

灯盏花乙素磷脂复合物脂微球质量评价

罗 田¹, 贺智勇¹, 茅向军^{1,2}, 沈祥春¹, 陶 玲^{1*}, 许乾丽^{1,3*}

[1. 贵州医科大学药学院, 贵州省天然药物资源高效利用工程中心 (贵州省高等学校天然药物药理与成药性评价特色重点实验室, 贵州医科大学-贵阳市联合重点实验室, 天然药物资源优效利用重点实验室), 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州省药品监督管理局检查中心, 贵州 贵阳 550081; 3. 贵州省食品检验检测院, 贵州 贵阳 550004]

摘要: **目的** 评价灯盏花乙素磷脂复合物脂微球质量。**方法** HPLC 法测定灯盏花乙素含量, 观察脂微球外观形态, 测定其 pH 值、粒径、酸值、甲氧基苯胺值、游离脂肪酸含量、过氧化值, 再进行有关物质检查。**结果** 灯盏花乙素在 1~128 $\mu\text{g/mL}$ 范围内线性关系良好 ($r=0.999\ 8$), 加样回收率为 89.85%~97.52%, RSD 为 0.35%~1.87%, 3 批样品中其平均含量为 $(35.77\pm0.14)\ \mu\text{g/g}$ 。所得脂微球呈乳白色, 呈球形或类球形, pH 值为 7.00~7.05, 平均粒径为 160.59 nm, 酸值为 0.94 mg/g, 游离脂肪酸含量为 3.57 mmol/L, 甲氧基苯胺值为 0.80, 过氧化值为 0.45 mmol/kg, 均符合相关规定。在规定条件下的破坏性试验中, 未发现相关杂质产生。**结论** 该方法稳定可行, 所制得的灯盏花乙素磷脂复合物脂微球相关指标均符合国家质量标准检查项目要求。

关键词: 灯盏花乙素; 磷脂复合物; 脂微球; 质量评价; HPLC

中图分类号: R927.2 **文献标志码:** B **文章编号:** 1001-1528(2023)10-3407-05

doi: 10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.041

药品质量检验方法是保证药品合格性的关键^[1], 进一步发展药品质量检验方法具有一定意义。灯盏花乙素是从菊科植物灯盏花中提取出的主要活性成分^[2], 具有抗炎、抗氧化、抑制血小板聚集、保护血管内皮等作用^[3-5], 可用于治疗各种心脑血管疾病^[6-8]。但该成分脂水溶解性差, 生物利用度低, 导致相关传统剂型限制了其临床应用。

脂微球递送系统是平均粒径为 200 nm 的亚微乳递送系统, 作为一种新型药物转运系统具有选择性蓄积于炎症部位的特点和优势^[9]。课题组前期根据文献 [10-12] 报道, 先将灯盏花乙素制成磷脂复合物以提高其脂溶性, 再进一步将其制成脂微球, 以期开发可更好透过血脑屏障的相关制剂提供参考。

另外, 乳剂中游离脂肪酸过高会导致心力衰竭、高血压、2 型糖尿病^[13-15]; 油相容易氧化产生过氧化物, 破坏人体细胞膜的正常生理功能, 引发安全问题^[16], 故游离脂肪酸含量、过氧化值、甲氧基苯胺值等是衡量脂肪乳质量的重要指标。为了保障灯盏花乙素磷脂复合物脂微球安全

性, 本实验测定上述指标以建立该制剂质量控制方法。

1 材料

85-2B 型恒温加热磁力搅拌器 (金坛市科析仪器有限公司); ME104/02 型电子天平 [梅特勒-托利多仪器 (上海) 有限公司]; PB-10 型 PH 计 (德国赛多利斯公司); BS-223S 型电子天平 (北京赛多利斯仪器有限公司); KQ3200 型超声波清洗器 (昆山市超声仪器有限公司); UltiMate 3000 型高效液相色谱仪 (美国 Thermo Fisher 公司); NanoBrook 90Plus PALS 型激光粒度仪 (美国布鲁克海文仪器公司)。

