

基于肝阳上亢高血压大鼠模型研究某介类中药药对不同煎煮工艺的等效性^Δ

李明露^{1*}, 崔雨晗², 吴翻¹, 韩可昕¹, 吴丽², 方祝元¹, 束雅春^{1,3#}(1. 南京中医药大学附属医院第一临床医学院, 南京 210029; 2. 南京中医药大学药学院, 南京 210023; 3. 江苏省海滨康复医院药学部, 江苏连云港 222042)

中图分类号 R544.1; R285.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)10-1283-07
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.10.08



摘要 目的 基于肝阳上亢高血压大鼠模型, 研究牡蛎-石决明-珍珠母药对不同煎煮工艺的等效性。方法 采用电感耦合等离子体质谱(ICP-MS)法比较牡蛎-石决明-珍珠母药对饮片先煎与粉末直煎水煎液无机元素的溶出差异, 以6只SD大鼠为正常组, 利用自发性高血压大鼠灌胃附子汤6周复制肝阳上亢型高血压模型, 将48只造模成功大鼠随机分为模型组、阳性对照组[卡托普利, 8 mL/(kg·d)], 以及饮片先煎和粉末直煎低、中、高剂量组[各2.02、4.05、8.10 mL/(kg·d)], 每组6只。各组大鼠灌胃相应药物或等体积纯水, 每天1次, 连续2周。末次给药后, 观察各组大鼠暴躁易怒程度、面部温度、压力疼痛阈值、血压和胸主动脉病理变化, 并检测血清一氧化氮(NO)和血浆血管紧张素II(Ang II)、肾素(renin)和醛固酮(ALD)水平。结果 ICP-MS分析结果显示, 粉末直煎水煎液与饮片先煎水煎液中Li、Na、Mg、Ca、Mn、Ga、Sr、Mo、Cd、Sn、Sb含量比较差异有统计学意义($P < 0.05$); 而P、Cr、Fe、Ni、Zn、Hg、Tl、Pb均未检出。动物实验表明, 给药2周后, 与模型组比较, 各给药组大鼠面部温度、血压均降低, 压力疼痛阈值均升高, 血浆Ang II、renin、ALD及血清NO水平均降低, 中膜厚度显著变薄, 以上指标大部分差异有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 或 $P < 0.001$); 病理观察显示胸主动脉病理损伤改善。结论 牡蛎-石决明-珍珠母药对采用粉末直煎工艺在显著促进Ca、Mg、Sr等关键元素溶出的同时, 未伴随有害元素溶出量的增加; 在改善肝阳上亢证候、降低血压及保护血管内皮等方面, 与传统饮片先煎工艺效果相当, 部分指标表现更优。

关键词 介类中药; 肝阳上亢; 电感耦合等离子体质谱; 牡蛎; 石决明; 珍珠母; 药对

Study on the equivalence of different decoction processes for a shell-based traditional Chinese medicine drug pair based on rat model of hypertension with liver-yang hyperactivity

LI Minglu¹, CUI Yuhan², WU Fan¹, HAN Kexin¹, WU Li², FANG Zhuyuan¹, SHU Yachun^{1,3}(1. The First Clinical Medical College, Affiliated Hospital of Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210029, China; 2. School of Pharmacy, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210023, China; 3. Dept. of Pharmacy, Jiangsu Haibin Rehabilitation Hospital, Jiangsu Lianyungang 222042, China)

ABSTRACT OBJECTIVE To investigate the equivalence of different decoction processes based on rat model of hypertension with liver-yang hyperactivity. **METHODS** Inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) was used to compare the dissolution differences of inorganic elements in the powder-directly-decocted decoction versus the pieces-decocted-first decoction of *Ostreae Concha-Haliotidis Concha-Margaritifera Concha* drug pair. Six SD rats were included in the normal group. The spontaneously hypertensive rats were given Aconite decoction for six weeks to induce the hypertension model with liver-yang hyperactivity. After successful modeling, 48 rats were randomly divided into the model group, the captopril group [positive control, 8 mL/(kg·d)], as well as low-, medium-, and high-dose groups of pieces decocted first or directly powder decocted [2.02, 4.05, 8.10 mL/(kg·d)], with 6 rats in each group. Each group received the corresponding drug or equal volume of pure water intragastrically, once a day, for two consecutive weeks. After the last administration, the degree of irritability, facial temperature,

^Δ 基金项目 2026年度江苏省中医药和中西医结合科研项目(No. PDJH2026028); 江苏省知识产权战略推进计划(No. GJ20231160_01)

* 第一作者 硕士研究生。研究方向: 中药炮制与分析。E-mail: huangtangwq830@163.com

通信作者 主任中药师, 硕士生导师, 博士。研究方向: 中药炮制及中药健康产品研究。电话: 025-86617141。E-mail: guzheng0512@163.com

pressure pain threshold, blood pressure, and pathological changes of the thoracic aorta were observed in each group. Serum nitric oxide (NO) and plasma angiotensin II (Ang II), renin, and aldosterone (ALD) levels were also measured. **RESULTS** ICP-MS analysis results showed statistically significant differences in the contents of

