

气血并治方组分不同配伍干预高脂血症大鼠的比较研究*

刘剑刚¹, 马鲁波¹, 史大卓^{1**}, 董国菊¹, 张红霞¹, 栾连军², 程翼宇²

(1. 中国中医科学院西苑医院 北京 100091; 2. 浙江大学药学院 杭州 310027)

摘要:目的:对优化均匀设计的气血并治方有效组分D、E、F进行不同配伍配比的进一步验证,观察和比较其对高脂血症模型大鼠的病理环节作用强度和作用靶点的差异。方法:采用SD大鼠,100只,其中90只给予高脂饲料喂食7天后,随机分层分组:全方组;D、E原方配伍组;D、E优化配伍组;D、E优全之间组;D、E优化反伍组;原方配伍加F组;优化配伍加F组;气血并治方组分D主要为芍药苷约占49.12%、E组分主要为总黄酮约占30.0%,F组分主要为总酸约占32.07%;阳性药物对照组(血脂康,0.108 g·kg⁻¹)和高脂模型组。另设空白对照组(喂普通饲料)。各药物组按药物配伍比例给予灌胃14天后,动物麻醉后取血测定血脂、血小板聚集性、血管活性物质和炎症水平指标。结果:与模型组比较,气血并治方有效组分D、E原方配伍组及优化配伍组对胆固醇(TC)有显著降低作用($P<0.05$),优化配伍组降低TC的水平最低为(3.49±0.86)mmol·L⁻¹;全方组、D、E原方配伍组和优化配伍组对血小板最大聚集率有显著抑制作用($P<0.05$, $P<0.01$),而优化反配伍(D、E反比例)组则无作用;D、E原方配伍组、优化配伍组及优全之间组对6-酮-前列腺素F_{1α}(6-Keto-GPF_{1α})有显著升高作用($P<0.05$),D、E优化组对内皮素(ET)有降低作用($P<0.05$),其他各组对血管活性物质没有显著影响;全方组、D、E原方配伍加F组对白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)水平有显著抑制作用($P<0.05$, $P<0.01$)。结论:气血并治方有效组分原方配伍和优化配伍的作用环节及作用强度有一定差异,加入F部位后对炎症水平的抑制作用有一定的增强。

关键词: 气血并治方 高脂血症 脂质代谢 血小板功能 炎症因子

doi: 10.11842/wst.2014.09.006 中图分类号:R285.5 文献标识码:A

中药复方是中医临床药物治疗疾病的主要形式,它基于中医辨证施治的配伍理念,选择恰当的中药饮片定量配伍而成,是中医辨证论治理论的具体体现。阐明中药复方治疗作用的物质基础及作用原理,将中药的有效组分进行优化“配伍”,达到中药方剂的功效,进而做到药物成分含量确切、生产工艺和药品质量可控、药效评价标准可测,且易于

规范化是中药现代化的一个方向^[1]。

气血并治方由传统活血化瘀名方血府逐瘀汤化裁而来,由活血理气中药川芎、赤芍、红花、桃仁、柴胡和枳壳组成,以往研究证明该方具有调节脂质代谢、抑制血小板黏附和聚集性、抑制血栓形成和稳定动脉粥样硬化(Atherosclerosis, AS)斑块的作用^[2-3]。前期研究运用均匀设计对气血并治方不同组分进行配伍配比,筛选并确定了气血并治方有效组分的配伍配比^[4],但方中理气药和活血药有效组分的作

收稿日期:2014-02-02

修回日期:2014-02-23

* 科学技术部国家重点基础研究发展规划项目“973”计划(G19990544-05):方剂关键科学问题的基础研究——气血并治方防治动脉粥样硬化(AS)的研究,主课题负责人:王永炎,张伯礼,子课题负责人:史大卓,程翼宇;国家自然科学基金委面上项目(81273933):益气活血中药配伍与双抗血小板药物相互作用的机理研究,负责人:史大卓。

** 通讯作者:史大卓,本刊编委,研究员,主要研究方向:心血管病中西医结合临床和基础研究。

用环节、作用强度是否相同?方中活血药和理气药不同组分配伍对比对 AS 的一些病理环节有无影响?这对阐释中药复方的配伍配比具有指导意义。课题研究气血并治方药物不同组分配伍及方中理气药和活血药组分对高脂血症大鼠脂质代谢、血小板功能、炎症水平、血管活性物质等因素的影响,观察它们的作用强度和作用环节的差异,为气血并治方的配伍内涵进行科学阐释提供实验依据。

