

葛根素联合二甲双胍对实验性高脂血症的降血脂效应

刘艳茹 于晓云 李晓晓 张博爱

摘要 目的 探讨葛根素合用二甲双胍(P-M, 2:1)对高脂血症大鼠和小鼠的降血脂作用。**方法** 高脂饲料喂养建立大鼠慢性高脂血症模型,分为正常组、高脂模型组、P-M 合剂组(140mg/kg)、葛根素组(100mg/kg)、二甲双胍组(50mg/kg),每组 10 只,灌胃给药 21 天,取血清测定 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 水平。尾静脉注射 Triton WR-1339 建立小鼠急性高脂血症模型,分为正常组、高脂模型组、P-M 合剂组(200mg/kg)、葛根素组(140mg/kg)、二甲双胍组(70mg/kg),每组 10 只,造模前 3 天开始灌胃给药,造模后 24h 取血清测定 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 水平。**结果** P-M 合剂能明显降低高脂血症大鼠血清 TG、TC 和 LDL-C 水平,与高脂模型组比较,差异均有统计学意义($P < 0.01$);葛根素组血清 TC、LDL-C 水平及二甲双胍组血清 LDL-C 水平与 P-M 合剂组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与高脂血症小鼠模型组相比,P-M 合剂组血清 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 水平均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);葛根素组血清 HDL-C 水平与 P-M 合剂组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 葛根素合用二甲双胍有较好的降血脂作用。

关键词 葛根素 二甲双胍 高脂血症

[中图分类号] R972 [文献标识码] A

Hypolipidemic Effect of Combination of Puerarin and Metformin in Experimental Hyperlipidemia Models. Liu Yanru, Yu Xiaoyun, Li Xiaoxiao, et al. Department of Internal Neurology, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450052, China

Abstract Objective To investigate the hypolipidemic effect of combination of puerarin and metformin (P-M, 2:1) in rats and mice with hyperlipidemia. **Methods** Rats model of hyperlipidemia was established by administration of high-fat diet for 28 days. Rats were divided into 5 groups at random ($n = 10$), namely normal, model, P-M (140mg/kg), puerarin (100mg/kg) and metformin group (50mg/kg). After 21 days of oral administration, the sera of all rats were collected to determine the levels of TG, TC, HDL-C and LDL-C, respectively. Mice model of hyperlipidemia was established by a caudal vein injection of Triton WR-1339 at a dose of 400mg/kg. Then mice were divided into 5 groups at random ($n = 10$), namely normal, model, P-M (200mg/kg), puerarin (140mg/kg) and metformin group (70mg/kg). All mice were orally administered pre-injection for 3 days. The sera of all groups were collected to detect the levels of TG, TC, HDL-C and LDL-C 24h post-injection. **Results** Administration of P-M combination significantly reduced the TG, TC and LDL-C levels in serum of rats with hyperlipidemia, compared to the model group ($P < 0.01$). The levels of TC and LDL-C in puerarin group and LDL-C in puerarin group had significant differences compared with P-M group ($P < 0.05$). At the same time, P-M reduced the levels of blood lipids in mice with Triton-induced hyperlipidemia. The levels of TG, TC, HDL-C and LDL-C in P-M group were significantly lowered than the model group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). In addition, The level of HDL-C in puerarin group had a significant difference compared with P-M group ($P < 0.05$). **Conclusion** P-M combination may have a good hypolipidemic effect.

