

不同促透剂运用于隔药饼灸对高脂血症兔血脂及炎症反应因子的调节作用

廖宗力¹ 孙璐¹ 黄文韬² 朱重政³ 谭静¹ 阳仁达¹

(1 湖南中医药大学,长沙,410208; 2 湖南中医药大学第二附属医院,长沙,410000; 3 惠州市中医院,惠州,516000)

摘要 目的:氮酮和冰片作为促透剂运用于药饼中对高脂血症兔进行隔药饼灸,观察其对高脂血症兔血脂及炎症反应因子的调节作用。方法:将 40 只新西兰兔随机分为正常组、高脂模型组、无促透剂组、氮酮组和冰片组,每组 8 只。正常组普通饲料喂养,其余各组用高脂饲料喂养 12 周成高脂模型,成模后采用不同促透剂运用于隔药饼灸施灸 4 周后,检测兔血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及 TNF- α 、INF- γ 的含量。结果:3 个隔药饼灸组均显著降低高脂模型兔血清 TC、TG、LDL-C 的含量($P < 0.05$)、显著升高 HDL-C 的含量($P < 0.05$);氮酮组降低 TC 和 TG、冰片组降低 TC、TG、LDL-C 的效果优于无促透剂组($P < 0.05$);冰片组降低 TC、TG、LDL-C 的效果优于氮酮组($P < 0.05$);3 个隔药饼灸组均能显著降低高脂血症兔 TNF- α 及 INF- γ 的水平($P < 0.05$),且氮酮组和冰片组降低 TNF- α 、INF- γ 的疗效优于无促透剂组($P < 0.05$),冰片组降低 TNF- α 的效果优于氮酮组($P < 0.05$)。结论:隔药饼灸能有效调节高脂模型兔血脂及炎症反应因子水平,氮酮和冰片作为促透剂运用于药饼后施灸对实验性高脂模型兔血脂及炎症反应因子的调节作用更显著,且冰片组作用比氮酮组更优,值得进一步研究。

关键词 高脂血症;隔药饼灸;透皮吸收促进剂;经皮给药系统;炎症反应因子;氮酮;冰片

Regulatory Effects of Different Penetration Enhancers Applied with Herbal Cake-Partitioned Moxibustion on the Levels of Blood Lipids and Inflammatory Factors of a Hyperlipidemia Rabbit Model

Liao Zongli¹, Sun Lu¹, Huang Wentao², Zhu Chongzheng³, Tan Jing¹, Yang Renda¹

(1 Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, China; 2 The Second Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, China; 3 Huizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huizhou 516000, China)

Abstract Objective: To study the regulatory effect of penetration enhancers Azone and borneol applied with herbal cake-partitioned moxibustion on blood lipid and inflammatory factor levels, and to observe the regulatory effects on the levels of blood lipids and inflammatory factors of a hyperlipidemia rabbit model. **Methods:** A total of 40 New Zealand white rabbits were randomly divided into a normal group, a hyperlipidemia group, a moxibustion treated only hyperlipidemia group, an Azone plus moxibustion treated hyperlipidemia group and a borneol plus moxibustion treated hyperlipidemia group, with 8 rabbits each. The normal group rabbits were feed normally, whereas other rabbits were firstly treated with high-fat food for 12 weeks to generate hyperlipidemia model, followed by treatment of herbal cake-partitioned moxibustion applied with penetration enhancers for 4 weeks. Afterwards, rabbit serum was collected and measured for levels of total cholesterol (TC), tryglyceride (TG), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), TNF- α , and INF- γ . **Results:** All the 3 herbal cake-partitioned moxibustion groups significantly reduced blood TC, TG and LDL-C ($P < 0.05$), and significantly increased HDL-L ($P < 0.05$). The effect of the Azone group decreasing TC and TG, and the borneol group decreasing blood TC, TG and LDL-C levels was better than no penetration enhancers group ($P < 0.05$). The borneol group was better than the Azone group in reducing TC ($P < 0.05$). The 3 herbal cake-partitioned moxibustion groups significantly reduced blood TNF- α , and INF- γ levels ($P < 0.05$), and the Azone group and the borneol group were better than no penetration enhancers group ($P < 0.05$). The borneol group was better than the Azone group in reducing TNF- α ($P < 0.05$). **Conclusion:** Herbal cake-partitioned moxibustion can effectively regulate the blood lipid and inflammatory factors in the high-fat model rabbits. The application of Azone and borneol, as a penetration enhancer, have more significant regulatory

