

## 清热燥湿化痰法对实验大鼠脂质代谢及炎症因子的影响

郑琼莉, 毛莉娜, 狄 鸣, 李林敏, 汪 笋

(武汉市中西医结合医院心内科, 湖北 武汉 430022)

**【摘要】** 目的 观察清热燥湿化痰中药复方预防性给药对实验性高脂血症大鼠血清脂质含量及炎症因子的影响, 探讨清热燥湿化痰法防治动脉粥样硬化的可能机制。方法 50 只大鼠被随机分为对照组 ( $n=10$ )、模型组 ( $n=10$ )、氟伐他汀对照组 (西药组,  $n=15$ )、清热燥湿化痰中药复方组 (中药组,  $n=15$ )。用高脂饲料连续喂养 12 周制备大鼠高脂血症模型。于第 5 周开始预防性给予模型大鼠氟伐他汀或中药复方灌胃, 连用 8 周。12 周实验结束时取大鼠腹主动脉血, 分别测定血清总胆固醇 (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 C-反应蛋白 (CRP) 的水平。结果 与对照组比较, 模型组血清 TC、TG、LDL-C、CRP 含量均明显升高, HDL-C 含量明显降低 ( $P$  均  $< 0.01$ )。中药组血清 TC、TG、LDL-C、CRP 水平均明显低于模型组, HDL-C 明显高于模型组 ( $P$  均  $< 0.01$ ), 血脂水平与西药组比较差异无统计学意义, 但血清 CRP 水平较西药组下降更明显 ( $P < 0.05$ )。结论 清热燥湿化痰法方药能有效调节实验大鼠血脂代谢紊乱, 抑制炎症因子 CRP 的水平, 改善血管内皮细胞功能, 从而发挥抑制动脉粥样硬化的作用。

**【关键词】** 清热燥湿化痰; 高脂血症; 大鼠; C-反应蛋白

中图分类号: R285.5; R965 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2009.03.005

**Effects of heat-clearing, damp-drying and stasis-dissolving method (清热燥湿化痰法) on lipid metabolism and in flammatory factor of rat with hyperlipemia** ZHENG Qiong-li, MAO Li-na, DI Ming, LI Lin-min, WANG Sun. Wuhan Hospital of Integration of Traditional and Western Medicine, Wuhan 430022, Hubei, China

**【Abstract】** Objective To observe the effect of preventive administration of composite traditional Chinese medicine (TCM) drugs with heat-clearing, damp-drying and stasis-dissolving (清热燥湿化痰) actions on the serum lipid content and inflammatory factor in rats with experimental hyperlipemia, and to approach the possible mechanism of the composite drugs to prevent and treat atherosclerosis. Methods Fifty rats were randomly divided into four groups: control group ( $n=10$ ), model group ( $n=10$ ), fluvastatin group [western medicine (WM),  $n=15$ ], heat-clearing, damp-drying and stasis-dissolving composite prescription group (TCM,  $n=15$ ). The rats were fed with high lipid fodder to prepare hyperlipemia model. Beginning from the 5th week and lasting for 8 weeks in both groups, the composite TCM drugs were intra-gastrically administered into the rat models in the TCM group, and fluvastatin, in the WM group as a preventive measure. At the end of 12th week, the blood in the abdominal aorta was obtained to measure the levels of serum total cholesterol (TC), triglyceride (TG), high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C) and C-reactive protein (CRP) in various groups. Results Compared with the control group, the serum contents of TC, TG, LDL-C, CRP in the model group were increased obviously, and the content of HDL-C was decreased significantly (all  $P < 0.01$ ). The contents of TC, TG, LDL-C, CRP in TCM group were much lower than those in the model group, and the level of HDL-C was much higher than that in the model group (all  $P < 0.01$ ). The comparisons of serum levels of lipids between the TCM group and WM group had no statistical significant differences, but the amplitude of lowering of serum CRP level in the former group was more significant than that in the latter group ( $P < 0.05$ ). Conclusion Heat-clearing, damp-drying and stasis-dissolving prescription can effectively regulate the lipid metabolic disorder, inhibit the level of inflammatory factor CPR, and improve the vascular endothelial cell function, thus it may play a role of inhibiting atherosclerosis.

