

茵陈五苓散治疗高脂蛋白血症的临床与实验研究

喻 嵘 王东生 周 衡 吴勇军

内容提要 以经方茵陈五苓散治疗高脂蛋白血症 30 例, 显效率 63.3%, 总有效率 93.3%。同时采用绞股蓝总甙对照治疗 30 例, 显效率 20.0%, 总有效率 86.7%。治疗组疗效明显优于对照组 ($P < 0.01$)。动物实验表明: 该方预防及治疗给药均能显著地抑制高脂血症模型大鼠血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白浓度的升高, 以及抑制低密度脂蛋白与高密度脂蛋白比值的升高 ($P < 0.01$)。此外, 本方还具有显著地抗氧化作用, 能使血中过氧化脂质含量降低, 而谷胱甘肽过氧化物酶活性增强。

关键词 茵陈五苓散 高脂蛋白血症 血脂 过氧化脂质 谷胱甘肽过氧化物酶

Clinical and Experimental Study on Effects of Yinchon Wuling Powder in Preventing and Treating Hyperlipoproteinemia YU Rong, WANG Dong-sheng ZHOU Heng, et al *Hunan College of Traditional Chinese Medicine, Changsha (410007)*

Sixty cases with hyperlipoproteinemia (30 cases each group) were observed. The total effective rate of the treated group with Yinchon Wuling Powder was 93.3%. And that of the control group with Gynostemma pentaphyllum capsule was 86.7%. The result revealed that significant difference existed between the above-mentioned two groups ($P < 0.01$). According to the animal experiment, on both prevention and treatment, this recipe could inhibit the increase of the hyperlipemia model rat's serum TCh, TG, LDL-C and the ratio of LDL-C/HDL-C ($P < 0.01$). Besides, this recipe had the effect of marked antioxidation. It could reduce the level of peroxidative lipids, and strengthen the glutathione peroxidase activities.

Key words Yinchon Wuling powder, hyperlipoproteinemia, blood lipid, lipid peroxidation, glutathione peroxidase

1993 年 8 月~1995 年 1 月, 我们以茵陈五苓散(《金匱要略》方)治疗高脂蛋白血症 30 例, 同期采用绞股蓝总甙胶囊作对照治疗 30 例, 并观察了茵陈五苓散对实验性高脂血症大鼠的治疗作用。现报告如下。

临 床 研 究

1 资料与方法

1.1 诊断标准 参照卫生部国家中医药管理局中医老年医学攻关协作组制订的诊断标准, (1)总胆固醇(TCh) ≥ 5.70 mmol/L; (2)甘油三酯(TG) ≥ 1.70 mmol/L; (3)高密

度脂蛋白胆固醇(HDL-C)男性 ≤ 1.03 mmol/L, 女性 ≤ 1.16 mmol/L; (4)低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) ≥ 5.70 mmol/L。前 3 项中符合一项或一项以上者即可诊断。

1.2 临床资料 病例来源于 1993 年 8 月~1995 年 1 月间本院附属医院内科。60 例患者均符合纳入标准即(1)符合诊断标准; (2)年龄 40~75 岁; (3)排除糖尿病、肾功能不全等继发性高脂蛋白血症的原发性高脂蛋白血症患者。60 例患者中, 治疗组 30 例, 其中男性 23 例, 女性 7 例; 平均年龄 58 岁; 病程 3~16.5 年, 平均 8.5 年。对照组 30 例, 其中男性 21 例, 女性 9 例; 平均年龄 57.5 岁; 病程 3.5~18 年, 平均 7.5 年。

1.3 治疗方法 治疗组服茵陈五苓散汤剂: 茵陈 40 g 泽泻 6 g 茯苓 4 g 猪苓 4 g 白术 4 g 桂枝 4 g (由本院附属医院中药房提供), 每日 1 剂, 水煎, 分 3 次服。对照组服绞股蓝总甙胶囊(每粒含绞股蓝总甙 20 mg, 湖南岳阳制药厂生产, 生产批号 09-044), 每次 40 mg, 每日 3 次。以上两组均以 30 天为 1 个疗程, 各服药 1 个疗程。观察期间停用其它有关药物。

1.4 观察指标 (1) 血脂 采用酶法试剂盒测定; (2) 血液流变学 检测方法参照文献^①。

1.5 统计学方法 计数资料采用 Ridit 分析, 计量资料采用 t 检验、方差分析。方差不齐的用秩和检验。

2 结果

2.1 疗效评定标准 参照卫生部 1988 年颁发的《药物临床研究指导原则》。显效: 达以

下 1 项, TCh 下降 $\geq 20\%$, TG 下降 $\geq 40\%$, HDL-C 上升 ≥ 10 mg/dl; 有效: 达以下 1 项者, TCh 下降 $10\% \sim 20\%$, TG 下降 $20\% \sim 40\%$, HDL-C 上升 $4 \sim 10$ mg/dl; 无效: 未达有效标准者。

