

# 补阳还五汤对高脂血症模型大鼠脂质代谢及肝组织的影响<sup>△</sup>

张玉昆<sup>\*</sup>,袁茵,冯月男,卞敬琦,肖洪彬<sup>#a</sup>,牛雯颖<sup>#b</sup>(黑龙江中医药大学实验实训中心,哈尔滨 150040)

中图分类号 R965 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2020)10-1203-05

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2020.10.09

**摘要** 目的:探讨补阳还五汤对高脂血症模型大鼠脂质代谢及肝组织的影响。方法:将雄性SD大鼠随机分为空白对照组、模型组、阳性对照组(辛伐他汀0.004 g/kg)和补阳还五汤低、高剂量组(3.5、14.0 g/kg,按生药总量计),每组10只。除空白对照组大鼠灌胃水外,其余各组大鼠均按体质量灌胃脂肪乳剂复制高脂血症模型。从造模第21天开始,各组大鼠上午继续灌胃水或脂肪乳剂,下午灌胃水或相应药物,连续20 d。末次给药后,检测各组大鼠血浆中三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、卵磷脂胆固醇脂酰基转移酶(LCAT)、磷脂转移蛋白(PLTP)、肝脂酶(HL)含量以及肝细胞中脂蛋白脂肪酶(LPL)、微粒体三酰甘油转运蛋白(MTP)、3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶的含量,并观察各组大鼠肝组织的病理形态学变化。结果:与空白对照组比较,模型组大鼠TG、TC、LDL-C、ALT、HMG-CoA还原酶含量均显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),HL、LPL、MTP含量均显著降低( $P<0.01$ );与模型组比较,各给药组大鼠TG、TC、LDL-C、HMG-CoA还原酶含量以及补阳还五汤低、高剂量组大鼠ALT、AST含量均显著降低( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ ),各给药组大鼠HL、MTP含量以及阳性对照组大鼠LPL含量均显著升高( $P<0.05$ 或 $P<0.01$ )。病理切片显示,模型组大鼠肝细胞排列不规则,可见明显的细胞脂肪变性;阳性对照组和补阳还五汤高剂量组大鼠肝细胞较空白对照组几乎无异常变化,补阳还五汤低剂量组大鼠肝组织有轻微细胞脂肪变性。结论:补阳还五汤对高脂血症模型大鼠的降脂作用显著,这作用可能与该方通过调控脂质代谢相关酶及转运蛋白的表达而调节脂质的吸收、转运、代谢有关。

**关键词** 高脂血症;大鼠;补阳还五汤;脂质代谢;肝组织

**Effects of Buyang Huanwu Decoction on Lipid Metabolism and Hepatic Tissue in Hyperlipemia Model Rats**  
ZHANG Yukun, YUAN Yin, FENG Yuenan, BIAN Jingqi, XIAO Hongbin, NIU Wenying (Experimental and Training Centre, Heilongjiang University of TCM, Harbin 150040, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the effects of Buyang huanwu decoction on lipid metabolism and hepatic tissue in hyperlipemia model rats. METHODS: Male SD rats were randomly divided into blank control group, model group, positive control group (simvastatin 0.004 g/kg), Buyang huanwu decoction low-dose and high-dose groups (3.5, 14.0 g/kg, by crude drugs), with 10 rats in each group. Except that blank control group was given water intragastrically, hyperlipidemia mode of other groups was established by intragastric administration of fat emulsion according to the body weight. From the 21st day after modeling, the rats in each group were given water or fat emulsion in the morning and water or corresponding drugs in the afternoon for consecutive 20 days. After last medication, the contents of TG, TC, LDL-C, ALT, AST, LCAT, PLTP and HL in plasma were determined in each group; the contents of LPL, MTP and HMG-CoA reductase in liver tissue were also determined. The pathological changes of liver tissue were observed in each group. RESULTS: Compared with blank control group, the contents of TG, TC, LDL-C, ALT and HMG-CoA reductase were increased significantly in model group ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ), while the contents of HL, LPL and MTP were decreased significantly ( $P<0.01$ ). Compared with model group, the contents of TG, TC, LDL-C and HMG-CoA reductase in administration groups as well as the contents of ALT, AST in Buyang huanwu decoction low-dose and high-dose groups were decreased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ); the contents of HL and MTP in administration groups as well as the content of LPL in positive control group were increased significantly ( $P<0.05$  or  $P<0.01$ ). Pathological sections showed that the hepatocytes of model group were arranged irregularly, and there was obvious cell steatosis. The hepatocytes in positive control group and Buyang Huanwu decoction high-dose group had almost no abnormal change compared

