

黑加仑籽与泽泻汤、山楂组方配伍降压调脂作用的拆方实验研究

袁圆, 高惠静, 王建华, 赵军* (新疆医科大学第一附属医院药学部, 乌鲁木齐 830011)

摘要: 目的 观察黑加仑籽与泽泻汤、山楂组方配伍对肾性高血压复合高脂血症大鼠的收缩压及血脂的影响。方法 通过两肾一夹手术及高脂饲料喂养, 建立肾性高血压复合高脂血症大鼠模型。选取造模成功的大鼠, 采用析因设计进行拆方研究, 按 2^3 析因法的设计, 将大鼠分为8个组, 同时设立阳性对照组和假手术组, 分别给予不同的方剂组合, 每天灌胃给药1次, 共8周, 除假手术组外, 其余均高脂饲料喂养。观察药物对实验动物收缩压、血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)水平的影响, 并对肝、肾及胸主动脉组织切片做病理学观察。结果 拆方实验发现, 本组方中起降压作用的组分为泽泻汤, 黑加仑籽、泽泻汤和山楂均能显著性降低TC、TG、LDL-C, 升高HDL-C。全方组优于其他各拆方组, 并能减轻其脂肪肝, 肾小球动脉硬化症状, 胸主动脉中膜增厚症状。结论 本组方有很好的降压调脂作用, 并对肝、肾及胸主动脉有较好的保护作用。

关键词: 黑加仑籽; 泽泻汤; 山楂; 析因分析; 高血压复合高脂血症

中图分类号: R285.5 文献标志码: A 文章编号: 1007-7693(2016)04-0414-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2016.04.007

Separated Prescription Research on Black Currant Seed and Zexie Decoction, Crataegi Fructus Combination about Depressurization and Adjusting Blood Lipid

YUAN Yuan, GAO Huijing, WANG Jianhua, ZHAO Jun* (Department of Pharmacy, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To observe the effect of black currant seed and Zexie decoction, Crataegi Fructus Combination on compounding hypertension and hyperlipidemia rats in the influence of systolic blood pressure and blood lipid. **METHODS** Renal hypertension were fed high fat forage to set up the model of the rats of compounding renal hypertension and hyperlipidemia. Using factorial design party and to determine factors and level number. According to factorial design 2^3 , rats were randomly divided into 8 groups, and positive control group and sham operation group were set up. Each group was treated differently. The drugs were given by intragastric administration, at once per day for 8 weeks. SBP, TC, TG, LDL-C, HDL-C was measured to observe the effects of different medicine on the test animals. And pathology observation to the tissue slice of liver, kidney and thoracic aorta was done. **RESULTS** Separated prescription experiment found that only Zexie decoction had effect of depressurization ($P < 0.01$). Black currant seed and Zexie Decoction, Hawthorn all could significantly reduce TC, TG, LDL-C ($P < 0.05$), significantly increase HDL-C. The most effective group was not been split, which had a good depressurization and lipid-lowering effect, and could ease fatty liver and renal glomerulus arteriosclerosis symptom of compounding hypertension and hyperlipidemia rats, make dissepiment of glomerular arteriole and thickness of aortic media thinningz, and effectually protect liver, kidney and thoracic aorta so on capital organ. **CONCLUSION** The combination has effect of depressurization and adjusting blood lipid, and has better protection for liver, kidney and thoracic aorta.

KEY WORDS: black currant seed; Zexie decoction; Crataegi Fructus; factorial design; compounding hypertension and hyperlipidemia

本组方是在古方泽泻汤的基础上得到的加味方, 由黑加仑籽、泽泻、白术和山楂 4 味药组成, 经处方论证, 具有祛瘀化浊、运脾和胃的功效。主治高脂血症, 兼具一定的降压作用。本组方经中医组方论证, 符合中医的辨证论治。方解其组成配伍, 取黑加仑籽祛瘀化痰、养心健脾为君, 泽泻、白术健脾行饮、消阴通阳为臣, 山楂化痰

血、开胃气为佐使。采用拆方实验研究的方法可以明确该组方的配伍原理和作用机制。此外, 黑加仑籽属于新疆特有的地方药材, 组方可以充分利用该新疆地方药材的药用价值。本研究通过制备肾性高血压复合高脂血症大鼠模型观察黑加仑籽、泽泻汤、山楂及其组方的降压、调脂效果及对肝脏、肾脏及主动脉的保护作用。

