

· 药物评价 ·

茵陈蒿汤降血脂作用的实验研究

济南军区总医院(济南 250031) 贡瑞生 崔苏镇* 潘茜清 马秀琛 陈文华 张世国

动脉粥样硬化疾病(CAD)是一种常见病、多发病。一些大规模临床试验显示^[1,2], 高脂血症是 CAD 的主要危险因素之一。血清总胆固醇(TC)上升时,尤其是低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平上升时, CAD 的危险性就增加。而高密度脂蛋白(HDL-C)水平上升时, CAD 的危险性就减少。因此控制血脂水平,尤其是 HDL-C 的水平,是降低 CAD 发病率和死亡率的重要手段之一^[3]。鉴于目前多数合成降血脂药物均有显著的不良反应,且有反跳现象,因此从天然药物中寻找降血脂药物具有很大意义。本研究以小鼠为模型动物,以 TC 及 LDL-C 为指标,探讨降血脂药理模型及其筛选方法,并对茵陈蒿汤的降血脂效果进行评价。

一、材料与方方法

1. 试剂和药品 胆固醇:荷兰进口,广州市化学试剂玻璃仪器批发部分装,批号 890408。去氧胆酸钠:serva 进口,上海化学试剂站分装,批号 880519。甲基硫氧嘧啶片:武汉市药品公司五七制药厂,批号 710116。安妥明:江苏扬州制药厂,批号 761011。茵陈蒿汤按《伤寒论》处方,用 50% 乙醇回流提取,回收乙醇后,制备流浸膏(0.67 g/ml 及 1.35 g/ml 两种浓度)备用。

2. 动物 昆明种小鼠,山东省中医药研究所动物实验室提供,雄性,体重 22~37 g。

3. 动物高脂血症模型的制备

参照文献^[4]做成含 10% 胆固醇、20% 猪油、2% 去氧胆酸钠和 1% 甲基硫氧嘧啶的脂质乳剂。冰箱保存,使用时置于 37℃ 水浴中融化。给小鼠每次 0.5 ml 灌胃,每天 1 次,并自由摄取常规饲料,饲养 7~8 天。

4. 动物分组

I 组:正常对照组,上午给水 0.5 ml/只,下午给水 0.5 ml/只,灌胃。

II 组:病理对照组,上午给水 0.5 ml/只,下午 10% 高胆固醇乳剂 0.5 ml/只,灌胃。

III 组:安妥明组,上午安妥明 35 mg/kg,下午 10% 高胆固醇乳剂 0.5 ml/只,灌胃。

IV 组:茵陈蒿汤高剂量组,上午茵陈蒿汤 23 g/kg,下午 10% 高胆固醇乳剂 0.5 ml/只,灌胃。

V 组:茵陈蒿汤低剂量组,上午茵陈蒿汤 11.5 g/kg,下午 10% 高胆固醇乳剂 0.5 ml/只,灌胃。

连续给药 7 天,于第 7 日上午给药后,禁食 3 小时,断头取血,离心制备血清测 TC, HDL-C, 并计算出 LDL-C, HDL-C/TC, LDL-C/HDL-C 的值,同时取肝脏,测定肝 TG 值。

5. 测定方法

(1) TC:酶法测定,ENCORE TM II 型全自动生化检测仪,美国 BARER 公司产。试剂盒为中国科学院生物物理所中生生化试

* 第二军医大学药学院实习生

剂技术开发公司生产。

(2) HDL—C: 酶法规定, 试剂盒由浙江永嘉县东瓯生物工程试剂仪器厂, 批号 910501。

(3) TG: 肝脏分溶抽提, 乙酰丙酮显色法^[5]。

二、实验结果

1. 病理对照组与正常对照组比较: 血清 TC、肝脏 TG、LDL—C, LDL—C/HDL—C 值均有明显提高, 而 HDL—C/TC 值有明显下降。

2. 对 TC 和 TG 的影响: 茵陈蒿汤组与病理对照组比较, 血清 TC 值及肝脏 TG 值均明显降低 ($P < 0.01$), 而与正常对照组比较, 血清 TC 值, 趋向正常。与安妥明组比较, 血清 TC 值相近。结果见表。

3. 对 LDL—C 的影响: 茵陈蒿汤组 LDL—C 水平明显低于病理对照组。结果见表。

4. 对 HDL—C/TC、LDL—C/HDL—C 的影响: 茵陈蒿汤组高剂量及低剂量与病理对照组比较, HDL—C/TC 明显上升, LDL—C/HDL—C 值明显降低。结果见表 1。

三、讨论

1. 过去在研究动脉粥样硬化病及寻找降血脂药的研究中, 曾建立了多种高脂血症动物模型, 如给家兔静脉注射高胆固醇乳剂^[6], 该法血中胆固醇上升很快, 但只能反映药物对胆固醇的清除作用, 而不能反映药物对胆固醇吸收的影响。喂高胆固醇饲料的方法^[7], 让动物自由择食, 如果有影响动物食欲的因素, 就可能产生动物之间的较大差异, 并且需要较长时间。给小鼠灌胃以高胆固醇乳剂的方法^[8], 可反映药物对胆固醇的吸收、清除情况, 又可避免动物食欲影响的因素, 同时也比较省时经济。但仅有

