

复方中药 DF 对高血压大鼠血压的影响及机制

伍小娟¹, 蒲智兰², 曹 轩², 陈临溪², 唐国涛²

(1. 南华大学附属第一医院药剂科, 湖南 衡阳 421001; 2. 南华大学药物药理研究所)

摘要: **目的** 初步探讨复方中药 DF 对自发性高血压大鼠 (SHR) 的降压作用。 **方法** 采用水提和醇提法对复方中药 DF 进行有效成分的提取, 用大鼠无创尾动脉法观察口服复方中药 DF 后对 SHR 的降压作用, 并用相应试剂盒测定血浆甘油三酯、总胆固醇、血管紧张素 II、内皮素的水平。 **结果** 给药 3 周后水提各剂量组与相应的醇提各剂量组比较有更强的抗高血压的作用 ($P < 0.05$)。与不给药对照组比较, 水提组能明显降低甘油三酯、总胆固醇、血管紧张素 II 和内皮素水平 ($P < 0.05$)。 **结论** 复方中药 DF 水提部分对 SHR 有明显降压作用, 其作用机制可能与降低体内总胆固醇、甘油三酯及舒张血管平滑肌有关。

关键词: 中药复方 DF; 高血压; 大鼠

中图分类号: R259.441 **文献标识码:** A

Antihypertensive Effect of Compound Traditional Chinese Medicine

WU Xiaojuan, PU Zhilan, CAO Xuan, et al

(The First Affiliated Hospital, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

Abstract: **Objective** To investigate the antihypertensive effect and the mechanism of the Chinese medicine compound DF in spontaneous hypertensive rats (SHR). **Methods** Effective components were extracted by water or alcohol in the Chinese medicine compound DF. Blood pressures of SHR rats were measured indirectly by tail arteries in awaken rats. The level of triglyceride, total cholesterol, the Angiotensin II and the endothelin in blood was measured by the corresponding ELISA kits. **Results** The blood pressure of water extractions were more decreased than that of alcohol extraction in later days after administration. Compared with the model group, the triglyceride, the total cholesterol, the Angiotensin II were reduced significantly in the Aqueous extract solution low-dose group of Chinese medicine compound DF. **Conclusions** The Chinese compound formula DF has a significant antihypertensive effect in SHR. The mechanism may be related to its actions in reduction of triglyceride, total cholesterol, the Angiotensin II and the endothelin level in blood.

Key words: traditional chinese medicine compound; hypertension; rats

研究表明, 高血脂、高血压是心脑血管病的主要危险因素之一^[1], 近年来高血压病的发病率呈明显上升趋势, 国内成人高血压患病率为 18.8%^[2]。高血压的长期存在会对心、肾、脑等靶器官造成一定的损害, 致使其功能受损。但在临床应用中, 理想的降压、降脂药物不多, 且多为西药, 而西药一般具有明显的毒副作用。因此, 研究开发安全、高效、作用持久的降压、降脂中药是目前研究的重点课题之一。

复方中药 DF 是由具有多年临床经验的中医师提供的临床经验方, 其主要成分为天麻、罗布麻叶、葛根、地龙等, 临床用于治疗高血压病疗效确切。为了进一步探讨复方中药 DF 的降压作用, 本实验采用自发性高血压大鼠 (SHR) 为实验动物, 观察其对 SHR 血压、血清甘油三酯、总胆固醇、血管紧张素 II、内皮素的影响, 为其临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物

自发性高血压大鼠 (SHR) 72 只, 9~10 周龄, 雌

收稿日期: 2014-01-08

作者简介: 伍小娟, 本科, 主管药师, 研究方向: 药物制剂研究, E-mail: 1620489796@qq.com. 通讯作者唐国涛, 博士, 讲师, 研究方向: 药物制剂研究, E-mail: tqtzq@163.com.

