山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠血脂的影响*

李雨露1,2 郑梓弘1,2 徐佳玲1,2 王 丽1,2 张坤坤1,2 张倩云1,2 邱锦申1 刘志勇1,2▲

摘 要 目的:研究山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠的降血脂作用。方法:将造模成功后的SD雌性大鼠分为模型组、阳性对照组、山楂荷叶陈皮饮低剂量组、山楂荷叶陈皮饮中剂量组、山楂荷叶陈皮饮高剂量组,并与未进行造模的正常组进行对比。除正常组、模型组外,各给药组给予相应浓度的药液干预7 w后,进行舌诊观察,并分别称量各组大鼠的体质量及肝、脾质量,计算肝、脾系数,检测血清中甘油三酯(triglycerides, TG)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、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 density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF- α)、白细胞介素 6 (interleukin 6, IL-6)水平,并进行肝脏 HE 染色观察组织病理学变化。结果:与正常组相比,模型组大鼠舌象偏暗,舌尖有瘀斑,舌体胖大,体质量、TC、TG、LDL-C、TNF- α 、IL-6显著升高,HDL-C显著降低(P<0.01),肝组织病理结果显示模型组脂肪变性明显,含有大量空泡;与模型组相比,山楂荷叶陈皮饮低、中、高剂量组的TG、TNF- α 、IL-6水平均显著降低(P<0.01或P<0.05),低剂量组大鼠的体质量显著降低(P<0.05),高剂量组的HDL-C水平显著上升(P<0.01),中、高剂量组的LDL-C水平显著降低(P<0.01);肝组织病理学检查、舌诊图像结果显示山楂荷叶陈皮饮低、中、高剂量组对肝脏脂肪变性、舌象具有不同程度的改善,其中高剂量组改善最为明显。**结论**:山楂荷叶陈皮饮能调节大鼠血脂水平。

关键词 药食两用:痰瘀互结型:高脂血症:降血脂:山楂荷叶陈皮饮

《中国居民营养与慢性病状况报告(2020年)》指 出,18岁及以上中国居民的高脂血症总体患病率高达 35.6%[1]。《中国血脂管理指南(2023年)》显示,中国高 脂血症患者正趋于年轻化,患病率明显增加四。高脂 血症是引起脂肪肝、心肌梗死、动脉粥样硬化、脑卒中 等多种疾病的主要因素之一[3-6],所引起的并发症会造 成死亡率升高,严重威胁机体健康[7-8]。痰瘀互结型高 脂血症主要为饮食失宜、过逸少劳、情志抑郁等原因 引起的脾失健运、肝失疏泄所致的。脾主运化,若运化 水液功能失常,则水湿痰饮内生,痰湿留滞于经脉或 脏腑,致使气血运行不畅;肝主疏泄以畅达气机,调畅 血液运行,维持津液分布,若气机郁滞,津液停积可为 痰为饮,痰饮等积滞体内,阻遏脉络,血行不畅,造成 痰瘀互结之症。目前临床上主要使用他汀类、贝特类 等药物治疗高脂血症,但这些药物的长期服用可能会 产生一系列的不良反应,且花费成本较高,从而使患

山楂、荷叶、陈皮均为药食两用中药材,因其种植 成本低,药用、食用价值高,被广泛应用于药膳、茶饮、 茶包、日化等健康产业[11-12],被大众所喜爱。山楂为蔷 薇科山楂属植物山里红 Crataegus pinnatifida Bge.var. major N.E.Br. 或山楂 Crataegus pinnatifida Bge. 的干燥 成熟果实[13]。陈皮为芸香科植物橘 Citrus reticulata Blanco 及其栽培变种的干燥成熟果皮[14]。荷叶是睡莲 科植物莲 Nelumbo nucifera Gaertn 的干燥叶[15]。这三 味药中,山楂健脾活血通络,化浊行气散瘀,为消化油 腻肉食积滞之要药;荷叶清暑利湿、升发清阳;陈皮具 有理气健脾、燥湿化痰之功。其中,山楂、陈皮均可健 脾,以治其本;气推血行,山楂、陈皮的行气之功可增 强山楂活血散瘀化浊之效;此外,陈皮还可燥湿化痰。 山楂、陈皮配以荷叶,具有健脾祛痰、化浊行气、活血 散瘀的功效,三者相合,标本兼顾。药理学研究结果 表明,三者均含有黄酮类化合物及生物活性物质[13-15]。 相关研究[16-19]指出,黄酮类化合物具有降脂、降糖、抗 炎、抗氧化、抗菌、抗肿瘤等药理作用,常用于治疗高 脂血症、糖尿病、心血管、肿瘤等疾病。 临床上, 医家