基金项目: 新疆医科大学第一附属医院药学专项基金(2010YX03)

作者简介: 袁圆, 女, 硕士, 主管中药师 Tel: (0991)4363438
药师 Tel: (0991)4363438 E-mail: zhaojun0326@163.com

E-mail: yuanyuan.813@163.com *通信作者: 赵军, 女, 硕士, 主任

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 健康 SD 大鼠 80 只, ♂; 体质量(160 ± 20)g; 许可证号: SCXK(新)2011-0004。由新疆医科大学第一附属医院医学研究中心实验动物科学部提供。

1.1.2 药品与试剂 黑加仑籽(新疆维帝食品有限责任公司, 批号: 100923); 泽泻、白术、山楂饮片(批号: 110120)均购自安徽省亳州市凯利中药饮片有限公司, 经新疆医科大学附属中医医院李永和主任中药师鉴定黑加仑籽为虎耳草科植物黑茶藨 *Ribes nigrum* L. 的成熟种子, 泽泻为泽泻科泽泻 *Alisma orientalis*(Sam.) Juzep. 的块茎, 白术为菊科植物白术 *Atractylodes macrocephala* Koidz. 的根茎, 山楂为蔷薇科植物山里红 *Crataegus pinnatifida* Bge. var. major N.E.Br. 的成熟果实; 卡托普利片(山西津华晖星制药有限公司, 批号: 110308, 规格: 每片 25 mg); 血脂康胶囊(北京北大维信生物科技有限公司, 批号: 20110504, 规格: 每粒 0.3 g)。总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)与低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的测定试剂盒(批号分别为 Z202258, Z201244, Z201260, Z204201), 均由美国贝克曼公司生产。

1.1.3 仪器 DXC800全自动生化分析仪(美国贝克曼); 低速离心机(科大创新股份有限公司中佳公司); DM3000显微镜(德国Leica)。

1.2 模型建立

按 Goldblatt 法^[1]复制两肾一夹肾性高血压大鼠模型。手术1周后, 假手术组继续喂饲基础饲料, 其余大鼠喂饲高脂饲料^[2]至实验结束。术后7周, 模型大鼠以收缩压(SBP) ≥ 140 mmHg, 同时 TC、TG 明显升高且与假手术组比较有统计学意义, 确定为复合模型制备成功。

1.3 分组、剂量设置及给药方法

复合模型建成后, 选取造模成功的大鼠通过析因设计软件进行随机分组。

将本组方分为 3 组: A 组(黑加仑籽); B 组(泽泻汤); C 组(山楂)。运用 2³ 析因设计实验, 其中 A、B、C 表示本组方中的 3 组药物每个因素均取“不用药”和“用药”2 个水平, 分别表示为“0”和“1”。分组见表 1。

表 1 2³ 析因设计安排表

Tab. 1 Factorial design 2³ schedule

黑加仑籽(A)	泽泻汤(B)	山楂(C)	
		不用药	用药
不用药	不用药	模型组(A ₀ B ₀ C ₀)	山楂组(A ₀ B ₀ C ₁)
	用药	泽泻汤组(A ₀ B ₁ C ₀)	泽泻汤+山楂组(A ₀ B ₁ C ₁)
用药	不用药	黑加仑籽组(A ₁ B ₀ C ₀)	黑加仑籽+山楂组(A ₁ B ₀ C ₁)
	用药	黑加仑籽+泽泻汤组(A ₁ B ₁ C ₀)	黑加仑籽+泽泻汤+山楂组(A ₁ B ₁ C ₁ , 全方组)

