

· 药理学 ·

白藜芦醇苷降血脂作用的实验研究

高 越, 季 倩 (第二军医大学药学院生药学教研室, 上海 200433)

[摘要] 目的 研究白藜芦醇苷的降血脂活性。方法 通过饲喂高脂饲料建立高脂血症大鼠和家兔动物模型, 分别连续给药 7 d 和 14 d, 观察白藜芦醇苷对 2 种动物模型血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)和低密度脂蛋白(LDL)水平的影响。结果 白藜芦醇苷显著降低高脂血症家兔血清 TC、TG 和 LDL 水平, 能明显对抗大鼠升高的血清 TG 含量。结论 白藜芦醇苷具有降血脂的作用。

[关键词] 白藜芦醇苷; 血脂; 家兔; 大鼠

[中图分类号] R282.7 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2013)04-0280-03

[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2013.04.011

Study on the hypolipidemic effects of polydatin

GAO Yue, JI Qian (Department of pharmacognosy, School of pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the hypolipidemic effects of polydatin on hyperlipidemic animals. **Methods** The models of hyperlipidemic rabbits and rats were established. Model animals were orally given polydatin for continuous 7 or 14 days and the serum levels of TC, TG, HDL and LDL were evaluated. **Results** Polydatin significantly decreased the serum levels of TC, TG, and LDL in hyperlipidemic rabbits, and markedly depressed the serum TG level in hyperlipidemic rats. **Conclusions** Polydatin possessed a favorable hypolipidemic activity.

[Key words] polydatin; blood lipid; rabbit; rat

随着人民生活水平的不断提高, 各种心脑血管疾病显著增加, 高脂血症则这些疾病的重要诱发因素之一。人的血液中血浆内所含的脂类称为血脂, 包括胆固醇、胆固醇脂、甘油三脂、磷脂和未脂化的脂酸等数种, 主要是指血清中的胆固醇和甘油三酯, 两者都是人体必需的营养物质, 但健康人有一定的标准水平, 胆固醇含量应小于 5.172 mmol/L, 甘油三酯含量应小于 2.032 mmol/L。当胆固醇和甘油三酯等均经常性超过正常值时, 则统称为高脂血症。高脂血症是动脉粥样硬化的主要发病诱因, 常因侵犯重要器官而引起严重的后果, 如冠心病、糖尿病、脑血管意外、顽固性高血压及肾病综合症、胰腺炎、结石症、脂肪肝等。动脉硬化的发生和发展, 与血脂过高有着密切的关系。

白藜芦醇苷是中药虎杖 (*Polygonum cuspidatum* Sieb. et Zucc) 中的一种主要活性化合物, 具有多种药理作用, 包括对大脑缺血再灌注损伤的神经保护作用、减轻体重、促进泌乳、保护肝细胞免受四氯化

碳损伤和抗脂质过氧化等作用^[1-4]。本文拟通过大鼠和家兔动物试验研究白藜芦醇苷是否具有降血脂的作用, 为其临床应用提供依据。

1 实验材料

1.1 药物 ①白藜芦醇苷: 受试药物, 纯度超过 95%, 由西安艾沃生物科技有限公司提供。实验时用蒸馏水配制成 1%、0.5%、0.25% 的白藜芦醇苷药液 (每 ml 分别含药粉 10、5、2.5 mg) 备用。②吉非罗齐胶囊: 阳性对照药物, 由上海海虹实业 (集团) 巢湖今辰药业有限公司提供, 批准文号: 国药准字 H20044753。规格: 0.3 g × 10 × 3。实验时用蒸馏水配制成 4% 的吉非罗齐药液备用。

1.2 动物 ①SD 大鼠, 雌雄各半, 体重 180 ~ 220 g, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 合格证号: SCXK(沪)2007-005。检疫后备用。②新西兰家兔, 体重 1.8 ~ 2.0 kg, 雌雄不拘, 由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供, 合格证号: SCXK(沪)2007-007。检疫后备用。

2 实验方法

2.1 大鼠降脂试验 取 SD 大鼠 60 只, 随机分成

[作者简介] 高 越 (1975-), 女, 讲师。E-mail: gaoyue2000@hotmail.com.

