

DOI: 10.13288/j.11-2166/r.2019.06.017

消瘀降脂胶囊预防给药对高脂血症模型兔血脂及相关蛋白酶含量的影响

龙俊科, 赵水平*

(中南大学湘雅二医院, 湖南省长沙市人民中路 139 号, 410011)

摘要 目的 探讨消瘀降脂胶囊预防高脂血症的效果及可能作用机制。方法 雄性新西兰兔 40 只随机分为正常对照组、模型对照组、阿托伐他汀组、消瘀降脂胶囊组以及联合给药组, 每组 8 只。正常对照组每日予以基础饲料喂养, 其余各组以高脂饲料喂养。从第 2 周开始, 正常对照组与模型对照组每日予以 30 ml 生理盐水灌胃, 阿托伐他汀组给予 2 mg/(kg·d) 阿托伐他汀片灌胃, 消瘀降脂胶囊组给予 100 mg/(kg·d) 消瘀降脂胶囊灌胃, 联合给药组同时给予 2 mg/(kg·d) 的阿托伐他汀片以及 100 (kg·d) mg/kg 的消瘀降脂胶囊灌胃, 连续给药 10 周。检测各组实验兔血脂及血清中低密度脂蛋白受体 (LDL-R)、载脂蛋白 B100 (Apo-B100)、脂蛋白脂酶 (LPL)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 含量, 肝脏中 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR)、过氧化物酶增殖物活化受体 γ (PPAR- γ)、固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2)、微粒体三酰甘油转移蛋白 (MTP) 以及小肠胆固醇转运蛋白 (NPC1L1) 含量。结果 与正常对照组比较, 模型对照组兔血脂水平升高, 血清 PCSK9、Apo-B100 含量升高, LDL-R、LPL 含量降低, 肝组织中 HMGCR、PPAR- γ 、MTP 及小肠组织中 NPC1L1 升高, 肝组织 SREBP2 含量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型对照组比较, 各给药组兔血脂水平均不同程度降低, 并且以联合给药组降低更明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 各给药组兔血清、肝脏组织、小肠组织中各相关蛋白酶含量有不同程度改善, 且以联合给药组改善最明显 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。结论 消瘀降脂胶囊可能通过对脂质代谢相关酶的调控, 抑制小肠中的胆固醇吸收以及肝脏细胞内胆固醇合成, 并加强血液中甘油三酯水解等作用, 从而发挥对高脂血症的预防作用。

关键词 高脂血症; 消瘀降脂胶囊; 血脂; 胆固醇; 蛋白酶

高脂血症是因机体脂代谢功能异常引起的脂质水平失衡, 进而表现出一定病理特征的全身性疾病。高脂血症是导致动脉粥样硬化进而形成心脑血管事件的主要因素之一, 前期没有明显的临床症状, 具有隐匿性和进展性, 能累及全身主要脏器, 发展为心血管疾病时, 常致残致死^[1]。中医学认为, 高血脂的产生与肝、脾、肾三脏关系最为密切, 其中尤以脾、肾为要, 主要复合证型为痰浊内阻证、脾虚湿盛证、气滞血瘀证和肝肾阴虚证^[2]。消瘀降脂胶囊是由丹参和山楂提取物组成的复方中药, 前期研究表明, 消瘀降脂胶囊可降低高脂血症动物血脂水平^[3]。本研究从预防的角度出发, 使用高脂血症兔模型, 观察消瘀降脂胶囊预防给药对高

脂血症形成的影响以及可能作用机制, 现报告如下。

1 材料和方法

1.1 动物

雄性 SPF 级新西兰兔 40 只, 8 周龄, 体重 2.0 ~ 2.5 kg, 由长沙天勤生物有限公司提供, 实验动物许可证号: SCXK (湘) -2014-0010。动物自由摄食、饮水, 饲养温度 23 ~ 26℃, 相对湿度 50% ~ 60%。基础饲料与高脂饲料 (基础饲料 + 3% 猪油 + 2% 胆固醇) 分别由上海福贝宠物用品有限公司以及北京科澳协力有限公司提供。