雄各半,SPF 级,体重 240~300 g。血压正常的 Wistar Kyoto 大鼠(WKY)8 只,9~10 周龄,雌雄各半,SPF 级,体重 280~320 g。均购自北京维通利华。

1.2 试剂与仪器

BP-6 动物无创血压测定仪(成都泰盟科技有限公司),旋转蒸发仪 R-52A(上海亚荣)。甘油三酯 ELISA 试剂盒、总胆固醇 ELISA 试剂盒、血管紧张素 II ELISA 试剂盒、内皮素 ELISA 试剂盒均购自上海基免实业有限公司,数据由该公司代测。

1.3 药材提取

中药复方 DF 主要成分为天麻、罗布麻叶、葛根、地龙等。地龙需单独进行特殊方法处理,其余药材一起处理。托谱利片(上海衡山药业有限公司生产,25 mg/100 片,批号 120317),复方罗布麻片 I(山西云鹏制药有限公司生产,批号 20121109)。

水提液:按处方组成取药材,加 10 倍量水,回流提取 1 h,过滤。滤渣加 8 倍量水回流提取 1 h。合并滤液,浓缩至相对比重 1.05。放冷,加 95% 乙醇使醇浓度达 40%,放置过夜,过滤后滤液浓缩备用。

醇提液:按处方组成取药材,加 10 倍量 70% 乙醇,回流提取 1 h,过滤。滤渣加 8 倍量 70% 乙醇,回流提取 1 h。合并滤液,放冷。加水使醇浓度达 40%,放置过夜,过滤后滤液浓缩备用。

地龙提取液:按处方组成取相应地龙量,剪碎,加 4 倍量水,放冰箱冻实,解冻。反复 5 次,取上清液,同法提取 2 次,合并上清液,减压浓缩至相对比重 1.05,用时按处方比例加入水提或醇提液中混匀(地龙提取液浓缩后放冰箱冻存防腐)。

1.4 分组与给药

SHR 大鼠(北京维通利华)72 只,随机分为 9 组,分别为空白对照组、水提液低剂量组、水提液中剂量组、水提液高剂量组、醇提液低剂量组、醇提液中剂量组、醇提液高剂量组、复方罗布麻片 I 对照组、卡托普利片对照组。另取 WKY 大鼠 8 只作为对照。

大鼠普通喂养适应 1 周,每天灌胃给药,按 2 mL/200 g 灌胃给药,低剂量组为换算后的人日服剂量,中剂量组为 2 倍日服剂量,高剂量组为 3 倍日服剂量。

1.5 观察指标

各组于第 1、3、5、8、12、16、22 天灌胃 1 h 后用 BP-6 动物无创血压测定仪测量血压。环境安静、恒温(26℃),在清醒与非激怒状态下测量大鼠收缩

压,连续测量 3 次,取均值。

给药结束 3 天后,颈动脉取血,分离血清,用相应试剂盒测定甘油三酯、总胆固醇、血管紧张素 II、内皮素水平,由上海基免实业有限公司代测。

1.6 统计学处理

用 SPSS12.0 统计学软件进行单因素方差分析,组间均数差异采用 q 检验;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 复方中药 DF 对 SHR 大鼠收缩压的影响

从表 1 可见,SHR 大鼠血压均高于 WKY 大鼠组,空白对照组 SHR 大鼠血压随时间不断升高($P < 0.05$),说明 11 周龄 SHR 大鼠高血压正在逐步形成,并随着时间的延长,高血压程度逐渐加重;与空白对照组比较,从 3 天起,卡托普利组、中药复方 DF 水提高、中、低剂量组与空白组相比血压均明显降低($P < 0.05$)。从 5 天起,中药复方 DF 醇提高、中剂量组与空白对照组相比血压明显降低($P < 0.05$),而复方罗布麻片 I 对照组、醇提的低剂量组与空白对照组相比并无显著性差异。