基金项目:湖南省高校创新平台开放基金项目(16K068);湖南省研究生科研创新项目(CX2017B431)

作者简介:廖宗力(1988.06—),男,博士研究生在读,研究方向:针灸治病机制的研究,E-mail:shuye880617@163.com

通信作者:谭静(1985.07—),女,博士,讲师,研究方向:针灸治病机制及针灸教学研究,E-mail:307372567@qq.com;阳仁达(1962.09—2019.07),男,博士,教授,研究方向:针灸治病机制的研究,E-mail:yangrd11@163.com

effect on the levels of blood lipids and inflammatory factors of a hyperlipidemia rabbit model after herbal cake-partitioned moxibustion, and the Azone group was better than the borneol group, which deserves further study.

Key Words Hyperlipidemia; Herbal cake-partitioned moxibustion; Penetration enhancer; Transdermal drug delivery; Inflammatory factor; Azone; Borneol

中图分类号: R245.81 文献标识码: A doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2019.10.013

高脂血症(Hyperlipidemia, HLP)是由于机体内脂质代谢或转运异常所导致的血脂异常病症,表现为血浆总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)一种或几种升高,和(或)高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低。21世纪以来,社会经济飞速发展,伴随着人们生活方式、饮食结构的改变、生活节奏的加快及竞争压力的增长,我国居民高脂血症的发病率呈迅速增长的趋势^[1]。据调查显示:我国高脂血症总人数至2010年已超过1.6亿,患病率约20%,其中低HDL-C患病率44.8%、高TG患病率为11.3%、高TC血症为3.3%、高LDL-C血症为2.1%^[2]。

高脂血症是专家公认的心脑血管动脉粥样硬化重要的危险因素^[3],尤其低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)在动脉粥样硬化形成中扮演关键的角色^[4]。同时,高脂血症还与脂肪肝、糖尿病、血栓等的发生有关联。高脂血症对人体的健康危害极大,因此,积极探索有效的、患者依存性高的降脂方案对维护人们健康有重大意义。近年来降脂疗法的研究深受广大研究者的青睐,目前现代医学降脂疗法以药物为主,主要分为如下几类(他汀类、贝特类、烟酸类、树脂类、胆固醇吸收抑制剂、其他药物类如普罗布考等),西药降脂虽疗效显著,但不易停药,停药易反弹,长期服药对肝肾功能、肌肉等损害,且长期服用经济压力较大,患者依从性较低。

中医药以其多靶点、多因素、双向良性调节作用的特点,在血脂异常的治疗中发挥重要的作用。中医里没有“血脂”的病名,但在古代文献中早就有“膏脂”“脂膜”的记载。中医认为高脂血症是因嗜食肥甘厚腻、脏腑功能失调导致脂浊内生,主要与脾失健运、肝失疏泄、心失行血、痰瘀互结相关。在中医辨证内服方面产生了单味中药、经方、时方、民间经验方等大量治疗本病的方法,取得了良好的疗效。但因其中药煎煮的繁琐、汤药口感较难接受、需要长期服药等原因往往患者难以坚持。近年来,针灸疗法以其简便廉效的特点广泛应用于高脂血症的临床及实验研究,并取得了较好的疗效。隔药饼灸作为一种特色的灸法,发挥艾灸-药物-经络穴位三位一体

的效应,在高脂血症的治疗中发挥重要的作用,本团队致力于如何更大发挥隔药饼灸的临床疗效,在药饼中加入氮酮和冰片作为药物递送剂,探讨促透剂加入药饼后施灸的降脂疗效是否更优,现将本次实验报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 新西兰的纯种兔40只,不分雌雄,约3月龄,体质量在1.4~1.9 kg之内,由湖南中医药大学动物实验中心提供(清洁级,动物合格证号:SYXK<湘>2013-0005)。分笼饲养于动物实验室。温度保持20~25℃,湿度保持50%~70%。饲养笼架定时冲水,兔笼、笼架、食槽、水杯在使用前经过消毒处理。按时按量喂养饲料,正式实验前适应性喂养7 d。

