

温胆汤对实验性大鼠血脂代谢紊乱的调节及机理研究

武晓宇, 王 燕, 马伯艳*, 张福利
(黑龙江中医药大学, 黑龙江 哈尔滨 150040)

[摘要] 目的: 研究温胆汤对血脂代谢紊乱大鼠的调节作用及其作用机理。方法: 采用高脂乳剂灌饲法建立脂代谢紊乱大鼠模型, 观察温胆汤对大鼠血脂(TC、TG)水平, 丙二醛(MDA)含量, 超氧化物歧化酶(SOD)活力, 总脂解酶(LA), 脂蛋白脂酶(LPL), 肝脂酶(HL)活性的影响。结果: 与模型对照组比较, 温胆汤能降低实验性脂代谢紊乱大鼠血中的TC、TG水平, (分别 $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$), 提高血清SOD活性, 降低MDA含量, (分别 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$), 同时, 温胆汤能提高肝脏LA和LPL活性, ($P < 0.01$), 但对HL活性影响不明显。结论: 温胆汤能有效调节机体脂质代谢, 其机理可能是通过提高LA和LPL的活性而发挥其调脂作用, 同时, 温胆汤能有效降低机体内脂质过氧化程度, 降低细胞受损程度。

[关键词] 温胆汤; 血脂代谢紊乱; 代谢综合征; 调节

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2007)07-0044-03

Study of the Regulating Effect and the Mechanism of Wendan Decoction on Disorder of Lipid Metabolism in Rat

WU Xiao-yu, WANG Yan, MA Bo-yan*, ZHANG Fu-li
(Heilongjiang University of Chinese Medicine, Heilongjiang, Harbin 150040)

[Abstract] **Objective:** To study the regulating effect and the mechanism of Wendan decoction on disorder of lipid metabolism in rat. **Methods:** The model rats of disorder of lipid metabolism have been established by feeding high-fat emulsion orally. The regulating effects of Wendan decoction on triglyceride(TG), total cholesterol(TC), super oxide dismutase(SOD), malondialdehyde(MDA), lipoprotein lipase(LPL), hepatic lipase(HL), total lipase(LA) in serum of the rats were observed. **Result:** Wendan decoction reduced the levels of TC, TG of the model rats, compared with the model group the differences are $P < 0.01$ and $P < 0.05$. Wendan decoction raised SOD and reduced MDA, $P < 0.05$ and $P < 0.01$. At the same time, Wendan decoction could raise the activity of LA and LPL, $P < 0.01$. but there was no effect on HL. **Conclusion:** Wendan decoction can regulate the disorder of lipid metabolism by raising the activity of LA and LPL in the model rats effectively. and it may reduce the degree of lipid peroxidation and cell damage.

[Key words] Wendan decoction; lipid metabolism disorder; metabolism syndrome; regulation

温胆汤出自《三因极一病证方论·卷九》, 具有清胆和胃、理气化痰之功, 临床应用极为广泛, 近年来

我们应用温胆汤原方或加减方治疗了多例以高血压、高血脂和(或)冠心病、糖尿病为表现的代谢综合征患者, 取得满意疗效, 这与先前文献报道结果大致一致^[1,2]。为了进一步明确温胆汤原方对血脂代谢紊乱的调节作用及其机理, 本课题对其调脂作用及相应的可能机制进行了实验研究。

1 实验材料

[收稿日期] 2006-11-30

[基金项目] 哈尔滨市科委青年基金项目(2004AFQXT019)

[通讯作者] * 马伯艳, Tel: 13697439791; E-mail: dmbyan@hotmail.com

1.1 药物 温胆汤,所用中药饮片均购自黑龙江中医药大学附属第一医院门诊,经鉴定均为正品。由半夏 10 g,竹茹 10 g,枳实 10 g,陈皮 15 g,甘草 5 g,茯苓 7.5 g,生姜 5 g,大枣 5 g 组成,药材洗净后水煎煮 2 次,过滤后将 2 次滤液合并,浓缩成每 mL 含生药 1.2 g,4℃冰箱保存备用。辛伐他汀片,浙江海正药业股份有限公司生产,批号:050201。

1.2 动物 Wistar 大鼠,雄性,32 只,体质量(220±20)g,由黑龙江中医药大学实验动物中心提供(合格证号:医动字第 P00102004)。

1.3 试剂 胆固醇(北京奥博星生物技术责任有限公司生产,批号 80040701);三号胆盐(广东环凯微生物科技公司分装,批号 200006460);吐温-80(上海申隆药业有限公司生产,批号 20050305);丙二醇(天津市化学试剂六厂,批号 20020602);丙硫氧嘧啶(上海复星朝晖药业有限公司生产,批号 050204);总胆固醇(TCHO),总甘油三酯(TG),超氧化物歧化酶(SOD),丙二醛(MDA)脂蛋白脂酶(LPL)及肝酯酶(HL)测定试剂盒(由南京建成生物工程研究所出品,批号分别为 040620,040620,050321,050321,050813)

