血栓、护肝等多种作用,被广泛用于高脂血症、动脉粥样硬化等疾病的治疗中。研究发现,虎杖可以增加肝脏的胆汁分泌量,此结果可能与颜氏降脂方可以增加粪便中胆汁酸的排泄存在一定相关性^[1]。蒲黄是颜氏降脂方的臣药,陶波等^[2]的研究结果显示,蒲黄可以抑制外源性胆固醇的吸收,显著地降低动脉粥样硬化模型兔血清中 CHO、LDL 水平。这与本实验中颜氏降脂方可以明显地降低高脂血症大鼠血清 CHO、LDL 水平可能存在着密切相关性。另有对肝组织细胞 LDL 受体表达的研究提示,高剂量蒲黄可以解除高脂血症对肝组织 LDL 受体的抑制,上调 LDL 受体基因的表达,增加肝组织对血液中 LDL 的清除率,降低高脂血症大鼠血液中 CHO、LDL 水平^[3]。这与本实验中高剂量颜氏降脂方可以显著降低血液中 CHO、LDL 水平的结果相一致,提示颜氏降脂方明显的降脂作用可能与蒲黄的作用密切相关。黄良生等^[4]通过临床观察发现,水蛭粉可以明显降低高脂血症患者血清中总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平,升高高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)/CHO 的比值,提示水蛭尚具有治疗高脂血症和抗动脉粥样硬化

的作用。周孜等^[5-6]在临床实践总结出大黄在消化系统中的主要应用,并通过研究发现大黄不仅具有疏通胆管和微小胆管,改善肝脏胆汁淤积的作用,还有促进肝脏血液循环,改善局部微循环的作用,这种作用可以加速胆汁酸的排泄,进而加速 CHO 及 LDL 的代谢,降低其在血液中的水平。颜氏降脂方有增加粪便中胆汁酸排泄的作用,应该与大黄的疏肝利胆作用密切相关。

结合现代药理学研究,水蛭可以升高 HDL/CHO 的比值,加速周围组织中胆固醇和 LDL 向肝组织的运输,蒲黄可以上调肝细胞内 LDL 受体的表达,增加肝细胞对血液中 LDL 的摄取,虎杖、大黄可以改善毛细胆管和肝血窦的结构,使肝组织微循环通畅,增加胆汁酸的排泄,加速 CHO 和 LDL 的代谢,四药相合,为血液内 CHO、LDL 的排泄打开一条通路,正符合中医学“给邪以出路”的治疗理念。以上分析是简单地从颜氏降脂方单味药物的作用理解其作用机理。

颜氏降脂方具有显著降低高脂血症大鼠血清 CHO、LDL 的作用,其发挥作用的机制可能是通过增加粪便中胆汁酸的排泄,进而加速 CHO 及 LDL 的代谢有关。颜氏降脂方可以升高高脂血症大鼠血清 HDL/CHO 的比值,这有利于周围组织中胆固醇向肝脏的运输,减少其在周围血管的沉积。

[参考文献]

- [1] 武汉医学院二附院急腹症小组,武汉市中草药研究所.茵虎黄片治疗胆道感染的临床观察和实验研究[J].上海中医药杂志,1981(8):25-27.
- [2] 陶波,李晓宁.蒲黄对动脉粥样硬化血管内皮细胞损伤影响的研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2004,2(4):222-223.
- [3] 姜利鲲,唐绪刚,王远航,等.蒲黄对动脉粥样硬化大鼠肝脏低密度脂蛋白受体基因的影响[J].激光杂志,2008,29(6):95-97.
- [4] 黄良生,刘淑珍,赵若华,等.水蛭粉对高脂血症患者血脂水平影响的临床观察[J].人民军医,1993(4):20-21.
- [5] 周孜.单味大黄在消化系统疾病中的应用及作用机理[J].中国中医药杂志,1989,14(8):53.
- [6] 焦东海,张启元,章启尧,等.精制大黄片治疗急性病毒性肝炎的研究[J].中医杂志,1990(9):35-37.

(编辑:马力)