

复方虎杖提取物对高脂血症模型大鼠血脂水平和动脉硬化指数的影响

李 波¹, 李雄英², 吕圭源², 苏 洁², 赵 岩², 胡 秀¹, 楼锦英³, 陈素红¹ (1. 温州医科大学, 浙江 温州 325035; 2. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 3. 金华市第五医院, 浙江 金华 321000)

摘要: **目的** 观察复方虎杖提取物对高脂饲料致高脂血症模型大鼠体质量、血脂水平和动脉硬化指数的影响。**方法** 采用高脂饲料喂养 SD 大鼠建立高脂血症模型, 灌胃给予复方虎杖提取物低、中、高剂量(4, 8, 12 g·kg⁻¹), 连续 8 周。分别于给药第 2, 4, 6, 8 周取血, 测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)及高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-c)含量及动脉粥样硬化指数(AI)。**结果** 与模型组比较, 复方虎杖提取物灌胃给予大鼠 4 周后即出现明显降血脂作用, 除低剂量组 AI 外, 其余各剂量组 TC、TG、LDL-c 及 AI 明显降低($P < 0.01$, $P < 0.05$)。给药 8 周, 低剂量组 TC、LDL-c 及 AI 明显降低($P < 0.01$); 中剂量组血清 TC、LDL-c 及 AI 明显降低($P < 0.01$, $P < 0.05$), HDL-c 明显升高($P < 0.05$); 高剂量组 AI 明显降低($P < 0.01$), HDL-c 明显升高($P < 0.05$)。**结论** 复方虎杖提取物 4, 8, 12 g·kg⁻¹ 3 个剂量组均可以改善高脂饲料致高脂血症模型大鼠的血清血脂水平, 具有一定的降血脂作用, 且高、中剂量组效果优于低剂量组。

关键词: 复方虎杖提取物; 高脂饲料; 大鼠; 高脂血症

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1003-9783(2014)03-0260-05

doi: 10.3969/j.issn.1003-9783.2014.03.005

Effect of Compound Rhizoma Polygoni Cuspidati Extract on Blood Lipid Levels and Atherogenic Index in Hyperlipidemia Model Rats

LI Bo¹, LI Xiongying², LV Guiyuan², SU Jie², ZHAO Yan², HU Xiu¹, LOU Jinying, CHEN Suhong¹ (1. Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035 Zhejiang, China; 2. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053 Zhejiang, China; 3. The Fifth Hospital of Jinhua, Jinhua 321000 Zhejiang, China)

Abstract: **Objective** To research the effects of compound Rhizoma Polygoni Cuspidati extract (CRPCE) on body weight, blood lipid levels and atherogenic index of rats with hyperlipidemia induced by high-fat diet. **Methods** SD rats were fed with high-fat diet for 11 weeks to establish hyperlipidemic model. Body weight was examined before and after modeling. The modeled rats were given intragastric infusion of CRPCE at the dosage of 4, 8, 12 g·kg⁻¹ respectively for 8 continuous weeks. The blood of rats was sampled on medication week 2, 4, 6 and 8, and then the serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-c) and low density lipoprotein cholesterol (LDL-c) as well as atherosclerosis index (AI) were measured. **Results** Compared with the model group, CRPCE showed the hyperlipidemic effect after oral administration for 4 weeks: except for AI in the low-dosage CRPCE group, the contents of TC, TG, LDL-c and AI were decreased all of CRPCE groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$). On medication week 8, TC, LDL-c and AI were decreased in low- and middle-dosage CRPCE groups ($P < 0.01$, $P < 0.05$), HDL-c was increased in middle- and high-dosage CRPCE group ($P < 0.05$), and AI was decreased in high-dosage CRPCE group ($P < 0.01$). **Conclusion** CRPCE at the dosage of 4, 8, 12 g·kg⁻¹ has hypolipidemic effect on improving serum lipid levels of rats with hyperlipidemia induced by high-fat diet, and CRPCE

收稿日期: 2013-11-04

作者简介: 李波, 男, 硕士研究生。研究方向: 中药药理与新产品开发。Email: 869571950@qq.com。通讯作者: 陈素红, 研究员, 博士生导师, 研究方向: 中药药理与新产品开发。Email: chensuhong@aliyun.com。

基金项目: 国家重大新药创制专项 (2011ZX09102-011-07); 金华市科技计划项目 (2011-3-070)。

at the dosage of 8, 12 g·kg⁻¹ has better hypolipidemic effect.

