

买提布合艾菲提蒙方醇提取物对高脂血症大鼠血脂水平的影响

热比姑丽·伊斯拉木¹ 尤力都孜·买买提¹ 艾西木江·热普开提¹ 艾合买提·买买提²

摘要 目的 探讨维吾尔医经典方剂买提布合艾菲提蒙方醇提取物的毒性、降血脂作用及其机制。**方法** (1)用简化机率单位法测定小鼠买提布合艾菲提蒙方醇提取物半数致死量或最大耐受量。(2)高脂乳剂灌胃 SD 大鼠形成高脂血症动物模型,观察买提布合艾菲提蒙方醇提取物不同浓度对血清总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)及肝组织匀浆超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、总脂酶[包括脂蛋白脂酶(LPL)及肝脂酶(HL)]水平的影响。**结果** (1)买提布合艾菲提蒙方醇提取物小鼠最大耐受剂量为 64 g(生药)/kg。(2)买提布合艾菲提蒙方醇提取物(0.8、1.6、3.2 g/kg)能降低血清 TC 水平($P < 0.05$, $P < 0.01$),对血清 LDL-C、HDL-C、TG 水平的影响无统计学意义($P > 0.05$)。同时,买提布合艾菲提蒙方醇提取物(0.8、1.6、3.2 g/kg)升高肝匀浆 MDA 水平($P < 0.01$);对肝匀浆 GSH-PX、SOD、总脂酶水平的影响无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 买提布合艾菲提蒙方醇提取物对小鼠毒性小,且对实验性高脂血症大鼠有降低血清 TC 水平的作用。

关键词 买提布合艾菲提蒙方醇提取物;血脂;动物模型

Effect of Ethanol Extract from *Matbui Aftimun* on Blood Lipids Level in Rat Hyperlipidemia Model Rabigul Islam, Yultuz Mamat, Haximjan Rapkat, et al *Institute of Xinjiang Traditional Uighur Medicine, Urumqi (830049)*

ABSTRACT Objective To investigate the acute toxicity, lipid reducing effect and mechanism of action of ethanol extracts of *Matbui Aftimun* (E-MA), a classic prescription of Uighur medicine, on hyperlipidemia rat model. **Methods** The LD₅₀ or maximum tolerance of rats to E-MA was determined by simplified probit method. Hyperlipidemia rat model was established in SD rats by feeding high lipid emulsion, then E-MA at different dosages (0.80 g/kg, 1.60 g/kg and 3.20 g/kg) was given orally to them. The effects of E-MA on model rats' serum lipids, including total cholesterol (TC), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein-cholesterol (HDL-C), triglyceride (TG), were observed. And its effects on malondialdehyde (MDA) content, superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-PX), total lipase, including lipoprotein lipase (LPL) and hepato-lipase (HL) activities in the liver homogenate were assayed. **Results** The maximum tolerance of rats to E-MA was 64 g (crude drug)/kg. Compared with the hyperlipidemia model rat, the blood TC level was lower ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), and the MDA content in the liver homogenate was higher in model rat after E-MA treatment (at all the three specified dosages, $P < 0.01$), but no significant difference was found in comparisons of serum levels of LDL-C, HDL-C and TG ($P > 0.05$), also on the levels of SOD, GSH-PX and total lipase in the liver homogenate ($P > 0.05$). **Conclusion** E-MA shows a serum TC reducing effect on hyperlipidemia rat model with low toxicity in mice.

KEYWORDS ethanol extract of *Matbui Aftimun*; blood lipids; animal model

买提布合艾菲提蒙方是具有百年历史的维吾尔医

经典方剂,具有清除异常黑胆质、黏液质,清血,开通阻滞功能,用于异常黑胆质、胆液质、黏液质引发的各种疾病,高脂血症及败血症引起的各种疾病^[1,2]。长期临床实践证明,该方剂对心脑血管疾病的疗效确切、安全、无明显不良反应^[3-6]。本文初步探讨买提布合艾菲提蒙方醇提取物的调血脂作用。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(No. 30960532);新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(No. 200821178);新疆维吾尔自治区卫生厅项目(No. 2007Y33)

作者单位:1. 新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所药理毒理室(乌鲁木齐 830049);2. 新疆维吾尔自治区维吾尔医医院科研科

