

芦根多糖对高脂血症大鼠的调节作用

陈志盛¹, 陈景杨¹, 张鹏寅¹, 严艳花¹, 韦永芳^{2*}

(1. 广州医科大学中西医临床医学专业, 广州 511436; 2. 广州医科大学实验动物中心, 广州 511436)

【摘要】 目的 研究芦根多糖对高脂血症大鼠的调节作用。**方法** 将 32 只 SD 大鼠随机分为 4 组: 对照组、模型组、芦根多糖组和立普妥组 (每组 8 只), 对照组给予普通饲料, 其余三组给予高脂饲料, 饲喂 8 周后, 芦根多糖组 [200 mg/(kg·d)] 和立普妥组 [2 mg/(kg·d)] 大鼠分别灌胃相应药物, 对照组和模型组大鼠灌胃生理盐水, 持续给药 6 周后取血, 分离血清以检测脂质四项水平, 同时取肝和主动脉进行病理组织学检查。**结果** 与对照组相比, 模型组血清中甘油三酯 (triglyceride, TG) 水平显著降低 ($P < 0.01$), 总胆固醇 (total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 和低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 水平显著上升 ($P < 0.01$); 芦根多糖组和立普妥组的血清 TC、HDL-C 和 LDL-C 均较模型组显著降低 ($P < 0.01$)。模型组大鼠可见广泛的肝细胞脂肪变性和炎症细胞, 芦根多糖组和立普妥组大鼠可见较局限的肝细胞脂肪变性, 病变程度减轻。**结论** 芦根多糖能降低高脂血症大鼠的 TC 和 LDL-C 水平, 减轻肝细胞脂肪变性, 对高脂血症大鼠有较好的调节作用。

【关键词】 芦根多糖; 高脂血症; 大鼠

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 07-0058-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.07.010

Effect of reed rhizome polysaccharides on hyperlipidemia in rats

CHEN Zhisheng¹, CHEN Jingyang¹, ZHANG Pengyin¹, YAN Yanhua¹, WEI Yongfang^{2*}

(1. Clinical Chinese Medicine Integrated with Western Medicine Major, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436, China. 2. Laboratory Animal Center, Guangzhou Medical University, Guangzhou 511436)

【Abstract】 Objective To determine the effect of reed rhizome polysaccharides (R-Poly) on hyperlipidemia in rats. **Methods** In total, 32 male SD rats were randomly divided into four groups: control group, model group, R-Poly group, and Lipitor group. Rats in the control group were fed a standard diet, while those in the other three groups received a high-fat diet. After eight weeks, rats in the R-poly group and Lipitor group were gavaged daily with 200 mg/kg R-Poly or 2 mg/kg atorvastatin for six weeks. The normal group and model group received an equal volume of physiological saline. At the end of the sixth week, all rats were terminated. Serum lipids were detected, and liver and aorta pathological examinations performed. **Result** Compared with the control group, serum triglyceride (TG) levels were significantly decreased in the model group, while levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-C) were significantly increased ($P < 0.01$). Compared with the model group, levels of TC, LDL-C, and HDL-C were visibly decreased ($P < 0.01$) in the R-Poly group and Lipitor group. Extensive fatty degeneration and inflammatory cells were found in model group rats, with the degree of hepatic steatosis and inflammation significantly alleviated in the R-Poly group and Lipitor group. **Conclusions** R-Poly can reduce the level of

【基金项目】 广东省科技计划项目 (编号: 2015A030302094)。

【作者简介】 陈志盛 (1996—), 男, 广州医科大学中西医临床医学专业 2015 级在读学生。E-mail: 2293779836@qq.com

【通信作者】 韦永芳 (1969—), 女, 硕士, 高级实验师, 研究方向: 实验动物模型。E-mail: gywyf@126.com

TC and LDL-C in rats with hyperlipidemia, and alleviate the degree of hepatic steatosis and inflammation. Accordingly, R-Poly has a good regulating effect.