1 材料与方

1.1 实验动物

SD 大鼠,6—8 周,100 只,体质量(180—200)g,清洁级(VAF 级),雌雄各半。由北京维通利华实验

动物技术有限公司提供,合格号:SCXK(京)2002-0003。

1.2 实验药物

气血并治方有效组分提取物采用全方水提取液浓缩、大孔吸附树脂层析及乙醇梯度洗脱方法进行全方组分分离。对洗脱的各流份采用定性鉴别及高效液相色谱法(High Performance Liquid Chromatography, HPLC)分析,合并成分相似的流份,得到 A、B、C、D、E、F 6 个部位,每一部位主要由总糖、总黄酮、总蛋白、总酸、总皂苷和芍药苷等组成,指纹图谱见图 1。经优化的均匀设计得知气血并治方提取物的有效组分是 D(主要为芍药苷,占该部位的 49.12%)、E(主要为黄酮类,占该部位的 30.0%)、F(主要为总酸,占该部位的 32.07%)组分,优化配伍比例约为 1:1:1^[5]。实验设计分为 7 组药物,见表 1。

气血并治方组分及配比由浙江大学药学院制备(单盲法)。血脂康胶囊,0.3 g/粒,国药准字 Z10950029,北大维信制药公司生产,批号:20010226。

1.3 实验试剂与仪器

胆固醇(TC,批号:010116)、甘油三酯(TG,批号:010126),由北京中生生物工程高技术公司生产;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C,批号:010212)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C,批号:010215),由北京利德曼生化技术有限公司生产;二磷酸腺苷(ADP,批号:702L01),由美国 Biopool International 公司生产;

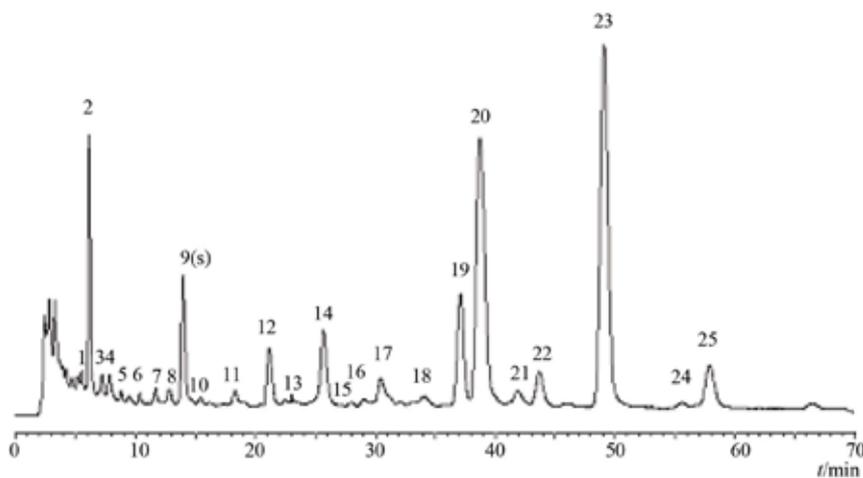


图 1 气血并治方有效部位的 HPLC 色谱指纹图谱

注:指纹图谱均显示 25 个共有峰。图中 1—5 为有效部位(D、E、F)的指纹图谱。通过保留时间和紫外光谱比较,确定 9 号峰为芍药苷,以此为参照物,计算其余各峰的相对保留时间和单峰面积大于 5%总峰面积色谱峰的相对峰面积。保留时间(0—20) min 内有 11 个峰,主要特征峰有 2 号、9 号,其余各峰较小(20—70) min 内有 14 个峰,主要特征峰有 19 号、20 号、23 号。经对照品比较与光谱分析,确定 2 号为芍药苷,12 号为阿魏酸,20 号为柚皮苷,22 号为橙皮苷,23 号为新橙皮苷。