1.1.2 药物 丹参、大黄、山楂、郁金、泽泻均由湖南中医药大学附属第一医院中药房提供,临用时等比例打成细粉末过200目筛充分混匀备用;氮酮(河南新乡高金药业有限公司,生产批号59227-89-3),脂溶性,精密量取脂溶性氮酮溶液5 mL溶于100 mL无水乙醇溶液中,混匀备用;冰片(山东百味堂饮片有限公司,生产批号207-352-6),精密称取冰片2 g溶于50 mL无水乙醇溶液中,再加入蒸馏水35 mL稀释备用;乌拉坦(山东省齐鲁兴华制药有限公司,生产批号51-79-6);“神灸300灸”艾炷(苏州东方艾绒厂,型号东方一型);丙硫氧嘧啶(国药集团药业股份有限公司,生产批号XW00515251);胆固醇(国药集团药业股份有限公司,批号69008214);蛋黄粉(亳州海川蛋制品有限公司,生产批号57583-35-8)。

1.1.3 试剂与仪器 离心机(上海万通实验仪器技术有限公司,型号SL02);电子天平(瑞士METTER,型号AE100);全自动酶标洗板机(济南来宝医疗器械有限公司,型号ST-36W);酶标仪(南京德铁实验设备有限公司,型号HBS-1096A);恒温振荡器(天津欧诺仪器股份有限公司,型号HNY-200B)。兔IFN γ ELISA试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, E-EL-RB0011c);兔TNF- α ELISA试剂盒(武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司, E-EL-

RB0625c)。

1.2 方法

1.2.1 动物分组与模型制备 40只新西兰兔按体质量编号, 查取随机数字表, 选出8只为正常组, 普通饲料正常喂养。余下的32只新西兰兔采用高脂饲料喂养法造模, 每天于上午8:00喂养高脂饲料, 每只兔约吃高脂饲料100g, 其中: 蛋黄粉15g、胆固醇0.5g、猪油5g、丙硫氧嘧啶10mg/(kg·d), 其余为基础饲料。将以上成分按照比例混合(猪油先加热溶解)拌匀, 然后加工成颗粒状高脂饲料。喂养时, 先喂完高脂饲料后再添加普通饲料, 每只兔每天进食总量约为100~130g。饮水不限, 持续喂养12周。动物成模标准: 随机抽取10只动物(其中空白组3只, 其余7只为造模组), 检测血清中TC及TG显著升高, 与空白组比较, 差异统计学意义($P < 0.05$)视为造模成功。动物成模后, 每只动物抽血按血清中TG的指标, 从低到高用记号笔在右耳内侧逐一进行编号, 查随机数字表, 将动物随机分为4组, 每组8只, 加之前正常组, 共5组。

1.2.2 干预方法

1.2.2.1 分组干预 正常组(A): 普通饲料正常喂养; 模型组(B): 高脂模型组; 无促透剂组(C): 高脂模型 + 使用水作溶剂做的药饼施灸; 氮酮组(D): 高脂模型 + 使用氮酮溶液做的药饼施灸; 冰片组(E): 高脂模型组 + 使用冰片溶液做的药饼施灸; 干预期间每只家兔改为每天进食普通饲料约60g, 早晨8点喂养, 饮水不限。

1.2.2.2 腧穴选择与定位 选穴: I组: 巨阙穴、天枢穴(双)、丰隆穴(双)共5穴; II组: 脾俞穴(双)、肝俞穴(双)、心俞穴(双)共6穴。取穴定位: 参照全国高等中医院校规划教材《实验针灸学》及拟人比照法定, 腹部穴位定位方法: 从胸剑联合下缘至耻骨联合上缘分为13等分(寸), 一侧乳头垂直到前正中中线距离分为4等分(寸)。巨阙穴: 胸剑联合下方2寸。天枢穴: 耻骨联合上缘处向上5寸, 在前正中中线旁开2寸处。丰隆穴: 小腿的外侧, 约在膝关节至踝关节的中点处。心俞穴: 摸到颈后枕项部的第一个椎体棘突为第2颈椎棘突, 从此棘突向下, 依次数到第5胸椎棘突下旁开1.5cm处。肝俞穴: 第9胸椎棘突旁开1.5cm处。脾俞穴: 第11胸椎棘突旁开1.5cm处。

