

降脂合剂对高脂血症大鼠血脂代谢、低密度脂蛋白氧化易感性及血液黏浓聚凝状态的影响

梁泽明¹ 贾军正¹ 曹瑞²

(1 陕西省宝鸡市中医医院心内科, 宝鸡, 721000; 2 陕西省榆林市星元医院心内科, 榆林, 719000)

摘要 目的:探讨降脂合剂对高脂血症大鼠血脂代谢、低密度脂蛋白(LDL)氧化易感性及血液黏浓聚凝状态的影响。方法:选取雄性 Wistar 大鼠 60 只并随机分为 6 组,每组 10 只,分别记为降脂合剂低、中、高剂量组和辛伐他汀组、模型组以及对照组。其中对照组采用基础饲料进行喂养,其他各组均采用高脂饲料进行喂养建立高脂血症大鼠模型,同时进行预防给药,测定各组 10 周后的血脂代谢、LDL 氧化易感性及血液黏浓聚凝状态。结果:模型组的血清低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)抗氧化能力明显降低,而辛伐他汀组和 3 组降脂合剂组的血清 LDL 抗氧化能力均明显增强;并且降脂合剂高、中剂量组的 LDL 抗氧化能力均明显高于降脂合剂低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。降脂合剂高、中剂量组对红细胞电泳时间(EET)和 η_p 、 η_b (高、中、低切)、红细胞变形指数(IED)、红细胞压积(HCT)、红细胞聚集指数(IEA)、红细胞电泳时间(EET)、红细胞变形指数(IED)的作用均显著强于降脂合剂低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论:降脂合剂对于实验性高脂血症大鼠的血脂代谢以及血液黏浓聚凝状态具有较好的调节作用,同时降脂合剂在血脂和血流异常方面降脂合剂还能够起到不错的调节和治疗效果。

关键词 高脂血症;降脂合剂;血脂代谢;血液黏浓聚凝状态;载脂蛋白

Effects of Lipid-lowering Mixture on Blood Lipid Metabolism, LDL Oxidation Susceptibility and Blood Viscosity and Coagulation in Experimental Hyperlipidemia Rats

Liang Zeming¹, Jia Junzheng¹, Cao Rui²

(1 Baoji Hospital of Traditional Chinese Medicine, Baoji 721000, China; 2 Xingyuan Hospital of Yulin City in Shaanxi province, Yulin 719000, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of lipid-lowering mixture on blood lipid metabolism, LDL oxidative susceptibility and blood viscosity and coagulation in experimental hyperlipidemia rats. **Methods:** A total of 60 male Wistar rats were selected and randomly divided into 6 groups, with 10 rats in each group, which were divided as low, middle and high lipid-lowering mixture dose group and simvastatin group, model group and control group. The control group was fed with basal diet, other groups of rats were fed with high fat diet to establish hyperlipidemia rats model. Prophylactic administration was simultaneously performed during the modeling process, and lipid metabolism, LDL oxidative susceptibility, and blood coagulation state were measured 10 weeks after the rats in each group. **Results:** The antioxidant capacity of serum LDL-C in the model group rats was decreased significantly, and LDL serum antioxidant capacity in simvastatin group and three groups of lipid-lowering mixture group was significantly enhanced, and the antioxidant capacity of LDL in the high and middle lipid-lowering mixture dose groups was significantly superior to that in the middle dose group ($P < 0.05$). The effects of high and middle lipid-lowering mixture groups on EET and η_p , η_b (high, medium and low shear), IED, HCT, the role of the IEA were superior to those of low lipid-lowering mixture group ($P < 0.05$ or $P < 0.05$). **Conclusion:** Lipid-lowering mixture can effectively regulate the blood lipid metabolism and blood viscosity concentration coagulation state in experimental hyperlipidemia rat, which also has a good regulation effect on lipid-lowering mixture in blood lipid and blood flow abnormality and curative effect.