析因实验设计共分为 8 组, 其中全方组的处方是被拆方研究的组方, 其大鼠给药剂量是根据原有人用处方剂量换算而得到, 其他各组给药剂量均与拆方前的每味药物剂量相同。首先将造模成功大鼠随机分为 9 组, 每组 6 只, 其中 1 组作为阳性对照组, 再加上假手术组, 共有 10 组。本实验分组给药如下: A₁B₀C₀ 组黑加仑籽(0.625 g·kg⁻¹·d⁻¹); A₀B₁C₀ 组泽泻汤(2.188 g·kg⁻¹·d⁻¹); A₀B₀C₁ 组山楂(1.250 g·kg⁻¹·d⁻¹); A₁B₁C₀ 组黑加仑籽(0.625 g·kg⁻¹·d⁻¹)+泽泻汤(2.188 g·kg⁻¹·d⁻¹); A₁B₀C₁ 组黑加仑籽(0.625 g·kg⁻¹·d⁻¹)+山楂(1.250 g·kg⁻¹·d⁻¹); A₀B₁C₁ 组泽泻汤(2.188 g·kg⁻¹·d⁻¹)+山楂(1.250 g·kg⁻¹·d⁻¹); A₁B₁C₁ 组(全方组)黑加仑籽(0.625 g·kg⁻¹·d⁻¹)+泽泻汤(2.188 g·kg⁻¹·d⁻¹)+山楂(1.250 g·kg⁻¹·d⁻¹); A₀B₀C₀ 组(模型组)蒸馏水; 阳性对照组卡托普利(18.750 mg·kg⁻¹·d⁻¹)+血脂康(0.125 g·kg⁻¹·d⁻¹); 假手术组蒸馏水。给药过程中, 假手术组以基础饲料喂养, 其余均以高脂饲料喂养。每天灌胃给药 1 次, 共 8 周。

1.4 测定指标

分别在给药前、给药 2, 4, 6, 8 周测定。血压测量鼠尾动脉的 SBP, 每次测定 3 次, 取其平均值。血脂指标于大鼠眶后静脉丛取血 3 mL, 分别测定 TC、TG、HDL-C、LDL-C。病理学观察取大鼠肾脏、肝脏及胸主动脉, 做常规 HE 染色切片, 光镜下观察脏器病理学改变。

1.5 统计学方法

用 SPSS 17.0 软件分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间差异比较用单因素方差分析, 组间两两比较用 LSD 检验。

2 结果

2.1 大鼠肾性高血压复合高脂血症模型的建立

80 只大鼠, 随机取 8 只为假手术组, 剩余 72 只接受两肾一夹造模手术。造模成功率为 78%。

造模组与假手术组比较, SBP、TC、TG、LDL-C 明显升高($P<0.01$), HDL-C 显著降低 ($P<0.01$)。

说明肾性高血压复合高脂血症模型构建成功。结果见表 2。

表 2 假手术组与模型组收缩压及血脂指标比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of systolic blood pressure and blood lipid in sham operation group and model group($\bar{x} \pm s$)

组别	SBP/mmHg	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹
假手术组(n=8)	120.74±2.07	1.49±0.07	0.68±0.17	0.82±0.03	0.27±0.02
造模组(n=56)	159.98±6.88 ¹⁾	7.07±0.78 ¹⁾	1.09±0.22 ¹⁾	0.47±0.08 ¹⁾	2.89±0.42 ¹⁾

注: 与假手术组比较, ¹⁾ $P<0.01$ 。

Note: Compared with sham operation group, ¹⁾ $P<0.01$.

2.2 各组对肾性高血压复合高脂血症大鼠 SBP 的影响

随着用药时间的延长, 模型组 SBP 不断上升。治疗 8 周过程中, 可看到泽泻汤组、黑加仑籽+泽泻汤组、泽泻汤+山楂组、全方组 SBP 下降明显, 结果见表 3。经重复测量方差分析, 结果显示随着给药周数的增加, 泽泻汤显著降低大鼠 SBP ($P=0.00$), 而黑加仑籽组及山楂组 SBP 均无降低, 并且各组之间无交互作用, 结果见表 4。

将 8 周末的 SBP 进行析因方差分析, 结果表明泽泻汤能降低肾性高血压大鼠的 SBP($P=0.00$)。而黑加仑籽和山楂无降压作用, 且药物间没有发现有交互作用。结果见表 5。

2.3 各组对肾性高血压复合高脂血症大鼠血脂的影响

2.3.1 各组对肾性高血压复合高脂血症大鼠 TC 的影响

由表 3 可见, 各给药组 TC 含量均呈现不同程度的下降趋势。经重复测量方差分析, 结果显示随着给药周数的增加, 各给药组均能降低大鼠的 TC 含量($P<0.01$), 结果见表 4。

将 8 周末的大鼠血浆 TC 含量进行析因方差分析表明, 黑加仑籽、泽泻汤及山楂单独应用均能降低肾性高血压复合高脂血症大鼠的 TC ($P<0.01$), 并且药物间有交互作用($P<0.01$), 结果见表 5。通过直观分析可以看出以三药联合用药组降低 TC 最多。