灯盏花乙素对照品 (成都克洛玛生物科技有限公司, 批号 CHB18060, 纯度 $\geq 95\%$)。注射用大豆磷脂、蛋黄卵磷脂 (上海太伟药业股份有限公司); 注射用中链脂肪酸甘油三酯、注射用甘油 (浙江遂昌惠康药业有限公司); 注射用大豆油 (浙江田雨山药用油有限公司); 泊洛沙姆 188 (F-68, 西安悦来医药科技有限公司); 对甲氧基苯胺 (萨恩化学技术有限公司); 棕榈酸 (梯希爱上海化成工业

收稿日期: 2022-03-27

基金项目: 贵州省科技创新基地项目 (黔科合中引地 [2023] 003 号); 贵州省科技创新团队项目 (黔科合人才团队 [2015] 4025 号); 贵州省高层次创新型人才百层次人才项目 (贵州省科技厅黔科合人才 [2015] 4029 号); 贵州省卫生健康委科学技术项目 (gzwjkj2019-1-188); 贵阳市科技计划项目 (筑科合同 [2017] 30-25 号); 贵州医科大学药学国际科技合作基地 (黔科合平台人才 [2017] 5802 号)

作者简介: 罗 田 (1994—), 女, 硕士生, 从事食品药品质量控制关键技术研究。Tel: 15761672524, E-mail: 542108613@qq.com

* **通信作者:** 陶 玲 (1975—), 女, 硕士, 教授, 从事药物新剂型和新技术、中药和民族药新药开发研究。Tel: (0851) 88416160, E-mail: 649511230@qq.com

许乾丽 (1964—), 女, 硕士, 主任药师, 从事食品药品质量控制关键技术研究。Tel: (0851) 86811378, E-mail: 1500368608@qq.com

有限公司，纯度 $\geq 97.0\%$)；油酸、四氢呋喃（西陇科学股份有限公司）。乙腈、甲醇为色谱纯（美国天地公司）。

2 方法与结果

2.1 磷脂复合物制备 根据文献 [10-12] 报道和课题组前期优化结果，精密称取灯盏花乙素原料药 0.6 g、大豆磷脂 1.8 g，溶于 20 mL 混合溶剂（甲醇：四氢呋喃=1：1）中，35 ℃ 水浴恒温冷凝回流 2.5 h，减压回收溶剂，加入适量二氯甲烷以充分溶解大豆磷脂、磷脂复合物，过 0.22 μm 微孔滤膜，适量二氯甲烷冲洗滤膜，合并滤液、洗液，减压除去二氯甲烷，即得，干燥 12 h，收集滤膜上的沉淀，计算复合率，公式为复合率= $[(W_{总}-W_{沉})/W_{总}] \times 100\%$ ($W_{沉}$ 为未复合灯盏花乙素沉淀量， $W_{总}$ 为灯盏花乙素投药量)，结果为 (93.21±1.09)%。

2.2 脂微球制备 称取 F-68 0.3 g、注射用甘油 1.25 g，分散于适量超纯水中，65 ℃ 磁力搅拌混合均匀，作为水相；称取蛋黄卵磷脂 0.6 g、中链脂肪酸甘油三酯 3.75 g、大豆油 1.25 g、油酸 0.25 g，磷脂复合物 25 mg，超声溶解，作为油相，用注射器将油相缓慢加到水相中，高速剪切得初乳，稀 NaOH 调节 pH 值，待温度降至室温后进行均质，即得。同法制备不含磷脂复合物的空白脂微球。

2.3 灯盏花乙素含量测定 采用 HPLC 法。

2.3.1 色谱条件 Ultiamte® LP-C₁₈ 色谱柱 (150 mm×4.6 mm，5 μm)；流动相乙腈-0.2% 磷酸 (20：80)；体积流量 1.0 mL/min；柱温 30 ℃；检测波长 334 nm；进样量 10 μL。

