

- 癌 MDA-MB-231 细胞的增殖作用[J]. 中国药理学通报, 2010, 26(6): 719 - 722.
- 14 Sciacca L, Cassarino MF, Genua M, et al. Biological effects of insulin and its analogs on cancer cells with different insulin family receptor expression[J]. J Cell Physiol, 2014, 229(11): 1817 - 1821.
- 15 Sosa MS, Avivar-Valderas A, Bragado P, et al. ERK1/2 and p38 α / β signaling in tumor cell quiescence: opportunities to control dormant residual disease[J]. Clin Cancer Res, 2011, 17(18): 5850 - 5857.
- 16 Kyriakis JM, Avruch J. Mammalian MAPK signal transduction pathways activated by stress and inflammation: a 10-year update[J]. Physiol Rev, 2012, 92(2): 689 - 737.

[收稿日期 2015-03-11][本文编辑 黄晓红]

课题研究 · 论著

虎杖降脂颗粒对高脂血症大鼠降脂作用的研究

郭梅红, 黄小丹, 范颖, 黄燕, 孔晓龙

基金项目: 南宁市科学研究与技术开发计划项目(编号:201109056C); 广西研究生教育创新计划项目(编号:YCSZ2014117)

作者单位: 530021 南宁, 广西医科大学药学院

作者简介: 郭梅红(1989-), 女, 硕士研究生, 研究方向: 新药研究与开发。E-mail: fj1989gmh@163.com

通讯作者: 孔晓龙(1966-), 男, 硕士, 副教授, 研究方向: 新药研究与开发。E-mail: KXL192@163.com

[摘要] **目的** 研究虎杖降脂颗粒对饮食性大鼠高脂血症的治疗作用。**方法** 采用高脂性饮食诱导大鼠高脂血症, 给予口服不同剂量的虎杖降脂颗粒, 观察药物对模型动物血脂水平、体质量变化和肝脏脏器指数, 肝脏脂质 TC、TG, 血清 AST、ALT、肌酐和尿素氮以及肝脏组织形态的影响。**结果** 虎杖降脂颗粒各剂量组大鼠肝指数及肝组织脂质 TC 和 TG 均明显下降($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$); 血清中 TC、LDL-C、HDL-C 含量不同程度地降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但对 TG 作用不明显; 血清 AST、ALT 有不同程度的降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$), 但对血清肌酐和尿素氮无明显作用。肝组织病理学结果表明, 虎杖降脂颗粒各剂量组能不同程度地降低模型大鼠的肝脏脂肪变性程度。**结论** 虎杖降脂颗粒可有效调节高脂乳剂所致高脂血症大鼠血脂和肝脂水平, 对高脂血症具有较好的调脂作用。

[关键词] 虎杖降脂颗粒; 血脂; 肝脏脂质; 高脂血症

[中图分类号] R 589.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)10-0901-06

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.10.02

The effects of Huzhangjiangzhi granules on hyperlipidemia in rats GUO Mei-hong, HUANG Xiao-dan, FAN Ying, et al. School of Pharmacy, Guangxi Medical University, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To study the therapeutic effects of HuzhangJiangzhi Granules on hyperlipidemia in diet-induced rats. **Methods** The hyperlipidemia rat model was induced by administrating with high fat emulsion and different doses of HuzhangJiangzhi Granules were given orally to rats. The effects of the drug on the levels of lipids, AST, ALT, creatinine, urea nitrogen in serum, the levels of TC, TG in liver, the liver index and morphologic changes of liver were observed. **Results** HuzhangJiangzhi Granules in different doses reduced significantly the levels of liver index, liver TC and TG, serum TC, LDL-C and HDL-C, serum AST and ALT ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but had no effects on serum TG levels, serum creatinine and urea nitrogen. The results of liver histopathology indicated that HuzhangJiangzhi Granules reduced significantly liver steatosis. **Conclusion** HuzhangJiangzhi Granules can regulate hyperlipidemia in rats.