2.3.2 各组对肾性高血压复合高脂血症大鼠 TG 的影响

由表 3 可以看出, 除模型组其余各组在给药 8 周过程中, TG 含量均呈现不同程度的下降趋势。经重复测量方差分析, 除泽泻汤组和泽泻汤+山楂组外, 其余各给药组大鼠的 TG 含量随着给药周数的增加而降低($P<0.01$), 结果见表 4。

将 8 周末的大鼠 TG 含量进行析因方差分析表明, 黑加仑籽、泽泻汤及山楂单独应用均能降低肾性高血压复合高脂血症大鼠的 TG 含量, 并且药

物间有交互作用($P<0.01$), 结果见表 5。通过直观分析可以看出以三药联合用药组降低 TG 最多。

2.3.3 各组对肾性高血压复合高脂血症大鼠 LDL-C 的影响

由表 3 可以看出, 除模型组外, 其余各组在给药 8 周过程中, LDL-C 含量均呈现不同程度的下降趋势。经重复测量方差分析, 随着给药周数的增加, 各给药组均能降低大鼠的 LDL-C 含量($P<0.01$)。结果见表 4。

将 8 周末的大鼠 LDL-C 含量进行析因方差分析表明, 黑加仑籽、泽泻汤及山楂单独应用均能降低肾性高血压复合高脂血症大鼠的 LDL-C, 并且药物间有交互作用($P<0.01$), 结果见表 5。通过直观分析可以看出以三药联合用药组降低 LDL-C 最多。

2.3.4 各组对肾性高血压复合高脂血症大鼠 HDL-C 的影响

由表 3 可见, 除模型组其余各组在给药 8 周过程中, HDL-C 含量均呈现不同程度的上升趋势。经重复测量方差分析, 给药周数的增加, 仅对泽泻汤升高大鼠的 HDL-C 含量有统计学意义($P=0.01$)。结果见表 4。

将 8 周末的大鼠 HDL-C 含量进行析因方差分析表明, 黑加仑籽、泽泻汤单独应用均能升高肾性高血压复合高脂血症大鼠的 HDL-C($P<0.05$), 山楂不能升高肾性高血压复合高脂血症大鼠的 HDL-C, 且药物间没有发现有交互作用。结果见表 5。

2.4 优选组方与各对照组 SBP 及血脂指标的比较

通过拆方, 由析因设计的方差分析可知, 黑加仑籽、泽泻汤和山楂的共同组方为降压调脂的优选组方。

给药 8 周后优选组方与假手术组、模型组及阳性对照组的比较结果见表 6。从表中可看出给药 8 周后全方组与阳性对照组比较, SBP、TC、TG、LDL-C 及 HDL-C 无显著差异; 与模型组比较, SBP、TC、TG、LDL-C 明显降低, HDL-C 明显升高($P<0.01$)。

表 3 用药 8 周各组对复合模型大鼠收缩压及血脂指标水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

Tab. 3 Comparison the change of systolic blood pressure and blood lipid in each groups by given different combinations in rats ($\bar{x} \pm s$, $n=6$)