Key Words Hyperlipemia; Lipid-lowering mixture; Blood lipid metabolism; Blood coagulation state; Lipid carrier protein

中图分类号: R289.5 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2018.12.036

近年来,随着高脂血症患者数量的逐渐增多,高脂血症引发的一系列疾病也得到了人们的广泛关注^[1-2]。为了寻求对高脂血症更好的治疗方法。降

脂合剂是土家族地区用于治疗痰湿等证的经验方,具有很好的活血以及祛痰化瘀的功效,目前该降脂合剂用于治疗高血脂的报道较少,为此本文拟选取

雄性 Wistar 大鼠,探讨降脂合剂对高脂血症患者血脂代谢、低密度脂蛋白(LDL)氧化易感性及血液黏浓聚凝状态的影响,我们选取 60 只实验性大鼠展开了相关试验研究。现报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 选取雄性 Wistar 大鼠(购买于浙江大学医学院实验动物中心)60 只,10~12 周龄,平均体重(198 ± 16)g,室温(22 ± 2) $^{\circ}\text{C}$,自由饮水。

1.1.2 药物 高脂饲料由 77.1% 的基础饲料加上 10% 的猪油和 5% 的蛋黄、5% 的蔗糖、2% 的胆固醇、0.6% 的胆酸钠以及 0.3% 的丙硫氧嘧啶组成^[3];降脂合剂由江边一碗水 8 g 和头顶一颗珠 15 g、郁金 10 g、太子参 15 g、姜黄 10 g、生蒲黄 6 g、丹参 6 g、泽泻 8 g、银杏叶 12 g、决明子 6 g 等组成^[4],其中中药饮片均于广州中医药大学第一附属医院购买。

1.1.3 试剂和仪器 电子天平;三蒸水制备系统;酶标仪;高压蒸汽灭菌器 TOMY 公司 USA 手持超声匀浆机; -80 $^{\circ}\text{C}$ 超低温冰箱;低温冰箱;微量可调节移液器;冷冻台式离心机 EPENDORF;光学显微镜;石蜡包埋机。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 将所有入选大鼠随机分为 6 组,每组 10 只,分别记为降脂合剂低、中、高剂量组和辛伐他汀组、模型组以及对照组。对照组采用基础饲料进行喂养,其他各组均采用高脂饲料进行喂养建立高脂血症大鼠模型,同时进行预防给药。

1.2.2 给药方法 根据体表面积公示和等效临床剂量^[5],对降脂合剂的中等剂量组进行每天 5.0 g/kg 降脂合剂给药,而低剂量和高剂量组则分别每天给予降脂合剂,2.5 g/kg 或 10.0 g/kg,对于模型组和对照组则给予等量的生理盐水,辛伐他汀组则每天给予 7.2×10^{-3} g/kg 的药量。

1.2.3 检测指标与方法 测定各组 10 个星期后的血脂代谢、LDL 氧化易感性及血液黏浓聚凝状态^[2]。测定方法:取 5 mL 收集于真空采血管内,取全血送血液黏浓聚凝状态检测;取 3 mL 静置装于真空采血管中,血液置 37 $^{\circ}\text{C}$ 恒温箱中 1 h,转速调为 3 000 r/min,离心 10 min,送至检验科全自动生化分析仪检测,分析血脂代谢、LDL 氧化易感性。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据分析,计量资料用($\bar{x} \pm s$)表示,2 组间比较采取 t 检验,多组间比较采用方差分析 F 检验,计数资料

用率表示,采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 6 组降大鼠血清 LDL 氧化易感性比较 对照组的 Lag time 和 T_{\max} 均显著长于模型组,差异有统计学意义($t = 5.365, P < 0.05$);而辛伐他汀组和 3 组降脂合剂组的 Lag time 和 T_{\max} 均明显长于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);并且降脂合剂高、中剂量组的 LDL 抗氧化能力均明显高于降脂合剂低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 6 组降大鼠血清 LDL 氧化易感性比较
($\bar{x} \pm s, \min, n = 10$)