2.2 两组总体疗效比较 茵陈五苓散治疗组 30 例中, 显效 19 例 (63.3%), 有效 9 例, 无效 2 例, 总有效率 93.3%; 绞股蓝总甙对照组 30 例中, 显效 6 例 (20.0%), 有效 20 例, 无效 4 例, 总有效率 86.7%。两组比较有高度显著性差异 ($P < 0.01$)。

2.3 茵陈五苓散与绞股蓝总甙对 TCh、TG、HDL-C、LDL-C 含量的影响 结果表明: 治疗组治疗后血清 TCh、TG、LDL-C 降低, HDL-C 升高, 与治疗前比较, 有显著性差异 ($P < 0.01$)。治疗组与对照组比较, 在降低 TCh、LDL-C 方面, 明显优于对照组 ($P < 0.01$), 见表 1。

表 1 茵陈五苓散与绞股蓝总甙对血清 TCh、TG、HDL-C、LDL-C 含量的影响 (mmol/L, $\bar{x} \pm S$)

组别	例数	TCh	TG	HDL-C	LDL-C
治疗 治疗前	30	5.94 $\pm$ 1.28	2.84 $\pm$ 0.61	1.17 $\pm$ 0.34	4.02 $\pm$ 1.34
治疗 治疗后	30	5.13 $\pm$ 0.78* Δ	2.02 $\pm$ 0.27 Δ	1.43 $\pm$ 0.26 Δ	3.24 $\pm$ 0.80* Δ
对照 治疗前	30	6.16 $\pm$ 1.43	3.06 $\pm$ 0.85	1.14 $\pm$ 0.38	4.31 $\pm$ 1.45
对照 治疗后	30	6.12 $\pm$ 1.34	2.10 $\pm$ 0.68 Δ	1.38 $\pm$ 0.30 Δ	4.13 $\pm$ 1.28

注: 与对照组治疗后比较, * $P < 0.01$; 与本组治疗前比较, $\Delta P < 0.01$

2.4 茵陈五苓散与绞股蓝总甙对血液流变学的影响 结果表明: 茵陈五苓散治疗组自身前后对比, 全血比高切、低切、血浆粘度、红细胞电泳、纤维蛋白原治疗后均明显下降 ($P < 0.01$), 与绞股蓝总甙对照组治疗后比较, 全血比低切、血浆粘度、红细胞电泳、纤维蛋白原均有显著性差异 ($P < 0.05$)。提示茵陈五苓散能改善血液流变性, 降低血液粘稠度, 且优于绞股蓝。

实验研究

1 材料与方法

1.1 动物 SD 大鼠, 雄性, 3 月龄, 体重 100~150 g。由湖南省医药工业研究所实验动物中心提供。

1.2 药物 茵陈五苓散(汤): 药材由本

院附属医院中药房提供, 已经鉴定。药材洗净后, 水煎 2 次, 过滤浓缩成每毫升含 2 g 生药的药液, 冰箱保存备用。烟酸: 广东省制药工业公司华南制药厂, 批号: 93010102, 用蒸馏水配成 2.7 mg/ml 药液。

1.3 试剂 TCh、TG、HDL-C、LDL-C 试剂盒: 均由东瓯生物工程试剂仪器厂提供; 硫代巴比妥酸(TBA): 分析纯, 上海化工厂提供; 四乙氧基丙烷(TEP): 英国 Fluka 公司产品; 还原型谷胱甘肽(GSH): 上海酵母厂提供; 5,5'-二硫对硝基苯甲酸(DTNB): 英国 Fluka 公司产品。

1.4 大鼠高脂血症造模方法 参照文献^②以高脂饲料(10%蛋黄粉、5%猪油、0.5%胆盐、84.5%基础饲料)每天每鼠喂 15~20 g。

1.5 实验方法

1.5.1 高脂血症大鼠预防给药 SD 大鼠 40 只, 实验前剪尾采血测血脂, 并按血脂水平及体重分层, 随机分为空白对照组、模型对照组、茵陈五苓散组、烟酸组 4 组。分组完毕后, 除空白组外, 其余各组改用高脂饲料, 同时, 后两组分别以 16.2 g/kg 茵陈五苓散及 27 mg/kg 烟酸灌胃, 空白组与模型组则以等量蒸馏水灌胃, 容量 10 ml/kg。每日 1 次, 连续 12 天。末次给药后 1 h, 称体重, 断头取血, 分离血清, 测定 TCh、TG、HDL-C、LDL-C 含量。