1.4 仪器设备 722 型分光光度测定仪,山东高密分析仪器厂;Lisa 300 型全自动生化分析仪,法国;电热恒温水浴箱(HH.WZI.Cu),上海医疗器械七厂;台式高速离心机(TGL-16G),上海医用分析仪器厂。

2 实验方法

2.1 动物模型的建立^[3] 大鼠每日以 1 mL/100g 剂量灌饲高脂乳剂(高脂乳剂组成:胆固醇 10 g,三号胆盐 2 g,吐温-80 20 mL,丙二醇 20 mL,丙硫氧嘧啶 1 g,猪油 20 g,搅拌混匀后加水至 200 mL,4℃保存备用),7 d 后受试动物血中 TC, TG 水平显著升高(另见文章发表),说明脂代谢紊乱模型复制成功。

2.2 分组及给药方法 大鼠按随机数字表法随机分成正常对照组、脂代谢紊乱模型组、温胆汤组和辛伐他汀组 4 组,每组 8 只,在脂代谢紊乱模型建立成功的基础上每日上午后 3 组给予脂肪乳剂 2.75 g/kg,正常对照组给予同等量的蒸馏水,每日下午温胆汤组和辛伐他汀组按表 1 剂量给予相应药液,其余两组给予同容量的蒸馏水,连续灌胃 30 d。

2.3 实验方法

末次给药后禁食 12 h 摘取眼球取血,取血后,3000 转/min,离心 10 min,及时分离血清。

2.3.1 TC 及 TG 测定 应用酶法按说明书要求在全自动生化分析仪进行测定。实验结果见表 1。

2.3.2 LA, LPL, HL 测定 严格按试剂盒说明书操作,采用 722 型光栅分光光度计测量吸光度值,其中总脂酶活性(LA)=脂蛋白脂酶活性(LPL)+肝脂酶活性(HL),实验结果见表 2。

2.3.3 MDA 及 SOD 测定 硫代巴比妥酸法测定血清 MDA,黄嘌呤氧化酶法测定血清 SOD,严格按试剂盒说明书操作,采用 722 型光栅分光光度计测量吸光度值。实验结果见表 3。

2.4 统计学处理:实验数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,采用统计学处理软件 SPSS10.0 进行单因素方差分析。

3 实验结果

3.1 温胆汤对血脂代谢紊乱大鼠血清血脂水平的影响,结果见表 1。

表 1 温胆汤对血脂代谢紊乱大鼠血清血脂水平的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (g/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)
空白对照组	—	1.94±0.55 ²⁾	0.41±0.19 ²⁾
模型对照组	—	4.37±0.85	1.31±0.32
温胆汤组	6	2.45±0.52 ²⁾	0.88±0.34 ¹⁾
辛伐他汀组	0.0009	2.34±0.62 ²⁾	0.68±0.39 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (以下同)

结果表明:空白对照组血清 TC、TG 含量与模型对照组比较均有显著差异($P < 0.01$),说明脂代谢紊乱模型复制成功;温胆汤组与模型组比较 TC、TG 水平均有显著下降($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),说明温胆汤具有良好的调节脂代谢的作用,辛伐他汀组与温胆汤组比较 TC、TG 水平无明显差别。

3.2 温胆汤对血脂代谢紊乱大鼠 LPL、HL、LA 活性的影响,结果见表 2。

表 2 温胆汤对血脂代谢紊乱大鼠 LPL、HL、LA 活性的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (g/kg)	LPL (u/mL)	HL (u/mL)	LA (u/mL)
空白对照组	—	10.39±1.87 ²⁾	12.58±1.33 ²⁾	22.97±1.12 ²⁾
模型对照组	—	5.81±1.06	10.99±0.66	16.80±1.10
温胆汤组	6.0	11.19±1.52 ²⁾	11.04±1.09	22.23±1.79 ²⁾
辛伐他汀组	0.009	12.44±1.85 ²⁾	12.29±1.12 ^{1,3)}	24.73±1.44 ²⁾

注:与温胆汤比较³⁾ $P < 0.05$ 。

结果表明:温胆汤组与模型对照组比较 LPL、LA

活性均有显著升高($P < 0.01$), 而 HL 活性无明显差异, 说明温胆汤能有效提高大鼠肝脏的 LPL 和 LA 活性, 并以此发挥其调脂作用; 辛伐他汀组 HL 活性高于温胆汤组($P < 0.05$), LPL LA 则无明显差别, 说明在提高 HL 活性的程度上温胆汤弱于辛伐他汀。