Keywords: Compound Rhizoma Polygoni Cuspidati extract; High-fat diet; Rats; Hyperlipidemia

随着生活水平的提高以及饮食结构和生活方式的改变,我国血脂异常的患病率呈明显升高趋势,血脂异常是代谢综合征的表现之一,与多种疾病密切相关,如肥胖症、高血压、冠心病、脑卒中,因此防治血脂异常对延长寿命、提高生活质量有着重要意义^[1]。复方虎杖主要由虎杖、决明子等中药组成,方中虎杖为蓼科蓼属植物虎杖 *Polygonum Cuspidatum* Sieb. Et Zucc. 的干燥根及根茎,入药始见于《雷公炮炙论》,性味苦寒,归肝、胆、肺经,有祛风利湿、活血化瘀之功效。现代药理研究^[2]证实虎杖具有降血压、抗氧化、抗血栓、抑制血小板聚集、降血脂、抗动脉粥样硬化等广泛药理作用^[2]。2010 版《中华人民共和国药典》记载决明子具有清肝明目、保肝护胆、润肠通便的作用,用于治疗高血脂、高血压、便秘等。复方虎杖提取物以虎杖、决明子等制备而成。本研究采用高脂饲料致高脂血症模型,重点观察复方虎杖提取物对大鼠体质量、血脂水平和动脉硬化指数的影响。

1 材料与方法

1.1 动物 SD 大鼠 62 只,雄性,SPF 级,体质量 220~250 g,由浙江省实验动物中心提供,动物许可证号:SCXK(浙)20080033,动物质量合格证号:0002456。

1.2 药物及试剂 复方虎杖提取物,浙江中医药大学药物研究所提取制备,配制成低、中、高 3 种剂量(0.4, 0.8, 1.2 g·mL⁻¹)。阳性对照药:辛伐他汀片(规格:每片 20 mg,批号:120764,杭州默沙东制药有限公司),用前配成 0.4 mg·mL⁻¹,备用。总胆固醇(TC)测试盒(批号:20120605)、甘油三酯(TG)测试盒(批号:20120606)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-c)测试盒(批号:20120710),均购自宁波美康生物科技股份有限公司。

1.3 仪器 TBA-40FR(ACCUTE)全自动生化分析仪,日本东芝公司;Microcl17 微量离心机,美国 Thermo 公司;AR2130 电子天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司;DDL-5 低速冷冻多管离心机,上海安亭科学仪器厂。

1.4 动物分组 将 SD 大鼠适应性喂养 3 d 后,给予

高脂饲料复制模型 3 周后分为 6 组:正常对照组,模型组,辛伐他汀组(4 mg·kg⁻¹),复方虎杖提取物高、中、低剂量组(剂量分别为 12, 8, 4 g·kg⁻¹)。正常对照组 12 只大鼠,其余每组 10 只。

1.5 模型复制及给药 除正常对照组外,其余 5 组以高脂饲料连续喂养 11 周,于第 3 周取血测定血脂水平。从第 4 周开始根据体质量(0.01 mL·g⁻¹)进行灌胃,正常对照组、模型组给予蒸馏水,各给药组给予对应药物。给药期间,除正常对照组给予普通饲料外,其余各组给予高脂饲料,实验期间自由摄食饮水。高脂饲料:普通饲料 77.5%、猪油 10%、胆固醇 2%、三号胆盐 0.5%、蛋黄粉 10%。

1.6 检测指标 实验全程观察体质量。分别于给药后 2, 4, 6, 8 周取血,检测血清 TC、TG、HDL-c 的含量,计算 LDL-c 的含量及动脉粥样硬化指数(AI)。

1.7 统计学处理方法 计量资料数据均以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。

2 结果

2.1 对高脂血症大鼠一般情况及体质量的影响 正常对照组大鼠皮毛有光泽,行动灵活,食量及大便正常。模型组和复方虎杖提取物组个别大鼠皮毛稍松乱、毛色暗淡、活动减少,偶尔出现大便稀黄不成形,食欲减退。由表 1 可见,模型复制前各组大鼠体质量无明显差异,而模型复制后,与正常对照组比较,模型组体质量明显升高($P < 0.01$)。

2.2 对高脂血症模型大鼠血脂水平及 AI 的影响 见表 2~5。表 2 可见,与正常对照组比较,模型组大鼠 TC、LDL-c、AI 明显升高, HDL-c 明显降低(均 $P < 0.01$);与模型组比较,复方虎杖提取物中、高剂量组 TG 明显降低($P < 0.05$),其余各给药组 TC、LDL-c 有下降趋势,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