尽管复方中药 DF 给药组中水提高剂量组的抗高血压效果最好,但由于药效学实验过程中,低剂量组的给药剂量为人日服剂量换算而得到大鼠给药剂量,而复方罗布麻片对照组和卡托普利对照组也为人日服剂量换算的大鼠给药剂量,故以低剂量组的抗高血压效果与对照组比较才更有意义。本研究将低剂量组与对照组进行了比较,在实验后期 22 天时,低剂量水提组与醇提组比较,其抗高血压效果明显($P < 0.05$)。

2.2 复方中药 DF 对甘油三酯、总胆固醇、血管紧张素 II、内皮素水平的影响

各实验组大鼠每天灌胃给药,最后 1 次给药 3 天后,取血测定血清中各指标,其结果见表 2。SHR 大鼠血清中甘油三酯、总胆固醇水平均比 WKY 大鼠组要高。但经给药后,无论是水提组还是醇提组,其甘油三酯、总胆固醇量的量与空白对照组相比,又有所降低。血管紧张素 II 和内皮素水平的变化趋势与甘油三酯和总胆固醇的变化趋势相似,但变化水平不如前者明显,在醇提低剂量组中,血管紧张素 II、内皮素水平与空白对照组比较,并无显著性差异,这与高血压的结果较为相似。

表1 各组给药1 h后血压测定结果(mmHg)

组别	0天	1天	3天	5天	8天	12天	16天	22天
Wky组	119.5±8.1	119.7±6.5	119.0±5.3	119.0±7.8	119.4±9.8	118.2±6.8	115.0±8.9	117.6±11.3
水提低组	133.8±6.0	132.3±8.7	127.4±6.3 ^a	130.5±3.5 ^a	135.8±5.3 ^a	140.2±10.6 ^a	136.8±8.6 ^{ab}	140.9±6.4 ^{ab}
水提中组	137.3±5.3	130.9±9.8	129.7±11.9 ^a	129.2±6.5 ^a	128.6±10.1 ^a	131.0±9.5 ^a	143.7±9.7 ^a	134.5±19.8 ^{ab}
水提高组	134.7±12.2	130.6±8.5	126.9±2.7 ^a	128.0±7.5 ^a	126.3±1.9 ^a	126.1±5.9 ^a	130.3±6.1 ^{ab}	132.5±10.1 ^{ab}
醇提低组	138.7±5.5	137.2±5.1	142.3±6.5	138.5±8.3	141.4±5.4	146.4±9.9	142.9±3.2	154.2±4.7
醇提中组	131.6±9.8	136.8±11.2	149.5±8.4	133.6±9.7 ^a	136.8±13.1 ^a	137.9±4.7 ^a	136.0±4.3 ^a	145.0±6.3 ^a
醇提高组	139.2±7.1	126.0±6.5	151.9±20.3	129.7±14.5 ^a	129.4±7.4 ^a	134.6±6.9 ^a	135.3±6.6 ^a	142.9±12.9 ^a
复方罗布麻片I组	136.5±7.3	135.2±4.6	133.4±10.3	141.9±10.8	146.3±8.3	150.2±8.1	148.7±7.3	152.9±8.1
卡托普利片组	132.3±4.5	126.6±3.0	126.4±4.9 ^a	128.4±7.2 ^a	128.5±3.8 ^a	133.3±8.5 ^a	124.0±4.4 ^a	130.9±5.2 ^a
空白组	134.7±5.4	138.6±5.3	145.6±8.5	146.1±12.1	149.9±12.7	156.3±6.7	157.2±14.3	165.8±6.2

与空白组比较,a;*P*<0.05,与相应醇提组比较,b;*P*<0.05

表2 各组血浆甘油三酯、总胆固醇、血管紧张素Ⅱ、内皮素含量的比较(*n*=6)