Key words Puerarin; Metformin; Hyperlipidemia

葛根素(puerarin)是豆科植物野葛(pueraria lobata ohwi)或甘葛藤(P. thomsonii Benth.)根中的黄酮类成分,化学名为 4,7-二羟基-8-β-D-葡萄糖异黄酮,对心血管系统的药理作用较为广泛^[1~3]。另有研究表明葛根素能降低高脂血症动物的血脂水

平^[4,5]。二甲双胍(metformin)是治疗 2 型糖尿病的一线药物,其降血脂作用国内外亦有临床报道^[6,7]。本研究观察了葛根素联合二甲双胍(P-M 合剂)对高脂血症大鼠和小鼠血清甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的影响,探讨其降血脂效应,以期临床用药提供实验依据。

材料与方法

1. 实验动物:清洁级 SD 大鼠,雌雄各半,体重 200 ± 20 g,

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院神经内科(刘艳茹、张博爱);461000 河南省许昌市中心医院神经内科(于晓云);450014 郑州大学第二附属医院干部病房(李晓晓)

通讯作者:张博爱,电子信箱:zhangboaidoctor@163.com

清洁级昆明种小鼠,雌雄各半,体重 $22 \pm 2\text{g}$,均由河南省实验动物中心提供,合格证号:SCXK(豫)2010-0002。动物分笼饲养,适应性喂养1周后进行实验。

2. 药品和试剂:葛根素(Puerarin,纯度约80%),二甲双胍(Metformin,纯度97%),均由Sigma-Aldrich公司提供,将二者按2:1进行配比组成P-M合剂,用0.5%羧甲基纤维素钠(CMC-Na)配成适当浓度的混悬液。表面活性剂Triton WR-1339,由Sigma-Aldrich公司提供,以生理盐水配成所需浓度,微孔滤膜过滤除菌,现用现配。TG、TC、HDL-C、LDL-C试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

3. 方法:(1)P-M合剂对慢性高脂血症大鼠的降血脂效应:取SD大鼠70只,给予高脂饲料(3.5%胆固醇+10%猪油+6%蛋黄粉+0.5%去氧胆酸钠+80%普通饲料)^[8]喂养7天,第8天在禁食16h后,大鼠眼眶静脉丛采血,测定血清TC和TG,取血脂水平升高者,按随机数字表法分为高脂模型组、P-M合剂组(140mg/kg)、葛根素组(100mg/kg)、二甲双胍组(50mg/kg),每组10只。另取大鼠10只,自始至终投喂普通饲料,作为正常组。分组当天开始灌胃给药,每天1次,给药体积按20ml/kg,正常组和高脂模型组给予等体积0.5% CMC-Na溶液。连续给药21天,期间继续给予高脂饲料喂养。末次给药后禁食不禁水16h,腹主动脉采血,3500r/min离心10min,分离血清。采用酶法测定TG和TC水平,比色法测定HDL-C和LDL-C水平,操作按试剂盒说明书进行。(2)P-M合剂对急性高脂血症小鼠的降血脂效应:取小鼠50只,按随机数字表法分为正常组、高脂模型组、P-M合剂组(200mg/kg)、葛根素组(140mg/kg)、二甲双胍组(70mg/kg),每组10只。分组当天开始灌胃给药,每天1次,给药体积按20ml/kg,正常组和高脂模型组给予等体积0.5% CMC-Na溶液。给药第3天,各组分别尾静脉注射Triton WR-1339(400mg/kg)诱导血脂升高,正常组注射等体积生理盐水^[9]。Triton WR-1339注射后12h,各组均灌胃给药1次,并禁食。Triton WR-1339注射后24h,各组动物摘眼球采血,分离血清,测定TG、TC、HDL-C和LDL-C水平,操作按试剂盒说明书进行。

4. 统计学方法:采用SPSS 18.0软件进行分析,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较 t 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

1. P-M合剂对高脂血症大鼠血脂水平的影响:高脂模型组动物血清TG、TC和LDL-C水平均有明显升高,与正常组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$);高脂模型组血清HDL-C水平则比正常组有所降低,但差异无统计学意义。P-M合剂(140mg/kg)、葛根素(100mg/kg)和二甲双胍组(50mg/kg)均能明显降低血清TG、TC和LDL-C水平,与高脂模型组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)。葛根素组血清TC、LDL-C水平及二甲双胍组血清LDL-C