由表 3 可见,与正常对照组比较,模型组大鼠 TC、LDL-c、AI 明显升高, HDL-c 明显降低(均 $P < 0.01$)。与模型组比较,复方虎杖提取物低、中剂量组 TC、TG、LDL-C 以及高剂量组 TC、LDL-C 明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$);而中、高剂量组 AI 也明显降低($P < 0.05$, $P < 0.01$)。

由表 4 可见,与正常对照组比较,模型组大鼠

表 1 各组高脂血症模型大鼠体质量的变化($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Effect of CRPCE on body weight of hyperlipidemic rats induced by high fat diet

组别	<i>n</i>	模型复制前	模型复制后	给药 1 周	给药 2 周	给药 3 周	给药 4 周	给药 5 周	给药 7 周	给药 8 周
正常对照组	12	233.0±8.9	327.6±12.8	345.3±18.9	350.6±18.5	366.5±20.7	373.4±21.7	376.1±22.2	384.8±23.3	396.8±21.4
模型组	10	232.1±12.0	360.6±24.8 ^{△△}	372.3±24.9 ^{△△}	393.2±29.2 ^{△△}	407.8±22.0 ^{△△}	418.0±22.5 ^{△△}	424.9±21.1 ^{△△}	435.6±24.4 ^{△△}	441.7±23.5 ^{△△}
辛伐他汀组	10	234.7±11.9	357.6±22.5	371.7±25.7	381.8±22.8	393.0±21.7	403.2±25.4	406.0±23.6 [*]	414.8±25.6 [*]	423.9±25.0
复方虎杖低剂量组	10	237.7±10.0	365.3±16.5	381.3±16.5	394.7±19.2	407.8±21.0	416.7±25.1	430.3±21.8	437.8±23.8	446.1±23.8
复方虎杖中剂量组	10	234.1±6.6	381.3±19.6	390.5±20.2	403.7±26.2	419.9±29.3	428.2±31.4	436.6±29.9	444.7±26.9	450.1±29.7
复方虎杖高剂量组	10	235.7±9.7	374.9±18.1	364.6±21.2	381.2±26.8	395.5±27.9	405.9±30.9	411.9±27.0	421.4±27.6	429.5±26.4

注：与正常对照组比较，^{△△}*P* < 0.01。

表 2 复方虎杖提取物给药 2 周对高脂血症模型大鼠血脂水平及 AI 的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Effect of CRPCE on serum lipid and AI of hyperlipidemic rats after administered for 2 weeks

组别	<i>n</i>	剂量 /mg·kg ⁻¹	血清 TC/mmol·L ⁻¹	血清 TG/mmol·L ⁻¹	血清 HDL-c/mmol·L ⁻¹	血清 LDL-c/mmol·L ⁻¹	AI
正常对照组	12	—	1.95±0.24	0.84±0.14	0.57±0.08	0.81±0.13	2.54±0.59
模型组	10	—	2.45±0.42 ^{△△}	0.90±0.21	0.44±0.08 ^{△△}	1.18±0.23 ^{△△}	4.74±1.59 ^{△△}
辛伐他汀组	10	4	2.35±0.41	0.84±0.24	0.46±0.07	1.13±0.17	4.33±1.34
复方虎杖低剂量组	10	4000	2.30±0.43	0.79±0.28	0.37±0.06	1.14±0.19	5.44±1.79
复方虎杖中剂量组	10	8000	2.16±0.34	0.69±0.15 [*]	0.40±0.06	1.04±0.16	4.35±1.20
复方虎杖高剂量组	10	12000	2.26±0.31	0.69±0.24 [*]	0.44±0.14	1.10±0.25	4.80±3.173

注：与正常对照组比较，[△]*P* < 0.05，^{△△}*P* < 0.01；与模型对照组比较，^{*}*P* < 0.05，^{**}*P* < 0.01。

表 3 复方虎杖提取物给药 4 周对高脂血症模型大鼠血脂水平及 AI 的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Effect of CRPCE on serum lipid and AI of hyperlipidemic rats after administered for 4 weeks

组别	<i>n</i>	剂量 /mg·kg ⁻¹	血清 TC/mmol·L ⁻¹	血清 TG/mmol·L ⁻¹	血清 HDL-c/mmol·L ⁻¹	血清 LDL-c/mmol·L ⁻¹	AI
正常对照组	12	—	1.95±0.23	0.97±0.15	0.64±0.08	0.90±0.21	2.04±0.11
模型组	10	—	3.16±0.61 ^{△△}	1.02±0.24	0.47±0.09 ^{△△}	2.23±0.62 ^{△△}	5.98±2.21 ^{△△}
辛伐他汀组	10	4	2.46±0.39 ^{**}	0.95±0.19	0.41±0.06	1.62±0.41 [*]	5.32±1.94
复方虎杖低剂量组	10	4000	2.50±0.68 [*]	0.84±0.14 [*]	0.41±0.04	1.54±0.84 [*]	5.25±1.99
复方虎杖中剂量组	10	8000	2.18±0.43 ^{**}	0.81±0.10 [*]	0.46±0.06	1.36±0.42 ^{**}	3.86±0.91 ^{**}
复方虎杖高剂量组	10	12000	2.36±0.43 ^{**}	0.83±0.23	0.46±0.10	1.52±0.40 ^{**}	4.35±1.56 [*]