组别	Lag time	T_{\max}
对照组	80.31 \pm 11.02	15.62 \pm 16.11
模型组	40.51 \pm 10.97 *	115.33 \pm 19.24 *
辛伐他汀组(7.2×10^{-3} g/kg)	73.08 \pm 10.42 Δ	144.61 \pm 11.19 Δ
降脂合剂高剂量组(10.0 g/kg)	76.10 \pm 13.11 Δ \blacktriangle	148.97 \pm 14.32 Δ \blacktriangle
降脂合剂中剂量组(5.0 g/kg)	63.24 \pm 12.41 Δ \blacktriangle	137.61 \pm 15.31 Δ \blacktriangle
降脂合剂低剂量组(2.5 g/kg)	50.31 \pm 10.42 Δ	125.19 \pm 18.32 Δ

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较, $\Delta P < 0.05$;与降脂合剂低剂量组比较, $\blacktriangle P < 0.05$

2.2 6 组载脂蛋白比较 降脂合剂高、中剂量组对 ApoA/ApoB 和 ApoA、ApoB 值的作用大于降脂合剂低剂量组($P < 0.05$);辛伐他汀组和降脂合剂高、中、低剂量组的 ApoA/ApoB 和 ApoA 值明显较模型组高,而辛伐他汀组和降脂合剂高、中组的 ApoB 的值则低于模型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,模型组的 ApoB 升高,而 ApoA/ApoB 和 ApoA 值则明显下降,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 6 组血液流变学比较 降脂合剂高、中剂量组对 EET 和 η_p 、 η_b (高、中、低切)、IED、HCT、IEA 的作用均显著强于降脂合剂低剂量组,差异有统计学意义($P < 0.05$);降脂合剂高剂量组对于 EET 和 η_p 、 η_b (高、中、低切)、IED 等的作用强于辛伐他汀组,差异有统计学意义($P < 0.05$),降脂合剂高、中剂量组对于 IEA 和 HCT 的作用强于辛伐他汀组,差异有统计学意义($P < 0.05$);降脂合剂高、中、低剂量组和辛伐他汀组的 EET 和 η_p 、HCT、以及 η_b (高、中、低切)值均低于模型组,仅有 IED 值较模型组高,差异有统计学意义($P < 0.05$);模型组的 EET、HCT、 η_p 、 η_b (高、中、低切)、IEA 等值均显著高于对照组,仅有 IED 值较对照组低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3、4。

表 2 6 组载脂蛋白比较($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	ApoA (mmol/L)	ApoB (mmol/L)	ApoA/ApoB
对照组	0.559 ± 0.023	0.571 ± 0.012	0.978 ± 0.012
模型组	0.501 ± 0.011 *	0.689 ± 0.011 *	0.661 ± 0.012 *
辛伐他汀组(7.2 × 10 ⁻³ g/kg)	0.069 ± 0.013 [△]	0.582 ± 0.015 [△]	0.921 ± 0.011 [△]
降脂合剂高剂量组(10.0 g/kg)	0.562 ± 0.033 ^{△▲}	0.569 ± 0.012 ^{△▲}	0.948 ± 0.013 ^{△▲}
降脂合剂中剂量组(5.0 g/kg)	0.544 ± 0.012 ^{△▲}	0.608 ± 0.009 ^{△▲}	0.897 ± 0.011 ^{△▲}
降脂合剂低剂量组(2.5 g/kg)	0.531 ± 0.011	0.621 ± 0.011	0.853 ± 0.011 [△]

