

野马追水煎液对自发性高血压大鼠的降压作用及其机制研究

迟 栋*(南阳医学高等专科学校,河南南阳 473061)

中图分类号 R285 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2016)25-3502-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2016.25.14

摘要 目的:研究野马追水煎液对自发性高血压大鼠(SHR)的降压作用及其机制。方法:将50只SHR随机分为模型组、卡托普利片组(阳性药物,10 mg/g)和野马追水煎液高、中、低剂量组(65.45、32.73、16.36 g/kg),每组10只。模型组大鼠ig生理盐水,其余各组大鼠ig相应药物,每天1次,连续7周。每周测定大鼠尾动脉收缩压(SBP)和舒张压(DBP),记录大鼠在药物作用下血压的动态变化。7周后处死大鼠,测定血清中内皮素(ET)、血管紧张素(Ang II)和一氧化氮(NO)含量。结果:给药7周后,与模型组比较,各给药组大鼠尾动脉SBP、DBP均明显降低($P<0.05$),野马追水煎液降压效果呈现一定的量效和时效关系;各给药组大鼠血清中NO、Ang II含量明显减少,ET含量明显增加,且呈量效关系。结论:野马追水煎液对SHR有明显的降压作用,其机制可能与降低血清中NO、Ang II含量及升高血清中ET含量有关。

关键词 野马追水煎液;自发性高血压大鼠;降压

Study on the Antihypertensive Effects of Water Decoction of *Eupatorium lindleyanum* on Spontaneously Hypertensive Rats and Corresponding Mechanism

CHI Dong(Nanyang Medical College, Henan Nanyang 473061, China)

ABSTRACT OBJECTIVE: To study the antihypertensive effects of water decoction of *Eupatorium lindleyanum* on spontaneously hypertensive rats (SHR) and corresponding mechanism. METHODS: 50 SHR were randomly divided into model group, captopril tablets group (positive drug, 10 mg/g) and the groups of high, medium and low-dose (65.45, 32.73, 16.36 g/kg) water decoction of *E. lindleyanum*, with 10 rats in each group. The rats in the model group were given normal saline ig, while those in other groups were given corresponding drugs ig, once a day, for 7 consecutive weeks. The systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of the caudal arteries of the rats were measured every week, and the dynamic changes in the blood pressure of the rats as a result of drug intervention were recorded. The rats were sacrificed 7 weeks later, and the levels of endothelin (ET), angiotensin (Ang II) and nitric oxide (NO) in serum were determined. RESULTS: After 7 weeks of drug use, compared to the model group, the rats in the drug administration groups had significantly lower SBP and DBP of the caudal artery ($P<0.05$), showing obvious dose-effect and time-effect relationships in the antihypertensive effect of water decoction of *E. lindleyanum*, and had obviously lower levels of NO and Ang II and markedly higher level of ET in serum, demonstrating a dose-effect relationship. CONCLUSIONS: The water decoction of *E. lindleyanum* has an obvious antihypertensive effect by a mechanism which may be related to decrease in the levels of NO and Ang II in serum and increase in the level of ET therein.

KEYWORDS Water decoction of *Eupatorium lindleyanum*; Spontaneously hypertensive rats; Antihypertension

野马追为菊科植物轮叶泽兰 *Eupatorium lindleyanum* DC. 的干燥地上部分,性平味苦,归肺经,有化痰、止咳、平喘的功效,临床上多用于痰浊阻肺、肺失宣降所致的咳嗽气喘、痰多等症,为2010年版《中国药典》(一部)新增的化痰止咳平喘类中药^[1]。现代药理学研究证实,野马追具有抗病原微生物、镇咳、祛痰、平喘、降血脂等多种药理活性^[2-5]。在前期实验中,笔者发现野马追水煎液还具有降血压作用,查阅相关文献尚未发现野马追降血压作用的相关报道。内皮素(ET)、血管紧张素(Ang II)和一氧化氮(NO)3个活性物质在高血压发生发展过程中有非常重要的作用,其中NO对血管张力有调节作用,其含量的异常变化会导致血管内皮细胞结构和功能的变化;Ang II收缩血管与刺激肾上腺皮质分泌醛固酮增加血容量,导致血压升高;ET是目前所知体内最强的血管收缩因子,其过量的释放可引起血管痉挛,控制ET的含量是保护血管的重要手段之一^[6]。在本实验中,笔者拟以自发性高血压大鼠(SHR)为