[Key words] Huzhangjiangzhi granules; Serum lipid; Liver lipid; Hyperlipidemia

高脂血症是加速动脉粥样硬化和心脑血管疾病的主要危险因素, 是中老年人的常见疾病, 由其引起

的心脑血管疾病而致死人数在所有疾病中占第一位。由于西药的局限性, 研究中医药治疗高脂血症

具有现实的临床意义^[1]。虎杖降脂颗粒是根据民间验方研制出来的一种治疗痰淤阻滞型高脂血症的中药复方制剂,由虎杖、山楂两味中药配伍组成,具有醒脾降浊、化痰活血的功能,按中医辨证施治及现代药理学研究方法,我们对其进行了加减,研究其对高脂饮食诱发高脂血症大鼠的药效学作用,报告如下。

1 材料与方法

1.1 实验动物 SPF级健康SD大鼠84只,雄性,体重150~180 g,4~5周龄,广西医科大学实验动物中心提供(许可证号:SCXK桂2009-0002)。饲养:每周更换鼠盒1次,垫料2次,饮水瓶2次,自由进食与饮水,温度22~25℃,湿度40%~60% RH,人工照明模拟昼夜变化。

1.2 试剂试药 虎杖降脂颗粒(HuzhangJiangzhi Granules, HJG)为广西医科大学制药厂中试产品(批号20131213,规格10 g/袋,每g颗粒相当于1.238 g原生药材);血脂康胶囊来自北京北大维信生物科技有限公司(批号20130725,规格0.3 g/粒);脂降宁片(陕西省中医药研究院汉唐制药有限公司,批号140101),胆固醇(广州威佳科技有限公司,批号20130826);胆酸钠(广州威佳科技有限公司,批号20120306);丙硫氧嘧啶片(广东华南药业集团有限公司,批号130901);吐温-80(成都市科龙化工试剂厂,批号20090704);司盘-80(成都市科龙化工试剂厂,批号20090704);血脂指标、AST、ALT、肌酐和尿素氮检测试剂盒购自上海执诚生物科技股份有限公司;食用猪油(自制)。其余试剂均为分析纯。

1.3 主要仪器 全自动生化分析仪(型号:日立7100, HITACHI 日立集团);手提式高速分散器(型号:S-10, 宁波新芝生物科技有限公司);万分之一天平[EL204型,梅特勒-托利多仪器(上海)有限公司];显微镜(CX21FSIC型,奥林巴斯中国有限公司);无菌操作台(型号:1334,长沙米淇仪器设备有限公司);通风柜(长沙米淇仪器设备有限公司)。

1.4 实验方法

1.4.1 高脂乳剂的配方和制备 依据文献报道方法改良制备高脂乳剂^[2,3],其配方为猪油15%+胆固醇6%+胆酸钠2%+丙硫氧嘧啶0.2%,制备过程如下:先将15 g猪油在100℃水浴中融化,加入胆固醇6 g和丙硫氧嘧啶0.2 g溶解,再加入7.5 g司盘-80充分搅匀,制成油相;同时在另一烧杯中加入66.8 g水,60℃水浴加热,加入2 g胆酸钠搅拌至完全溶解,再加入2.5 g吐温-80,充分搅匀,制成水相。然后将水相加入油相,采用机械法搅匀即可。

置于冰箱中冷藏,使用前置于37℃水浴中加热融化。

1.4.2 饮食性高脂血症模型的建立 适应性饲养7 d后,取健康SD大鼠84只,称重,按随机数字表法随机分为两组,分别为正常对照组12只,余下为模型组。正常对照组按正常进食量喂养普通饲料。模型组除了正常喂养普通饲料外,灌胃高脂乳剂,1次/d,剂量为10 ml/kg。每周称重1次,并依此调整灌胃量。于14 d后,禁食12 h,对正常对照组和模型组大鼠进行眼内眦采血,分离血清,测定血清TC、TG、LDL-C和HDL-C水平。根据文献^[4]方法,以高TC、高LDL-C作为模型成立的评价指标。

1.4.3 分组和给药 取造模成功的大鼠72只,称重,随机分为6组,每组12只,加上上述正常对照组,共为7组,即正常对照组(Normal),模型对照组(Model),3个HJG剂量给药组(HJG-L、HJG-M、HJG-H)、血脂康阳性对照组(XZKC)和脂降宁阳性对照组(ZJNT)。除正常对照组灌胃以相同体积生理盐水外,其余各组继续灌胃10 ml/kg的高脂乳剂以维持模型,每天一次至治疗结束,于4 h后,HJG给药组分别以HJG药液灌胃(剂量分别为4.20 g/kg、8.40 g/kg和16.80 g/kg),阳性对照组以血脂康药液(108 mg/kg)和脂降宁药液(360 mg/kg)灌胃。每周称重一次,并依此调整灌胃量。于30 d后,末次给药后禁食不禁水16 h,7%水合氯醛腹腔注射麻醉(剂量为0.5 ml/100 g),腹主动脉采血,置于37℃恒温水浴1 h促进凝固,3 000 r/min离心15 min分离血清,冷冻保存备用。采血后迅速打开大鼠腹腔,剥离整个肝脏,生理盐水清洗表面残留血液,滤纸吸干表面水分后称其湿重。取0.5 g固定部位肝组织,以冰无水乙醇匀浆取上清液备用。同时取得的肝组织固定于10%中性福尔马林固定液中,常规脱水,HE染色,进行病理组织学检查。