【Key words】 reed rhizome polysaccharides, R-Poly; hyperlipidemia, HLP; rats

高脂血症 (hyperlipidemia, HLP) 对身体的危害是隐性性、进行性和全身性的,高脂血症可造成肝细胞内脂质过度沉积,临床研究表明脂肪肝患病率与高脂血症患病率两者之间存在明显相关性^[1],血液中过多的脂质可以沉积到血管内膜,从而造成动脉粥样硬化,进而导致一系列相关的疾病,如冠心病和肾动脉粥样硬化病变。此外有报道脑内胆固醇代谢紊乱和阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的发病有密切的关系^[2]。近十年对芦根的药理作用研究发现,芦根多糖具有抗氧化的作用^[3-4]。本研究通过高脂饮食诱导大鼠高脂血症,观察芦根多糖对高脂血症大鼠的调节作用,以进一步挖掘芦根的药用价值。

1 材料和方法

1.1 实验动物

SPF 级雄性 SD 大鼠 32 只,体重 180 ~ 200 g (60 ~ 70 日龄),购自广州中医药大学实验动物中心 [SCXK (粤) 2013 - 0002],饲养于广州医科大学实验动物中心屏障环境 [SYXK (粤) 2016 - 0168] 的动物实验室,温度 21℃ ~ 23℃,相对湿度 45% ~ 60%,光照 12 h/12 h 明暗交替,控制饮食,自由饮水。实验获得广州医科大学实验动物伦理委员会的批准 (2016-010),动物实验过程中按 3R 原则给予人道主义关怀。

1.2 主要试剂与仪器

普通饲料和高脂饲料购自北京华阜康生物科技股份有限公司,饲料质量合格证 11003800009402,营养成分和能量见表 1。

芦根多糖购自陕西慈缘生物技术有限公司,纯度为 98%;立普妥 (阿托伐他汀),辉瑞制药有限公司 (产品批号 R39701)。日本日立 7100 全自动生化分析仪;日本 Olympus BX53 显微镜。

1.3 实验方法

1.3.1 动物分组

32 只大鼠适应性饲养一周后,随机分为对照组、模型组、芦根多糖组和立普妥组,每组 8 只,对照组给予普通饲料,其余各组给予高脂饲料,饲养 8 周后,对照组和模型组以生理盐水灌胃,芦根多糖组以 200 mg/(kg·d) 剂量灌胃,立普妥组以 2 mg/(kg·d) 剂量灌胃,6 周后处死所有大鼠。

1.3.2 测定指标

(1) 大鼠体重和饮食:每周称重并记录大鼠体重,观察大鼠的饮食情况并记录各组大鼠的摄食量。

(2) 脂质四项测定:用 10% 水合氯醛 (0.35 mL/100 g) 麻醉大鼠并固定于手术板,心脏采血,静置、离心取血清,全自动生化分析仪检测血清中总胆固醇 (total cholesterol, TC)、甘油三脂 (triglyceride, TG)、低密度脂蛋白胆固醇 (low-density lipoprotein-cholesterol, LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇 (high-

表 1 普通饲料和高脂饲料主要营养成分及能量构成				
Table 1 Main feed ingredients and energy comparison of standard and high-fat diets				
营养成分 Feed ingredients	普通饲料 Standard diet		高脂饲料 High-fat diet	
	质量百分比 (g%) Mass percentage	能量百分比 (kcal%) Energy percentage	质量百分比 (g%) Mass percentage	能量百分比 (kcal%) Energy percentage
蛋白质 Protein	19	20	20	17
碳水化合物 Carbohydrates	67	70	50	43
脂肪 Fat	4	10	20	40
胆固醇 Cholesterol	0		2	0
胆酸钠 Sodium cholate	0		0.5	0
丙基硫氧嘧啶 Propylthiouracil	0		0.2	0

density lipoprotein-cholesterol, HDL-C) 水平, 由广州市金域检验中心测定。

(3) 主动脉和肝病理形态学观察: 心脏采血后, 生理盐水灌洗干净, 取出肝和动脉血管, 大体观察后, 置于 10% 中性福尔马林固定, 石蜡包埋、切片、HE 染色, 观察病理形态学。

1.4 统计学方法

数据用平均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 用 SPSS 18.0 软件进行统计学处理, 方差分析用 *F* 检验, 以 *P* < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 大鼠体重和每周的摄食量

第 10 周之前, 各组间大鼠的体重没有明显差异; 第 11 周后, 对照组体重持续增长, 模型组的体重逐渐下降, 而芦根多糖组体重无明显变化, 立普妥组则缓慢增长。模型组大鼠摄食量明显减少 (见图 1、图 2)。

