

药对川芎和赤芍对高脂血症大鼠降脂、 抗氧化及血管内皮功能的实验观察

梁日欣, 黄璐琦, 刘菊福, 吴志刚, 何希荣

(中国中医研究院中药研究所, 北京 100700)

摘要: 本文观察了血府逐瘀汤中药对川芎和赤芍合用及川芎、赤芍单用对高脂大鼠血症降脂、抗氧化及对血管内皮细胞功能的影响。结果表明: 两药合用及单用均明显降低血清胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白。对高密度脂蛋白没有影响。提示在降脂作用方面, 两药没有协同作用。川芎、赤芍分别单用, 对 MDA 活性及 NO 的释放均没有影响, 但合用血清 MDA 活性降低, NO 释放增加, 与高脂模型组比较, 差异有显著性意义。结果提示: 两药在抗氧化及保护血管内皮细胞功能方面, 产生协同作用。

关键词: 川芎; 赤芍; 低密度脂蛋白

中图分类号: R283.6 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)01-0043-03

Experimental study of compatible application of RHIZOMA CHUANXIONG and RADIX PAEONIAE RUBRA on regulation of lipid metabolism, scavenging of free radicals and protection of vascular endothelium in hyperlipidemia rat

LIANG Ri-xin, HUANG Lu-qi, LIU Ju-fu, WU Zhi-gang, HE Xi-rong

(Institute of Chinese Materia Medica, China Academy of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China)

Abstract: Effects of compatible application of RHIZOMA CHUANXIONG and RADIX PAEONIAE RUBRA on regulation of lipid metabolism, scavenging of free radicals and protection of vascular endothelium in rat with hyperlipidemia were investigated. It was found that compatible application of RHIZOMA CHUANXIONG and RADIX PAEONIAE RUBRA

收稿日期: 2001-10-30

基金项目: 国家重点基础研究发展规划项目(G19990554)

reduced total cholesterol (TC), triglyceride(TG), low density lipoprotein, which was obtained by single use of RHIZOMA CHUANXIONG and RADIX PAEONIAE RUBRA, respectively. Concerning scavenging of free radicals and protection of vascular endothelium, compatible application of RRHIZOMA CHUANXIONG and RADIX PAEONIAE RUBRA decreased the malondialdehyde (MDA) with increased release of nitric oxide, but single use of RHIZOMA CHUANXIONG and RADIX PAEONIAE RUBRA did not indicate the same actions, which suggested that compatible application of the two drugs can create a synergism.

Key words: RHIZOMA CHUANXIONG; RADIX PAEONIAE RUBRA; Low density lipoprotein

血府逐瘀汤源于《医林改错》，是中医治疗“血瘀症”的主要方剂。多年来广泛应用于临床各科；同时，从现代药理学的角度，对全方的药理作用也进行了较全面和深入的研究，为该方的临床应用提供了可靠的科学依据^[1]。按照中医组方原则，方中川芎取其活血通脉、畅达气血之效；赤芍通利血脉，其性偏凉，可制川芎温燥之性，因此，两药组成一药对，用于血脉淤滞型动脉粥样硬化。现代药理学研究表明：川芎和赤芍均具有扩张冠状动脉、抑制血小板聚集等作用，对动脉粥样硬化形成的不同环节，产生影响。本研究的目的是在大鼠高脂血症模型上，观察川芎和赤芍配伍对降脂、抗氧化及对血管内皮细胞NO-ET释放的影响，探讨两药配伍是否具有协同作用，从而为血府逐瘀汤配伍规律的研究，提供理论依据。

1 材料

1.1 药品 川芎为伞形科植物川芎 *Ligusticum chuanxiong* Hort 的干燥根茎，产于四川省崇州市观胜乡；赤芍为毛茛科植物赤芍 *Paeonia lactiflora* Pall 的干燥根，产于河北省隆化县。由中国中医研究院中药研究所生药室做样品鉴定。大连物理化学研究所分别制成川芎水煎液、赤芍水煎液、川芎与赤芍混合水煎液（川芎：赤芍为1:1混合），每毫升含生药1g。血脂康，北大维信，批号：991014。

1.2 试剂 总胆固醇(TC)测定试剂盒，批号：000614，甘油三脂(TG)试剂盒，批号：000619，高密度脂蛋白(HDL-CHO)试剂盒，批号：010316，低密度脂蛋白(LDL-CHO)试剂盒，批号：010226，均为北京北化精细化学品有限责任公司生产；丙二醛(MDA)测定试剂盒，批号：200100515，超氧化物歧化酶(SOD)试剂盒，批号：20010523，一氧化氮(NO)试剂盒，批号：20010525，均由南京建成生物工程研究所提供；

