

· 基础研究 ·

基于代谢组学技术的天麻降血压作用研究

王焕军¹ 杨雯晴² 于瑞雪¹ 陈振山¹ 刘阿娜¹ 蒋海强² 李运伦³

摘要 **目的** 利用代谢组学技术分析自发性高血压大鼠天麻干预前后血清内源性代谢物的变化,探讨其作用机制。**方法** 14 只自发性高血压大鼠随机分为模型组(生理盐水)和天麻组(2 mL/200 g 天麻提取液),每组 7 只,另取 7 只 Wistar 大鼠设为正常组(生理盐水),均治疗 4 周。治疗前及治疗 2、4 周测量大鼠尾动脉收缩压,利用液质联用技术分离、分析各组大鼠血清中内源性代谢物。**结果** 与模型组比较,天麻组大鼠的宏观体征改善,治疗 2、4 周收缩压下降($P<0.01$)。正常组、模型组、天麻组的代谢谱明显分开,模型稳定性良好。与模型组比较,天麻组整体代谢模式和个体代谢物发生改变,鉴定出潜在生物标志物 27 个,主要涉及亚油酸代谢、花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢、苯丙氨酸代谢、胆汁酸生物合成、类固醇激素生物合成等代谢途径。**结论** 天麻可降低自发性高血压大鼠血压,其机制可能与抑制血管炎症物质的释放有关。

关键词 天麻;自发性高血压大鼠;代谢组学;炎症

Study on the Anti-hypertension of *Gastrodia Elata* based on Metabonomic Technology WANG Huan-jun¹, YANG Wen-qing², YU Rui-xue¹, CHEN Zhen-shan¹, LIU A-na¹, JIANG Hai-qiang², and LI Yun-lun³ 1 School of Pharmacy, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan (250355); 2 Experimental Center, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan(250355); 3 TCM Clinical Research Base for Hypertension, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan(250011)

ABSTRACT **Objective** To analyze the changes of serum endogenous metabolites before and after intervention of *gastrodia elata* in spontaneously hypertensive rats, and to study the change of mechanism based on metabonomic technology. **Method** Totally 14 spontaneously hypertensive rats were randomly divided into model group(normal saline) and *gastrodia* group(2 mL/200g *gastrodia elata* extract), 7 rats in each group. Another 7 Wistar rats were recruited as the normal group(normal saline), all treated for 4 weeks. The systolic blood pressure of the rat tail artery was measured before, 2 and 4 weeks after intervention. The endogenous metabolites in the serum were separated and analyzed by liquid chromatography-mass spectrometry. **Results** Compared with the model group, the macroscopic signs improved, the blood pressure decreased in 2 and 4 weeks in *gastrodia* group($P<0.01$). The metabolic profiles of normal group, model group, and the *gastrodia* group could be clearly separated, and model stability was well. Compared with the model group, the overall metabolic pattern and individual metabolites were changed in *gastrodia* group, 27 potential biomarkers were identified. The biomarkers mainly involved linoleic acid metabolism, arachidonic acid metabolism, glycerophospholipid metabolism, phenylalanine metabolism, primary bile acid biosynthesis, and steroid hormone biosynthesis. **Conclusion** *Gastrodia elata* could reduce the blood pressure of spontaneously hypertensive rats, and its mechanism may be related to inhibiting the release of vascular inflammatory substances.