1.4.4 测定指标及数据处理 采用全自动生化分析仪检测治疗结束时各组大鼠动脉血血清中TG、TC、HDL-C、LDL-C、AST、ALT、肌酐和尿素氮的浓度;取治疗结束时各组大鼠肝匀浆,全自动生化分析仪测定肝脏TC、TG含量;由肝湿重和大鼠体重计算肝脏脏器指数;肝组织病理切片观察治疗结束时各组大鼠肝脏脂肪变性程度。

1.5 统计学方法 应用SPSS16.0统计软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用随机设计资料单因素方差分析,若方差齐则均数间两两比较采用LSD-*t*检验,若方差不齐,在Welch检验有统计学意义的情况下,均数间两两比较采用

Dunnnett's T_3 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 高脂血症大鼠随机分组血脂比较 参考《保健食品检验与评价技术规范》(2003年版)的要求,造模结束后,根据血清 TC 水平对造模动物进行随机分组,模型组和各 HJG 给药组、阳性对照组间 TC、TG、LDL-C 和 HDL-C 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 高脂血症大鼠随机分组血脂比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Model 组	12	4.84 ± 0.69	0.35 ± 0.14	2.38 ± 0.42	2.81 ± 0.40
HJG-L 组	12	4.76 ± 0.62	0.34 ± 0.11	2.13 ± 0.47	2.84 ± 0.31
HJG-M 组	12	5.13 ± 0.68	0.39 ± 0.17	2.53 ± 0.63	2.95 ± 0.34
HJG-H 组	12	4.86 ± 0.60	0.34 ± 0.14	2.29 ± 0.41	2.87 ± 0.35
XZKC 组	12	4.57 ± 0.86	0.42 ± 0.14	2.17 ± 0.53	2.72 ± 0.43
ZJNT 组	12	4.70 ± 0.67	0.38 ± 0.13	2.27 ± 0.43	2.80 ± 0.35
<i>F</i>	-	0.848	1.151	0.352	1.009
<i>P</i>	-	0.538	0.343	0.906	0.427

2.2 实验动物一般情况 实验期间,无动物死亡,正常组动物精神状态良好,皮毛光滑,行动敏捷,饮食情况正常,粪便成型,颜色正常,未见腹泻等异常情况。其余各组大鼠皮毛稍显蓬乱,无光泽,与正常组相比,精神较萎靡,食欲不振。

2.3 各组大鼠给药后肝脏脏器指数比较 与正常组相比,模型组大鼠的肝指数明显上升,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。与模型对照组相比,HJG 高、中、低剂量组和血脂康、脂降宁阳性对照组均能降低大鼠的肝脏指数,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$) 且呈现一定的剂量依赖性,表明 HJG 有改善高脂血症大鼠肝指数升高的作用。见表 2。

表 2 各组大鼠给药后肝脏脏器指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	终末体重(g)	肝指数(%)
Normal 组	12	408.06 ± 18.62	2.79 ± 0.20
Model 组	12	306.72 ± 38.43	3.27 ± 0.25 [#]
HJG-L 组	12	290.29 ± 16.61	2.95 ± 0.26 [*]
HJG-M 组	12	299.49 ± 37.34	2.92 ± 0.20 [*]
HJG-H 组	12	298.86 ± 26.86	2.88 ± 0.21 [*]
XZKC 组	12	312.38 ± 30.96	2.92 ± 0.17 [*]
ZJNT 组	12	302.77 ± 21.16	2.82 ± 0.12 [*]
<i>F</i>	-	-	7.096
<i>P</i>	-	-	0.000