表 1 气血并治方各组分配伍及区别

组别	各组分配伍及区别	简称
1	全方提取物组,对应 2.5 g 的提取物	全方组
2	D、E 原方配伍,与 1 组相比,差别在于去除了 A、B、C、F 部位	D、E 原配组
3	D、E 优化配伍,将 2 组得到的总质量按优化比分配作为 D、E 部位量	D、E 优配组
4	D、E 验证配伍,与 3 组配伍相反,原理与 3 组相同	优化反伍组
5	D、E 验证配伍,配伍比例居于 3 组与全方之间	优全之间组
6	在 2 组加入了 F 部位,与 1 组相比,差别在于去除了 A、B、C 部位	原配加 F 组
7	与 3 组相比,加入 F 部位	优化加 F 组

降钙素基因相关肽(CGRP)、内皮素(ET)试剂盒、血栓素 B₂ (TXB₂) 和 6-酮-前列腺素 F_{1α} (6-Keto-PGF_{1α})、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)、白细胞介素 2(IL-2)试剂盒,由解放军总医院放射免疫研究所提供。

RX-2000 型全自动生化仪(美国 TECHNICON 公司),LBY-NJ2 型血小板聚集仪(北京普利生公司);XSN-682 型放射免疫 r 计数仪(上海核辐射仪器有限公司)。

1.4 动物造模与分组

动物分笼饲养,室温 23℃—25℃,湿度 50%—70%。动物饲养一周后,除空白对照组动物外,其余各组动物给予高脂饲料(高脂饲料:2%胆固醇、10%猪油、0.2%甲基硫氧嘧啶、0.5%胆盐、87.3%普通饲料),喂高脂饲料 7 天后,随机分层分组:①全方组;②D、E 原配组;③D、E 优配组;④优化反伍组;⑤优全之间组;⑥原配加 F 组;⑦优化加 F 组。⑨阳性对照药物组:血脂康胶囊组 0.108 g·kg⁻¹;⑩高脂模型组,喂高脂饲料;⑪空白组:喂普通饲料。各组药物比例设计为盲法,以临床日用量(生药量)换算,相当于大鼠 6.30 g(生药)/kg 体质量比例计算,分别给予 7 种不同组分的配伍配比,以全方提取物浸膏干燥成粉(胶囊剂型粉)量计算给药。用自来水稀释相应浓度,灌胃给药。实验分组及给药剂量见表 2。

第 2 周开始给药,连续 2 周。除空白组外,其余各组继续喂食高脂饲料,所试药物用自来水稀释所需浓度灌胃,空白组、模型组等量生理盐水灌胃。

1.5 检测指标与测定方法

第 14 天末次给药后,禁食不禁水 12 h,20%氨基甲酸乙酯(0.7 mL/100 g 体质量)麻醉后,腹主动脉采血,进行血脂、血小板功能、炎症介质、血管活性物质等指标检测。检测方法:TC 采用 CHOD-PAP 法;TG 采用 GPO-PAP 法;HDL-C、LDL-C 采用直接测定法;血小板聚集性采用比浊法,ADP 浓度为 0.2 mmol;ET 采用免疫非平衡法;CGRP 采用放射免疫法;TXB₂、6-Keto-PGF_{1α} 采用免疫平衡法测定;IL-2、IL-6 和 IL-8 采用免疫平衡法测定。实验过程中对动物处置方法符合《北京市实验动物福利伦理审查指南》的要求。

1.6 统计学处理

所有数据采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布和方差齐性时,应用方差分析中的平均值多重比较的方法(q 检验),采用 SAS 系统单因素方差分析(ONE-WAY ANOVA),计数资料,采用卡方检验。统计软件采用 SAS 8.1 版完成,基线比较检验水平 $\alpha=0.10$,组间比较检验水平 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 为差异有统计学意义,实验数据统计学处理由第三方完成。

2 结果

2.1 气血并治方有效组分不同配伍对大鼠血脂的影响

大鼠喂高脂饲料后,与空白组比较,3 周后大鼠血清 TC 水平和 LDL-C 水平显著升高($P<0.01$)。大鼠 HDL 指标也显著升高($P<0.01$),主要因为高脂饲料喂养后胆固醇含量及 LDL-C 含量显著升高相继引起 HDL 指标升高,当胆固醇含量及 LDL-C 含量下降时,升高的 HDL 也随之下降至接近正常水平。与空白组比较,模型组 VLDL 水平没有显著差异。

与模型组比较,气血并治方有效组分 D、E 原配组对 TC 有显著的降低作用($P<0.05$),7 组中优化配伍后降低胆固醇含量最低($P<0.01$),但与其他各组无显著差异,见表 3。