动物模型,考察野马追水煎液的降压作用,并以ET、Ang II和NO为指标,初步探讨其降压的作用机制。

1 材料

1.1 仪器

ALC-NIBP多通道无创伤大鼠尾动脉血压计(上海奥尔科特生物科技有限公司);BP-420多通道生物机能实验系统(成都泰盟科技有限公司);UV-2010紫外-可见分光光度计(日本岛津公司);SN-682 γ 闪烁计数器(上海核福光电仪器有限公司)。

1.2 药材、药品与试剂

野马追饮片(批号:20131028)购自安徽亳州药材市场,经河南大学药用植物教研室李昌勤教授鉴定为菊科植物轮叶泽兰(*Eupatorium lindleyanum* DC.)的干燥地上部分;卡托普利片(汕头金石制药总厂有限公司,批号:130612,规格:1.25 mg/片);ET、Ang II、NO酶联免疫吸附(ELISA)试剂盒(浙江伊利康生物有限公司,批号:130118、130606、140311);其余试剂均为分析纯。

* 讲师,硕士。研究方向:中药的提取与分离。E-mail: chidong1984@126.com

1.3 动物

SHR 60只,清洁级,♀♂各半,体质量220~240g,购自河南省动物实验中心[许可证号:SCXK(豫)2013-0129]。大鼠于室温为22~24℃、相对湿度为50%~60%、光照时间为12h(7:00~19:00)的环境下适应性饲养1周后用于实验。

2 方法

2.1 野马追水煎液的制备

称取1kg野马追饮片,加15倍量水浸泡30min后,煎煮2次,每次1.5h。合并2次水煎液,减压浓缩至质量浓度为2.56g(生药)/ml的溶液,备用。

2.2 分组与给药

分组前测量大鼠血压,将符合实验条件的50只SHR随机分为5组,分别为模型组、卡托普利片(阳性药物)组和野马追水煎液高、中、低剂量组,每组10只。模型组大鼠ig生理盐水;卡托普利片组大鼠ig10mg/kg卡托普利溶液(按照临床常用剂量折算成大鼠给药剂量);野马追水煎液组大鼠分别ig生药量为65.45、32.73、16.36g/kg的野马追水煎液(分别为半数致死浓度的1/5、1/10、1/20倍剂量)。每天给药1次,连续7周;每周称体质量1次,并依据体质量调整大鼠的给药剂量。实验期间大鼠均给予普通饲料、自由饮水。

2.3 指标检测

使用ALC-NIBP多通道无创大鼠尾动脉血压计测量大鼠尾动脉收缩压(SBP)、舒张压(DBP)。给药期间每周测定1次,每只大鼠平行测量3次,取平均值。末次给药后禁食12h,乌拉坦麻醉,腹主动脉取血,制备血清。采用ELISA法,分别按照试剂盒说明书操作测定各组大鼠血清中ET、Ang II、NO含量。

2.4 统计学方法

采用SPSS 17.0软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。首先对数据进行正态性(KS检验)和方差齐性检验(方差同质性检验),服从正态分布、方差齐性时组间比较采用LSD检验;不服从正态分布、方差不齐时组间比较采用Games-Howell检验;不服从正态分布的数据进行秩转换后,再进行KS检验;转换后仍不服从正态分布的数据组间比较采用非参数检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

3 结果

3.1 各组大鼠尾动脉SBP、DBP测定结果

给药前,各组大鼠尾动脉SBP、DBP差异均无统计学意义($P > 0.05$)。给药1周后,卡托普利片组和野马追水煎液各剂量组大鼠尾动脉SBP、DBP明显降低,并在此后的6周内维持在较低的水平,与模型组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)。给药1周后,野马追水煎液高、中剂量组大鼠尾动脉SBP、DBP与卡托普利片组接近,差异无统计学意义($P > 0.05$),表现出较好的降压趋势;野马追水煎液低剂量组大鼠血压降低相对不明显。给药2周后,野马追水煎液高剂量组大鼠尾动脉SBP、DBP降低较卡托普利片组更为明显,其中SBP差异有统计学意义($P < 0.05$),提示在给药2周后高剂量野马追水煎液作用优于卡托普利片。随着给药时间的延长和给药剂量的增加,野马追水煎液降压作用更为明显。在给药6周后,野马追水煎液中、高剂量组大鼠SBP降低均较卡托普利片组明显($P < 0.05$),DBP差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果提示,野马追水煎液具有较好的降压作用,在实验剂量下,长期给药的降压作用和卡托普利片接近。各组SHR大鼠尾动脉SBP、DBP测定结果分别见表1、表2(1mmHg=0.133kPa)。

表1 各组大鼠尾动脉SBP测定结果($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmHg}$)

Tab 1 The SBP of the caudal arteries of rats in all groups($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmHg}$)