2.3.2 溶液制备

2.3.2.1 对照品溶液 精密称取灯盏花乙素对照品 10 mg，置于 50 mL 量瓶中，适量甲醇溶解并定容，得 0.2 mg/mL 贮备液，精密吸取 1 mL 至 10 mL 量瓶中，甲醇定容至刻度，摇匀，0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.3.2.2 供试品溶液 精密吸取脂微球乳液 0.8 mL，置于 10 mL 量瓶中，加适量甲醇超声破乳溶解，定容，摇匀，0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

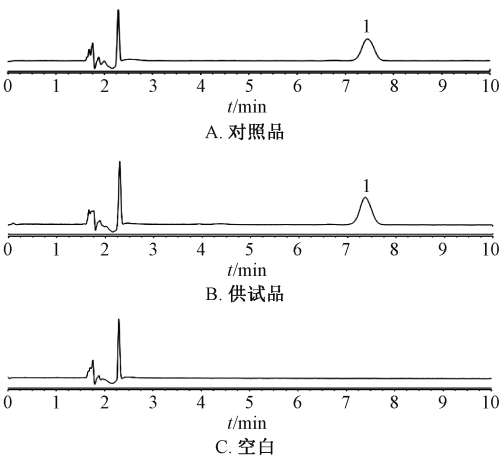
2.3.2.3 空白溶液 精密吸取空白脂微球溶液 0.8 mL，置于 10 mL 量瓶中，加适量甲醇超声破乳溶解，定容，摇匀，0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，即得。

2.3.3 方法学考察

2.3.3.1 专属性试验 精密吸取对照品、供试品、空白溶液各 10 μL，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，结果见图 1。由此可知，辅料对测定无干扰，表明该方法专属性良好。

2.3.3.2 线性关系考察 精密吸取贮备液 0.05、0.10、0.20、0.40、0.80、1.60、3.20、6.40 mL，置于 10 mL 量瓶中，甲醇定容至刻度，制成系列质量浓度，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定。以对照品峰面积 (Y) 对质量浓度 (X) 进行回归，得方程为 $Y = 0.417X - 0.1127$ ($r = 0.9998$)，在 1~128 μg/mL 范围内线性关系良好。

2.3.3.3 精密度试验 取对照品溶液适量，在“2.3.1”



1. 灯盏花乙素
图 1 灯盏花乙素 HPLC 色谱图

项色谱条件下进样测定 6 次，测得灯盏花乙素峰面积 RSD 为 0.95%，表明仪器精密度良好。

2.3.3.4 重复性试验 精密吸取脂微球 6 份，按“2.3.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，测得灯盏花乙素含量 RSD 为 1.35%，表明该方法重复性良好。

2.3.3.5 稳定性试验 精密吸取脂微球乳液 0.8 mL，置于 10 mL 量瓶中，按“2.3.2.2”项下方法制备供试品溶液，于 0、2、4、6、8、10、12 h 在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，测得灯盏花乙素峰面积 RSD 为 2.22%，表明溶液在 12 h 内稳定性良好。

2.3.3.6 加样回收率试验 精密吸取空白脂微球 0.8 mL，共 9 份，置于 10 mL 量瓶中，分别精密加入 200 μg/mL 贮备液 100、125、150 μL，按“2.3.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，计算回收率。结果，灯盏花乙素平均加样回收率分别为 89.85%、97.52%、92.98%，RSD 分别为 1.87%、1.12%、0.35%。

2.3.4 样品含量测定 精密量取脂微球乳液 3 份，按“2.3.2.2”项下方法制备供试品溶液，在“2.3.1”项色谱条件下进样测定，计算含量。结果，灯盏花乙素平均含量为 (35.77±0.14) μg/g。

2.4 外观形态观察 所得脂微球为乳白色，在透射电镜下呈球形或类球形，流动性良好，分布均一，见图 2。

2.5 专属性试验 取对照品、供试品溶液适量，在“2.2.1”项色谱条件下进样测定。结果，两者中灯盏花乙素色谱峰保留时间一致，均为 7.46 min，并且分离度理想，表明该方法专属性良好。