<sup>△</sup>基金项目:国家自然科学基金资助项目(No.81703981);黑龙江中医药大学科研基金项目(No.201739)

<sup>\*</sup>实验师,博士研究生。研究方向:方剂学配伍规律与药学基础。E-mail: zhang520-888@163.com

<sup>#</sup>通信作者a:教授,博士生导师,硕士。研究方向:方剂配伍规律与药效物质基础。电话:0451-82193425。E-mail: hrbxiaohongbin@126.com

<sup>#</sup>通信作者b:研究员,博士。研究方向:方剂配伍规律与药学基础。电话:0451-82193492。E-mail: 121505982@qq.com

with blank control group, and there was a small amount of slight cell steatosis in Buyang Huanwu decoction low-dose group. CONCLUSIONS: Buyang huanwu decoction has a significant lipid-lowering effect on hyperlipemia model rats, which may be related to the regulation of lipid absorption, transport and metabolism by regulating the expression of lipid metabolism related enzymes and transporter.

**KEYWORDS** Hyperlipemia; Rat; Buyang huanwu decoction; Lipid metabolism; Hepatic tissue

高脂血症(Hyperlipidemia)是一种脂质代谢紊乱性疾病,主要临床表现为血浆中三酰甘油(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)升高<sup>[1]</sup>。高脂血症是一个涵盖性的术语,包含任何一种获得性或遗传性疾病所引起的高水平血脂循环。高脂血症常会引发其他疾病(如冠心病、脑血管病、代谢综合征等)或其他疾病合并症(如糖尿病合并高脂血症、高血压合并高脂血症、慢性肾病合并高脂血症)<sup>[2-4]</sup>,严重威胁人类健康。

补阳还五汤是中医内科治疗中风恢复期气虚络瘀证的基础方剂,具有益气养血、行瘀通络之功,可用于以气虚络瘀为主要病机的多种病症,如冠心病、高血压、糖尿病、颅脑损伤等<sup>[5-6]</sup>。大量动物实验和临床试验研究显示,补阳还五汤在调节血脂方面作用明显,如王微等<sup>[7]</sup>报道补阳还五汤对高脂血症模型金黄地鼠的血脂水平有显著的改善作用,可减少脂肪空泡在地鼠肝组织中的形成;周颖等<sup>[8]</sup>报道补阳还五汤可使高脂血症老年患者血脂水平有效改善,使其超氧化物歧化酶(SOD)活性增强,使脂质过氧化物(LPO)含量显著降低,提高机体抗氧化能力从而延缓衰老;师帅等<sup>[9]</sup>报道补阳还五汤对高脂血症的治疗效果较好,且该方对LDL-C、TC含量的改善作用优于他汀类药物。本课题组前期研究也证实,补阳还五汤对高脂血症模型大鼠血脂水平的改善作用较好<sup>[10]</sup>。在此基础上,本研究拟进一步探讨该方对高脂血症模型大鼠脂质代谢以及肝细胞的影响,并初步分析其可能机制,旨在为中医活血化痰方剂在治疗高脂血症方面的研究奠定基础,同时为降血脂新药的研发提供参考依据。

## 1 材料

### 1.1 仪器

iMark型酶标仪(美国Bio-Rad公司);7600-020型全自动生化分析仪(日本Hitachi公司);MIKRO 220R型高速冷冻离心机(日本Hettich公司);xs-500i型全自动血液细胞分析仪[希森美康医用电子(上海)有限公司];DZKW-D-1型水浴锅(上海医分仪器制造有限公司);HYQ-2121A型涡旋仪(北京市永光明医疗仪器有限公司);BX43型光学显微镜(日本Olympus公司)。

### 1.2 药品与试剂

补阳还五汤[由生黄芪120 g、赤芍4.5 g、川芎3 g、归尾6 g、地龙3 g、红花3 g、桃仁3 g组成,上述药材用10倍量(mL/g,下同)水浸泡0.5 h后,回流提取2次,提取时间分别为90、60 min,合并2次煎液,浓缩至每1 mL含生药1.4 g,备用];辛伐他汀片(阳性对照药,哈药集团三精明水药业有限公司,批号:201706001,规格:10 mg);脂蛋白脂肪酶(LPL)、微粒体三酰甘油转运蛋白(MTP)、3-羟基-3-甲基戊二酸单酰辅酶A(HMG-CoA)还原酶、卵磷脂胆固醇脂酰基转移酶(LCAT)、磷脂转移蛋白(PLTP)、肝脂酶(HL)检测试剂盒(南京建成生物工程研