**【Key words】** heat-clearing, damp-drying and stasis-dissolving; hyperlipemia; rat; C-reactive protein

基金项目: 湖北省武汉市医药卫生基金项目 (武卫 200743)

作者简介: 郑琼莉 (1960-), 女 (汉族), 湖北省人, 主任医师,

Email: qionglizheng8911@sina.com.

血脂异常是动脉粥样硬化 (AS) 极为重要的致病危险因素。循证医学的证据显示, 他汀类调脂药能减少 AS 所致的心脑血管事件, 同时也提示了高脂

血症在 AS 发生发展中的重要作用。我们在临床上采用清热燥湿化痰法治疗高脂血症取得了明显的疗效,为探讨其作用机制,我们将该法方药进行动物实验研究,报告如下。

### 1 材料与方法

1.1 实验动物及药物:50 只健康雄性 Wistar 大鼠,体重(200±20)g,购自湖北省实验动物研究中心。清热燥湿化痰方由黄连、天麻、葛根、陈皮、三七(均购于武汉市药材公司)等组成,由武汉市中西医结合医院制剂中心按处方比例称取适量中药饮片,煎煮 3 次,并以体积分数为 75% 的乙醇提取,回收浓缩为含生药 4 kg/L 浓度的药液。西药对照采用氟伐他汀(商品名来适可,诺华制药公司提供,批号: X0223),研末并用生理盐水调成 20 g/L 浓度的混悬液(用药量相当于人体的 20 倍)。

1.2 动物分组及高脂血症动物模型制备:大鼠自由进食水,按随机数字表法分为对照组(n=10)、模型组(n=10)、氟伐他汀对照组(西药组,n=15)、清热燥湿化痰中药复方组(中药组,n=15)。常规饲料饲养 1 周,观察动物无异常后,对照组大鼠以 20 g/d 喂养普通饲料,其他 3 组大鼠均以 20 g/d 喂养高脂饲料(高脂饲料由蛋黄粉、猪油、胆固醇、酵母干粉、普通饲料配制而成),连续喂养 12 周。于第 5 周开始,中药组大鼠给予清热燥湿化痰方 10 ml/kg 灌胃;西药组给予来适可混悬液 10 ml/kg 灌胃;对照组、模型组均予等量生理盐水灌胃;各组连用 8 周。

1.3 检测指标及方法:各组大鼠实验结束后禁食 12 h,腹腔注射乌拉坦 5 ml/kg 麻醉大鼠,从腹主动脉取血 8 ml,在 4 ℃ 下离心 10 min,取血清备用。

1.3.1 血清血脂水平测定:以胆固醇氧化酶-过氧化物酶-4-氨基安替比林和酚法(CHOD-PAP)测定总胆固醇(TC);以甘油磷酸氧化酶-过氧化物酶-4-氨基安替比林和酚法(GPO-PAP)测定三酰甘油(TG);用磷钨酸钠镁沉淀法测定高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)含量,操作按试剂盒(购自中生北控生物科技股份有限公司)说明书进行;低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)按 Friedewald 公式计算。

$$LDL-C = TC - (1/5TG + HDL-C)$$

1.3.2 血清 C-反应蛋白(CRP)水平测定:采用胶乳比浊法测定 CRP,操作按试剂盒(购自上海捷门生物技术合作公司)说明书进行。

1.4 统计学处理:数据以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 15.0 统计软件包进行单因素方差分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 各组血清血脂水平比较(表 1):模型组血清 TC、TG、LDL-C 含量均明显升高,HDL-C 含量明显降低,与对照组比较差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明制模成功。与模型组比较,两个治疗组血清 TC、TG、LDL-C 水平均显著降低,HDL-C 水平均显著提高( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ );中药组与西药组间调脂疗效差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