KEYWORDS *gastrodia elata*; spontaneous hypertension rats; metabonomics; inflammation

基金项目:国家自然科学基金面上项目(No. 81473653);山东省博士基金项目(No. ZR2016HB50);中国博士后科学基金特别资助项目(No. 2015T80741);山东省重点研发计划项目(No. 2018GSF119007)

作者单位:1. 山东中医药大学药学院(济南 250355); 2. 山东中医药大学实验中心(济南 250355); 3. 山东中医药大学附属医院高血压中医临床研究基地(济南 250011)

通讯作者:蒋海强, Tel: 0531-89628219, E-mail: jhq12723@163.com

DOI: 10. 7661/j. cjim. 20200116. 113

天麻具有息风止痉、平抑肝阳、祛风通络的功效,用于治疗头痛眩晕、肢体麻木、风湿痹痛等症^[1]。现代研究表明天麻具有镇静^[2]、镇痛^[3]、抗晕眩^[4]、抗癫痫^[5]、降血脂^[6]、降血压^[7]等作用,是临床治疗高血压病常用方剂天麻钩藤饮、半夏白术天麻汤的主要药味^[8,9]。高血压病是心血管疾病的主要危险因素,其发生发展机制复杂,研究表明,高血压病与血管壁炎症反应引起的血管内皮障碍密切相关^[10],其机制为炎症细胞黏附因子在内皮细胞(endothelial cell, EC)表达,集聚的炎症细胞可产生丰富的活性氧(reactive oxygen species, ROS)并分泌炎症因子/趋化因子和生长因子,促进 EC 功能障碍和血管平滑肌细胞增殖^[11],从而使血压升高。为进一步研究天麻是否从抑制血管炎症的方面发挥降血压作用,本研究采用高效液相色谱质谱联用(high performance liquid chromatography-mass spectrometry, HPLC-MS)方法,以自发性高血压大鼠(spontaneous hypertension rat, SHR)为动物模型,探讨天麻降低血压的作用机制。

材料与方法

1 动物 清洁级 8 周龄雄性 SHR 14 只,体重 182~200 g;清洁级 8 周龄雄性 Wistar 大鼠 7 只,体重 154~157 g,均购自北京维通利华实验动物技术有限公司,合格证书:SCXK(京)2016-0006。本研究通过山东中医药大学伦理委员会审批(No. SDUTCM20190409001)。

2 药物 天麻(批号:1601240072)由山东中医药大学附属医院提供,经山东中医药大学药学院徐凌川教授鉴定为兰科天麻属植物天麻的干燥块茎,经测定天麻素含量为 0.25%,符合药典规定。灌胃液制备方法:天麻 1 kg,加入 10 倍量水回流提取两次,每次 1 h,合并提取液,60℃减压浓缩,得生药浓度为 2 g/mL 天麻提取液,于 4℃冰箱保存备用。

3 试剂与仪器 乙腈、甲醇(色谱纯,美国 Merck 公司,批号分别为:1.00030.4008、1.06007.4000);甲酸(色谱纯,美国 Thermo Fisher 公司,批号 155798);超纯水(中国屈臣氏有限公司,批号 H208061)。UltiMate 3000 超高效液相色谱仪:美国 Thermo Fisher 公司;四极杆/静电场轨道阱高分辨质谱:美国 Thermo Fisher 公司;BP-98A 型血压测定仪:日本 Softron Biotechnology 公司。

4 动物分组及干预方法 大鼠适应性饲养 1 周,14 只 SHR 大鼠采用抽签法分为模型组和天麻组,每组 7 只;7 只 Wistar 大鼠为正常组。大鼠自由摄食饮

水,标准饲料喂养。给药方法:天麻组给予天麻提取液,以 2 mL/200 g 剂量灌胃给药,给药剂量参照药典剂量和临床用剂量,按照体表面积法换算^[12],相当于于人体剂量的 6.25 倍,每周给药 6 天,每天 1 次,连续给药 4 周。模型组和正常组给予等量生理盐水。

5 检测指标及方法

5.1 动物宏观体征 观察大鼠的毛色、组内打斗情况、摄食量、饮水量和粪便性状。

5.2 大鼠尾动脉血压检测 采用无创套尾法测定大鼠尾动脉收缩压,分别于给药前、给药后 2 周及 4 周测量,每次连续测量 3 次取平均值。

5.3 血清样本的采集与处理 末次给药后,禁食不禁水 24 h,10%水合氯醛(40 mg/kg)腹腔麻醉,腹主动脉取血,4 000 r/min 离心 15 min,血清-80℃冰箱保存。用时室温解冻,摇匀,精密吸取血清 500 μL,加入甲醇 1 000 μL,涡旋 2 min,13 000 r/min 离心 15 min,上清液经 0.22 μm 微孔滤膜过滤。