1.2.2.3 施灸方法 将家兔固定在兔台上, 定位取穴后将穴位周围直径约2cm区域内兔毛剔除干净后, 用8%硫化钠溶液脱毛直至将兔皮裸露, 并用生

理盐水冲洗干净, 防止脱毛溶液腐蚀皮肤, 确保皮肤无破损。将丹参、山楂、郁金、大黄、泽泻按等比例粉碎为末混匀。使用时, 将上药按各分组不同加不同促透剂调成糊状, 比例为每100g药粉加入80mL溶液, 使用自制模具座压成厚3mm, 直径约为1cm的药饼, 这样得到的每一个药饼内促透剂的含量基本一致。自制模具为艾柱底座, 除去顶端部分制成。将艾炷放在药饼上, 再一起放于穴位上方皮肤处, 确保药饼紧贴穴位皮肤, 点燃艾炷施灸。连续干预4周, 每组穴位隔天施灸1次, 2组穴位交替施灸, 每穴4炷(时长约30min)。

1.2.3 检测指标与方法 血液样品收集: 干预4周后, 将兔仰卧位固定于兔台上, 用20%乌拉坦按照4mg/kg体质量剂量于兔左侧耳缘静脉静注麻醉, 左侧胸部剪去皮毛, 用络合碘消毒, 从左前腋水平向上2~2.5cm(3~4肋间), 可以触摸到心脏的跳动, 此处为进针点, 快速进针后针头向内胸骨方向与水平面呈45°角刺入, 当针头深入约为3.5cm(9号针头)时可抽血。抽取血液3mL, 于低温离心机4℃, 3000r/min, 离心15min分离血清, 酶法测定TC、TG, 直接一步法测定HDL-C、LDL-C。采用ELISA法测定血清中TNF- α 、IFN- γ 的含量。

1.3 统计学方法 采用SPSS 20.0统计软件将实验结果所得所有数据进行分析, 各检测指标都用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)来表示, 组间两两比较, 如果方差齐时用LSD法, 方差不齐时则用Dunnett法进行方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。冰片组一只动物因腹泻死亡部分指标数据未计入最后统计。

2 结果

2.1 各组大鼠血清TC、TG、LDL-C、HDL-C比较

与正常组比较, 模型组兔血清TC、TG、LDL-C显著升高($P < 0.05$), HDL-C显著降低($P < 0.05$)。参照戴氏标准^[5]表明本次实验高脂血症模型兔制备成功。与模型组比较, 3个隔药饼灸组(无促透剂组、氮酮组、冰片组)血清TC、TG、LDL-C均显著下降($P < 0.05$), 3个隔药饼灸组(无促透剂组、氮酮组、冰片组)血清HDL-C均显著升高($P < 0.05$); 与无促透剂组比较, 氮酮组TC、TG和冰片组TC、TG、LDL-C降低显著($P < 0.05$), 氮酮组TG、LDL-C降低差异无统计学意义($P > 0.05$), 氮酮组和冰片组HDL-C升高差异无统计学意义($P > 0.05$); 与氮酮组比较, 冰片组血清TC、TG、LDL-C降低更显著、冰片组HDL-C升高更显著($P < 0.05$)。见表1。

表1 各组兔血清 TC、TG、HDL-C、LDL-C 比较($\bar{x} \pm s$, mmol/L, $n = 8$)

组别	TC	TG	HDL-C	LDL-C
正常组	2.56 ± 0.28	0.55 ± 0.19	0.67 ± 0.20	1.14 ± 0.16
模型组	8.15 ± 0.47*	1.23 ± 0.31*	0.37 ± 0.07*	1.98 ± 0.21*
无促透剂组	4.38 ± 0.18 [△]	0.73 ± 0.14 [△]	0.56 ± 0.09 [△]	1.51 ± 0.11 [△]
氮酮组	3.76 ± 0.41 ^{△▲}	0.59 ± 0.06 ^{△▲}	0.55 ± 0.05 [△]	1.42 ± 0.15 [△]
冰片组	3.07 ± 0.26 ^{△▲□}	0.50 ± 0.05 ^{△▲□}	0.64 ± 0.08 ^{△□}	1.25 ± 0.13 ^{△▲□}

注:与空白组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$;与无促透剂组比较,[▲] $P < 0.05$;与氮酮组比较,[□] $P < 0.05$

2.2 各组兔血清 TFN- α 及 IFN- γ 的比较 与空白组比较,模型组 TNF- α 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,无促透剂组、氮酮组、冰片组 TNF- α 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与无促透剂组比较,氮酮组、冰片组 TNF- α 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与氮酮组比较,冰片组 TNF- α 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与空白组比较,模型组 IFN- γ 水平升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);与模型组比较,无促透剂组、氮酮组、冰片组 IFN- γ 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与无促透剂组比较,氮酮组、冰片组 IFN- γ 水平降低,差异有统计学意义($P < 0.05$);与氮酮组比较,冰片组 IFN- γ 水平降低,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

