

[药 理]

# 复方白术提取物对高脂血症大鼠脂质代谢、血液流变学和微循环的影响

邱巧丽<sup>1</sup>, 苏 洁<sup>1</sup>, 陈素红<sup>2</sup>, 徐 烨<sup>1</sup>, 吴 雯<sup>1</sup>, 吕圭源<sup>1\*</sup>

(1. 浙江中医药大学, 浙江 杭州 310053; 2. 浙江工业大学, 浙江 杭州 310014)

**摘要:** **目的** 观察复方白术提取物 (CBE, 白术精提取物、红曲提取物) 对高脂血症模型大鼠脂质代谢、血液流变学和微循环的影响。**方法** 采用高糖高脂饲料递增酒饮建立 SD 大鼠高脂血症模型, 造模 4 周后分别灌胃给予高、中、低剂量 (36、24、16 mg/kg) 复方白术提取物, 依折麦布作为阳性药。每 2 周测定血清中总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 和动脉粥样硬化指数 (AI) 水平; 给药 7 周后测定大鼠尾部微循环血流量; 给药 10 周后, 测定大鼠血液流变学指标及血清卵磷脂胆固醇酰基转移酶 (LCAT) 水平, 以及肝脏中 TC、TG 水平和羟甲戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR)、脂肪酸合成酶 (FAS)、酰基辅酶 A-胆固醇酰基转移酶 (ACAT) 水平。**结果** 复方白术提取物 3 组大鼠的血清 TC、LDL-C、AI 及肝脏 TG、HMGCR、ACAT 水平降低, 血清 LCAT 水平及尾部微循环血流量升高, 血液流变学指标明显改善; 复方白术提取物高剂量组血清 HDL-C 水平升高及肝脏 TC、FAS 水平降低; 中剂量组血清 HDL-C 水平升高; 低剂量组肝脏 FAS 水平降低。**结论** 复方白术提取物通过抑制胆固醇、脂肪酸合成和促进胆固醇转化来调节脂质代谢, 从而改善血液的流变性和微循环。

**关键词:** 复方白术提取物 (CBE); 高脂血症; 脂质代谢; 血液流变性; 微循环

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1001-1528(2016)07-1437-07

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2016.07.001

## Effects of compound Baizhu extract on lipid metabolism, hemorheology and microcirculation in rats

QIU Qiao-li<sup>1</sup>, SU Jie<sup>1</sup>, CHEN Su-hong<sup>2</sup>, XU Ye<sup>1</sup>, WU Wen<sup>1</sup>, LÜ Gui-yuan<sup>1\*</sup>

(1. Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310053, China; 2. Zhejiang University of Technology, Hangzhou 310014, China)

**ABSTRACT:** **AIM** To observe the effects of compound Baizhu extract (CBE, *Atractylodes macrocephala* refined extract, *Monascus purpureus* extract) on lipid metabolism, hemorheology and microcirculation in rats with hyperlipidemia. **METHODS** The SD rat models with hyperlipidemia were established by feeding high sugar, fat diet and by having more alcohol for four weeks, then the rats were given intragastric infusion of compound Baizhu extract at low- (16 mg/kg), middle- (24 mg/kg), and high-dose (36 mg/kg). Ezetimibe was adopted as a positive control drug. The blood lipid of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and atherosclerosis index (AI) in rats were measured every two weeks. In the 7th week, the tail microcirculation was detected, and in the 10th week, inferior vena cava of rat blood was sampled to measure hemorheology indices and the serum level of lecithin cholesterol acyltransferase (LCAT), and contents of TC, TG, fatty acid synthase (FAS), 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR), acyl coenzyme A cholesterol acyltransferase (ACAT) in liver were detected. **RESULTS** Compared with the model group, serum TC, LDL-C, AI, together with hepatic TG, HMGCR, ACAT levels of all test groups decreased, serum LCAT level increased, hemorheology and tail microcirculation had significant im-

收稿日期: 2015-12-24

**基金项目:** 国家自然科学基金项目 (81274123); 浙江省高层次创新人才培养工程项目 (浙卫发 [2010] 190); 浙江省省级重点实验室项目 (2012E10002)

**作者简介:** 邱巧丽 (1990—), 女, 硕士生, 从事中药药理与新产品开发研究。Tel: 13588439553, E-mail: evylin@163.com

**\* 通信作者:** 吕圭源 (1954—), 男, 教授, 从事中药药理与新产品开发研究。Tel: (0571) 86613601, E-mail: lv.gy@263.net

provements. The serum HDL-C level of high-dose compound Baizhu extract group increased, while hepatic TC and FAS levels decreased. The serum HDL-C level of middle-dose compound Baizhu extract group increased. The hepatic FAS level of low-dose compound Baizhu extract group decreased. **CONCLUSION** Compound Baizhu extract inhibits cholesterol activity, lipid synthesis, and promotes cholesterol conversion to adjust lipidic metabolism, which improves hemorheology and microcirculation.