2.6 pH 值测定 制备 3 批样品，按照 2020 年版《中国药典》四部（通则 0631）测定 pH 值，结果为 7.00~7.05，符合人体 pH 值。

2.7 粒径测定 取脂微球乳液适量，适量水稀释后加到样品池中，测定其粒径，结果平均值为 (160.59±4.46) nm，见图 3。

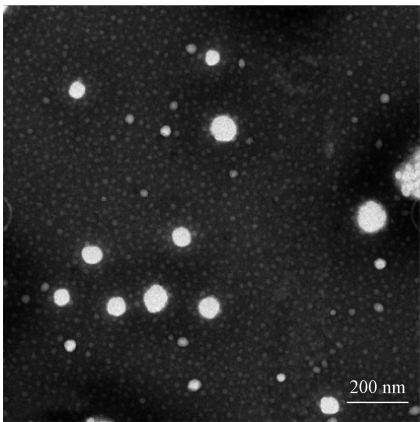
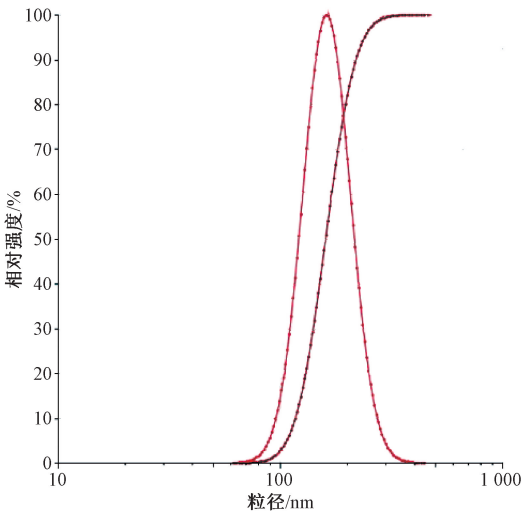


图 2 灯盏花乙素磷脂复合物脂微球透射电镜图



注：对称曲线说明粒径大小是正态分布，抛物线曲线是从小到大的粒径累积分布情况。

图 3 灯盏花乙素磷脂复合物脂微球粒径分布

2.8 酸值测定 称取脂微球适量，按照 2020 年版《中国药典》四部（通则 0713）测定酸值，结果平均值为（0.94±0.01）mg/g。

2.9 甲氧基苯胺值测定 参考文献 [17] 报道。

精密称取脂微球 5 g，置于 50 mL 圆底烧瓶中，加 20 mL 无水乙醇，60 ℃ 水浴减压旋转蒸发 15 min，重复 3 次以除尽水分，加异丙醇-异辛烷混合溶液（2：8）使残渣溶解，转移至 25 mL 量瓶中，混合溶液稀释至刻度，摇匀，0.22 μm 微孔滤膜过滤，取续滤液，作为供试品溶液。

精密吸取上述供试品溶液、混合溶液各 5 mL，分别置于甲、乙 2 支 10 mL 具塞试管中，精密加入含 0.25% 对甲氧基苯胺的冰醋酸溶液 1 mL（当天制备，以异丙醇-异辛烷为参比，1.00 cm 比色池，在 350 nm 波长处测定吸光度，其数值不得大于 0.2），振摇，避光放置 10 min，以乙管中溶液为空白，采用紫外-可见分光光度法在 350 nm 波长处测定甲管中样品溶液吸光度；另取供试品溶液适量，以混合溶液为空白，在 350 nm 的波长处测定吸光度 A_0 。结果，3 批样品中甲氧基苯胺值分别为 0.81、0.77、0.83，未超