1.5.2 高脂血症大鼠治疗给药 SD 大鼠 60 只, 随机分为空白组(15 只)、高脂模型组(45 只)。每日给空白组饲以普通饲料, 高脂模型组饲以高脂饲料。10 天后, 各组称体重, 剪尾取血检测血脂, 再按血脂水平将高脂造模组随机分为模型对照组、茵陈五苓散组、烟酸组, 每组 15 只。从该天起, 后两组每日给 16.2 g/kg 茵陈五苓散及 27 mg/kg 烟酸灌胃, 空白对照与模型对照组均以等量蒸馏水灌胃, 容量为 10 ml/kg。同时, 空白组每日饲以普通饲料, 其余 3 组隔天 1 次高脂饲料, 1 次普通饲料。给药 10 天后中途称体重, 并剪尾取血做血脂检测。给药 20 天时, 末次给药 1 h 后, 称体重, 断头取血, 分别作 TCh、TG、HDL-C、LDL-C、丙二醛(MDA)含量及谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)活性测定。

1.6 观察指标与方法 TCh、TG、HDL-C 含量采用酶法测定; LDL-C 含量采用聚乙烯硫酸一步沉淀法测定。操作方法参照试剂盒说明书; 全血 GSH-Px 活性测定用 DTNB 直接法^[3]; 血浆 MDA 含量测定用改良八木国夫法^[4]。

1.7 统计学方法 数据处理采用多组计量资料的方差分析, 组间比较用 q 检验。

2 结果

2.1 预防给药对高脂血症大鼠血脂的影响 经造模后, 模型组与空白组大鼠血清 TCh、TG、LDL-C 值比较, 有显著性差异 ($P < 0.01$), 提示该项实验造模成功。茵陈五苓散预防给药能显著抑制高脂大鼠血清 TCh、TG、LDL-C 升高(与模型组比较, $P < 0.01$)。血清中 HDL 含量, 各组间虽无明显差异, 但茵陈五苓散能显著抑制其 LDL-C/HDL-C 比值的升高($P < 0.01$)。此外该方还能抑制体重的增长($P < 0.05$)。

2.2 治疗给药对高脂大鼠血脂及氧自由基的影响 茵陈五苓散和烟酸给药 10 天时即能显著降低高脂大鼠血清 TCh、TG、LDL-C 含量及 LDL-C/HDL-C 比值(与模型组比较, $P < 0.05$, $P < 0.01$); 给药 20 天时, 上述值继续下降, 与模型组比较仍有显著性差异 ($P < 0.01$)。茵陈五苓散亦能显著抑制高脂大鼠的体重增长。见表 2。

表 2 茵陈五苓散治疗给药对高脂大鼠血脂与体重的影响 ($\bar{x} \pm S$)

组别	鼠数	TCh (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	LDL-C/ HDL-C	体重增长率 (%)
空白对照	用药前	13	1.54±0.24**	0.67±0.21**	0.92±0.16	0.31±0.09**	0.34±0.09**
	用药 10 天	12	1.66±0.23**	0.66±0.14**	1.02±0.15	0.32±0.08**	0.32±0.10**
	用药 20 天	10	1.56±0.24**	0.63±0.14**	0.95±0.12	0.29±0.13**	0.30±0.08**
模型	用药前	12	3.02±0.63	1.33±0.24	1.09±0.14	1.19±0.48	1.09±0.46
	用药 10 天	10	3.22±0.43	1.35±0.17	1.07±0.11	1.42±0.40	1.32±0.52
	用药 20 天	10	3.36±0.55	1.47±0.13	1.09±0.20	1.46±0.34	1.34±0.51
茵陈五苓散	用药前	13	3.12±0.71	1.32±0.24	1.11±0.17	1.21±0.41	1.08±0.44
	用药 10 天	11	2.50±0.55**	0.99±0.19**	1.04±0.12	1.16±0.35*	1.10±0.46*
	用药 20 天	10	2.07±0.28**	0.78±0.12**	1.02±0.10	0.85±0.29**	0.81±0.35**
烟酸	用药前	12	3.03±0.74	1.32±0.20	1.08±0.16	1.20±0.44	1.10±0.47
	用药 10 天	11	2.89±0.68*	1.19±0.22*	1.03±0.15	1.27±0.42*	1.13±0.50*
	用药 20 天	10	2.08±0.42**	0.79±0.14**	0.98±0.14	0.91±0.24**	0.93±0.38**

注: 与模型组同期比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

此外,实验结果表明,茵陈五苓散亦能抑制高脂大鼠血浆 MDA 含量的升高(与模型对照组比较, $P < 0.05$),并能提高 GSH-Px 活性($P < 0.01$)。