2.2 气血并治有效组分不同配伍对大鼠血小板功能的影响

动物高脂造模后,与空白组比较,模型组的小血小板聚集程度有所增加,但无统计学差异,这是由

表 2 气血并治方有效组分配伍的药物剂量(g)

组别组	各组提取物重量	相当于生药量	每 100 g 大鼠体质量 喂食提取物的量
全方组	177.00	600.00	0.21
D、E 原配组	48.60	1 800.00	0.18
D、E 优配组	48.60	1 800.00	0.08
优化反伍组	48.60	1 800.00	0.37
优全之间组	48.60	1 800.00	0.17
原配加 F 组	51.84	1 800.00	0.08
优化加 F 组	51.84	1 800.00	0.13

于高脂血浆影响血小板聚集应用比浊法的测定。与模型组比较, 气血并治方提取物不同配伍均有一定抑制血小板聚集的作用。与模型组比较, 全方组及 D、E 组分原配组对血小板最大聚集率降低幅度最大 ($P<0.01$), 优化配伍组对血小板最大聚集率也有抑制作用 ($P<0.05$), 若优化后颠倒 D、E 比例进行配伍即优化反伍组, 则无作用, 结果见表 4。

2.3 气血并治有效组分不同配伍对大鼠血管活性物质的影响

与空白组比较, 模型组大鼠的血管活性物质指标有一定的变化, 但统计学上无显著差异, 推测短期高脂饮食喂食尚未对动物血管造成明显损害。与模型组比较, 气血并治方 D、E 原配组、D、E 优化组及优全之间组对 6-Keto-PGF_{1α} 有显著升高作用 ($P<$

表 3 气血并治方有效组分配伍对大鼠血脂指标的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	药物剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	TC/ $mmol\cdot L^{-1}$	TG/ $mmol\cdot L^{-1}$	HDL-C/ $mmol\cdot L^{-1}$	LDL-C/ $mmol\cdot L^{-1}$	VLDL-C/ $mmol\cdot L^{-1}$	TC/HDL-C
空白组	-	1.77±0.28	0.29±0.09	1.01±0.14	0.74±0.20	0.06±0.02	1.76±0.22
模型组	-	7.10±3.59 ^{ΔΔ}	0.32±0.14	2.15±0.48 ^{ΔΔ}	5.27±3.22 ^{ΔΔ}	0.07±0.03	3.25±2.12 ^Δ
全方组	2.07	4.63±2.02	0.64±0.6	1.53±0.31 ^{**}	4.00±3.23	0.13±0.14	2.91±1.02
DE 原配组	1.75	4.24±0.78 [*]	0.32±0.13	1.46±0.24 ^{**}	2.82±0.78 [*]	0.06±0.03	2.91±0.63
DE 优化组	0.81	3.49±0.86 ^{**}	0.33±0.19	1.32±0.28 ^{**}	2.04±0.64 ^{**}	0.07±0.05	2.45±0.53
优化反伍组	3.74	4.28±1.47 [*]	0.40±0.19	1.25±0.17 ^{**}	2.96±1.47	0.08±0.04	3.50±1.25
优全之间组	1.73	4.41±0.90 [*]	0.33±0.10	1.45±0.25 ^{**}	2.88±0.93 [*]	0.06±0.02	3.31±1.03
原配加 F 组	0.78	4.72±1.12	0.41±0.26	1.28±0.30 ^{**}	3.24±1.17	0.08±0.06	3.61±1.30
优化加 F 组	1.30	4.10±0.87 [*]	0.58±0.23 [*]	1.31±0.21 ^{**}	2.62±1.47 [*]	0.12±0.05 [*]	3.24±0.91
血脂康组	0.11	5.33±1.44 [*]	0.23±0.05	1.45±0.28 ^{**}	3.68±1.61	0.05±0.01	3.36±1.06

注:与空白组比较, ^Δ $P<0.05$, ^{ΔΔ} $P<0.01$;与模型组比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

表 4 气血并治有效组分不同配伍对大鼠血小板功能指标的影响($\bar{x}\pm s$, $n=10$)