macroelements Li, Na, Mg, Ca, Mn, Ga, Sr, Mo, Cd, Sn, and Sb, between the powder-directly-decocted decoction and the pieces-decocted-first decoction ($P < 0.05$), the elements P, Cr, Fe, Ni, Zn, Hg, Tl, and Pb were not detected in either decoction. Animal experiments showed that after two weeks of administration, compared with the model group, the facial temperature, and blood pressure decreased in all treatment groups, while the pressure pain threshold increased; plasma levels of Ang II, renin and ALD, as well as the serum level of NO were all decreased, and thoracic aortic media thickness was significantly reduced, most of the differences in the above indicators were statistically significant ($P < 0.05$ or $P < 0.01$ or $P < 0.001$). Pathological observation showed improvement in thoracic aortic pathological injury. **CONCLUSIONS** The powder-directly-decocted process for the *Ostreae Concha-Haliotidis Concha-Margaritifera Concha* drug pair significantly promotes the dissolution of key elements such as Ca, Mg, and Sr without increasing the dissolution of harmful elements. It is equivalent to the traditional pieces-decocted-first in alleviating liver-yang hyperactivity syndrome, lowering blood pressure, and protecting the vascular endothelium, and even shows better performance in some indicators.

KEYWORDS shell-based traditional Chinese medicines; liver-yang hyperactivity; inductively coupled plasma mass spectrometry; *Ostreae Concha*; *Haliotidis Concha*; *Margaritifera Concha*; drug pair

高血压是全球重大公共卫生挑战,其高患病率及引发的靶器官损伤风险,严重威胁人类健康^[1-2]。在中医理论中,高血压病归属“眩晕”“头痛”“肝风”“肝阳”等范畴^[3],肝阳上亢是其常见证候类型,临床表现为头晕目眩、面红目赤、烦躁易怒等^[4]。针对此类证候,介类中药凭借质重沉降、平肝潜阳之功效,向来为医家所重视,其中牡蛎(*Ostreae Concha*)、石决明(*Haliotidis Concha*)、珍珠母(*Margaritifera Concha*)是常用药对(以下简称“牡蛎-石决明-珍珠母药对”),三者配伍可协同增强镇肝潜阳、安神定眩之效^[5]。全国岐黄学者、南京中医药大学附属医院方祝元教授在临床诊治中常用这一组合治疗肝阳上亢型高血压,疗效显著。

现代研究证实,肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)过度激活是高血压发病的核心机制^[6],一氧化氮(NO)是内皮细胞释放的主要舒血管因子,其水平变化可反映血管内皮功能状态^[7]。而介类中药中的无机元素[如Ca(钙)、Mg(镁)、Zn(锌)、Se(硒)等]对维持神经系统稳定、调节血压和情绪具有营养与治疗的双重功能^[8]。传统煎煮法基于“介类质地坚硬,成分难溶出”的认知,要求介类中药“先煎”(即饮片先煎),但该工艺步骤繁杂、耗时较长^[9]。本课题组前期研究显示,将牡蛎-石决明-珍珠母药对饮片粉碎成100目细粉后,无须先煎,直接与其他药物一同煎煮(即粉末直煎),其关键指标成分无机元素的煎出率与传统饮片先煎相当(拟另文发表)。然而,化学成分的溶出等效性,尚需通过整体药效学评价加以印证。基于此,本研究采用电感耦合等离子体质谱(inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS)法比较牡蛎-石决明-珍珠母药对两种煎煮工艺(粉末直煎 vs. 饮片先煎)下无机元素的溶出差异,并构建了肝阳上亢型高血压大鼠模型,重点比较两种煎煮工艺的药效差异,从血

压水平、肝阳上亢相关证候指标以及对RAAS系统的调控作用等方面进行综合评估,旨在明确牡蛎-石决明-珍珠母药对的物质基础,为临床优化介类中药的煎煮方案、提高用药便捷性提供实验数据与药效学依据。

1 材料

1.1 主要药物与试剂

生牡蛎饮片(批号230701)、制附子饮片(批号D2508076)、卡托普利片(批号240402, 25 mg/片,国药准字H31020564,上海旭东普药业有限公司)均来自南京中医药大学附属医院,生石决明饮片(批号23050810)和生珍珠母饮片(批号23042412)购自安徽协和成药业饮片有限公司。以上饮片经南京中医药大学附属医院药学部朱育凤主任中药师鉴定均为真品。

浓硝酸(批号20250516,分析纯)、无水乙醇(批号100092683)均购自国药集团化学试剂有限公司;多元素混合标准溶液和Ge(锗)、Re(铼)、Rh(铑)内标溶液(批号分别为564114、255005、255016)均购自国家有色金属及电子材料分析测试中心;NO、血管紧张素II(angiotensin II, Ang II)、肾素(renin)、醛固酮(aldosterone, ALD)酶联免疫吸附试验(ELISA)检测试剂盒(批号分别为20251226、20251225、20251225、20251225)均购自南京建成生物工程研究所有限公司;苏木精-伊红(hematoxylin-eosin, HE)染液套装、4%多聚甲醛固定液、环保型脱蜡液(批号分别为G1003、G1101、G1128)均购自武汉塞维尔生物科技有限公司;纯水购自南京百达康生物科技有限公司。

1.2 主要仪器

NexION 350D型ICP-MS仪购自珀金埃尔默企业管理(上海)有限公司;BSA224S-CW型电子分析天平购自上海精密仪器仪表有限公司;RRH-A1000型手提式多功能粉碎机购自永康市红太阳机电有限公司;C6319型砂锅购自江西省康舒陶瓷股份有限公司;HWS-24型电热

