

萆薢提取物对地鼠脂质代谢紊乱的影响

陆景坤, 包雪梅, 包勒朝鲁, 那生桑, 徐佳枫, 张瑞星(内蒙古医学院, 呼和浩特 010010)

摘要: 目的 研究萆薢提取物对高血脂症地鼠血脂的影响。方法 给予高脂饲料建立金黄地鼠高血脂模型, 将动物随机分为正常对照组、模型组、辛伐他汀组、萆薢提取物组、去胡椒碱萆薢提取物组, 除正常对照组外其余各组均给予高脂饲料喂养 2 或 4 周, 每周测量体质量, 分别在第 2 周末和第 4 周末用全自动生化分析仪检测血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、肝脏指数、肝脂质 TC 和 TG。结果 与正常对照组比较, 模型组 TC, TG 和 LDL 显著增加($P<0.01$), HDL 显著降低; 与模型组比较, 萆薢提取物组在第 2 周和第 4 周均能显著降低 TC, TG 和 LDL, 显著升高 HDL($P<0.05$ 或 $P<0.01$); 去胡椒碱萆薢提取物组在第 2 周能显著降低 LDL, 升高 HDL, 在第 4 周有降低 TC, TG, LDL 的趋势, 但差异无统计学意义, 能显著升高 HDL($P<0.05$); 各受试物组动物在前两周体质量显著低于模型组, 而后 2 周差异无统计学意义; 4 周时萆薢提取物组能显著降低肝脂质 TC, TG; 各受试物组均能显著降低肝指数。结论 萆薢提取物可显著改善高血脂症地鼠血脂水平, 其中胡椒碱为其主要有效成分, 且与其他各成分有协同降血脂作用。

关键词: 萆薢提取物; 高血脂症; 血脂; 肝脂质

中图分类号: R965.2

文献标志码: A

文章编号: 1007-7693(2012)04-0303-05

Effects of Extracts of *Piper Longum* on the Disorder of Lipid Metabolism in Hamsters

LU Jingkun, BAO Xuemei, BAO Lechaolu, NA Shengsang, XU Jiafeng, ZHANG Ruixing(Inner Mongolia Medical College, Hohhot 010010, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To explore the effects of extracts of *Piper longum* on golden hamster models of hyperlipidemia. **METHODS** The disorder of lipid metabolism was induced by feeding with high-cholesterol diets. The hamsters were randomly divided into normal control group, hyperlipidemia model group, extracts of *Piper longum* group, removal of piperine group and simvastatin positive control group. The later 4 groups of hamsters were fed with high-cholesterol diets in addition to the normal control for 2 or 4 weeks. The weights of all groups were measured. Total cholesterol (TC), triglycerides (TG) concentrations in the serum and the liver and low density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in the serum concentrations were detected by auto-biochemistry analyzer. The liver indexes were determined. **RESULTS** Compared with normal control, model group significantly increased TC, TG, LDL-C($P<0.01$) and obviously decreased HDL-C. Compared with model group, extracts of *Piper longum* group could significantly reduce TC, TG, LDL-C and significantly increase HDL-C in the end of 2 weeks and 4 weeks($P<0.05$ or $P<0.01$). Except removal of piperine group could notably decrease LDL-C and increase HDL-C in the end of 2 weeks, the contents of TC, TG, LDL-C of removal of piperine group were lower than the model group in the other time, but there were no significant differences, and the HDL were higher than the model group($P<0.05$). In the first two weeks, compared with the model group, the weight of tested groups significantly higher, but there was no significant difference after two weeks. Extracts of *Piper longum* group could obviously decrease the contents of liver lipid. The tested groups could notably decrease liver index. **CONCLUSION** The extracts of *Piper longum* could adjust the disorder of lipid metabolism in hamster models of hyperlipidemia, and piperine is the main active ingredient, moreover, there is a synergistic effect between piperine and other components in extracts of *Piper longum*.

