

茵陈蒿汤调节高脂饮食诱导大鼠脂质代谢紊乱的作用机制

林曼婷, 范应, 陈少东, 徐维佳, 周海虹, 李晶, 刘益华

(厦门大学医学院中医系, 厦门 361005)

摘要: 目的: 探讨经方茵陈蒿汤调节高脂饮食诱导大鼠脂质代谢紊乱的作用机制。方法: 将18只雄性SD大鼠随机分成正常组、模型组和茵陈蒿汤组, 模型组和茵陈蒿汤组给予高脂饮食喂养10周, 茵陈蒿汤组第6周起给予茵陈蒿汤灌胃5周。10周后处死大鼠, 收集标本, 检测血清甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、胆固醇(Ch)含量, 肝组织TG含量, 对肝脏组织进行HE染色。结果: 茵陈蒿汤明显降低模型大鼠血清TG、LDL-C、Ch含量, 增加血清HDL-C含量, 显著降低肝脏TG含量, 改善肝组织脂质沉积的病理状态。结论: 茵陈蒿汤能够有效的调节高脂饮食诱导的大鼠血清和肝组织脂质代谢紊乱, 其机制可能是促进HDL-C合成, 减少Ch、TG、LDL-C在体内的蓄积。

关键词: 茵陈蒿汤; 高脂血症; 脂质代谢紊乱; 脂肪肝

基金资助: 福建省自然科学基金青年科技人才创新项目(No.2009J05089), 厦门市重大科技计划项目(No.3502Z20100006), 厦门大学医学院院长基金项目

Effect and mechanism of Yinchenhao Decoction in preventing lipid metabolic disturbance for rats fed on high fat diet

LIN Man-ting, FAN Ying, CHEN Shao-dong, XU Wei-jia, ZHOU Hai-hong, LI Jing, LIU Yi-hua

(TCM Department of Medical College of Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: Objective: To study the protective mechanism of Yinchenhao Decoction by its modulating lipid disturbance. Methods: Total 18 male SD rats were divided into control group, model group and Yinchenhao Decoction group randomly. Rats in model and Yinchenhao Decoction group were fed with high cholesterol and high fat forage for 10 weeks to reproduce lipid disturbance model, in the meantime, rats in Yinchenhao Decoction group were given with Yinchenhao Decoction. All rats were sacrificed at the 10 weeks and samples were collected. Serum TC, TG, LDL-C and HDL-C level were determined. Hepatic tissue TG contents were detected. Hepatic tissues were detected by HE staining. Results: Yinchenhao Decoction effectively reduced serum TC, TG, LDL-C, while increased HDL-C, significantly reduced the fatty deposition and reduced the fatty degeneration in hepatocytes. Conclusion: Yinchenhao Decoction has good preventive and therapeutic effects on the lipid disturbance in rats based on increase serum HDL-C, decrease serum TC, LDL-C.

Key words: Yinchenhao Decoction; Hyperlipemia; Lipid disturbance; NAFLD

Fund assistance: Natural Science Foundation of Fujian Province (No.2009J05089), Key Science and Technology Program of Xiamen (No. 3502Z20100006), Dean Foundation of School of Medicine of Xiamen University

近年来,不良的饮食习惯及生活方式容易导致脂质代谢紊乱,从而促使脂肪肝、高脂血症等疾病的发病率逐年升高^[1]。中药复方因其作用途径多而具有显著调节脂质代谢紊乱的作用,成为临床防治脂肪肝、高脂血症等脂质紊乱相关疾病的重要手段之一^[2-3]。本课题组在前期研究中已证实经方茵陈蒿汤具清热利湿活血之效而有显著的抗脂肪肝作用^[4],但其作用方式是否基于调节脂质代谢紊乱;确切作用机制又是如何;则有待深

入研究。为实现上述目标,笔者开展了茵陈蒿汤调节高脂饮食诱导大鼠脂质代谢紊乱的实验研究,现报道如下。

材料

1. 动物 SD雄性大鼠18只,体质量120g,清洁级,购自上海西普尔必凯实验动物有限公司,合格证号:SCXK(沪)2007_0005。饲养于厦门大学医学院实验动物中心。