注:与 Normal 组比较,[#] $P < 0.01$;与 Model 组比较,^{*} $P < 0.01$

2.4 各组给药后对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响比较 与正常对照组相比,模型组的 TC、LDL-C 和 HDL-C 均明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),而 TG 不升反降,这与多篇文献报道^[4~8]一致,可能与种属差异有关。与模型组相比,HJG 低、中、高剂量组和 XZKC、ZJNT 阳性对照组均能不同程度地降低 TC、LDL-C、HDL-C 含量,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但各给药组对 TG 的作用不明显,差异不具有统计学意义,HJG 的低、中、高三个剂量组间的降脂效果没有明显的剂量依赖性。见表 3。

表 3 各组给药后对高脂血症模型大鼠血脂水平的影响比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
Normal 组	12	2.02 ± 0.14	0.96 ± 0.26	0.24 ± 0.05	1.16 ± 0.19
Model 组	12	5.48 ± 0.45 [#]	0.37 ± 0.13 [#]	3.45 ± 0.50 [#]	2.64 ± 0.22 [#]
HJG-L 组	12	4.30 ± 0.39 [*]	0.36 ± 0.08	2.54 ± 0.23 [*]	1.97 ± 0.29 [*]
HJG-M 组	12	3.77 ± 0.55 [*]	0.38 ± 0.12	2.00 ± 0.46 [*]	1.82 ± 0.20 [*]
HJG-H 组	12	4.36 ± 0.70 [*]	0.54 ± 0.19 [△]	2.22 ± 0.62 [*]	2.07 ± 0.30 [*]
XZKC 组	12	4.63 ± 0.40 [*]	0.48 ± 0.23	2.73 ± 0.50 [△]	2.12 ± 0.20 [*]
ZJNT 组	12	4.03 ± 0.43 [*]	0.27 ± 0.05	2.23 ± 0.40 [*]	2.07 ± 0.17 [*]
<i>F</i>	-	37.942	14.046	45.984	30.564
<i>P</i>	-	0.000	0.000	0.000	0.000

注:与 Normal 组比较,[#] $P < 0.01$;与 Model 组比较,^{*} $P < 0.01$,[△] $P < 0.05$

2.5 各组给药后对高脂血症模型大鼠肝脏脂质 TC、TG 的影响比较 与正常组相比,模型组肝脏 TC、TG 含量明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$),提示灌胃高脂乳剂不仅能升高大鼠血脂,还会造成大鼠肝脏的脂质堆积。与模型组相比,HJG 低、中、高剂量组和 XZKC、ZJNT 阳性药对照组均能不同程度地降低肝脏 TC 和 TG 含量,差异均有统计学意义 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 4。

表 4 各组给药后对高脂血症模型大鼠肝脏脂质 TC、TG 的影响比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	TC (μmol/g)	TG (μmol/g)
Normal 组	12	17.73 ± 1.20	15.33 ± 1.89
Model 组	12	23.41 ± 1.22 [#]	19.33 ± 2.14 [#]
HJG-L 组	12	21.11 ± 1.82 [*]	17.00 ± 2.02 [△]
HJG-M 组	12	20.59 ± 1.78 [*]	16.88 ± 3.03 [△]
HJG-H 组	12	21.13 ± 1.46 [*]	16.56 ± 2.65 [△]
XZKC 组	12	20.63 ± 1.77 [*]	15.52 ± 2.71 [*]
ZJNT 组	12	20.90 ± 2.07 [*]	17.11 ± 1.88 [△]
<i>F</i>	-	12.179	3.708
<i>P</i>	-	0.000	0.0273

注:与 Normal 组比较,[#] $P < 0.01$;与 Model 组比较,[△] $P < 0.05$,^{*} $P < 0.01$

2.6 各组给药后对高脂血症模型大鼠血清 AST、ALT、肌酐和尿素氮含量的影响比较 给予大鼠灌胃高脂乳剂造成高血脂的同时,还会造成大鼠肝脏脂质的堆积,使大鼠肝脏出现脂肪病变,给肝脏造成一定的损伤,在给予高脂乳剂 6 周后,与正常组相比,模型组 AST、ALT 明显升高,差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。给药后,与模型组相比,XZKC 和 ZJNT 阳性对照组 AST 和 ALT 活性不同程度降低,差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$),HJG 中剂量和高剂量也均能不同程度降低 AST 和 ALT 活性,差异有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$)。包括正常组在内的各组大鼠血清中肌酐和尿素氮含量变化不大,各组间差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 5。