1.2 药物

消瘀降脂胶囊 (0.25 g/粒, 含丹参总酚酸和山楂总三帖酸 0.15 g, 贵阳新天药业股份有限公司生产, 批号 150502); 阿托伐他汀片 (20 mg/片, 辉瑞制药有限公司生产, 国药准字 H20051407)。

* 通讯作者: xyzhaosp@sina.com

1.3 主要试剂及仪器

戊巴比妥 (上海阿拉丁生化科技股份有限公司, 批号: 20140501); 血清甘油三酯 (TG) 试剂盒 (BioVision 公司, 批号: 9C040622); 总胆固醇 (TC) 试剂盒 (批号: 20151203)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 试剂盒 (批号: 20151202) 和低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C) 试剂盒 (批号: 20151201) 均购自南京建成生物科技有限公司; 低密度脂蛋白受体 (LDL-R) 试剂盒 (批号: ml027688)、载脂蛋白 B100 (Apo-B100) 试剂盒 (批号: ml027762)、固醇调节元件结合蛋白 2 (SREBP2) 试剂盒 (货号: ml060723)、前蛋白转化酶枯草溶菌素 9 (PCSK9) 试剂盒 (货号: ml037940)、3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶 (HMGCR) 试剂盒 (货号: ml058536)、过氧化物酶增殖物活化受体 γ (PPAR- γ) 试剂盒 (货号: ml027640)、脂蛋白脂酶 (LPL) 试剂盒 (货号: ml036724)、微粒体三酰甘油转移蛋白 (MTP) 试剂盒 (货号: ml063468) 以及胆固醇转运蛋白 (NPC1L1) ELISA 试剂盒 (批号: ml037081) 均由上海酶连生物科技有限公司提供; BCA 蛋白定量试剂盒 (货号: P0012S) 由上海碧云天生物科技有限公司提供。

电子天平 (上海越平仪器有限公司, 型号: YP1002); 脱色摇床 (江苏海门其林医用仪器厂, 型号: TS200A); 全自动酶标仪 (Thermo Fisher 公司, 型号: Multiskan FC); 手持式匀浆机 (杭州米欧仪器有限公司, 型号: MT30K); 低温离心机 (湘仪离心机仪器有限公司, 型号: TGL16M); 全自动生化分析仪 (美国麦克公司, 型号: CD1200)。

1.4 动物造模、分组与给药

40 只新西兰兔以普通饲料喂养 2 周后进入实验。采用随机数字表法分为正常对照组、模型对照组、阿托伐他汀组、消瘀降脂胶囊组以及联合给药组, 每组 8 只。其中正常对照组给予 120 g/d 的基础饲料喂养, 其余各组以高脂饲料 120 g/d 喂养^[4]。从第 3 周开始进行药物干预, 其中正常对照组与模型对照组每日予 30 ml 生理盐水灌胃, 阿托伐他汀组每日给予 2 mg/kg 阿托伐他汀片灌胃, 消瘀降脂胶囊组每日给予 100 mg/kg 消瘀降脂胶囊灌胃, 联合给药组同时给予 2 mg/kg 阿托伐他汀以及 100 mg/kg 消瘀降脂胶囊灌胃, 各组均连续给药 10 周。

1.5 观察指标与方法

1.5.1 体重 给药前 (0 周) 和给药第 8 周、12

周时称量各组大鼠的体重。

1.5.2 血脂水平及血清相关蛋白酶含量 第 12 周时, 采血前动物禁食不禁水 12 h 后, 以戊巴比妥 100 mg/kg 耳缘静脉深度麻醉后, 股动脉采血。血样在室温自然凝固, 4℃、3000 r/min 离心 10 min, 分离血清。血脂采用全自动生化仪检测血清 TC、TG、HDL-C 以及 LDL-C 水平。采用酶联免疫法 (ELISA) 测定血清 LDL-R、Apo-B100、LPL 以及 PCSK9 活性, 按照试剂盒说明步骤操作。

