

龙丹降脂颗粒治疗脂肪肝的药效学研究

李秀惠¹ 霍海如² 勾春燕¹ 李小芹² 黄 春¹ 金荣华¹ 周爱香² 郭淑英²

(1 北京佑安医院中西医结合科,北京市丰台区右安门外西头条 8 号,100054;2 中国中医科学院中药研究所)

摘要 目的:探讨龙丹降脂颗粒治疗脂肪肝作用机理。方法:Wistar 大鼠随机分为 6 组,即正常对照组、高脂血症模型组、降脂灵组、龙丹降脂颗粒 14、7、3.5g/kg 3 个剂量组,除正常对照组外,其余各组均喂以高脂饲料,每日上午灌胃给药 1 次,连续给药 4 周。结果:龙丹降脂颗粒可明显降低高血脂大鼠血清中总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白的含量,升高高密度脂蛋白含量,有较强的降血脂作用;具有利胆作用,药后 1~3 小时显示胆汁分泌增加,胆汁分泌增加率可达 50%;对棉球肉芽组织增生亦有显著的抑制作用。结论:龙丹降脂颗粒有降低血脂利胆作用。

关键词 脂肪性肝病/中医药疗法;④ 龙丹降脂颗粒

Pharmacodynamics Research of Fatty Liver Treated by Longdan Jiangzhi Keli(Longdan Jiangzhi Particles)

Li Xiuhui, Huo Hairu, Gou Chunyan, et al.

(Beijing Youan Hospital, Beijing 100054)

Abstract Objective: To explore the functional mechanism of Longdan Jiangzhi Keli (Longdan Jiangzhi Particles) for treatment of fatty liver. **Methods:** Wistar rats were randomly divided into 6 groups, namely, the normal control group, model group with hyperlipemia, group using jiang zhi ling, and Longdan Jiangzhi Keli (Longdan Jiangzhi Particles) treated groups of three kinds of dosage, which was 14 g/kg, 7 g/kg and 3.5 g/kg respectively. Except for the normal control group, other groups were fed with high fat food and given intragastric administration once every morning, lasted for 4 weeks. **Results:** Longdan Jiangzhi Keli (Longdan Jiangzhi Particles) could obviously reduce the content of total cholesterol, triglyceride and the low density lipoprotein in sera of rats with hyperlipemia and increase the content of high density lipoprotein, which manifested a strong effect on reducing blood fat. Besides, it had cholagogue effect, the choleresis increased within 1~3 hours after medication and the rate of increase could reach as high as 50%. Additionally, it also had remarkable inhibitory function for the proliferation of cotton ball-like granulation tissue. **Conclusion:** Longdan Jiangzhi Keli (Longdan Jiangzhi Particles) can reduce blood fat and show choleretic effect.

Key Words Fatty liver/Chinese medical therapy;④ Longdan Jiangzhi Keli (Longdan Jiangzhi Particles)

龙丹降脂颗粒是根据中医药理论及多年临床经验总结而成的复方制剂,具有清利湿热、化瘀通络等功能。为更好地提供临床用药依据,现将主要药效学实验资料报告如下。

1 实验材料

1.1 受试药物:龙丹降脂颗粒冲剂由北京华荣制药有限公司提供,为棕黄色液体(膏状),1g 液体(膏状)约为 2.48g 生药,批号:991115。

1.2 剂量设计:龙丹降脂颗粒临床人日用量为 80.5g 生药,人按 60 公斤计算为 1.34g 生药/kg,实验用剂量按动物与人公斤体重折算,中剂量约相当于人临床等效剂量,再按 1/2 和 2 倍临床剂量各设一个剂量组,即大鼠灌胃剂量为 14、7、3.5g 生药/kg。

1.3 阳性对照药:降脂灵,北京可尔制药厂出品,批号:991123,动物给药剂量按动物与人公斤体重折算,大鼠临床等效剂量为 0.6g/kg。去氢胆酸,美国 sigma 公司出品。

1.4 试剂:高密度脂蛋白胆固醇(批号:990911)和低

密度脂蛋白胆固醇(批号:990708)测定试剂盒,北京中生物式种高技术公司出品;总胆固醇、甘油三酯测定试剂盒,均由北京北化精细化学品有限公司临床诊断试剂分厂出品。其它试剂均为市售分析纯。胆酸盐,上海市医学化验所试剂厂出品,批号:911202。