究所,批号分别为20190525、20190525、20190526、20190525、20190525、20190525);TC、TG、LDL-C、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)试剂盒(中生北控生物科技股份有限公司,批号分别为182022、187831、180671、182628、181316);胆固醇、丙基硫氧嘧啶、胆酸钠(上海蓝季科技发展有限公司,批号分别为170305、151025、150705);苏木精、伊红试剂(北京索莱宝科技有限公司,批号分别为20180612、20170616);聚山梨酯80(国药集团化学试剂有限公司,批号:20180821);生理盐水(广东圣戈生物科技有限公司,批号:20180815);其余试剂均为分析纯,水为蒸馏水。

### 1.3 动物

清洁级SD大鼠50只,雄性,体质量200~220 g,由哈尔滨医科大学实验动物中心提供,动物生产许可证号:SCXK(黑)2016-001。

## 2 方法

### 2.1 分组、造模与给药

所有大鼠适应性喂养1周后,按体质量分层随机分为5组,即空白对照组、模型组、阳性对照组(辛伐他汀0.004 g/kg,水为溶剂;按照人临床常用剂量转换为大鼠给药剂量)和补阳还五汤低、高剂量组(3.5、14.0 g/kg,以生药量计,水为溶剂;按照人临床常用剂量转换为大鼠给药高剂量,稀释4倍作为低剂量),每组10只。空白对照组大鼠灌胃水(1 mL/100 g),其余各组大鼠均灌胃脂肪乳剂(1 mL/100 g,每1 mL脂肪乳剂含6%胆固醇、2%胆酸钠、2%聚山梨酯80、0.2%丙基硫氧嘧啶、15%猪油、74.8%水,制备方法:将猪油放入50℃水浴中,融化后加入胆固醇和丙基硫氧嘧啶研磨搅拌,溶解后再加入适量水和胆酸钠,使之完全溶解,最后加入少量聚山梨酯80,不断研磨搅拌直至乳化,最后加入37℃水定容至100 mL),每日上午灌胃1次,连续20 d。从第21天(实验第21天)开始,每日上午继续按上述方法分别灌胃水或脂肪乳剂,下午分别按照1 mL/100 g体积灌胃水(空白对照组和模型组)或相应剂量的药物(各给药组),连续20 d(实验共40 d)。

### 2.2 样品采集

于给药第19天(实验第39天)开始,各组大鼠禁食、不禁水,末次给药40 min后,使用乙醚麻醉大鼠,于腹主动脉采血3 mL,经枸橼酸钠抗凝后,以800×g离心12 min,分离血浆,备用。然后摘取各组大鼠肝组织,一部分经液氮冷冻后置于-80℃冰箱中保存;另一部分固定于4%多聚甲醛溶液中,备用。

### 2.3 血脂和肝功能指标的测定

取“2.2”项下各组大鼠血浆样品适量,使用全自动生化分析仪测定血浆中TC、TG、LDL-C、ALT、AST的含

量,严格按照相应试剂盒说明书操作。

## 2.4 脂质代谢活性酶的测定

2.4.1 血浆中LCAT、PLTP、HL含量 取“2.2”项下各组大鼠血浆样品适量,采用酶联免疫吸附测定法以酶标仪检测血浆中LCAT、PLTP、HL的含量,严格按照相应试剂盒说明书操作。

2.4.2 肝组织中LPL、MTP、HMG-CoA还原酶含量 取“2.2”项下冷冻贮存的肝组织适量,解冻后,切块,置于玻璃组织研磨器中,加入9倍量的生理盐水,于冰上研磨3 min制备肝组织匀浆。取上述肝组织匀浆适量,于4℃下以800×g离心12 min后,取上清液,采用酶联免疫吸附测定法以酶标仪检测各组大鼠肝组织中LPL、MTP、HMG-CoA还原酶的含量,严格按照相应试剂盒说明书操作。