1.5.3 肝脏及小肠相关蛋白酶含量 第 12 周时以戊巴比妥 100 mg/kg 耳缘静脉深度麻醉后, 取肝组织及小肠组织液氮冻存储备用。临用前, 按照 10 mg 组织加 100 μ l 的 PBS 进行组织匀浆; 取匀浆液上清, 使用 BCA 法进行蛋白定量, 用 ELISA 法测定肝脏匀浆液中 HMGCR、PPAR- γ 、LPL、MTP 含量及小肠组织 NPC1L1 含量。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 21.0 进行统计分析, 计量数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用单因素方差分析, 方差齐用 LSD 检验, 方差不齐用 Dunnett's 检验, 均双侧检验。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组实验兔不同时间体重比较

表 1 示, 各组实验兔体重呈生理性增长, 各组实验兔体重在第 0、8、12 周时组间比较差异均无统计学意义 (P > 0.05)。

表 1 各组实验兔不同时间体重比较 (kg, $\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	第 0 周	第 8 周	第 12 周
正常对照组	8	2.37 $\pm$ 0.31	3.91 $\pm$ 0.33	4.54 $\pm$ 0.41
模型对照组	8	2.54 $\pm$ 0.38	3.95 $\pm$ 0.65	4.64 $\pm$ 0.65
阿托伐他汀组	8	2.51 $\pm$ 0.30	3.68 $\pm$ 0.39	4.15 $\pm$ 0.51
消瘀降脂胶囊组	8	2.23 $\pm$ 0.33	3.64 $\pm$ 0.50	4.19 $\pm$ 0.62
联合给药组	8	2.36 $\pm$ 0.31	3.84 $\pm$ 0.47	4.51 $\pm$ 0.60

2.2 各组实验兔不同时间血脂水平比较

表 2 示, 与正常对照组比较, 模型对照组 TC、TG、LDL-C、HDL-C 水平均显著升高 (P < 0.05 或 P < 0.01); 与模型对照组比较, 各给药组 TC、LDL-C、HDL-C 水平均显著降低 (P < 0.05 或 P < 0.01); 与阿托伐他汀组比较, 消瘀降脂胶囊组各指标水平差异均无统计学意义 (P > 0.05), 而联合给药组各指标水平明显降低 (P < 0.05)。

2.3 各组实验兔血清相关酶含量比较

表 3 示, 与正常对照组比较, 模型对照组血清

PCSK9、Apo-B100 含量均显著升高, LDL-R、LPL 含量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 与模型对照组比较, 阿托伐他汀组血清 Apo-B100 含量降低, PCSK9 含量升高, 消痰降脂胶囊组血清 LDL-R、LPL 含量升高, 联合给药组血清 LDL-R、LPL 含量升高, Apo-B100 含量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与消痰降脂胶囊组、阿托伐他汀组比较, 联合给药组血清 LDL-R、LPL 含量升高, Apo-B100 降低 ($P < 0.05$)。

2.4 各组实验兔肝脏及小肠组织相关酶含量比较

表 4 示, 与正常对照组比较, 模型对照组实验兔肝组织中 HMGCR、PPAR- γ 、MTP 及小肠组织中 NPC1L1 含量升高, 肝脏 SREBP-2 含量降低 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。与模型对照组比较, 各给药组肝脏 HMGCR 含量降低, PPAR- γ 、SREBP-2 含量升高 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 消痰降脂胶囊组和联

合给药组实验兔小肠组织 NPC1L1 含量降低 ($P < 0.01$)。各给药组 MTP 含量与模型对照组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与消痰降脂胶囊组、阿托伐他汀组比较, 联合给药组肝脏 HMGCR、PPAR- γ 、小肠 NPC1L1 均降低 ($P < 0.05$)。