1.5 动物:Wistar 大鼠,体重 190~210g,雄性,由中国医学科学院动物研究所提供,动物合格证号:医动字 01-3008。

1.6 仪器:UV-754 连续式分光光度计,上海第三分析仪器厂产品。

2 实验方法与结果

2.1 对高脂血症的影响^[1]:Wistar 大鼠 60 只,体重 200±10g,随机分为 6 组,即正常对照组、高脂血症模型组、降脂灵组、龙丹降脂颗粒 14、7、3.5g/kg 即大、中、小 3 个剂量组,每组 10 只。除正常对照组外,其余各组均喂以高脂饲料(10%蛋黄粉,5%猪油,0.5%胆酸钠,85%基础饲料)。每日上午灌胃给药 1 次(1ml/100g 体重,正常对照组及高脂血症模型组给予同体积的

表1 龙丹降脂颗粒对高脂血症动物血脂的影响

组别	剂量 g/kg	动物数	血脂 ($\bar{x}\pm s$)			
			总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	高密度脂蛋白 (mmol/L)	低密度脂蛋白 (mmol/L)
正常对照组		10	1.89±0.23	1.97±0.38	1.27±0.17	0.54±0.15
高脂血症模型组		10	3.73±0.41 ^{##}	6.45±1.61 ^{##}	1.01±0.18 ^{##}	2.46±0.32 ^{##}
降脂灵组	0.6	10	2.79±0.60 ^{**}	4.66±1.11 ^{**}	1.24±0.14 [*]	1.55±0.39 ^{**}
龙丹降脂颗粒组	14	10	2.56±0.61 ^{**}	4.84±0.92 [*]	1.19±0.28 [*]	1.33±0.42 ^{**}
	7	10	2.87±0.46 ^{**}	4.53±1.17 [*]	1.20±0.18 [*]	1.59±0.24 ^{**}
	3.5	10	3.26±0.47	5.54±1.29	1.15±0.17	2.05±0.39 [*]

与对照组相比, ^{##} $P<0.01$; 与模型组相比, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$

表2 龙丹降脂颗粒对大鼠胆汁分泌的影响 (n=10, $\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 g/kg	药前 30min	药后胆汁流量 (ml) (增加率%)				
			30min	60min	90min	120min	180min
正常对照组		0.29±0.09	0.29±0.10	0.31±0.09	0.31±0.10	0.33±0.07	0.53±0.10
去氢胆酸组	0.01	0.35±0.08	0.41±0.10(17) [*]	0.50±0.20(35) [*]	0.50±0.16(35) [*]	0.57±0.18(63) ^{**}	0.92±0.21 ^{**}
龙丹降脂颗粒组	14	0.33±0.08	0.39±0.13(18)	0.44±0.15(33)	0.46±0.14(39) [*]	0.49±0.09(48) [*]	0.74±0.16 [*]
	7	0.30±0.06	0.35±0.10(17)	0.43±0.11(43) ^{**}	0.45±0.12(50) [*]	0.44±0.12(47) [*]	0.64±0.13 [*]
	3.5	0.28±0.10	0.32±0.10(14)	0.34±0.10(21)	0.39±0.11(39)	0.40±0.18(43) [*]	0.61±0.14

与对照组相比, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$

蒸馏水),连续给药4周。实验结束前,动物禁食12h,末次给药后1h,将动物摘眼球采血,以3000转/分离心10min,分离血清,测定血脂(胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白和高密度脂蛋白)含量,结果见表1。

结果显示,与模型组比较,大、中剂量龙丹降脂颗粒可明显降低高脂大鼠血清总胆固醇、甘油三酯含量($P<0.05$ 或 $P<0.01$),升高高密度脂蛋白含量($P<0.05$),尤其以降低低密度脂蛋白胆固醇含量作用明显($P<0.01$)。