过 5.0，均符合限度要求。

2.10 游离脂肪酸含量测定 参考文献 [18] 报道。

精密称取棕榈酸（因处方中含有油酸，故称取量为 0.153 9 g），置于 50 mL 量瓶中，正庚烷稀释至刻度，摇匀，作为对照品溶液。

精密吸取上述对照品、“2.3.2.2”项下供试品溶液各 1 mL，置于 10 mL 具塞试管中，加入异丙醇-正庚烷-0.5 mol/L 硫酸混合溶液（40：10：1）5.0 mL，振摇 1 min，静置 10 min，供试品溶液中精密加入正庚烷、水各 3 mL，对照品溶液中精密加入正庚烷 2 mL、水 4 mL，密塞，上下翻转 10 次，静置至少 15 min 分层，精密量取上层液 3 mL，置于 10 mL 离心管中，加尼罗蓝指示液 1 mL，在通氮气条件下用氢氧化钠滴定液滴至溶液显淡紫色，规定供试品溶液消耗氢氧化钠滴定液（0.01 mol/L）体积不得大于对照品溶液消耗氢氧化钠滴定液（0.01 mol/L）体积。结果，3 批样品中游离脂肪酸含量分别为 3.61、3.49、3.61 mmol/L，未超过 7 mmol/L，均符合限度要求。

2.11 过氧化值测定 参考文献 [19] 报道。取三氯甲烷-冰醋酸混合溶液（2：3）30 mL，置于 150 mL 碘量瓶中，通氮气 10 min，精密称取脂微球 5.0 g，迅速加到碘量瓶中，盖上塞子轻轻振摇，精密加入碘化钾饱和溶液 0.5 mL，密塞避光，振摇萃取 3 min，加新沸并放冷的水 30 mL， $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 滴定液（0.01 mol/L）滴定并充分振摇直至黄色消失，加淀粉指示液 5 mL， $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 滴定液（0.01 mol/L）滴定并充分振摇至紫蓝色消失，同时进行空白试验校正，规定消耗的 $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ 滴定液（0.01 mol/L）体积不得超过 1.0 mL。结果，3 批样品过氧化值分别为 0.56、0.40、0.40 mmol/kg，未超过 6 mmol/kg，均符合限度要求。

2.12 有关物质检查 参考文献 [20] 报道。

2.12.1 色谱条件 同“2.3.1”项。

2.12.2 破坏性试验 未破坏：精密吸取“2.3.2.2”项下供试品溶液 1.0 mL，置于 25 mL 量瓶中，甲醇定容至刻度，再精密吸取 1 mL 至 10 mL 量瓶中，甲醇定容至刻度。

酸破坏：精密吸取“2.3.2.2”项下供试品溶液 1.0 mL，置于 150 mL 锥形瓶中，加入 1 mol/L 盐酸 10 mL，加热回流 4 h，冷却，甲醇反复洗涤后移至 25 mL 量瓶中，精密吸取 1 mL 至 10 mL 量瓶中，甲醇稀释至刻度，作为酸破坏产物。

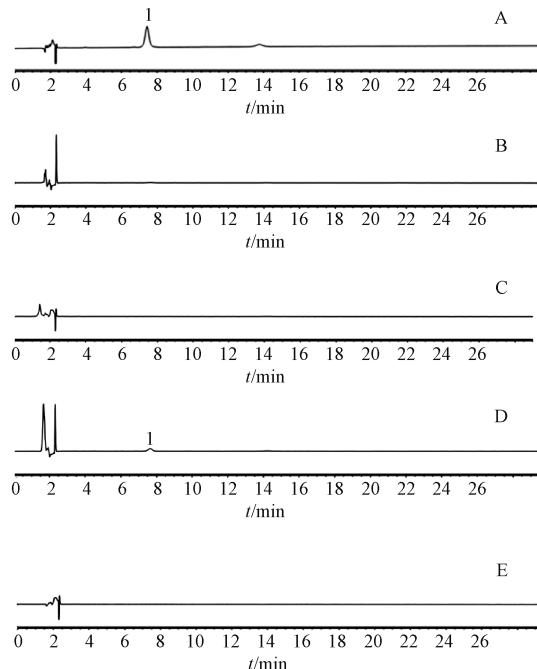
碱破坏：精密吸取“2.3.2.2”项下供试品溶液 1.0 mL，置于 150 mL 锥形瓶中，加入 1 mol/L 氢氧化钠 10 mL，加热回流 4 h，冷却，甲醇反复洗涤后移至 25 mL 量瓶中，精密吸取 1 mL 至 10 mL 量瓶中，甲醇稀释至刻度，作为碱破坏产物。