2. 药物及其制备 茵陈蒿汤由茵陈、大黄、栀子3味中药组

通讯作者: 陈少东,福建省厦门市思明区大学路168号厦门大学医学院中医系,邮编: 361005,电话: 0592-2183069

E-mail: csd5035201@yahoo.com.cn

表1 各组大鼠相关指标的变化($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	肝组织TG (mg/g)	血清TG (mg/dL)	血清LDL-C (mg/dL)	血清HDL-C (mg/dL)	血清Ch (mg/dL)
正常组	89.21±22.07	51.96±5.42	2.52±1.4	1.23±0.07	1.92±0.39
模型组	727.00±41.38 ^{△△}	66.67±6.46 ^{△△}	10.64±1.3 ^{△△}	0.65±0.08 ^{△△}	10.66±0.83 ^{△△}
茵陈蒿汤组	232.21±54.34 ^{**}	53.14±8.66 ^{**}	6.25±1.23 ^{**}	0.81±0.08 [*]	6.99±0.31 ^{**}

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

成,其剂量配比为2:1:1。药材购自北京同仁堂健康药业有限公司,由厦门大学医学院药理学系协助制备,浓度为0.6g/mL。

3. 高脂饲料制备 自配(配方:83.25%基础饲料、10%猪油、1.5%胆固醇;0.2%脱氧胆酸钠,5%糖;0.05%丙硫氧嘧啶)。

4. 试剂 TG试剂盒(100mL/盒,货号:F001),LDL-C试剂盒(80mL/盒,货号:F004),HDL-C试剂盒(80mL/盒,货号:F003-1),Ch试剂盒(80mL/盒,货号:F002),脱氧胆酸钠(批号:20080311),丙硫氧嘧啶(50mg/片,100片/瓶,批号:20080304),均购自南京建成生物制品研究所。

5. 仪器 DKZ-2型电热恒温振荡水槽恒温水浴、DHG-9123A型电热恒温鼓风干燥箱,上海精宏试验设备有限公司生产。WK-600A高速药物粉碎机,青州市精诚机械有限公司生产。1-15K型微量冷冻离心机、2-16K冷冻离心机, Sigma公司制造。ULT1386-3-V39超低温冰箱(-80℃),美国Thermo Scientific Revco公司生产。M2多功能酶标仪,美国Molecular Devices公司产品。AL104电子天平,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司产品。QT-2漩涡混合器,上海琪特分析仪器有限公司。SP-400大容量生化培养箱,南昌新长征医疗科技发展有限公司。

方法

1. 造模与给药 自造模之日起,按随机数字表,将大鼠分为正常组、模型组与茵陈蒿汤组各6只,模型组与茵陈蒿汤组给予高脂饲料造模,正常组给予正常饲料。第6周起茵陈蒿汤组按1mL/100g鼠重灌药(含生药量为0.6g/mL),每天1次,共5周;正常组、模型组给予相应量的饮用水灌胃。

2. 检测项目

2.1 血清TG、HDL-C、LDL-C、Ch含量测定 生化试剂盒检测。

2.2 肝组织TG含量测定 肝组织匀浆制备:取200mg湿肝,加入乙醇-丙酮(1:1)3mL,匀浆3 000r/min,10s×3次,在有塞的试管中充分摇匀,放置过夜。翌日4℃离心(3 000r/min,15min)后取上清液分装于1.5mL离心管中,取10μL上清液用于TG含量测定。

