

降压脉净液对高脂饮食自发性高血压大鼠的影响^{*}

黄 力 史载祥 张久亮 毛建生 罗 杰

内容提要 目的 观察并验证降压脉净液对高脂饮食自发性高血压大鼠(SHR)的降压、降脂作用及肾脏的病理变化。方法 将 42 只 SHR 分为 5 组:A 组用普食,B 组用高脂饮食,C 组用高脂饮食加降压脉净液治疗,D 组用高脂饮食加西药治疗,E 组用高脂饮食加牛黄降压丸治疗,F 组为正常大鼠(WKY)用普食。观察治疗后 14 周血压、生化指标及肾脏病理学改变。结果 (1) 血压变化:A、B 组血压升高最明显,C 组用药后第 5 周开始血压处于相对平稳阶段,比 A、B、D、E 组为低($P<0.01$)。(2) 一氧化氮(NO):C、D 组较 B、E 组明显升高($P<0.05$ 或 $P<0.01$)。(3) 胆固醇(CHO):C、D 组均较 B 组明显降低($P<0.01$),而 C 组降低更明显($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。(4) 肾脏病理改变:B 组病变最为严重($P<0.01$);C 组病变改善最为明显($P<0.01$)。结论 (1) 高血压合并高脂血症其病变程度比单纯高血压严重。(2) 降压脉净液对 SHR 血压具有控制其发展的作用,其降压机理可能与提高血中 NO 有关。(3) 降压脉净液具有降脂作用。(4) 降压脉净液通过降压、降脂,从而减轻了肾脏病理改变,具有保护肾脏的作用。

关键词 降压脉净液 自发性高血压大鼠 高血压 血脂 肾脏病理变化

Experimental Study on Effect of Jiangya Maijing Liquid on Spontaneous Hypertension Rats Fed with High Lipid Diet HUANG Li, SHI Zai-xiang, ZHANG Jiu-liang, et al *China-Japan Friendship Hospital, Beijing (100029)*

Objective: To observe and identify the effect of Jiangya Maijing Liquid (JYMJL) on spontaneous hypertension rats (SHR) fed with high lipid diet in antagonizing hypertension and hyperlipidemia and improving pathological changes of kidney. **Methods:** Forty-two SHR were divided into 5 groups, except Group A, the Groups B-E were fed with high lipid diet, and Group C, D and E was treated with JYMJL, western drug and Niu Huang Jiangya pill respectively. Besides, Group F was set up for control with normal rats fed by normal diet. The changes of blood pressure (BP), biological indices and renal pathology were observed in the 14 weeks' period of observation. **Results:** (1) BP raised significantly in Group A and B, it became stable in Group C from the 5th week on and was lower than the BP in other groups ($P<0.01$). BP in Group F was not changed; (2) The highest level of nitric oxide (NO) was shown in Group F, and that in Group B and E was lower than that in Group C and D; (3) Level of cholesterol was lower in Group A and F than that in Group C, D and E ($P<0.01$), and that in Group C was lower than that in Group B and E ($P<0.01$ and $P<0.05$ respectively); (4) Pathologic examination on kidney showed that no change was found in Group F, the most severe change was shown in Group B among Group B-E, and the improvement after treatment in Group C was better than that in group B ($P<0.01$). **Conclusion:** (1) Condition of disease in rats with hypertension complicated with hyperlipidemia was more severe than that with simple hypertension; (2) JYMJL could restrain the developing of hypertension in SHR, the mechanism may be related with the raising of NO; (3) JYMJL has effect of lowering blood lipid; (4) JYMJL has kidney protective effect, it could alleviate the pathological changes in kidney by way of lowering BP and blood lipid.