## 2.5 肝组织病理形态学观察

取“2.2”项下固定于4%多聚甲醛溶液中的肝组织适量,常规包埋、切片(厚度约4 μm),依次以二甲苯透明3 min、二甲苯脱蜡8 min、无水乙醇脱水5 min后,以苏木精染色8 min,水洗后,以伊红染色2 min,再次水洗,以乙醇梯度脱水、二甲苯透明2次,经中性树胶封片后,置于光学显微镜下观察肝组织变化情况。

## 2.6 统计学方法

采用SPSS 22.0软件对数据进行统计分析。实验数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用单因素方差分析进行多组间比较,采用LSD-*t*检验进行组间两两比较。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

# 3 结果

## 3.1 血脂和肝功能指标变化

与空白对照组比较,模型组大鼠血浆中TG、TC、LDL-C、ALT含量均显著升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与模型组比较,各给药组大鼠血浆中TG、TC、LDL-C含量以及补阳还五汤低、高剂量组大鼠血浆中ALT、AST含量均显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),详见表1。

表1 各组大鼠血脂和肝功能指标的测定结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

Tab 1 Determination results of plasma lipid and liver function indicators in rats of each group( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ )

组别	TG, mmol/L	TC, mmol/L	LDL-C, mmol/L	ALT, U/L	AST, U/L
空白对照组	0.52 ± 0.08	1.15 ± 0.14	0.24 ± 0.06	35.00 ± 7.23	62.50 ± 6.06
模型组	0.71 ± 0.13**	3.19 ± 0.81**	1.42 ± 0.37**	49.63 ± 14.13*	57.25 ± 13.30
阳性对照组	0.54 ± 0.04**	2.40 ± 0.41*	1.02 ± 0.27**	47.71 ± 8.96	59.57 ± 5.00
补阳还五汤低剂量组	0.56 ± 0.09**	2.51 ± 0.25*	1.09 ± 0.30*	31.11 ± 16.65*	35.10 ± 11.82*
补阳还五汤高剂量组	0.56 ± 0.05**	2.27 ± 0.29**	0.85 ± 0.19**	28.33 ± 14.58**	36.43 ± 13.78**

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

## 3.2 血浆中LCAT、PLTP、HL含量变化

与空白对照组比较,模型组大鼠血浆中HL含量显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,各给药组大鼠血浆中HL含量均显著升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );而各组大鼠LCAT、PLTP含量组间比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表2。

表2 各组大鼠血浆中LCAT、PLTP、HL含量的测定结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ , ng/mL)

Tab 2 Content determination results of LCAT, PLTP and HL in plasma of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ , ng/mL)

组别	LCAT	PLTP	HL
空白对照组	170.54 ± 56.44	43.41 ± 12.23	45.43 ± 7.83
模型组	134.43 ± 53.05	43.15 ± 5.80	29.38 ± 5.36**
阳性对照组	160.54 ± 60.85	46.54 ± 13.24	36.50 ± 7.26**
补阳还五汤低剂量组	131.65 ± 25.64	39.00 ± 9.35	35.46 ± 6.92*
补阳还五汤高剂量组	149.82 ± 37.37	50.79 ± 16.45	37.38 ± 5.60*

注:与空白对照组比较,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

## 3.3 肝组织中LPL、MTP、HMG-CoA还原酶含量变化

与空白对照组比较,模型组大鼠肝组织中LPL、MTP含量均显著降低,HMG-CoA还原酶含量显著升高( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ );与模型组比较,阳性对照组大鼠肝组织中LPL含量以及各给药组大鼠肝组织中MTP含量均显著升高,各给药组大鼠肝组织中HMG-CoA还原酶含量均显著降低( $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ ),详见表3。

表3 各组大鼠肝组织中LPL、MTP、HMG-CoA还原酶含量的测定结果( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ , ng/mL)

Tab 3 Content determination results of LPL, MTP and HMG-CoA reductase in liver tissue of rats in each group( $\bar{x} \pm s$ ,  $n = 10$ , ng/mL)

组别	LPL	MTP	HMG-CoA还原酶
空白对照组	44.86 ± 9.08	12.38 ± 3.64	51.75 ± 11.36
模型组	28.55 ± 3.87**	7.86 ± 2.70**	63.84 ± 13.84*
阳性对照组	33.54 ± 6.61*	12.51 ± 4.30**	50.43 ± 12.05*
补阳还五汤低剂量组	30.93 ± 6.97	10.41 ± 3.14*	49.66 ± 7.77*
补阳还五汤高剂量组	25.90 ± 4.69	11.12 ± 3.82*	49.65 ± 7.23*