表 1 各组大鼠血清血脂及 CRP 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	动物数	血脂(mmol/L)				CRP (mg/L)
		TC	TG	HDL-C	LDL-C	
对照组	10	1.63±0.21	1.03±0.13	0.89±0.13	0.53±0.16	2.34±0.33
模型组	8	2.57±0.29 <sup>a</sup>	1.47±0.21 <sup>a</sup>	0.63±0.08 <sup>a</sup>	1.64±0.29 <sup>a</sup>	4.14±0.53 <sup>a</sup>
西药组	12	1.99±0.22 <sup>c</sup>	1.19±0.16 <sup>c</sup>	0.73±0.11 <sup>b</sup>	1.02±0.28 <sup>c</sup>	3.55±0.42 <sup>b</sup>
中药组	14	2.10±0.23 <sup>c</sup>	1.09±0.18 <sup>c</sup>	0.79±0.14 <sup>c</sup>	1.10±0.27 <sup>c</sup>	3.03±0.46 <sup>d</sup>

注:与对照组比较,<sup>a</sup> $P < 0.01$ ;与模型组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$ ,<sup>c</sup> $P < 0.01$ ;与西药组比较,<sup>d</sup> $P < 0.05$

2.2 各组血清 CRP 水平比较(表 1):模型组血清 CRP 水平明显高于对照组( $P < 0.01$ );两个治疗组血清 CRP 水平均较模型组明显降低( $P < 0.05$  或  $P < 0.01$ ),且中药组下降更明显( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

血清 TC、TG 及 LDL-C,尤其是氧化型低密度脂蛋白(oxLDL)、极低密度脂蛋白(vLDL)对形成泡沫细胞,进而形成粥样硬化斑块的促进作用已得到证实并被广泛认可;HDL-C 因能移除外周组织的胆固醇而被认为有防治 AS 发生发展的作用。

自从 Ross 等提出了 AS 的“损伤反应”学说以后,越来越多的研究支持这一理论,随着研究的不断深入,人们已经逐渐发现许多炎症因子、CRP、CD40-CD40L、单核细胞趋化蛋白 1(MCP-1)、感染以及核转录因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)等都与 AS 发病密切相关,在 AS 全过程中(早期形成、病变发展和最后的血栓形成),炎症起到了重要作用<sup>[1]</sup>。

CRP 是一种非特异性的急性期反应蛋白,在大多数炎症、感染和组织损伤触发下,由细胞因子介导肝脏产生。CRP 能促进巨噬细胞表达细胞因子以及组织因子对 LDL-C 的摄取<sup>[2]</sup>;促进白细胞介素-6(IL-6)和内皮素-1 的分泌<sup>[3]</sup>以及主动脉内皮细胞表达纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)并增强其活性,扩大其他炎症介质的促炎症效应<sup>[4]</sup>。CRP 不仅是一种慢性全身性炎症的标志物,而且直接参与了 AS 的过程,如诱发内皮细胞分泌单核细胞的主要趋化因子 MCP-1,上调细胞间黏附分子 1(ICAM-1)

和血管细胞黏附分子 1 (VCAM-1) 的表达<sup>[2]</sup>。血中 CRP 水平与 AS 的发生发展及预后直接关系,且与 AS 的危险因素有一定相关性。对冠心病患者的尸检证实,AS 病灶中有大量 CRP,急性冠脉综合征 (ACS) 斑块破裂部位炎症反应最为明显,以 CRP 沉积较多<sup>[5]</sup>。