Key words Jiangya Maijing Liquid, spontaneous hypertension rats, hypertension, blood lipid, pathological changes in kidney

目前我国高血压病患者已逾一亿人,而高血压合

并高脂血症的发病率亦日益增多,且该合并症加速了动脉硬化的进程,对人类威胁更大。本研究选用自发性高血压大鼠(SHR),又予以高脂饮食,模拟人类高血压病合并高脂血症,并用中药进行治疗,探讨其降压、

^{*} 卫生部科学研究基金资助课题部分内容(No. 96-1-103)

中日友好医院(北京 100029)
万方数据

降脂、预防动脉硬化及肾保护作用的可能机制。

材料与方法

1 实验动物 SHR 引自美国 NIH 动物中心, 购自中国医学科学院阜外医院, 鼠龄 8 周, 体重(190.0±40.9)g, 雌雄兼用。另选用正常大鼠(WKY)作对照, 鼠龄 8 周, 体重(186.0±27.4)g, 雌雄兼用, 购自中国医学科学院阜外医院, 均为Ⅱ级动物标准饲养。

2 实验分组 A 组(SHR 8 只):普食喂养, 并予过滤自来水 1.6ml/100g 灌胃。B 组(SHR 7 只):高脂饮食喂养, 并予过滤自来水 1.6ml/100g 灌胃。C 组(SHR 9 只):高脂饮食喂养, 并予降压脉净液 3.2g/100g 灌胃。D 组(SHR 9 只):高脂饮食喂养并予硝苯吡啶 1mg/100g 灌胃。E 组(SHR 9 只):高脂饮食喂养并予牛黄降压丸 40mg/100g 灌胃。F 组(WKY 10 只):普食喂养并予过滤自来水 1.6ml/100g 灌胃。

3 高脂饮食 含基础料 91.5%、胆固醇 1%、猪胆盐 0.5%、蛋黄 2%、猪油 5%。

4 药物制备 (1)降压脉净液:由桑寄生、决明子、生山楂、枸杞子、五味子、生牡蛎、菊花组成, 由中日友好医院药学部用水煮醇沉法制成 100ml 口服液, 每毫升含生药 2g。(2)硝苯吡啶混悬液配制:取硝苯吡啶片 50mg 研为极细粉末, 加过滤自来水 200ml 充分混匀, 配成 25% 的混悬液, 分装加盖, 置 4℃ 冰箱保存备用。(3)牛黄降压丸混悬液:牛黄降压丸由天津达仁堂制药厂生产, 成分:牛黄、珍珠、黄芪、白芍、羚羊角、冰片、郁金、水牛角浓缩粉, 每丸 1.6g; 将牛黄降压丸研成糊状, 取 6.4g 加过滤自来水 200ml, 配成 32% 的混悬液, 分装加盖, 置 4℃ 冰箱保存备用。

5 观察指标和测定方法

5.1 血压测定 采用尾压测量仪, 测量清醒安静状态下 WKY 和 SHR 尾动脉的收缩压。测量之前加热鼠尾 10min 达到 37℃, 使动脉充盈以便测量。每周测压 1 次, 每次测压 3 次, 取其平均值, 分别在给药前、给药后 1~14 周每周相同时间内各测血压 1 次。

5.2 一氧化氮(NO)测定 各组大鼠在给药后第 14 周, 在乙醚轻度麻醉下, 从右心室插管取血测定 NO 值, 具体方法参照文献^[1]。

5.3 病理学观察 WKY 大鼠和 SHR 药物治疗第 14 周后, 在乙醚麻醉下, 取出肾脏, 用 10% 福尔马林液固定、脱水、石蜡包埋, 切片(3μm), 常规 HE 染色, PAS 特染及 α-SMA 免疫组化染色(ABC 法), 观察光镜下肾脏病理学改变。

6 统计学方法 用 SAS 软件进行统计学处理,

治疗前后采用配对 *t* 检验, 多组比较用 *F* 检验。

结 果

1 各组 SHR 治疗前后血压变化 见图 1。A、B、C、D、E 组治疗前各组差异无显著性, 但与 F 组比较血压明显升高($P<0.01$)。A、B 组从给药后第 2 周开始血压逐渐升高, 直至给药后第 13 周, 与 C、D、E 组比较, 差异有显著性($P<0.01$)。第 3 和第 4 周, 与 E 组比较, C、D 组血压明显下降($P<0.01$)。第 5 周开始 C 组血压处于相对平稳阶段, 至第 13、14 周略有升高, 但与 D、E 组比较明显降低($P<0.01$)。

