

煜鹤堂蝮蛇酒的降糖降脂和降压作用研究

邵国强¹, 廖国群², 徐琳本¹, 杜青¹

(1. 湖南省中医药研究院, 湖南 长沙, 410006;

2. 湖南群鸿生物科技有限公司, 湖南 娄底, 417199)

[摘要] 目的: 探究煜鹤堂蝮蛇酒对血糖血脂和血压的调节作用。方法: 将检疫合格的SD大鼠、自发性高血压(SHR)大鼠随机分为正常对照组、模型对照组、溶媒对照组及煜鹤堂蝮蛇酒高、中、低剂量组(用药剂量分别相当于成人推荐食用量的20、10和5倍)。SD大鼠除正常对照组外, 其余各组大鼠给予定量高脂高糖饲料喂养, 同时按10ml/kg给予受试物或溶媒, 连续4周, 末次给药后检测血糖(GLU)以及血清中总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(LDL-C)及低密度脂蛋白(HDL-C)水平。SHR大鼠按10ml/kg灌胃给予受试物4周, 每周检测各组大鼠体质量和血压。结果: 煜鹤堂蝮蛇酒各剂量均可显著降低高糖高脂模型大鼠GLU和TC水平($P < 0.01$), 高、中剂量可显著降低模型大鼠TG及LDL-C水平($P < 0.01$ 或 $P < 0.05$); 煜鹤堂蝮蛇酒高剂量可明显降低SHR大鼠收缩压($P < 0.05$), 对实验动物体质量无明显影响。结论: 煜鹤堂蝮蛇酒具有明显的降糖调脂和降压作用。

[关键词] 煜鹤堂蝮蛇酒; 血糖; 血脂; 血压; 实验研究

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **DOI:** 10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.11.058

Antidiabetic, antihyperlipidemic, and antihypertensive effects of

Yuhetang Agkistrodon halys medicinal liquor

SHAO Guoqiang¹, LIAO Guoqun², XU Linben¹, DU Qing¹

(1. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

2. Hunan Qunhong Biotechnology, Co., Ltd., Loudi 417199, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate the regulatory effect of Yuhetang Agkistrodon halys medicinal liquor on blood glucose, blood lipids, and blood pressure. Methods: Quarantined Sprague-Dawley (SD) rats and spontaneous hypertension rats (SHRs) were randomly divided into normal control group, model control group, solvent control group, and high-, middle-, and low-dose Yuhetang Agkistrodon halys medicinal liquor groups (the dose of the medicinal liquor was 20, 10, and 5 times that recommended for adults). All SD rats except those in the normal control group were given a fixed amount of high-fat and high-glucose diet, and the test substance or solvent was given at a dose of 10ml/kg for 4 consecutive weeks; blood glucose (GLU) and serum levels of total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) were measured after the last administration. SHRs were given the test substance by gavage at a dose of 10 ml/kg, and body weight and blood pressure were measured every week. Results: Low-, middle-, and high-dose Yuhetang Agkistrodon halys medicinal liquor significantly reduced GLU and TC in the rat model of hyperglycemia and hyperlipidemia ($P < 0.01$), while the high- and middle-dose medicinal liquor significant reduced TG and LDL-C in model rats ($P < 0.01$ or $P < 0.05$). High-dose Yuhetang Agkistrodon halys medicinal liquor significantly reduced systolic pressure in SHRs ($P < 0.05$) and had no marked influence on the body weight of experimental animals. Conclusion: Yuhetang Agkistrodon halys medicinal liquor has marked antidiabetic, antihyperlipidemic, and antihypertensive effects.

[Key words] Yuhetang Agkistrodon halys medicinal liquor; blood glucose; blood lipids; blood pressure; experimental study

蝮蛇具有很高的药用价值,因其有毒常做酒剂,蝮蛇酒出自《本草纲目》第四十三卷,具有补气养血、活血通络、润燥宣散的功效,可用于治疗多种疑难杂症,包括皮肤顽痹、慢性支气管炎、心血管病等^[1]。煜鹤堂蝮蛇酒秉承传统工艺,应用现代科技酿制而成,具有较高的安全性及营养价值。本实验以 SHR 大鼠和 SD 大鼠为研究对象,给予蝮蛇酒进行干预,测定其血糖血脂和血压的变化,以确定蝮蛇酒对血压和血糖血脂的功效,为该产品的研发及使用提供理论依据。

1 实验材料

1.1 动物 雄性自发性高血压 (SHR) 大鼠,30 只,SPF 级,180~220g,雄性 Wistar 大鼠,6 只,SPF 级,180~220g;均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证号:No.1100111911016526,实验动物生产许可证号:SCXK(京)2016-0006。雄性 SD 大鼠,36 只,SPF 级,180~220g,购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,合格证号:No.43004700061611,实验动物生产许可证号:SCXK(湘)2016-0002。饲养于屏障系统试验饲养室,温度:22℃~25℃,湿度:50%~60%,噪音<50dB,实验动物设施使用单位:湖南省中医药研究院,使用许可证号:SYXK(湘)2015-0008。光照为 12h 明暗交替,纯净水自由饮用。