者的依从性较低¹¹⁰。因此,研究出价格适宜、安全性高、具有降血脂作用的产品具有重要的临床意义。

[※]基金项目 江西省创新专项资金项目(No.YC2023-S768)

[▲]通信作者 刘志勇,男,教授,博士研究生导师。研究方向:药膳方面的研发。E-mail:469241547@qq.com

作者单位 1. 江西中医药大学(江西 南昌 330000); 2. 江西中医药大学中医学院(江西 南昌 330000)

将这三味药多以单味中药、复方、自拟方等形式[20-23],而鲜少以三药单独组合的形式治疗高脂血症。三者组合配伍后的降血脂效果如何及其生物活性等是否发生变化,目前尚未有相关研究。基于此,本研究通过观察其对大鼠血脂指标、炎症因子含量及肝脏组织病理学的影响,探究山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠的降血脂效果,为山楂、荷叶、陈皮产品的进一步开发和利用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料与仪器 SD 大鼠 50 只, SPF 级, 雌性, 体质 量(200±20) g,购于江西中医药大学动物科技中心, 荷叶、陈皮(江西国都中药饮片有限公司生产,批号: 20220112),经江西中医药大学药学院熊耀坤教授鉴 定为正品;血脂康胶囊购自北京北大维信生物科技有 限公司(批号:20220949);甘油三脂(TG)试剂盒购自 上海科华生物工程股份有限公司(批号:2022071R); 血清总胆固醇(TC)试剂盒购自上海科华生物工程股 份有限公司(批号:2022051R);低密度脂蛋白(LDL-C)试剂盒购自上海科华生物工程股份有限公司(批 号:2022071R);高密度脂蛋白(HDL-C)试剂盒购自 上海科华生物工程股份有限公司(批号:2022051R); 肿瘤坏死因子(TNF-α)试剂盒、白介素 6(IL-6)试剂 盒购自上海联科生物;高脂饲料(60%脂肪,20%蛋白 质,20%碳水化合物)购自无锡帆泊生物技术有限公 司;普通饲料购自江西中医药大学动物科技中心。

AU480 ISE 型全自动生化分析仪(美国 BACK-MAN公司生产); JX-C2002 电子天平(武义今选贸易有限公司生产); HlstoCore Arcadia C石蜡包埋机(徕卡显微系统有限公司生产); ALLEGRA X-30高速冷冻台式离心机(贝克曼 X-30R公司生产); RM2235 轮转式切片机(徕卡显微系统有限公司生产); E-EQU-001-0004V1.0 全自动染色封片工作站(德国徕卡生产); FLASH 酶标仪(美国 PE公司生产); BE-9010 恒温微孔快速振荡器(其林贝尔仪器制造有限公司生产)。

1.2 方法

1.2.1 样品制备 按1:1:1等量称取山楂、荷叶、陈皮三味中药材,放入适量的水,浸泡15~20 min,浸煮1 h,得到浓度为0.315 g/mL的药液;重复上述步骤,加入2倍、3倍的中药材量,得到浓度为0.630 g/mL、0.945 g/mL的药液,过滤备用。阳性组药液的配制:取血脂康胶囊加入纯水配制浓度为0.0324 g/mL的混

悬液,超声30 min,摇匀备用。

1.2.2 高脂血症模型建立 取 SPF级 SD 雌性大鼠 50 只,饲养于江西中医药大学实验动物科技中心 SPF 级屏障系统内,环境温度为 20~23 ℃,湿度为 45%~55%,适应性喂养 1 w后,随机分为正常组(C组,8 只)和造模组(42 只)。正常组给予普通饲料,造模组给予高脂饲料^[24],连续造模 8 w,造模后对大鼠进行舌诊,眼眶取血测 TG水平。痰瘀互结型高脂血症模型造模成功标准为: TG>1.7 mmol/L;体质量较正常组高 10%以上;大鼠舌紫暗或有瘀点、瘀斑^[25-28]。