2.3 肝组织HE染色 光镜下观察肝组织的脂肪变性程度。

3. 统计学方法 所有数据均使用SPSS 12.0软件包进行统计学分析。计量资料均写成 $\bar{x} \pm s$ 形式。组间比较采用单因素方差分析Q检验。

结果

1. 各组大鼠肝组织HE染色病理变化 依据非酒精性脂肪肝诊疗指南^[5],正常组大鼠肝细胞索排列正常,肝细胞形态正常,核圆、大、居中,胞浆内无脂滴蓄积,小叶内无炎症细胞浸润。模型组大鼠肝脏脂肪变性明显,肝细胞肿大变圆,胞浆疏松,内含大的脂肪滴,部分细胞可见细胞核挤向胞膜,呈以大泡性为主的脂肪变性,茵陈蒿汤组大鼠脂肪变性较模型组明显减轻。

2. 各组大鼠肝组织TG含量的变化 见表1。模型组较正常组肝组织TG含量升高为(727.00±41.38)mg/g,二者比较具有显著性统计学差异($P<0.01$),表明模型组存在显著的脂肪肝病理状态。给予茵陈蒿汤治疗后,肝组织TG含量下降,与模型组比较,具有显著性统计学差异($P<0.01$)。

3. 各组大鼠血清TG、LDL-C、HDL-C、Ch含量的变化 见表1。模型组大鼠血清TG、LDL-C、Ch含量与正常组相比较,均有显著性升高($P<0.01$),HDL-C显著性降低($P<0.01$),表明模型组存在高脂血症、低高密度脂蛋白胆固醇血症、低密度脂蛋白胆固醇血症、高胆固醇血症等脂质代谢紊乱的病理状态,茵陈蒿汤组血清TG、LDL-C、Ch含量均较模型组显著性降低($P<0.01$),HDL-C含量较模型组显著性升高($P<0.05$),表明茵陈蒿汤具有调节脂质代谢紊乱的作用。

讨论

由于生活习惯、饮食结构等多种因素的影响,脂质代谢紊乱所造成的相关疾病,如脂肪肝、高脂血症等发病率呈逐年上升趋势。其发病机制包括:外周脂肪组织动员增加可导致游离脂肪酸(free fatty acids, FFA)入肝增多,增强TG合成能力^[6];HDL-C合成及分泌减少促使LDL-C合成增加,Ch含量升高,从而导致TG转运出肝减少^[7],最终导致脂质代谢紊乱的病理演变。本研究结果显示,模型组大鼠血清TG、Ch、LDL-C等含量增高、HDL-C含量降低,肝脏TG含量升高、肝组织呈现脂肪变性改变,表明高脂饮食可诱导大鼠发生高脂血症、高胆固醇血症及脂肪肝等脂质代谢紊乱。

中医学认为脂质代谢紊乱,多为过食肥甘、脾失健运、聚湿化热,或七情内伤、肝失疏泄、气滞血瘀,以致湿热、瘀血互结而病。经方茵陈蒿汤,重用茵陈为君药,以其善能利湿清热退黄;臣以栀子清热降火,通利三焦,引湿热自小便而出;佐以大黄泻热逐瘀,通利大便,导瘀热由大便而下。三药合用,二便通利,前后分消,湿热得行,瘀热得下。本实验结果表明,药物

治疗后,大鼠肝组织TG含量和血清TG、血清LDL-C、血清Ch含量明显降低,HDL-C含量则显著性增加,说明茵陈蒿汤可有效改善大鼠高脂血症、高胆固醇血症及脂肪肝等脂质代谢紊乱的病理状态。其作用机制可能与促进HDL-C合成,减少Ch、TG、LDL-C在体内的蓄积有关。

参 考 文 献

[1] 武琴,刘鹏.脂肪肝231例临床分析.中国疗养医学,2009,18(9):837
WU Qin,LIU Peng.Clinical analysis of 231 cases of fatty liver. Chinese Journal of Convalescent Medicine,2009,18(9):837

[2] 黄佳玮,郭海英.高脂血症临床治疗概况.实用中医药杂志,2009,25(1):53-55
HUANG Jia-wei,GUO Hai-ying.Overview of clinical treatment of hyperlipidemia.Journal of Practical TCM,2009,25(1):53-55