组别	药物剂量/ $g\cdot kg^{-1}$	血小板聚集率 PAgT/%			
		1 min	3 min	5 min	最大聚集率
空白组	-	50.2±10.7	47.8±17.64	45.2±19.32	65.0±16.13
模型组	-	45.1±22.76 ^Δ	49.5±25.91	46.0±22.97	68.6±17.41
全方组	2.07	37.6±8.15	35.1±7.36	32.9±7.32	39.0±9.21 ^{**}
DE 原配组	1.75	35.6±9.20	27.4±11.74	21.6±14.95	42.0±8.44 ^{**}
DE 优化组	0.81	40.7±6.41	38.7±11.45	33.7±12.28	49.9±13.63 [*]
优化反伍组	3.74	51.7±10.88	47.0±12.26	43.5±13.09	60.1±14.94
优全之间组	1.73	48.0±18.39	41.9±19.78	39.0±18.89	52.3±10.32 [*]
原配加 F 组	0.78	37.4±16.71	31.5±14.35	26.8±14.20	53.4±17.59 [*]
优化加 F 组	1.30	39.9±13.39	34.9±15.25	33.1±13.16	50.4±15.84 [*]
血脂康组	0.11	32.4±9.04	31.6±9.61	28.5±9.72	41.7±11.83 ^{**}

注:与空白组比较, ^Δ $P<0.05$;与模型组比较, ^{*} $P<0.05$, ^{**} $P<0.01$ 。

0.05), 优全之间组对 TXB₂ 有显著升高作用 ($P < 0.05$), 但三组对 TXB₂/6-Keto-PGF_{1 α} 比值无显著差异。与模型组比较, 气血并治方 D、E 优化组对 ET 有显著降低作用 ($P < 0.05$), 其余各药物组没有显著差异。结果见表 5。

2.4 气血并治有效组分配伍比对大鼠血清炎症因子的影响

与空白组比较, 造模后大鼠血清炎症因子 IL-6、IL-8 水平显著升高 ($P < 0.05$)。与模型组比较, 气血并治方全方组分对 IL-6、IL-8 水平有显著降低作用 ($P < 0.05$), 原配伍加 F 组对 IL-6、IL-8 有显著

抑制作用 ($P < 0.05, P < 0.01$), 而优化配伍加 F 组对 IL-6、IL-8 有降低作用, 但尚无统计学差异。与模型组比较, 优化配伍对 IL-8 有显著降低作用 ($P < 0.01$)。结果见表 6。

3 讨论

中药复方作为一个有机的整体进行研究, 并对中药复方的有效组分进行必要优化的研究方法是现代中药研究的一个方向^[5]。实验研究在中医药基础理论的指导下, 将气血并治方制剂作为一个有机整体进行系统研究, 将复方中的有效组分进行配伍

表 5 气血并治方有效组分配伍对大鼠血管活性物质的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	药物剂量/g·kg ⁻¹	6-Keto-PGF _{1α} /ng·L ⁻¹	TXB ₂ /ng·L ⁻¹	TXB ₂ /6-KetoPGF _{1α}	ET/ng·L ⁻¹	CGRP/ng·L ⁻¹
空白组	-	367.63±62.76	341.19±222.03	0.86±0.40	120.94±12.97	29.36±8.62
模型组	-	372.35±83.39	328.13±124.61	0.83±0.36	138.56±16.46	34.54±8.54
全方组	2.07	348.21±86.20	267.53±117.41	0.76±0.28	134.59±13.51	41.02±15.33
DE 原配组	1.75	448.44±96.99*	373.42±97.49	0.88±0.36	124.28±19.99	35.89±20.50
DE 优化组	0.81	467.02±82.68*	418.14±177.41	1.09±0.21	113.20±8.53*	46.44±19.03
优化反伍组	3.74	395.36±84.31	319.58±77.70	0.86±0.45	133.42±15.47	30.98±10.89
优全之间组	1.73	465.53±84.44*	547.68±251.22*	0.99±0.49	121.13±17.06	33.79±17.41
原配加 F 组	0.78	472.85±97.58*	468.11±194.51	1.08±0.24	127.06±20.80	45.50±21.34
优化加 F 组	1.30	331.81±51.20	451.18±161.71	1.27±0.11*	130.14±14.00	38.31±16.04
血脂康组	0.11	357.34±80.02	370.39±127.88	1.07±0.36	128.36±7.87	39.39±17.48