2.2 龙丹降脂颗粒对大鼠胆汁分泌的影响^[1]: Wistar大鼠50只,体重200±10g,随机分为5组,即正常对照组、去氢胆酸组、龙丹降脂颗粒大、中、小3个剂量组,每组10只。每日上午灌胃给药1次(1ml/100g体重,正常对照组给予同体积的蒸馏水),连续给药3天。而后禁食12h(不禁水),大鼠以乌拉坦(1g/kg)麻醉后,仰位固定,开腹后在右上腹找到胃幽门部,以幽门部为标准,翻转十二指肠,在十二指肠降部肠系膜中找到白色有韧性的胆管,在其下穿2根丝线,结扎乳头部,向肝脏方向作“V”形切口,插入外径1mm的塑料管,即可见有淡黄绿色胆汁流出,结扎固定塑料管,用刻度试管收集胆汁。手术后用止血钳夹闭腹壁,以盐水纱布覆盖。待稳定20min后,先收集30min胆汁,然后各组大鼠再分别由十二指肠给药1次。末次给药后每隔30min记录胆汁量1次,共4次,最后记录2~3h胆汁流量,按下式计算给药后胆汁流量增加百分率(%)。

胆汁流量增加百分率(%)=

$$\frac{\text{给药后胆汁流量(ml)} - \text{给药前胆汁流量(ml)}}{\text{给药前胆汁流量}} \times 100\%$$

结果表明,不同剂量龙丹降脂颗粒均能增加大鼠胆汁流量,给药后1~3h胆汁流量增加39%~50%,具有较好的利胆作用,见表2。

2.3 龙丹降脂颗粒对大鼠棉球肉芽肿的影响^[1]: Wistar大鼠50只,雄性,体重150±10g,随机分为以下5组,即对照组、降脂灵组、龙丹降脂颗粒大、中、小剂量组,每组10只。乙醚浅麻醉,无菌条件下作下腹部切口,将20mg干重的无菌棉球植入大鼠两侧腹股沟皮下。于手术当天开始灌胃给药(1ml/100g体重,正常对照组给予同体积的蒸馏水),连续7天,到第8天将大鼠剪头处死,剥离并取出棉球肉芽组织,于37℃温箱干燥24h后称重,减去原棉球重量,即为肉芽肿净重。

表3 龙丹降脂颗粒对棉球肉芽肿的影响 ($\bar{x}\pm s$)

组别	剂量 (g/kg)	动物数 (只)	棉球肉芽肿重量 (mg)
对照组		10	99.60±27.00
降脂灵组	0.6	10	86.70±39.00
龙丹降脂颗粒组	14	10	65.40±34.00 ^{**}
	7	10	66.90±41.00 ^{**}
	3.5	10	86.60±49.00

与对照组相比, ^{**} $P<0.01$

结果表明,与对照组相比,龙丹降脂颗粒大、中剂量组大鼠棉球肉芽肿净重显著降低($P<0.01$),见表3。

3 讨论

近年来,脂肪肝的研究引起了人们的重视^[2,3],从实验室到临床应用中医药治疗的研究,有了许多新的进展。姜传仓等^[4,5]利用Northern印迹杂交法研究丹

参对实验性高脂血症大鼠肝细胞低密度脂蛋白(LDL)受体mRNA 水平的影响,发现丹参能升高大鼠LDL 受体 mRNA 水平,且有量效依赖关系。杜笑逸等^[6]研究发现月见草油及其钠盐能显著降低脂肪肝大鼠血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)含量,增高高密度脂蛋白(HDL)含量,肝脏组织病理学亦出现相应改变。郭选贤^[7]以导痰汤(半夏、天南星、枳实、茯苓、橘红、甘草、生姜)治疗高脂血症大鼠,结果治疗组大鼠第 2 周、第 4 周血清 TC、TG 明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$),HDL 明显升高,肝细胞脂肪变性明显减轻。上述实验表明单味药和复方药对实验性高脂血症大鼠治疗后可以取得预期效果。本实验以龙丹降脂颗粒 14g、7g、3.5g 生药/kg 体重灌胃大鼠,实验结果表明该药可明显降低高血脂大鼠血清中总胆固醇、甘油三酯的含量,其中以调节低密度脂蛋白、胆固醇最为明显,并可升高高密度脂蛋白的含量;本药物还具有一定的利胆作用,药后 1~3h 显示胆汁分泌增加,所试剂量范围内,胆汁分泌增加率