1.2 药物与试剂 煜鹤堂蝮蛇酒(每 100ml 含有 6.0g 腹蛇液),批号:20190121,成人拟推荐食用量为 50ml/d,由湖南群鸿生物科技有限公司提供。受试物保存于密闭、通风干燥处,保质期 24 个月。溶媒,15% 的白酒,批号:20190122。总胆固醇(TC)试剂盒(批号:92647161)、三酰甘油(TG)试剂盒(批号:92648039)、血糖(GLU)试剂盒(批号:92609075),购自中生北控生物科技股份有限公司;高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)试剂盒(批号:831RAQ)、低密度蛋白胆固醇(LDL-C)试剂盒(批号:852RDQ),购自积水医疗株式会社。

1.3 主要仪器 AB204 PB1502 电子天平(Mettler Toledo 公司);智能无创血压计 BP-98A(北京软隆科技有限责任公司);TrilogyII 型生化分析仪(Trilogy 公司)。

2 实验方法

2.1 动物分组 将检疫合格的雄性 SD 大鼠适应性喂养 5d 后,按体重随机分为正常对照组、模型对照组、溶媒对照组及煜鹤堂蝮蛇酒高(5.4g/kg)、中(2.7g/kg)、低(1.4g/kg)剂量组,每组 6 只,以供降糖降脂功效研究。将 SHR 大鼠和 Wistar 大鼠适应性喂养 5d 后,进行适应性血压测量,每天 1 次,连续 3d,以收缩压的平均值作为给药前血压,并将 SHR 大鼠随机分为模型对照组、溶媒对照组及煜鹤堂蝮蛇酒高(5.4g/kg)、中(2.7g/kg)、低(1.4g/kg)剂量组,Wistar 大鼠作为正常对照组,每组 6 只,以供降压功效研究。

2.2 模型制备

2.2.1 高糖高脂模型 除正常对照组 SD 大鼠给予普通饲料外,其余各造模组大鼠给予定量高脂高糖饲料,配方为胆

固醇 1.5%、蔗糖 10%、猪油 10%、胆盐 0.3%、普通饲料 78.2%。制备时先将胆固醇、胆盐和蔗糖加入普通饲料(粉碎)中混匀,再将加热熔化后的猪油淋上,一起搅拌均匀后成型即可^[2]。全价颗粒饲料和高糖高脂模型饲料均购自湖南斯莱克景达实验动物有限公司,饲料生产许可证号:SCXK(湘)2016-0002。实验动物自由取水。

2.2.2 高血压模型 直接购买 SHR 大鼠。

2.3 给药方法 煜鹤堂蝮蛇酒每 100ml 含有 6.0g 腹蛇液(生药),实验开始前用旋转蒸发仪蒸干备用,临用前用 15° 的白酒配制。成人拟推荐食用量为 50ml/d,大鼠的等效剂量为 0.27g/kg,分别将等效剂量的 5、10、20 倍设定为该实验的低、中、高剂量。因此,煜鹤堂蝮蛇酒低、中、高剂量组受试物剂量分别为 1.35、2.7、5.4g/kg。分别按煜鹤堂蝮蛇酒 0.14、0.27、0.54g/ml 配制,灌胃体积为 10.0ml/kg。溶媒对照组给予 15° 的酒基,正常对照组与模型对照组灌胃等体积纯净水,体积为 10ml/kg,每天 1 次,连续 4 周;每周称体质量 1 次。观察受试物对体质量的影响,并调整给药体积。

2.4 观察指标 SD 大鼠末次灌胃后禁食不禁水 14h 后称重,用 10% 的水合氯醛(3ml/kg)腹腔注射麻醉大鼠,腹主动脉采血,静置 0.5h 后,离心(3000r、15min),取上清,测定血清 TC、TG、LDL-C、HDL-C 和 GLU 含量。SHR 大鼠和 Wistar 大鼠每周(连续周)于固定时间段(给药后 1h)测量大鼠血压,将大鼠装进鼠套,在安静状态下,用动物无创血压计测试仪尾套法测定尾动脉收缩压,连续 3 次,取平均值。

2.5 统计学方法 采用 SPSS 16.0 进行统计学分析,计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,用单因素方差分析(ANOVA)和 post Hoc LSD 进行组间统计分析;对不符合正态性和方差齐性($P < 0.05$)的数据进行适当的变量转换,待满足正态或方差齐要求后,用转换后的数据进行统计;计数资料对频数进行加权后采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 实验结果