1.2.3 分组及干预 将造模成功的大鼠(共27只)随机分为模型组(M组,7只)、阳性对照组(Y组,5只)、山楂荷叶陈皮饮低剂量组(SHC-L组,5只)、山楂荷叶陈皮饮中剂量组(SHC-M组,5只)、山楂荷叶陈皮饮高剂量组(SHC-H组,5只)。C组继续给予普通饲料,高脂组(M组、Y组、SHC-L组、SHC-M组、SHC-H组)继续给予高脂饲料,正常饮水。Y组给予血脂康混悬液灌胃,SHC-L组、SHC-M组、SHC-H组分别给予浓度为0.315 g/mL、0.630 g/mL、0.945 g/mL的山楂荷叶陈皮饮药液灌胃,给药期间每10 d称一次体质量;连续灌胃7 w后,对其进行舌诊,并在各组大鼠禁食不禁水12 h后对其进行称重,之后麻醉大鼠,腹主动脉取血后(血样静置2 h,在3000 r/min条件下离心10 min,分离血清置于-80 °C保存)进行解剖,剥离肝、脾脏,称重。

1.2.4 基础指标的测定 将大鼠的肝、脾脏取出后,用生理盐水冲洗干净,滤纸吸出多余水分,称重记录,计算肝脏系数、脾脏系数[29]。 肝脏系数计算公式为:肝脏系数(%) = $\frac{m}{M} \times 100\%$ (式中m表示大鼠肝脏质量,单位为g;M表示大鼠体质量,单位为g)。 脾脏系数计算公式与之类似。

1.2.5 血清生化指标检测 根据试剂盒操作方法, 采用全自动生化分析仪测定血清中TC、TG、LDL-C、 HDL-C浓度。

1.2.6 炎症因子检测 采用酶联免疫法,按照各试剂盒操作方法测定TNF-α、IL-6的浓度。

1.2.7 肝脏病理组织观察 取出4%多聚甲醛固定的肝脏组织,经过流水冲洗,脱水,浸蜡,包埋,切片,HE染色等步骤,在显微镜下观察肝脏组织病理学变化。

1.3 数据统计方法 数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 SPSS 26.0进行单因素方差分析,P<0.05代表差异有统计学意义;使用 GraphPad Prism 8.0作图。

2 结果

2.1 造模结果 造模后,剔除不合格大鼠,造模组共有27只大鼠造模成功。高脂组的TG水平、体质量显著高于C组,具有统计学差异(P<0.01),且其舌象表现为舌质紫暗,有瘀斑。见表1、图1。

表1 造模8 w后各组大鼠血脂与体质量水平($\bar{x} \pm s$)

组别	TG(mmol/L)	体质量(g)
C组	1.07±0.09	264.68±15.84
M组	2.60±0.45**	300.22±8.30**
Y组	2.81±0.66**	294.46±7.27**
SHC-L组	2.63±0.66**	304.36±6.87**
SHC-M组	2.60±0.50**	297.08±12.57**
SHC-H组	2.62±0.40**	294.34±16.00**

注:与C组比较,**P<0.01



A. 正常组



B. 高脂组

图1 正常组与造模后的高脂组舌象对比

2.2 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠体质量的影响 造模后,高脂组大鼠体质量显著高于C组(P<0.01),其中,M组、Y组、SHC-L组、SHC-M组、SHC-H组之间比较,差异无统计学意义(P>0.05)。干预7 w后,各组大鼠体质量均呈增长趋势;M组、Y组、SHC-L组、SHC-M组、SHC-H组大鼠体质量与C组相比,差异具有统计学意义(P<0.01);与M组相比,Y组、SHC-L组体质量显著降低(P<0.05)。见图2。

