

# 芪黄疽愈方对肢体动脉硬化闭塞症大鼠血脂水平的影响<sup>※</sup>

张欣 刘远 葛建立<sup>△</sup> 马云龙 李晓东<sup>1</sup> 张青天  
(河北省中医院外科 河北 石家庄 050011)

**【摘要】**目的 观察芪黄疽愈方对肢体动脉硬化闭塞症(ASO)大鼠血脂水平的影响。方法 将60只Wistar大鼠随机分为6组,空白组、模型组、西药组及芪黄疽愈方低、中、高剂量组,每组各10只。应用高脂饲料喂饲及隐动脉内膜损伤的方法制作大鼠ASO模型。空白组予普通饮食喂养。模型组予0.9%氯化钠注射液灌胃。芪黄疽愈方低、中、高剂量组均予相应剂量芪黄疽愈方灌胃。西药组予注射用前列地尔干乳剂腹腔注射,西洛他唑片灌胃。除空白组外,其余5组均高脂饲料喂养,并在实验开始时在大鼠右下肢肌肉注射维生素D<sub>3</sub>注射液。比较各组大鼠血脂水平变化。结果 模型组血总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)均较空白组升高( $P < 0.01$ ),高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)降低( $P < 0.01$ ),说明造模成功。芪黄疽愈方低剂量组仅TG较模型组降低( $P < 0.01$ ),芪黄疽愈方中剂量组仅TC、TG较模型组降低( $P < 0.01$ ),芪黄疽愈方高剂量组、西药组TC、TG、LDL-C及VLDL-C均较模型组降低( $P < 0.01$ ),HDL-C升高( $P < 0.01$ )。芪黄疽愈方高剂量组HDL-C高于西药组( $P < 0.01$ )。结论 芪黄疽愈方可降低血清TC、TG、LDL-C及VLDL-C,升高HDL-C,通过改善血脂代谢紊乱,达到治疗ASO目的。

**【关键词】** 动脉硬化, 闭塞性; 动物, 实验; 黄芪; 黄精; 中药疗法

**【中图分类号】** R323.7; R543.505; R-332; R-331 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1002-2619(2016)05-0725-04

**Effects of Qihuang - juyu formula on blood liquid in rats with arteriosclerosis obliterans** ZHANG Xin , LIU Yuan , GE Jianli , et al. Department of Surgery , Hospital of Traditional Chinese Medicine in Hebei Province , Hebei , Shijiazhuang 050011

**【Abstract】 Objective** To observe the effects of Qihuang - juyu formula on blood liquid in rats with arteriosclerosis obliterans (ASO). **Methods** 60 Wistar rats were randomly divided into six groups , that blank group , model group , western medicine group and Qihuang - juyu formula low , middle , high dose group , 10 rats in each group. The model of ASO was established by high fat diet feeding and saphenous arterial intimal injury method. Rats in blank group were feed with normal group. Rats in model group were received 0.9% sodium chloride injection by gavage. Rats in Qihuang - juyu formula low , middle , high dose group were received corresponding concentration of Qihuang - juyu formula by gavage. Rats in western medicine group were received intraperitoneal injection of alprostadil dried emulsion for injection and cilostazol tablets by gavage. Except the blank group , rats in other five groups were feed with high fat diet , and intramuscular injection of vitamin D<sub>3</sub> injection on right lower extremity at the beginning of the experiment. The changes of blood liquid were compared. **Results** The total cholesterol (TC) , triglyceride (TG) , low density lipoprotein cholesterol (LDL - L) and very low density lipoprotein cholesterol (VLDL - L) in model group were higher than those in blank group ( $P < 0.01$ ) , and high density lipoprotein cholesterol (HDL - L) was decreased ( $P < 0.01$ ) , which indicated that the ASO model was successful established. Only the TG in low dose group was decreased as compared with that in model group ( $P < 0.01$ ) , only the TC and TG in middle dose group were decreased as compared with those in model group ( $P < 0.01$ ) . The TC , TG , LDL - C and VLDL - C in high dose and western medicine group were decreased as compared with those in model group ( $P < 0.01$ ) , and the HDL - C was increased ( $P < 0.01$ ) . The HDL - C in high dose group was higher than that in western medicine group ( $P < 0.01$ ) . **Conclusion** Qihuang - juyu formula can decrease TC , TG , LDL - C and VLDL - C , increase HDL -

※ 项目来源: 河北省科学技术厅 2014 年河北省省级科技计划(第三批)项目(编号: 14277760D)

△ 通讯作者: 河北省中医院外科 河北 石家庄 050011

1 河北省石家庄市中医院脉管二科 河北 石家庄 050051

作者简介: 张欣(1989—),女,硕士研究生在读,学士。研究方向: 周围血管病。

C, improve liquid metabolism disorder, has therapeutic effects on ASO.