中医学认为,长期过食肥甘厚腻酿生湿热之邪,而湿热之邪初起在经在气,缠绵日久,蕴蒸化合,则入络成痰,并认为痰浊内生是 AS 发生发展的主要致病因素。我们依此理论立法组方而拟定了以“清热燥湿、活血化瘀”为大法的中药复方。方中以黄连为君药,清热化痰;天麻、葛根清热解肌,平肝熄风;陈皮燥湿化痰;佐以三七散瘀止痛;诸药合用,标本同治,消补兼施,共奏清热健脾化痰、活血理气止痛之功效。本实验结果提示,该方可显著降低血脂血症大鼠血清 TC、TG、LDL-C 水平,升高血清 HDL-C 水平,同时能显著降低血清 CRP 水平,且中药干预对 CRP 水平的作用更明显,两治疗组间差异有统计学意义。表明该方具有较好的调脂作用,并通过抑制炎症因子的表达,调节 AS 的炎症反应,减少脂质过氧化物的产生,改善血管内皮细胞功能,从根本上改善

了产生“痰瘀”的病理状况,提示清热燥湿化痰方药对高血脂症、AS 及其相关的心脑血管性疾病有很好的防治作用,值得进一步研究开发。

#### 参考文献

- [1] 杨胜利,刘惠亮,何作云. 炎症和急性冠状动脉综合征[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(9): 570-573.
- [2] Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis[J]. Circulation, 2001, 103(9): 1194-1197.
- [3] 刘春玲,唐蜀华,孙云霞. 芦黄颗粒对实验性动脉粥样硬化家兔 C 反应蛋白和白细胞介素-6 水平的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(6): 366-368.
- [4] Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis[J]. Circulation, 2003, 107(3): 398-404.
- [5] Studahl M, Rosengren L, Guüther G, et al. Difference in pathogenesis between herpes simplex virus type 1 encephalitis and tick-borne encephalitis demonstrated by means of cerebrospinal fluid markers of glial and neuronal destruction[J]. J Neurol, 2000, 247(8): 636-642.

(收稿日期: 2008-07-03 修回日期: 2008-12-07)

(本文编辑: 李银平)

#### • 消息 •

### 《中国中西医结合急救杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2008 年版

我们谨此郑重通知:依据文献计量学的原理和方法,经研究人员对相关文献的检索、计算和分析,以及学科专家评审,贵刊《中国中西医结合急救杂志》入编《中文核心期刊要目总览》2008 年版(即第 5 版)之中国医学类的核心期刊。该书定于 2008 年 12 月由北京大学出版社出版。书中按《中国图书馆分类法》的学科体系,列出了 73 个学科的核心期刊表,并逐一核心期刊进行了著录。著录项目包括:题名、并列题名、主办单位、创刊时间、出版周期、学科分类号、ISSN 号、CN 号、邮发代号、编辑部地址、邮政编码、电话、网址、电子邮箱、内容简介等。

评选核心期刊的工作,是运用科学方法对各种刊物在一定时期内所刊载论文的学术水平和学术影响力进行综合评价的一种科研活动,研究工作量大。北京地区十几所高校图书馆、中国科学院国家科学图书馆、中国社会科学院文献信息中心、中国人民大学学报资料中心、中国学术期刊(光盘版)电子杂志社、中国农业科学院农业信息研究所等相关单位的百余名专家和期刊工作者参加了研究。

课题组对核心期刊的评价理论、评价方法等问题进行了深入研究,进一步改进了核心期刊评价方法,使之更趋科学合理,力求使评价结果符合客观实际。对于核心期刊的评价仍采用定量评价和定性评审相结合的方法。定量评价指标体系采用了被引量、被引量、他引量、被引率、影响因子、获国家奖或被国内外重要检索工具收录、基金论文比、Web 下载量等 9 个评价指标,选作评价指标统计源的数据库及文摘刊物达到 80 余种,统计到的文献数量共计 32 400 余万篇次,涉及期刊 12 400 余种。参加核心期刊评审的学科专家达 5 500 多位。经过定量筛选和专家定性评审,从我国正在出版的中文期刊中评选出 1 980 余种核心期刊。

需要说明的是,该研究成果只是一种参考工具书,主要目的是为图书情报部门对中文期刊的评估与订购、为读者导读提供参考。

《中文核心期刊要目总览》2008 年版编委会代章 2008 年 12 月