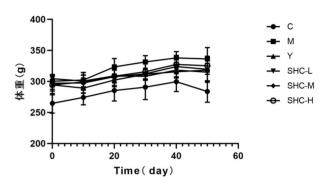


图 2 给药期间各组大鼠体质量变化趋势

2.3 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠舌象的影响 与C组相比,M组舌象偏暗,舌尖有瘀斑,舌体胖大;与M组相比,Y组、SHC-L组、SHC-M组、SHC-H组均有不同程度改善,其中,Y组与SHC-L组舌象仍有瘀斑,且舌质仍具暗色,而SHC-M组、SHC-H组改善较为明显。见图3。



A为C组;B为M组;C为Y组;D为SHC-L组;E为SHC-M组;F为SHC-H组

图3 治疗后各组大鼠舌象对比

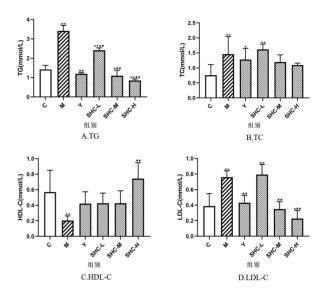
2.4 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠 肝、脾质量及肝、脾系数的影响 各组大鼠间肝脏质量、肝脏系数、脾脏质量、脾脏系数相比,差异无统计 学意义(*P*>0.05)。见表2。 2.5 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠血脂指标的影响 干预7 w后,与C组相比,M组TC、TG、LDL-C水平显著升高,HDL-C水平显著降低(P<0.01)。与M组相比,Y组、SHC-L组、SHC-M组、

	组别	肝脏质量(g)	肝脏系数(%)	脾脏质量(g)	脾脏系数(%)		
	C组	7.71±0.43	2.58±0.16	0.49 ± 0.04	0.17±0.02		
	M组	8.97±1.10	2.84±0.26	0.48 ± 0.08	0.14 ± 0.03		
	Y组	8.54±1.04	2.59±0.23	0.48 ± 0.10	0.15 ± 0.03		
	SHC-L组	8.64±1.44	2.74±0.36	0.50 ± 0.08	0.16 ± 0.03		
	SHC-M组	8.47±1.34	2.64±0.30	0.50 ± 0.06	0.16 ± 0.01		
	SHC-H组	8.51+0.42	2.54+0.19	0.53+0.09	0.19+0.06		

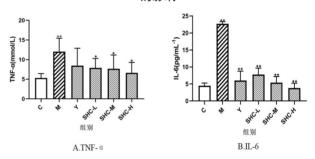
表 2 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠肝、脾质量及肝、脾系数的影响 $(\bar{x} \pm s)$

SHC-H组的TG水平均显著降低(P<0.01),TC水平无显著变化(P>0.05);SHC-H组的HDL-C水平显著上升(P<0.01),Y组、SHC-L组、SHC-M组的HDL-C水平显著变化(P>0.05);Y组、SHC-M组、SHC-H组的LDL-C水平显著降低(P<0.01),SHC-L组的LDL-C水平显著变化(P>0.05)。见图4。

- 2.6 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠炎症因子 $TNF-\alpha$ 、IL-6 的影响 与 C 组相比,M 组的 $TNF-\alpha$ 、IL-6 水平均显著升高 (P<0.01)。与 M 组相比,SHC-L组、SHC-M组、SHC-H组的 $TNF-\alpha$ 水平显著下降(随给药浓度的增加而逐渐下降),差异具有统计学意义(P<0.05),Y 组的 $TNF-\alpha$ 水平无显著变化(P<0.05);Y 组、SHC-L组、SHC-M组、SHC-H组的 TL-6 水平均显著下降(T<0.05)。见图 5。
- 2.7 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠肝组织病理学变化的影响 C组肝细胞排列紧密,形态大小均匀,细胞质包裹细胞核,胞核居中,无脂肪空泡。M组可见肝细胞排列紊乱疏松,形态大小不一,细胞核因脂滴挤压偏移到细胞一侧,出现脂肪空泡。与M组相比,Y组、SHC-L组、SHC-M组、SHC-H组空



与C组比较,*P<0.05,**P<0.01;与M组比较,*P<0.05,**P<0.01 图4 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠血脂水平 的影响