KEY WORDS: extracts of *Piper longum*; hyperlipidemia; lipid; liver lipid

萆薢为胡椒科植物萆薢(*Piper longum* L.)的干燥近成熟或成熟果穗, 是中、蒙、藏医惯用药, 临床用于治疗胃腹冷痛、食欲不振、消化不良、肾寒、寒泻、呕吐等症状, 胡椒碱(piperine)是萆薢生物碱的主要成分。有研究证明萆薢非皂化物($20 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$)^[1]、10, 20, 40 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 胡椒碱甲酯^[2]

均能有效降低大鼠高血脂水平, 但萆薢提取物对金黄地鼠高血脂症影响未见报道。胡椒碱为萆薢提取物的重要组分, 且有良好的降血脂作用^[3]。为探讨萆薢提取物中有效降血脂成分, 笔者对萆薢提取物及去胡椒碱萆薢提取物对高血脂症金黄地鼠血脂水平的影响进行了研究, 以探讨萆薢提取

作者简介: 陆景坤, 女, 硕士, 高级实验师

Tel: 15248156805

E-mail: lujingkun909@sina.com

物的降血脂作用, 及胡椒碱是否与其他组分有协同降血脂作用。

1 材料

1.1 动物

健康金黄地鼠 96 只, ♂, SPF 级, 体质量(100 ± 10)g, 购自北京维通利华, 实验动物许可证号: SCXK(京)2006-0009。

1.2 试剂

萜萘提取物(胡椒碱占萜萘提取物的 29.63%)、去胡椒碱萜萘提取物(CO₂ 超临界精馏分离纯化), 均由北京宝泰宁堂发展有限公司提供; 血清总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)检测试剂盒(北京中生北控生物科技股份有限公司, 各试剂盒批号分别为 090931, 093591, 090204, 100201); 胆固醇(北京双旋微生物培养基制品厂); 辛伐他汀片(哈尔滨制药六厂, 批号: 0903202, 规格: 10 mg·片⁻¹)。

1.3 仪器

Sapphire 600 全自动生化分析仪(爱尔兰); GBV2258-90 离心机(河北安新); XHF-I 高速分散器(宁波新芝)。

1.4 饲料

基础饲料购自北京科澳协力饲料有限公司, 动物饲料生产许可证: SCXK(京)2005-0007; 高脂饲料配方: 基本饲料 79%, 蛋黄粉 10%, 猪油 10%, 胆固醇 1%^[4]。

2 方法

2.1 动物分组及给药

金黄地鼠 96 只, 检疫观察 7 d 后, 按体质量随机分为正常对照组、高脂饲料模型组、辛伐他汀组、萜萘提取物组、去胡椒碱萜萘提取物组。

实验期间正常对照组喂饲正常饲料, 其他各组喂饲高脂饲料, 同时每天上午 10 点前给予相应药物, 正常对照组、模型组分别灌胃给予 0.1 mL·kg⁻¹ 水包油型乳剂(溶媒: 聚山梨酯 80, 食用油比例均为 0.2%)、其他 3 组分别灌胃给予 4.5 mg·kg⁻¹ 辛伐他汀、96 mg·kg⁻¹ 萜萘提取物、96 mg·kg⁻¹ 去胡椒碱萜萘提取物。每天给药一次, 连续给药 2 或 4 周。

2.2 测定方法

每 3 d 定时记录摄食量, 每周称体质量。各组取半数于实验第 2 周末禁食不禁水过夜, 断头取血, 血液样本静置 30 min 后 3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min, 分离血清, 全自动生化分析仪检测 TC, TG, LDL-C, HDL-C 含量; 动物处死前称重, 分离肝组织并称重。计算肝指数, 肝指数=肝质量/体质量 × 100%; 取肝脏相同部位, 肝组织匀浆, 以备检测肝脂质 TC 和 TG。每组剩余动物第 4 周末取血, 取肝组织, 检测项目同前。

2.3 统计学处理

数据均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 进行单因素方差分析, 组间比较用 LSD-*t* 检验。