**【Key words】** Arteriosclerosis; Obliterans; Animals; Experiment; Huangqi; Huangjing; Traditional Chinese herbs therapy

肢体动脉硬化闭塞症(arteriosclerosis obliterans, ASO)是由动脉粥样硬化斑块形成引起肢体动脉狭窄、闭塞,进而导致肢体慢性缺血。随着我国生活方式的改变和人口老龄化,ASO的发病率逐年提高,且发病率随年龄增长而上升,70岁以上人群的发病率在15%~20%,男性发病率略高于女性<sup>[1]</sup>。大量研究证实,高脂血症是动脉粥样硬化的重要危险因素,血浆脂蛋白、低密度脂蛋白水平持续升高,与动脉粥样硬化的发病率呈正相关,高甘油三酯(TG)也是ASO的独立危险因素<sup>[2]</sup>。本研究通过探讨芪黄疽愈方对实验大鼠血脂的影响,为中医药治疗ASO提供理论基础。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 实验动物 8~10个月龄清洁级Wistar大鼠60只,体质量(200±20)g,由河北医科大学实验动物中心提供,动物质量合格证号:1504024。实验室温度为21~25℃,湿度为40%~60%,自由饮水,每日光照12h。

1.1.2 实验试剂及仪器 日立7600-020型全自动生化分析仪[日本株式会社日立高新技术,进口产品注册号:国食药监械(进)字2011第2401157号]。

1.1.3 高脂饲料配制 83.85%基础饲料,5%猪油,1%胆固醇,0.15%胆酸钠及10%蛋黄粉<sup>[3]</sup>,其中胆固醇、胆酸钠、蛋黄粉均购于石家庄市勃盛化学试剂有限公司,猪油购于市场。

1.1.4 实验药物 芪黄疽愈方药物组成:黄芪20g,黄精12g,红花12g,鬼箭羽12g,土鳖虫9g,鸡血藤15g,延胡索12g,牛膝9g,海藻12g。按原方的组方比例,并根据体表面积的比例折算出200g大鼠的等效用药剂量作为芪黄疽愈方中剂量组用量,另取其1/2剂量和2倍剂量作为芪黄疽愈方低剂量组和芪黄疽愈方高剂量组。由河北省中医院药剂科统一购买饮片,并请河北省中医院药剂科主任鉴定,符合中华人民共和国药典(2005年版)各项规定,由河北省中医院煎药室煎制,4℃冰箱保存,芪黄疽愈方中剂量组的最终剂量为0.75g生药/mL,低剂量组为0.35g生药/mL,高剂量组为1.5g生药/mL,实验过程中

每次中药制剂均按同一标准进行。注射用前列地尔干乳剂(重庆药友制药有限责任公司,国药准字H20100047);西洛他唑片(浙江大冢制药有限公司,国药准字H10960014);维生素D<sub>3</sub>注射液(上海通用药业股份有限公司,国药准字H31021404)。

### 1.2 方法

1.2.1 选择分组 将60只Wistar大鼠随机分为6组,空白组、模型组、西药组及芪黄疽愈方低、中、高剂量组,每组各10只。

1.2.2 模型制作 应用高脂饲料喂饲及隐动脉内膜损伤的方法制作大鼠ASO模型<sup>[4]</sup>。①实验前适应性喂养1周,排除饮食异常大鼠,空白组予普通饮食喂养,其余5组均予高脂饲料喂养1周。②于清洁动物实验室内用1%戊巴比妥钠1mL/200g腹腔注射麻醉,除空白组外,其余5组每只大鼠取左后肢消毒,从腹股沟中点向后肢内侧纵行切开皮肤,分离并暴露隐动脉,用动脉夹阻断隐动脉远近端约1.5~2.0cm,取胰岛素注射器1支,沿隐动脉血管长轴由远端向近端刺入血管腔,将注射用无菌蒸馏水0.2~0.3mL缓慢注入阻断部位血管,至血管充盈为止,5min后取下针头和动脉夹,压迫止血,缝合切口,内膜损伤模型完成,共造模50只大鼠。