注: 与模型组比较, * $P < 0.05$ 。

表 6 气血并治方有效组分配伍对大鼠血清对炎症因子的影响($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	药物剂量/g·kg ⁻¹	IL-2/ng·L ⁻¹	IL-6/ng·L ⁻¹	IL-8/ μ g·L ⁻¹
空白组	-	4.04±0.76	237.40±26.25	0.23±0.09
模型组	-	4.68±0.69	293.82±32.55 ^Δ	0.43±0.06 ^Δ
全方组	2.07	5.04±0.36	205.21±35.50*	0.25±0.04*
DE 原配组	1.75	4.71±0.49	193.91±55.82	0.26±0.10
DE 优化组	0.81	4.79±0.41	215.56±28.40	0.25±0.03**
优化反伍组	3.74	4.65±1.02	216.38±48.02	0.25±0.12*
优全之间组	1.73	5.18±0.53	178.93±31.70**	0.24±0.08*
原配加 F 组	0.78	5.74±0.75	174.37±39.15**	0.27±0.06*
优化加 F 组	1.30	4.33±0.57	189.04±46.46	0.30±0.06
血脂康组	0.11	4.94±1.12	192.32±31.90*	0.35±0.10

注: 与空白组比较, ^Δ $P < 0.05$; 与模型组比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

配比,通过中医药组方原则阐述方中活血药和理气药的作用机制。而中药复方中的化学成分是中药发挥药效药理作用的物质基础,也是中药现代化研究中的关键^[6]。开展中药复方的化学研究,对阐明中医的方药理论和揭示中药的配伍规律和作用机制具有重要意义。前期研究将气血并治方作为一个整体,其化学成分分为 A、B、C、D、E、F 6 个部分,通过均匀设计试验发现其有效组分是 D、E、F 部位,并进行优化配伍配比,其有效组分的化学成分主要由芍药苷、总黄酮和总酸组成。其中 D 组分(芍药苷含量 49.12%、总酸含量 18.26%)为赤芍和川芎主要的有效组分,E 组分(总黄酮含量 30%、总酸含量 20.43%)为枳实和柴胡主要的有效组分,D、E 配伍可以认为是气血并治方中理气药与活血药的组分配伍。而 F 组分(总酸含量 32.07%)为川芎主要的有效组分。

气血并治方由传统活血化瘀名方血府逐瘀汤化裁而来,前期研究表明,对 AS 具有较好的药理作用^[7],中医认为 AS 属于“瘀证”、“痰证”、“脉痹”等范畴,血脉瘀阻是贯穿于 AS 发病过程中的基本病理环节,是 AS 的主要病机之一,故理气活血是 AS 的主要治法之一,运用气血并治方治疗 AS 体现了中医学的治疗原则和配伍原则。气血并治原方配伍配比,主要依据传统中药(血府逐瘀汤原方配比,约 1:1)的配伍比例,而优化配伍则提高了理气药组分(约 1:2)的配伍比例。血清 TC 是动脉粥样硬化(AS)和冠心病等的主要危险因素^[8],LDL-C 可直接参与 AS 的发生、发展过程^[9]。降低血中 TC 和 LDL-C 是预防 AS 发生的重要措施。气血并治有效组分原方比例配伍有显著降低大鼠血清 TC 作用,而优化配伍(1:2)降低 TC 幅度的较大,提示理气药和活血药有协同降低 TC 的作用。

血管活性物质广泛分布于心血管系统,ET-1 是一种强烈的缩血管作用的活性多肽物质^[10],CGRP 则是一种较强的舒血管物质^[11]。气血并治方优化配伍组有显著降低 ET 的作用,其余各组实验药物未显示出对血浆 ET、CGRP 物质的影响,可能短期高脂饮食还没有引起动物血管内皮细胞的损伤和变化,而水溶性提取方法和乙醇提取方法对药物成分有不同的影响^[12]。临床许多血栓性疾病,如脑梗塞、急性心肌梗塞等均存在血小板活化异常导致血小板聚集性增加。气血并治方原方配伍对血小板聚集