组别	甘油三酯(nmol/L)	总胆固醇(nmol/L)	血管紧张素Ⅱ(ng/ml)	内皮素(μg/L)
Wky组	21.30±0.96	4.56±0.19	294.40±6.31	72.46±1.75
水提低组	26.80±4.22	5.51±0.15	327.52±7.03	88.23±2.33
水提中组	24.85±0.34	5.37±0.17	317.72±9.94	80.63±3.09
水提高组	23.62±0.60	4.98±0.18	312.72±10.41	80.02±2.17
醇提低组	27.35±0.58	5.80±0.14	358.71±11.52 ^a	92.81±3.68 ^a
醇提中组	27.76±0.55	5.78±0.19	358.91±7.73 ^a	90.07±3.11
醇提高组	27.44±0.57	5.68±0.15	340.71±9.90	86.54±2.41
复方罗布麻片I组	26.55±1.08	5.62±0.23	336.71±6.90	86.01±2.20
卡托普利片组	24.03±1.08	5.11±0.17	324.32±7.73	80.42±1.66
空白组	29.08±0.75	5.93±0.18	362.22±8.10	94.76±3.42

与空白组比较,a;*P*>0.05;其余均*P*<0.05

3 讨 论

WKY 对照组在实验过程中未出现血压的变化,而 SHR 空白组在实验过程中血压逐渐上升,所购 SHR 大鼠为 9~10 周龄大鼠,适应 1 周后为 10~11 周龄,共实验 3 周,结束时为 13~14 周龄,而这个过程刚好是高血压形成初期^[3],血压在不断上升,所以对于给药组在血压上的下降可能不是很明显,如果在高血压稳定期,则其降血压的效果可能更明显。

从表 1 中可以看出本复方具有明显的抗高血压作用。水提组所得成分在 SHR 大鼠高血压初步形成期能够控制血压的上升,在给药第 1 天均使血压有所下降,从第 3 天起,水提组分与空白对照的 SHR 大鼠组相比具有明显的降低血压的作用。其在高血压稳定期可以促使血压下降,其作用效果虽不如化学药卡托普利作用强,但比市售中药复方罗布麻片 I 的效果好。

甘油三酯、总胆固醇与高血压的发病密切相关^[4-5],常伴随存在。从表 2 中可以看出,复方中药

DF 水提组均有一定程度降低甘油三酯、总胆固醇水平,说明其有一定的降血脂作用。血管紧张素Ⅱ是其维持和升高血压的关键因子^[6],也是最强的内源性收缩血管因子之一。内皮素是由内皮细胞合成的具有强大的缩血管功能的活性多肽,内皮素与其受体结合,介导平滑肌细胞依赖的血管收缩效应^[7]。中药复方 DF 提取物可能通过降低血清中内皮素和血管紧张素Ⅱ含量发挥降压效应,但中药复方 DF 成分复杂,作用机制尚待进一步研究。处方中的成分葛根、地龙等均有一定的抗高血压效果,是否还能通过其他途径达到降压功效尚需作进一步的研究探讨。

参考文献:

[1] 黎文良. 高血压病的治疗进展[J]. 青岛医药卫生, 2012,44(5):377-379.
[2] 胡春松,胡大一. 高血压治疗原则的进展及我国高血压治疗策略的特点与变化[J]. 中国中西医结合杂志, 2007,27(4):41-43.

(上接第 474 页)

- [3] 周静,唐仲进,刘垣升,等.大鼠中枢 5-HT_{1A} 受体的结合容量与高血压[J].第二军医大学学报,2002,23(5):523-525.
- [4] 李晓英,贾晓清,赵黎明,等.老年人血脂、血糖水平与高血压患病率的关系[J].中华保健医学杂志,2011,13(4):321-322.
- [5] 罗斌,黄育玲,于李,等.老年原发性高血压中医证型

与血脂及生存质量研究[J].中西医结合心脑血管病杂志,2013,11(7):774-775.

- [6] 刘莉,叶鹏.肾小管中血管紧张素受体相关蛋白增加可抑制血管紧张素依赖性高血压[J].中华高血压杂志,2013,21(7):625.
- [7] 董武松 李馨欣 杨俊.内皮素-1 在心血管系统中的作用国际心血管病杂志[J].2012,39(3):153-156.

(此文编辑:朱雯霞)