[通讯作者] 季 倩。Tel: (021) 81871315, E-mail: jiqian1105@gmail.com.

空白对照组 ($n = 10$)、模型对照组 ($n = 10$)、阳性对照组 ($n = 10$)、白藜芦醇苷高剂量组 ($n = 10$)、中剂量组 ($n = 10$)、低剂量组 ($n = 10$)。参照相关文献方法^[5],以高脂饲料(其配方组成为在基础饲料中加入10%蛋黄、0.5%胆固醇、5%猪油),除空白组外饲喂的其他5组共17 d。第11日,除模型对照组外,按组分别用蒸馏水、4%吉非罗齐药液、1%、0.5%、0.25%的白藜芦醇苷药液,按10 ml/kg计,连续灌胃7 d。第17日,于末次给药后1 h,取血测胆固醇(TC)、甘油三脂(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)。实验数据用SPSS11.0统计处理。

2.2 家兔降脂试验 取家兔48只,耳缘静脉取血测血脂(TC、TG),根据血脂高低随机分为空白对照组($n = 8$)和造模组($n = 40$),两组血脂比较均 $P > 0.05$ 。造模组给予饲喂高脂饲料(其配方为在基础饲料中加入15%蛋黄、0.5%胆固醇、5%猪油)6周。于第4周末,测造模组家兔血脂(TC、TG、HDL、

LDL),根据血脂高低随机分为模型组($n = 8$)、阳性对照组($n = 8$)、白藜芦醇苷高剂量组($n = 8$)、白藜芦醇苷中剂量组($n = 8$)、白藜芦醇苷低剂量组($n = 8$),使5组TC、TG、HDL、LDL均无显著性差异(均 $P > 0.05$)。重新分组完毕,即除模型对照组外,各组每天分别灌胃蒸馏水、4%吉非罗齐药液、1%、0.5%、0.25%白藜芦醇苷药液10 ml/kg,持续2周。于末次灌胃后1 h耳缘静脉取血,测血脂(TC、TG、HDL、LDL)。实验数据用SPSS11.0统计软件处理。

3 实验结果

3.1 对高脂大鼠血脂的影响 模型组大鼠给予高脂饲料17 d后血清甘油三脂(TG)显著升高,与空白组比较差异显著($P < 0.01$);而TC、HDL和LDL水平升高并不显著,与空白组比较无明显差异($P > 0.05$)。与模型组比较,白藜芦醇苷低、中、高剂量组TG水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),而与空白组无明显差异($P > 0.05$)。结果详见表1。

表1 白藜芦醇苷对高脂大鼠血脂的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 (mg/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
空白组	—	1.79 ± 0.328	0.72 ± 0.287	0.50 ± 0.091	1.07 ± 0.189
模型组	—	1.81 ± 0.309	1.29 ± 0.519 ¹⁾	0.52 ± 0.089	1.12 ± 0.168
阳性组	400	2.35 ± 0.787	0.53 ± 0.143 ²⁾	0.55 ± 0.214	1.38 ± 0.442
低剂量组	25	1.91 ± 0.400	0.90 ± 0.163 ³⁾	0.47 ± 0.198	1.14 ± 0.226
中剂量组	50	1.60 ± 0.365	0.85 ± 0.230 ³⁾	0.44 ± 0.101	0.96 ± 0.211
高剂量组	100	1.76 ± 0.311	0.76 ± 0.350 ³⁾	0.49 ± 0.092	1.05 ± 0.198

注: ¹⁾ $P < 0.01$,与空白组比较; ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$,与模型组比较

3.2 对高脂家兔血脂的影响 模型组家兔连续饲喂高脂饲料6周后,血清TC、TG、HDL、LDL水平均显著高于空白对照组(均 $P < 0.01$)。预先连续给予白藜芦醇苷2周后,除HDL和低剂量组TC外,其余

各组指标均较模型对照组显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。低剂量组一只家兔在给药第9天时因灌胃导致窒息死亡。结果详见表2。