3.1 煜鹤堂蝮蛇酒对大鼠体质量的影响 模型对照组与正常对照组大鼠体质量增长差异无统计学意义;各受试物组与模型对照组大鼠体质量增长差异亦无统计学意义。(见表 1)

表 1 煜鹤堂蝮蛇酒对大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	只数	剂量(k/kg)	体质量(g)
正常对照组	6	-	165.4 ± 25.1
模型对照组	6	-	160.7 ± 14.5 ^a
溶媒对照组	6	-	163.3 ± 26.0 ^b
煜鹤堂蝮蛇酒高剂量组	6	1.35	169.7 ± 16.7 ^b
煜鹤堂蝮蛇酒中剂量组	6	2.7	164.0 ± 19.6 ^b
煜鹤堂蝮蛇酒低剂量组	6	5.4	152.1 ± 12.9 ^b

注:与正常对照组比较,^a $P > 0.05$;与模型对照组比较,^b $P > 0.05$ 。

3.2 煜鹤堂蝮蛇酒对大鼠血脂及血糖的影响 与正常对照

组比较,模型对照组大鼠 TC、LDL - C 及血糖水平均显著升高,差异具有统计学意义,提示高脂动物模型成立。与模型对照组比较,煜鹤堂蝮蛇酒各剂量组大鼠 TC 水平及血糖水平均显著降低,且高、中剂量组大鼠 TG 及 LDL - C 水平均明显降低,差异有统计学意义。(见表 2)

3.3 煜鹤堂蝮蛇酒对 SHR 大鼠体质量和血压的影响 与正常对照组比较,模型对照组各观测时间点 SHR 大鼠体质量较轻、血压偏高,差异有统计学意义,提示高血压动物模型成立;与模型对照组比较,各受试物组大鼠体质量差异均无统计学意义,煜鹤堂蝮蛇酒高剂量组大鼠给药第 1、2、3 周收缩压均明显降低,差异有统计学意义。(见表 3、4)

表 3 煜鹤堂蝮蛇酒对 SHR 大鼠体质量的影响($\bar{x} \pm s$,g)

组别	只数	给药前	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
正常对照组	6	286.5 ± 21.7	327.3 ± 29.2	362.0 ± 37.7	381.3 ± 42.2	404.3 ± 46.3
模型对照组	6	212.2 ± 9.6 ^a	234.8 ± 12.4 ^a	250.3 ± 18.9 ^a	263.0 ± 18.4 ^a	264.2 ± 18.2 ^a
溶媒对照组	6	207.2 ± 11.8	226.8 ± 17.2	242.2 ± 17.0	254.8 ± 18.4	257.8 ± 17.6
煜鹤堂蝮蛇酒高剂量组	6	212.5 ± 9.7 ^b	229.8 ± 9.4 ^b	248.0 ± 9.7 ^b	252.8 ± 19.4 ^b	254.3 ± 15.1 ^b
煜鹤堂蝮蛇酒中剂量组	6	217.2 ± 7.4 ^b	236.5 ± 9.3 ^b	250.3 ± 11.0 ^b	265.0 ± 17.6 ^b	263.4 ± 15.0 ^b
煜鹤堂蝮蛇酒低剂量组	6	214.0 ± 7.8 ^b	232.7 ± 11.9 ^b	245.8 ± 13.8 ^b	257.3 ± 14.0 ^b	256.0 ± 12.9 ^b

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型对照组比较,^b $P > 0.05$ 。

表 4 煜鹤堂蝮蛇酒对 SHR 大鼠收缩压的影响($\bar{x} \pm s$,mmHg)

组别	只数	给药前	第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周
正常对照组	6	127 ± 11	126 ± 12	131 ± 6	137 ± 10	136 ± 16
模型对照组	6	178 ± 13 ^a	177 ± 10 ^a	195 ± 15 ^a	197 ± 15 ^a	207 ± 108 ^a
溶媒对照组	6	174 ± 7	187 ± 13	189 ± 16	201 ± 18	201 ± 18
煜鹤堂蝮蛇酒高剂量组	6	173 ± 8	163 ± 2 ^c	178 ± 12 ^b	180 ± 10 ^b	192 ± 9
煜鹤堂蝮蛇酒中剂量组	6	173 ± 9	178 ± 8	191 ± 9	203 ± 8	204 ± 14
煜鹤堂蝮蛇酒低剂量组	6	173 ± 3	175 ± 13	187 ± 19	189 ± 16	200 ± 11

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型对照组比较,^b $P < 0.05$,^c $P < 0.01$ 。