检测项	时间	A ₀ B ₀ C ₀ 组	A ₁ B ₀ C ₀ 组	A ₀ B ₁ C ₀ 组	A ₀ B ₀ C ₁ 组	A ₁ B ₁ C ₀ 组	A ₁ B ₀ C ₁ 组	A ₀ B ₁ C ₁ 组	A ₁ B ₁ C ₁ 组
SBP/mmHg	0周	160.1±6.8	157.8±3.4	159.7±5.7	156.7±2.0	154.7±6.9	156.7±1.8	158.1±5.0	158.8±6.9
	2周	157.9±6.1	156.1±5.5	151.9±5.8	158.3±5.8	150.7±5.5	158.5±5.7	151.1±7.2	150.2±6.7
	4周	159.1±3.8	159.0±6.0	143.2±8.9	158.6±2.8	138.6±4.2	156.8±6.7	139.0±6.1	140.9±6.0
	6周	165.9±4.5	155.0±11.5	131.3±7.5	162.1±4.4	130.2±4.5	157.8±5.5	134.5±3.3	131.8±5.0
	8周	172.3±4.8	158.6±12.1	126.1±8.0	167.1±5.2	122.2±6.3	160.1±5.3	126.9±2.0	127.5±4.1
TC/mmol·L ⁻¹	0周	7.01±0.70	7.13±1.06	7.06±1.25	7.00±1.30	7.11±0.35	7.09±1.00	7.05±0.73	7.07±0.71
	2周	7.60±0.86	6.33±0.91	6.18±1.26	5.95±1.55	5.97±0.47	5.86±1.06	6.02±0.71	5.52±0.89
	4周	7.39±0.70	4.43±0.90	4.27±1.19	5.06±1.04	4.66±1.13	4.80±0.98	5.30±0.54	4.48±0.30
	6周	8.44±1.79	3.46±0.93	3.75±0.87	3.86±1.43	3.93±0.54	3.62±0.26	3.45±0.35	3.22±0.76
	8周	9.88±0.85	2.72±0.51	2.93±0.44	3.10±0.85	2.37±0.48	2.59±0.31	2.34±0.73	2.05±0.43
TG/mmol·L ⁻¹	0周	1.03±0.22	1.14±0.20	1.06±0.22	1.13±0.14	1.06±0.26	1.08±0.15	1.03±0.16	1.10±0.11
	2周	1.18±0.11	1.02±0.06	0.98±0.21	1.00±0.11	0.96±0.29	0.97±0.15	0.97±0.16	0.97±0.13
	4周	1.26±0.09	0.82±0.07	0.87±0.09	0.85±0.06	0.81±0.14	0.75±0.03	0.85±0.11	0.82±0.07
	6周	1.32±0.12	0.76±0.06	0.83±0.08	0.78±0.08	0.76±0.10	0.78±0.03	0.81±0.09	0.77±0.05
	8周	1.31±0.06	0.75±0.08	0.74±0.02	0.77±0.03	0.71±0.07	0.75±0.04	0.73±0.04	0.70±0.04
LDL-C/mmol·L ⁻¹	0周	2.89±0.41	2.81±0.17	2.88±0.60	2.91±0.80	2.80±0.61	2.94±0.32	2.98±0.42	2.96±0.28
	2周	3.25±0.63	2.76±0.19	2.53±0.58	2.78±0.63	2.22±0.68	2.43±0.28	2.23±0.70	2.37±0.14
	4周	3.24±0.37	1.93±0.05	1.92±0.29	1.95±0.61	1.83±0.76	2.04±0.66	2.00±0.67	1.80±0.24
	6周	3.24±0.37	1.57±0.29	1.46±0.34	1.51±0.15	1.50±0.68	1.50±0.35	1.47±0.29	1.38±0.50
	8周	3.74±0.52	0.99±0.46	0.93±0.48	0.92±0.48	0.82±0.38	0.89±0.19	0.83±0.44	0.76±0.15
HDL-C/mmol·L ⁻¹	0周	0.47±0.08	0.46±0.07	0.46±0.11	0.49±0.05	0.46±0.08	0.48±0.11	0.49±0.07	0.49±0.13
	2周	0.51±0.05	0.57±0.13	0.56±0.18	0.60±0.09	0.62±0.10	0.63±0.12	0.54±0.15	0.63±0.12
	4周	0.46±0.12	0.61±0.10	0.79±0.11	0.73±0.09	0.79±0.11	0.62±0.15	0.73±0.12	0.91±0.16
	6周	0.49±0.14	0.83±0.23	0.91±0.13	0.83±0.20	0.88±0.22	0.86±0.18	0.91±0.11	1.02±0.11
	8周	0.48±0.15	0.93±0.16	0.98±0.08	0.94±0.32	1.07±0.10	1.00±0.21	1.00±0.25	1.08±0.11

注: A-黑加仑籽; B-泽泻汤; C-山楂; 0-不用药; 1-用药。

Note: A-black currant seed; B-Zexie Decoction; C-Crataegi Fructus; 0-without drug; 1-give drug.

表 4 用药 8 周中各组收缩压及血脂变化重复测量方差分析结果(Greenhouse-Geisser 校正)

Tab. 4 The changes of systolic blood pressure and blood lipid in each group with repeated measurement analysis of variance

项目	P 值				
	SBP	TC	TG	LDL-C	HDL-C
给药周数	0.00	0.00	0.00	0.00	0.00
给药周数*A	0.13	0.00	0.01	0.02	0.11
给药周数*B	0.00	0.00	0.15	0.01	0.01
给药周数*C	0.84	0.00	0.03	0.00	0.25
给药周数*A*B	0.16	0.00	0.03	0.02	0.25
给药周数*A*C	0.84	0.00	0.02	0.02	0.44
给药周数*B*C	0.54	0.00	0.13	0.02	0.33
给药周数*A*B*C	0.46	0.00	0.01	0.00	0.26

注: A-黑加仑籽; B-泽泻汤; C-山楂。

Note: A-black currant seed; B-Zexie Decoction; C-Crataegi Fructus.