注:与对照组比较, * P < 0.05; 与模型组比较, [△]P < 0.05; 与降脂合剂低剂量组比较, [▲]P < 0.05

表 3 6 组血液流变学比较($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	η_b (mPa/s)			η_p (mPa/s)
	高切(200/s)	中切(30/s)	低切(3/s)	
对照组	4.06 ± 0.013	6.02 ± 0.11	12.32 ± 0.16	1.67 ± 0.17
模型组	6.89 ± 0.17 *	8.97 ± 0.13 *	19.87 ± 0.17 *	2.92 ± 0.11 *
辛伐他汀组(7.2 × 10 ⁻³ g/kg)	5.79 ± 0.16 [△]	6.19 ± 0.14 [△]	17.24 ± 0.11 [△]	1.93 ± 0.14 [△]
降脂合剂高剂量组(10.0 g/kg)	4.03 ± 0.11 ^{△▲□}	5.81 ± 0.12 ^{△▲□}	14.13 ± 0.11 ^{△▲□}	1.62 ± 0.16 ^{△▲□}
降脂合剂中剂量组(5.0 g/kg)	5.19 ± 0.14 ^{△▲}	6.21 ± 0.15 ^{△▲}	16.77 ± 0.14 ^{△▲}	1.92 ± 0.15 ^{△▲}
降脂合剂低剂量组(2.5 g/kg)	6.02 ± 0.13 [△]	7.31 ± 0.15 [△]	17.88 ± 0.11 [△]	2.22 ± 0.12 [△]

注:与对照组比较, * P < 0.05; 与模型组比较, [△]P < 0.05; 与降脂合剂低剂量组比较, [▲]P < 0.05; 与辛伐他汀组比较, [□]P < 0.05

表 4 6 组红细胞变形比较($\bar{x} \pm s, \%$)

组别	HCT	IEA	EET	IED
对照组	45.89 ± 0.19	5.91 ± 0.04	9.77 ± 0.11	1.75 ± 0.02
模型组	55.31 ± 0.19 *	8.03 ± 0.06 *	17.03 ± 0.14 *	1.01 ± 0.04 *
辛伐他汀组	52.27 ± 0.31 [△]	7.31 ± 0.03 [△]	13.11 ± 0.15 [△]	1.37 ± 0.04 [△]
降脂合剂高剂量组	45.99 ± 0.14 ^{△▲□}	5.89 ± 0.06 ^{△▲□}	10.31 ± 0.13 ^{△▲□}	1.53 ± 0.04 ^{△▲□}
降脂合剂中剂量组	49.62 ± 0.23 ^{△▲□}	6.59 ± 0.02 ^{△▲□}	13.02 ± 0.15 ^{△□}	1.41 ± 0.03 ^{△□}
降脂合剂低剂量组	52.33 ± 0.23 [△]	7.44 ± 0.03	15.02 ± 0.13 [△]	1.21 ± 0.03 [△]

注:与对照组比较, * P < 0.05; 与模型组比较, [△]P < 0.05; 与降脂合剂低剂量组比较, [▲]P < 0.05; 与辛伐他汀组比较, [□]P < 0.05

3 讨论

高脂血症是指患者血脂水平过高所引起的一系列严重危害人体健康的疾病,可以分为原发性和继发性 2 种类型^[6]。其中原发性高脂血症与遗传有关,由于基因缺陷使得参与脂蛋白代谢和转运的受体以及酶和载脂蛋白异常而致^[7]。继发性高脂血症则多发生于代谢性紊乱疾病,如黏液性水肿、高血压和糖尿病等,其他因素如性别、年龄、吸烟饮酒、体力活动等因素也与继发性高脂血症的发生有关^[8]。临床上脂质在血管内皮沉积所导致的动脉硬化以及脂质在真皮内沉积所导致的黄色瘤均是高脂血症患者的主要表现,但是由于黄色瘤发生率不高,并且动脉粥样硬化的发生发展也是极为缓慢的一种渐进过程,所以一般情况下高脂血症不易被人们察觉,仅有少数在无意中做血液生化检验时才会被发现^[9]。临床治疗高脂血症患者主要包括控制理想体重、进行运动锻炼、戒烟、药物和饮食治疗以及血浆净化治疗、外科治疗等^[9-12]。