组别	剂量,g/kg	给药前	给药后						
			1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周
模型组		184.0±2.1	183.9±2.4	185.8±2.3	185.5±3.6	186.1±1.1	186.1±1.2	186.2±2.4	186.8±3.1
卡托普利片组	10×10 ⁻³	184.7±3.8	154.9±3.4*	147.8±1.6*	142.2±2.4*	138.8±1.3*	141.6±4.2*	140.8±4.0*	137.5±2.8*
野马追水煎液高剂量组	65.45	185.4±4.2	153.5±1.0*	144.2±3.0**	143.4±1.0*	141.9±0.9*	134.9±3.0**	133.7±2.4**	131.4±2.7**
野马追水煎液中剂量组	32.73	185.3±3.4	157.3±1.4*	152.8±1.3**	146.3±3.5*	146.4±2.3**	145.5±1.9*	136.6±2.4**	133.6±2.9**
野马追水煎液低剂量组	16.36	185.6±1.5	169.7±4.1**	167.8±2.4**	161.6±4.0**	159.6±4.5**	150.1±3.9**	136.6±3.3*	143.9±1.1**

注:与模型组比较,* $P < 0.05$;与卡托普利片组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. model group,* $P < 0.05$; vs. captopril tablets group,** $P < 0.05$

表2 各组大鼠尾动脉DBP测定结果($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmHg}$)

Tab 2 The DBP of the caudal arteries of rats in all groups($\bar{x} \pm s, n=10, \text{mmHg}$)

组别	剂量,g/kg	给药前	给药后						
			1周	2周	3周	4周	5周	6周	7周
模型组		132.1±4.6	135.2±6.2	133.3±3.7	133.4±4.0	133.9±4.9	132.3±3.4	130.9±3.6	128.4±2.9
卡托普利片组	10×10 ⁻³	130.6±5.2	122.5±5.5*	121.4±3.5*	111.7±4.5*	106.2±2.9*	102.7±4.1*	99.6±4.1*	98.9±2.3*
野马追水煎液高剂量组	65.45	134.7±3.9	125.6±2.9*	118.7±2.6*	108.1±9.2*	92.6±4.7**	95.3±6.6*	97.9±6.7*	100.9±7.3*
野马追水煎液中剂量组	32.73	127.0±1.8	122.4±1.8*	117.6±3.9*	114.0±5.3*	114.6±1.3**	106.3±7.1*	101.6±4.2*	105.8±2.6*
野马追水煎液低剂量组	16.36	132.0±6.2	121.4±3.5*	119.4±4.7*	109.1±5.9*	112.7±2.6**	114.6±4.5**	113.5±2.7**	115.2±7.0**

注:与模型组比较,* $P < 0.05$;与卡托普利片组比较,** $P < 0.05$

Note: vs. model group,* $P < 0.05$; vs. captopril tablets group,** $P < 0.05$

3.2 各组大鼠血清中ET、Ang II、NO含量测定结果

给药7周后,与模型组比较,各给药组大鼠血清中ET、Ang II含量显著减少,NO含量显著增加($P < 0.05$)。与卡托普利片组比较,野马追水煎液高、中、低剂量组大鼠血清中NO含量显

著增加,Ang II含量显著减少($P < 0.05$);野马追水煎液高剂量组大鼠血清中ET含量稍有降低,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。给药7周后各组大鼠血清中ET、Ang II、NO含量测定结果见表3。

表3 给药7周后各组大鼠血清中ET、Ang II、NO含量测定
($\bar{x} \pm s, n=10$)

Tab 3 The contents of ET, Ang II and NO in serum of rats in all groups after 7 weeks of administration ($\bar{x} \pm s, n=10$)

组别	剂量,g/kg	ET,pg/ml	NO, μ .mol/ml	Ang II,pg/ml
模型组		85.9 \pm 4.3	35.5 \pm 3.3	621.8 \pm 12.4
卡托普利片组	10 \times 10 ⁻³	56.5 \pm 4.4*	90.4 \pm 3.2*	418.8 \pm 12.2*
野马追水煎液高剂量组	65.45	55.7 \pm 4.8*	83.4 \pm 1.6**	462.7 \pm 12.2**
野马追水煎液中剂量组	32.73	64.4 \pm 5.3**	70.9 \pm 4.9**	516.1 \pm 8.1**
野马追水煎液低剂量组	16.36	76.4 \pm 6.0**	54.0 \pm 3.9**	531.3 \pm 8.5**