**KEY WORDS:** compound Baizhu extract (CBE); hyperlipidemia; lipid metabolism; hemorheology; microcirculation

高脂血症是常见的脂代谢紊乱性疾病,其发病率高,是诱发心脑血管疾病的主要危险因素之一,严重威胁人类健康。现代医学中的“血脂”与中医学中的“膏”、“脂”相类似,膏脂来源于水谷精微。张志聪《黄帝内经灵枢集注·九针十二原第一》篇中云<sup>[1]</sup>:“中焦之气,蒸津液,化其精微……溢于外则皮肉膏肥,余于内则膏盲丰满。”膏脂过剩,气血津液代谢失调,导致痰瘀结于血脉,引起高脂血症。《医学心悟》指出<sup>[2]</sup>:“凡人嗜食肥甘,或醇酒奶酪,则湿从内受……湿生痰,痰生热,热生风,故卒然昏倒无知也。”高脂血症临床表现归属于“眩晕”、“痰浊”、“血瘀”、“胸痹”、“中风”等范畴,发病的外因之一是过食膏粱厚味、肥甘、醇酒之品,其味甘性缓,缓则脾气滞,不能化浊而生痰湿。本研究采用高糖高脂饲料复合酒饮法构建模型,与高脂血症临床病因相似。

复方白术提取物(CBE)由白术精提取物、红曲提取物组成,方中白术为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz 的干燥根茎,性苦、甘、温,归脾、胃经,具有健脾益气,燥湿利水,止汗,安胎的功效,用于脾虚食少,腹胀泄泻,痰饮眩悸,水肿,自汗,胎动不安等症<sup>[3]</sup>。课题前期研究结果表明,白术精提物能有效调节高脂大鼠血脂紊乱,尤其 100 mg/kg 对升高 HDL-C 有显著疗效<sup>[4]</sup>。本实验将白术等中药配伍,减少各单药剂量制成复方白术提取物,观察其对高脂血症大鼠血脂、肝脂水平,血液流变性与尾部微循环血流量的影响,并检测大鼠脂质代谢的相关酶量,初步探讨其作用机制,为复方白术提取物临床应用及新药开发提供药理学依据。

## 1 材料

1.1 动物 清洁级 SD 大鼠,雄性,体质量 250 ~ 300 g,60 只,购自浙江省实验动物中心,许可证号 SCXK(浙)2014-0001,动物质量合格证号为 NO.0012000。饲养条件为温度 22 ~ 25 ℃,湿度 60%~70%,每日更换水、饲料。

1.2 药品及配制 白术(磐安县汇丰中药材商行,批号为 1111102);白术精提取物(自制);依折麦布片(Ezetimibe,默沙东有限公司,批号为 3EZPA12004);羧甲基纤维素钠;聚山梨酯-80(温州清明化工有限公司,批号为 20141202)。

受试药(复方白术提取物)配制:按一定比例称取白术精提取物、红曲提取物,用含 0.3% 羧甲基纤维素钠与 0.5% 聚山梨酯-80 的水溶液溶解,根据大鼠的给药容积(10 mL/kg),配制成高、中、低剂量(36、24、16 mg/kg)的质量浓度分别为 3.6、2.4、1.6 g/L。本实验根据前期实验已筛选出的最佳配伍比例,以 1.5 为等比系数设置复方白术提取物 3 个剂量。

阳性药(依折麦布)配制:称取依折麦布片,碾碎,用含 0.3% 羧甲基纤维素钠的水溶液溶解,根据临床人用剂量 10 mg/d 换算成 1 mg/(kg·d),质量浓度为 0.1 g/L。

1.3 试剂 血清样本 TC、TG、HDL-C(宁波美康生物科技股份有限公司,批号分别为 15012001、15011301、15030902);组织样本 TC、TG(南京建成生物科技股份有限公司,批号分别为 20150729、20150810);FAS、HMGCR、ACAT、LCAT(上海源叶生物科技有限公司,批号均为 20150801A);蛋黄粉(上海鑫汐生物科技有限公司,批号为 150315034);蔗糖(上海市糖业烟酒集团有限公司,批号为 20150709022X);红星二锅头酒(清香型,酒精度 52%,北京红星股份有限公司,批号为 20150526);胆固醇、三号胆盐(临沂史美达生物科技有限公司);猪油(杭州南海食品配料有限公司)。红曲(南京广润生物制品有限公司,批号为 F14021350);白术精提取物(提取得率约 2.5%,浙江中医药大学药物研究所自制)。

1.4 仪器 TBA-40FR 全自动生化仪(日本东芝医疗系统株式会社);FASCO-3010D 全自动血流变仪(重庆维多科技有限公司);MoorFLPI 散斑全帧实时扫描成像系统/固态恒温激光发射器(英国 Moor 公

司); Power wave340 酶标仪 (美国 Bio-Tek 公司); Microcl17 微量离心机 (美国 Thermo 公司); RH basic2 组织精密匀浆机 (德国 IKA 公司); FB2204B 电子天平 (上海精科天美仪器有限公司); WH-861 涡悬混合器 (太仓市科教器材厂); PK-324 型电热恒温水浴锅 (上海精宏实验设备有限公司)。

## 2 方法

2.1 造模与给药 50 只雄性 SD 大鼠给予高糖高脂饲料 (基础饲料 73%、蔗糖 10%、猪油 10%、蛋黄粉 5%、胆固醇 1.5%、胆盐 0.5%) 喂养加梯度酒饮 (红星二锅头酒加蒸馏水稀释, 酒精逐渐从 5% 递增至 22%, 每 3 d 递增 2%) 4 周, 建立高脂血症模型。模型制备成功后, 按照血清 TC 水平分成 5 组, 每组 10 只, 分别为模型对照组、阳性对照组 (依折麦布 1 mg/kg)、复方白术提取物 3 个剂量组 (36、24、16 mg/kg), 另取正常 SD 大鼠 10 只作为正常对照组。造模的同时每天灌胃给药, 连续 10 周, 给药容积 10 mL/kg, 正常对照组及模型对照组灌胃等量蒸馏水。