5.4 HPLC-MS 检测 色谱条件:色谱分离选择 Halo-C18 柱(2.1 mm×100 mm,2.7 μm,美国 AMT 公司);流速:0.30 mL/min;柱温 45℃,进样器温度 15℃;进样量 2 μL。流动相 A 为水(含 0.05%甲酸);B 为乙腈(含 0.05%甲酸),梯度洗脱,0~1 min,98% A,2% B;1~3 min,98%~60% A,2%~40% B;3~15 min,60%~2% A,40%~98% B。进样前以初始流动相平衡 3 min。质谱条件:正负离子模式分别检测。检测条件:HESI 离子源;毛细管电压 3 500 V(正离子模式),毛细管电压 3 000 V(负离子模式);毛细管温度 300℃;鞘气 45 arb;辅助气 10 arb;源内温度 350℃;质谱采集范围 80~1 000 m/z;分辨率为 70 000;S-Lens RF Level 为 55。

5.5 代谢组学分析

5.5.1 代谢组学原始数据质量评估 所有血清样本各取 100 μL,制成质量控制(quality control, QC)样本,在进样前预先运行 5 个 QC 样本以使仪器稳定,后每进 10 个样本,运行一次 QC 样本,从而监测仪器的稳定性与重复性。

5.5.2 代谢组学数据分析 原始数据文件以 ProteoWizard(<http://proteowizard.sourceforge.net/>)软件转换为“.mzXML”格式,以 R 语言(<https://www.r-project.org/>)的 XC-MS 软件包,进行峰识别、峰对齐、峰校正、保留时间校正及峰筛选(校正参数设置:ppm=10, bw=10, snthresh=20),完成数据预处理。预处理后的数据导入 SIMCA-P13.0 软件(Umetrics 公司,瑞典),进行主成分分析(principal components analysis, PCA)和偏最小二乘判别分析(partial

least squares discriminant analysis, PLS-DA) 分析, 采用 PLS-DA 对血清数据进行有监督的模式识别分析, 以寻找正常组、模型组及天麻组三组之间的差异。对数据进行 100 次随机排列实验, 根据 R² 和 Q² 检验数学模型建立的准确性。根据 PLS-DA 投影变量重要性(variable importance in projection, VIP) 结合单因素方差分析, 筛选出 VIP>1 的变量, 进一步采用 MPP (mass profiler professional, 美国 Agilent 公司) 软件做统计学分析, 进行组间比较, $P<0.05$ 、倍数变化 (Fold change, FC)>2 为差异有统计学意义。

5.5.3 代谢物鉴定 将上述获得的变量 m/z 值导入 HMDB (<http://www.hmdb.ca>)、METLIN (<https://metlin.scripps.edu>)、KEGG (<http://www.genome.jp/kegg/>) 数据库中检索, 设定数据库检索误差最大为 30 ppm, 将差异标志物的结构式导入 Mass Frontier (美国 Thermo 公司) 软件对鉴定结果进行验证, 通过解卷积, 构建质谱树状图, 一级 MS 质谱构成树状图的树干, 二级 MS² 构成树状图的分支^[13], 同时结合二级质谱碎裂片段信息以及文献比对^[14], 进行生物标志物的鉴定, 作为潜在的生物标志物。以溶血磷脂酰胆碱 (18:0) [Lysophosphatidylcholine (18:0), LysoPC (18:0)] 为例表征标志物的鉴定过程, 将分子离子 m/z 524.37018 的精确分子质量导入 HMDB 数据库, 将搜索偏差设定在 30ppm, 发现三种与分子量相匹配的代谢物, 分别为 2-acetyl-1-alkyl-sn-glycero-3-phosphocholine, LysoPC (18:0), LysoPC (0:0/18:0), 通过 Spectra 模块发现 LysoPC (18:0), LysoPC (0:0/18:0) 的二级质谱与本实验二级质谱有重叠, 进一步通过 Mass Frontier 验证并结合文献^[14]发现此分子质量为 LysoPC (18:0) 的 [M+H]⁺ 峰对应的 m/z 值。