表 5 各给药组 8 周末对复合模型大鼠收缩压及血脂指标的析因设计方差分析表

Tab. 5 The factorial analysis of systolic blood pressure and blood lipid in each groups by given different combinations in model rats for 8 weeks

项目	P 值				
	SBP	TC	TG	LDL-C	HDL-C
A	0.87	0.00	0.00	0.00	0.03
B	0.00	0.00	0.00	0.00	0.02
C	1.00	0.00	0.00	0.00	0.06
A*B	0.28	0.00	0.00	0.00	0.54
A*C	0.36	0.00	0.00	0.00	0.44
B*C	0.43	0.00	0.00	0.00	0.26
A*B*C	0.62	0.00	0.00	0.00	0.16

注: A-黑加仑籽; B-泽泻汤; C-山楂。

Note: A-black currant seed; B-Zexie Decoction; C-Crataegi Fructus.

表 6 给药 8 周末优选组方与各对照组的比较($\bar{x} \pm s$)

Tab. 6 Optimum combination compared with each control groups for 8 weeks

组别	只数	SBP/mmHg	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	LDL-C/mmol·L ⁻¹	HDL-C/mmol·L ⁻¹
A ₁ B ₁ C ₁ 组	6	127.5±4.1 ¹⁾	2.05±0.43 ¹⁾	0.70±0.04 ¹⁾	0.76±0.15 ¹⁾	1.08±0.11 ¹⁾²⁾
假手术组	8	122.7±4.5 ¹⁾	1.50±0.06 ¹⁾	0.69±0.17 ¹⁾	0.28±0.02 ¹⁾	0.82±0.12 ¹⁾
阳性对照组	6	123.8±3.8 ¹⁾	2.10±0.78 ¹⁾	0.67±0.03 ¹⁾	0.74±0.36 ¹⁾	1.05±0.14 ¹⁾²⁾
模型组	6	172.3±4.8 ²⁾³⁾	9.88±0.85 ²⁾³⁾	1.31±0.06 ²⁾³⁾	3.78±0.50 ²⁾³⁾	0.48±0.15 ²⁾³⁾

注: 与模型组比较, ¹⁾P<0.01; 与假手术组比较, ²⁾P<0.01; 与阳性对照组比较, ³⁾P<0.01。

Note: Compared with model group, ¹⁾P<0.01; compared with sham operation group, ²⁾P<0.01; compared with control group, ³⁾P<0.01.

2.5 各组形态学观察

假手术组: 大鼠肝小叶结构清晰, 肝索排列规则, 肝细胞胞质丰富, 界限清晰; 肾小球前血管较薄, 肾小球动脉硬化不明显, 肾单位结构清晰; 胸主动脉内皮基本光滑, 细胞形态正常。模型组: 肝组织可见大量脂滴空泡, 肝细胞胞浆疏松, 肝索排列混乱, 小灶性炎细胞浸润; 肾小球前血管肥厚, 可见肾小球动脉硬化, 肾小球入球小动脉, 管壁增厚, 管腔狭窄肾小管内血管内皮细胞结构排列紊乱; 主动脉内膜粗糙, 内皮细胞排列疏松不整齐,

中膜增厚, 内皮间隙增宽。阳性对照组: 肝组织可见散在的脂滴空泡, 肝细胞胞浆疏松, 肝索排列混乱; 阳性对照组肾小球囊壁增厚, 未见肾小球萎缩, 可见蛋白小管及各种小管; 内膜不光滑, 内皮细胞结构基本正常, 内膜中膜外膜结构正常, 均无明显增厚。全方组: 与模型组相比, 可见散在的脂滴空泡, 肝细胞脂变程度有所减轻; 肾小球结构基本正常, 可见各种管型; 内膜不光滑, 内皮间隙增宽, 细胞排列不均匀, 内膜中膜外膜结构正常, 均无明显增厚。结果见图 1~3。