3 讨论

消痰降脂胶囊由丹参总酚酸和山楂总三萜酸组成, 有活血化瘀、祛痰泄浊、消积降脂的作用。前期研究结果显示, 消痰降脂胶囊治疗高脂血症血瘀痰阻证安全、有效^[5-6], 且安全性好^[7]。阿托伐他汀是目前临床常用的降血脂药物, 故本实验选为对照药物。本研究血脂指标结果显示, 阿托伐他汀片和消痰降脂胶囊均可降低血脂水平, 而且两者联用在预防高血脂形成上效果更好。

有研究^[8]结果显示, 参与血浆中脂蛋白分泌、

表 2 各组实验兔血脂水平比较 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	TC	TG	LDL-C	HDL-C
正常对照组	8	1.54 $\pm$ 0.44	0.34 $\pm$ 0.06	0.63 $\pm$ 0.25	0.85 $\pm$ 0.30
模型对照组	8	40.61 $\pm$ 2.55 **	0.73 $\pm$ 0.15 *	37.94 $\pm$ 5.10 **	2.89 $\pm$ 0.43 **
阿托伐他汀组	8	20.20 $\pm$ 1.42 $\Delta\Delta\Delta$	0.80 $\pm$ 0.27 Δ	16.65 $\pm$ 1.45 $\Delta\Delta\Delta$	1.15 $\pm$ 0.09 $\Delta\Delta\Delta$
消痰降脂胶囊组	8	24.48 $\pm$ 3.36 $\Delta\Delta\Delta$	1.10 $\pm$ 0.19 Δ	16.38 $\pm$ 2.65 $\Delta\Delta\Delta$	1.48 $\pm$ 0.31 $\Delta\Delta$
联合给药组	8	14.79 $\pm$ 1.16 $\Delta\Delta$	0.29 $\pm$ 0.05 $\Delta\Delta$	10.79 $\pm$ 0.94 $\Delta\Delta$	0.55 $\pm$ 0.26 $\Delta\Delta$

注: TC, 总胆固醇; TG, 甘油三酯; LDL-C, 低密度脂蛋白胆固醇; HDL-C, 高密度脂蛋白胆固醇; 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与联合给药组比较, $\Delta P < 0.05$

表 3 各组实验兔血清相关酶含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	LDL-R ($\times 10^{-3}$, ng/ml)	Apo-B100 ($\times 10^{-2}$, mg/ml)	LPL (ng/ml)	PCSK9 ($\times 10^{-2}$, pg/ml)
正常对照组	8	123.2 $\pm$ 10.7	12.3 $\pm$ 0.9	12.3 $\pm$ 1.1	10.6 $\pm$ 1.0
模型对照组	8	68.7 $\pm$ 10.5 **	15.6 $\pm$ 1.9 *	6.6 $\pm$ 0.9 **	14.4 $\pm$ 3.3 *
阿托伐他汀组	8	73.9 $\pm$ 5.8 Δ	13.3 $\pm$ 1.9 $\Delta\Delta$	8.3 $\pm$ 1.1 Δ	20.0 $\pm$ 1.9 Δ
消痰降脂胶囊组	8	82.7 $\pm$ 13.0 $\Delta\Delta$	13.2 $\pm$ 1.1 Δ	8.8 $\pm$ 1.2 $\Delta\Delta$	12.2 $\pm$ 2.5
联合给药组	8	111.2 $\pm$ 8.8 $\Delta\Delta$	11.1 $\pm$ 1.2 Δ	11.1 $\pm$ 0.9 $\Delta\Delta$	11.4 $\pm$ 3.4

注: LDL-R, 低密度脂蛋白受体; Apo-B100, 载脂蛋白 B100; LPL, 脂蛋白脂酶; PCSK9, 前蛋白转化酶枯草溶菌素 9; 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与联合给药组比较, $\Delta P < 0.05$