5.5.4 代谢通路和代谢网络分析 将已鉴定的生物标志物的导入 MetaboAnalyst 4.0 (<http://www.metaboanalyst.ca>), 进行代谢通路分析, 将代谢通路影响的临界值大于 0.01 的被选择作为关键潜在代谢通路, 整合代谢通路, 进行代谢网络分析, 从而发现天麻干预的核心靶点。

6 统计学方法 采用 SPSS 22.0 软件分析, 数据以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 进行正态分布检验和方差齐性检验, 符合正态分布和方差齐性, 采用重复测量方差分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 各组宏观体征 模型组大鼠毛色暗淡无光, 组内打斗现象明显, 摄食较多, 但饮水较少, 粪便干燥; 正常组大鼠则毛色光滑, 组内打斗现象较少, 饮水较多, 但摄食少, 粪便正常, 体重低于模型组大鼠。给药后, 天麻组大鼠性情温顺, 同笼打斗现象减少, 饮水较模型组增加。

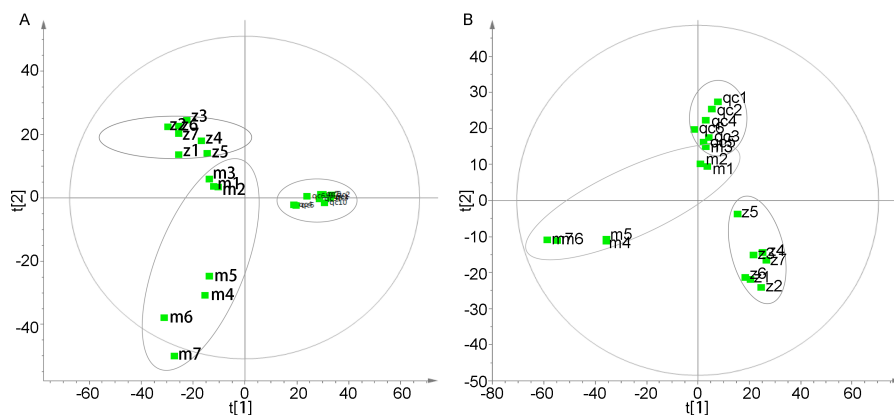
2 各组大鼠治疗前后收缩压比较 (表 1) 与正常组同期比较, 模型组治疗前及治疗 2、4 周收缩压升高 ($P<0.01$)。与模型组同期比较, 天麻组治疗 2、4 周血压下降 ($P<0.01$)。与本组治疗前比较, 天麻组治疗 2、4 周血压下降 ($P<0.01$)。

表 1 各组大鼠治疗前后收缩压比较 ($\bar{x}\pm s$, mmHg)

组别	n	治疗前	治疗 2 周	治疗 4 周
正常	7	130.042±3.986 [*]	131.619±5.089 [*]	130.571±2.839 [*]
模型	7	196.208±2.429	198.075±1.757	198.524±2.834
天麻	7	196.667±2.760	185.143±1.804 ^{*△}	176.333±2.236 ^{*△}