4 讨 论

长期的高脂高糖饮食导致机体糖脂代谢紊乱,使血浆中一种或几种脂蛋白浓度升高或降低,以 TG、TC、LDL - C 升高、HDL - C 降低为特征^[3],还会导致血糖和血中游脂脂肪酸升高,高活性反应分子增多,机体产生氧化应激。其中,高 TG、TC 和 LDL - C 血症被认为是动脉硬化性疾病的重要危险因素^[4],氧化应激还可能诱发心血管系统疾病、II 型糖尿病和高血压病等慢性病^[5]。为了减少高脂高糖饮食带来的危害,功能性食品的研发得到广泛关注。高脂高糖膳食会导致大鼠脂肪堆积,血中 TG、TC 含量增加,胰岛素抵抗等代谢紊乱相关的症状^[6-7]。因此本实验采用高脂高糖饲料进行饲养,复制高脂高糖动物模型,以研究蝮蛇酒降糖调脂的功效。

本研究发现,与正常对照组比较,模型对照组大鼠血糖、血清 TC 和 LDL - C 水平均显著增高,给予煜鹤堂蝮蛇酒进行干预后,上述指标皆出现下降,并能显著降低模型大鼠 TG 水平,说明煜鹤堂蝮蛇酒具有良好的降糖调脂作用。

高血压病是一种以体循环动脉血压持续升高为主,伴

表 2 煜鹤堂蝮蛇酒对大鼠血脂及血糖的影响($\bar{x} \pm s$,mmol/L)

组别	只数	血脂				GLU
		TC	TG	HDL - C	LDL - C	
正常对照组	6	1.43 ± 0.14	1.96 ± 1.15	0.62 ± 0.05	0.15 ± 0.02	8.59 ± 1.26
模型对照组	6	2.31 ± 0.49 ^a	1.42 ± 0.88	0.65 ± 0.10	0.51 ± 0.12 ^a	13.17 ± 0.92 ^a
溶媒对照组	6	2.23 ± 0.32	1.18 ± 0.26	0.63 ± 0.06	0.53 ± 0.13	12.26 ± 1.33
煜鹤堂蝮蛇酒高剂量组	6	1.62 ± 0.31 ^b	0.81 ± 0.45 ^c	0.70 ± 0.12	0.26 ± 0.13 ^b	5.89 ± 0.93 ^b
煜鹤堂蝮蛇酒中剂量组	6	1.66 ± 0.17 ^b	0.97 ± 0.16 ^c	0.51 ± 0.06	0.24 ± 0.05 ^b	5.56 ± 1.19 ^b
煜鹤堂蝮蛇酒低剂量组	6	1.64 ± 0.28 ^b	1.57 ± 0.30	0.56 ± 0.06	0.45 ± 0.07	6.31 ± 0.86 ^c

注:与正常对照组比较,^a $P < 0.01$;与模型对照组比较,^b $P < 0.01$,^c $P < 0.05$ 。

随多种器官病变的严重危害人类健康的心血管类疾病^[8]。因其高发病率、高病死率和低治愈率,控制高血压病患者的血压变得尤其重要。本实验选用 SHR 大鼠为研究对象,给予煜鹤堂蝮蛇酒后进行体质量及血压监测,结果显示,体质量无明显变化,在给药第 1、2、3 周血压有明显下降,提示煜鹤堂蝮蛇酒在不影响 SHR 大鼠基础代谢的基础上,具有明显的控制血压的功效,但具体作用机制有待进一步研究。

参考文献

[1] 孙海申,宁保刚,尚林周. 蝮蛇酒的古方新解河南省许昌市中医院中风专科病房[J]. 蛇志,1989(2):33.

[2] 林飞,史清水,胡宇驰. 保健食品安全性实验方法实用操作手册[M]. 石家庄:河北科学技术出版社,2015.

[3] 龚凌霄. 青稞全谷物及其防治代谢综合征的作用研究[D]. 杭州:浙江大学,2013.

[4] Erion DM, Shulman GI. Diacylglycerol - mediated insulin resistance [J]. Nature Medicine,2010,16(4):400 - 402.

[5] 朱瑞芳. 糖尿病健康教育模式及效果评价[J]. 实用预防医学,2011,18(5):934 - 936.

[6] Wada T, Kenmochi H, Miyashita Y, et al. Spironolactone improves glucose and lipid metabolism by ameliorating hepatic steatosis and inflammation and suppressing enhanced gluconeogenesis induced by high - fat and high - fructose diet [J]. Endocrinology, 2010, 151(5):2040 - 2049.

[7] Axelsen LN, Lademann JB, Petersen JS, et al. Cardiac and metabolic changes in long - term high fructose - fat fed rats with severe obesity and extensive intramyocardial lipid accumulation[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol,2010,298(6):1560 - 1570.

[8] Kario K. Disaster hypertension - its characteristics, mechanism, and management[J]. Circ J,2012,76(3):553 - 562.

(收稿日期:2019 - 08 - 23)