1.2.3 给药方法 空白组普通饮食喂养,自由饮水。模型组予0.9%氯化钠注射液1mL/100g灌胃,每日1次,连续12周,自由饮水。芪黄疽愈方低、中、高剂量组均予相应剂量芪黄疽愈方灌胃(1mL/100g体质量),每日1次,连续12周,自由饮水。西药组予注射用前列地尔干乳剂0.4μg/(kg·d)腹腔注射,每日1次,持续2周;西洛他唑片18mg/kg体质量灌胃,每日1次,连续12周,自由饮水。除空白组外,其余5组均高脂饲料喂养,并在实验开始时在大鼠右下肢肌肉注射维生素D<sub>3</sub>注射液3×10<sup>5</sup>U/kg体质量,每隔30d重复1次。

1.3 标本采集及处理方法 麻醉大鼠方法同前,腹部消毒,剪开皮肤,由腹主动脉采血2~4mL,在全自动生化分析仪上测定总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低

密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)及极低密度脂蛋白胆固醇(VLDL-C)含量。

1.4 统计学方法 应用 SPSS 11.0 统计软件包进行统计学分析,计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验。

$s$ )表示,采用  $t$  检验。

## 2 结果

各组大鼠血脂水平比较见表 1。

表 1 各组大鼠血脂水平比较

组别	$n$	TC	TG	HDL-C	LDL-C	VLDL-C
空白组	10	1.80 $\pm$ 0.08	0.72 $\pm$ 0.09	0.63 $\pm$ 0.08	1.03 $\pm$ 0.08	0.43 $\pm$ 0.07
模型组	10	2.98 $\pm$ 0.55*	1.44 $\pm$ 0.31*	0.43 $\pm$ 0.06*	2.27 $\pm$ 0.38*	0.80 $\pm$ 0.13*
芪黄疽愈方低剂量组	10	2.75 $\pm$ 0.14	0.89 $\pm$ 0.08 $\Delta$	0.42 $\pm$ 0.08	2.21 $\pm$ 0.17	0.76 $\pm$ 0.15
芪黄疽愈方中剂量组	10	2.51 $\pm$ 0.38 $\Delta$	0.82 $\pm$ 0.07 $\Delta$	0.46 $\pm$ 0.06 $\Delta$	2.04 $\pm$ 0.16	0.69 $\pm$ 0.07
芪黄疽愈方高剂量组	10	2.24 $\pm$ 0.16 $\Delta$	0.76 $\pm$ 0.07 $\Delta$	0.50 $\pm$ 0.09 $\Delta$ #	1.72 $\pm$ 0.22 $\Delta$	0.59 $\pm$ 0.08 $\Delta$
西药组	10	2.26 $\pm$ 0.27 $\Delta$	0.83 $\pm$ 0.14 $\Delta$	0.47 $\pm$ 0.04 $\Delta$	2.05 $\pm$ 0.09 $\Delta$	0.69 $\pm$ 0.07 $\Delta$

与空白组比较,\* $P < 0.01$ ;与模型组比较, $\Delta P < 0.01$ ;与西药组比较,# $P < 0.01$

由表 1 可见 模型组血脂 TC、TG、LDL-C 及 VLDL-C 均较空白组升高( $P < 0.01$ ),HDL-C 降低( $P < 0.01$ ),说明造模成功。芪黄疽愈方低剂量组仅 TG 较模型组降低( $P < 0.01$ );芪黄疽愈方中剂量组仅 TC、TG 较模型组降低( $P < 0.01$ ),HDL-C 升高( $P < 0.01$ );芪黄疽愈方高剂量组、西药组 TC、TG、LDL-C、VLDL-C 均较模型组降低( $P < 0.01$ ),HDL-C 升高( $P < 0.01$ )。芪黄疽愈方高剂量组 HDL-C 高于西药组( $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