注: 与模型组同期比较, ^{*} $P<0.01$; 与本组治疗前比较, [△] $P<0.01$

3 三组血清代谢谱分析和潜在生物标志物鉴定 (图 1、2) 模型组大鼠与正常大鼠相比代谢模式出现差异, QC 样本聚为一类, 表明仪器的稳定性良好。



注: A 和 B 分别表示在正离子和负离子模式下的 PCA 得分图

图 1 含 QC 样本的正、负离子 PCA 得分图

PLS-DA 分析结果显示正负离子模式下 100 次随机排列实验, 正离子模式下截距 $R^2 = 0.822$, $Q^2 = -0.365$, 负离子模式下 $R^2 = 0.729$, $Q^2 = -0.47$, 模型稳定性良好。模型组与正常组代谢模式出现差异, 天麻干预后代谢模式有回转趋势。

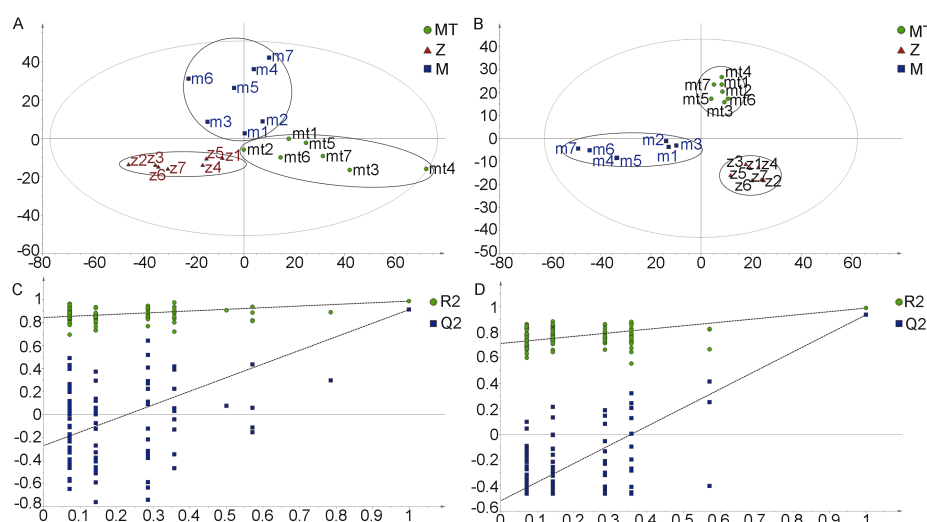
4 标志物鉴定与验证(图 3, 4, 表 2) 与模型组比较, 天麻组整体代谢模式和个体代谢物发生改变, 鉴定出潜在生物标志物 27 个。与模型组比较, 天麻组亚油酸、牛磺酸、磷脂酰胆碱(18:4/20:5)、磷脂酰胆碱(20:4/20:2)、皮质酮、皮质醇、牛黄胆酸、3-(3-羟基苯基)丙酸、苯乙酰甘氨酸、白三烯 A₄, 12(R)-羟基过氧化二十碳四烯酸、前列腺素 J₂、12-前列腺素 J₂、溶血磷脂酰胆碱(20:2)、LysoPC(20:1)、溶血磷脂酰胆碱(18:0)表达上调($P < 0.05$, $P < 0.01$), 硫酸胆固醇、11b-羟孕酮、雄甾酮、甘胆酸、胆酸、鹅去氧胆酸、L-苯丙氨酸、磷脂酰丝氨酸(18:0/16:0)、磷脂酰丝氨酸

(15:0/15:0)、磷脂酸(22:1/19:2)、磷脂酸(20:3/15:0)表达下调($P < 0.01$)。

5 代谢通路和代谢网络分析(图 5) 天麻主要干预 SHR 大鼠的亚油酸代谢、花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢、苯丙氨酸代谢、胆汁酸生物合成、类固醇激素生物合成等代谢途径。