TC、TG 为指标, 难以反映药物对血脂的调整情况。本文采用多项指标, 有 LDL—C、HDL—C、HDL—C/TC、LDL—C/HDL—C 等指标, 因而更能精确地反映药物对血脂的调整情况。因此本文采用的方法更为合理。本病理模型与正常对照组比较, TC 升高 69.95%, TG 升高 59.21%, LDL—C 升高 143.97%, HDL—C/TC 下降 58.06%, LDL—C/HDL—C 升高 127.59%。从指标看, 符合高脂血症模型的要求, 适合降血脂药物的初筛。

2. 茵陈蒿汤为《伤寒论》所载的中医古方, 方含茵陈蒿、山栀子、大黄, 具有清热、利湿、退黄的功效, 是治疗湿热黄疸的代表方剂^[9]。但对茵陈蒿汤的降血脂作用尚未见报道。本实验证实, 茵陈蒿汤可明显降低高脂血症小鼠血清中 TC、LDL—C 的水平, 提高 HDL—C 水平, 显著提高 HDL—C/TC 值, 并显著降低 LDL—C/HDL—C 值, 其降血脂的作用非常明显。

参 考 文 献

- [1] Dollery G. Am J Cardiol, 1987, 82 (Suppl 1A):2
- [2] Lipid Research Clinics Program. JAMA, 1984, 251(3):351
- [3] Blankenhorn DH, et al. JAMA, 1987, 257: 3233
- [4] 刘明等. 中国药理学通报, 1989, 5(2):119
- [5] 上海市医学化验所主编. 临床生化检验. 上册, 第 1 版, 上海: 上海科技出版社, 1979. 175
- [6] 王福云等. 药物通报, 1981, 16(8):9
- [7] 中国医学科学院药物研究所主编. 中草药有效成分的研究——药物筛选方法. 第二分册, 第 1 版, 北京: 人民卫生出版社, 1972. 95
- [8] 单爱莲等. 药学通报, 1986, 21(3):141
- [9] 史兰华主编. 新编实用方剂学. 第 1 版. 济南出版社, 1989. 310

表 1 茵陈蒿汤对高脂血症小鼠的血脂和脂蛋白的影响 ($\bar{X} \pm SD$) $n = 7$

别	TC (mmol/L) (下降%)	TG (mmol/L) (下降%)	HDL-C (mmol/L) (上升%)	LDL-C (mmol/L) (下降%)	HDL-C/TC (上升%)	LDL-C/HDL-C (下降%)
正常对照组	1.93±0.15	0.76±0.21	0.95±0.25	0.83±0.16	0.49±0.10	0.87±0.19
病理对照组	3.28±0.66**	1.21±0.21**	1.02±0.42	2.02±0.52**	0.31±0.05**	1.98±0.45**
安妥明组	2.03±0.55 $\Delta\Delta$ (61.58)	0.78±0.14 $\Delta\Delta$ (55.13)	1.17±0.35 Δ (14.71)	0.70±0.24 $\Delta\Delta$ (188.57)	0.58±0.05 (87.10)	0.59±0.11 $\Delta\Delta$ (235.99)
茵陈蒿汤 高剂量组	2.46±0.45 Δ (33.33)	0.93±0.16 Δ (30.11)	1.56±0.26 $\Delta\Delta$ (52.94)	0.72±0.34 $\Delta\Delta$ (180.56)	0.64±0.09 $\Delta\Delta$ (106.45)	0.47±0.23 $\Delta\Delta$ (321.28)
茵陈蒿汤 低剂量组	2.11±0.23 $\Delta\Delta$ (55.45)	0.82±0.19 $\Delta\Delta$ (47.56)	1.17±0.20 Δ (14.71)	0.78±0.15 $\Delta\Delta$ (158.97)	0.55±0.05 $\Delta\Delta$ (77.42)	0.68±0.19 $\Delta\Delta$ (191.18)

注: 1. 病理对照组与正常对照组比: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 2. 药物治疗组与病理对照组比: $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$

·会议报道·

中国药学年鉴编委会会议及 1992 年新 药信息交流会在西安召开

1992年4月20~24日中国药学年鉴第11次编委会会议及1992年新药信息交流会在陕西西安市举行, 陕西省政协孙天义副主席、省科协王其俊主席、省卫生厅耿庆义副局长、省医药局贾林征处长, 省药学会叶震名誉理事长、刘次伯理事长、西安医科大学房台生副校长、药学会吕居炯主任等领导 and 来宾参加了会议开幕式, 并讲话。

与会同志听取了中国药学年鉴编辑部关于 1991 年度的工作汇报, 审定了

1992 年卷年鉴的稿件, 并就 1993 年卷和今后年鉴的编纂工作如何适应改革开放的形势, 如何改进提高年鉴的编纂出版质量等方面的问题, 进行了认真的讨论, 提出了意见和建议。

会议期间, 年鉴编委会与陕西省药学会、西安医科大学药系联合举办了 1992 年新药信息交流会, 会上请药学界的专家、教授作了有关“加速我国新药研究开发的设想”、“90 年以来国外新药概况”、“国内外药事管理学科的进展”、“抗血栓药物的研究”、“关于知识产权问题和我国新药研究开发的对策”、“常用中药开发与新药寻找”等方面的专题学术报告, 受到与会 200 多位药学工作者的欢迎。

周 骥

(中国药学年鉴编辑部)