血脂代谢紊乱与动脉粥样硬化形成已经过大量的临床及动物实验证实,血脂水平对 ASO 的发生及严重程度有着直接的影响,其中以 LDL-C 升高和 HDL-C 降低为其关键的易患因素。大量流行病学研究已证实,血脂异常与冠状动脉粥样硬化及脑血栓发生的危险性呈正相关。在动脉硬化病变中的脂质主要是由血浆中的脂质渗入,其途径有以下几种方式:①内皮细胞直接吞饮;②透过内皮细胞间隙;③经由内皮细胞的低密度脂蛋白受体;④通过受损后通透性增加的内皮细胞;⑤通过因内皮细胞缺失而直接暴露在血流的内膜组织,进入内膜和中层的物质,代谢后其分解产物易于溶解,经外膜的毛细血管和淋巴系统排出<sup>[5]</sup>。脂蛋白中只有胆固醇不能在血管中代谢,最后沉积,刺激纤维组织增生,形成动脉粥样斑块。ASO 是全身性动脉粥样硬化在肢体局部的表现,因此调脂治疗也成为防治 ASO 的重要手段。

ASO 属中医学脱疽范畴,《素问·生气通天论》谓“膏粱之变,足生大疔”,清代王清任在《医林改错·下卷》中指出“元气既虚,必不能达于血管,血管无气,必停留而瘀”。平素喜食肥甘厚

味,致肝失疏泄,脾失健运,中焦气机不利,饮食水谷不化,气血津液,元气虚弱,血无气之推动,瘀阻脉道,而成脱疽。而芪黄疽愈方针对脱疽之瘀阻脉络的病机综合治疗,临床疗效明显。方中黄芪、黄精补气健脾益肾;红花、延胡索、鸡血藤活血化瘀舒筋;海藻、鬼箭羽、土鳖虫破血逐瘀;牛膝逐瘀通经,引血下行。现代药理研究表明,黄精的提取物黄精多糖尚有调节高脂血症实验动物血脂代谢和抗实验性动物动脉粥样硬化形成的作用<sup>[5]</sup>;鬼箭羽具有一定的调脂作用,可升高 HDL-C 和降低 TC,延缓动脉粥样硬化形成<sup>[6]</sup>;红花的抗血栓作用主要是通过抑制血小板聚集和抑制凝血系统实现的<sup>[7]</sup>;土鳖虫水提液能显著降低高脂血症大鼠血清 TC、TG 和 LDL-C 水平,高剂量组还可明显升高血清 HDL-C 水平,充分显示了土鳖虫对血脂的调节作用<sup>[8]</sup>。

本实验研究结果表明,与正常组比较,模型组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 及 VLDL-C 指标明显上升( $P < 0.01$ ),HDL-C 下降( $P < 0.01$ ),说明高脂饲料喂养使大鼠体内呈现高脂状态,这是动脉硬化的基础。与模型组比较,西药组、芪黄疽愈方高剂量组大鼠血清 TC、TG、LDL-C 及 VLDL-C 指标下降( $P < 0.01$ ),提示芪黄疽愈方及西洛他唑片均有降低血脂的作用。而与西药组比较,芪黄疽愈方高剂量组血清 TC、LDL-C、TG 及 VLDL-C 上升均不明显。针对大鼠血清 HDL-C,各组进行两两比较,芪黄疽愈方中、高剂量组及西药组与模型组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),且芪黄疽愈方高剂量组 HDL-C 高于西药组( $P < 0.01$ )。说明芪黄疽愈方与西洛他唑片调节血脂作用相当,芪黄疽愈方高浓度组升高

HDL - C 作用优于西药组。流行病学及临床研究已证明, HDL - C 与冠心病、动脉粥样硬化等疾病发生几率呈负相关, 所以提高 HDL - C 对于保护血管系统、防治动脉硬化具有积极意义<sup>[10-11]</sup>。

本研究结果证实了芪黄疽愈方具有显著的调节脂质代谢作用, 能有效纠正 ASO 大鼠的脂质代谢紊乱, 降低 ASO 大鼠血清 TC、TG、LDL - C 及 VLDL - C 水平, 升高 HDL - C 水平, 提示芪黄疽愈方防治 ASO 与调节脂质代谢有关, 为其广泛应用于临床提供了理论基础。