表 5 各组给药后对高脂血症模型大鼠血清中 AST、ALT、肌酐和尿素氮含量的影响比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	动物数	AST (U/L)	ALT (U/L)	肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	尿素氮 (mmol/L)
Normal 组	12	135.08 \pm 26.46	64.67 \pm 10.40	85.58 \pm 10.25	6.98 \pm 1.49
Model 组	12	168.50 \pm 0.45 [#]	84.33 \pm 10.18 [#]	89.67 \pm 10.50	7.21 \pm 1.46
HJG-L 组	12	162.75 \pm 29.43	74.08 \pm 9.50	85.67 \pm 8.22	7.03 \pm 1.21
HJG-M 组	12	159.27 \pm 24.57 Δ	71.55 \pm 10.29 Δ	86.55 \pm 9.91	7.19 \pm 1.24
HJG-H 组	12	150.17 \pm 13.96*	69.92 \pm 9.26*	88.42 \pm 7.65	7.12 \pm 1.05
XZKC 组	12	157.92 \pm 21.79 Δ	70.92 \pm 8.85*	86.75 \pm 10.64	6.87 \pm 1.30
ZJNT 组	12	155.00 \pm 20.63*	72.17 \pm 12.38 Δ	88.92 \pm 7.91	7.09 \pm 1.44
F	-	3.350	3.708	0.186	0.315
P	-	0.0055	0.0049	0.980	0.927

注:与 Normal 组比较,[#] $P < 0.01$;与 Model 组比较, $\Delta P < 0.05$,* $P < 0.01$

2.7 各组给药后对高脂血症模型大鼠肝脏形态学的影响 正常组大鼠肝脏外观正常,呈深红色,质韧有弹性,被膜光滑,无病变迹象。模型组大鼠肝脏体积较大,表面光泽较差,边缘较圆钝,呈弥漫性淡粉红色,质软。各给药组与模型组无明显差异。光镜检查可知,正常组大鼠肝细胞呈规则六边形,索状分布,胞质均匀,胞核清晰细胞间分界清楚,无病变,无脂肪滴和炎性浸润。模型组大鼠肝脏病变程度不严重,但肝组织中仍有较多脂肪滴存在,部分细胞呈不规则。各给药组大鼠的肝脏脂肪变性程度均轻于模型组,以 HJG 高剂量组的病变最轻。见图 1。

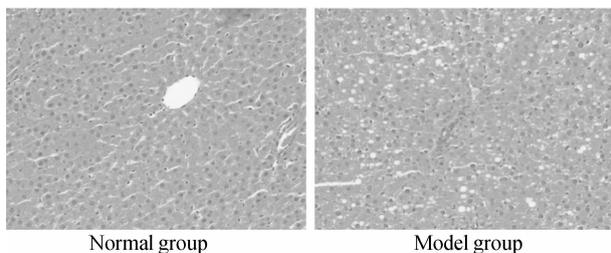


图 1 各组给药后对高脂血症模型大鼠肝脏形态学的影响图(HE, $\times 100$)(1)

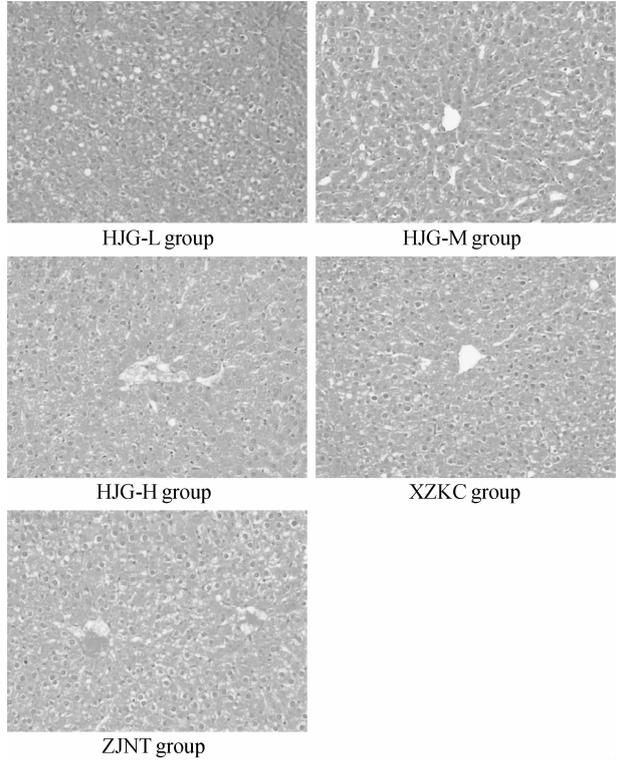


图 1 各组给药后对高脂血症模型大鼠肝脏形态学的影响图(HE, $\times 100$)(2)