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与模型组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$

Note: vs. blank control group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ ; vs. model group, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$

## 3.4 肝组织病理形态变化

空白对照组大鼠肝组织中肝细胞无异常变化,排列整齐、大小形态正常、肝小叶正常,模型组大鼠肝组织中肝细胞排列不规则、细胞索损坏,胞浆内可见脂肪滴且肝小叶界限不清,出现明显的细胞脂肪变性;阳性对照组大鼠肝组织中肝细胞排列整齐、肝小叶正常,胞浆内

少见脂肪滴;补阳还五汤低剂量组大鼠肝组织中有少量脂肪滴;补阳还五汤高剂量组大鼠肝组织中肝细胞几乎无异常变化,排列整齐、形态大小正常,肝小叶正常,胞浆内少见脂肪滴。各组大鼠肝组织病理形态的显微图见图1。

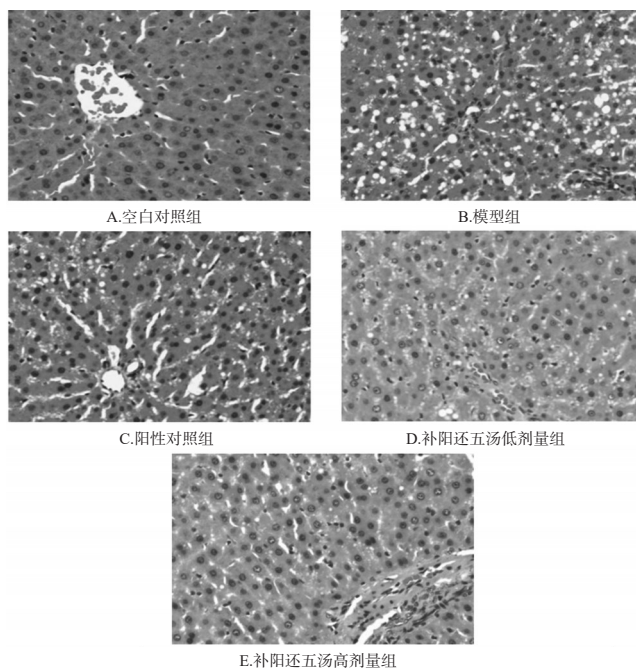


图1 各组大鼠肝组织病理形态的显微图(苏木精-伊红染色,×200)

Fig 1 Micrograms of the pathological changes of liver tissue in rats of each group(HE staining, ×200)

## 4 讨论

### 4.1 研究背景

《中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)》指出,我国成年人血脂异常发病率超过40%,未成年人血脂异常发病率也显著增高<sup>[1]</sup>。血脂异常的发病率直接影响着相关疾病(如心血管病、脑血管病、肥胖等)的发生,这一调查结果预示着我国国民未来将担负沉重的疾病医疗负担,涉及血脂异常以及血脂异常引起的相关疾病。因此,本研究对活血化瘀经典方剂补阳还五汤进行了高脂血症方面的实验研究。

### 4.2 补阳还五汤与辛伐他汀

中医学认为血脂为血液的膏脂,属津液。水谷精微所化生津液,是精血的重要组成部分,高脂血症以气、血、阴、阳亏虚为本,痰浊、瘀血为标,故常见“本虚标实”基本病机<sup>[12]</sup>。补阳还五汤具有益气养血、行瘀通络之功,适用于“本虚标实”的基本病机。该方重用生黄芪,补益元气,意在旺气则血行、祛瘀通络,为君药;当归尾活血通络而不伤血,为臣药;桃仁、红花、川芎、赤芍等4味助归尾活血化瘀,共为佐药;地龙力专善走而活络通经,周行全身以行药力,为使药;诸药共用,气血旺、瘀血

消、经络通,以奏益气养血、行瘀通络之功<sup>[13]</sup>。辛伐他汀属HMG-CoA还原酶抑制剂,可有效降低血清中TG、LDL-C等水平<sup>[11]</sup>,故本研究以其作为阳性对照药物。