表2 白藜芦醇苷对高脂家兔血脂的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	动物(只)	剂量 (mg/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL (mmol/L)	LDL (mmol/L)
空白组	8	—	1.48 ± 0.694	1.50 ± 0.727	0.39 ± 0.195	0.79 ± 0.408
模型组	8	—	27.82 ± 4.576 ¹⁾	4.92 ± 0.949 ¹⁾	5.34 ± 0.147 ¹⁾	11.76 ± 0.710 ¹⁾
阳性组	8	400	27.82 ± 4.669	3.51 ± 1.026 ²⁾	5.37 ± 0.076	10.53 ± 0.486 ²⁾
低剂量组	7	25	25.52 ± 5.659	3.73 ± 0.604 ²⁾	5.24 ± 0.413	9.88 ± 1.558 ²⁾
中剂量组	8	50	21.67 ± 4.769 ²⁾	3.34 ± 1.153 ²⁾	4.58 ± 1.488	9.24 ± 1.726 ³⁾
高剂量组	8	100	19.44 ± 5.587 ³⁾	2.79 ± 0.805 ³⁾	4.77 ± 0.996	7.60 ± 1.544 ³⁾

注: ¹⁾ $P < 0.01$,与空白组比较; ²⁾ $P < 0.05$, ³⁾ $P < 0.01$,与模型组比较

4 讨论

高脂血症是心脑血管疾病,如冠心病、心肌梗死、心脏卒中和缺血性脑卒中的重要危险因素,它通过加速全身动脉粥样硬化,对身体造成隐匿性、渐进

性、全身性和器质性的损害。TC、TG、HDL和LDL是冠心病、心肌梗死等疾病的临床实验检测项目,对于任何需要进行心血管危险性评价和降脂药物疗效评价时,都要进行此4项血脂检查。当血液中TC特别是LDL升高时,则大量胆固醇进入血管壁沉积

而引起动脉粥样硬化, HDL 将血液中的胆固醇运输到肝脏中代谢, 通过肝脏排出体外^[6]。

中医学并无高脂血症病名, 最早在《黄帝内经》中有“脂者”、“油脂”、“脂膜”等记载。如《灵枢卫气失常》:“脂者、其血清、气滑少。”这是最早对高脂血症的记载。根据其临床表现将其归属于“眩晕”、“胸痹”、“中风”、“痰浊”、“血瘀”等范畴。《景岳全书》:“脂者, 血清而气滑大, 故不能大, 虽肥盛皆别于众人, 而脂者之气似不及膏, 肉也”。据此, 本病应属于中医学“痰浊”、“痰瘀”等范畴。虎杖性味微苦, 平, 功能活血通络、清热利湿, 常用于治疗瘀滞闭经、跌打损伤、风湿痹痛、湿热黄疸、石淋等病症。白藜芦醇苷为虎杖的主要活性成分, 有多种药理作用, 在本实验中也显示了良好的降低大鼠血清 TG 和家兔血清 TC、TG 和 LDL 水平。另一方面, 笔者发现家兔造模 6 周后血清 HDL 明显较正常组升高 ($P < 0.01$), 但给药组和模型组并无显著性差异, 可能因为较多的胆固醇进入体内后, 由于正反馈机制的调节作用而引起 HDL 升高, 从而加速胆固醇的代谢和排泄。白藜芦醇苷的降血脂作用可能并不通过调节 HDL 水平来实现。

本研究中, 笔者采用大鼠和家兔建立高脂血症动物模型。结果表明, 尽管家兔造模时间更长, 成本更高, 但更适合高脂血症动物模型的建立^[7]。前期预试验表明, 大鼠分别饲喂高脂饲料 10、17、24、31 d 后仅 TG 明显升高, 其余指标无明显改变, 而且后 3 个时间点的 TG 水平无统计学差异。因此, 本试验造模时间限定为 17 d。家兔饲喂高脂饲料 28 d 和 42 d 后, 血清 TC、TG 和 LDL 均显著升高, 能够较好地反映高脂血症情况。大鼠和家兔对高脂饲料明显

不同的敏感性可能与动物的食性有关。大鼠为杂食动物, 本身正常食物中含有较多脂肪类物质, 故对高脂饲料并不特别敏感。相反, 由于家兔为食草动物, 正常食物中几乎不含脂肪类物质, 故对高脂饲料具有较好的敏感性。