通讯作者:艾合买提·买买提, Tel: 13999945818, E-mail: ahmat411

材料与方 法

1 药品与试剂 买提布合艾菲提蒙方醇提取物,由菟丝草、黄河子皮、西青果、玫瑰花、合果藤根、薰衣草、菊苣子、地锦草、番泻叶、刺糖、破布木实等 24 味药材组成;样品制备^[7]:适当称取处方各药材,第 1 次加 8 倍 95% 乙醇回流提取 2 h,第 2 次加 6 倍 95% 乙醇回流提取 1.5 h,回收乙醇,浓缩药液到相对密度 1.30,真空干燥即得。出膏率 17.2%,含量:0.172 g(浸膏)/g(生药),由新疆维吾尔自治区维吾尔医药研究所药剂室提供;猪油,市售;胆固醇及猪胆酸钠,均为北京奥博星生物技术责任有限公司生产,批号 20070927,20070930;丙二醇及吐温-80,均为天津市富宇精细化工有限公司生产,批号 20070512,20070607;丙基硫氧嘧啶片,上海复星朝晖药业有限公司生产,批号 070201;舒降之(新伐他汀片,杭州默沙东制药有限公司生产,批号 P1193);总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、甘油三酯(TG)试剂盒均购自中生北控生物科技股份有限公司;超氧化物歧化酶(SOD)、丙二醛(MDA)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX)、总脂酶[包括脂蛋白脂酶(LPL)及肝脂酶(HL)]试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

2 主要仪器 PM4000/3 全自动生化分析仪(意大利·罗马);WFJ-1(721)可见分光光度计(上海市第三分析仪器厂生产);TGL-16G 冷冻离心机(上海安亭科学仪器厂生产)。

3 动物 昆明种小鼠,雌雄兼用,体重 18~22 g;SD 雄性大鼠,体重 180~220 g;均由新疆医科大学实验动物中心提供,许可证号:SCXK(新)2003-0001。

4 小鼠急性毒性实验^[8] 预实验用 16 只小鼠,给药前禁食 6 h,随机分为 4 组,分别灌胃不同剂量的买提布合艾菲提蒙方醇提取物 20、24、28、32 g(生药)/kg,以容量为 0.4 mL/10 g 的药量灌胃 1 次,间隔 2 h 后同样的剂量再给药 1 次,观察 24 h。正式实验用 20 只小鼠,给药前禁食 6 h,按最大给药剂量 32g(生药)/kg,以容量为 0.4 mL/10g 的药量灌胃 1 次,间隔 2 h 后同样的剂量再给药 1 次,观察 14 天。

5 大鼠高脂血症动物模型的建立^[9,10] 造模第 1 天除空白组外其他各组动物均由高脂乳剂(猪油 20%、胆固醇 10%、胆酸钠 20%、丙基硫氧嘧啶 1%、少量吐温-80、丙二醇 30% 加水至 100%)以 1 mL/100 g 连续灌胃 3 周。

6 动物分组及处理 将动物随机分为 6 个组,即

空白组、模型组、阳性对照药舒降之组(简称舒降之组,0.002 g/kg)、买提布合艾菲提蒙方醇提取物组(简称醇提取物组,0.80、1.60、3.20 g/kg),每组 10 只。从造模后第 4 周起开始灌胃给药,共 4 周。

7 指标的检测及方法 给药 4 周后,大鼠用乙醚麻醉,先腹主动脉取血,后取肝脏。TGL-16G 冷冻离心机分离血清,用 PM4000/3 全自动生化分析仪,酶比色法测定血清 TC、TG 水平,清除法测定血清 LDL-C、HDL-C 水平。肝脏用生理盐水制备 10% 组织匀浆,用 721 可见分光光度计,羟胺法测定 SOD、TBA 法测定 MDA、比色法测定 GSH-PX 及总脂酶水平。

8 统计学处理 各项数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,用四川大学华西公共卫生学院卫生统计学教研室研制的 PEMS 3.1 医学统计软件进行统计学分析。若方差齐,用方差分析(即多个样本均数的比较);若方差不齐,对原始数据进行秩和检验;检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

1 小鼠急性毒性试验结果 买提布合艾菲提蒙方醇提取物小鼠最大耐受剂量为 64 g(生药)/kg,此时未见由药物引起的不良反应。

2 各组大鼠血清 TC、LDL-C、HDL-C 及 TG 水平比较(表 1) 与空白组比较,模型组大鼠血清 TC、LDL-C 及 HDL-C 升高,TG 下降($P < 0.01$);与模型组比较,醇提取物各剂量组能降低血清 TC 水平($P < 0.05$, $P < 0.01$);对血清 LDL-C、HDL-C、TG 水平的影响无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,舒降之组能降低血清 TC、HDL-C 水平($P < 0.05$),对 LDL-C、TG 水平的影响无统计学意义($P > 0.05$)。