3 讨论

3.1 关于造模动物的选择 大鼠在脂质代谢研究中使用广泛,但目前在国外脂质代谢紊乱研究中,大鼠的使用率正在减少,因为人类血浆脂蛋白中 LDL 约占 60%,HDL 约占 30%,VLDL 约占 10%;而大鼠血浆中 LDL 仅为 10%,HDL 高达 80%,即大鼠血浆中 HDL 为血浆胆固醇的主要载体,而人类血浆胆固醇的主要载体是 LDL,大鼠血浆中 HDL/LDL 比值约为 8,而人类血浆中 HDL/LDL 比值约为 0.5,二者在脂蛋白胆固醇分布和遗传操作上差异较大^[9];大鼠血浆中胆固醇酯转运蛋白(CETP)的活性仅为人类的 14%^[10];大鼠肝脏游离胆固醇占总胆固醇的比例明显低于人类^[11];且大鼠内源性胆固醇合成量和血浆清除率较大,具有对抗 AS 形成的能力,仅适用于高脂血症的研究^[12]。造模常用 SD 大鼠和 Wistar 大鼠两种品系,有文献报道,SD 大鼠造模后血清及肝脏中脂质含量升高幅度大于 Wistar 大鼠,其在胆固醇合成、代谢及对膳食胆固醇负荷的反应等方面更接近人类^[13]。虽然大鼠作为高脂血症造模动物,具有很多不足和缺陷,但大鼠具有成本低、易饲养、抗病力强、实验操作简便、易造模、模型稳定和取血量等优点。由于实验条件的限制和实验经费有限,本实验选择 SD 大鼠作为饮食性高脂血症的造

模动物。

3.2 关于造模方式的选择 目前,采用喂养法复制高脂血症动物模型主要有喂养高脂饲料和灌胃高脂乳剂两种方式,前者操作简便,但由于受饲养条件和大鼠群居的限制大鼠无法单独饲喂,造成进食的不均衡,且易造成动物“厌食”,无法定量,故本实验采用灌胃高脂乳剂的方式进行造模。为使造模周期缩短,多数研究人员会在高脂乳剂中添加少量的胆盐和抗甲状腺药物(如丙硫氧嘧啶等)。这是因为大鼠无胆囊,补充胆盐能刺激肝细胞分泌胆汁,促进脂肪乳化及吸收,从而增加胆固醇的吸收;抗甲状腺药物可诱导 HMG-CoA 还原酶的合成,增加胆固醇的合成^[14]。相比文献,本实验采用的高脂乳剂配方增加了 10% 蔗糖,是为了能提高大鼠血清 TG 水平。由于增加糖类的摄入,可引起血糖升高,进而刺激胰岛素分泌增加,胰岛素可促进肝脏合成 TG 和 VLDL 增加,此外,高糖膳食还可诱发载脂蛋白 C III (ApoC III) 基因表达增加,ApoC III 是 LPL 的抑制因子,血浆中 ApoC III 浓度升高可造成 LPL 活性降低,继之影响 CM 和 VLDL 中 TG 的水解,引起高 TG 血症^[15]。