表2 各组兔血清 TFN- α 及 IFN- γ 的比较
($\bar{x} \pm s$, pg/mL, $n = 8$)

组别	TNF- α	IFN- γ
正常组	39.51 ± 12.36	41.44 ± 17.63
模型组	164.72 ± 30.97*	166.67 ± 23.85*
无促透剂组	107.81 ± 30.36 [△]	92.44 ± 26.80 [△]
氮酮组	63.87 ± 7.23 ^{△▲}	70.06 ± 13.30 ^{△▲}
冰片组	47.15 ± 10.80 ^{△▲□}	60.88 ± 28.64 ^{△▲}

注:与正常组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$;与无促透剂组比较,[▲] $P < 0.05$;与氮酮组比较,[□] $P < 0.05$

3 讨论

高脂血症又称为血脂异常,近年来高脂血症的发病率逐年上升且越来越呈现年轻化趋势^[6]。当体内脂质合成增多,机体代谢能力下降时,高脂血症就会发生,有研究表明高脂血症是心脑血管疾病的重要危险因素之一^[7]。高脂血症极大的危害人们的健康素质,因此如何有效防治本病已成为国内国际众多医学研究工作者的课题。

本次研究采用高脂饲料喂养法造模,结果表明模型组兔血清 TC、TG、LDL-C 与正常组比较显著升高,且模型组 HDL-C 水平显著降低,表明本实验模型制备成功,本研究采用隔药饼灸治疗,结果提示灸后对血脂相关因子及炎症反应因子代谢起到了明显

改善作用。这与本课题组前期大量的隔药饼灸调脂研究结果相符^[8-10]。隔药饼灸是一种特色的针灸疗法,它利用艾的燃烧温热刺激加速血液循环,加上药饼中药物的透皮吸收,再结合经络穴位的作用,将艾灸、经络穴位、中药结合三位一体达到疏通经络、扶正祛邪的作用。

本研究选取巨阙、天枢、丰隆及脾俞、心俞、肝俞2组腧穴交替施灸,其中巨阙为心募穴,具有宽胸理气之效;天枢归足阳明胃经,是大肠募穴,有荡涤胃肠积滞、复脾胃升降、调脾补虚之功;丰隆为胃之络穴,是化痰之要穴,尤擅治疗各种因痰而生之病;心俞为心脏在背部的俞穴,与巨阙配伍属于俞募配穴,具有促进血行、振奋心阳之效;脾俞为脾脏背俞穴,脾胃为生痰之源,脾俞穴具有健脾助运之功;肝俞为肝脏背俞穴,具有疏调肝胆,畅达全身气机。诸穴合用,共奏调和脏腑、活血通络,化痰消脂之功,能有效改善血脂和炎症反应因子代谢。

本次研究选取的药饼由丹参、大黄、山楂、郁金、泽泻组成,其中丹参酮 II A 是丹参的主要成分之一,陈氏研究表明^[11]丹参素能明确降低实验性大鼠 TC 含量,抑制 LDL-C 水平,清除多余胆固醇含量;中医学认为大黄具有泻浊祛瘀的作用。韩氏^[12]实验研究明确指出大黄素对鹤鹑实验性高血脂具有明显的降脂作用。韩梅等^[13]通过文献研究发现泽泻具有化痰除脂之效。有报道^[14]明确指出泽泻能明确降低高脂模型大鼠肝脏总胆固醇及 TG,且指出泽泻降脂作用可能是通过抑制肝脏胆固醇的合成而发挥降脂疗效。翁氏等^[15]通过对高脂血症大鼠模型给予郁金乙醇提取物,结果发现其具有明显的降血脂作用。研究^[16]表明山楂提取物能明显地降低高脂血症家兔和大鼠的血脂指标。本次实验结果证实选用此五味中药做成药饼施灸,降脂疗效确切。

经皮给药系统(Transdermal Delivery Systems, TDS)^[17]是指经皮肤表面给药,使药物通过皮肤进入体循环而起全身或局部治疗作用的控释制剂。经皮给药系统可以避免肝脏的“首过效应”,减少胃肠