[3] 钟燕春.中医药治疗脂肪肝进展.辽宁中医药大学学报,2008,10(2):64
ZHONG Yan-chun.Advances in TCM treatment of fatty liver. Journal of Liaoning University of TCM,2008,10(2):64

[4] 梁惠卿,陈少东,张其清,等.茵陈蒿汤防治大鼠非酒精性脂肪性肝炎的实验研究.光明中医,2009,24(2):212

LIANG Hui-qing,CHEN Shao-dong,ZHANG Qi-qing,et al.Study intervening effect of Yinchenhao Decoction on nonalcoholic fatty liver disease model in rats. Guangming Journal of Chinese Medicine,2009,24(2):212

[5] 中华医学会肝病学会脂肪肝和酒精性肝病学组.非酒精性脂肪性肝病诊疗指南.中华肝脏病杂志,2006,14(3):161-163
Fatty Liver and Alcoholic Liver Disease Study Group of the Chinese Liver Disease Association. Guidelines for diagnosis and treatment of nonalcoholic fatty liver diseases.Chinese Journal of Hepatology,2006,14(3):161-163

[6] 徐正婕,范建高.游离脂肪酸在脂肪性肝炎发病中的作用.中华肝脏病杂志,2000,8(2):127-128
XU Zheng-jie,FAN Jian-gao.Effect of free fatty acids in the pathogenesis of steatohepatitis.Chinese Journal of Hepatology,2000,8(2):127-128

[7] 董邵壮,赵水平.胆固醇酯转运蛋白抑制剂研究进展.中国动脉硬化杂志,2006,14(6):550-552
DONG Shao-zhuang,ZHAO Shui-ping.Research progress of CETP inhibitors.Chinese Journal of Arteriosclerosis,2006,14(6):550-552
(收稿日期:2010年11月1日)

· 研究报告 ·

当归红芪超滤物对急性心肌梗死大鼠SOD、MDA、LDH1及HSP70的影响

李应东^{1,2}, 赵信科², 刘凯²

(¹甘肃中医学院附属医院, 兰州 730000; ²甘肃中医学院西医内科教研室, 兰州 730000)

摘要: 目的: 探讨当归红芪超滤物对急性心肌梗死大鼠超氧化物歧化酶(SOD)活性、丙二醛(MDA)、乳酸脱氢酶同工酶(LDH1)含量和热休克蛋白(Hsp70)表达的影响, 阐明当归红芪超滤物对梗死心肌的保护作用。方法: 结扎大鼠左前降支建立心梗模型。将60只雄性Wistar大鼠随机分成5组, 每组12只, 分别为造模组(MI组)、假手术组(SH组)、低剂量组(LD组)、中剂量组(MD组)、大剂量组(HD组), 各组分别于治疗后(24h、7d)断头处死, 分别测外周血SOD、MDA、LDH1和采用RT-PCR技术检测大鼠心肌组织HSP70 mRNA的表达。结果: 与MI相比, LD组、MD组、HD组均降低了ST段抬高、MDA、LDH1水平($P<0.05$, $P<0.01$), 增强了SOD活性、HSP70的表达($P<0.05$, $P<0.01$)。结论: 当归红芪超滤物对急性心肌梗死大鼠具有明显的保护作用。

关键词: 当归红芪超滤物; 急性心肌梗死; 热休克蛋白70

基金资助: 甘肃省自然科学基金(No.3ZS041-A25-064), 甘肃省科技重大专项(No.20090289)

Effect of ultra-filtration extract mixture from *Angelica* and *Hedysari, radix* on SOD, MDA, LDH1 and HSP70 in acute myocardial infarction rats

LI Ying-dong^{1,2}, ZHAO Xin-ke², LIU Kai²

(¹Affiliated Hospital of Gansu College of TCM, Lanzhou 730000, China; ²Department of Traditional and Western Medicine, Gansu College of TCM, Lanzhou 730000, China)

通讯作者: 李应东, 甘肃省兰州市定西东路35号甘肃中医学院135号信箱, 邮编: 730000, 电话(传真): 0931-8635068
E-mail: Lydj412@163.com