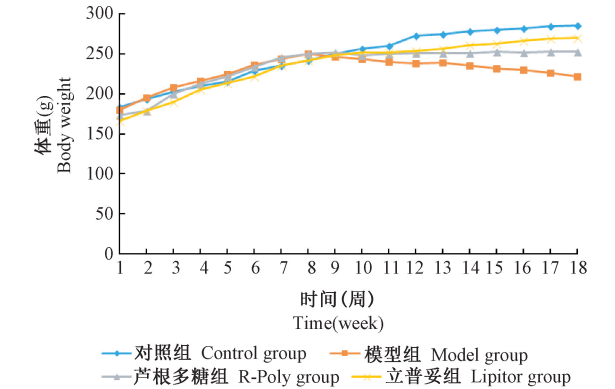


图 1 大鼠体重变化
Figure 1 Time-course changes in weekly body weight of rats

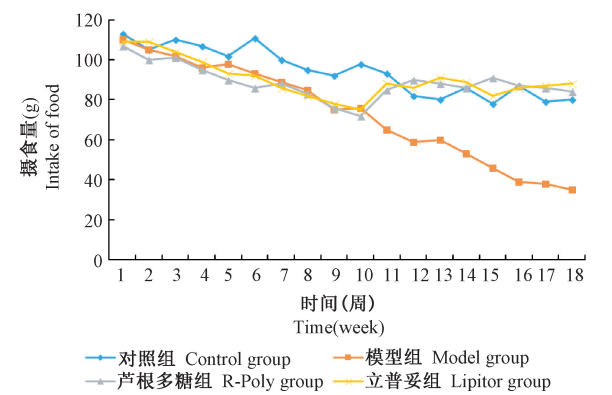


图 2 大鼠每周摄食量
Figure 2 Time-course changes in weekly food intake in rats

2.2 芦根多糖对大鼠血脂水平的影响

由表 2 可知, 与对照组相比, 模型组的 TC、LDL-C、HDL-C 水平均明显升高 (*P* < 0.01), TG 水平明显降低 (*P* < 0.01); 与模型组相比, 芦根多糖组和立普妥组的 TC、HDL-C 和 LDL-C 水平均降低 (*P* < 0.01), 且与对照组相比差异无显著性 (*P* > 0.05)。

2.3 肝大体观察

对照组大鼠肝色泽深红, 有光泽, 质软, 边缘锐利。模型组大鼠肝色泽明显变黄, 有油腻感, 质脆, 边缘圆钝。芦根多糖组和立普妥组大鼠肝较模型组均明显改善, 色泽趋于深红, 边缘锐利。见图 3。

2.4 肝和主动脉病理形态学变化

对照组大鼠肝细胞呈放射状排列, 肝组织结构较完整, 肝细胞排列较整齐, 无脂肪变性; 模型组大鼠可见广泛的肝细胞脂肪变性, 肝细胞内有脂滴, 呈气球样变, 并有炎症细胞浸润, 少数出现坏死灶; 芦根多糖组大鼠可见较局限的肝细胞脂肪变性, 未见细胞坏死; 立普妥组大鼠肝细胞未见明显脂肪变性, 无炎症细胞浸润。芦根多糖组和立普妥组的肝

表 2 芦根多糖对大鼠血脂水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8, \text{mmol/L}$)

组别 Groups	甘油三脂 Triglyceride	总胆固醇 Total cholesterol	高密度脂蛋白胆固醇 High-density lipoprotein-cholesterol	低密度脂蛋白胆固醇 Low-density lipoprotein-cholesterol
对照组 Control group	0.90 ± 0.08	1.61 ± 0.33	1.56 ± 0.29	0.23 ± 0.06
模型组 Model group	0.19 ± 0.05 **	8.61 ± 1.70 **	4.42 ± 1.36 **	8.10 ± 1.85 **
芦根多糖组 R-Poly group	0.86 ± 0.17 ##	1.67 ± 0.43 ##	1.43 ± 0.31 ##	0.33 ± 0.16 ##
立普妥组 Lipitor group	0.69 ± 0.25 ##	1.59 ± 0.24 ##	1.47 ± 0.17 ##	0.29 ± 0.09 ##

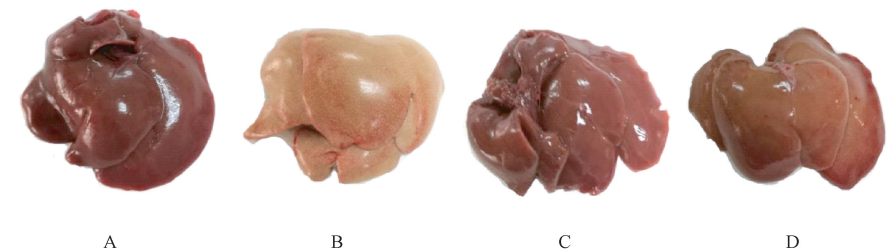
注: 与对照组相比, ** *P* < 0.01; 与模型组相比, ## *P* < 0.01。
Note. Compared with the control group, ** *P* < 0.01. Compared with the model group, ## *P* < 0.01.