水平与P-M合剂组比较差异有统计学意义($P < 0.05$)。P-M合剂对血清HDL-C水平则无显著影响。结果见图1。

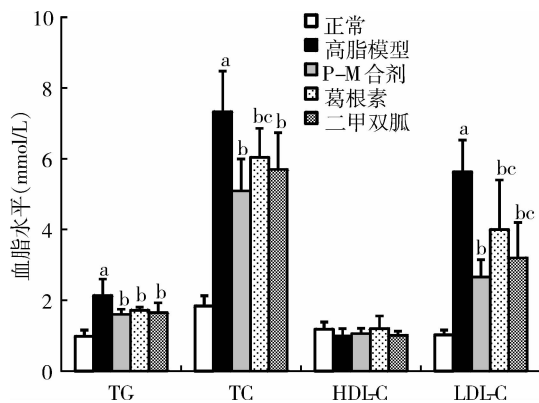


图1 P-M合剂对高脂血症大鼠血清血脂水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

与正常组比较,^a $P < 0.01$;与高脂模型组比较,^b $P < 0.01$;与P-M合剂组比较,^c $P < 0.05$

2. P-M合剂对高脂血症小鼠血脂水平的影响:高脂模型组小鼠血清TG、TC、HDL-C和LDL-C水平均有明显升高,与正常组比较差异有统计学意义($P < 0.01$)。P-M合剂组(200mg/kg)血清TG、TC、HDL-C和LDL-C水平比高脂模型组均显著降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。葛根素组(140mg/kg)和二甲双胍组(70mg/kg)能明显降低血清TG、TC和LDL-C水平($P < 0.05$),其中葛根素组血清HDL-C水平与P-M合剂组差异有统计学意义($P < 0.05$)。结果见图2。

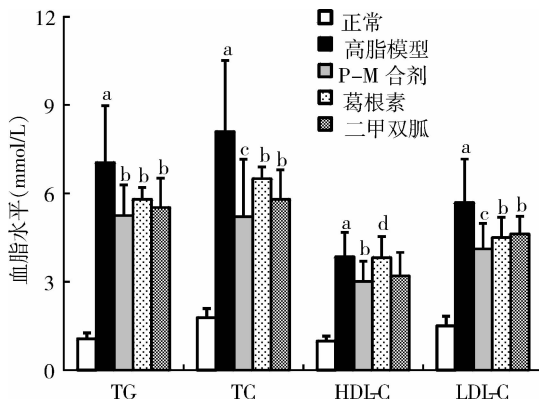


图2 P-M合剂对高脂血症小鼠血清血脂水平的影响($\bar{x} \pm s$, $n=10$)

与正常组比较,^a $P < 0.01$;与高脂模型组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$;与P-M合剂组比较,^d $P < 0.05$

讨 论

高脂血症是动脉粥样硬化形成的前提,也是高血

压、冠心病及脑血管病的主要危险因素之一。控制血脂水平对减少心脑血管疾病的发病率具有重要意义,寻找能够有效防治高脂血症的药物是当前医学界的迫切任务。近年来,植物来源的天然药物在防治高脂血症方面的应用受到了广泛关注,与常用的降血脂西药相比,天然药物具有价廉易得、安全有效、可长期服用等优点^[10, 11]。葛根素能有效降血脂,其影响血脂代谢的主要途径可能是通过促进胆固醇转化为胆酸来实现的^[12]。二甲双胍是治疗超重 2 型糖尿病的常用药,其调节血脂主要机制为改善肝脏对胰岛素的抵抗^[13]。天然药物与合成药物联合使用是目前治疗代谢性疾病的一条探索途径,可改善疗效、减少不良反应^[14]。本研究即将葛根素和二甲双胍按 2:1 进行配比组成 P-M 合剂,探讨其对高脂血症动物血脂水平的影响。

本研究结果表明,P-M 合剂能明显降低高脂饲料引起的慢性高尿酸血症大鼠的血清 TG、TC 和 LDL-C 水平,能显著降低 TritonWR-1339 诱导的急性高尿酸血症小鼠血清 TG、TC、HDL-C 和 LDL-C 水平。这与王会敏等^[15]关于葛根素配伍齐墩果酸能降低糖尿病大鼠血脂水平的研究结果相似。