本研究结果显示,对照组的 Lag time 和 T_{max} 均

显著高于模型组,提示模型组的血清 LDL-C 抗氧化能力明显降低;而辛伐他汀组和 3 组降脂合剂组的 Lag time 和 T_{max} 均明显长于模型组,提示辛伐他汀组和 3 组降脂合剂组的血清 LDL 抗氧化能力均明显增强;并且降脂合剂高、中剂量组的 LDL 抗氧化能力均明显高于降脂合剂低剂量组。降脂合剂高、中剂量组对 ApoA/ApoB 和 ApoA、ApoB 值的作用显著优于降脂合剂低剂量组;辛伐他汀组和降脂合剂高、中、低剂量组的 ApoA/ApoB 和 ApoA 值明显较模型组高,而辛伐他汀组和降脂合剂高、中组的 ApoB 的值则显著低于模型组;与对照组比较,模型组的 ApoB 显著升高,而 ApoA/ApoB 和 ApoA 值则明显下降。降脂合剂高、中剂量组对 EET 和 η_p 、 η_b (高、中、低切)、IED、HCT、IEA 的作用均显著强于降脂合剂低剂量组;降脂合剂高剂量组对于 EET 和 η_p 、 η_b (高、中、低切)、IED 等的的作用显著强于辛伐他汀组,降脂合剂高、中剂量组对于 IEA 和 HCT 的作用显著强于辛伐他汀组;降脂合剂高、中、低剂量组和辛伐他汀组的 EET 和 η_p 、HCT、以及 η_b (高、中、低

切)值均显著低于模型组,仅有 IED 值较模型组高;模型组的 EET、HCT、 η p、 η b(高、中、低切)、IEA 等值均显著高于对照组,仅有 IED 值较对照组低。血脂是指血液中的脂质成分,其中较为常见的包括磷脂、三酰甘油以及胆固醇等 3 种类型^[13-15]。近年来,随着人们生活水平的提高和饮食结构的改变,人们的血脂水平也慢慢随之升高^[16-17]。临床血脂代谢异常是引发脑卒中、高血压、糖尿病和冠心病等疾病的重要危险因素,因此降低血脂异常升高对于心脑血管疾病的防治具有非常重要的意义^[18]。低密度脂蛋白作为一种脂蛋白颗粒,可以运载胆固醇进入外周组织细胞,同时也可以被氧化成氧化低密度脂蛋白,其携带的胆固醇可以沉积在动脉壁上造成动脉粥样硬化^[19]。降脂合剂则是土家族地区用于治疗痰湿等证的经验方,具有很好的活血以及祛痰化痰的功效。

综上所述,降脂合剂对于实验性高脂血症大鼠的血脂代谢以及血液黏浓聚凝状态具有较好的调节作用,同时降脂合剂还能够有效降低大鼠体内 LDL 氧化易感性,在血脂和血流异常方面降脂合剂还能够起到不错的调节和治疗效果。

参考文献

- [1] 谢慧臣,刘芬,杨强. 降脂合剂对高脂血症大鼠血脂谱及血液流变学的影响[J]. 中药新药与临床药理,2013,24(1):55-59.
- [2] 谢慧臣,刘芬,田春漫,等. 降脂合剂对高脂血症大鼠 LDL-C 氧化易感性及肝细胞 LDL-R 基因表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(7):245-249.
- [3] 王素敏,张杰,李兴琴,等. 车前子对高脂血症大鼠机体自由基防御机能的影响[J]. 中国老年学杂志,2003,23(8):529-530.
- [4] Zhu YJ, Wang C, Song G, et al. Toll-like receptor-2 and 4 are associated with hyperlipidemia[J]. Mol Med Rep, 2015, 12(6):8241-8246.
- [5] 钱卫东,方祝元,陈艺,等. 降脂抗氧化合剂对高血压合并高脂血症患者血管内皮功能的影响[J]. 中成药,2014,36(5):929-933.
- [6] Oikonomou E, Siasos G, Tousoulis D. Atherogenesis and hyperlipidemia a not straightforward association: We really need a novel bio-

marker? [J]. Int J Cardiol, 2016, 202:586-588.