道的破坏,且皮肤间层的储存作用可使药物浓度曲线平缓,有效规避“峰谷现象”,能维持较稳定的血药浓度,而且毒性和不良反应小,使用方便等优点。然而因皮肤屏障作用的存在,降低了很多药物的通透率,因此促进药物透皮吸收达到有效治疗浓度成为经皮给药的关键^[18]。理想的皮肤渗透促进剂应具有药理惰性,无毒性,无刺激性,非致敏性的作用^[19]。中医学虽没有促透剂的说法,但结合现代医学促透剂的概念与原理,与中医学外治法范畴相类似,中医学很早就已经使用药物促透的方法:如“治卒中恶暴闭,用灵宝丹五粒,以醋调,摩脐中千余遍,从脐至四肢渐暖”^[20]。通过醋调药物外用治疗内科疾患。外治经皮给药的作用机制在金元时期也开始逐步探讨,再如《圣济总录》中指出:“治外者,由外以通内,膏熨蒸浴粉之类,藉以气达者是也”。指出了外治经皮给药首以通气行气为先。《理论骈文》将中医外治法理论逐步形成完整体系,打破中药内服常规,采用外用给药经皮吸收发挥疗效,且为了提高外治疗效,提出可以通过热熨、热敷等手段加快药物吸收,提高疗效,这与现代医学的促透剂有极大的类似之处。本次研究隔药饼灸属于中医外治疗法,其中氮酮和冰片作为促透剂使用理论依据充分。氮酮(Azone)作为化学促透剂,透皮效果佳,用量较少,对皮肤的刺激甚微,研究表明氮酮即可溶于水,也可溶于醇,对亲水亲油性药物都有很好的促透作用^[21]。徐氏、王氏等实验表明氮酮对中药的促透作用是明确的,且在相应实验中几种促透剂比较氮酮对中药的促透作用是最强的^[22-23]。冰片辛香走窜,能促使药物有效成分直达腠理,是一种广为熟知的天然促透剂,其作用与现代医学促透剂相似^[24]。且有张氏等分别以冰片、樟脑和氮酮作为透皮吸收促进剂,观察其各自对川芎嗪的透皮吸收量的影响,结果显示冰片对药物成分的促透作用最大^[25]。本次研究结果表明,氮酮和冰片作为促透剂运用于隔药饼灸,能显著提高隔药饼灸降脂疗效及调节炎症反应因子水平。

实验采用高脂饲料喂养法造模,结果表明高脂模型制备成功。有文献^[26]指出长期高脂饮食导致肝脏脂质堆积,出现氧化应激升高,导致肝脏细胞对多源性损伤因子敏感度升高,从而激活转录因子NF- κ B,上调TNF- α 、INF- γ 等炎症反应因子的表达。更有研究^[27]指出高脂模型大鼠处于炎症反应中,炎症反应因子的表达与血脂水平呈正相关,脂代谢与炎症反应互为因果关系。TNF- α 、INF- γ 在动脉粥样

硬化(AS)及冠心病的发病机制中发挥重要的作用。TNF- α 由巨噬细胞分泌,参与AS炎症反应且在AS斑块中能明确检测到它的存在^[28]。研究表明^[29]TNF- α 能导致血管内皮细胞功能损害,诱导血管平滑肌细胞转化及凋亡等,进而导致血管损伤的形成和发展。INF- γ 又叫“巨噬细胞活化因子”,研究表明^[30]INF- γ 在AS中表达显著增高。INF- γ 通过减少平滑肌细胞的再生以及侵入,增加胞外基质降解蛋白的表达以达到抑制粥样斑块纤维帽的形成,致使纤维帽变薄,导致易损斑块的形成^[31]。

本次实验结果表明,隔药饼灸通过艾灸-经络穴位-药物三位一体发挥对高脂血症模型兔降脂作用,并对高脂模型兔炎症反应因子TNF- α 、INF- γ 具有抑制作用。并且在药饼中加入氮酮和冰片作为药饼中药物成分透皮吸收的促透剂,能有效提高隔药饼灸降脂及改善炎症反应因子的代谢。