总之,葛根素和二甲双胍配比联用组成的 P-M 合剂能够有效地控制血清血脂水平,其降血脂的作用机制尚有待于进一步研究。

参考文献

- 1 于继强,高尔. 葛根素对心脑血管系统药理作用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2008,17(24):3880-3882
- 2 Tan Y, Liu M, Wu B. Puerarin for acute ischaemic stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2008,1: CD004955
- 3 潘正军,鄢贵龙,王丽萍,等. 葛根素对冷激诱导的高血压小鼠的影响[J]. 中国应用生理学杂志,2011,27(4):436-438
- 4 刘海燕,石元刚. 葛根素对高脂血症大鼠脂质代谢及血浆 PGI₂、TXA₂ 水平的影响[J]. 第三军医大学学报,2004,26(11):967-

- 969
- 5 Liu CM, Ma JQ, Sun YZ. Protective role of puerarin on lead-induced alterations of the hepatic glutathione antioxidant system and hyperlipidemia in rats [J]. Food Chem Toxicol, 2011, 49(12): 3119-3127
- 6 Celik O, Acbay O. Effects of metformin plus rosuvastatin on hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome patients with hyperlipidemia and impaired glucose tolerance [J]. J Endocrinol Invest, 2012, 35(10): 905-910
- 7 吴晓瑜. 二甲双胍治疗高脂血症临床观察[J]. 现代医药卫生, 2009,25(14):2131
- 8 林征,吴小南,汪家梨. 雄性 SD 大鼠高脂血症模型饲料配方的实验研究[J]. 海峡预防医学杂志,2007,13(6):56-57
- 9 翟羽佳,陈邦添,李善兵,等. Triton WR-1339 诱发小鼠高脂血症模型的研究[J]. 中国药理学通报,2011,27(8):1178-1180
- 10 Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Moradi L, et al. The efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of hyperlipidemia; a systematic review [J]. Curr Pharm Des, 2010, 16(26): 2935-2947
- 11 Xie W, Zhao Y, Du L. Emerging approaches of traditional Chinese medicine formulas for the treatment of hyperlipidemia [J]. J Ethnopharmacol, 2012, 140(2): 345-367
- 12 闫莉萍,陈舜宏,陈伟民,等. 葛根素对膳食诱导的高胆固醇血症大鼠的血脂调节作用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2006,11(5):574-577
- 13 Ghatak SB, Dhamecha PS, Bhadada SV, et al. Investigation of the potential effects of metformin on atherothrombotic risk factors in hyperlipidemic rats [J]. Eur J Pharmacol, 2011, 659(2-3): 213-223
- 14 Li WW, Guo H, Li HH, et al. Integration of traditional Chinese medicines and Western medicines for treating diabetes mellitus with coronary heart disease: a systematic review [J]. J Altern Complement Med, 2013, 19(6): 492-500
- 15 王会敏,田炜,喇孝瑾,等. 葛根素、齐墩果酸及其配伍对 T2DM 大鼠氧化应激和炎症反应的影响[J]. 中国实验方剂学杂志,2013,19(15):174-177

(收稿日期:2013-11-07)

(修回日期:2013-11-18)

哮喘小鼠肺泡灌洗液中白细胞介素-17 含量变化

刘晓丹 张 晗 尚云晓

摘 要 **目的** 探讨哮喘小鼠肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中白细胞介素-17(IL-17)含量的变化。**方法** 将 64 只 BALB/c 小鼠分为正常组 32 只,哮喘组 32 只,两组分别于造模后第 3、7、14、21 天取小鼠肺泡灌洗液,每次 8 只。应

作者单位:110032 沈阳市儿童医院内科(刘晓丹);110004 沈阳,中国医科大学附属盛京医院小儿呼吸内科(张晗、尚云晓)

通讯作者:张晗,电子信箱:liuxiaodan1979@hotmail.com