3 结果

3.1 对高血脂症金黄地鼠摄食量、体质量的影响

给药 3 d 时, 萜萘提取物组、去胡椒碱萜萘提取物组摄食量明显低于其他组, 模型组、辛伐他汀剂量组摄食量高于正常对照组; 6, 9 d 摄食量变化出现波动, 受试物各组摄食量增加, 模型组、辛伐他汀组摄食量有所减少, 尤其辛伐他汀组明显减少; 12~24 d 各组趋于平稳, 摄食量每组之间基本无差别。说明地鼠在最初几天对萜萘提取物不适应, 影响食欲, 一周后不再影响摄食量; 此次试验中辛伐他汀组约 2 周后对摄食量不再有影响。各组地鼠体质量变化见表 1。

表 1 各组金黄地鼠体质量变化表($\bar{x} \pm s$)

Tab 1 The weight of golden hamster in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	n	体质量/g				
		给药前	第 1 周	第 2 周	第 3 周(动物数量减半)	第 4 周(动物数量减半)
正常对照组	16	113.66±9.05	124.06±10.78	127.25±13.56	127.86±9.13	130.69±8.99
模型组	16	113.81±8.35	133.69±10.31 ¹⁾	138.22±11.25 ¹⁾	136.31±10.56	138.25±8.98
辛伐他汀组	16	113.72±7.65	121.56±10.66 ³⁾	122.22±8.12 ³⁾	121.31±8.02 ³⁾	123.94±8.75 ³⁾
萜萘提取物组	24	113.81±7.49	120.00±8.29 ³⁾	121.73±9.29 ³⁾	129.79±7.10	134.66±9.72
去胡椒碱萜萘提取物组	24	113.79±7.64	122.23±8.36 ³⁾	129.92±10.79 ²⁾	132.96±11.79	135.83±8.56

注: 与正常对照组比较, ¹⁾P<0.05; 与模型组比较, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01

Note: Compared with normal group, ¹⁾P<0.05; compared with model group, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01

由表 1 可见: 给药前各组鼠的体质量差异无统计学意义, 第 1, 2 周时模型组体质量显著高于正常对照组($P<0.05$), 3, 4 周时模型组体质量高于正常对照组, 但差异无统计学意义, 表明高脂饲料能促进小鼠体质量增长, 尤其在初期使小鼠体质量迅速增长; 给药前, 萆苈提取物组、去胡椒碱萆苈提取物组、辛伐他汀组与正常对照组相比, 动物体质量差异均无统计学意义; 第 1, 2 周时, 萆苈提取物组、去胡椒碱萆苈提取物组小鼠体质量显著低于模型组($P<0.01$ 或 $P<0.05$), 后两周时动物体质量与模型组差异无统计学意义, 表明受试物对模型动物体质量在后期不再有影响; 辛伐他汀组在各时间段与模型组相比, 动物体质量均显著性降低($P<0.01$), 说明辛伐他汀能显著降低模型动物体质量。

表 2 给药 2 或 4 周后金黄地鼠肝脏指数($\bar{x} \pm s$)

Tab 2 The liver indexes of golden hamster after administrated for 2 or 4 weeks($\bar{x} \pm s$)

组别	n	2 周后			4 周后		
		体质量/g	肝质量/g	肝脏指数/%	体质量/g	肝质量/g	肝脏指数/%
正常对照组	8	122.66±16.62	4.54±0.57	3.72±0.32	125.19±9.16	4.19±0.33	3.36±0.28
模型组	8	131.94±12.45	6.96±0.89	5.26±0.26 ¹⁾	132.50±8.77	9.03±0.71	6.81±0.18 ¹⁾
辛伐他汀组	8	115.36±11.91	5.69±0.38	4.91±0.23 ¹⁾²⁾	117.63±7.76	7.59±0.77	6.43±0.39 ²⁾¹⁾
萆苈提取物组	12	113.83±10.19	5.81±0.62	5.29±0.21 ¹⁾	129.71±8.76	6.78±0.82	6.20±0.30 ¹⁾³⁾
去胡椒碱萆苈提取物组	12	120.58±8.31	6.06±0.73	5.01±0.33 ¹⁾	128.71±10.22	7.84±0.82	6.11±0.24 ¹⁾³⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾ $P<0.01$; 与模型组比较, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$