讨 论

天麻素是天麻主要成分, 其可明显降低高血压大鼠血压, 并能通过降低内皮素-1(endothelin-1, ET-1)含量, 升高一氧化氮(nitric oxide, NO)含量来保护血管 EC, 而且天麻素具有清除氧自由基和抗氧化的能力, 表现为降低超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)及丙二醛(malondialdehyde, MDA)含量^[15]。张媛元等^[16]通过研究天麻素对终末糖基化产物诱导神经小胶质细胞炎症因子表达的影响, 发现



注: A 和 B 分别表示正离子和负离子模式下的 PLS-DA 二维得分图, C 和 D 分别为正离子和负离子模式下的 100 次随机排列检验; Z 为正常组; M 为模型组; MT 为天麻组

图 2 正、负离子模式下 PLS-DA 二维得分图

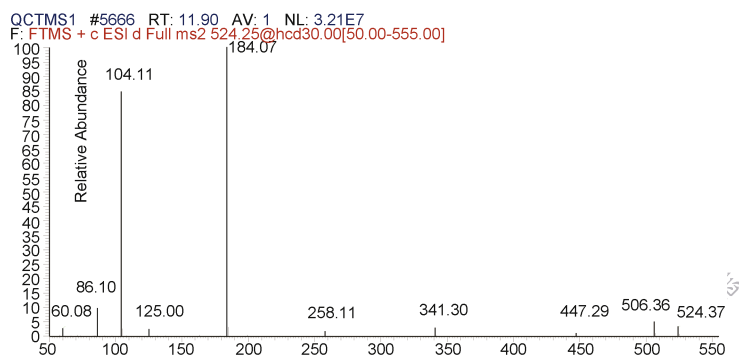


图 3 LysoPC(18:0)的 MS² 质谱图

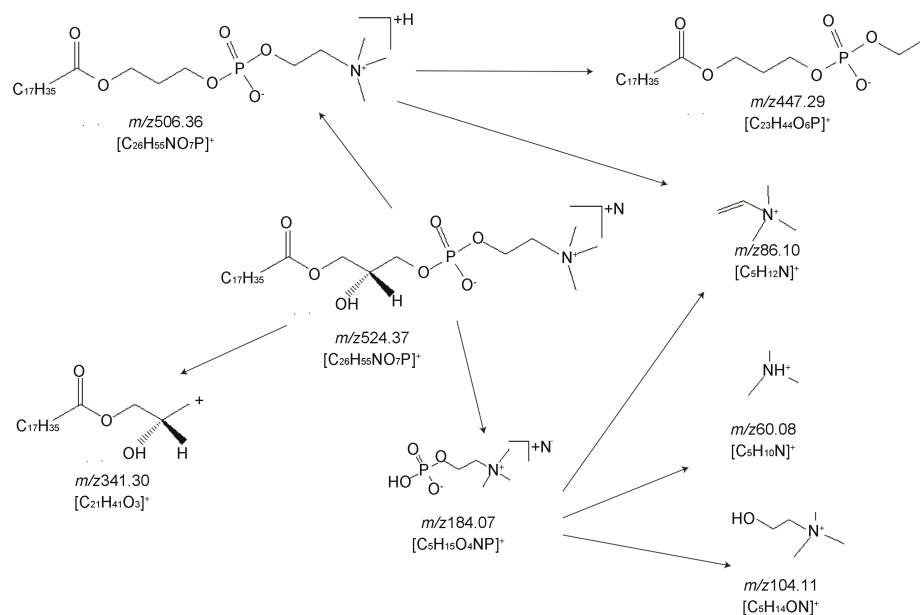
图 4 LysoPC(18:0)的 MS² 质谱裂解图

表 2 生物标志物及其相关信息

代谢物	模式	P 值	峰面积 ($\bar{x} \pm s$)			变化趋势	
			正常组	模型组	天麻组	正常/模型	模型/天麻
亚油酸	+	0.001 9	1 437 704.50±465 943.17	2 794 022.72±279 867.64	2 413 647.87±786 053.00	↓	↑
牛磺酸	+	0.000 2	1 847 482.79±543 428.90	3 979 040.92±1 048 950.56	3 027 347.58±551 205.60	↓	↑
磷脂酰胆碱(18:4/20:5)	+	0.002 0	537 377.93±293 606.49	1 107 295.60±203 606.46	929 827.80±142 740.50	↓	↑
磷脂酰胆碱(20:4/20:2)	+	0.001 3	4 474 962.57±3 227 481.80	29 190 979.71±14 981 774.41	7 261 158.54±7 122 539.00	↓	↑
硫酸胆固醇	+	0.000 1	4 132 000.85±2 088 333.77	373 048.26±137 670.20	2 976 852.17±3 042 917.20	↑	↓
皮质酮	+	0.040 1	5 226 419.21±1 784 373.44	11 156 135.78±3 705 050.00	8 413 329.98±5 677 935.75	↓	↑
11b-羟孕酮	-	0.000 0	71 428 973.64±27 140 720.69	6 092 396.87±6 293 253.00	47 988 182.03±21 384 756.12	↑	↓
雄甾酮	+	0.000 1	5 112 617.01±1 551 358.73	1 532 022.80±661 977.60	2 927 942.51±1 652 385.45	↑	↓
皮质醇	-	0.027 7	796 079.95±337 735.60	2 034 540.12±327 425.01	1 055 537.95±404 461.04	↓	↑
甘氨酸	+	0.028 1	10 956 389.05±6 978 765.02	4 657 247.24±3 997 755.00	9 019 131.93±6 262 614.14	↑	↓
胆酸	+	0.003 5	1 726 363.28±883 309.68	292 394.77±212 211.56	608 093.80±554 459.10	↑	↓