氧化破坏：精密吸取“2.3.2.2”项下供试品溶液 1.0 mL，加入 30% 过氧化氢 10 mL，静置 2 h，精密吸取 1 mL 至 10 mL 量瓶中，甲醇稀释至刻度，作为氧化产物。

热破坏：精密吸取“2.3.2.2”项下供试品溶液 1.0 mL，置于坩埚中，放到 150 ℃ 烘箱中干燥 2 h，冷却，

甲醇反复洗涤后移至 25 mL 量瓶中并定容，精密吸取 1.0 mL 至 10 mL 量瓶中，甲醇稀释至刻度，作为热解产物。

2.12.3 结果分析 图 4B、4C、4E 显示，灯盏花乙素色谱峰完全消失，其前后无杂质峰出现，表明脂微球在酸性、碱性、高温条件下均被破坏，而且无相关杂质产生；图 4D 显示，灯盏花乙素色谱峰面积减小，说明脂微球在氧化条件下稳定性较差。



注：A~E 分别为供试品溶液、酸破坏产物、碱破坏产物、氧化产物、热解产物。

1. 灯盏花乙素

图 4 破坏性试验 HPLC 色谱图

3 讨论与结论

2020 年版《中国药典》规定，当待测成分含量小于 100 μg/g 时，其加样回收率限度为 85%~110%，而本实验测得 3 批灯盏花乙素磷脂复合物脂微球中原料药平均含量为 (35.77±0.14) μg/g，加样回收率为 89.85%~97.52%，符合上述要求。另外，该制剂粒径范围为 46.60~564.75 nm，平均值为 160 nm，并且 90% 的乳滴粒径均在 1 μm 以下，未检测出>5 μm 者^[21]，表明其分布范围合理。

在游离脂肪酸含量、过氧化值测定过程中均通入氮气，可避免从空气中导入额外的氧化产物而产生误差。在甲氧基苯胺测定过程中采用少量多次的方法加入乙醇，并减压回收该溶剂以除尽水分，可防止相关氧化物干扰，并控制氧含量。在灯盏花乙素磷脂复合物制备过程中采用四氢呋喃、二氯甲烷、甲醇，三者均属于二类有机溶剂。

文献[22]报道，在差示扫描量热法检测过程中残留溶剂会升温吸热，产生吸热峰。但课题组前期发表的灯盏花乙素磷脂复合物表征文献中，热分析结果显示未产生其他明显吸热峰，故本实验未对其溶剂残留进行检测。

在有关物质检查过程中，酸碱破坏选择回流方式，可

减少加热过程中溶剂挥发及反应物混入生成物中，从而提高相关杂质的纯度。

综上所述，上述方法检测灵敏度高，专属性强，重复性好，可较好地评价灯盏花乙素磷脂复合物脂微球质量。

参考文献：

[1] 丛鑫. 药品检验中正确采用和执行药品质量标准的探讨[J]. 智慧健康, 2020, 6(3): 35-36.

[2] Wang L P, Ma Q. Clinical benefits and pharmacology of scutellarin: a comprehensive review [J]. *Pharmacol Ther*, 2018, 190(1): 105-127.

[3] 梅峥嵘, 司徒冰, 黄汉辉, 等. 灯盏花素对阿尔茨海默病模型大鼠学习记忆和抗氧化能力的影响[J]. 中国药学杂志, 2012, 47(5): 347-350.

[4] 施蕊, 余显伦, 陆卿, 等. 灯盏花乙素防治缺血性心脑血管疾病的分子机制研究进展[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(24): 3626-3630.

[5] 陈晨, 王友兰, 刘伟军, 等. 灯盏花乙素对人心脏微血管内皮细胞中 PKCε 表达的调控作用[J]. 昆明医科大学学报, 2018, 39(4): 11-15.