恒温水浴锅购自上海一恒科学仪器有限公司;DG5033A型酶标仪购自南京华东电子集团医疗装备有限责任公司;BP2010 A型智能无创血压计购自北京软隆生物技术有限公司;ZH-YLS-3E型电子压痛仪购自安徽正华生物仪器设备有限公司;AS852B+型红外测温仪购自上海希玛科技(集团)有限公司;Eclipse E100型正置光学显微镜购自日本Nikon公司;RM2016型病理切片仪购自徕卡测量系统(上海)有限公司;10212432C型盖玻片购自江苏世泰实验器材有限公司。

1.3 实验动物

SPF级SD大鼠6只(雄性,8周龄),体重180~220 g,购自江苏青龙山生物科技有限公司,动物生产许可证号为SCXK(苏)2024-0001;SPF级自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)48只(雄性,8周龄),体重180~220 g,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,动物生产许可证号为SCXK(京)2021-0006。本实验已通过南京中医药大学动物实验中心伦理审核批准(文件编号:A250803)。

2 方法与结果

2.1 牡蛎-石决明-珍珠母药对水煎液无机元素ICP-MS分析

2.1.1 牡蛎-石决明-珍珠母药对水煎液的制备

饮片先煎工艺:称取牡蛎、石决明、珍珠母饮片各5.00 g,参照临床煎煮方法浸泡30 min,大火煮沸后转小火先煎30 min,随后再煎煮2次(一煎30 min,二煎20 min),合并两次滤液,加纯水定容至150 mL,即得饮片先煎工艺水煎液。粉末直煎工艺:采用手提式多功能粉碎机分别将牡蛎、石决明、珍珠母饮片粉碎,过100目筛(筛孔内径平均为0.150 mm),各取5.00 g,用棉布包裹后浸泡30 min,再用大火煮沸后转小火煎煮2次(一煎30 min,二煎20 min),合并两次滤液,加纯水定容至150 mL,即得粉末直煎工艺水煎液。

2.1.2 水煎液供试品溶液的制备

精密吸取“2.1.1”项下两种煎煮工艺的水煎液各1.00 mL,加入65%硝酸1.00 mL,待消解完全后,定容至25.00 mL,混旋均匀并离心,取上清液,即得两种煎煮工艺的水煎液供试品溶液。

2.1.3 空白样品溶液的制备

除不加水煎液外,按“2.1.2”项下方法制备空白样品溶液。

2.1.4 系列标准品溶液的制备

按梯度精密量取Li(锂)、Be(铍)、Na(钠)、Mg、Al(铝)、Si(硅)、P(磷)、K(钾)、Ca、Ti(钛)、V(钒)、Cr(铬)、Mn(锰)、Fe(铁)、Co(钴)、Ni(镍)、Cu(铜)、Zn、Ga(镓)、

As(砷)、Se、Sr(锶)、Mo(钼)、Cd(镉)、Sn(锡)、Sb(锑)、Ba(钡)、Hg(汞)、Tl(铊)、Pb(铅)共30种元素的混合标准溶液各适量,分别置于50 mL容量瓶中,加5%硝酸定容,即得系列标准品溶液。

2.1.5 内标溶液的制备

取Ge、Rh、Re内标溶液适量,加纯水配制成25.00 $\mu\text{g/L}$ 的内标溶液。

2.1.6 检测方法

设定ICP-MS仪的射频功率为1 450 W,离子透镜电压为 $3.06 \times 10^{-5} \text{ V}$,等离子气体流量为17.0 L/min,辅助气流量为1.20 L/min,雾化气流量为0.92 L/min,雾化室温度为2 $^{\circ}\text{C}$,氦气流量为4.80 mL/min,重复次数为2次。

2.1.7 方法学考察

(1)线性关系考察:取“2.1.4”项下系列标准品溶液,按“2.1.6”项下方法进样,以元素浓度为横坐标,待测元素与内标元素的质谱信号响应值比率为纵坐标,绘制30种元素的标准工作曲线。结果显示,各元素的相关系数范围为0.990 0~0.999 9,线性范围较宽,表明该方法能够满足各元素测定的线性要求。

(2)检测限和定量限:平行制备11份空白样品溶液,按“2.1.6”项下方法进样,以连续测定空白样品溶液响应值的3倍标准偏差所对应的待测元素浓度作为检测限;以连续测定空白样品溶液响应值的10倍标准偏差所对应的待测元素浓度作为定量限。结果显示,各元素的检测限范围为0.001 3~867.034 3 $\mu\text{g/L}$ ($n=11$),表明仪器灵敏度较高,该方法可较好地满足各元素的测定需求。

(3)稳定性试验:取“2.1.2”项下水煎液供试品溶液,分别放置0、2、4、8、12、24 h时按“2.1.6”项下方法进样测定30种无机元素的含量。结果显示,各元素的RSD均小于5.00%($n=6$),表明该方法在24 h内具有良好的稳定性。

(4)重复性试验:按“2.1.2”项下方法平行制备6份水煎液供试品溶液,再按“2.1.5”项下方法测定30种无机元素的含量。结果显示,各元素的RSD值均小于5.00%($n=6$),表明该方法重复性良好。

(5)精密度试验:取“2.1.4”项下系列标准品溶液,按相应方法重复测定6次。结果显示,各元素的RSD值均小于5.00%($n=6$),表明仪器精密度良好,可用于样品测定。

(6)加样回收试验:精确称取已知目标元素含量的水煎液6份,每份0.50 mL,分别准确加入适量系列标准品溶液,按“2.1.6”项下方法测定30种无机元素的含量。结果显示,各测定元素的回收率为89.6%~101.5%,RSD为0.02%~0.15%($n=6$),表明该方法的回收率良好。