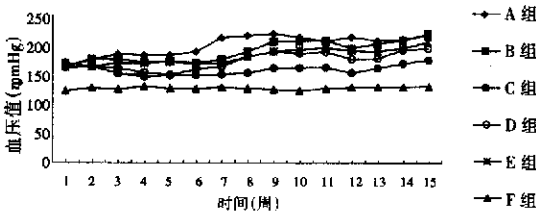


图 1 各组 SHR 血压变化

2 各组 SHR 治疗后血中 NO、CHO 的测定结果和肾小球系膜细胞计分比较 见表 1。NO 水平:C、D 组较 B、E 组明显升高($P<0.05$ 和 $P<0.01$)。CHO 水平:C、D 组较 B 组明显降低($P<0.01$ 和 $P<0.05$)。肾小球系膜增生病理变化:B 组肾小球系膜增生最严重, 呈系膜细胞及基质增生, E 组肾小球系膜细胞及基质呈中度增生, C 组肾小球病变普遍较轻, 呈轻度系膜细胞增生改变。

表 1 各组大鼠治疗后血清 NO、CHO 测定结果和肾小球系膜细胞计分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	NO(mg/L)	CHO(mg/L)	肾小球系膜细胞计分(分)
A	8	42.3±3.5	475.0±200.0	16.5±8.9*
B	7	41.4±3.4	825.7±124.1	64.0±12.7
C	9	45.0±1.2*▲	698.8±79.4*△	11.1±11.9*▲
D	9	44.8±1.6	763.3±63.8	17.8±8.0*
E	9	40.8±4.9	782.2±130.4	23.8±14.5*
F	10	47.6±2.6	517.0±73.6	1.4±3.0

注:与 B 组比较, * $P<0.01$;与 D 组比较, △ $P<0.05$;与 E 组比较, ▲ $P<0.01$

讨 论

1 模型的选择、制备与评价 SHR 是与人类原发性高血压极类似的动物疾病模型。由于目前疾病谱由单一化转向复杂化, 合并症、并发症日益增多, 故本实验是在 SHR 的基础上又加用高脂饮食饲养, 模拟人类的高血压合并高脂血症的实验研究。从本实验结果分析 (1)SHR 各组血压均明显高于正常大鼠, 说明

SHR 的可靠性。(2)SHR 高脂饮食各组血中胆固醇水平明显高于 SHR 普食组和正常大鼠普食组,提示其高脂模型成立,符合设计要求。

SHR 普食组(A组)和 SHR 高脂饮食组(B组)虽然血压均逐渐升高,且两组间血压增高水平没有明显差异,但 B 组的肾脏病变明显较 A 组严重($P < 0.01$),说明高血压合并高脂血症对机体的损害比单纯高血压更为严重。本实验中亦发现 B 组血中 NO 水平明显降低,考虑其病变机理可能与 NO 水平降低有关。有报道 NO 水平的降低不仅与高血压疾病的产生有关,并参与了动脉硬化形成过程⁽²⁾,因此高血压合并高脂血症的 B 组病变最为严重。

2 疗效分析和机制探讨 高血压合并高脂血症加速了动脉硬化的进程,而本实验结果提示降压脉净液具有降压、降脂作用,同时具有预防动脉硬化形成的作用。有文献报道 15 月龄的 SHR 仅有 11% 的肾小球硬化⁽³⁾;另有报道 9 月龄 SHR 出现肾小球硬化⁽⁴⁾。而本实验中 SHR 鼠龄仅为 5.5 月龄,故尚没有出现动脉硬化的迹象,但肾小球系膜细胞增生为肾脏病变的早期表现。在本实验中,正常大鼠肾组织无明显变化,其他各组均有不同程度的损害,而降压脉净液治疗组的肾脏改变最轻,与各组血中 NO 值的改变相对应,由此可推断降压脉净液的作用机理可能与提高 NO 水平有关。NO 以半必需氨基酸、L-精氨酸作为基质,在 NO 合成酶(NOS)作用下,转变为瓜氨酸时产生,它是调节血管的基础,原发性高血压病的发病机理可能与内皮由来的 NO 的生成和释放障碍有关。此外,NO 在不影响全身血压变化的情况下,可能参与氨基酸诱导的超滤作用,即参与了肾脏血流动力学的改变⁽⁵⁾,在抑制系膜细胞增生方面有重要作用。