与C组比较,*P<0.05,**P<0.01;与M组比较,*P<0.05,**P<0.01 图5 山楂荷叶陈皮饮对痰瘀互结型高脂血症大鼠TNF-α、 IL-6含量的影响

泡数量减少,空泡体积降低,均有不同程度改善。与 其他给药组相比,SHC-H组改善最为明显。见图6。

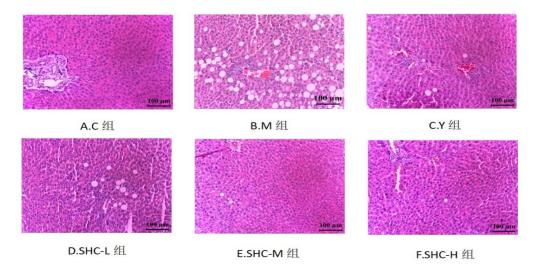


图 6 山楂荷叶陈皮饮对各组大鼠肝组织病理变化的影响

3 讨论

血脂的升高往往伴随着炎症反应,炎症反应加速 肝脏脂肪积累,二者密不可分[30]。促炎性细胞因子 TNF- α 和 IL-6 在炎症反应中扮演着至关重要的角 色。本研究结果显示,与 C 组相比, M 组的 TNF- α 、IL-6水平均显著升高(P<0.01),说明高脂血症可以导致炎症因子增加;经山楂荷叶陈皮饮给药治疗后,大鼠的 TNF- α 、IL-6水平均下降,说明山楂荷叶陈皮饮可改善痰瘀互结型高脂血症大鼠的炎症因子水平。

本研究结果还表明,山楂荷叶陈皮饮能够改善痰 瘀互结型高脂血症大鼠的舌象,说明山楂荷叶陈皮饮 可改善痰瘀互结之征象,这与山楂荷叶陈皮饮所具有 健脾祛痰、化浊行气、活血散瘀的功效有关;山楂荷叶 陈皮饮能够显著降低高脂血症大鼠的TG、LDL-C水 平,提升HDL-C水平,说明山楂荷叶陈皮饮对高脂血 症大鼠的血脂具有很好的调节作用;同时,与模型组 对比,山楂荷叶陈皮饮干预后的肝组织病理显示脂肪 空泡数量减少,空泡体积降低,说明山楂荷叶陈皮饮 可改善肝脏因高脂饮食导致的脂肪变性,减轻肝脏损 伤,尤其SHC-H组改善最为明显。

综上所述,山楂荷叶陈皮饮能够调节痰瘀互结型 高脂血症大鼠的血脂水平,有效地保护肝组织,效果 与剂量浓度呈一定的量效关系。这一研究结果为山 楂荷叶陈皮饮的产品开发利用提供了理论依据,但其 相关作用机制机理有待进一步研究。

参考文献

- [1]中华人民共和国国家卫生健康委员会.成人高脂血症食养指南(2023年版)[J].全科医学临床与教育,2023,21(7):581-583.
- [2]中国血脂管理指南修订联合专家委员会.中国血脂管理指南(2023年)[J].中国循环杂志,2023,38(3):237-271.
- [3]郭奕瑞,张莉.血脂异常与非酒精性脂肪肝发病关系前瞻性队列研究[J].中国公共卫生,2021,37(1):141-144.
- [4] JOHANNESEN C D L, MORTENSEN M B, LANGSTED A, et al. Apolipoprotein B and non-HDL cholesterol better reflect residual risk than LDL cholesterol in statin-treated patients [J]. J Am Coll Cardiol, 2021, 77(11): 1439–1450.
- [5]YANG ST, LIU CH, WANG PH. The impact of hyperlipidemia and carotid atherosclerosis [J]. J Chin Med Assoc, 2023, 86(4):451–452.
- [6] ZHANG Z, WU H, WANG T, et al. Mechanisms of myocardial damage due to hyperlipidemia: a review of recent studies [J]. Med Sci Monit, 2022, 28:e937051.
- [7] WEI X, WEN Y, ZHOU Q, et al. Hyperlipidemia and mortality associated with diabetes mellitus co-existence in Chinese peritoneal dialysis patients [J]. Lipids Health Dis, 2020, 19(1):234.
- [8] ZHOU H, DING X, YANG Q, et al. Associations of hypertriglyceridemia onset age with cardiovascular disease and all-cause mortality in