细胞脂肪变性程度均较模型组低。见图 4。各组大鼠的主动脉未见动脉粥样斑块。

3 讨论

目前认为高脂血症的发病,大部分与遗传因素和饮食有关,小部分继发于某些全身性疾病(如肾病综合征),高脂血症与脂代谢的异常密切相关,在脂蛋白代谢过程中多种环节受到障碍,有可能导致脂蛋白代谢紊乱,引起高脂血症^[5],而脂代谢异常主要与外源性脂质或其它相关物质摄取增加、内源

性脂质合成增加、脂质转运或分解代谢异常有关^[6]。当外源性脂质摄取增加,如长期高脂饮食时,不仅可促使胆固醇含量增加,低密度脂蛋白(LDL)受体合成减少,脂质代谢减少,还可使肝经内源性途径合成极低密度脂蛋白(VLDL)增加;在内源性脂质方面,肝是其合成的主要部位,当高糖高脂膳食、血液中胰岛素及甲状腺素增多、胰高血糖素及皮质醇减少时,肝胆固醇合成限速酶活性增加,使胆固醇合成增加,长此以往容易引发高脂血症。

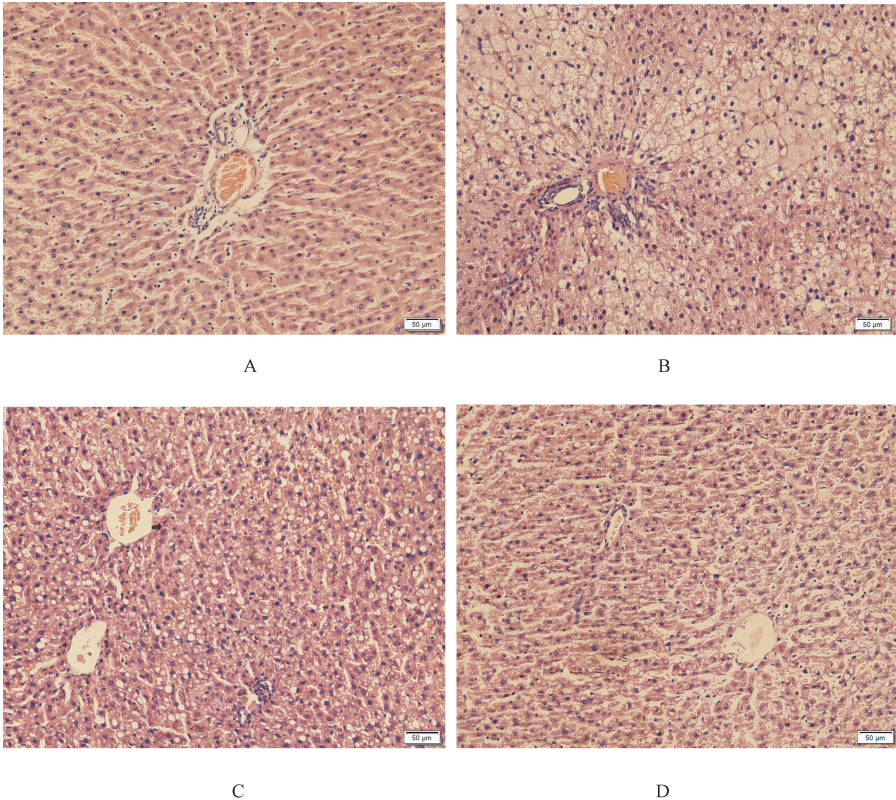


注:A:对照组;B:模型组;C:芦根多糖组;D:立普妥组。

图3 大鼠肝大体观察

Note. A: Control group; B: Model group; C: R-Poly group; D: Lipitor group.

Figure 3 Gross observation of liver tissue in rats



注:A:对照组;B:模型组;C:芦根多糖组;D:立普妥组。

图4 大鼠肝病理变化(HE 染色, × 200)

Note. A: Control group; B: Model group; C: R-Poly group; D: Lipitor group.

