

参苓白术散对高脂血症小鼠甘油三酯水平的影响研究

吴小双^{1,2}, 刘素嫒², 杨叔禹²

(1.福建中医药大学,福建 福州 350122 ;2.厦门大学附属第一医院 糖尿病研究所,福建 厦门 361003)

摘要:目的:探讨参苓白术散对高脂血症小鼠甘油三酯以及基础指标(体重、血糖)等的影响。方法:将8~10周龄C57BL/6小鼠随机分为对照组(普通饲料+生理盐水灌胃)、模型组(高脂饲料+生理盐水灌胃)、参苓白术散组(高脂饲料+参苓白术散灌胃,灌胃剂量10g/kg)。高脂饲养小鼠12周,每周监测体重、血糖指标,于实验结束时收取血浆,测定血液中葡萄糖、甘油三酯、胰岛素水平。在收取组织前做胰岛素耐量(ITT)、葡萄糖耐量(GTT)实验以评估胰岛功能及胰岛素敏感性。结果:与对照组小鼠比较,模型组小鼠甘油三酯水平均显著增高($P<0.05$),参苓白术散组能明显降低高脂造成的高甘油三酯血症,且差异有统计学意义($P<0.05$)。模型组小鼠血糖及体重较对照组明显升高($P<0.05$),葡萄糖耐量呈现受损趋势,这一改变并未因参苓白术散应用而改变。参苓白术散组小鼠血液中胰岛素水平高于模型组小鼠。结论:参苓白术散可改善高脂喂养小鼠的高甘油三酯血症,血糖及体重无改善,可能与药物剂量存在一定关系。

关键词:高脂血症;参苓白术散;痰湿;高脂饮食;甘油三酯;体重;血糖

中图分类号:R285.5 文献标识码:A 文章编号:1673-2197(2018)07-0014-03

DOI:10.11954/ytctyy.201807006

高脂血症是指血浆中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白中的一种或多种水平升高。目前临床上他汀类和贝特类药物是治疗高脂血症的主要药物,但均具有肝肾毒性以及停药反跳等毒副作用。高脂血症属中医“痰湿”范畴,常因饮食不节、过食肥甘厚味、少劳过逸、脏腑功能失调、浊脂留滞于血脉所致^[1]。中医认为膏脂来源于五谷精微,对人体有濡润、充养功能,膏脂的生成和运输依赖于诸脏腑功能的协调,尤以脾的运化功能最为重要。“诸湿肿满,皆属于脾”,脾失健运,水谷不能化生津液,反为水湿,湿聚脂积,脾健则痰湿得除。本研究通过高脂饲料能量高负荷小鼠模型,观察具有健脾化湿功效的参苓白术散对高脂血症小鼠

甘油三酯水平的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物

SPF级C57BL/6小鼠,雄性,体重(19.76±1.6)g,由北京维通利华实验动物中心提供,许可证号为:SCXK(京)2011-0011,饲养于厦门大学动物实验动物中心。

1.2 主要试剂与仪器

甘油三酯试剂盒(南京建成生物公司 A110-1)、胰岛素Elisa试剂盒(Millipore EZRMI-13K)、血糖试条、酶标仪、体重秤、剪刀。

参考文献:

- [1] 廖梅.水杨梅的生药学研究[J].现代医药卫生,2012,28(20):3143-3144.
- [2] 王辉,李药兰,沈伟哉,等.瑶药黄酮化合物体外抗肿瘤活性研究[J].中药材,2007,30(8):980-984.
- [3] 迟淑萍,张诗龙,陈红鹤,等.S₁₈₀瘤株对动物模型体内荷瘤的影响及致瘤机制[J].中国医药导报,2014,11(27):9-11.
- [4] 刘继平,许海,胡锐,等.栀子油对S₁₈₀荷瘤小鼠肿瘤生长及胸腺、脾指数的影响[J].西北药学杂志,2010(2):112-114.
- [5] 寇俊萍.当归芍药散对小鼠免疫功能的影响[J].中国现代应用药学,2003,20(3):170.
- [6] 钟毅.益寿调脂片对小鼠免疫功能的影响[J].浙江中西医结合杂志,2000,10(8):468.
- [7] 闫鑫,李青旺,李键.蕨菜总黄酮对宫颈癌作用的研究[J].黑龙江畜牧兽医,2009(21):95-97.
- [8] 王宇翎,张艳,方明,等.白花蛇舌草总黄酮的免疫调节作用[J].中国药理学通报,2005,21(4):444-447.
- [9] 黄明玉,罗胜勇.山茶花总黄酮抗肿瘤作用的实验研究[J].中国医药指南,2012,10(1):3-5.
- [10] 朱英环,孟宪生,包永睿,等.余甘子总酚酸和总黄酮配伍抑制肝癌增殖对免疫功能的调节作用[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(3):133-135.