3 中医学病因病机和药性药理作用 中药降压脉净液是针对高血压病,即中医学“眩晕”的病因病机的特点而组方用药。该病机主要是由于情志所伤,饮食失调,劳倦体衰等原因引起,导致体内脏腑阴阳失调,气血逆乱,痰瘀交阻,筋脉失养。病变部位主要在肝,根源在肾,故采用滋补肝肾,调和脾肾的桑寄生、决明子、生山楂等,以调整阴阳失衡,平肝潜阳,和其气血。现代药理研究证实⁽⁶⁾桑寄生主要成分有齐墩果酸、 β -香树脂醇、内消旋肌醇、黄酮类化合物及槲皮素、扁蓄甙等,用该药提取物给麻醉兔、犬静脉注射,可使血压下降,若与生山楂等合用,其降压作用尤为增强,作用时间也有所延长,其扁蓄甙具有利尿作用,还有报道该药能降低甘油三酯、总胆固醇,提高超氧化物歧化

酶活性,降低血清过氧化脂质⁽⁷⁾。决明子为辅药,辅以桑寄生治本益肾,清肝平肝,镇潜补阴,泄热治其标,药理研究其主要成分为大黄酚、大黄素、芦荟大黄素、决明素⁽⁶⁾;刘菊秀等⁽⁸⁾报道用给 SHR 注射决明子注射液后血压比注射前明显降低,且舒张压下降更为显著,其降压幅度和作用时间均优于利血平;此外决明子还有显著的降血脂作用;张启伟等⁽⁹⁾证实决明子粉有降低实验性高脂血症小鼠血浆总胆固醇和甘油三酯的作用。山楂为佐使药,佐使桑寄生、决明子加强后天脾胃,以助先天之本,化痰饮和脾胃,活血行气通经络,药理研究表明该药主要成分为有机酸、黄酮类化合物⁽⁶⁾、山楂总提取物,对兔、猫均具有明显的降压、利尿作用;此外还具有降血脂、抗动脉粥样硬化作用。总之降压脉净液组方从中医学理论而论其具有补益肝肾、健脾和胃、化痰消瘀之效,以去除高血压病之病因,调治本病形成的病机,疗该病产生之本,从而遏断该病的恶性循环。从现代医学角度分析,该药具有降压降脂的作用。通过本实验研究血压变化、生化指标和肾脏病理结果均证实该点,其治疗可能的机制尚待进一步深入探讨。

参 考 文 献

1. 王吉村,莫简,孙长凯,等.组织及组织液中一氧化氮的荧光光度法检测.第四军医大学学报 1995;16(6):463—464.
2. 陈琦玲,邓爱玲,孙宁玲,等.高血压患者颈动脉病变与血管活性物质相关性探讨.中国动脉硬化杂志 2001;9(2):140—142.
3. Nordlander M, Hava N. Effects of chronic felodipine treatment on renal function and morphology in SHR. Kidney Int 1992;41(Supple 36):s100—s105.
4. 竺艳娟,傅长生,蒋金根,等.缬沙坦对自发性高血压大鼠肾脏结构与功能的保护作用.中华肾脏病杂志 2000;10(15):316—319.
5. 田梅,李琮辉,王丕荣,等.一氧化氮与高血压病人肾功能贮备.遵义医学院学报 1999;22(4):296—297.
6. 江苏新医学院编.中药大辞典.上海:上海科学技术出版社,1986:71,949.
7. 华一俐,吴慧平,张融瑞,等.桑寄生的降脂作用和抗脂质过氧化反应的研究.中国医药学报 1995;10(1):40—41.
8. 刘菊秀.决明子降压作用的实验研究.天津中医 1990(5):37.
9. 张启伟,阴健.决明子现代研究概况.国外医学中医中药分册 1995;17(1):5—8.

(收稿 2001-11-20 修回 2002-04-22)