Figure 4 Pathological liver changes by microscopy in rats from different groups. HE staining

本研究通过高脂饮食诱导大鼠高脂血症,实验结果表明模型组大鼠血清中的 TC 和 LDL-C 水平均明显高于对照组,且 LDL-C 的水平与 TC 有相关性。而 11 周后模型组大鼠体重下降,除与高脂饲料的营养成分有关外,饲料配方增加了脂肪的含量,食欲和摄食量减少,导致大鼠蛋白质摄入不足^[7]。尤为重要的是与模型组大鼠自身的高脂血症有关,高血脂可造成大鼠组织器官的病理损害^[8],尤其是严重的脂肪肝,其摄食量减少导致体重下降。芦根多糖治疗后能显著降低大鼠血清中的 TC 和 LDL-C 水平,肝细胞脂肪变性程度减轻,大鼠体重维持在一定水平。表明芦根多糖能降低血脂和改善肝细胞脂肪变性。

目前已证实的中药降脂机制主要包括减少外源性脂质的吸收和促进排泄、抑制内源性脂质的合成、调控脂代谢蛋白和基因表达、抗过氧化应激反应和改善胰岛素抵抗^[9]。芦根多糖是芦根中天然活性成分,由于其结构和性质的特殊,抗氧化性强,具有清除生物体内自由基,减少脂质过氧化产物^[3-4],抗肿瘤、保肝护肾等作用^[10-14]。基于上述研究,本实验中芦根多糖改善大鼠高脂血症的机制可能与其抗氧化有关,但具体机制仍需进一步的研究。

实验中还发现模型组的 TG 水平降低,王玉明等^[15]研究发现,喂养添加胆固醇饲料大鼠的肝胆固醇酯化酶 (ACAT) 和胆固醇异化的限速酶——7 α -羟化酶基因表达增高,然而胆固醇合成的关键酶活性明显下降,使高胆固醇饮食大鼠肝胆固醇水平降低,导致肝外转移的 TG 减少,因此胆固醇对血清 TG 浓度的影响可能受动物的代谢状态和饲料组成影响。

参考文献:

- [1] 颜廷发. 高脂血症与脂肪肝患病率相关性分析 [J]. 临床医药文献电子杂志, 2014, 1(8): 1412, 1415.
- [2] 姚恺, 祖恒兵. 脂代谢紊乱在阿尔茨海默病发病机制中的作用 [J]. 神经解剖学杂志, 2015, 31(2): 261-264.
- [3] 王中华, 郭庆梅, 周凤琴. 芦根化学成分、药理作用及开发利用研究进展 [J]. 辽宁中医药大学学报, 2014, 16(12): 81-83.
- [4] 沈蔚, 任晓婷, 张建, 等. 芦根多糖的提取及其抗氧化活性的研究 [J]. 时珍国医国药, 2010, 21(5): 1078-1080.
- [5] 张沛然, 郭改会. 高脂血症的发病机制及分类 [J]. 中国临床医生, 2012, 40(3): 18-20.
- [6] 王建枝, 殷莲华. 病理生理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 83-84.
- [7] 钱晓飞, 汤家铭. 特殊配方饲料引起实验动物体重增长缓慢的原因探讨 [J]. 中国比较医学杂志, 2007, 17(12): 752-754.
- [8] 张俊青, 石京山, 王丽华, 等. 银丹心脑血管软胶囊调血脂作用的实验研究 [J]. 遵义医学院学报, 2010, 33(1): 4-6.
- [9] 刘晶, 崔建华. 高脂血症的中药治疗进展 [J]. 天津药学, 2017, 29(3): 70-74.
- [10] 张国升, 凡明月, 彭代银, 等. 芦根多糖对四氯化碳小鼠肝损伤的保护作用 [J]. 中国药理学通报, 2002, 18(3): 354-355.
- [11] 李立华, 张国升. 芦根多糖保肝作用及抗肝纤维化的研究 [J]. 安徽中医学院学报, 2007, 26(5): 32-34.
- [12] 王珍, 尤其嘉, 杨靖亚, 等. 芦根多糖对镉中毒小鼠肝肾组织损伤的保护作用 [J]. 食品工业科技, 2013, 34(2): 349-352.
- [13] 韩光磊, 李立华, 高家荣, 等. 芦根多糖抗免疫性肝纤维化作用及机制研究 [J]. 中国中医药信息杂志, 2012, 19(7): 42-43.
- [14] 徐行仙. 芦根多糖对高脂诱导大鼠肾损伤的保护作用 [J]. 中国医药导报, 2014, 11(19): 24-27.
- [15] 王玉明, 王静凤, 薛长湖. 胆固醇影响大鼠脂肪代谢的机制研究 [J]. 营养学报, 2007, 29(6): 530-534.

[收稿日期]2017-12-14