注：与正常对照组比较，^{△△}*P* < 0.01；与模型组比较，^{*}*P* < 0.05。

表 4 复方虎杖提取物给药 6 周对高脂血症模型大鼠血清血脂水平及 AI 的影响($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Effect of CRPCE on serum lipid and AI of hyperlipidemic rats after administered for 6 weeks

组别	<i>n</i>	剂量 /mg·kg ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	HDL-c/mmol·L ⁻¹	LDL-c/mmol·L ⁻¹	AI
正常对照组	12	—	2.08±0.43	0.76±0.17	0.59±0.18	1.05±0.44	2.73±0.82
模型对照组	10	—	2.61±0.47 ^{△△}	0.88±0.13 [△]	0.41±0.07 ^{△△}	1.80±0.47 ^{△△}	5.55±1.75 ^{△△}
辛伐他汀组	10	4	2.24±0.30 [*]	0.79±0.13	0.48±0.09	1.40±0.28 [*]	3.76±0.60 ^{**}
复方虎杖低剂量组	10	4000	2.23±0.30 [*]	0.76±0.20	0.48±0.08 [*]	1.27±0.54 [*]	3.79±1.01 ^{**}
复方虎杖中剂量组	10	8000	2.20±0.32 [*]	0.70±0.13 ^{**}	0.47±0.03 [*]	1.09±0.68 [*]	3.68±0.91 ^{**}
复方虎杖高剂量组	10	12000	2.24±0.27 [*]	0.65±0.19 ^{**}	0.51±0.10 [*]	1.45±0.31 [*]	3.58±1.14 ^{**}

注：与正常对照组比较，[△]*P* < 0.05，^{△△}*P* < 0.01；与模型组比较，^{*}*P* < 0.05，^{**}*P* < 0.01。

TC、TG、LDL-c、AI 明显升高(*P* < 0.01，*P* < 0.05)，HDL-c 明显降低(*P* < 0.01)。与模型组比较，复方虎杖提取物低、中、高剂量组 TC、TG、LDL-C 及 AI 均明显降低，HDL-C 明显升高(*P* < 0.01，*P* < 0.05)。

由表 5 可见，与正常对照组比较，模型组大鼠血清 TC、LDL-c、AI 明显升高，HDL-c 明显降低(均 *P* < 0.01)。与模型组比较，复方虎杖提取物低、中、高剂量组 TC、TG、LDL-C 及 AI 均明显降低，

表 5 复方虎杖提取物给药 8 周对高脂血症模型大鼠血脂水平及 AI 的影响($\bar{x} \pm s$)

Table 5 Effect of CRPCE on serum lipid and AI of hyperlipidemic rats after administered for 8 weeks

组别	n	剂量 /mg·kg ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	HDL-c/mmol·L ⁻¹	LDL-c/mmol·L ⁻¹	AI
正常对照组	12	—	1.57 ± 0.22	0.61 ± 0.13	0.48 ± 0.09	0.84 ± 0.22	2.39 ± 0.45
模型组	10	—	2.41 ± 0.74 ^{△△}	0.64 ± 0.11	0.30 ± 0.04 ^{△△}	1.82 ± 0.73 ^{△△}	7.23 ± 2.57 ^{△△}
辛伐他汀组	10	4	2.19 ± 0.77	0.61 ± 0.21	0.33 ± 0.09	1.59 ± 0.77	6.60 ± 4.64 ^{**}
复方虎杖低剂量组	10	4000	1.64 ± 0.16 ^{**}	0.53 ± 0.11 [*]	0.33 ± 0.05	1.07 ± 0.14 [*]	4.01 ± 0.69 ^{**}
复方虎杖中剂量组	10	8000	1.83 ± 0.43 [*]	0.48 ± 0.11 [*]	0.33 ± 0.04 [*]	1.28 ± 0.42 [*]	4.60 ± 1.63 ^{**}
复方虎杖高剂量组	10	12000	2.14 ± 0.39	0.56 ± 0.14	0.34 ± 0.04 [*]	1.54 ± 0.42	5.31 ± 1.38 ^{**}

