

泽泻调脂颗粒对于高脂血症大鼠血脂调节最佳剂量配比实验研究

The optimal dose ratio experimental study of Zexie Tiaozhi granule on adjust lipids of hyperlipidemic rats

苑述刚 张英杰 马少丹 苏桂花 阮时宝
(福建中医药大学药学院, 福建 福州, 350108)

中图分类号: R589.2 文献标识码: A 文章编号: 1674-7860 (2011) 16-0005-02 证型: DGB

【摘要】目的: 探讨泽泻调脂颗粒调节高脂血症大鼠 TG 最佳剂量配比比例。方法: 采用均匀设计法, 对泽泻调脂颗粒进行拆方研究, 探讨泽泻调脂颗粒治疗高脂血症的最佳配伍比例。结果: 泽泻调脂颗粒在降低 TG 方面, 君、臣、佐三因素之比为 17.5 : 7 : 1 时药效最佳。结论: 泽泻调脂颗粒中君、臣两药中含有泽泻汤的配伍关系在泽泻调脂颗粒降低 TC 作用方面起关键作用。

【关键词】泽泻调脂颗粒; 高脂血症; 配伍; 均匀设计; 实验研究

【Abstract】 Objective: To discuss the optimal dose ratio of Zexie Tiaozhi granule on adjust lipids of hyperlipidemic rats. Methods: Using uniform design method to do separate prescription research to Zhexie Tiaozhi granule, discussing the optimal dose ratio of Zexie Tiaozhi granule on treating hyperlipidemic. Results: The optimal dose ratio of Jun, Chen, Zuo three factors in Zexie Tiaozhi granule was 17.5 : 7 : 1. Conclusion: The compatibility relations of Zexie decoction in Jun and Chen two medicine of Zexie Tiaozhi granule play a role in reducing TC.

【Keywords】 Zexie Tiaozhi granule; Hyperlipidemic; Compatibility; Uniform design; Experimental study

泽泻调脂颗粒是我校著名中医药学家阮时宝教授临床治疗脾虚湿盛、气滞血瘀型高脂血症的多年临床效方。其配方来源以泽泻汤为主方进行加减而来, 泽泻汤最早见于《金匮要略·痰饮咳嗽病篇》“心下有支饮, 其人苦冒眩, 泽泻汤主之”。该方现今临床用于治疗高脂血症、高血压病、梅尼埃氏病及糖尿病等多种疾病, 临床报道较多, 效果显著。本文采用均匀设计法, 对泽泻汤加减化裁重新组方的泽泻调脂颗粒进行拆方研究, 探讨泽泻调脂颗粒用以治疗高脂血症的最佳配伍比例。

1 实验材料

1.1 试验药物

1.1.1 中药材

泽泻调脂颗粒组方泽泻、白术、红曲等多味中药材购自福建回春堂中药房, 经本校生药学教研室王英豪讲师鉴定, 符合《中华人民共和国药典·一部》2010 年版有关规定。泽泻调脂颗粒各组方按传统方法水提、浓缩制备而成。临用时, 用蒸馏水稀释成所需浓度 (实验所用剂量均以生药计算)。

1.1.2 高脂乳剂^[1]

40g 胆固醇, 8g 胆酸钠和 4g 丙基硫氧嘧啶片分别用研钵研成粉末状。加热融化 80g 猪油, 将上述三种药品依次加入, 充分搅匀, 然后加入吐温-80, 1, 2-丙二醇各 80ml, 待所有药物充分混匀、溶解后, 用适量蒸馏水定容到 400ml, 即配成含 200g/L 猪油、100g/L 胆固醇、20g/L 胆酸钠和 10g/L 丙基硫氧嘧啶的高脂乳剂, 冰箱保存备用。用时 37℃ 温水浴保持 10min, 待乳剂融化后使用。

1.1.3 阳性对照药

脂必妥片, 成都地奥九泓制药厂生产, 批号: 0908006。将脂必妥片碾碎, 用蒸馏水溶解稀释, 配制成浓度为 0.021g/ml

的混悬液, 冰箱保储存备用。

1.2 实验动物

清洁级 SD 雄性大鼠 160 只, 体重 220g~230g, 由上海莱斯克实验动物有限公司 (许可证号: SCXK (沪) 2007-0005) 提供, 动物合格证编号分别为: 2007000503535, 2007000503721。