参考文献

- [1]盛昭园,王佑华,徐燕,等.健脾疏肝降脂汤对高脂血症大鼠血脂及炎症反应因子水平调节的作用[J].世界中西医结合杂志,2017,12(12):1646-1649,1653.
- [2]李剑虹,王丽敏,米生权,等.2010年我国成年人血脂异常知晓率和治疗率及控制率调查[J].中华预防医学杂志,2012,46(8):687-691.
- [3]2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治建议专家组,中华心血管病杂志编辑委员会,血脂与动脉粥样硬化循证工作组,等.2014年中国胆固醇教育计划血脂异常防治专家建议[J].中华心血管病杂志,2014,42(8):633-636.
- [4]胡大一.血脂异常防治中亟待解决的问题[J].中华心脏与心律(连续型电子期刊),2014,2(3):1.
- [5]戴晓洁,梁子钧,潘家祜.炎症反应诱发高脂血症家兔产生抗动脉粥样硬化形成的预适应效应[J].复旦大学学报:医学版,2012,39(1):42-47.
- [6]孙颖.阿托伐他汀治疗冠心病高脂血症的临床疗效研究[J].临床合理用药杂志,2016,9(18):19-20,22.
- [7]Lozano P, Henrikson NB, Dunn J, et al. Lipid Screening in Childhood and Adolescence for Detection of Familial Hypercholesterolemia: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force[J]. JAMA, 2016, 316(6):645-655.
- [8]李爱军.隔药饼灸治疗高脂血症的临床研究[J].广西中医药,2007,30(3):12-13.
- [9]岳增辉,常小荣,严洁,等.隔药饼灸对兔高脂血症合并动脉粥样硬化主动脉血管细胞粘分子-1 mRNA表达的影响[J].针刺研究,2006,31(3):145-148.
- [10]阳晶晶,赵钊,石佳,等.隔药饼灸对高脂血症合并动脉粥样硬化兔血清TNF- α 、INF- γ 含量的影响[J].湖南中医药大学学报,2018,38(11):1258-1261.
- [11]陈娟,邓军,张宇燕,等.丹参素对高脂血症大鼠脂代谢调节机制研究[J].中国中药杂志,2015,40(2):313-317.
- [12]韩伟,李小燕,周利玲,等.大黄的降脂与抗衰老作用[J].中

- 国医学创新,2009,6(29):14-16.
- [13] 韩梅,高晟,赵凯. 100 方降脂中药治疗高脂血症用药规律[J]. 中医药临床杂志,2017,29(2):217-219.
- [14] Dan H, Wu J, Peng M, et al. Hypolipidemic effects of Alismatis rhizome on lipid profile in mice fed high-fat diet[J]. Saudi Med J, 2011,32(7):701-707.
- [15] 曹柳,赵军宁,王晓宇,等. 不同加工方法对不同产地姜黄、郁金药材中姜黄素类成分含量的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2016,22(4):50-56.
- [16] 靳庆霞. 浅析山楂的化学成分及药理作用[J]. 内蒙古中医药,2014,33(36):62.
- [17] 田芳,胡晋红. 不同促透剂对姜黄素凝胶体外透皮作用的影响[J]. 药学服务与研究,2015,15(5):357-360.
- [18] 孙伟卫,王秀环,季新燕,等. 不同促透剂对蛇床子素微乳体外经皮渗透效果的影响[J]. 山西中医学院学报,2015,16(2):23-24.
- [19] Choon Fu Goh, Jonathan G. Moffat, Duncan Q. M. Craig, et al. Nano-thermal imaging of the stratum corneum and its potential use for understanding of the mechanism of skin penetration enhancer[J]. Thermochimica Acta,2017,655:278-283.
- [20] 孙占学,李曰庆,张丰川,李元文. 中医外治法源流[J]. 中华中医药杂志,2016,31(11):4416-4419.
- [21] 王新,催一喆,张秀英. 氮酮对中药透皮软膏体外透皮作用的影响[J]. 黑龙江畜牧兽医,2010,13(7):142-144.
- [22] 徐瑾. 透皮吸收促进剂对消痛灵巴布剂中延胡索乙素经皮吸收量的影响[J]. 中国民族民间医药,2010,19(10):51.
- [23] 王晓颖,张金俊,叶梦屏. 3 种促透剂对天麻体外透皮吸收的影响[J]. 福建中医学院学报,2010,20(1):33-35.
- [24] 王晓颖,叶梦屏. 3 种促透剂对钩藤体外透皮吸收的影响[J]. 中国现代应用药学,2010,27(7):623-625.
- [25] 张春风,战伟,杨中林,等. 双环单萜促透剂对川芎嗪透皮吸收的影响[J]. 药学学报,2010,45(11):1452-1458.
- [26] Hassan K, Bhalla V, El RME, et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a comprehensive review of a growing epidemic[J]. World J Gastroenterol,2014,20(34):12082-12101.
- [27] 乐微,章军建,王琼. 电针对高脂血症大鼠血液流变学及炎症反应相关因子的影响[J]. 武汉大学学报:医学版,2015,36(6):872-875.
- [28] 张安邦,高杰,李令根,等. 相关炎症反应因子与动脉粥样硬化的关系[J]. 中国中西医结合外科杂志,2014,29(5):563-566.
- [29] 方海洋,陈琦,项建,等. 高脂血症大鼠主动脉 HSP22、TNF- α 和 eNOS 的表达及阿托伐他汀的影响[J]. 中国病理生理杂志,2014,30(10):1873-1878.
- [30] McLaren JE, Ramji DP. Interferon gamma: a master regulator of atherosclerosis[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2009,20(2):125-135.
- [31] 朱哲蓓,姜红菊,李润智,等. 冠心病患者动脉粥样硬化斑块特征与 Th 细胞漂移的关系[J]. 中国动脉硬化杂志,2012,20(7):643-646.