### 2.2 指标检测

2.2.1 血脂水平测定 造模 4 周及给药 2、4、6 周后, 各组大鼠空腹 (禁食不禁水) 12 h, 眼底丛静脉取血 0.5 mL, 37 ℃ 水浴 2 h, 3 500 r/min 离心 10 min, 分离血清, 全自动生化分析仪检测 TC、TG 及 HDL-C 水平。采用公认的 Friedewald 计算法<sup>[5]</sup>测定 LDL-C 水平,  $LDL-C = TC - HDL-C - TG/2.2$ 。测定动脉粥样硬化指数 (AI)<sup>[6]</sup>,  $AI = (TC - HDL-C) / HDL-C$ 。

2.2.2 尾部微循环血流量测定 给药 7 周后, MoorFLPI 散斑全帧实时扫描成像系统仪检测大鼠尾部微循环。清醒状态下, 将大鼠尾部置于扫描头正下方视野处, 选定大鼠尾部约 1 cm 处 5×5 像素面积的测定区域, 测定皮下 1 mm 的血流量, 持续 1 min (仪器参数: 扫描距离为 35 cm, 扫描速度为每秒 25 帧图像, 扫描精度为低分辨率)。实验过程中务必保证实验房间安静, 测量结束及时采集数据及图像, 以便进行数据、图像处理。

2.2.3 血液流变学指标测定 给药 10 周后, 空腹 12 h, 用 3% 戊巴比妥钠 (按 2 mL/kg 体质量) 腹腔注射麻醉, 下腔静脉取血 4 mL, 按 10 μL/mL 加入已有肝素钠 (1 500 μL/mL) 40 μL 的抗凝管中。4 h 内用全自动血液流变仪检测血液流变学指标。

2.2.4 肝脂水平测定 末次给药后, 大鼠处死, 活体解剖取肝脏, 用冰生理盐水冲洗, 滤纸吸干,

剪取 0.5 g 肝左叶中部组织, 剪成小块, 加入预冷的 0.9% 生理盐水 (9 倍体积) 4.5 mL, 在冰水浴中制成 10% 肝匀浆, 3 500 r/min 离心 10 min, 吸取上清液, 酶标仪比色法测定肝组织 TC、TG 水平。

2.2.5 血清及肝脏相关酶水平测定 用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定血清 LCAT 水平, 肝脏 HMGR、FAS、ACAT 水平。利用双抗体夹心法, 在 LCAT (或 HMGR、FAS、ACAT) 抗体包被的微孔板中加入 10 μL 血清或肝匀浆样本及标准品, 孵育 30 min, 使样本中的酶与固相板中抗体结合, 洗去其他非特异物质后, 加入辣根过氧化物酶, 形成抗体-抗原-酶标抗体复合物, 孵育 30 min, 洗涤酶标板 5 次, 加底物三甲基硼显色, 并在酸的作用下终止反应, 在 450 nm 波长测定吸光度。

2.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析, 所有数据均用  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用单因素方差分析, 假定方差齐性采用 LSD-*t* 检验, 未假定方差齐性采用 Games-Howell 检验,  $P < 0.05$  为差异有显著性。

## 3 实验结果

3.1 对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响 造模 4 周: 与正常对照组比较, 各造模组大鼠血清 TC、TG 及 AI 水平均明显升高 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); 造模组间相互比较, 各组间血脂水平均无明显差异 ( $P > 0.05$ ), 提示造模成功, 见表 1。给药 2 周: 与模型对照组比较, 复方白术提取物各剂量组大鼠血脂水平变化不大, 见表 2。给药 4 周: 与模型对照组比较, 复方白术提取物各剂量组大鼠血清 TC 水平均降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 高剂量组大鼠 HDL-C 水平升高, 中剂量组大鼠 HDL-C 水平升高, AI 水平降低 ( $P < 0.05$ ), 见表 3。给药 6 周: 与模型对照组比较, 复方白术提取物各剂量组大鼠血清 AI 水平均降低, 高剂量组大鼠 TC、LDL-C 水平降低, 中剂量组大鼠 TC 水平降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 见表 4。提示复方白术提取物能有效调节高脂血症大鼠血清 TC、LDL-C、HDL-C 及 AI 水平, 但对血清 TG 无明显影响 ( $P > 0.05$ )。

3.2 对高脂血症模型大鼠肝脂水平的影响 与正常对照组比较, 模型对照组大鼠肝脏 TC、TG 水平明显升高 ( $P < 0.01$ )。与模型对照组比较, 复方白术提取物各剂量组大鼠肝脏 TG 水平明显降低, 高剂量组大鼠 TC 水平降低 ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ), 见表 5。提示复方白术提取物能降低高脂血症大鼠肝脏脂质水平。

表 1 造模 4 周大鼠血脂水平 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 1 Serum lipid levels of rats after modeling for four weeks ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 造模 4 周血脂水平                 |                            |                               |                               |                           |
|----------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|          |                               | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | AI                        |
| 正常对照组    | —                             | 1.53 ± 0.31                | 0.65 ± 0.09                | 0.77 ± 0.15                   | 0.46 ± 0.18                   | 0.98 ± 0.11               |
| 模型对照组    | —                             | 1.93 ± 0.45 <sup>#</sup>   | 1.28 ± 0.37 <sup>#</sup>   | 0.70 ± 0.09                   | 0.65 ± 0.35                   | 1.79 ± 0.64 <sup>##</sup> |
| 依折麦布组    | 1                             | 1.91 ± 0.41 <sup>#</sup>   | 1.47 ± 0.46 <sup>#</sup>   | 0.69 ± 0.08                   | 0.55 ± 0.41                   | 1.81 ± 0.76 <sup>##</sup> |
| 复方白术高剂量组 | 36                            | 1.98 ± 0.29 <sup>#</sup>   | 1.68 ± 0.45 <sup>##</sup>  | 0.69 ± 0.10                   | 0.53 ± 0.19                   | 1.94 ± 0.57 <sup>##</sup> |
| 复方白术中剂量组 | 24                            | 1.94 ± 0.28 <sup>#</sup>   | 1.58 ± 0.40 <sup>##</sup>  | 0.68 ± 0.15                   | 0.54 ± 0.18                   | 1.93 ± 0.65 <sup>##</sup> |
| 复方白术低剂量组 | 16                            | 1.93 ± 0.27 <sup>#</sup>   | 1.26 ± 0.32 <sup>#</sup>   | 0.69 ± 0.14                   | 0.66 ± 0.22                   | 1.82 ± 0.28 <sup>##</sup> |