限于篇幅,各元素的线性方程、相关系数、线性范围、检测限和定量限结果可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附表1;各元素稳定性、重复性、精密度RSD值和加样回收率可查看“增强出版”板块中的附表2。

2.1.8 水煎液无机元素ICP-MS分析

按“2.1.6”项下方法检测牡蛎-石决明-珍珠母药对分别在粉末直煎与饮片先煎工艺下的水煎液中微量元素的含量。采用SPSS 26.0软件进行数据分析,计量资料满足正态分布时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,进一步两两比较使用LSD-*t*检验;不符合正态分布时以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,多组间比较采用非参数Kruskal-Wallis *H*检验,进一步两两比较采用Mann-Whitney *U*检验。检验水准 $\alpha=0.05$ (统计方法下同)。结果显示,粉末直煎工艺的元素溶出量整体高于饮片先煎工艺。粉末直煎水煎液与饮片先煎水煎液中Li、Na、Mg、Ca、Mn、Ga、Sr、Mo、Cd、Sn、Sb含量比较差异均有统计学意义($P<0.05$);P、Cr、Fe、Ni、Zn、Hg、Tl、Pb均未检出。结果见表1。

表1 两种煎煮工艺下水煎液微量元素含量分析结果比较 $[\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75}), n=3, \mu\text{g/g}]$

元素	饮片先煎水煎液	粉末直煎水煎液	F/U	P
Li	3.184 7±0.118 3	2.555 0±0.056 8	3.19	<0.01
Be	0.186 3±0.000 6	0.186 8±0.000 3	2.58	0.19
Na	277.376 9±7.333 2	555.499 1±9.067 0	0.14	<0.001
Mg	157.868 9±24.351 3	496.355 8±96.105 1	7.39	<0.01
Al	234.993 8±134.623 3	162.613 3±51.918 9	2.12	0.43
Si	248.593 0±82.283 3	171.404 9±74.015 7	0.08	0.29
P	0	0		
K	45.565 6±20.279 6	86.139 1±48.759 4	2.90	0.25
Ca	698.378 4±24.800 6	1 4942.928 6±387.303 7	11.85	<0.001
Ti	10.877 3(10.207 6, 10.894 8)	10.978 0(9.117 5, 11.114 2)	3.00	0.70
V	0.295 5±0.010 7	0.275 9±0.005 9	1.41	0.05
Cr	0	0		
Mn	0	38.903 4±11.326 4	15.81	<0.05
Fe	0	0		
Co	0.002 5±0.002 6	0.008 9±0.006 2	1.36	0.18
Ni	0	0		
Cu	9.909 2±1.089 8	9.001 0±2.018 0	0.68	0.53
Zn	0	0		
Ga	0.508 4±0.043 2	0.194 9±0.058 0	0.13	<0.01
As	0.264 7±0.004 8	0.252 0±0.006 3	0.59	0.05
Se	0.674 4(0.672 8, 1.328 5)	0.961 3(0.827 1, 1.328 5)	2.00	0.40
Sr	21.040 2±1.853 5	71.286 0±4.499 0	2.69	<0.001
Mo	0.275 9±0.003 3	0.256 1±0.004 3	0.49	<0.01
Cd	1.211 1±0.000 3	1.214 5±0.001 7	4.24	<0.05
Sn	1.359 8±0.004 8	1.265 0±0.007 3	0.74	<0.001
Sb	1.187 1±0.001 8	1.243 8±0.006 7	5.51	<0.001
Ba	113.307 5(113.296 7, 115.513 0)	37.565 5(35.576 6, 37.992 2)	0.00	0.10
Hg	0	0		
Tl	0	0		
Pb	0	0		

2.2 煎煮工艺等效性的动物实验研究

2.2.1 药物的制备

卡托普利水溶液的制备:取适量卡托普利,研磨成粉后精密称定,用纯水配制成质量浓度为6.25 mg/mL的溶液,置于4 °C冰箱保存备用。附子汤的制备:取制附子1 000 g,按质量体积比1:10加入纯净水,浸泡30 min后,煎煮3次(每次30 min);将药液浓缩至含生药量0.2 g/mL,置于4 °C冰箱保存备用。

2.2.2 建模、分组与给药

选取6只SD大鼠设为正常组,每日灌胃纯水。参考相关文献^[10],取48只SHR,每日灌胃附子汤(质量浓度0.2 g/mL,灌胃剂量10 mL/kg),持续6周以复制肝阳上亢型高血压模型。造模成功标准为:暴躁易怒程度评分达Ⅱ级及以上,且收缩压(systolic blood pressure, SBP)>150 mmHg(1 mmHg=133.322 Pa)^[8]。将造模成功的48只大鼠按血压和体重随机分为8组,每组6只,具体分组为:模型组、卡托普利(阳性对照)组、饮片先煎-低剂量组、饮片先煎-中剂量组、饮片先煎-高剂量组、粉末直煎-低剂量组、粉末直煎-中剂量组、粉末直煎-高剂量组。造模成功后开始给药,正常组与模型组大鼠每日灌胃纯水,卡托普利组灌胃卡托普利[剂量8 mL/(kg·d)];饮片先煎组分别灌胃以饮片先煎工艺制备的牡蛎-石决明-珍珠母药对水煎液,粉末直煎组分别灌胃粉末直煎工艺制备的牡蛎-石决明-珍珠母药对水煎液,低、中、高剂量组灌胃剂量均依次为2.02、4.05、8.10 mL/(kg·d),剂量根据临床有效剂量及前期预实验结果确定。给药方式为每日1次,连续2周。