(2019-04-19 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 2602 页)

- [13] Stoker TB, Barker RA. Regenerative Therapies for Parkinson's Disease: An Update[J]. BioDrugs,2018,32(4):357-366.
- [14] Phatnani H, Maniatis T. Astrocytes in neurodegenerative disease[J]. Cold Spring Harb Perspect Biol,2015,7(6):pii:a020628.
- [15] Grégoire CA, Goldenstein BL, Floriddia EM, et al. Endogenous neural stem cell responses to stroke and spinal cord injury[J]. Glia, 2015,63(8):1469-1482.
- [16] 李钦,胡继宏,高博,等. 黄芪多糖在免疫调节方面的最新研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2017,23(2):199-206.
- [17] Si YC, Li Q, Xie CE, et al. Chinese herbs and their active ingredients for activating xue(blood) promote the proliferation and differentiation of neural stem cells and mesenchymal stem cells[J]. Chin Med,2014,9(1):13.
- [18] Zheng Z, Zhao B. Astragalus polysaccharide protects hypoxia-induced injury by up-regulation of miR-138 in rat neural stem cells[J]. Biomed Pharmacother,2018,102:295-301.
- [19] Liu H, Chen S, Guo C, et al. Astragalus Polysaccharide Protects Neurons and Stabilizes Mitochondrial in a Mouse Model of Parkinson Disease[J]. Med Sci Monit,2018,24:5192-5199.
- [20] 颜玲,周庆华. 黄芪多糖对缺血性脑损伤大鼠的神经保护作用及其机制研究[J]. 中国应用生理学杂志,2012,28(4):373-377,390.
- [21] 朱世杰,张艳,唐中生,等. 黄芪多糖对大鼠蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的治疗作用[J]. 解剖学报,2017,48(5):526-531.
- [22] 颜玲,黄德彬,刘锦红,等. 黄芪多糖对局部缺血/再灌注所致大鼠大脑皮层 c-fos 和 Bcl-2 表达的影响[J]. 中国药理学通报,2012,28(12):1769-1771.
- [23] Solleiro-Villavicencio H, Rivas-Arancibia S. Effect of Chronic Oxidative Stress on Neuroinflammatory Response Mediated by CD4 + T Cells in Neurodegenerative Diseases[J]. Front Cell Neurosci,2018,12:114.
- [24] Hamid M, Liu D, Abdulrahim Y, et al. Amelioration of CCl4-induced liver injury in rats by selenizing Astragalus polysaccharides: Role of proinflammatory cytokines, oxidative stress and hepatic stellate cells[J]. Res Vet Sci,2017,114:202-211.
- [25] Stephenson J, Nutma E, van der Valk P, et al. Inflammation in CNS neurodegenerative diseases[J]. Immunology, 2018,154(2):204-219.
- [26] Luo T, Qin J, Liu M, et al. Astragalus polysaccharide attenuates lipopolysaccharide-induced inflammatory responses in microglial cells: regulation of protein kinase B and nuclear factor- κ B signaling[J]. Inflamm Res,2015,64(3-4):205-212.
- [27] Navarro Quiroz E, Navarro Quiroz R, Ahmad M, et al. Cell Signaling in Neuronal Stem Cells[J]. Cells,2018,7(7):E75.

(2018-09-06 收稿 责任编辑:杨觉雄)