3.3 关于模型大鼠的血脂、肝脂变化 大多数文献对高脂血症大鼠模型脂质变化的报道均为一个比较理想的状态,即高 TC、高 TG、低 HDL-C 和高 HDL-C。江兵等^[4]通过采用不同高脂乳剂配方、不同灌胃时间和不同大鼠品系进行高脂血症大鼠造模试验,并将血脂检测结果与文献报道的进行比较分析,结果与文献一致的是模型大鼠血清 TC、LDL-C 升高,但 HDL-C 显著升高,与模型要达到的低于正常组相反,TG 也不升高甚至降低,与本实验造模后血脂变化结果一致。大鼠血浆脂蛋白中 HDL 的比重高达 80%,故 TC 的大幅升高也必然伴随 HDL-C 的显著升高,至于 TG 不升反降,可能与以下几点有关:(1)摄入过量外源性胆固醇引起的血脂持续紊乱状态;(2)富含 TG 的脂蛋白(CM 含 TG 近 90%)代谢半衰期较富含 TC 的脂蛋白短,正常人空腹 12 h 后采血,血清中无 CM,故禁食时间与取血时间点的选择对 TG 检测结果的影响较大;(3)对于人类来说,TG 大部分从食物中获得,而造模大鼠的食欲减退,形体消瘦,导致血浆 TG 水平下降。对于高脂血症模型大鼠 TG 的变化还有待进一步的实验深入研究探讨。本实验结果表明,模型建立成功后,给予药物干预后,与阳性药 XZKC、ZJNT 一样,HJG 低、中、高剂量组均能不同程度地显著降低血清 TC、LDL-C 和 HDL-C 水平以及肝脏 TC、TG 含量,说明 HJG 对高

脂血症大鼠血脂和肝脂水平具有良好的调节作用。

3.4 关于模型大鼠肝功能和肾功能指标变化 ALT 主要分布于肝细胞浆中,AST 主要分布于肝细胞线粒体内,肝细胞受损后可见血清 ALT 和 AST 活性增高,且其活性的高低在一定范围内与肝细胞受损程度成正比,因此 ALT、AST 是目前最常用的肝功能检测指标。血肌酐和血尿素氮是常用的反映肾脏功能的指标。从本实验结果中看出,与 XZKC 和 ZJNT 一样,HJG 可显著降低高脂血症大鼠血清 AST、ALT 活性和肝脏脏器指数,表明 HJG 对模型大鼠的肝损伤具有一定的保护作用。而包括正常组在内的各组大鼠血清中肌酐和尿素氮含量均无显著变化,提示灌胃高脂乳剂以及给药均对大鼠肾功能均无明显影响。

3.5 关于模型大鼠的肝组织形态学变化 由本实验结果可知,本实验条件下高脂乳剂诱导的高脂血症模型大鼠肝脏病变程度并不严重,无法进行脂肪肝病程度评分,不适用于脂肪肝的研究,这可能与大鼠内源性胆固醇合成量和血浆清除率较大有关。但模型大鼠的肝组织中仍有较多脂肪液滴存在,部分细胞呈不规则。各给药组大鼠的肝脏脂肪变性程度均轻于模型组,这与肝脂水平的变化相呼应,说明 HJG 能减少肝组织的脂质堆积,减轻模型大鼠的肝组织脂肪变性程度。

参考文献

- 1 俸道荣,杨嘉珍,孙 艺,等. 建瓩汤对实验性高脂血症大鼠血载脂蛋白与脂蛋白(a)的影响[J]. 中国临床新医学,2009,2(9): 897-899.
- 2 李雄英,陈素红,吕圭源,等. 橙皮苷对脂肪乳剂致高脂血症模型大鼠血脂及血液流变学的影响[J]. 浙江中医药大学学报,2013,37(3):308-312.
- 3 张 东,武海军,陈士萍,等. 大鼠实验性高脂血症五种造模方法的比较[J]. 中国药理学通报,2007,23(9):1254-1256.
- 4 江 兵,宋国红. 高脂血症模型大鼠血清脂类指标的评价[J]. 重庆中草药研究,2011,63(1):25-28.
- 5 王 浩,张泽生,梁丽雅,等. 高胆固醇膳食对 SD 大鼠和仓鼠血液胆固醇水平及小肠 ACAT 活性的影响[J]. 食品研究与开发,2010,31(5):10-14.
- 6 Domínguez-Aavila JA, Alvarez-Parrilla E, López-Díaz JA, et al. The pecan nut (*Carya illinoensis*) and its oil and polyphenolic fractions differentially modulate lipid metabolism and the antioxidant enzyme activities in rats fed high-fat diets[J]. Food Chem, 2015, 168: 529-537.
- 7 曹 毓,唐大轩,彭龙玲,等. 脂舒胶囊对高脂血症模型大鼠和兔的降脂作用[J]. 中药药理与临床,2005,21(6):79-81.
- 8 梁 琳. 青箱总皂苷的保肝、降血脂以及抗动脉粥样硬化药效学

研究[D]. 上海:第二军医大学, 2011.