1.3 动物 Wistar 雄性大鼠，体重180.2±12.3g，由北京医科大学实验动物中心提供，合格证号：京动字01-3054。

1.4 仪器 ZS-3型半自动生化分析仪，北京中生生物工程高技术公司。

1.5 统计方法 数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示；多组均数比较采用单因素方差分析法，两两比较采用 t 检验。

2 方法

2.1 实验分组 60只大鼠，随机分为空白组和高脂模型组。空白组：10只，饲普通饲料。高脂模型组：饲高脂饲料（3.5%胆固醇，11%猪油，0.5%胆盐，85%普通饲料）^[2]；饲养7天后，第8天将高脂血症大鼠分为：1)高脂模型组：10只；2)川芎+高脂模型组，10只；3)赤芍+高脂模型组，10只；4)川芎、赤芍合用+高脂模型组，10只；5)血脂康+高脂模型组。分组当天开始给药，连续给药2周。

2.2 取血 末次给药后禁食12h。麻醉后，腹主动脉取血，分为抗凝和非抗凝血。

2.3 指标测定 TC、TG的测定，均为酶法。HDL-CHO的测定，一步法；LDL-CHO按公式 $LDL-CHO = TC - \text{上清} TC$ 计算。MDA的测定，酶法。SOD，微量快速测定法。

NO的测定，硝酸还原酶法。ET，放射免疫法，由北京东亚研究所测定。

3 结果

3.1 实验各组血脂的变化 模型组大鼠，血清TC、TG和LDL-CHO，均显著高于正常对照组，HDL-CHO低于对照组，两者之间差异均有显著性意义。川芎与赤芍合煎组及赤芍单煎组TC、TG和LDL-CHO明显降低，与模型组相比，差异有显著性意义。川芎单煎组降低TC、LDL-CHO，对TG没有影响。实验各组对HDL-CHO均没有影响。结果见表1。

3.2 实验各组MDA和SOD的变化 模型组大鼠，血清MDA高于正常对照组，SOD低于对照组。两者之间差异均有显著性意义。川芎与赤芍合煎组使血清MDA明显降低，SOD升高。与模型组相比，差异有显著性意义。川芎、赤芍单煎组对血清MDA没

有影响,但可使 SOD 水平升高,与模型组相比,差异有显著性意义。结果见表 2。

表 1 实验各组血脂的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量 (g/kg)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDLC (mmol/L)	HDLc (mmol/L)
对照组		1.78 $\pm$ 0.37	0.41 $\pm$ 0.07	1.46 $\pm$ 0.38	0.58 $\pm$ 0.24
模型组		8.69 $\pm$ 2.79*	0.97 $\pm$ 0.25*	7.94 $\pm$ 2.76*	0.33 $\pm$ 0.09*
血脂康	0.1	4.91 $\pm$ 1.58**	0.49 $\pm$ 0.13**	4.01 $\pm$ 1.49**	0.51 $\pm$ 0.24
川芎与赤芍 合煎组	6.8	6.18 $\pm$ 1.46#	0.71 $\pm$ 0.18#	5.07 $\pm$ 1.62**	0.61 $\pm$ 0.49
川芎单煎组	6.8	7.01 $\pm$ 1.95#	0.78 $\pm$ 0.23	6.37 $\pm$ 2.16#	0.58 $\pm$ 0.39
赤芍单煎组	6.8	6.34 $\pm$ 1.24#	0.55 $\pm$ 0.07#	5.44 $\pm$ 1.36#	0.54 $\pm$ 0.39

注:与对照组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型组比较# $P < 0.05$, ## $P < 0.01$ (下同)。

表 2 实验各组 MDA 和 SOD 的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	MDA(mmol/ml)	SOD(NU/ml)
对照组		5.09 $\pm$ 1.45	237.06 $\pm$ 81.99
模型组		7.76 $\pm$ 1.94*	158.96 $\pm$ 43.72*
血脂康	0.1	7.35 $\pm$ 2.51	291.27 $\pm$ 52.19**
川芎与赤芍合煎组	6.8	6.83 $\pm$ 1.25#	308.95 $\pm$ 32.57**
川芎单煎组	6.8	7.14 $\pm$ 1.96	257.68 $\pm$ 40.05**
赤芍单煎组	6.8	8.02 $\pm$ 1.98	301.18 $\pm$ 47.04