2 方法和结果

2.1 观测指标

以大鼠血清中甘油三酯 (TG) 为观测指标, 观察不同剂量药物组成泽泻调脂颗粒对高脂血症大鼠血脂水平的影响。

2.2 高脂血症动物模型建立

实验动物适应性饲养, 适应环境 1 周后, 随机均匀分成正常组 (10 只) 和造模组 (90 只)。造模组在普通饮食基础上, 于每日上午按照当日体重, 给予高脂乳剂灌胃一次; 正常组在普通饮食喂养基础上, 按照每日体重给予生理盐水灌胃一次。第 14 天取正常组与造模组大鼠各 10 只, 剪尾取血检测血脂 TG 水平。结果造模组 TG 水平显著升高, 显示造模成功。

2.3 每组给药方法^[2]

高脂血症大鼠模型建立成功后, 将 90 只大鼠按造模结束时称量的体重, 均匀随机分为脂必妥对照组、中药 1~7 组、模型组, 每组 10 只。各给药组除每日上午继续给予高脂乳剂外, 每日下午按体重给予相应药物灌胃一次。模型组每日上午按体重予以高脂乳剂灌胃一次, 下午给予生理盐水灌胃一次。正常组在上下午皆按体重予以生理盐水灌胃一次 (10ml/kg)。连续给药 21 天。每次灌胃后观察 5~10min, 注意观察动物的生理体征变化。

2.4 均匀设计试验

2.4.1 药味及其剂量范围选择

按照方剂学配伍理论，复方中药味分为君臣佐使四因素，并结合临床常用剂量范围，拟定各因素中每味生药日剂量范围。因素 A: 0.5~3.5g/kg; 因素 B: 0.2~1.4g/kg; 因素 C: 0.2~1.4g/kg; 因素 D: 0.1~0.7g/kg。

2.4.2 试验方案选择及试验结果

根据各因素剂量范围及实验可操作性，确定各药的各水平数相等（水平数为 7），见表 1。选用表 U₄ (7⁴) 表安排实验，试验结果见表 2。

表 1 泽泻调脂颗粒各因素水平表

水平	因素			
	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D
1	0.5	0.2	0.2	0.1
2	1	0.4	0.4	0.2
3	1.5	0.6	0.6	0.3
4	2	0.8	0.8	0.4
5	2.5	1	1	0.5
6	3	1.2	1.2	0.6
7	3.5	1.4	1.4	0.7

注：数据单位为 g。

表 2 按表 U₄ (7⁴) 表安排实验方案及结果 (n=10, $\bar{x} \pm s$)

试验号	因素 A	因素 B	因素 C	因素 D	TG (mmol/L)
1	0.5	0.4	0.6	0.6	2.21±0.34
2	1	0.8	1.2	0.5	1.96±0.39
3	1.5	1.2	0.4	0.4	1.36±0.51
4	2	2	1	0.3	1.89±0.60
5	2.5	6	0.2	0.2	1.10±0.26
6	3	1	0.8	0.1	1.23±0.38
7	3.5	1.4	1.4	0.7	0.92±0.27

注：数据单位为 g。

经过均匀设计软件包处理，TG 回归方程：Y=2.28-0.035A-0.047B+0.039C，其中，复相关系数 R=0.9851，样本容量 N=7，显著性水平慢 0.05，检验值 Ft=32.86，临界值 F (0.05, 3, 3) =9.277，Ft>F (0.05, 3, 3)，说明回归方程显著。因素 D 在方程中为被选入，说明使药在泽泻调脂颗粒配方中对于降低 TG 的贡献不大，在进一步的拆方研究过程中可以将其固定在某一个水平。对于选入方程的 A、B、C 因素，经最优化处理，得该方程的标准回归系数，分别为 A: -0.9667; B: -0.8983; C: 0.1342。说明方中君药泽泻对药效影响最大，其次为臣药、佐药。君、臣药中含有泽泻、白术，再次佐证泽泻汤用于治疗高脂血症临床疗效显著^[3-5]。