率的降低作用最大($P<0.01$),优化配伍后对血小板聚集率作用有所减弱($P<0.05$)。而优化反伍比例进行配伍,即加大活血药组分则作用并不显著。说明并不是活血药用量越大对血小板聚集率的影响越大,在活血药中配伍配比适当方可达到最佳效果。TXA₂ 是由血小板微粒体合成并释放的一种具有强烈促进血管收缩和血小板聚集的生物活性物质,半衰期极短并迅速代谢为无活性的 TXB₂。PGI₂ 是血管壁内皮细胞合成和释放的另一种抗血小板聚集和舒张血管的生物活性物质,生物半衰期约 3 min,迅速代谢生成 6-Keto-PGF_{1 α} ,在正常生理状态下血浆中两种物质 TXA₂ 和 PGI₂ 处于平衡状态^[13],共同影响血管的舒张与收缩。与模型组比较,气血并治方原方配伍组、优化配伍组和优全之间组有显著升高 6-Keto-PGF_{1 α} 水平的作用,但优全之间组也同时升高 TXB₂ 水平,而对 TXB₂/6-Keto-PGF_{1 α} 平衡无显著影响。从本实验结果看,理气药有效组分比例的增加会升高血浆 6-Keto-PGF_{1 α} 的水平。

炎性介质及细胞因子在 AS 发病机制中的作用越来越受到人们的关注^[14],尤其是 IL-2、IL-6 和 IL-8 能够刺激 C 反应蛋白(CRP)和纤维蛋白原的产生,IL-2 主要由 T 细胞产生,IL-6 主要由单核巨噬细胞、Th2 细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞产生,IL-8 主要由单核-巨噬细胞产生,它们共同的作用可刺激巨噬细胞激活及中性粒细胞产生组织因子和基质金属蛋白酶促进血小板聚集和炎症作用^[15]。气血并治方全方组对升高的 IL-8 有明显的降低作用,与模型组相比具有显著差异($P<0.05$),原配伍加 F 组对 IL-2、IL-6 有显著抑制作用,优化配伍后对 IL-8 也有显著降低作用,表明组分配伍中 F 组分对炎症水平的作用,也说明气血并治方中的理气药组分对炎性介质有一定的抑制作用。

研究发现,中药复方的药效作用并不以一种有效成分的高低来确定,各复方中药的药效成分间有一种比例关系决定着中药的药理作用。实验研究表明,气血并治方全方组和原方配伍对降低血小板聚集作用比较突出,原方优化后与活血药组分配伍在降低 TC 方面作用增强,而加大活血药的组分并不能增加对血小板聚集性的影响。由此表明中药复方组方配伍必须遵循中医气血理论,偏离中医药方剂的配伍原则,会导致药效药理作用的在一定程度上的降低。而原方配伍和优全之间配伍加入 F 部位

后,对动物血清炎症水平的抑制作用有较大提高,使全方组分配伍作用的环节更为广泛。可见气血并治方中活血药和理气药组分作用环节和作用强度有所不同,两者配伍后对动物的药效药理作用有一定的增强。