#### 参考文献

- [1] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2015, (24): 1883 - 1896.
- [2] 庞剑, 杜文斌. 高脂血症的中西医研究集析[J]. 中医药学刊, 2003, 21(12): 2124 - 2125.
- [3] 石鹤坤, 张宏, 杜青云, 等. 三种高脂乳剂诱导实验性大鼠高脂血症模型的比较[J]. 中国比较医学杂志, 2012, 22(9): 55 - 57.
- [4] 车兆义, 宋清斌, 张继文, 等. 大鼠动脉硬化闭塞模型两种构建方法的比较[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2008, 12(50): 9841 - 9844.
- [5] 李友元, 邓洪波, 向大雄, 等. 黄精多糖的降血脂及抗动脉粥样硬化作用[J]. 中国动脉硬化杂志, 2005, 13(4): 429 - 431.
- [6] 张丽芬, 赵进喜. 中药鬼箭羽研究近况[J]. 中国中药杂志, 2005, 30(24): 1895 - 1898.
- [7] 陈梦, 赵丕文, 孙艳玲, 等. 红花及其主要成分的药理作用研究进展[J]. 环球中医药, 2012, 5(7): 556 - 560.
- [8] 于燕, 刘继兰, 王菊英, 等. 土鳖虫水提液对实验性高脂血症大鼠血管内皮细胞的保护作用[J]. 山东大学学报: 医学版, 2002, 40(5): 398 - 400.
- [9] 符影, 程悦, 陈建萍, 等. 鸡血藤化学成分及药理作用研究进展[J]. 中草药, 2011, 42(6): 1229 - 1234.
- [10] 俞瑞琦, 徐海萍. 老年血脂正常冠状动脉粥样硬化性心脏病患者采用不同剂量阿托伐他汀治疗的临床研究[J]. 现代诊断与治疗, 2015, 26(22): 5125 - 5126.
- [11] 罗招川, 林良才, 黄永培. 不同他汀类药物对单纯动脉粥样硬化病人颈动脉内膜中层厚度及血脂的影响[J]. 中国医疗器械信息, 2015, 21(02Z): 33 - 34.

(收稿日期: 2015 - 09 - 06)

(本文编辑: 习 沙)

## · 信 息 ·

### 河北省人大常委会调研《河北省发展中医条例》贯彻落实情况

4月8日至26日, 河北省人大常委会调研组先后深入安国、沧州、石家庄市, 就《河北省发展中医条例》贯彻落实情况进行调研。

在安国市调研期间, 省人大常委会调研组考察了安国中药都仓储物流商贸区、绿色循环工业区、交易大厅、药都国医馆、药王庙文化景区等, 全面了解安国中医药发展以及中药都建设情况; 听取了安国卫计局、市场监督管理局主要负责人、药企代表等分别作的工作汇报。调研组对安国市贯彻执行《河北省发展中医条例》, 大力发展中医药事业给予了肯定, 并就安国中医药的进一步发展提出了建议。

在沧州市调研期间, 省人大常委会调研组听取了沧州市副市长李丽华代表市政府就该市贯彻实施《河北省发展中医条例》的情况所作的汇报和市卫计委、发改委、财政局、编办、食药监局等有关部门主管领导、部分中医医疗机构负责人及人大代表的专题座谈, 实地考察了献县中医院、沧州中西医结合医院康复院区、运河区南湖社区卫生服务中心等中医医疗机构。省人大常委会调研组对沧州市中医药事业的发展给予了充分肯定, 希望该市借助中医药立法的有力时机, 进一步加快中医药强市建设步伐。

在石家庄市调研期间, 省人大常委会《河北发展中医条例》调研组先后对该市裕华区东苑社区卫生服务中心、以岭药业健康城、石家庄市中医院、新乐市中医院、新乐市木村乡镇卫生院、无极七级卫生院和西流村卫生室的中医药工作开展情况进行现场视察。通过听取汇报、座谈、查阅资料、现场查看、个别访谈等方式对该市中医药服务网络建设、政策机制保障、服务能力提升和中医药文化推广进行了调研。调研组对石家庄市中医药工作给予了充分肯定, 认为该市近年来为中医药事业发展做了很多努力, 取得较好成绩。同时建议该市今后进一步推广中医适宜技术, 充分发挥中医药特色优势, 不断提升中医药服务能力; 进一步加强基层中医药人才队伍建设, 培养高层次医学人才; 采取多种形式加强中医药文化知识宣传, 进一步提高人民群众对中医药健康知识的知晓率。