Note: Compared with normal group, ¹⁾ $P<0.01$; compared with model group, ²⁾ $P<0.05$, ³⁾ $P<0.01$

3.3 对高血脂症金黄地鼠血清脂质、肝脏脂质的影响

给药 2 或 4 周后各组地鼠血清脂质结果见表 3 和表 4。由表 3 可见, 2 周后, 模型组血清 TC, TG, LDL 含量均显著高于正常对照组($P<0.01$), 而 HDL 含量显著低于正常对照组($P<0.01$), 说明小鼠高脂血症模型建立。萆苈提取物组、去胡椒碱萆苈提取物组、辛伐他汀组与正常对照组相比, TC, TG, LDL 含量均显著性增高($P<0.01$), 辛伐他汀组和萆苈提取物组 HDL 显著高于正常对照组($P<0.01$); 辛伐他汀组血清 TG, LDL 含量显著低于模型组($P<0.01$), HDL 与模型组相比显著增高($P<0.01$), 但辛伐他汀组 TC 与模型组相比差异无统计学意义; 萆苈提取物组与模型组比较, 血清 TC, TG, LDL 含量显著低于模型组(TC $P<0.05$, 其他 $P<0.01$), HDL 含量显著高于模型组($P<0.01$), 表明给予萆苈提取物组 2 周后能够降低高血脂症

3.2 对高血脂症金黄地鼠肝指数的影响

给药 2 或 4 周后各组地鼠肝指数见表 2。由表 2 可见, 模型组小鼠 2 或 4 周后的肝脏指数显著大于正常对照组($P<0.01$), 且正常对照组动物肝脏鲜红, 模型组肝脏颜色发白、肥大、质地松, 表明喂饲高脂饲料可能引起模型动物肝脏代谢功能受到影响; 萆苈提取物组、去胡椒碱萆苈提取物组、辛伐他汀组与正常对照组相比, 肝指数均显著性增高($P<0.01$); 给药 4 周后, 萆苈提取物组、去胡椒碱萆苈提取物组、辛伐他汀组与模型组比较肝指数均显著降低(辛伐他汀 $P<0.05$, 其他 $P<0.01$), 表明在本次试验中萆苈提取物组、去胡椒碱萆苈提取物组和辛伐他汀组均能抑制给予高脂饲料引起的小鼠肝脏肥大。

小鼠血清 TC, TG, LDL, 同时增加 HDL。去胡椒碱萆苈提取物组与模型组比较, TC, TG 含量均有降低的趋势但差异无统计学意义, 血清 HDL 显著升高($P<0.01$), LDL 显著降低($P<0.05$)。由表 4 可见, 4 周后, 模型组血清 TC, TG, LDL 含量均显著高于正常对照组($P<0.01$), HDL 含量与正常对照组差异无统计学意义。萆苈提取物组、去胡椒碱萆苈提取物组、辛伐他汀组与正常对照组相比, TC, TG, LDL, HDL 含量均显著增高($P<0.01$); 辛伐他汀组 TC, TG, LDL 含量均显著低于模型组($P<0.01$), HDL 含量显著高于模型组($P<0.01$); 萆苈提取物组血清 TC, TG, LDL 含量显著低于模型组(TC $P<0.05$, 其他 $P<0.01$), HDL 含量显著高于模型组($P<0.01$); 去胡椒碱萆苈提取物组与模型组比较, 血清 TC, TG, LDL 含量均有降低的趋势, 但由于个体差异较大, 无统计学差异, 血清 HDL 含量显著高于模型组($P<0.05$)。

表3 给药2周后金黄地鼠血清TC, TG, HDL, LDL含量($\bar{x} \pm s$)