鹅去氧胆酸	+	0.000 1	7 147 318.26±2 538 558.88	649 998.98±518 452.00	2 011 705.92±1 446 745.68	↑	↓
牛磺胆酸	+	0.007 3	5 671 080.11±3 019 732.84	71 244 704.32±50 180 409.00	10 904 171.13±16 483 040.44	↓	↑
L-苯丙氨酸	+	0.000 0	14 449 435.68±1 670 247.34	4 612 694.01±1 134 371.00	8 359 602.59±2 928 651.05	↑	↓
3-(3-羟基苯基)丙酸	-	0.001 5	2 813 168.09±421 558.33	13 414 705.07±13 384 006.11	10 246 428.66±5 266 774.00	↓	↑
苯乙酰甘氨酸	-	0.000 0	167 635 400.30±45 316 104.50	328 876 772.80±47 079 865.00	231 952 102.80±87 128 164.12	↓	↑
白三烯 A4	+	0.000 4	1 272 447.08±1 560 856.00	7 587 657.77±3 872 395.09	4 547 102.91±2 300 287.69	↓	↑
12(R)-羟基过氧化二十碳四烯酸	-	0.000 0	11 537 394.82±5 482 471.60	2 871 552.22±830 645.60	13 441 166.59±2 739 557.57	↓	↑
前列腺素 J2	+	0.000 1	3 017 369.89±3 436 326.00	43 891 690.48±17 150 918.43	14 794 589.76±10 791 918.47	↓	↑
12-前列腺素 J2	-	0.000 0	12 565 290.89±28 241 886.48	6 558 550.59±6 989 750.00	45 858 050.89±12 466 399.86	↓	↑
磷脂酰丝氨酸(18:0/16:0)	+	0.001 0	2 494 662.47±650 629.18	843 235.68±550 243.87	1 716 637.87±653 219.00	↑	↓
磷脂酰丝氨酸(15:0/15:0)	+	0.005 6	2 507 435.79±647 966.88	1 318 874.60±506 530.29	2 030 275.60±378 359.90	↑	↓
溶血磷脂酰胆碱(20:2)	+	0.000 1	7 358 372.35±1 181 564.00	16 297 234.87±1 685 325.31	9 322 848.15±2 684 693.90	↓	↑
溶血磷脂酰胆碱(20:1)	+	0.003 3	13 464 965.66±7 377 745.00	29 321 098.11±3 261 330.17	16 263 075.39±6 089 596.20	↓	↑
LysoPC(18:0)	+	0.000 0	14 163 208.82±1.96	22 202 045.09±165 404 767.60	17 128 891.54±470 128 944.30	↓	↑
磷脂酸(22:1/19:2)	+	0.036 9	3 756 597.50±947 034.39	1 562 520.98±614 245.80	2 553 092.57±1 145 756.00	↑	↓
磷脂酸(20:3/15:0)	+	0.006 4	1 178 855.82±28 6811.90	649 630.17±319 132.81	980 386.00±252 985.50	↑	↓