2.2.3 暴躁易怒程度的观察

按“2.2.2”项下方法进行分组和给药。于造模前、造模后(即给药前,下同)、给药2周后,对大鼠暴躁易怒程度进行评分。结果显示,与正常组比较,模型组大鼠在造模后和给药2周后的易怒程度评分显著升高($P<0.01$);与模型组比较,给药2周后,各给药组大鼠的暴躁易怒程度评分均有所下降,但差异无统计学意义($P>0.05$)。结果见表2。

表2 各组大鼠的暴躁易怒程度评分比较 $[M(P_{25}, P_{75}), n=6, \text{分}]$

组别	造模前	造模后	给药2周后
正常组	0.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 1.00)	0.00(0.00, 1.00)
模型组	0.00(0.00, 0.00)	2.00(2.00, 3.00) ^a	2.00(2.00, 3.00) ^a
卡托普利组	0.00(0.00, 1.00)	2.00(2.00, 2.00)	1.00(0.00, 2.00)
饮片先煎-高剂量组	0.00(0.00, 0.00)	2.00(2.00, 2.00)	1.00(0.00, 2.00)
饮片先煎-中剂量组	0.00(0.00, 1.00)	2.00(2.00, 3.00)	2.00(0.00, 2.00)
饮片先煎-低剂量组	0.00(0.00, 1.00)	2.00(2.00, 3.00)	2.00(0.00, 2.00)
粉末直煎-高剂量组	0.00(0.00, 0.00)	2.00(2.00, 3.00)	1.00(0.00, 2.00)
粉末直煎-中剂量组	0.00(0.00, 1.00)	2.00(2.00, 3.00)	2.00(0.00, 2.00)
粉末直煎-低剂量组	0.00(0.00, 1.00)	2.00(2.00, 3.00)	1.50(0.00, 2.00)

a:与正常组比较, $P<0.01$ 。

2.2.4 面部温度测定

按“2.2.2”项下方法进行分组和给药。于造模前、造模后、给药2周后,将红外测温仪的测试孔紧贴各组大鼠嘴角与耳朵之间的脸颊部,测定大鼠的面部温度,重复测量3次取平均值。结果显示,与正常组比较,模型组大鼠在造模后和给药2周后的面部温度均显著升高($P<0.01$ 或 $P<0.05$);与模型组比较,给药2周后,卡托普利组、饮片先煎-高剂量组和粉末直煎-中、高剂量组大鼠的面部温度均显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结果见表3。

表3 各组大鼠的面部温度比较($\bar{x} \pm s, n=6, ^\circ\text{C}$)

组别	造模前	造模后	给药2周后
正常组	35.28±0.40	35.12±0.43	35.03±0.44
模型组	34.70±0.48	35.98±0.56 ^a	35.78±0.21 ^b
卡托普利组	34.75±1.43	35.92±0.62	34.80±0.49 ^c
饮片先煎-高剂量组	34.93±0.51	35.85±0.31	34.95±0.80 ^d
饮片先煎-中剂量组	34.58±1.27	35.85±0.10	35.12±0.77
饮片先煎-低剂量组	35.02±0.28	35.87±0.58	35.25±1.07
粉末直煎-高剂量组	35.05±0.27	36.00±0.58	34.92±0.26 ^d
粉末直煎-中剂量组	34.95±0.46	35.98±0.61	34.97±0.27 ^d
粉末直煎-低剂量组	34.82±0.37	35.83±0.25	35.22±0.53

a:与正常组比较, $P<0.01$;b:与正常组比较, $P<0.05$;c:与模型组比较, $P<0.01$;d:与模型组比较, $P<0.05$ 。

2.2.5 压力疼痛阈值测定

按“2.2.2”项下方法进行分组和给药。于造模前、造模后、给药2周后,将大鼠尾巴的中后端置于电子压痛仪探头下,以恒定速率施加压力,待大鼠出现尖叫、撕咬等反应信号时,立即停止施压,此时仪器显示的压力值即为压力疼痛阈值。结果显示,与正常组比较,模型组大鼠在造模后和给药2周后的压力疼痛阈值均显著下降($P<0.001$);与模型组比较,给药2周后,各给药组大鼠的压力疼痛阈值均显著升高($P<0.001$)。结果见表4。

表4 各组大鼠的压力疼痛阈值比较($\bar{x} \pm s, n=6, \text{MPa}$)

组别	造模前	造模后	给药2周后
正常组	1 912.4±238.2	1 700.7±174.4	1 816.2±166.9
模型组	1 332.8±107.8	772.9±96.1 ^a	958.6±85.6 ^b
卡托普利组	1 465.2±121.4	830.9±97.3	1 418.9±104.8 ^c
饮片先煎-高剂量组	1 324.7±207.5	889.7±167.3	1 302.0±172.7 ^d
饮片先煎-中剂量组	1 426.9±133.0	898.5±130.1	1 441.8±185.7 ^e
饮片先煎-低剂量组	1 366.4±138.9	886.1±127.4	1 435.5±99.1 ^f
粉末直煎-高剂量组	1 441.0±238.7	873.0±162.1	1 485.0±129.8 ^g
粉末直煎-中剂量组	1 443.7±150.3	882.8±132.4	1 460.8±138.7 ^h
粉末直煎-低剂量组	1 407.4±122.6	862.2±70.3	1 303.2±138.6 ⁱ

a:与正常组比较, $P<0.001$;b:与模型组比较, $P<0.001$ 。

2.2.6 血压测定

按“2.2.2”项下方法进行分组和给药。于造模前、造模后、给药2周后,将大鼠置于固定器中,在其尾根处套上加压装置与脉搏检测装置并进行加压。采集数据前先让大鼠预适应5 min,随后采用血压计测定大鼠尾动脉的SBP、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)及平均动脉压(mean blood pressure, MBP),重复测量3次取平