均匀设计的试验点分布均匀，试验点中的最优条件离试验范围内的最优试验条件不远。本次试验中，最佳结果为试验号 7，其中君、臣、佐三药剂量配比 (17.5 : 7 : 1) 与原方中相应药物剂量配比较为接近，揭示君臣两药中含有泽泻汤的配伍关系在泽泻调脂颗粒降低 TC 作用方面起关键作用。

2.5 验证实验

参照软件分析结果，确定泽泻调脂颗粒降低 TG 各药物的最

佳剂量配伍比例，重复上述药效学实验以验证，试验结果见表 3。

表 3 各组大鼠 TC 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TG (mmol/L)
正常组	10	0.99±0.24 ^{▲▲}
模型组	10	2.52±0.57 ^{**}
脂必妥对照组	10	1.98±0.70 ^{***}
最佳 TC 组	10	1.47±0.34 ^{***}

注：One-Way ANOVA，*与正常组比较有差异，0.01<P<0.05；**与正常组比较具有显著性差异，P<0.01。▲与模型组比较有差异，0.01<P<0.05；▲▲与模型组比较具有显著性差异，P<0.01。

3 讨论

复方中各药物的配伍比例是优化原方、开发新药的关键。临床效方泽泻调脂颗粒对于脾虚湿盛、气滞血瘀型高脂血症患者临床效佳，故以动物血脂学指标为观察对象，优化该方的各药物组成是本实验目的。因原方含有多味药物，若按照传统正交实验进行，工作量大，难以实际操作。故采用均匀设计方法，遵照方剂学配伍规律及药物常用剂量，将原方药物分为君、臣、佐、使四个因素。从四因素七水平入手，初步筛选出对 TG 贡献较大的因素，应用软件分析包得到回归方程，推出预期结果，再次药效学实验验证其准确性，阐明泽泻调脂颗粒对于 TG 调节最佳剂量配比及该方临床配伍意义的正确性。

均匀设计具有“照顾均匀分散性，放弃整齐可比性”的优点，现已广泛应用于复方剂量配比筛选中^[6-7]。本实验从原方处方学意义出发，将均匀设计与药效学实验结合起来，对于复方剂量配比研究是新的尝试。泽泻调脂颗粒的药物有效成分之间的配伍比例，以及治疗作用机理还需要进一步研究继续探讨。

参考文献：

[1]刘明,董超仁,等.一种简便实用的大鼠高脂血症模型[J].中国药理学通报,1989,5(2):119
 [2]冯利平,寿蓉蓉,等.SD 大鼠高脂血症的造模方法[J].浙江中医学院学报,1999,23(2):16
 [3]崔德成,崔利平.自拟泽泻柴胡汤治疗高脂血症的临床观察[J].北京中医,2004,23(3):152-153
 [4]赵喜珍.泽泻汤化痰治疗原发性高脂血症的疗效观察[J].基层医学论坛,2003,7(4):362
 [5]何景贤,刘灿康,等.降脂胶囊治疗高脂血症 180 例疗效观察[J].吉林中医药,2002,22(1):9-10
 [6]李卫民,高英,等.均匀设计方法在厚朴丸中筛选最佳配伍比例的应用[J].中国实验方剂学杂志,2001,7(2):21-23
 [7]严继贵,俞丽霞,等.正交 t 值结合均匀设计法优化胃得健药味组成和剂量配伍比例[J].中药研究与信息,2005,7(11):8-10

基金项目：

福建省自然科学基金项目-泽泻调脂颗粒调脂有效组分筛选及最佳配伍比的研究(2009J01166);福建省科技重点项目-复方泽泻调脂丸的临床前研究(2008Y0046)。

作者简介：

苑述刚(1978-),男,河南周口人,医学博士,福建中医药大学方剂教研室讲师。研究方向:方剂配伍规律与现代实验研究。

阮时宝,通讯作者,福建中医药大学教授,博士生导师。

编号:EA-11052630(修回:2011-08-19)