- [7] Jeong SJ, Park JG, Kim S, et al. Extract of *Rhus verniciflua* stokes protects the diet-induced hyperlipidemia in mice [J]. Arch Pharm Res, 2015, 38(11):2049-2058.
- [8] 张振强,贾亚泉,宋军营,等. 高脂血症合并脑缺血对模型大鼠炎症因子的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(8):183-187.
- [9] 马爱勤,王连芝,赵惠,等. 中青年高脂血症患者营养门诊干预效果分析[J]. 山东医药,2015,55(12):54-55,56.
- [10] Yu HH, Chen PC, Yang YH, et al. Statin reduces mortality and morbidity in systemic lupus erythematosus patients with hyperlipidemia: A nationwide population-based cohort study [J]. Atherosclerosis, 2015, 243(1):11-18.
- [11] 孙青,王淑娥,付舒倩,等. 大豆肽对实验性高脂血症大鼠血脂的影响及其机制[J]. 中国老年学杂志,2014,34(8):2169-2170, 2171.
- [12] 谢慧臣,刘芬,杨强. 降脂合剂对高脂血症大鼠血脂及血流异常的调节和抑制作用[J]. 吉林大学学报:医学版,2012,38(5):937-942.
- [13] 周晓欢,杨玉春,张源明,等. 高血压及高脂血症与颈动脉粥样硬化的相关性分析[J]. 西部医学,2014,26(12):1645-1647.
- [14] 蒋锐,姜海斌,易法云,等. 参七合剂对高脂血症患者载脂蛋白 A I、B 及血液流变学指标的影响[J]. 实用医学杂志,2015,31(22):3790-3792.
- [15] 孙德春,张国龙,侯旭辉,等. 量子降脂仪的安全性评价[J]. 中国药物与临床,2017,17(11):1591-1595.
- [16] 马毅,曹军平,徐丽,等. 黄连素联合二甲双胍对实验性高脂血症的降血脂作用[J]. 实验动物与比较医学,2014,34(3):228-231.
- [17] Shimizu S. Transitioning From Generic To Protected Brand Drug In Patients With Dm, Hypertension And Hyperlipidemia [J]. Value Health, 2015, 18(7):A402-403.
- [18] Lee YY, Lee L, Hong L, et al. Trio H's (Hyperglycemia, Hypertension, Hyperlipidemia): Undiagnosed Modifiable Risk Factors In Malaysia Rural Community [J]. Value Health, 2015, 18(7):A620-621.
- [19] 胡华,张迎春,许焯勃,等. 高脂血症叠加慢性不可预见性应激模型大鼠 open-field 行为学特征分析[J]. 中华医学杂志,2015, 95(23):1854-1858.

(2018-05-29 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 3098 页)

- [17] 邢静萍,陈楠. Smad 与肾纤维化[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2005,6(5):302-304.
- [18] 贾利宁,马晓桃,杨阳,等. Sorafenib 通过抑制 TGF- β /Smad 途径延缓肾纤维化的研究[J]. 西安交通大学学报:医学版,2016,37(3):378-382,398.
- [19] 马晓燕,崔峥,闫渊. 肾衰饮对肾纤维化大鼠 TGF- β ₁/Smad 信号

通路的作用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2015,16(12):1059-1062.

- [20] 曾锦江,米华. TGF- β /Smad 信号通路在肾纤维化中的研究进展[J]. 广东医学,2017,38(15):2412-2415.
- [21] 李明亮,杜洁. 肾纤维化信号通路的研究进展[J]. 医学综述,2013,19(18):3275-3278.

(2018-01-31 收稿 责任编辑:杨觉雄)