3.3 实验各组 NO 和 ET 的变化 模型组大鼠,血清 NO 明显降低,与对照组相比,差异有显著性意义。川芎与赤芍合煎组使血清 NO 升高,与模型组相比,差异有显著性意义。其他各组对其没有影响;实验各组对 ET 均没有影响。结果见表 3。

表 3 实验各组 NO 和 ET 的变化($\bar{x} \pm s$, $n = 10$)

组别	剂量(g/kg)	NO(μ mol/L)	ET(pg/ml)
对照组		35.57 $\pm$ 11.79	133.81 $\pm$ 13.81
模型组		25.59 $\pm$ 4.54*	159.65 $\pm$ 16.4
血脂康	0.1	28.07 $\pm$ 13.80	166.02 $\pm$ 9.44
川芎与赤芍合煎组	6.8	39.27 $\pm$ 15.10#	178.11 $\pm$ 17.21
川芎单煎组	6.8	31.41 $\pm$ 10.75	161.19 $\pm$ 15.55
赤芍单煎组	6.8	32.92 $\pm$ 16.39	165.87 $\pm$ 20.83

讨论

中药配伍理论是中医理论的精华,而药对又是中药间最基本的配本形式^[3]。血府逐瘀汤做为中医治疗“血瘀症”的主要方剂,药物配伍体现了中医气血兼顾,活中寓养,升降同用的特点。本项研究从川芎和赤芍药对入手,对高脂血症大鼠在降血脂、抗氧化肋管内皮细胞功能等方面进行了研究,以揭示药对在该方中的作用,进而阐明其配伍规律。

研究表明:高脂血症是动脉粥样硬化(AS)的重要危险因素。AS 是心、脑血管疾病的主要病理学基础^[4]。因此,调整血脂对防治 AS 及心、脑血管疾病是十分必要的措施。本实验结果表明:川芎和赤芍组成药对合用可以明显降低 TC, TG, LDL, 川芎和赤芍单用也有相同作用。结果提示:血府逐瘀汤抗 AS 作用可能与降低 TC, TG, LDL 的作用有关。但在这一作用环节上,两药似乎没有协同作用。

目前,已知血管内皮细胞合成、释放的内皮依赖性舒张因子(EDRF)的化学本质是一氧化氮(NO),具有扩血管、抑制血小板活化、聚集等作用^[5]。高脂血症时内皮细胞功能受损,NO 释放减少,内皮素(ET)水平升高^[6]。本实验发现:川芎和赤芍合用提高血清 NO 水平,两药单用对其没有影响;结果提示:在这一作用环节上,两药产生协同作用。但对 ET 的释放,两药单用及合用对其均没有影响。

血管内皮细胞障碍是多种心血管疾病共同的病理生理改变,尤其在高血压、AS 形成中发挥着重要作用。高胆固醇血症使动脉壁细胞内自由基活性增强,因此,MDA 活性增强, SOD 活性降低^[7]。本实验结果显示:川芎和赤芍合用降低 MDA 活性,两药单用对其没有影响;说明在抗氧化方面,两药产生协同作用。两药单用及合用,均使 SOD 活性增强。结果提示:川芎和赤芍可提高血管内皮细胞抗氧化能力。

综合上述实验结果,川芎和赤芍做为药对配伍,不仅产生降脂作用,在提高血管内皮细胞抗氧化能力及促进 NO 释放方面,还产生协同作用,说明了两药配伍的合理性。

参考文献:

- [1] 彭康,郑有顺.血府逐瘀汤的实验研究及有关临床[J]. 中药药理与临床,1990,6(4):45-48.
- [2] 徐淑云.药理学实验方法(第二版)[M].北京:人民卫生出版社,1047-1048.
- [3] 罗佳波,余林中,谭小梅.方剂配伍规律研究思路[J]. 中药药理与临床,1999,15(3):40-41.
- [4] 王巍,陈可冀.中国传统调脂药物研究的现状和前景[J]. 中国中西医结合杂志,1994,14(10):635-637.
- [5] 徐雅琴,张均华,唐朝枢.氧化低密度脂蛋白和血管内皮损伤[J]. 心血管病学进展,2000,21(1):26-29.
- [6] Chin JH, Azhar S, Hoffman BB. Inactivation on endothelial derived relaxing factor by oxidized lipoproteins[J]. Clin Invest, 1992, 89: 10-18.
- [7] 刘乃丰.氧化低密度脂蛋白在动脉粥样硬化发生中的作用[J]. 中国病理生理杂志. 1994, 10(1): 104-106.