(编辑:陈湧涛)

收稿日期:2017-09-16

作者简介:吴小双(1991-),女,福建中医药大学硕士研究生,研究方向内分泌疾病的基础与临床。

1.3 药物

60%的高脂饲料(购自 Research Diets, 货号 D12492)主要由酪蛋白、L-胱氨酸、麦芽糊精、蔗糖、大豆油、猪油、混合维生素等组成;普通常规饲料由厦门实验动物中心提供;参苓白术散购于厦门市第一医院中药房,药物组成:莲子肉 15g、薏苡仁 10g、砂仁 6g、桔梗 10g、白扁豆 6g、白茯苓 15g、党参 30g、白术 10g、山药 10g、炙甘草 6g。

1.4 方法

SPF 级雄性 C57BL/6 小鼠 21 只,适应性喂养 1 周后,根据随机数字表法将小鼠分为对照组 7 只和高脂组 14 只;喂养 4 周后,再次将高脂组随机分为模型组和参苓白术散组各 7 只。(最初高剂量造成小鼠死亡,对照组剩 6 只,模型组剩 5 只,参苓白术散组剩 6 只,后采取最低剂量 10g/kg)。小鼠饲养情况:对照组小鼠给予基础饲料饲养,其余各组小鼠均以高脂饲料饲养,同时,参苓白术散组灌胃给药,其余各组给予等量实验动物饮用水,每日 1 次,连续 8 周。参苓白术散的给药剂量按照小鼠与人的体表面积比等效剂量换算表^[2]进行换算,采取最小剂量(10g/kg)进行灌胃,每周测量体重和血糖。实验期间观察小鼠的毛色、体态、食欲、行为状态、大小便及对外界刺激的反应。12 周后小鼠颈椎脱臼处死、眼球采血及相应组织取材,用甘油三酯测试盒测定分离血浆中的甘油三酯水平,胰岛素 Elisa 试剂盒测定血浆胰岛素水平,在取材前做 ITT、GTT 实验。

1.5 统计学方法

采用 SPSS22.0 统计软件进行数据分析处理,所得数据以均数加减标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组小鼠体重及血糖变化

实验结果表明模型组小鼠比对照组小鼠体重增加,且差异有统计学意义($P > 0.05$),参苓白术散组对体重的改善和模型组比较差异无统计学意义($P > 0.05$);模型组小鼠的血糖比对照组升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$),参苓白术散组和模型组的血糖比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。由于此次剂量是采用的低剂量,考虑药物剂量可能会对血糖和体重产生一定的影响。详见表 1。

2.2 各组小鼠甘油三酯水平变化

模型组小鼠血清甘油三酯水平含量明显升高,与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。参苓白术散组血清甘油三酯的含量明显降低,与模型组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 2。

表 1 各组小鼠体重和血糖变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	小鼠只数(n)	体重(g)	血糖(mmol/L)
对照组	6	26.870±1.972 0	7.683±0.694 0
模型组	5	31.16±4.32 5 ⁽¹⁾	9.260±2.040 0 ⁽¹⁾
参苓白术散组	6	32.57±1.735 0	9.400±1.010 0

注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P < 0.05$ 。

表 2 各组小鼠甘油三酯变化

组别	小鼠只数(n)	甘油三酯($\bar{x} \pm s$, mmol/L)
对照组	6	1.348±0.2694
模型组	5	1.922±0.2149 ⁽¹⁾
参苓白术散组	6	1.361±0.1902 ⁽²⁾

注:与对照组比较,⁽¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较,⁽²⁾ $P < 0.05$ 。

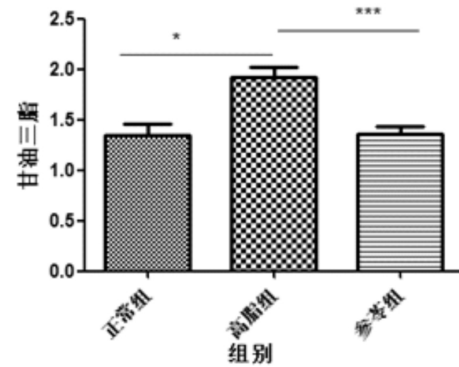


图 1 各组小鼠甘油三酯含量比较

2.3 血浆胰岛素水平以及 ITT、GTT 实验

模型组小鼠胰岛素水平较正常组水平升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);正常组小鼠较模型组胰岛素水平升高,且差异有统计学意义($P < 0.05$)。灌胃 8 周后,分别进行胰岛素耐受和葡萄糖耐量实验,以检测小鼠胰岛素抵抗和胰岛素敏感性,此次高脂造模并未造成机体胰岛素抵抗状态。详见表 3。