Tab 3 The TC, TG, LDL-C and HDL-C of golden hamster after administrated for 2 weeks($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	HDL/mmol·L ⁻¹	LDL/mmol·L ⁻¹
正常对照组	8	5.13±0.60	5.04±1.51	2.00±0.16	2.52±0.40
模型组	8	32.25±5.22 ¹⁾	50.91±6.72 ¹⁾	0.75±0.48 ¹⁾	34.20±5.27 ¹⁾
辛伐他汀组	8	27.50±6.58 ¹⁾	15.04±8.63 ¹⁾³⁾	3.96±0.53 ¹⁾³⁾	17.58±4.13 ¹⁾³⁾
葶苈提取物组	12	22.56±11.07 ¹⁾²⁾	16.67±15.74 ¹⁾³⁾	3.60±0.78 ¹⁾³⁾	12.94±8.31 ¹⁾³⁾
去胡椒碱葶苈提取物组	12	30.69±4.84 ¹⁾	42.77±16.10 ¹⁾	2.35±1.28 ³⁾	25.24±8.70 ¹⁾²⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾P<0.01; 与模型组比较, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01

Note: Compared with normal group, ¹⁾P<0.01; compared with model group, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01

表4 给药4周后金黄地鼠血清TC, TG, HDL, LDL含量($\bar{x} \pm s$)

Tab 4 The TC, TG, LDL-C and HDL-C of golden hamster after administrated for 4 weeks ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	HDL/mmol·L ⁻¹	LDL/mmol·L ⁻¹
正常对照组	8	4.01±0.35	3.34±0.71	1.40±0.40	1.49±0.27
模型组	8	34.86±0.99 ¹⁾	47.24±13.58 ¹⁾	1.25±1.44	25.89±4.24 ¹⁾
辛伐他汀组	8	25.64±7.39 ¹⁾³⁾	9.40±6.12 ¹⁾³⁾	3.98±0.26 ¹⁾³⁾	13.84±4.57 ¹⁾³⁾
葶苈提取物组	12	26.66±8.04 ¹⁾²⁾	20.78±12.19 ¹⁾³⁾	3.58±0.98 ¹⁾³⁾	14.23±5.44 ¹⁾³⁾
去胡椒碱葶苈提取物组	12	30.86±6.47 ¹⁾	34.15±15.75 ¹⁾	2.78±1.10 ¹⁾²⁾	20.22±7.00 ¹⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾P<0.01; 与模型组比较, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01

Note: Compared with normal group, ¹⁾P<0.01; compared with model group, ²⁾P<0.05, ³⁾P<0.01

给药2或4周后各组地鼠肝脏脂质结果见表5。由表5可见, 给药2或4周后模型组TC, TG含量均显著高于正常对照组(P<0.01), 即给予高脂饲料使地鼠肝脏脂质显著增加, 且随时间增加肝脂质进一步增高; 给药2或4周后葶苈提取物组、去胡椒碱葶苈提取物组、辛伐他汀组肝脂质含量均显著高于正常对照组(P<0.01或P<0.05); 而辛

伐他汀组TG含量均显著高于模型组(P<0.05); 葶苈提取物组给药2周后TC, TG含量均显著高于模型组(TC P<0.05, TG P<0.01), 给药4周后TC, TG含量均显著低于模型组(TC P<0.01, TG P<0.05), 去胡椒碱葶苈提取物组没有显著作用, 因此在本次试验中葶苈提取物组表现在给药4周后有降低肝脂质作用。

表5 各组地鼠肝脏TC, TG含量($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 The liver lipid of golden hamster in each group($\bar{x} \pm s$)