表 1 各组大鼠血清 TC、LDL-C、HDL-C 及 TG 水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g/kg)	TC	LDL-C	HDL-C	TG
空白	10	—	1.33 ± 0.15	0.53 ± 0.14	0.80 ± 0.08	0.96 ± 0.28
模型	10	—	2.77 ± 0.42*	0.96 ± 0.16*	1.37 ± 0.18*	0.29 ± 0.10*
舒降之	10	0.002	2.39 ± 0.17 [△]	0.84 ± 0.28	1.01 ± 0.31 [△]	0.34 ± 0.16
醇提取物	10	0.80	2.41 ± 0.21 [△]	1.00 ± 0.15	1.16 ± 0.18	0.33 ± 0.04
	10	1.60	2.50 ± 0.24 [△]	1.19 ± 0.29	1.20 ± 0.12	0.34 ± 0.05
	10	3.20	2.19 ± 0.32 ^{△△}	1.18 ± 0.19	1.12 ± 0.13	0.34 ± 0.08

注:与空白组比较,* $P < 0.01$;与模型组比较,[△] $P < 0.05$,^{△△} $P < 0.01$

3 各组大鼠肝匀浆 SOD、MDA、GSH-PX 及总脂酶水平比较(表 2) 与空白组比较,模型组肝组织匀浆 SOD、GSH-PX 水平降低,MDA、总脂酶水平升高,但差异无统计学意义($P > 0.05$);与模型组比较,醇提取物各剂量组肝匀浆 MDA 水平升高($P < 0.01$);对 GSH-PX、SOD、总脂酶水平的影响无统计

学意义 ($P > 0.05$)。与模型组比较, 舒降之组能降低肝匀浆 MDA 水平 ($P < 0.05$), 对 GSH-PX、SOD、总脂酶水平的影响无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 2 各组大鼠肝匀浆 MDA、SOD、GSH-PX 及总脂酶比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	剂量 (g/kg)	MDA (U/mg pro)	SOD (nmol/mg pro)	GSH-PX (U/mg pro)	总脂酶 (U/L)
空白	10	—	7.72 ± 2.24	54.10 ± 7.66	168.53 ± 53.83	1.05 ± 0.48
模型	10	—	11.81 ± 3.39	45.37 ± 8.38	124.25 ± 25.10	1.42 ± 0.33
舒降之	10	0.002	4.22 ± 1.86*	48.42 ± 8.61	166.50 ± 28.44	2.29 ± 1.08
醇提物	10	0.80	27.85 ± 8.05*	42.25 ± 15.27	130.60 ± 26.25	0.95 ± 0.83
	10	1.60	23.36 ± 5.99*	39.32 ± 3.21	150.77 ± 35.27	1.03 ± 0.64
	10	3.20	20.59 ± 2.91*	36.31 ± 5.71	172.17 ± 47.54	1.42 ± 1.26

注:与模型组比较, * $P < 0.01$

讨 论

高脂血症是指血浆中胆固醇和/或甘油三酯水平升高,高脂血症一直被认为是动脉粥样硬化、心脑血管疾病发病的最危险因素之一。因此,预防和治疗高脂血症的发生和发展是防治心脑血管病变的关键所在。检索国内外相关数据库,买提布合艾菲提蒙方醇提物的降脂作用及机制暂未见报道。

前一段时间,我们分别对维吾尔医学传统方法制备的买提布合艾菲提蒙汤^[11]和其他方法制备的买提布合艾菲提蒙方醇提物、买提布合艾菲提蒙方水提物的降脂作用及其机制进行实验研究^[12]。本文主要阐述买提布合艾菲提蒙方醇提物对高脂血症大鼠血脂水平的影响。结果表明,买提布合艾菲提蒙方醇提物(0.80、1.60、3.20 g/kg)能降低血清 TC 水平 ($P < 0.05, P < 0.01$),升高肝匀浆 MDA 水平 ($P < 0.01$)。已知 MDA 高低间接反映机体细胞受自由基攻击的严重程度,SOD 高低间接反映机体清除自由基能力,GSH-PX 可以起到保护细胞膜结构和功能完整的作用,而总脂酶是脂蛋白脂酶(LPL)及肝脂酶(HL)的总和,可分解 TG 并水解为甘油及游离脂肪酸。根据上述情况,初步认为,买提布合艾菲提蒙方醇提物对实验性高脂血症有降低血清 TC 水平作用,但其机制与脂质代谢相关的抗氧化指标(GSH-PX、SOD)及水解 TG 的总脂酶无关。因此,对买提布合艾菲提蒙方醇提物的降脂作用及其机制方面需要进一步研究。