注：与正常对照组比较，<sup>#</sup>*P* < 0.05，<sup>##</sup>*P* < 0.01

表 2 给药 2 周对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 2 Effects on serum lipid levels of hyperlipidemia rats after CBE treating for two weeks ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 给药 2 周血脂水平                 |                            |                               |                               |                           |
|----------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|          |                               | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | AI                        |
| 正常对照组    | —                             | 1.48 ± 0.27                | 0.74 ± 0.24                | 0.66 ± 0.17                   | 0.49 ± 0.29                   | 1.45 ± 1.10               |
| 模型对照组    | —                             | 2.11 ± 0.40 <sup>##</sup>  | 0.99 ± 0.40                | 0.60 ± 0.09                   | 1.06 ± 0.39 <sup>##</sup>     | 2.56 ± 0.68 <sup>##</sup> |
| 依折麦布组    | 1                             | 1.71 ± 0.26 <sup>*</sup>   | 1.52 ± 0.48                | 0.63 ± 0.08                   | 0.40 ± 0.26 <sup>**</sup>     | 1.76 ± 0.54 <sup>*</sup>  |
| 复方白术高剂量组 | 36                            | 2.08 ± 0.29                | 1.46 ± 0.27                | 0.62 ± 0.10                   | 0.79 ± 0.20                   | 2.38 ± 0.59               |
| 复方白术中剂量组 | 24                            | 2.04 ± 0.40                | 1.31 ± 0.43                | 0.63 ± 0.14                   | 0.81 ± 0.20                   | 2.28 ± 0.44               |
| 复方白术低剂量组 | 16                            | 2.20 ± 0.35                | 1.29 ± 0.51                | 0.62 ± 0.14                   | 1.00 ± 0.39                   | 2.71 ± 0.96               |

注：与正常对照组比较，<sup>##</sup>*P* < 0.01；与模型对照组比较，<sup>\*</sup>*P* < 0.05，<sup>\*\*</sup>*P* < 0.01

表 3 给药 4 周对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 3 Effects on serum lipid levels of hyperlipidemia rats after CBE treating for four weeks ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 给药 4 周血脂水平                 |                            |                               |                               |                           |
|----------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|          |                               | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | AI                        |
| 正常对照组    | —                             | 1.60 ± 0.24                | 0.68 ± 0.15                | 0.65 ± 0.10                   | 0.64 ± 0.15                   | 1.47 ± 0.21               |
| 模型对照组    | —                             | 3.06 ± 0.98 <sup>##</sup>  | 1.16 ± 0.54                | 0.50 ± 0.08 <sup>##</sup>     | 2.03 ± 1.03 <sup>#</sup>      | 5.19 ± 1.77 <sup>##</sup> |
| 依折麦布组    | 1                             | 1.81 ± 0.30 <sup>**</sup>  | 1.64 ± 0.54                | 0.65 ± 0.12 <sup>**</sup>     | 0.42 ± 0.38 <sup>*</sup>      | 1.85 ± 0.56 <sup>**</sup> |
| 复方白术高剂量组 | 36                            | 2.24 ± 0.48 <sup>**</sup>  | 1.47 ± 0.53                | 0.63 ± 0.07 <sup>*</sup>      | 0.94 ± 0.42                   | 2.68 ± 1.23               |
| 复方白术中剂量组 | 24                            | 2.16 ± 0.30 <sup>**</sup>  | 1.60 ± 0.54                | 0.62 ± 0.08 <sup>*</sup>      | 0.82 ± 0.41                   | 2.55 ± 0.79 <sup>*</sup>  |
| 复方白术低剂量组 | 16                            | 2.51 ± 0.29 <sup>*</sup>   | 1.48 ± 0.34                | 0.57 ± 0.10                   | 1.27 ± 0.32                   | 3.53 ± 1.02               |

注：与正常对照组比较，<sup>#</sup>*P* < 0.05，<sup>##</sup>*P* < 0.01；与模型对照组比较，<sup>\*</sup>*P* < 0.05，<sup>\*\*</sup>*P* < 0.01