表 4 各组实验兔肝脏及小肠组织相关酶含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	兔数	肝脏组织				小肠组织 NPC1L1 ($\times 10^{-2}$, pg/g)
		HMGCR (pg/g)	PPAR- γ (ng/ml)	SREBP2 ($\times 10^{-1}$, pg/g)	MTP ($\times 10^{-2}$, pg/g)	
正常对照组	8	60.8 $\pm$ 21.5	43.3 $\pm$ 4.9	60.8 $\pm$ 9.2	98.7 $\pm$ 9.2	83.5 $\pm$ 5.8
模型对照组	8	116.1 $\pm$ 13.0 **	52.9 $\pm$ 4.8 *	44.5 $\pm$ 5.5 *	110.2 $\pm$ 38.4 *	117.3 $\pm$ 8.7 **
阿托伐他汀组	8	91.3 $\pm$ 14.1 $\Delta\Delta\Delta$	75.1 $\pm$ 15.2 $\Delta\Delta$	61.0 $\pm$ 13.1 Δ	137.1 $\pm$ 22.5	107.4 $\pm$ 9.0 Δ
消痰降脂胶囊组	8	93.6 $\pm$ 21.1 $\Delta\Delta$	74.4 $\pm$ 11.2 $\Delta\Delta$	65.3 $\pm$ 18.2 Δ	132.1 $\pm$ 24.7	97.2 $\pm$ 12.1 $\Delta\Delta\Delta$
联合给药组	8	66.8 $\pm$ 18.8 $\Delta\Delta$	65.7 $\pm$ 7.3 Δ	61.9 $\pm$ 7.5 Δ	125.9 $\pm$ 16.1	79.5 $\pm$ 13.4 $\Delta\Delta$

注: HMGCR, 3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶 A 还原酶; PPAR- γ , 过氧化物酶增殖物活化受体 γ ; SREBP2, 固醇调节元件结合蛋白 2; MTP, 微粒体三酰甘油转移蛋白; NPC1L1, 胆固醇转运蛋白; 与正常对照组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$; 与模型对照组比较, $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$; 与联合给药组比较, $\Delta P < 0.05$

消除等体内代谢过程有关的酶或蛋白主要有 PCSK9、Apo-B100 等,通过改变它们的活性或功能可调节高密度脂蛋白浓度。载脂蛋白 B (ApoB) 包括 Apo-B48 以及 Apo-B100,通过抑制 ApoB 的活性或者表达,可显著降低血浆中 TC 水平^[8]。PCSK9 在脂代谢方面同样也发挥着重要的生理作用,由肝细胞分泌的 PCSK9 会进入血液循环中,从而与 LDL-R 结合形成复合体,该复合体诱导 LDL-R 进入溶酶体中被降解,使血浆中 LDL-R 的含量或浓度降低,使得 LDL-C 的清除效率受限,最终导致 LDL-C 的水平升高^[9]。LPL 为 TG 水解酶,参与了血液循环系统中以及内源性的 TG 代谢,LPL 活性降低或表达缺陷可导致乳糜微粒及极低密度脂蛋白降解障碍,引起 TG 升高及高密度脂蛋白水平最低,最终诱发形成高脂血症^[10]。本研究结果显示,消痰降脂胶囊组可升高血清 LDL-R、LPL 水平,联合给药组不仅可升高血清 LDL-R、LPL 水平,而且可降低血清 Apo-B100 水平,说明消痰降脂胶囊具有较好调节脂代谢的作用,并且联合阿托伐他汀片效果更好。