均值。结果显示,与正常组比较,模型组大鼠在造模后和给药2周后的SBP、DBP、MBP值均显著升高($P<0.01$)。

SBP测定结果显示,给药2周后,与模型组比较,卡托普利组以及饮片先煎和粉末直煎的低、中剂量组大鼠的SBP均显著降低($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。值得注意的是,在饮片先煎和粉末直煎的低、中、高剂量组之间,均呈现低剂量组降压效果优于中、高剂量组的趋势,提示可能存在非典型的量效关系。结果见表5。

表5 各组大鼠的SBP比较($\bar{x} \pm s, n=6, \text{mmHg}$)

组别	造模前	造模后	给药2周后
正常组	138.72±2.80	137.94±13.05	123.44±4.92
模型组	192.39±13.42	202.11±10.71 ^a	205.72±12.51 ^b
卡托普利组	186.11±13.60	209.56±8.91	184.06±6.73 ^c
饮片先煎-高剂量组	192.67±9.97	204.73±7.99	194.83±14.40
饮片先煎-中剂量组	187.34±5.80	202.93±12.15	189.33±7.15 ^c
饮片先煎-低剂量组	190.51±10.61	203.96±11.13	185.61±11.07 ^b
粉末直煎-高剂量组	198.67±9.83	206.11±11.57	193.39±7.34
粉末直煎-中剂量组	193.89±5.58	207.17±10.02	191.72±15.19 ^d
粉末直煎-低剂量组	186.06±13.14	206.77±14.78	186.00±13.70 ^b

a:与正常组比较, $P<0.01$;b:与模型组比较, $P<0.01$;c:与模型组比较, $P<0.05$ 。

DBP和MBP测定结果显示,给药2周后,与模型组比较,粉末直煎各剂量组及饮片先煎的中、低剂量组大鼠的SBP值均显著降低($P<0.01$)。限于篇幅,各组大鼠的DBP和MBP变化结果可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附表3、附表4。

2.2.7 血清NO和血浆Ang II、renin、ALD检测

按“2.2.2”项下方法进行分组和给药。末次给药完成后,大鼠禁食不禁水8 h。麻醉后经腹主动脉取血,置于4℃环境中过夜,随后以3 000 r/min离心5 min,分离血清与血浆并置于20℃条件下备用。依据ELISA检测试剂盒说明书,分别检测血清NO水平以及血浆Ang II、renin、ALD水平。结果显示,与正常组比较,模型组大鼠血清NO水平和血浆Ang II、renin、ALD水平均显著升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠血清NO水平(除饮片先煎-低剂量组外)和血浆Ang II(除饮片先煎-低剂量组外)、renin、ALD水平均显著降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。值得注意的是,粉末直煎-低剂量组的血浆renin水平显著低于饮片先煎-低剂量组,ALD水平显著低于卡托普利组(均 $P<0.05$)。结果见表6。

2.2.8 胸主动脉形态学观察

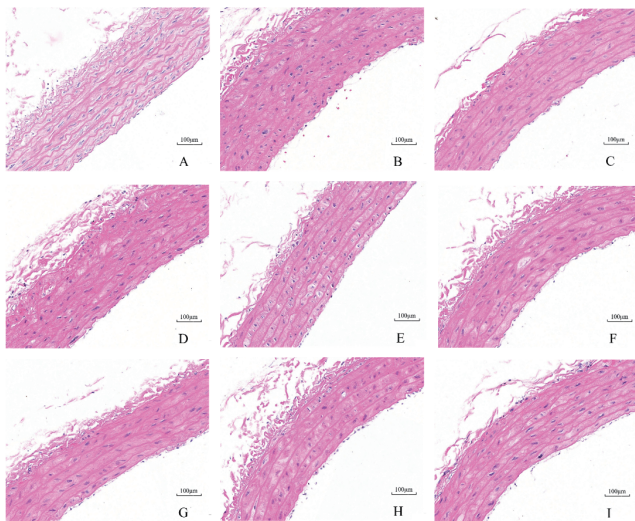
在“2.2.7”项下,经腹主动脉取血后,分离大鼠胸主动脉,用4%多聚甲醛固定;经包埋、石蜡切片及脱蜡水化处理,采用HE染色法染色,在光学显微镜下观察大鼠胸主动脉的病理形态学变化,并使用Slide Viewer 2.6软件分析其中膜厚度。HE染色结果显示,正常组大鼠血管结构完整;与正常组比较,模型组大鼠血管内膜可

表6 各组大鼠的血清NO和血浆Ang II、renin、ALD水平比较($\bar{x} \pm s, n=6$)