表 4 给药 6 周对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 4 Effects on serum lipid levels of hyperlipidemia rats after CBE treating for six weeks ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/<br>(mg·kg <sup>-1</sup> ) | 给药 6 周血脂水平                 |                            |                               |                               |                           |
|----------|-------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------|
|          |                               | TC/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | HDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | LDL-C/(mmol·L <sup>-1</sup> ) | AI                        |
| 正常对照组    | —                             | 1.60 ± 0.16                | 0.64 ± 0.16                | 0.69 ± 0.07                   | 0.62 ± 0.13                   | 1.33 ± 0.20               |
| 模型对照组    | —                             | 2.93 ± 0.50 <sup>##</sup>  | 1.28 ± 0.38 <sup>##</sup>  | 0.58 ± 0.09                   | 1.77 ± 0.53 <sup>##</sup>     | 4.11 ± 0.93 <sup>##</sup> |
| 依折麦布组    | 1                             | 2.01 ± 0.32 <sup>**</sup>  | 1.70 ± 0.53                | 0.86 ± 0.13 <sup>**</sup>     | 0.44 ± 0.42 <sup>**</sup>     | 1.35 ± 0.19 <sup>**</sup> |
| 复方白术高剂量组 | 36                            | 2.28 ± 0.41 <sup>**</sup>  | 1.32 ± 0.24                | 0.69 ± 0.07                   | 0.98 ± 0.30 <sup>*</sup>      | 2.29 ± 0.51 <sup>**</sup> |
| 复方白术中剂量组 | 24                            | 2.38 ± 0.23 <sup>**</sup>  | 1.17 ± 0.34                | 0.70 ± 0.11                   | 1.15 ± 0.27                   | 2.54 ± 0.86 <sup>*</sup>  |
| 复方白术低剂量组 | 16                            | 2.61 ± 0.32                | 1.37 ± 0.19                | 0.73 ± 0.12                   | 1.27 ± 0.32                   | 2.66 ± 0.51 <sup>*</sup>  |

注：与正常对照组比较，<sup>##</sup>*P* < 0.01；与模型对照组比较，<sup>\*</sup>*P* < 0.05，<sup>\*\*</sup>*P* < 0.01

表 5 复方白术提取物对高脂血症模型大鼠肝脂水平的影响 ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

Tab. 5 Effects of CBE on hepatic lipid levels in hyperlipidemia rats ( $\bar{x} \pm s, n=10$ )

| 组别       | 剂量/(mg·kg <sup>-1</sup> ) | TC/(mmol·g prot <sup>-1</sup> ) | TG/(mmol·g prot <sup>-1</sup> ) |
|----------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| 正常对照组    | —                         | 0.17 ± 0.09                     | 0.27 ± 0.02                     |
| 模型对照组    | —                         | 0.43 ± 0.05 <sup>##</sup>       | 0.34 ± 0.04 <sup>##</sup>       |
| 依折麦布组    | 1                         | 0.24 ± 0.06 <sup>**</sup>       | 0.24 ± 0.05 <sup>**</sup>       |
| 复方白术高剂量组 | 36                        | 0.28 ± 0.07 <sup>**</sup>       | 0.16 ± 0.03 <sup>**</sup>       |
| 复方白术中剂量组 | 24                        | 0.37 ± 0.08                     | 0.20 ± 0.10 <sup>*</sup>        |
| 复方白术低剂量组 | 16                        | 0.34 ± 0.09                     | 0.17 ± 0.03 <sup>**</sup>       |

注：与正常对照组比较，<sup>##</sup>*P* < 0.01；与模型对照组比较，<sup>\*</sup>*P* < 0.05，<sup>\*\*</sup>*P* < 0.01

3.3 对高脂血症模型大鼠血清及肝脏相关酶水平的影响 与正常对照组比较,模型对照组大鼠血清LCAT水平降低,肝脏FAS、HMGCR及ACAT水平升高( $P<0.01$ )。与模型对照组比较,复方白术提取物各剂量组大鼠血清LCAT水平升高,肝脏

HMGCR及ACAT水平降低( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ );高、低剂量组大鼠肝脏FAS水平明显降低( $P<0.01$ ),见表6。提示复方白术提取物能升高高脂血症大鼠血清中LCAT水平,抑制肝脏FAS、HMGCR及ACAT水平。

表 6 复方白术提取物对高脂血症模型大鼠脂质代谢相关酶水平的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )  
Tab. 6 Effects of CBE on lipid metabolism enzyme levels in hyperlipidemia rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

| 组别       | 剂量/<br>( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 血清                                           | 肝脏                                        |                                          |                                         |
|----------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------|-----------------------------------------|
|          |                                             | LCAT/( $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | FAS/( $\text{nmol} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | HMGCR/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ) | ACAT/( $\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$ ) |
| 正常对照组    | —                                           | 37.84 $\pm$ 1.59                             | 7.85 $\pm$ 0.39                           | 34.94 $\pm$ 2.68                         | 62.22 $\pm$ 6.13                        |
| 模型对照组    | —                                           | 33.93 $\pm$ 2.17 <sup>##</sup>               | 9.78 $\pm$ 0.65 <sup>##</sup>             | 41.49 $\pm$ 3.24 <sup>##</sup>           | 73.85 $\pm$ 5.78 <sup>##</sup>          |
| 依折麦布组    | 1                                           | 35.18 $\pm$ 3.42                             | 8.84 $\pm$ 0.84                           | 38.05 $\pm$ 3.59                         | 69.69 $\pm$ 6.16                        |
| 复方白术高剂量组 | 36                                          | 37.41 $\pm$ 2.03 <sup>**</sup>               | 8.06 $\pm$ 1.16 <sup>**</sup>             | 33.57 $\pm$ 3.35 <sup>**</sup>           | 59.73 $\pm$ 5.92 <sup>**</sup>          |
| 复方白术中剂量组 | 24                                          | 36.43 $\pm$ 1.90 <sup>*</sup>                | 8.98 $\pm$ 1.04                           | 34.67 $\pm$ 3.39 <sup>**</sup>           | 60.43 $\pm$ 5.52 <sup>**</sup>          |
| 复方白术低剂量组 | 16                                          | 36.78 $\pm$ 2.26 <sup>*</sup>                | 8.49 $\pm$ 0.81 <sup>**</sup>             | 36.20 $\pm$ 4.11 <sup>**</sup>           | 62.16 $\pm$ 6.49 <sup>**</sup>          |