表 3 各组小鼠胰岛素含量变化 ($\bar{x} \pm s$)

组别	小鼠只数(n)	胰岛素(ng/mL)
对照组	6	2.068±0.950 1
模型组	5	2.788±0.709 2
参苓白术散组	6	4.06 7±0.601 8 ⁽¹⁾

注:与模型组比较,⁽¹⁾ $P < 0.05$ 。

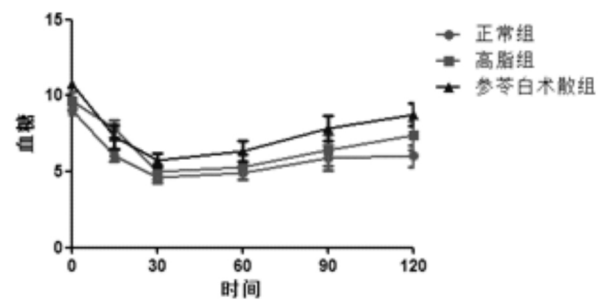


图 2 参苓白术散 ITT

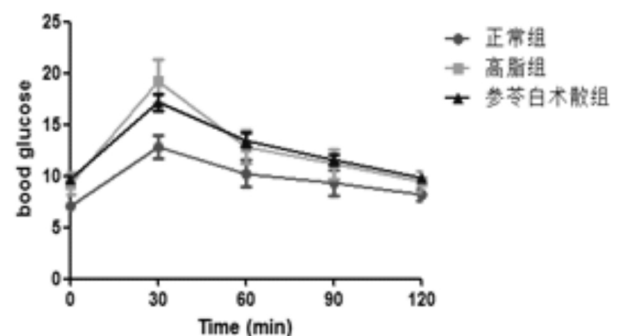


图 3 参苓白术散 GTT

3 讨论

高脂血症是引起动脉粥样硬化为基本病变的一系列心脑血管疾病的重要原因之一,翁晓清等^[3]认为高脂血症致病多因水谷精微不化而成痰浊阻于脉道致气血运行受

阻,日久痰瘀并重。叶世龙等^[4]强调,本病病机在于脾虚脉道不固,脂浊渗入脉内。现代研究^[5]也表明血脂升高,可视为血中痰湿的微观显现。饮食不节、过食肥甘厚味、脾失健运,则水谷不能化生津液,反为水湿,痰湿脂浊留滞血脉而成高脂血症,临床运用参苓白术散治疗取得了一定的效果。曹召乾等^[6]将100例患者随机分为参苓白术散组和血脂康胶囊组,参苓白术散组显效率为44%,总有效率为96%;血脂康胶囊组显效率为18%,总有效率为82%,说明参苓白术散对防治2型糖尿病合并高脂血症具有确切的治疗效果。闫琴等^[7]采用参苓白术散合用培菲康治疗脾虚湿盛型高脂血症效果良好;陈济民等^[8]用参苓白术散加味治疗102例高脂血症患者,疗效良好。此外,本实验在饲养小鼠的过程中观察到空白组小鼠在饲养过程中精神状态良好,活动自如,性情温顺,皮毛整洁、有光泽,饮水进食均正常,大便黑褐色、质硬,鼠笼垫料湿度一般;而高脂饮食诱导的模型组小鼠表现为精神萎靡,体态肥胖,行动迟缓,反应迟钝,体毛枯黄、毛发脱落较明显,进食饮水量大,大便质软呈油腻反光感,鼠笼垫料湿度较大,由此可见高脂组小鼠具有脾虚证的中医证候特点。

参苓白术散出自《太平惠民和剂局方》,是治疗脾虚湿盛的代表方剂,本方是在四君子汤(人参、白术、茯苓、甘草)基础上加山药、莲子、白扁豆、薏苡仁、砂仁、桔梗而成。方中党参、白术和炙甘草益气健脾燥湿,茯苓健脾利水渗湿,莲子肉、薏苡仁、山药及白扁豆合用健脾利湿,砂仁化湿醒脾、行气和胃,桔梗宣开肺气兼载药上行而成培土生金之功,大枣助补益脾胃。现代药理研究表明,党参总皂苷具有清除氧自由基,保护血管内皮细胞,稳定血管内环境,降低高脂血症大鼠血清TC、TG、LDL-C含量,提高NO和HDL-C含量的作用^[9]。茯苓醇提物亦可降低高脂模型小鼠血清TC、TG、LDL-C水平,并显著提高血清中SOD的活性^[10]。薏苡仁水提物通过改善肝细胞形态,降低血脂^[11]。