组别	2周后		4周后	
	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹	TC/mmol·L ⁻¹	TG/mmol·L ⁻¹
正常对照组	0.51±0.07	1.87±0.32	0.55±0.09	1.63±0.32
模型组	2.86±1.16 ²⁾	3.84±1.53 ²⁾	4.43±0.81 ²⁾	5.63±1.25 ²⁾
辛伐他汀组	2.61±1.61 ²⁾	3.72±2.16 ¹⁾³⁾	3.77±0.51 ²⁾	4.40±0.75 ²⁾³⁾
葶苈提取物组	4.86±1.89 ²⁾³⁾	7.18±2.48 ²⁾⁴⁾	3.46±0.55 ²⁾⁴⁾	4.50±0.57 ²⁾³⁾
去胡椒碱葶苈提取物组	3.82±1.47 ²⁾	6.30±2.29 ²⁾³⁾	3.82±0.76 ²⁾	5.16±1.16 ²⁾

注: 与正常对照组比较, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01; 与模型组比较, ³⁾P<0.05, ⁴⁾P<0.01

Note: Compared with normal group, ¹⁾P<0.05, ²⁾P<0.01; compared with model group, ³⁾P<0.05, ⁴⁾P<0.01

4 讨论

目前在国内外实验研究中, 高脂血症动物模型的建立, 多是采用长期高脂饲料喂养动物的方法, 李林鹏等^[5]用喂食高脂饲料建立Wistar大鼠与金黄地鼠两种高脂模型, 发现Wistar大鼠在给予高脂乳剂的38 d内, TC, LDL-C是呈持续升高的, 不能在较短的时间内达到一个稳态血脂浓度, 而

金黄地鼠在给予高脂乳剂后10 d, 即达到一个较高的水平, 并在之后的4周内维持于这一水平。笔者的实验结果表明金黄地鼠喂食高脂饲料2周即建立高脂模型, 且在4周内血脂水平均仍处于较高水平, 进一步证实了地鼠高脂模型非常稳定, 且实验周期短。此外, 人的内源性胆固醇约有10%是肝内合成的, Wistar大鼠有35%是肝外合成, 金

黄地鼠肝外合成比例约为85%与人类的这一比例更为接近。相对而言金黄地鼠在胆固醇合成及代谢方面，以及受体与非受体转运途径的比例与人比较类似，且该模型对食物中脂质及调节血脂功效成分的反应更接近于人，因此金黄地鼠相比较大鼠更适宜用于高血脂症方面的研究。

本次研究表明，葎苈提取物在 2, 4 周时均能显著降低高血脂地鼠血清 TC, TG, LDL, 同时增加 HDL 含量，去胡椒碱葎苈提取物除能显著升高血清 HDL, 2 周时显著降低 LDL 以外，对高血脂地鼠血清 TC, TG 含量仅有降低的趋势；对肝脂质的影响与此类似。因此，葎苈提取物与去胡椒碱葎苈提取物相比，降血脂，降肝脂质效果更好，与前次实验^[3]结合来看，胡椒碱是受试物中主要的降血脂活性成分，且与其他组分有协同作用。葎苈提

取物的降血脂机制及有效成分还有待进一步研究。

REFERENCES

- [1] YAO F, GU J, ZHANG L L, et al. The comparative study of *Piper longum* volatile oil and water extract on lipid-lowering effect [J]. *Pharmacol Clin Chin Mater Med*(中药药理与临床), 2010, 26 (1): 39-41.
- [2] WU Y, BO G R L T. Sythesis of *Piperinic* esters and their antlipidic effect [J]. *J Med Pharm Chin Minorities*(中国民族医药杂志), 2004, 4(2): 23-24.
- [3] BAO L L, JIN Z, BO G, et al. Pharmacological research of antlipidic effect of piperine [J]. *J Med Pharm Chin Minorities* (中华民族医药杂志), 2004, 1(1): 22-23.
- [4] KONG W J, PARVEEN A, FREDRIC B K, et al. *In vivo* activities of cytokine oncostatin M in the regulation of plasma lipid levels [J]. *J Lipid Res*, 2005, 46(6): 1163-1171.
- [5] LI L P, SHUN J W, CHAO Y B, et al. Studies on the application of the hyperlipemia model of golden hamster and Wistar rat [J]. *J Pharm Pract*(药学实践杂志), 2007, 25(6): 369-371.

收稿日期：2011-04-28