[6] 刘思莹, 任蓁, 凌爽, 等. 灯盏花乙素治疗高血脂症的潜在分子生物学机制分析[J]. 山东医药, 2020, 60(32): 13-17.

[7] 刘美琪, 卫东锋, 刘振权, 等. 灯盏花乙素改善认知功能障碍的作用及机制研究进展[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 139-142.

[8] 陈晨, 李清清, 张秀娟, 等. 灯盏花乙素对自发性高血压大鼠血管舒缩反应的影响[J]. 中国当代医药, 2018, 25(2): 4-6; 10.

[9] 章秀丽, 马月琴, 李刚. 脂微球载药系统的研究进展[J]. 药事实践杂志, 2014, 32(6): 409-411, 459.

[10] 刘宏, 唐晓莽, 王影, 等. 灯盏花素磷脂复合物的表征[J]. 医药导报, 2010, 29(11): 1395-1397.

[11] 黄桂华, 张娜, 李爱国, 等. 灯盏花素磷脂复合物的制备及溶解性能[J]. 中国医药工业杂志, 2005, 36(2): 20-22.

[12] 唐晓莽. 灯盏花素磷脂复合物的制备及其药理作用研究[D]. 武汉: 华中科技大学, 2004.

[13] Kumar M, Bhatia R, Rawal R K. Applications of various analytical techniques in quality control of pharmaceutical excipients [J]. *J Pharmaceut Biomed*, 2018, 157(1): 122-136.

[14] 赵智慧, 郝顺心. 慢性心力衰竭患者血浆组织型金属蛋白酶抑制剂-4、可溶性 E-选择素和游离脂肪酸动态变化的临床意义[J]. 中外医学研究, 2020, 18(33): 184-186.

[15] 张景岚, 周广朋. 2 型糖尿病胰岛素抵抗与 RBP4、游离脂肪酸临床相关研究[J]. 四川医学, 2016, 37(9): 960-962.

[16] 张湘. 游离脂肪酸在预测高血压发病中的应用研究[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(23): 3495-3496.

[17] 赵彬, 高瑞辰, 焦蕾, 等. 不同生产厂家的中/长链脂肪乳注射液质量评价[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18

(4): 35-39.

[18] 余小亮. 丙泊酚脂肪乳注射液处方工艺优化及质量评价 [D]. 上海: 华东理工大学, 2017.

[19] 卢隆桂, 谢依侨, 司徒少金, 等. 注射用尼莫地平脂肪乳的制备及质量研究 [J]. 广东药学院学报, 2014, 30(3): 265-268.

[20] 焦旭雯, 梁蔚阳, 陈 华. HPLC 梯度洗脱法测定丙泊酚中/

长链脂肪乳注射液的含量及有关物质 [J]. 中国药品标准, 2016, 17(5): 347-352.

[21] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 2020 年版四部 [S]. 北京: 中国医药科技出版社, 2020.

[22] 张颖卓, 崔秀兰, 杨庆云, 等. 差示扫描量热法测定草酸艾司西酞普兰纯度 [J]. 化学分析计量, 2014, 23(1): 57-60.

银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠（fa/fa）高脂血症合并糖尿病的改善作用

甘海宁^{1,2}, 郑柳怡³, 黄雪君^{1,2}, 彭 莎³, 黎乐怡³, 陈玉兴^{1,2*}

[1. 广东省第二中医院（广东省中医药工程技术研究院），广东 广州 510095；2. 广东省中医药研究开发重点实验室，广东 广州 510095；3. 广州中医药大学，广东 广州 510275]