讨 论

中医无高脂蛋白血症病名,多包括在“眩晕”、“头痛”、“胸痹”等疾病的病变过程中。目前,中医界多认为痰瘀痹阻、脏腑功能不足是其基本病机⁽⁵⁾,并得到了很多研究的证实^(6,7)。然而,痰瘀的形成应是一个全身性的渐进的病理过程。无论是外嗜肥甘,还是肺脾肝肾功能失调、三焦气化失常,均可导致津液代谢障碍。津液失化而停聚成为水湿,然后湿聚成痰,其为病尚在气分。另一方面,水湿不归正化,充斥三焦,郁而化热。仲景有言“极寒伤经,极热伤络”,湿热浸渍日久,必然由气及血,导致血瘀形成,并使疾病演变发展。因而在本病的病机变化过程中应存在着一个津停湿聚于三焦、湿热浸渍于血分的前期病变。

茵陈五苓散系仲景治湿热黄疸名方,虽无用该方治高脂蛋白血症的报道,但多年的研究已经表明:茵陈、泽泻、五苓散可通过抑制外源性 TCh、TG 的吸收与内源性 TCh、TG 的合成而影响血脂的分布、运转和清除,并有改善肝内脂肪代谢的作用⁽⁸⁻¹⁰⁾。茵陈五苓散组方分析显示其具有如下两个特点:一是清利为主,温化为辅。该方是以清利湿热的茵陈为主药,配合泽泻、猪苓、茯苓利水湿,白术甘温健脾燥湿,桂枝辛温通阳、化气行水。二是主治血分,兼治气分。茵陈能否入血分,这在中医学中似无明确提法。然而,其为治黄疸主药。仲景在《金匱·黄疸病篇》中认识到“脾色必黄,瘀热以行”,唐容川则解释说“一个瘀字,便见黄皆发于血分”。著名医家关幼波也提出“治黄先治血”。此外《本草纲目》中记载:茵陈能“除头热、去伏瘕”,治“女人瘕瘕”等⁽¹¹⁾。因此,我们认为茵陈能够入血分,具有清血分

湿热的作用。而该方中的五苓散则三焦共治,利气分湿浊。综上所述,茵陈五苓散的组方特点与高脂蛋白血症的病机相符,故能够发挥其调整脂质代谢的作用。这已得到我们临床及动物实验研究的证实。因此该方治疗高脂蛋白血症应具有较好的应用前景。

高脂蛋白血症是动脉粥样硬化(AS)的重要危险因素,故调整血脂仍是防治 AS 的主要措施。近年来,氧自由基与血脂、AS 的关系受到普遍重视⁽¹²⁾。脂质过氧化物可修饰低密度脂蛋白,形成过氧化低密度脂蛋白,产生细胞毒作用,促进 AS 加重。因此有必要从调脂、抗氧化与抗 AS 的关系出发进行研究。我们的实验结果显示:茵陈五苓散具有较好的抗氧化作用,从而对预防 AS 亦有一定的意义。

参 考 文 献

1. 陈人骏,邹国祺,邱曙卿,等.常用医学检验.第1版.南昌:江西省高校出版社,1993:105—108.
2. 李仪奎.中药药理实验方法学.第1版.上海:上海科学技术出版社,1991:398—399.
3. 夏奕平,朱莲珍.血和组织中谷胱甘肽过氧化物酶的测定方法——DTNB 直接法.卫生研究 1987; 16(4):29—32.
4. 齐凤菊,周 玖,陈 媛,等.血浆丙二醛含量的测定方法——改良的八木国夫法.第一军医大学学报 1986; 6(2):152—154.
5. 陈文地.中医药防治动脉粥样硬化的研究现状与思考.南京中医学院学报 1994; 10(2):1—3.
6. 徐济民,蔡沛源,李龙官.瘀浊型冠心病与血脂水平关系的探讨.中西医结合杂志 1984; 4(5):265—268.
7. 陈文杰.血液流变学.第1版.天津:天津科学技术出版社,1987:61.
8. 杨松年.茵陈降低血清胆固醇 82 例近期疗效观察.中医杂志 1980; 21(1):39—40.
9. 李广勋.中药药理毒理与临床.第1版.天津:天津科学技术翻译出版公司,1992:160—161.
10. 钱家骏,鲁兆麟,郝怡红.泽泻抗动脉粥样硬化作用系列研究.北京中医学院学报 1991; 14(2):42—45.
11. 李时珍.本草纲目.中册.第1版.北京:人民卫生出版社,1957:851.
12. 王 巍,陈可冀.中国传统调脂药物研究的现状和前景.中国中西医结合杂志 1994; 14(10):635—637.

(收稿:1996—02—02 修回:1996—05—03)