HMGCR 是合成胆固醇的限速酶^[11]。研究发现,PPAR- γ 被激活后,可以促进巨噬细胞的胆固醇外排,抑制泡沫细胞形成;同时 PPAR- γ 还具有抑制炎症因子、促进巨噬细胞凋亡、抑制内皮素的释放等作用,使血管扩张、改善血管张力发挥其抗动脉粥样硬化的作用继而减轻斑块的形成^[12]。MTP 作为脂质转运蛋白与极低密度脂蛋白以及 ApoB 的形成与组装密切相关,MTP 抑制剂可降低 LDL-R 缺陷导致的高脂血症兔子血浆中极低密度脂蛋白和低密度脂蛋白含量^[13],因此,MTP 被认为是调节血脂的重要靶点。有研究显示,他汀类药物可抑制细胞内 HMGCR 的活性,抑制细胞内胆固醇的合成,当细胞内胆固醇水平降低至某一水平时,SREBP2 被激活^[14]。NPC1L1 为一种跨膜蛋白,主要表达在肝细胞和空肠上皮细胞上,参与体内胆固醇的吸收、重吸收^[15]。本研究显示,消痰降脂胶囊组肝脏中 HMGCR 和小肠组织中 NPC1L1 水平较模型对照组降低,上调肝脏组织中 SREBP2、PPAR- γ 含量,并且消痰降脂胶囊与阿托伐他汀片联合干预在降低肝脏组织 HMGCR 和小肠组织 NPC1L1 含量方面效果更好,说明调节胆固醇的合成及吸收、减少动脉粥样斑块的形成可能是消痰降脂胶囊预防高脂血症的作用之一。

综上所述,消痰降脂胶囊与阿托伐他汀片均可

以预防高血脂形成,且阿托伐他汀片与消痰降脂胶囊联合用药可提高疗效。其机制可能与对血清及肝组织相关酶或者脂质代谢受体的调控,抑制小肠中的胆固醇吸收以及肝脏细胞内胆固醇合成,加强血液中甘油三酯水解等药理作用有关。

参考文献

- [1] 陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2006:1081-1082.
- [2] 中国中西医结合学会心血管病专业委员会动脉粥样硬化与血脂异常专业组.血脂异常中西医结合诊疗专家共识[J].中国全科医学,2017,20(3):262-269.
- [3] 刘莹,李瑞霞,张杰.丹参山楂提取物预防大鼠高脂血症形成的药理研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(11):1276-1278.
- [4] 徐敏,李平明.高脂血症动物模型的研究[J].吉林医学杂志,2017,39(1):172-175.
- [5] 高蕊,涂秀华,苗阳,等.以安慰剂为对照评价消痰降脂胶囊治疗高脂血症Ⅱ期临床试验[J].中国实验方剂学杂志,2007,13(2):61-64.
- [6] 顾会芬,李瑞霞,张杰.消痰降脂胶囊治疗高脂血症(血瘀痰阻证)的Ⅲ期临床试验[J].中西医结合心脑血管病杂志,2016,14(16):1903-1905.
- [7] 毕芳芳,谈玉婷,刘千军.消痰降脂胶囊对健康受试者肝肾功能影响的临床研究[J].上海中医药杂志,2015,49(6):42-44.
- [8] 阮文臣,张天宁,李佳.抗高脂血症:新靶点与新药研发[J].药学进展,2017,41(1):56-64.
- [9] RICOTTA DN, FRISHMAN W. Mipomersen: a safe and effective antisense therapy adjunct to statins in patients with hypercholesterolemia[J]. Cardiol Rev, 2012, 20(2): 90-95.
- [10] 陈曦,刘伯宁,杨赞,等. PCSK9 单克隆抗体作用机制与临床研究进展[J].现代生物医学进展,2016,6(6): 1156-1160.
- [11] 顾彬,赵迎春.脂蛋白脂酶的调控与功能及其致动脉粥样硬化机制的研究新进展[J].中国动脉硬化杂志,2014,22(3):309-314.
- [12] ROZMAN D, MONOSTORY K. Perspectives of the non-statin hypolipidemic agents[J]. Pharmacol Ther, 2010, 127(1):19-40.
- [13] 严士海,李七一,卢征涛,等.脑络通颗粒对动脉粥样硬化小鼠血管组织 NF- κ B、PPAR- γ 的影响[J].中医杂志,2014,55(12):1047-1050.
- [14] NIOT I, POIRIER HT, BESNARD P. Intestinal absorption of long-chain fatty acids: evidence and uncertainties[J]. Prog Lipid Res, 2009, 48(2):101-115.
- [15] 张伟,周冰洋,郭远林. PCSK9 与降脂药研究进展

田. 中国新药杂志, 2017, 26(9): 1016-1023.