注:与正常对照组比较,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

3.4 对高脂血症模型大鼠血液流变学指标的影响 与正常对照组比较,模型对照组大鼠3、30、200 s<sup>-1</sup>切变率下的全血黏度、血浆黏度水平升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ )。与模型对照组比较,复方白术提取物各剂量组大鼠的血浆黏度均明显降低,

高剂量组大鼠30、200 s<sup>-1</sup>切变率下的全血黏度明显降低( $P<0.01$ ),中剂量组大鼠30 s<sup>-1</sup>切变率下的全血黏度降低( $P<0.05$ ),见表7。提示复方白术提取物能降低中、高切变率下的全血黏度及血浆黏度,但对低切变率者无影响( $P>0.05$ )。

表 7 复方白术提取物对高脂血症模型大鼠血液流变学的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )  
Tab. 7 Effects of CBE on hemorheologies in hyperlipidemia rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

| 组别       | 剂量/<br>( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 全血黏度/( $\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$ ) |                               |                               | 血浆黏度/<br>( $\text{mPa} \cdot \text{s}^{-1}$ ) |
|----------|---------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------|
|          |                                             | 3 s <sup>-1</sup>                         | 30 s <sup>-1</sup>            | 200 s <sup>-1</sup>           |                                               |
| 正常对照组    | —                                           | 11.60 $\pm$ 0.30                          | 7.66 $\pm$ 0.62               | 6.85 $\pm$ 0.64               | 1.25 $\pm$ 0.26                               |
| 模型对照组    | —                                           | 12.53 $\pm$ 0.36 <sup>##</sup>            | 8.79 $\pm$ 0.56 <sup>#</sup>  | 8.04 $\pm$ 0.66 <sup>#</sup>  | 2.99 $\pm$ 0.75 <sup>##</sup>                 |
| 依折麦布组    | 1                                           | 12.25 $\pm$ 1.57                          | 7.10 $\pm$ 1.35 <sup>**</sup> | 6.16 $\pm$ 1.28 <sup>**</sup> | 1.36 $\pm$ 0.22 <sup>**</sup>                 |
| 复方白术高剂量组 | 36                                          | 12.00 $\pm$ 0.79                          | 7.59 $\pm$ 0.61 <sup>**</sup> | 6.97 $\pm$ 0.59 <sup>**</sup> | 1.23 $\pm$ 0.20 <sup>**</sup>                 |
| 复方白术中剂量组 | 24                                          | 12.27 $\pm$ 1.06                          | 7.53 $\pm$ 0.61 <sup>*</sup>  | 7.34 $\pm$ 0.65               | 1.35 $\pm$ 0.25 <sup>**</sup>                 |
| 复方白术低剂量组 | 16                                          | 12.49 $\pm$ 1.84                          | 7.60 $\pm$ 0.48               | 7.50 $\pm$ 0.31               | 1.16 $\pm$ 0.18 <sup>**</sup>                 |

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ,<sup>##</sup> $P<0.01$ ;与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$

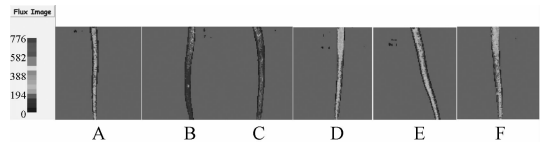
3.5 对高脂血症模型大鼠尾部微循环血流量的影响 与正常对照组比较,模型对照组大鼠尾部微循环血流量降低( $P<0.05$ );与模型对照组比较,复方白术提取物各剂量组大鼠尾部微循环血流量均升高( $P<0.05$ ,  $P<0.01$ ),见表8、图1。提示复方白术提取物能改善高脂血症大鼠尾部微循环障碍。

表 8 复方白术提取物对高脂血症模型大鼠尾部微循环血流量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Tab. 8 Effects of CBE on tail microcirculation blood flows in hyperlipidemia rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

| 组别       | 剂量/( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) | 微循环血流量/PU                        |
|----------|-----------------------------------------|----------------------------------|
| 正常对照组    | —                                       | 175.77 $\pm$ 32.97               |
| 模型对照组    | —                                       | 146.74 $\pm$ 26.19 <sup>#</sup>  |
| 依折麦布组    | 1                                       | 162.40 $\pm$ 8.66                |
| 复方白术高剂量组 | 36                                      | 190.75 $\pm$ 21.81 <sup>**</sup> |
| 复方白术中剂量组 | 24                                      | 203.93 $\pm$ 36.36 <sup>**</sup> |
| 复方白术低剂量组 | 16                                      | 179.95 $\pm$ 66.47 <sup>*</sup>  |

注:与正常对照组比较,<sup>#</sup> $P<0.05$ ;与模型对照组比较,<sup>\*</sup> $P<0.05$ ,<sup>\*\*</sup> $P<0.01$



A. 正常对照组 B. 模型对照组 C. 依折麦布组 D. 复方白术高剂量组 E. 复方白术中剂量组 F. 复方白术低剂量组

A. normal group B. model group C. Ezetimibe group D. CBE high dose group E. CBE medium dose group F. CBE low dose group

图 1 复方白术提取物对高脂血症模型大鼠尾部微循环血流量的影响 ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Fig. 1 Effects of CBE on tail microcirculation blood flows in hyperlipidemia rats ( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

## 4 讨论

高脂血症属中医学“痰”的范畴,膏脂过多浊化而成湿浊、痰饮,使气血运行障碍,脏腑功能失调,而成高脂血症。《古今图书集成医部全录》说<sup>[7]</sup>:“醇酒之性,大热大毒”,“酒性喜升,气必