致谢:本实验统计学处理部分由北京大学数学科学学院耿直教授、丁悦静博士协助完成,谨致谢忱。

参考文献

- 姚新生,胡柯.中药复方的现代化研究化学进展.化学进展,1999,19(2):61-66.
- 张红霞,刘剑刚,马鲁波,等.气血并治方及方中理气药、活血药对高脂血症血瘀大鼠炎症因子的干预作用.北京中医药大学学报,2004,27(4):2-29.
- 刘剑刚,董国菊,史大卓,等.气血并治方水溶性提取物对正常大鼠血液流变性和血管活性物质的影响.微循环学杂志,2005,15(2):48-51.
- 刘剑刚,马鲁波,张大武,等.均匀设计筛选理气活血中药提取物优化配伍的实验研究.世界科学技术—中医药现代化,2013,15(9):1882-1889.
- 苗明三,马瑞娟,魏荣瑞,等.组分中药配比研究方法及其思考.河南大学学报(医学版),2011,30(1):2-5.
- 石任兵,刘斌,石钺,等.中药复方化学与创新药物研究.世界科学技术—中医药现代化,2003,5(6):6-11.
- 刘剑刚,董国菊,史大卓,等.气血并治方有效组分对载脂蛋白E基因敲除小鼠动脉粥样硬化不稳定斑块的干预作用.中国药理学与毒理学杂志,2008,22(4):263-269.
- Devaki M, Nirupama R, Yajurvedi H N. Chronic stress-induced oxidative damage and hyperlipidemia are accompanied by atherosclerotic development in rats. *Chronobiology International*, 2013, 16(2):233-243.
- 袁英,常富业,黄曼维,等.多重危险因素干预与老年颈动脉粥样硬化斑块关系的研究.中华老年医学杂志,2013,32(10):1051-1054.
- 董武松,李馨欣,杨俊.内皮素-1在心血管系统中的作用.国际心血管病杂志,2012,39(3):153-156.
- Tuo Y H, Guo X L, Zhang X X, et al. The biological effects and mechanisms of calcitonin gene-related peptide on human endothelial cell. *J Recept Signal Transduct Res*, 2013, 33(2): 114-123.
- 马鲁波,刘剑刚,史大卓,等.气血并治方及其配伍对高脂血症血瘀大鼠血管活性物质的影响.中国实验方剂学杂志,2006,12(4):32-35.
- 周琳,张静,袁天阳,等.重组人脑利钠肽对动脉硬化大鼠血管内皮功能的影响.中国实验诊断学,2013,17(2):247-250.
- Hu Y Y, Chen X, Huiqin Duan H Q, et al. Chinese herbal medicinal ingredients inhibit secretion of IL-6, IL-8, E-selectin and TXB₂ in LPS-induced rat intestinal microvascular endothelial cells. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, 2009, 31(4): 550-555.
- 张红霞,刘剑刚,史大卓.动脉粥样硬化发病机制和炎症反应关系研究进展.中国心血管杂志,2005,10(5):385-387.

Comparative Study of Different Component Compatibility Extracted from *Qi-Xue Bing-Zhi Fang* in Hyperlipidaemia Rat Model

Liu Jiangang¹, Ma Lubo¹, Shi Dazhuo¹, Dong Guoju¹, Zhang Hongxia¹, Luan Lianjun², Chen Yiyu²

(1. Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China;

2. College of Pharmacy, Zhejiang University, Hangzhou 310027, China)

Abstract: This study was aimed to optimize the uniform design for effective constituents in water-soluble extractives D, E, F of traditional Chinese medicine (TCM) in *Qi-Xue Bing-Zhi Fang* (QXBZF) for the further validation of the ratio of different compatibility. A total of 100 SD rats were used in the study. Among them, 90 rats were given high fat feeding for 7 days. Then, stratified randomization was used. The rats were divided into the all-party group; D, E original prescription group; D, E optimized compatible group; D, E between optimized and original group; D, E optimized but anti-compatibility group; all-party group adding F; optimized compatible group adding F; QXBZF with mainly paeoniflorin accounted for 49.12% as component D, total flavonoids accounted for 30.0% as component E, total acids accounted for 32.07% in component F; the positive drug control group (*Xue-Zhi-Kang*, 0.108 g/kg); and the high fat model group. In addition, a blank control group (with normal diet) was set. Each group was treated with gastric perfusion according to drug compatibility proportion for 14 days. Rats were sacrificed to take blood samples for the detection of serum lipid, platelet aggregation, vasoactive substance, and inflammation level. The results showed that compared with the model group, the QXBZF D, E original prescription group and D, E optimized

compatible group had significant decreasing effects on TC ($P < 0.05$). The lowest level of TC decreased by optimized compatible group was (3.49 ± 0.86) mmol/L. The all-party group, D, E original prescription group and optimized compatible group can inhibit the platelet with maximum aggregation rate effectively ($P < 0.05$, $P < 0.01$); while the D, E optimized but anti-compatibility group (with D, E inverse proportion) had no effect on it. All-party group and the D, E original group adding F had significant inhibition on IL-6 and IL-8 ($P < 0.05$, $P < 0.01$). The D, E original prescription group, D, E optimized compatible group and D, E between optimized and original group can ascend 6-Keto-PGF_{1 α} significantly ($P < 0.05$). ET-1 was decreased in the D, E optimized compatible group ($P < 0.05$). Other groups had no obvious effect on vascular active substances. It was concluded that different effects between the QXBZF D, E original prescription group and the D, E optimized compatible group were observed in action segment and strength. When F parts added, inhibitions of inflammation levels were enhanced at certain level.

Keywords: *Qi-Xue Bing-Zhi Fang*, hyperlipidaemia, lipid metabolism, platelet function, inflammatory factor

(责任编辑:李沙沙 张志华, 责任译审:王 晶)