### 4.3 血脂指标与肝功能指标

TC、TG是与临床密切关注的血脂指标。其中,TC是所有载脂蛋白中胆固醇,其含量的升高可能直接导致动脉粥样硬化(AS)的发生;而TG含量的轻、中度升高则可提高冠心病的发病概率<sup>[11]</sup>。LDL-C异常与AS密切相关,是评价和预测AS的精确指标<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,与模型组比较,补阳还五汤组大鼠血浆中TG、TC、LDL-C含量均显著降低,进一步证实补阳还五汤具有降脂作用。有研究发现,25%以上的高脂血症患者会出现脂肪肝合并症<sup>[14]</sup>,而ALT、AST含量的升高是肝细胞损伤的主要指标:ALT主要分布在肝细胞胞浆中,其含量升高说明肝细胞膜受损;而AST主要分布在胞浆和线粒体上,其含量升高则提示肝细胞器损伤<sup>[15]</sup>。有研究指出,ALT更为敏感,肝细胞的轻度损伤就可使其含量显著升高;而AST含量则不一定会显著升高<sup>[16]</sup>。本研究结果显示,模型组大鼠血浆中ALT含量显著升高,与肝组织病理形态观察结果一致,说明脂质代谢异常使肝细胞发生脂肪变性,进而导致肝细胞受损;而AST含量未出现显著变化,提示肝细胞损伤较轻,肝细胞器可能还未发生损伤。与模型组比较,补阳还五汤能降低ALT含量,从而起到保护肝细胞的作用,其机制可能与其降脂作用有关;而阳性对照组大鼠血浆中AST、ALT含量未见显著变化,这可能与辛伐他汀具有一定的肝毒性<sup>[17]</sup>有关。但本研究关于肝功能相关指标的测定只是初步的研究,后续将进一步探讨形成这一结果的具体机制。

### 4.4 脂质代谢相关酶及转运蛋白

LCAT是脂质转运系统中一种糖蛋白,能调控低密度脂蛋白把胆固醇转运到肝组织;PLTP是一种脂多糖结合蛋白,能够介导脂蛋白间磷脂的交换和转运<sup>[18-19]</sup>。本研究并未见上述指标的异常改变,提示补阳还五汤可能对LCAT和PLTP无影响。HL是脂肪酶家族的关键酶,不仅能够水解TG、代谢LDL-C,还参与了高密度脂蛋白胆固醇的摄取。此外,低密度脂蛋白的大小和密度与HL作用关系密切<sup>[20-21]</sup>。本研究结果显示,与模型组比较,补阳还五汤组大鼠血浆中HL含量显著升高,说明该方的降脂作用可能与升高血浆中HL含量有关。HMG-CoA还原酶是胆固醇合成的限速酶,可降低胆固醇的合成速度,并增强细胞表面LDL-C受体活性,加速LDL-C代谢和分解<sup>[22]</sup>。MTP是肝细胞合成和乳糜微粒、极低密度脂蛋白胆固醇分泌的重要转运蛋白,肝细胞中MTP含量降低会引起转氨酶的升高,是肝组织中细胞脂肪变性的原因之一<sup>[23]</sup>。LPL是脂质代谢和转运的关键

酶,也是TG代谢的限速酶;除此之外,LPL还可促进高密度脂蛋白和极低密度脂蛋白之间磷脂和载脂蛋白的交换<sup>[24]</sup>。可见,LPL可影响高密度脂蛋白和低密度脂蛋白的含量。本研究结果显示,与模型组比较,补阳还五汤低剂量有提高肝组织中LPL含量的趋势,但本研究并未发现显著差异,提示补阳还五汤对LPL可能有影响,后续会进一步研究;而补阳还五汤能显著降低肝组织中HMG-CoA还原酶的含量并提高肝细胞中MTP的含量,说明补阳还五汤降脂作用与降低HMG-CoA还原酶的含量、增加肝细胞中MTP的活性,从而调节脂质在体内合成、代谢、转运和吸收过程有关。

综上所述,补阳还五汤改善血脂的作用机制可能是通过调节脂质的合成、吸收、转运、代谢等过程来实现的。本研究虽然通过实验研究证实了补阳还五汤对高脂血症模型大鼠转运蛋白活性和脂质关键酶含量的调节作用,但并未对补阳还五汤的活性物质进行研究,也未从分子水平挖掘该方改善血脂的具体信号通路和靶点基因、蛋白,故本课题组后续研究将深入探讨补阳还五汤的活性物质及作用靶点。

## 参考文献

[1] ZHANG H, ZOU X, HUANG Q, et al. Effects of kudingcha nanoparticles in hyperlipidaemic rats induced by a high fat diet[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 45 (6) : 2257-2267.