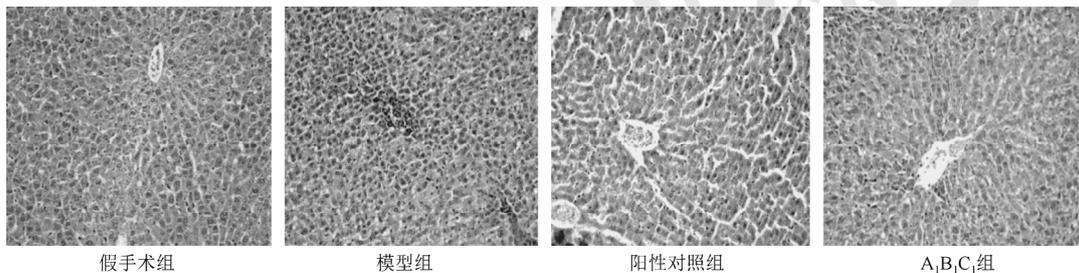


图 1 各组大鼠的肝脏形态结构图(200×)

Fig. 1 Morphology and structure of liver in each group(200×)

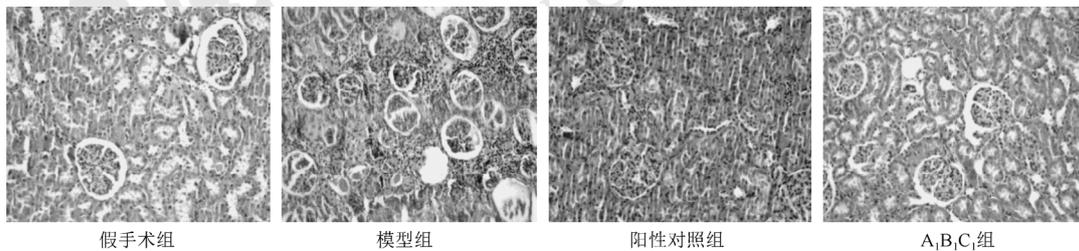


图 2 各组大鼠的肾脏形态结构图(200×)

Fig. 2 Morphology and structure of kidney in each group(200×)

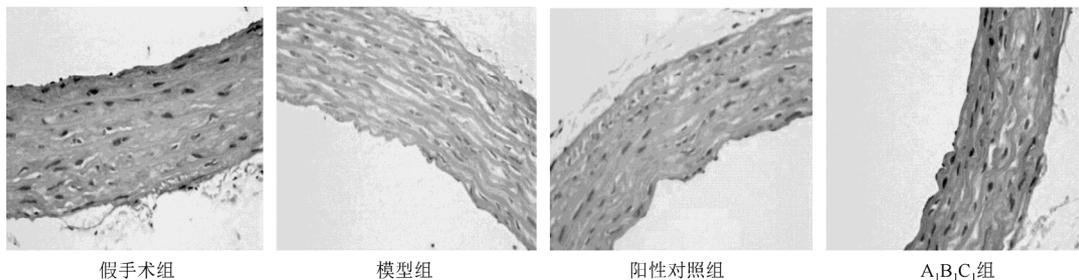


图 3 各组大鼠的胸主动脉形态结构图(400×)

Fig. 3 Morphology and structure of thoracic aorta in each group(400×)

3 讨论

黑加仑籽是从黑加仑果实加工后的果渣中分离而得的种子, 主要有效成分为 γ -亚麻酸。有研究表明黑加仑籽油连续饲服 3 周能明显降低高脂血症家兔血清 TC、TG、LDL-C 含量; 连续饲服 6 周能明显抑制家兔动脉粥样硬化斑块的形成^[3]。付涛等^[4]研究表明, 泽泻汤有预防性降血脂作用。顾施健等^[5]研究表明, 泽泻汤对正常血压小鼠有降低其收缩压作用。张兴桑等^[6]研究表明, 山楂水提液具有调节血脂、预防动脉硬化的作用。随着人们生活水平的提高和饮食文化的改变, 高血压伴有高脂血症的情况越来越多, 也就越来越引起人们的关注。在降压的同时, 如能够控制血脂水平, 则有助于预防、逆转靶器官的损害, 也就有可能降低心脑血管病的发生。目前对于高血压复合高脂血症比较提倡的联合治疗方案是抗高血压药物长效钙离子拮抗剂+ACEI+他汀类降 TC 药物, 但对于其产生的不良反应方面都没有取得完全满意的效果。因此寻求疗效明确、价格低廉、不良反应小的药物, 具有非常重要的现实意义。