固醇结石的研究进展 田. 中国临床药理学与治疗学,

田 陈露露, 周宏源, 欧阳冬生. 以 NPC1L1 为靶点治疗胆

2015, 20(6): 694-698.

Effects of Preventive Administration of *Xiaoyu Jiangzhi Capsule* (消瘀降脂胶囊) on Blood Lipid and Related Protease Content in Hyperlipidemia Model Rabbits

LONG Junke, ZHAO Shuiping

(The Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011)

ABSTRACT Objective To explore the effects and possible mechanism of *Xiaoyu Jiangzhi Capsule* (消瘀降脂胶囊) in preventing hyperlipidemia. **Methods** A total of 40 male New Zealand rabbits were randomly divided into normal control group, model control group, atorvastatin group, *Xiaoyu Jiangzhi Capsule* group and combined drug group, with 8 rats in each group. The normal control group was fed with basic diet daily, and the other groups were fed with high fat diet. From the 2nd week, the normal control group and the model control group were given 30 ml of normal saline daily, and the atorvastatin group was given 2 mg/(kg · d) atorvastatin tablets by gavage, and the *Xiaoyu Jiangzhi Capsule* group was intragastrically administered with 100 mg/(kg · d) *Xiaoyu Jiangzhi Capsule*. The combined administration group was given 2 mg/(kg · d) atorvastatin tablets and 100 mg/(kg · d) *Xiaoyu Jiangzhi Capsules* by gavage for 10 weeks. Blood lipids, serum low density lipoprotein receptor (LDL-R), apolipoprotein B100 (Apo-B100), lipoprotein lipase (LPL), proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 (PCSK9) content, liver content of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase (HMGCR), peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR- γ), sterol regulatory element binding protein 2 (SREBP2), microsomal triacylglycerol transfer protein (MTP) and Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) were detected in each group of experimental rabbits. **Results** Compared with the normal control group, the rabbits in the model control group had elevated blood lipid levels, elevated serum PCSK9 and Apo-B100 levels, decreased LDL-R and LPL levels, and HMGCR, PPAR- γ , MTP in the liver tissue and NPC1L1 in the small intestine were increased, while liver tissue SREBP2 content decreased ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Compared with the model control group, the blood lipid levels of the rabbits in each administration group were decreased to different degrees, and the decrease was more significant in the combined drug group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The serum, liver tissue and small intestine tissues of the rabbits in each drug group were improved. And the combined drug group was obviously improved ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). **Conclusion** *Xiaoyu Jiangzhi Capsule* can prevent hyperlipidemia by regulating the metabolism of lipid metabolism related enzymes, inhibiting cholesterol absorption in the small intestine and cholesterol synthesis in liver cells, and strengthening the hydrolysis of triglycerides in the blood.

Keywords hyperlipidemia; *Xiaoyu Jiangzhi Capsule* (消瘀降脂胶囊); blood lipids; cholesterol; protease

(收稿日期: 2018-03-16; 修回日期: 2018-11-14)

编辑: 邓 媛

欢迎邮购《中医杂志》光盘合订本

1951—1986 年(4 张光盘) 480 元; 1987—1994 年(1 张光盘) 260 元; 1995—2004 年(1 张光盘) 280 元; 2005—2013 年(1 张光盘) 300 元。

光盘合订本为计算机用数据光盘, 收入了同期出版的全部《中医杂志》内容, 可对所有文章进行任意字检索, 方便实用。

汇款地址: 北京东直门内南小街 16 号中医杂志社北京医海林音像书店, 邮政编码: 100700

电话: (010) 64035632

网址: <http://www.jtcm.net.cn>