组别	NO/($\mu\text{mol/L}$)	Ang II/(ng/L)	Renin/(ng/L)	ALD/(ng/L)
正常组	24.13 \pm 4.29	152.15 \pm 15.3	135.15 \pm 13.84	191.8 \pm 23.74
模型组	36.98 \pm 11.18 ^a	222.49 \pm 21.66 ^a	186.30 \pm 18.86 ^b	301.96 \pm 25.33 ^b
卡托普利组	24.13 \pm 5.08 ^c	193.47 \pm 7.29 ^c	156.65 \pm 27.38 ^c	261.53 \pm 13.83 ^c
饮片先煎-高剂量组	25.87 \pm 7.49 ^d	174.51 \pm 24.95 ^d	152.17 \pm 13.25 ^d	241.42 \pm 34.08 ^d
饮片先煎-中剂量组	24.65 \pm 7.62 ^e	185.04 \pm 26.56 ^e	144.28 \pm 18.16 ^d	245.94 \pm 29.75 ^d
饮片先煎-低剂量组	33.33 \pm 18.42	208.09 \pm 20.33	156.68 \pm 15.22 ^e	234.56 \pm 36.52 ^d
粉末直煎-高剂量组	23.44 \pm 6.68 ^f	175.44 \pm 18.05 ^d	146.67 \pm 20.54 ^d	250.72 \pm 35.01 ^d
粉末直煎-中剂量组	25.17 \pm 6.54 ^f	180.94 \pm 16.78 ^d	153.63 \pm 31.34 ^d	265.23 \pm 27.43 ^e
粉末直煎-低剂量组	25.69 \pm 7.73 ^f	195.04 \pm 33.04 ^e	128.80 \pm 18.9 ^b	217.41 \pm 33.29 ^{df}

a:与正常组比较, $P<0.05$;b:与正常组比较, $P<0.01$;c:与模型组比较, $P<0.05$;d:与模型组比较, $P<0.01$;e:与饮片先煎-低剂量组比较, $P<0.05$;f:与卡托普利组比较, $P<0.05$ 。

见明显隆起、断裂,平滑肌细胞层数增多且排列紊乱,中膜厚度显著增厚($P<0.01$);与模型组比较,各给药组大鼠主动脉内膜趋向光滑,结构变得紧密,内膜结构及内皮细胞形态等均得到不同程度改善,中膜厚度显著变薄($P<0.01$)。结果见图1。限于篇幅,各组大鼠的中膜增厚结果可扫描本文首页二维码查看“增强出版”板块中的附表5。



A:正常组;B:模型组;C:卡托普利组;D:饮片先煎-高剂量组;E:饮片先煎-中剂量组;F:饮片先煎-低剂量组;G:粉末直煎-高剂量组;H:粉末直煎-中剂量组;I:粉末直煎-低剂量组。

图1 各组大鼠胸主动脉病理形态学观察显微图(HE染色,标尺:100 μm)

3 讨论

本研究采用ICP-MS技术分析了介类中药牡蛎-石决明-珍珠母药对在饮片先煎与粉末直煎工艺下的水煎液中无机元素的溶出差异,并通过复制肝阳上亢型高血压大鼠模型,比较了两种煎煮工艺的等效性。结果表明,在改善暴躁易怒程度、面部温度(中剂量组除外)、压力疼痛阈值及降压方面,同等剂量的粉末直煎与饮片先煎疗效相当,证实了粉末化处理作为“先煎”替代方案的

可行性。这为临床简化中药煎煮流程、提升患者用药依从性提供了直接的科学证据。

肝阳上亢证的典型外在表现为阴虚阳亢,气血上冲,即烦躁易怒、面红目赤。本研究中模型组大鼠表现出易激惹、面温升高、痛阈降低,符合阳亢化火的证候特征。介类中药质地重镇,功善潜阳。粉末剂型通过增大比表面积,显著促进了无机钙盐及微量元素的溶出。本研究ICP-MS测定结果显示,粉末直煎水煎液中Ca含量约为传统饮片先煎水煎液的21倍,Mg、Sr的溶出量亦分别约为传统饮片先煎水煎液的3、3.5倍,Ca溶出量的显著增加可能直接增强了平肝潜阳效应,从而在改善“阳亢”表征方面展现出与饮片先煎水煎液等效甚至略优的趋势。这提示,粉末化处理不仅未减损药效,反而通过促进关键元素溶出强化了其“重镇”之性;尤为重要的是,有害重金属元素并未因粉末化而同步增加(Hg、Pb未检出,As与饮片先煎相当),潜在风险元素Al的溶出量反而远低于饮片先煎,初步证实了该工艺的安全性优势。

肝阳上亢证多伴头痛,中医理论认为“不通则痛”与“不荣则痛”并存,阳亢可致气血逆乱,进而引发头痛^[11]。本研究结果显示,各给药组均能显著提高大鼠压力疼痛阈值,其中粉末直煎-高剂量组恢复效果最佳,粉末直煎与饮片先煎的中剂量组效果优于卡托普利组。这一结果表明,介类中药粉末在改善疼痛方面可能具有一定优势,其原因可能与粉末粒度更细以及Mg(天然钙通道阻断剂,可松弛血管平滑肌、改善微循环^[12])、K、Sr等溶出更完全有关。

RAAS过度激活是高血压发病的核心机制之一^[13]。renin可催化血管紧张素原转化为Ang I,后者经血管紧张素转换酶作用生成Ang II;Ang II与特异性受体结合后,可引发血管平滑肌收缩、刺激交感神经系统,并通过促进ALD分泌导致水钠潴留,使循环血容量增加,最终引起血压升高^[14]。NO是内皮细胞释放的主要舒血管因子,其水平变化可反映血管内皮功能状态^[7]。本研究结果显示,模型组大鼠血浆Ang II、renin及ALD水平均显著升高,证实RAAS系统处于激活状态;而各给药组大鼠血浆Ang II(饮片先煎-低剂量组除外)、renin及ALD水平均显著降低,提示介类中药的降压机制可能与抑制RAAS系统过度激活有关。值得注意的是,粉末直煎工艺在低剂量下表现出更优的调节效应:粉末直煎-低剂量组的renin水平显著低于饮片先煎-低剂量组($P<0.05$),且其ALD水平显著低于卡托普利组($P<0.05$)。这一结果表明,粉末化处理可能通过促进某些特定成分(如Mg、Sr等元素)的溶出与富集,在低剂量下实现对RAAS系统更精准的调控。此外,模型组血清NO水平