注:与模型组比较,* $P<0.05$;与卡托普利片组比较,** $P<0.05$

Note: vs. model group, * $P<0.05$; vs. captopril tablets group, ** $P<0.05$

4 讨论

SHR模型是一种慢性高血压模型,具有与人类相似的高血压变化过程和高血压遗传背景,常用于抗高血压作用的研究。目前降血压药物大都是通过影响血管外周阻力的各种因素而调节血压^[7-8]。NO是由内皮型一氧化氮合酶(eNOS)合成并释放的一种舒血管活性物质,当血管内皮细胞NO浓度升高时,可激活鸟苷酸环化酶,使平滑肌细胞内环磷鸟苷水平升高,游离钙离子浓度降低,引起血管舒张效应,继而发挥调节血管张力的作用。当发生高血压时,NO的合成或分泌不足会导致血管内皮细胞的结构和功能发生变化。此外NO还可以抑制ET、肾素的生成和释放,从而产生降压作用^[9]。Ang II是肾素-血管紧张素系统(RAS)的关键性产物,是在RAS和血管紧张素转化酶(ACE)的作用下,由血管紧张素原生成,通过收缩血管与刺激肾上腺皮质分泌醛固酮而增加血容量,导致血压升高。ET是目前所知体内最强的血管收缩因子,由内皮细胞分泌,在高血压的发生、发展中有重要作用^[8]。

卡托普利片为ACE抑制剂,对多种类型高血压均有明显的降压作用,其通过降低血浆Ang II水平、减少Ang II与其受体的结合,从而导致动、静脉舒张,外周阻力下降,使动脉平均压、DBP、SBP下降。SHR大鼠是遗传性高血压动物模型,机体血管内皮细胞排列紊乱或者脱失是导致其心血管疾病发生的关键因素^[6],心肌细胞受损及血管内皮细胞的功能下降会导致血压升高。而卡托普利片对心肌损伤有较好的修复作用,且对多种高血压有明显的抑制作用,故在本实验中以其为阳性对照药物^[10-11]。

本研究结果显示,高剂量野马追水煎液给药2周后表现出较好的降压趋势,其降压作用优于卡托普利片组(SHR和SBP值均低于卡托普利片组);野马追水煎液在给药4周后,对SHR大鼠降压作用稳定、强度较大。在给药7周后,野马追水煎液

各剂量组大鼠血清中ET、Ang II水平明显降低,NO水平明显升高;且野马追水煎液高、中剂量组大鼠上述指标变化较卡托普利片组更为明显($P<0.05$)。结果提示,野马追水煎液可能通过升高大鼠血清中NO水平、降低血清中ET和Ang II水平而发挥降压作用。

综上,野马追水煎液具有较好的降压作用,适合长期给药,其降压机制可能与调节血清中NO、ET、Ang II水平相关。本课题组在后续实验中将深入探讨其更多的作用机制,并采用多指标双向反馈实验来验证野马追的降压作用,为开发野马追降压制剂提供实验基础。

参考文献

- [1] 国家药典委员会.中华人民共和国药典:一部[S].2010年版.北京:中国医药科技出版社,2010:292.
- [2] 于邵帅,陈明苍,李志雄,等.中药野马追的研究进展[J].中国医药导报,2012,9(3):18.
- [3] 罗世江.中国药典2010年版新增化痰止咳平喘类中药功能主治相关研究概况[J].医药前沿,2012,2(24):335.
- [4] 陈万一.野马追提取液对高脂血症的降脂作用与作用机制研究[D].重庆:重庆医科大学,2009.
- [5] 何海霞,孔令希,李秀英,等.山柰酚与野马追总黄酮对实验性高脂大鼠降脂作用及其血液流变学的比较[J].第三军医大学学报,2014,36(11):1187.
- [6] 谭子强,刘晶莹,刘洋.三草黄芪汤对高血压大鼠的降压作用实验研究[J].国外医药抗生素分册,2015,36(3):128.
- [7] 吴双庆,夏龙,姚士,等.野马追的化学成分与药理作用研究进展[J].中国药房,2013,24(15):1426.
- [8] 张俊秀,杨解人,李文星,等.芝麻素对自发性高血压大鼠的降压作用及机制[J].皖南医学院学报,2014,33(2):102.
- [9] 梁秋云,刘华钢,黄慧学,等.仙人掌果多糖对自发性高血压大鼠血压的调节及机制[J].中国实验方剂学杂志,2010,16(6):167.
- [10] 谭珍媛,罗远,罗艳,等.壮药降压方对自发性高血压大鼠降压作用研究[J].中国实验方剂学杂志,2013,19(5):262.
- [11] 李琳,冯润,黄力.桑杞清眩颗粒干预自发性高血压大鼠心肌细胞凋亡的实验研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2015,13(6):743.

(收稿日期:2016-01-22 修回日期:2016-05-25)

(编辑:林静)

《中国药房》杂志——中国科技论文统计源期刊,欢迎投稿、订阅