本实验结果表明, 通过析因设计的拆方研究, 由析因方差分析筛选出了黑加仑籽、泽泻汤和山楂的共同组方为降压调脂的最优组方。该优选组方可有效降低肾性高血压复合高脂血症的大鼠的

SBP、TC、TG、LDL-C, 升高 HDL-C。其降压调脂效力与阳性对照组(卡托普利+血脂康)效果基本相近。同时病理学观察发现, 该优选组方对减轻和防止肝脏的脂肪性变具有一定作用; 并可减轻肾小球动脉硬化及胸主动脉中膜增厚症状。本研究结果证明, 黑加仑籽和山楂与泽泻汤组方配伍对肾性高血压合并高脂血症大鼠有较稳定、持久的降压调脂作用, 并有效保护肝、肾及胸主动脉。

REFERENCES

- [1] 徐淑云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2002: 941-960, 1017-1021.
- [2] LI L Z, LYU G Y, CHEN S H, et al Effect of the total saponins of *Panax notoginseng* leaves on blood lipid levels, liver function and lipid peroxidation in hyperlipidemia rats by fat emulsion [J]. *Chin J Mod Appl Pharm*(中国现代应用药学), 2014, 31(6): 662-666.
- [3] 周效平, 李庆忠, 马辉. 黑加仑油药理作用研究[J]. *中医学报*, 2002, 30(3): 56.
- [4] FU T, JIANG L J, CHEN G L. Effect of bioactive fractions of *Rhizoma Alismatis* decoction on the levels of serum lipids and its antioxidant capacity in rats [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2012, 23(2): 266-268.
- [5] GU S J, WU J, LIU D Y. The blood pressure regulated effect of Zexie Decoction in mice [J]. *Lishizhen Med Mater Med Res*(时珍国医国药), 2010, 21(2): 272-273.
- [6] 张兴桑, 梁欣娜, 王乃平, 等. 山楂水提液及山楂颗粒对高脂模型小鼠的影响[J]. *时珍国医国药*, 2011, 22(12): 2905-2906.

收稿日期: 2015-12-25

呋喃二烯对肝脏细胞色素 P450 酶不同亚型的影响

宋飞凤¹, 陈萌^{1,2}, 沈剑¹, 李丽萍¹, 蒋惠娣^{1*} (1. 浙江大学药学院药物分析与药物代谢研究室, 杭州 310058; 2. 浙江大学医学院附属第二医院, 杭州 310009)

摘要: 目的 考察呋喃二烯(furanodiene, FDE)对肝脏微粒体主要的细胞色素 P450(CYP)酶活性的影响。方法 采用探针底物法, 考察 FDE 在体外孵育体系中对大鼠和人肝微粒体 CYP1A、CYP2A、CYP3A、CYP2C、CYP2D、CYP2E1 的抑制作用, 并计算相应的 IC₅₀ 值; 采用微粒体体外“鸡尾酒”孵育法(cocktail 法), 考察大鼠经低、高剂量 FDE(40 mg·kg⁻¹ 和 160 mg·kg⁻¹)连续灌胃 7 d, 其肝微粒体主要 CYP 酶活性的变化。结果 FDE 对大鼠肝微粒体 CYP2D1 和 CYP2C6/7 有较弱的抑制作用, 其 IC₅₀ 分别为 15.8 和 23.8 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$; 对人肝微粒体 CYP2C9 也有较弱的抑制作用, IC₅₀ 为 26.1 $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。与对照组比较, 大鼠灌胃 40 mg·kg⁻¹ FDE, 肝微粒体主要 CYP 酶活性无显著变化; 灌胃 160 mg·kg⁻¹ 后, 肝微粒体 CYP2E1 活性为对照组的 164%。结论 FDE 对大鼠和人肝微粒体 CYP 主要亚型的抑制作用较弱; 40 mg·kg⁻¹ FDE 对大鼠肝微粒体主要 CYP 酶未显示明显诱导作用, 160 mg·kg⁻¹ FDE 对肝微粒体 CYP2E1 有一定的诱导作用。

关键词: 呋喃二烯; 肝微粒体; 细胞色素 P450; 抑制; 诱导

作者简介: 宋飞凤, 女, 博士生 Tel: (0571)88208431 E-mail: songfeifeng113@126.com *通信作者: 蒋惠娣, 女, 博士, 教授 Tel: (0571)88208408 E-mail: hdjiang@zju.edu.cn