- adults: a cohort study[J].J Am Heart Assoc, 2022, 11(20): e026632.
- [9]托力木吉·孟克其其格,吴斌,赵明芬.中医药诊治高脂血症的研究进展[J].新疆中医药,2023,41(5):134-137.
- [10] KARR S. Epidemiology and management of hyperlipidemia [J]. Am J Manag Care, 2017, 23(9 Suppl): S139–S148.
- [11]刘雪平,赵莉,王靖,等.山楂加工及综合开发利用研究进展[J].保鲜与加工,2024,24(1):83-89.
- [12] 田琦, 汤旗, 陈钧, 等. 食药同源健脾开胃物质及其成方制剂研究与应用进展[J]. 中草药, 2024, 55(6): 2101-2112.
- [13] 张祺嘉钰,赵佩媛,孙静,等.山楂的化学成分及药理作用研究进展[J].西北药学杂志,2021,36(3):521-523.
- [14] 邹继伟, 胡海娥, 李学莉, 等. 陈皮生物活性成分及其保健功能研究进展[J]. 饮料工业, 2021, 24(6):68-72.
- [15]李敏,赵振华,玄静,等.荷叶化学成分及其药理作用研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2020,22(1):135-138.
- [16]沈喆安,侯英泽,赵耀焜,等.中草药中黄酮类化合物的提取工艺及药理作用研究进展[J].微量元素与健康研究,2023,40(6):66-68.
- [17] 祁建宏, 董芳旭. 黄酮类化合物药理作用研究进展[J]. 北京联合大学学报, 2020, 34(3):89-92.
- [18] WEN K, FANG X, YANG J, et al. Recent research on flavonoids and their biomedical applications [J]. Curr Med Chem, 2021, 28 (5): 1042–1066.
- [19] LING Y, SHI Z, YANG X, et al. Hypolipidemic effect of pure total flavonoids from peel of citrus (PTFC) on hamsters of hyperlipidemia and its potential mechanism [J]. Exp Gerontol, 2020, 130: 110786.
- [20]黄吴枭,杨莺.山楂提取物基于调控TBX21、GATA-3因子对血脂异常小鼠Th1、Th2细胞亚群的影响[J].中华中医药学刊,2024,42(12):40-46.
- [21]刘素素,乔艳芳,顾术潇,等.丹荷颗粒对雄性/雌性混合型高脂血症大鼠降脂作用初探及比较[J].辽宁中医药大学学报,2024,26(12):11-16.
- [22]李荣荣,杜航,李航,等.基于临床疗效挖掘和靶点网络验证的二陈汤治疗高脂血症燥湿化痰功效研究[J].中草药,2024,55(8):2708-2722.
- [23]刘莉,吴磊,王楚宁,等.山楂荷叶荞麦植物饮料的研制及功效研究[J].中药与临床,2023,14(1):36-41.
- [24]张文彤,郑雨婷,肖彤,等.葛根芩连汤对高脂饮食喂养的胰岛素抵抗大鼠心脏能量代谢的影响[J].时珍国医国药,2024,35(3):537-540.
- [25]郑筱萸.中国新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:85-89.
- [26]向红伟.导痰汤合四苓散对肥胖雄性大鼠生殖损伤的修复作用及机制研究[D].石家庄:河北大学,2023.
- [27] 闫小鹏. 清脂汤对实验性高脂血症大鼠(痰瘀互结型)TC、TG及LDL-C的干预研究[D]. 长春: 长春中医药大学, 2015.
- [28]焦晓民,阮琳.调脂饮治疗痰瘀互结型高脂血症临床观察[J].辽宁中医药大学学报,2011,13(11):18-20.
- [29]周敏,杨浩,张廷瑶,等.腊梅花提取物对高脂膳食诱导小鼠肥胖的预防作用[J].食品工业科技,2024,45(4):313-320.
- [30]王小刚,赵娴,李悦,等.高脂血症发病机制及治疗研究进展[J].辽宁中医药大学学报,2020,22(12):196-200.

(收稿日期:2024-08-14) (本文编辑:蒋艺芬)