随之，痰郁于上，溺涩于下。”过食肥甘厚味导致模型大鼠脾胃运化失职，水谷肥甘之物不能化生气血，生痰生湿致高脂血症，加之醇酒，会加剧病情的恶化。本研究采用长期高糖高脂饲料复合酒饮法喂养 SD 大鼠，使模型大鼠血清 TC、TG、LDL-C 及 AI 水平，肝脏 TC、TG 水平明显升高。在高脂饲料基础上加入酒饮，模拟“过食肥甘醇酒”致高脂血症，更符合人类日常饮食不节、饮酒无度的不良生活习惯<sup>[8]</sup>。

“脾为生痰之源”<sup>[9]</sup>，“过食肥甘醇酒”致高脂血症的基本病机为脾失健运，水湿不化，津液阻滞脉中，形成脂浊，故健脾益气、化痰降浊是基本治则。复方白术提取物由白术等组成，白术具有健脾益气、燥湿利水的功效，与高脂血症的治则相符。实验结果显示复方白术提取物给药后，大鼠血清 TC、LDL-C 及 AI 水平降低，HDL-C 明显升高，肝脏 TC、TG 明显降低，提示复方白术提取物具有调节高脂血症大鼠脂质水平的作用，通过恢复模型大鼠脾运化水湿的功能，减少痰饮、瘀血等病理产物在体内转化为脂浊积聚<sup>[10]</sup>。

体内精微输布失常，聚湿为痰，壅塞脉道，阻滞气机，血运不畅，脉络涩滞。提示脂质代谢紊乱会造成血液流变学指标异常和微循环障碍。血浆作为全血的介质，与血中各种脂类、蛋白质、糖类等高分子物质的量有关，血清 TC、TG 及 LDL-C 水平增加使血浆黏度升高，从而影响全血黏度<sup>[11]</sup>。实验结果显示模型大鼠血浆黏度及全血黏度明显升高，尾部微循环血流量降低。由于血脂增高引起血浆黏度升高，血液中高浓度的脂肪沉积在血管内壁，使血管内壁粗糙、硬化、狭窄，血流量减少造成微循环障碍<sup>[12]</sup>。复方白术提取物给药后，大鼠血浆黏度及全血黏度明显降低，尾部微循环血流量升高。提示复方白术提取物能降低高脂血症大鼠血液黏稠状态，抑制胆固醇在血管壁的聚集沉积，改善微循环。通过调节机体血流，通畅气机，使气血运行无阻，维持血液的生成和循行<sup>[13]</sup>。

膏脂来源于机体直接吸收的外源性脂质和自身合成。HMGCR 是胆固醇合成的限速酶，参与胆固醇的合成，FAS 是脂肪酸合成过程的关键酶，参与体内甘油三酯的合成，复方白术提取物针对脂质合成：①能抑制肝脏 HMGCR 表达，可减少内源性的胆固醇合成，激活 LDL 受体，增强吸收血中的 LDL-C，使 LDL-C 量降低<sup>[14]</sup>。②抑制肝脏 FAS 水平，可能是作用于 FAS 的多个功能域，阻断脂肪

酸合成，减少游离脂肪酸量<sup>[15]</sup>。提示复方白术提取物从抑制胆固醇与脂肪酸的合成来降低机体脂质水平。

参与脂蛋白分泌，血浆中转运、消除等代谢过程相关的酶有 LCAT、ACAT 等。复方白术提取物对胆固醇转化的作用：①能升高大鼠血清 LCAT 水平，促进 HDL 介导的胆固醇逆转运过程，减少游离胆固醇与胆固醇脂量，促使新生的 HDL 成熟和增大，与 HDL-C 水平升高的结果相一致<sup>[16]</sup>。②降低大鼠肝脏 ACAT 水平，阻止肝脏中脂蛋白的装配，减少载脂蛋白 B 及脂蛋白的分泌，减少胆固醇脂的生成<sup>[17]</sup>。提示复方白术提取物通过影响 LCAT 与 ACAT 的表达，促进胆固醇的转化，降低血脂。

综上所述，复方白术提取物能降低高脂血症模型大鼠的血清和肝脏脂质水平，改善血液流变性和微循环，其降血脂的机制主要是通过抑制胆固醇及脂肪酸合成酶的活性，调节胆固醇转化相关酶的表达，来减少血脂及脂蛋白的生成和沉积，缓解血液流动阻力，增大血流量，使机体脂质代谢维持正常<sup>[18]</sup>。

#### 参考文献：

- [1] 梁纪文. 高脂血症的中医病因病机探讨[J]. 中国临床医生, 2012, 40(3): 23-24.
- [2] 苏孝共, 徐优晓, 林崇良. 降脂中药的性效辨析及机理探讨[J]. 中医药学报, 2006, 24(8): 1564-1565.
- [3] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2015 年版一部[S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015: 103-104.
- [4] 唐琪晶, 陈素红, 潘丹丹, 等. 白术精提物对代谢性高脂血症大鼠的药效及机制研究[J]. 中国中药杂志, 2015, 40(9): 1803-1807.
- [5] 王蓓丽, 孙 林, 潘柏申. 低密度脂蛋白胆固醇检测方法的研究进展[J]. 检验医学, 2013, 28(11): 975-980.
- [6] 刘节武, 刘晓东, 张冠茂, 等. 冠心病患者中非高密度脂蛋白胆固醇和动脉粥样硬化指数水平分析[J]. 中国医科大学学报, 2014, 43(1): 84-86.
- [7] 孙劲晖, 赵鲲鹏, 孙岸弢. 酒精性肝病治疗思路纲要[J]. 中医药学报, 2010, 40(1): 1-4.
- [8] 夏超群, 吕圭源, 陈素红, 等. 长期高糖高脂饮食对大鼠血压及肝功能的影响[J]. 中药药理与临床, 2012, 28(3): 122-124.
- [9] 杨胜兰. 高脂血症的基本病机探讨[J]. 中医杂志, 2005, 46(11): 861-863.
- [10] 汪正广, 吴常青, 汪春彦, 等. 广玉兰油对高脂血症大鼠调血脂作用及其机制的研究[J]. 中成药, 2010, 32(10): 1679-1682.
- [11] 董玉江, 陈守强. 全血粘度影响因素的多元线性回归分析

[J]. 中国实用医药, 2010, 5(1): 24-25.