注：与正常对照组比较，^{△△} $P < 0.01$ ；与模型组比较，^{*} $P < 0.05$ ，^{**} $P < 0.01$ 。

HDL-C 明显升高($P < 0.01$, $P < 0.05$)。

3 讨论

高脂血症归属中医血瘀、痰浊、胸痹、眩晕、消渴等范畴，其发病与肝、脾、肾功能失调密切相关，可因饮食不节、嗜食肥甘、好坐好静、七情劳伤或脾肾虚弱，水聚为湿为痰，痰湿脂浊渗注血脉所致^[3]。本实验采用长期高脂饲料喂养法复制高脂血症模型，与蛋黄乳剂急性复制模型和脂肪乳剂灌胃复制高脂血症模型相比，虽然复制模型时间相对较长，但模型大鼠可以自由摄食高脂肪、高胆固醇饲料，减少损伤，且具有与人类因饮食不节、嗜食肥甘膳食习惯而形成的高脂血症极其相似的优点。

本研究结果表明，复方虎杖提取物灌胃给药 4 周后，3 个剂量组能使高脂血症模型大鼠血清 TC、LDL-c 明显下降，其中中、高剂量组血清 TG 明显下降；6 周后中、高剂量组血清 HDL-c 明显升高，从而改善高脂血症大鼠的血脂水平。中药降脂主要有清本断源、阻其生机和疏利柔肝、宣通净脂两类^[3]。复方虎杖提取物是由虎杖、决明子等组成的复方制备而成。方中虎杖具有活血保肝作用，决明子具有清肝润肠的功效。该方可能通过疏利柔肝、宣通净脂，干扰了大鼠肝肠循环，抑制肠道胆固醇的吸收，减少肝脏胆固醇的合成，促使更多的肝脏胆固醇转化为胆固醇酯，最终降低血清胆固醇水平^[4-5]。

高脂血症是动脉粥样硬化和冠状动脉粥样硬化性心脏病(CHD)的独立危险因素之一。血脂中 HDL-c 和 LDL-c 是抗动脉粥样硬化因子高密度脂蛋白(HDL)和致动脉粥样硬化的因子低密度脂蛋白(LDL)稳定组成部分，血清中 HDL 和 LDL 含量可由测定 HDL-c 和 LDL-c 回推得到。本研究结果可见，复方虎杖给药 4 周能明显降低血清 LDL-c、动脉硬

化指数(AI)，给药 8 周还能明显升高血清 HDL-c。虎杖中白藜芦醇苷能升高血清 HDL 重要组成部分的 apoAI 含量，降低 LDL 重要组成部分 apoB 的含量^[6]；决明子中的 2, 6, 8- 三羟基 -1, 7- 二甲氧基 -3- 甲基蒽醌物质还能够提高低密度脂蛋白(LDL)的基因表达水平，同时加速低密度脂蛋白(LDL)的代谢^[7]。这些均提示复方虎杖能降低动脉硬化指数，抑制动脉粥样硬化(AS)发生发展。

为进一步了解复方虎杖对高脂血症的药效作用，还需进一步观察除血脂水平之外的其他药效指标，如肝脂水平、血液流变学、肝肾功能以及氧化水平等。此外，还需进一步观察高脂饲料复制模型之外的其他多种高脂血症模型动物的药效指标变化及其作用机制，从而为新药研发和临床用药提供参考依据。

参考文献：

[1] 李恒辉, 陈素红, 吕圭源. 中药对高密度脂蛋白和低密度脂蛋白影响的研究进展[J]. 亚太传统医药, 2010, 3(6): 128-129.

[2] 伍晓春, 陆豫. 虎杖的药理作用及临床应用研究进展[J]. 中医药信息, 2005, 22(2): 22-25.

[3] 胡兵. 高脂血症的中医辨证施治[J]. 中医中药, 2012, 4(4): 453.

[4] 陆红, 吕圭源. 高脂血症中药治疗的实验研究进展[J]. 中药药理与临床, 2003, 19(3): 45-46.

[5] Gallaher DD, Hassel CA, Lee KJ. Relationships between viscosity of hydroxypropyl methylcellulose and plasma cholesterol in hamsters [J]. Nutrition, 1993, 123(10): 1732-1738.

[6] 朱立贤, 金征宇. 白藜芦醇苷对高脂血症大鼠血脂代谢的影响及其抗氧化作用[J]. 中成药, 2006, 28(2): 260-261.

[7] 冯艳平. 决明子降血脂有效成分探讨[J]. 中医中药. 2013, 11(5): 258-259.

(编辑：修春)