泽泻提取物能显著对抗饮食中胆固醇含量升高,其可能是通过抑制胆固醇在肠道的吸收而发挥作用,并能明显抑制TG的升高^[12]。诸药合用,共奏健脾祛湿之功。

高脂血症是一种慢性代谢病,对人体健康危害较大。中医药治疗高脂血症具有一定优势,配合健康的生活方式及合理的饮食会起到更好的效果。

参考文献:

- [1] 张选明,叶丹,张虹霞,等.参苓白术散加味治疗高脂血症68例[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12):158-161.
- [2] 秦川.实验动物学[M].北京:人民卫生出版社,2010:124.
- [3] 张晗,康立源,张伯礼.心脑血管疾病痰瘀互结证述析[J].天津中医药,2009,26(2):172-174.
- [4] 叶世龙,刘爱芹.健脾通脉汤治疗高脂血症临床观察[J].中华中医药杂志,2008,23(10):916-917.
- [5] 胡雯,汤毅.浅析痰湿体质与高脂血症[J].天津中医药,2011,28(3):221-223.
- [6] 张选明,叶丹,张虹霞,等.参苓白术散加味治疗高脂血症68例[J].中国实验方剂学杂志,2015,21(12):158-161.
- [7] 闫琴,刘凯,包培荣.参苓白术散合用培菲康治疗脾虚湿盛型高脂血症疗效观察[J].山东中医杂志,2010,29(7):441-443.
- [8] 陈济民,潘秀群.参苓白术散加味治疗高脂血症102例临床观察[J].中国中医药科技,2005,12(4):253-253.
- [9] 聂松柳,徐先祥,夏伦祝.党参总皂苷对实验性高脂血症大鼠血脂和NO含量的影响[J].安徽中医学院学报,2002,21(4):40-42.
- [10] 施溯漪,朴惠顺.茯苓醇提取物对高脂血症小鼠的血脂和NO水平的影响[J].华西药学杂志,2009,24(6):631-632.
- [11] 易辉,林含露,柯洪.薏苡仁水提物对高脂模型大鼠的保护作用研究[J].中国药房,2013,24(31):2899-2901.
- [12] 程志红.泽泻提取物对两种高脂血症大鼠模型的降脂作用的比较[J].现代中药研究与实践,2010,24(1):40-42.

(编辑:宋勇刚)

Effect of Shenlingbaizhu San on High Fat Fed Mice about Triacylglyceride

Wu Xiaoshuang^{1,2}, Liu Suhuan², Yang Shuyu²

(1.Fujian University of traditional Chinese medicine, Fuzhou 350122,China;

2.Institute of diabetes, First Affiliated Hospital of Xiamen University,Xiamen 361003,China)

Abstract;Objective: To investigate the effect of Shenlingbaizhusan on mice with triacylglyceride and based indicators (weight, blood sugar) and so on.**Methods:** 8~10 weeks old C57BL/6 mice were randomly divided into control group (normal diet + saline), model group (high fat diet + saline gavage), shenlingbaizhusan group (high fat diet + shenlingbaizhusan, intragastric gavage dose 10g/kg). Mice with high fat diet for 12 weeks, and their body weight and blood sugar levels were monitored every week. Plasma was collected at the end of the experiment, and blood glucose, triacylglyceride and insulin levels were measured. Insulin tolerance (ITT) and glucose tolerance (GTT) tests were performed to assess islet function and insulin sensitivity before the tissue collection. **Results:** Compared with control group mice, model group mice triacylglyceride levels were significantly increased ($P < 0.05$), shenlingbaizhusan group can obviously reduce the triacylglyceride level, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The model group the blood glucose and body weight were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). Glucose tolerance showed an impaired trend, This change is not changed because of shenlingbaizhusan application. **Conclusion:** Shenlingbaizhusan can improve the Hypertriglyceridemia, blood glucose and body weight did not improve may have some relationship with the dose of the drug.

Keywords: Hyperlipemia; Shen Ling Baizhu Powder; Phlegm Dampness; High Fat Diet; Triglyceride; Body Weight; Blood Sugar