显著升高,这可能是血管内皮在高压状态下的代偿性舒张反应,或与炎症诱导的诱导型一氧化氮合酶激活有关^[7];给药后NO水平回落至正常,则从侧面印证了血管内皮功能的改善。结合病理结果中各给药组主动脉内膜损伤的减轻,本研究结果进一步支持了介类中药对血管的保护作用。

此外,本研究中观察到的非典型量效关系(如低剂量组降压效果更优)值得深入探讨。这可能与中药多成分、多靶点的作用特点密切相关:高剂量下,部分非活性成分的累积可能干扰了活性成分的吸收或其与靶点的结合过程,进而表现出“效应平台期”甚至效应减弱的现象。这一结果也提示,中药临床用药并非“剂量越大越好”,精准探寻最佳有效剂量范围具有重要的临床指导意义。

本研究的局限性:(1)虽通过ICP-MS初步揭示了粉末直煎工艺的无机元素溶出特征(Ca、Mg、Sr等显著增加,有害元素未同步增加),但未开展系统的药代动力学研究,无法阐明这些无机元素在体内的吸收、分布及靶点结合过程;(2)本研究为短期疗效观察(2周的给药周期),其长期用药的安全性及对靶器官保护的远期效应仍需进一步考察。后续研究应结合高效液相色谱-质谱联用技术与ICP-MS,对比两种煎煮工艺的水煎液中主要活性成分的溶出率、药代动力学等方面的异同,并运用分子生物学技术,深入探究其对RAAS关键靶点,如Ang II 1型受体、血管紧张素转换酶2、苹果酸-天冬氨酸穿梭通路的调控机制^[15],为介类中药粉末直煎替代饮片先煎工艺提供更充分的科学依据。

综上所述,牡蛎-石决明-珍珠母药对采用粉末直煎工艺在显著促进Ca、Mg、Sr等关键元素溶出的同时,未伴随有害元素溶出量的增加;其在改善肝阳上亢证候、降低血压及保护血管内皮等方面,与传统饮片先煎工艺效果相当,部分指标表现更优;该作用机制可能与促进Ca、Mg、Sr等元素溶出、协同抑制RAAS过度激活、恢复血管舒缩功能平衡有关。

参考文献

[1] MILLS K T, BUNDY J D, KELLY T N, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of population-based studies from 90 countries [J]. *Circulation*, 2016, 134(6): 441-450.

[2] 刘明波,何新叶,杨晓红,等.《中国心血管健康与疾病报告2024》要点解读[J]. *中国心血管杂志*, 2025, 30(4): 384-399.

[3] 中国高血压防治指南修订委员会,高血压联盟(中国),中国医疗保健国际交流促进会高血压分会,等.中国高血压防治指南:2024年修订版[J]. *中华高血压杂志*, 2024, 32(7): 603-700.

[4] 沈源基,相宇峰,黄斌,等.中医外治法治疗肝阳上亢型高血压亚急性疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2023, 32(15): 2132-2135.

[5] 庄培钧,郝二伟,李泽宇,等.基于文献挖掘技术的海洋中药药对“石决明-牡蛎”应用规律及作用机制[J]. *中国实验方剂学杂志*, 2023, 29(19): 211-219.

[6] 曾志聪,林丰夏,吴子君,等.天麻钩藤饮对老年高血压患者内分泌系统及血管内皮功能的影响[J]. *中医药通报*, 2017, 16(6): 32-35.

[7] SODANO F, GAZZANO E, FRUTTERO R, et al. NO in viral infections: role and development of antiviral therapies[J]. *Molecules*, 2022, 27(7): 2337.

[8] 赵立春.元素中药:元素与中药功效的关联研究[J]. *微量元素与健康研究*, 2025, 42(5): 31-35.

[9] 李景轩,陈朝远,李爽,等.浅议仲景方之煎服法[J]. *天津中医药*, 2024, 41(2): 175-180.

[10] 鄢东红,金益强,肖纯,等.自发性高血压大鼠肝阳上亢证模型的复制[J]. *湖南中医学院学报*, 1999, 19(4): 35-38.

[11] 蓝生旺.“和术推拿”治疗肝阳上亢型颈源性头痛的临床研究[D]. 南宁:广西中医药大学, 2025.

[12] 丁荔,谢姆孜牙·买买提热夏提.镁离子水平在脓毒症中的研究进展[J]. *中国现代医生*, 2025, 63(36): 105-108.

[13] 曾志聪,林丰夏,吴子君,等.天麻钩藤饮对老年高血压患者内分泌系统及血管内皮功能的影响[J]. *中医药通报*, 2017, 16(6): 32-35.

[14] BERNARDI S, MICHELLI A, ZUOLO G, et al. Update on RAAS modulation for the treatment of diabetic cardiovascular disease[J]. *J Diabetes Res*, 2016(3292): 8917578.

[15] 沈路凡,王晓科,王鸿,等.肾素-血管紧张素系统在高血压抑郁中的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2025, 41(9): 1629-1635.

(收稿日期:2026-03-06 修回日期:2026-04-20)

(编辑:舒安琴)