总之, 白藜芦醇苷能显著降低高脂大鼠血清 TG 水平, 且呈剂量依赖的关系; 对由连续给予 6 周高脂饲料引起的高脂血症家兔血脂水平也有显著的对抗作用。实验结果提示, 白藜芦醇苷具有良好的降血脂作用, 可用于临床血脂升高的病人。

【参考文献】

- [1] Pan YM, Zhang XP, Wang HS, et al. Antioxidant potential of ethanolic extract of *Polygonum cuspidatum* and application in peanut oil[J]. *Food Chem*, 2007, 105(4): 1518.
- [2] Cheng YF, Zhang HT, Sun LS, et al. Involvement of cell adhesion molecules in polydatin protection of brain tissues from ischemia-reperfusion injury[J]. *Brain Res*, 2006, 1110(1): 193.
- [3] Jordan KC, Freeland-Graves JH, Klohe-Lehman DM, et al. A nutrition and physical activity intervention promotes weight loss and enhances diet attitudes in low-income mothers of young children[J]. *Nutr Res*, 2008, 28(1):13.
- [4] Huang ZS, Wang ZW, Liu MP, et al. Protective effects of polydatin against CCl₄(4)-induced injury to primarily cultured rat hepatocytes[J]. *World J Gastroenterol*, 1999;5(1):41.
- [5] 李 锋, 王贤波. 茶叶中 EGC 对高脂大鼠的降血脂作用[J]. *浙江农业科学*, 2012(1):32.
- [6] 魏碧娜, 黄铭珊, 邓元荣, 等. 油茶皂苷对高脂血症大鼠血脂的影响[J]. *海峡药学*, 2011, 23(12):38.
- [7] 刘雪梅, 吴符火. 几类高脂血症动物模型比较[J]. *中西医结合学报*, 2004, 4(4):132.

[收稿日期]2012-07-03

[修回日期]2012-11-28

(上接第 257 页)

- [20] Su BN, Zhu QX, Jia ZJ. A new Nor-neolignan from *Cremanthodium ellisii*[J]. *Chin Chem Lett*, 1999, 10(2):129.
- [21] 涂永勤, 杨荣平, 寿清耀, 等. 侧茎垂头菊挥发油化学成分的研究[J]. *中国中药杂志*, 2006, 31(6):522.
- [22] 何芝洲, 邹多生, 谢敬兰, 等. 褐毛垂头菊花精油的 GC-MS 分析[J]. *分析测试学报*, 2008, 27:68.
- [23] 武全香, 祝 英, 贾忠建. 盘花垂头菊挥发性化学成分研究[J]. *兰州大学学报:自然科学版*, 2003, 39(1):108.
- [24] 张 琪, 王 勤, 陈正山. 盘花垂头菊倍半萜的体外抗菌、抗肿瘤活性[J]. *中国药理学通报*, 2002, 18(5):597.
- [25] 洪 燕, 李 惠, 王丽娟, 等. 柴胡叶垂头菊提取物抗菌活性的筛选[A]. 见:2005 年全国药物化学会议论文[C]. 郑州:147.
- [26] 周 丽, 高 飞, 滕 云, 等. 17 种高原草地有毒植物对植物病原真菌生物活性的初步研究[J]. *四川大学学报:自然科学版*, 2008, 45(1):214.
- [27] 张 琪, 王 勤, 苗瑞东, 等. 盘花垂头菊中两种新型倍半萜类化合物抑制人肝癌 SMMC-7721 细胞生长[J]. *药学学报*, 2002, 37(12):993.
- [28] 陈 瑛, 张 琪, 王 勤. 盘花垂头菊中两种新型倍半萜类化合物诱导人肝癌细胞 SMMC-7721 凋亡[J]. *安徽农业科学*, 2008, 36(10):4140.
- [29] Li Hui, Wang LJ, Qiu GF, et al. Apoptosis of HeLa cells induced by extract from *Cremanthodium humile*[J]. *Food Chem Toxicol*, 2007, 45:2040.
- [30] Miao RD, Wei J, Zhang Q, et al. Redifferentiation of human hepatoma cells (SMMC-7721) induced by two new highly oxygenated bisabolane-type sesquiterpenes[J]. *J Biosci*, 2008, 33(5): 723.

[收稿日期]2012-08-20

[修回日期]2012-12-17