3.3 温胆汤对血脂代谢紊乱大鼠血清 SOD、MDA 的影响, 结果见表 3。

表 3 温胆汤对血脂代谢紊乱大鼠
血清 SOD、MDA 的影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量 (g/kg)	SOD (u/mL)	MDA (nmol/L)
空白对照组	—	70.92 ± 13.49 ²⁾	7.50 ± 2.12 ²⁾
模型对照组	—	45.86 ± 8.15	18.82 ± 3.50
温胆汤组	6.0	60.13 ± 11.77 ¹⁾	12.21 ± 2.14 ²⁾
辛伐他汀组	0.009	64.99 ± 14.82 ²⁾	10.78 ± 1.84 ²⁾

结果表明, 温胆汤组与模型对照组比较 SOD 水平显著升高($P < 0.01$), MDA 水平显著降低($P < 0.05$), 说明温胆汤具有降低体内脂质过氧化程度, 降低细胞受损程度的作用; 而辛伐他汀组与温胆汤组比较两项指标均无明显差别。

4 讨论

血脂代谢紊乱是动脉粥样硬化(AS)及冠心病的重要致病因素, 亦是糖尿病的特点之一, 而代谢综合征与血脂代谢异常也有着非常密切的关系^[4,5], 脂代谢紊乱在中医学文献中虽没有明确记载, 但现代中医学者从病机病名角度认为脂代谢紊乱属于“痰浊”, “血瘀”, “痰湿”范畴, 温胆汤为中医古典燥湿祛痰名方, 其祛痰浊, 合胃气之功恰合脂代谢紊乱的恣食肥甘, 脾失健运, 聚湿生痰, 津从浊化为膏, 凝而为脂的病机, 大量的临床实践也证明温胆汤确为临床有效方剂。

现代医学研究表明, 脂蛋白的代谢^[6]是一个复杂的动态过程, 在多种因子的参与下相互作用, 密切相关, 以保持机体脂蛋白代谢的平衡。流行病学调查显示^[7,8], 脂蛋白代谢紊乱和动脉粥样硬化的发生与体内 LPL 和 HL 的合成活性等异常密切相关。LA 是 LPL 与 HL 酶活性的总和, 同时具有甘油三酯脂肪酶、甘油一酯脂肪酶及磷脂酶的活性, 它不仅可以促进 HDL₂ 转变为 HDL₃, 而且还可以促进 HDL 转变为 LDL, 在血浆 HDL、VLDL 及 LDL 的代谢中发挥重要作用。本实验结果表明, 温胆汤能明显提高脂代

谢紊乱大鼠肝脏中 LA、LPL 活性, 但对 HL 活性没有明显影响, 这说明 LPL 活性在肝脏脂质代谢中起主导作用, 同时证明了温胆汤能有效提高大鼠 LA、LPL 活性, 并以此发挥其调脂作用。至于对分布在肝细胞膜上的 HL 活性的影响及其抗 AS 的作用还有待进一步的研究。SOD 具有重要的防御自由基损伤作用, 其活性大小与抗氧化能力成正相关。MDA 是过氧化脂质 LPO 的降解产物, 细胞膜不饱和脂肪酸过氧化反应的最终产物, 它可反映机体内最终过氧化程度^[9]。LPO 及 MDA 的增加 SOD 活性的下降被看成是脂代谢紊乱致 AS 病理损伤的一对重要因素。本实验结果表明, 温胆汤能显著降低 MDA 含量, 升高 SOD 活性, 表明温胆汤具有抗脂质过氧化物和清除氧自由基, 降低细胞受损程度的作用。

本研究结果从动物实验角度证明温胆汤对血脂代谢紊乱具有良好的调节作用, 其作用机制与提高模型大鼠 LA、LPL 活性、抵抗模型大鼠脂质过氧化程度、清除氧自由基, 进而降低细胞受损程度有关。同时, 本实验结果也为进一步研讨温胆汤在治疗代谢综合征方面作用及机制奠定了基础。

[参考文献]

- [1] 章伟明. 温胆汤新用[J]. 新中医, 2001, 33(11): 65.
- [2] 沈宁. 沈绍功教授活用“温胆汤”[J]. 中国中医基础医学杂志, 2003, 9(12): 63-64.
- [3] 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, (2): 119.
- [4] Anand SS, Yi Q, Gerstein H, *et al.* Relationship of Metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease[J]. Circulation, 2003, 108(4): 420-425.
- [5] 张敏, 陆国平. 血脂异常与代谢综合征[J]. 中华心血管病杂志, 2003, 31(12): 958-960.
- [6] 于小光. 高脂血症沙鼠组织中某些酯酶活性的变化及药物降脂作用的研究[J]. 哈尔滨医科大学学报, 1997, 31(1): 12.
- [7] 李颖莉, 赵炳让, 秦勤. 脂蛋白脂酶与冠心病[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2002, 12(2): 42-46.
- [8] 张晓刚. 肝酯酶与脂蛋白代谢[J]. 国外医学临床生物化学与检验学分册, 2002, 23(1): 48-49.
- [9] 施洪飞, 项平. 泽泻香菇调节血脂和抗氧化作用实验研究[J]. 南京中医药大学学报, 2000, 16(2): 93-95.