可达 39%~50%;对棉球肉芽组织增生亦有显著的抑制作用,抗炎效果明显。以上实验证明了该药清利湿热、化瘀通络以治疗脂肪肝的功效。

参考文献

- 李仪奎主编. 中药药理实验方法学. 上海:上海科学技术出版社, 1991;395,469,304.
- 曾民德. 脂肪肝——肝病领域的新挑战. 中华肝病杂志, 2000, 8(2):69.
- 胡义扬. 脂肪肝的中医药治疗——一个值得深入研究的课题. 中西医结合肝病杂志, 2001, 11(3):129.
- 姜传仓, 蔡海江, 范乐明. 中药丹参及大黄对实验性高脂血症大鼠 LDL 受体基因表达的影响. 中国病理生理学杂志, 1993, 9(1):108.
- 姜传仓, 蔡海江, 范乐明. 丹参对 LDL 受体 apoA-1 mRNA 水平的影响. 南京医科大学学报, 1994, 14(4):522.
- 杜笑逸, 王义明. 月见草油对谷氨酸钠所致肥胖大鼠的影响. 中药药理与临床, 1998, 4(2):9~13.
- 郭选贤. 导痰汤治疗高脂血症的实验研究. 中国医药学报, 2000, 15(3):71.

(2006—09—07 收稿)

施奠邦治疗肠易激综合征临床经验

马玉萍* 苏进义* 丁 乾* 张海超* 刘 倩*

(* 河北省保定市第二中心医院中医科, 河北省扬州市范阳中路 57 号, 072750)

关键词 肠易激综合征/中医药疗法; @ 施奠邦

肠易激综合征(IBS)是一组包括腹痛、腹胀、排便习惯改变和大便性状变化等表现的临床综合征。近十几年来,我们跟随施老采用中药升阳益胃汤加减治疗肠易激综合征,取得很好疗效,现报道如下:

1 病因病机

肠易激综合征又称肠神经官能症,临床主要表现为腹痛不适、腹胀、腹鸣、腹泻、便秘等症状,反复发作。其病理为精神因素与肠道因素相互作用所致的肠道运动、分泌功能紊乱,表现为肠道运动加速、张力增高或分泌增多,一般无器质性炎性改变。病变主要在结肠。其病因病机为脾虚湿盛,肝郁乘脾,肝郁气结致气郁湿阻,大肠传导失司,日久气血不和,阴阳失调,病位在肝脾及大肠,多属虚实夹杂。

2 辨证治疗

施老认为,肠易激综合征为脾虚肝乘之表现,皆为慢性,其特点为除泄泻之症外,主要伴腹痛,痛则欲便,便后痛减。明代《医方考》谓:“泻责之脾,痛责之肝,肝责之实,脾责之虚,脾虚肝实,故为痛泄”。对此可用扶土抑木法,又称“土中泻木法”,常用方剂如痛泻要方(白术、陈皮、白芍、防风)。施老临床施治常用李东垣之

升阳益胃汤(黄芪、人参、白术、甘草、陈皮、茯苓、黄连、半夏、泽泻、防风、羌活、独活、柴胡、白芍、生姜、红枣),其中有六君子汤健脾以助运化水湿;用痛泻要方以抑肝扶脾、行气化湿;又用防风、羌活、独活,辛能散肝郁,香能疏脾气、胜湿止泻,柴胡、生姜、红枣疏肝健脾。故本方有抑肝扶脾、行气化湿,还有升阳益气、健脾祛湿之作用,较痛泻要方更为周到。若腹痛重,再加肉桂、吴茱萸,若泄泻重,应以炮姜易生姜。

3 典型病例

刘某某,男,56,初诊日期 2004 年 9 月 21 日,主诉腹痛、腹泻 3 年,加重 3 月。每因精神紧张、着凉而诱发,大便 3~7 次/日,伴有脘痞纳呆,倦怠乏力,舌淡红,苔白,脉弦。多次大便常规检查无病理成分,结肠镜未见炎性病理改变,X 线钡剂灌肠检查阴性。中医辨证:肝郁脾虚,湿邪留滞。治法:抑肝扶脾,行气化湿,方用:炒党参 10g,黄芪 10g,炒白术 10g,炮姜 6g,炒白芍 10g,陈皮 6g,防风 10g,羌活 6g,柴胡 6g,苍术 12g,姜半夏 6g,炒神曲 10g,茯苓 20g,薏苡仁 10g,炙甘草 9g,五味子 6g,水煎服,日 2 次,连服 1 周后复诊,大便日 2~3 次,原方加吴茱萸 6g,服半月再诊,腹痛症消,大便日 1~2 次,继服原方半月,大便日 1 次,偶有 2 次。

(2006—09—12 收稿)