9 Fernandez ML, Volek JS. Guinea pigs: a suitable animal model to study lipoprotein metabolism, atherosclerosis and inflammation [J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2006, 3: 17.

10 Ha YC, Barter PJ. Differences in plasma cholesteryl ester transfer activity in sixteen vertebrate species[J]. *Comp Biochem Physiol B*, 1982, 71(2): 265 - 269.

11 Erickson SK, Jaeckle S, Lear SR, et al. Regulation of hepatic cholesterol and lipoprotein metabolism in ethinyl estradiol-treated rats[J]. *J Lipid Res*, 1989, 30(11): 1763 - 1771.

12 刘海利,肖学风,莫凡,等. 几种高脂血症实验动物模型的研究进展[J]. *实验动物科学*, 2010, 27(2): 38 - 41.

13 王威, 江海涛, 李玉红, 等. 小鼠、大鼠高甘油三酯血症、脂肪肝模型的比较[J]. *天津中医药*, 2006, 23(3): 192 - 194.

14 赵金明, 朱竞赫, 陈贺, 等. 不同配方高脂乳剂大鼠高脂血症模型的研究[J]. *中药药理与临床*, 2012, 28(1): 177 - 180.

15 闰自强, 刘迎利, 李建科. 高血脂的影响因素分析[J]. *第四军医大学学报*, 2007, 28(14): 1314 - 1316.

[收稿日期 2015 - 03 - 24][本文编辑 刘京虹]

课题研究 · 论著

人工髋关节置换术治疗高龄股骨粗隆间不稳定型骨折中期疗效观察

黄晓, 尹东, 莫冰峰, 黄宇, 覃文杰

基金项目: 广西卫计委科研课题(编号:Z2012309)

作者单位: 530600 南宁, 广西壮族自治区人民医院骨科

作者简介: 黄晓(1986 -), 男, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 创伤骨科与关节外科疾病的诊治。E-mail: 516258670@qq.com

通讯作者: 尹东(1966 -), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 关节外科、创伤骨科疾病的诊治。E-mail: tangin2002@163.com

[摘要] **目的** 通过中期的随访观察, 探讨人工关节置换术治疗高龄股骨粗隆间不稳定性骨折的可行性。**方法** 对2004-01~2009-08于广西壮族自治区人民医院住院行人工关节置换手术并获得随访的38例(38髋)高龄股骨粗隆间不稳定型骨折患者进行回顾性分析, 评判其手术疗效。**结果** 所有患者均安全度过围手术期, 随访时间平均为(6.2 ± 1.2)年, 手术平均出血量为(444.7 ± 304.3)ml; 术后开始下床时间平均为(4.7 ± 3.4)d; 术后发生脱位1例, 术后4年1例出现假体松动, 术后5年发生髋臼磨损1例。1年病死率为7.9%, 5年病死率为34.2%。存活患者术后3个月、1年、5年的平均Harris评分分别为(77.8 ± 7.5)分、(85.1 ± 6.4)分和(81.2 ± 7.2)分; 优良率分别为63.2%、85.7%和80.0%。**结论** 人工关节置换术治疗高龄不稳定型股骨粗隆间骨折具有下床活动早、并发症少、病死率低的特点, 早期即可获得良好的关节功能恢复, 并于中期仍可获得满意的疗效, 对于高龄不稳定型股骨粗隆间骨折是一种可靠的治疗方式。

[关键词] 股骨粗隆间骨折; 人工关节置换; 高龄

[中图分类号] R 683.42 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2015)10 - 0906 - 04

doi:10.3969/j.issn.1674 - 3806.2015.10.03

Hip replacement for unstable intertrochanteric fractures in elderly patients-A midterm follow-up result

HUANG Xiao, YIN Dong, MO Bing-feng, et al. Department of Orthopedics, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

[Abstract] **Objective** To evaluate the clinical results of the hip replacement for treating the unstable intertrochanteric fractures in the elderly patients. **Methods** Thirty-eight elderly patients (aged 75 and above) with unstable intertrochanteric fractures were treated by the hip arthroplasty in our hospital from January 2004 to August 2009. All the patients were followed up to assess the effects. **Results** All of the patients were followed up for (6.2 ± 1.2) years, without dead cases during perioperation. The one-year mortality was 7.9% and the five-year mortality was 34.2%. The intraoperative blood loss was (444.7 ± 304.3)ml in average and the mean time of postoperative activi-