参 考 文 献

[1] 吐尔洪·吾买尔. 维吾尔医成药学(上册)[M]. 乌鲁木齐:新疆人民出版社, 2006:151-152.
Turgun O, editor. Uighur medical drug (1st Vol) [M]. Urumqi: Xinjiang People's Medical Publishing House, 2006:151-152.

[2] 易沙克江·马合穆德. 中国医学百科全书——维吾尔医学[M].

上海:上海科学技术出版社, 2005:316.
Iksakjan Mahmut, editor. Encyclopedia of Chinese medicine—Uighur medicine[M]. Shanghai: Shanghai Science and Technology Publishing House, 2005:316.

[3] 阿不都瓦依提·阿吉. 维吾尔医治疗冠心病动脉粥样硬化 58 例临床观察[J]. 新疆维吾尔医高等专科学校学报, 1997, 28(2): 75-77.
Abduwayit Haji. Clinical observation on 58 coronary arteries hyperlipidemia patients treated by Uighur medicine[J]. Xinjiang Uighur Med School, 1997, 28(2):75-77.

[4] 依巴代提·阿塔乌拉. 维吾尔医治疗高脂血症临床总结[J]. 维吾尔医药, 2004, (4):16.
Ibadat Atawulla. Clinical summary of hyperlipidemia patients treated by Uighur medicine[J]. Uighur Med, 2004, (4):16.

[5] 阿达来提·哈里克. 38 例高脂血症患者治疗总结[J]. 维吾尔医药, 2004, (6):13-14.
Adalat Halik. Summary of 38 hyperlipidemia patients treated by Uighur medicine[J]. Uighur Med, 2004, (6):13-14.

[6] 阿不力孜·艾拜都拉. Matbuhi Aftimun(买提布合艾菲提蒙)治疗 48 例高脂血症临床总结[J]. 维吾尔医药, 2005, 80(6): 16-18.
Abli Aftimun. Clinical experiences of 48 hyperlipidemia patients treated with Matbuhi Aftimun [J]. Uighur Med, 2005, 80(6): 16-18.

[7] 姚新生. 天然药物化学(第 4 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2004:16-18.
Yao XS, editor. Medicinal chemistry of natural products[M]. 4th ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2004:16-19.

[8] 袁伯俊, 廖明阳, 李波. 药物毒理学实验方法与技术[M]. 北京:化学工业出版社, 2007:141-146.
Yuan BJ, Liao MY, Li B, editors. Drug toxicological method and technic[M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2007:141-146.

[9] 徐叔云, 卞如谦, 陈修. 药理实验方法学(第 3 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:174-180.
Xu SY, Bian RL, Chen X, editors. Pharmacological methodology (3rd ed)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2003: 174-180.

[10] 刘建文. 药理实验方法学——新技术与新方法[M]. 北京:化学工业出版社, 2003:174-180.
Liu JW, editor. Pharmacological methodology —new technic and new method [M]. Beijing: Chemical Industry Press, 2003:174-180.

[11] 艾合买提·买买提, 热比姑丽·伊斯拉木, 吐鲁洪·卡地尔, 等. 维吾尔药艾菲提蒙汤对高脂血症大鼠的实验研究[J]. 中成药, 2009, 31(10):1624-1625.
Ahmat Mamat, Rabigul Islam, Turhun Kadir, et al. The influence of herba Cuscutae broth on hyperlipidemia rat model[J]. Chin Tradit Patent Med, 2009, 31(10):1624-1625.

[12] 热比姑丽·伊斯拉木, 艾合买提·买买提, 阿娜尔古丽·马合木提, 等. 买提布合艾菲提蒙方水提物对高脂血症大鼠血脂的影响[J]. 中国民族医药杂志, 2008, 14(9):25-26.
Rabigul Islam, Ahmat Mamat, Anargul Mahmut, et al. The influence of Herba Cuscutae extract on hyperlipidemia rat model[J]. J Med Pharm Chin Minorit, 2008, 14(9):25-26.

(收稿:2009-11-15 修回:2010-03-08)