摘要：目的 评价银蓝调脂胶囊对 ZDF 大鼠（fa/fa）高脂血症合并糖尿病的改善作用，并探讨其调节糖脂代谢紊乱的作用机制。方法 采用高脂饮食诱导 ZDF 大鼠（fa/fa）建立高脂血症合并糖尿病模型，将大鼠随机分为模型组、非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊高、低剂量组，每组 6 只，另取 6 只 ZDF 对照大鼠（fa/+）为正常组，灌胃给药 12 周后采血，检测各组血清总胆固醇（TC）、甘油三酯（TG）、低密度脂蛋白胆固醇（LDL-c）、高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）、葡萄糖（GLU）、胰岛素（INS）、糖化血红蛋白（HbA1c）、白介素-6（IL-6）、肿瘤坏死因子 α（TNF-α）、脂联素（ADP）和瘦素（Leptin）水平，HE 染色观察肝组织病理学并量化分析，蛋白免疫印迹法检测肝组织乙酰辅酶 A 羧化酶（ACC1）、脂肪酸合成酶（FAS）和转录因子肝 X 受体 α（LXRα）蛋白表达。**结果** 与模型组比较，非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊各剂量组大鼠血清 TC、TG、LDL-c、Leptin、TNF-α、IL-6、GLU、HbA1c 水平降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），INS、HDL-c、ADPN 水平升高（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），肝脏脂肪沉积减轻，脂滴空泡相对面积比例降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ），肝组织 FAS 蛋白表达降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）；非诺贝特+二甲双胍组和银蓝调脂胶囊高剂量组肝组织 ACC1 蛋白表达降低（ $P<0.05$ ， $P<0.01$ ）。**结论** 银蓝调脂胶囊可降低 ZDF 大鼠（fa/fa）高脂血症合并糖尿病的血脂、血糖水平，其作用机制可能与改善体内脂质代谢与炎症反应、调节胰岛素分泌、调控肝脏 ACC1 和 FAS 蛋白表达，进而减少肝脏脂质堆积有关。

关键词：银蓝调脂胶囊；高脂血症；2 型糖尿病；糖代谢；脂质代谢；ACC1；FAS

中图分类号：R285.5 **文献标志码：**B **文章编号：**1001-1528(2023)10-3411-05

doi:10.3969/j.issn.1001-1528.2023.10.042

随着我国人口老龄化与生活方式的变化，国内人群的血脂水平逐渐上升，血脂异常的患病率亦显著增大。我国 35 岁以上总人群血脂异常的患病率约为 34.7%^[1]，而血脂异常将导致心血管疾病事件（冠心病和中风）的增加^[2]。此外，糖尿病的流行亦带来了严重的公共健康问题，2017 年糖尿病占全球死因的 10.7%，在中国就有超过 84 万患者死于糖尿病^[3]。血脂、血糖的异常升高是糖脂代谢紊乱性疾病的主要特征。临床观察显示，高脂血症和糖尿病关系密切，高脂血症合并有糖尿病的患者占高脂血症总患者的 21.20%^[4]。因此，开发一种可有效地调节糖、脂代谢，并

有可能降低糖脂代谢紊乱所引起的心脑血管疾病及并发症的中药制剂显得尤为重要。

银蓝调脂胶囊由胶股蓝、蜂胶、银杏叶、化橘红 4 味中药组成，为广东省第二中医院自主研发的中药新制剂，具有益气健脾、活血化瘀、祛痰利湿等功效，用于气滞瘀血型高脂血症的治疗。前期实验发现银蓝调脂胶囊具有较好的降脂作用^[5]，在此基础上，本实验通过高脂饮食诱导 ZDF 大鼠（fa/fa）建立高脂血症合并糖尿病模型，观察银蓝调脂胶囊对该模型大鼠血脂、血糖、炎症相关指标、肝脏脂质合成代谢关键酶乙酰辅酶 A 羧化酶 1（ACC1）、脂

收稿日期：2022-04-17
基金项目：国家自然科学基金面上项目（81973508）；广东省科技攻关计划项目（2017A070701017）；广州市科技计划项目（202002030215）
作者简介：甘海宁（1988—），男，硕士，主管中药师，从事中药药理学研究。Tel:（020）83576735，E-mail: haining0820@163.com
* 通信作者：陈玉兴（1971—），男，主任中药师，从事中药作用机制研究。Tel:（020）83576735，E-mail: cyx89333@qq.com