[2] 何慧,周江,邓德强.平胃三黄汤治疗糖尿病合并脂代谢紊乱临床观察[J]. *中医学报*, 2016, 44(4):122-124.

[3] 石燕萍,韩俊阁,曾双辉,等.自拟养阴降浊汤联合耳穴贴压疗法治疗糖尿病合并高脂血症的临床研究[J]. *中医学报*, 2016, 44(6):119-121.

[4] 何娟,沈浓儿,黄炜,等.不同剂量的辛伐他汀治疗高脂血症的临床观察[J]. *中国药房*, 2015, 26(9):1194-1196.

[5] 丁元庆.近20年中风病研究的回顾[J]. *中国中医急症*, 2002, 11(4):292-293,299.

[6] 包诗杰,李凤玲,李成文.王清任应用活血化瘀法识要[J]. *河南中医*, 2006, 26(9):19-20.

[7] 王微,刘莉.补阳还五汤对高脂血症模型金黄地鼠血脂水平及SREBP-2/Pcsk9信号通路的影响[J]. *浙江中西医结合杂志*, 2018, 28(12):1000-1003,1008,1013.

[8] 周颖,杨开令,周乐全,等.补阳还五汤通过Cx43促进脑缺血后修复[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(10):2431-2434,2570-2571.

[9] 师帅,胡元会,宋庆桥,等.补阳还五汤治疗高脂血症的系统评价[J]. *世界中医药*, 2018, 13(11):2921-2926.

[10] 牛雯颖,王莉丽,冯月男,等.补阳还五汤、少腹逐瘀汤和

丹参饮对高脂血症模型大鼠红细胞膜组分影响的研究[J]. *上海中医药杂志*, 2018, 52(8):78-82.

[11] 诸骏仁,高润霖,赵水平,等.中国成人血脂异常防治指南:2016年修订版[J]. *中国循环杂志*, 2016, 31(10):937-953.

[12] 陈良金,周继刚,张继红,等.豁痰化瘀降脂煎剂治疗高脂血症42例疗效观察[J]. *中国药房*, 2010, 21(39):3735-3736.

[13] 王鸣慧.补阳还五汤对老龄鼠红细胞膜组分的影响[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2010.

[14] 谢玲,胡小军,瞿璐,等.三七降脂粉对高脂血症合并脂肪肝患者降脂作用的影响研究[J]. *世界中医药*, 2016, 11(10):2002-2004,2008.

[15] 南美娟,唐凯,张化为,等.山茱萸不同部位提取物对急性肝损伤模型小鼠的保肝作用研究[J]. *中国药房*, 2018, 29(17):2385-2389.

[16] 卢瑾. ALT、AST、ALP对病毒性肝炎患者病情发生发展的影响研究[J]. *标记免疫分析与临床*, 2020, 27(1):67-69,95.

[17] 王运红,文荣华.辛伐他汀对不同疾病状态高脂血症的疗效和毒副作用的观察[J]. *中国现代医学杂志*, 2002, 12(3):88-89.

[18] 欧露,彭乐乐,田英,等.卵磷脂胆固醇酰基转移酶的研究进展[J]. *医学综述*, 2015, 21(15):2715-2717.

[19] 陈学颖,王尹曼,孙爱军,等.血浆磷脂转运蛋白在脂质代谢和动脉粥样硬化中的作用[J]. *上海医学*, 2015, 38(5):450-454.

[20] 严瑾,范春雷.人类肝脂肪酶的研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2003, 11(6):596-600.

[21] 马贵萍,章怡祎.高脂血症的中医药治疗研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2019, 17(14):2116-2119.

[22] LEE CK, CHOI JS, CHOI DH. Effects of HMG-CoA reductase inhibitors on the pharmacokinetics of nifedipine in rats: possible role of P-gp and CYP3A4 inhibition by HMG-CoA reductase inhibitors[J]. *Pharmacological Reports*, 2015, 67(1):44-51.

[23] 王玉明,胡晓倩,任兵兴,等.乳酸诱导大鼠脂肪肝的机制研究[J]. *营养学报*, 2009, 31(4):330-333,338.

[24] NAGASAKA H, KIKUTA H, CHIBA H, et al. Two cases with transient lipoprotein lipase (LPL) activity impairment: evidence for the possible involvement of an LPL inhibitor[J]. *Eur J Pediatr*, 2003, 162 (3):132-138.

(收稿日期:2019-12-10 修回日期:2020-02-29)

(编辑:邹丽娟)