[12] Rodrigues S F, Almeida-Paula L D, Granger D N. Synergistic effects of high blood cholesterol and hypertension on leukocyte and platelet recruitment in the cerebral microcirculation[J]. *Hypertension*, 2014, 63(4): 747-752.

[13] Liu Y, Gutterman D D. Vascular control in humans: focus on the coronary microcirculation[J]. *Basic Res Cardiol*, 2009, 104(3): 211-227.

[14] Galle M, Kladniew B R, Castro M A, *et al.* Modulation by geraniol of gene expression involved in lipid metabolism leading to a reduction of serum-cholesterol and triglyceride levels[J]. *Phytomedicine*, 2015, 22(7-8): 696-704.

[15] Tai C J, Choong C Y, Shi Y C, *et al.* Solanum nigrum protects against hepatic fibrosis via suppression of hyperglycemia in high-fat/ethanol diet-induced rats[J]. *Molecules*, 2016, 21(3): 269-280.

[16] Tu Y, Sun D, Zeng X, *et al.* Piperine potentiates the hypocholesterolemic effect of curcumin in rats fed on a high fat diet[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 8(1): 260-266.

[17] Eguchi K, Ujiwara Y, Hayashida A, *et al.* Manzamine A, a marine-derived alkaloid, inhibits accumulation of cholesterol ester in macrophages and suppresses hyperlipidemia and atherosclerosis *in vivo* [J]. *Bioorg Med Chem*, 2013, 21(13): 3831-3838.

[18] Rouhi-Boroujeni H, Rouhi-Boroujeni H, Heidarian E, *et al.* Herbs with anti-lipid effects and their interactions with statins as a chemical anti-hyperlipidemia group drugs: A systematic review[J]. *ARYA Atheroscler*, 2015, 11(4): 244-251.

# 麝香酮对戊四氮慢性点燃大鼠癫痫模型脑内 c-Fos 表达的影响

程记伟<sup>1</sup>, 白 宇<sup>1\*</sup>, 张晓菁<sup>2</sup>, 张利军<sup>1</sup>, 赵 卿<sup>1</sup>  
(1. 上海中医药大学附属普陀医院神经内科, 上海 200062; 2. 上海中医药大学附属普陀医院神经电生理室, 上海 200062)

**摘要:** **目的** 探讨麝香酮 (muscone) 抗痫作用及可能的作用机制。**方法** 将健康雄性 SD 大鼠 90 只随机分成 6 组, 即正常对照组, 模型对照组, 麝香酮小、中、大剂量组 (10、50、100 mg/kg), 丙戊酸钠组, 每组各 15 只。通过免疫组化、Western blot 及 qRT-PCR 方法观察大鼠癫痫发作程度与脑内 c-Fos 表达情况, 以及麝香酮对其干预作用。**结果** 正常对照组大鼠无癫痫发作, 脑组织中仅有少量 c-Fos 表达, 而模型对照组及麝香酮小剂量组大鼠癫痫发作级别较高, 脑皮质及海马中有大量 c-Fos 表达, 麝香酮中、大剂量组大鼠癫痫发作级别较模型对照组低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), c-Fos 表达较模型对照组减少 ( $P < 0.01$ )。与麝香酮中剂量组比较, 大剂量组大鼠癫痫发作级别更低 ( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ), c-Fos 表达减少更加明显 ( $P < 0.01$ )。**结论** 麝香酮具有一定的抗痫作用, 且呈量效关系, 可能与阻断脑内 c-Fos 表达有关。

**关键词:** 麝香酮; 癫痫; 点燃模型; c-Fos

**中图分类号:** R966      **文献标志码:** A      **文章编号:** 1001-1528(2016)07-1443-07

**doi:**10.3969/j.issn.1001-1528.2016.07.002

## Influence of muscone on c-Fos expression in brains of rat kindling model of epilepsy chronically induced by pentylenetetrazol

CHENG Ji-wei<sup>1</sup>, BAI Yu<sup>1\*</sup>, ZHANG Xiao-jing<sup>2</sup>, ZHANG Li-jun<sup>1</sup>, ZHAO Qing<sup>1</sup>  
(1. Department of Neurology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200062, China; 2. Department of Nerve Electrophysiology, Putuo Hospital Affiliated to Shanghai University of TCM, Shanghai 200062, China)

**收稿日期:** 2015-12-30

**基金项目:** 上海市“杏林新星”计划资助项目 (ZYSN XD011-RC-XLXX-20130002); 上海中医药大学 (预算内) 课题资助项目 (2013JW56); 上海中医药大学第五批后备业务专家培养计划资助项目 (B-X-80)

**作者简介:** 程记伟 (1980—), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向为癫痫及脑血管疾病的中西医防治。Tel: 13818606517, E-mail: chengjiwei1@126.com

**\*通信作者:** 白 宇 (1960—), 男, 教授, 主任医师, 硕士生导师, 研究方向为癫痫及脑血管疾病的中西医防治。Tel: 13788938062, E-mail: baiyu\_bb@sina.com