注: + 为表示正离子模式(positive ion mode); - 为表示负离子模式(negative ion mode); ↑ 为上调; ↓ 为下调

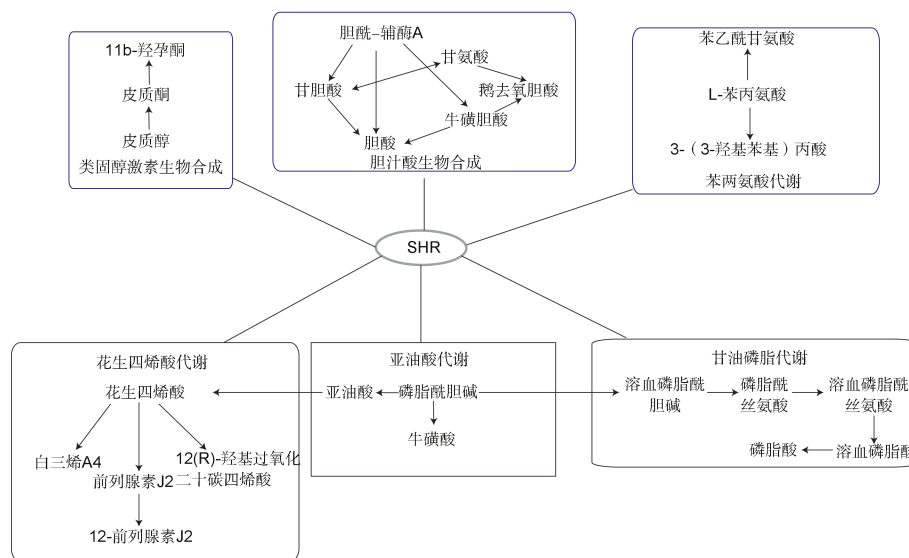


图5 天麻干预后差异性生物标志物代谢通路图

天麻素能部分抑制炎症因子白细胞介素如 IL-1 β 、IL-6。李艳等^[17]通过研究天麻成分对羟基苯甲醇抗脑血栓形成及抗炎作用,发现天麻成分对羟基苯甲醇具有显著的抑制实验性脑血栓形成及抗炎作用,其抗炎作用与抑制花生四烯酸环氧合酶代谢途径有关。蒋石等^[18]也发现天麻成分对羟基苯甲醇能抑制 TNF- α 、白三烯 B4 (leukotriene B4, LTB4) 等炎症因子。可见天麻主要从抑制血管炎症因子的角度来发挥临床治疗血管炎症的作用。

高血压的发生与血管炎症密切相关,改善血管炎症反应,增强 EC 功能,可有效调节血压^[19]。血管内皮及血管炎症的研究基本采用分子生物学或细胞生物学思路,从血管内炎症因子的释放及刮 EC 的损伤来揭示药物的干预机制^[15-18],难以体现中医药的整体性和系统性。代谢组学从系统和整体的思路出发,分析机体受外源性刺激后内源性代谢产物的变化情况^[20],为中药药效机制的阐明提供了具有中医药特色的依据。本实验基于代谢组学的研究方法,通过代谢通路和代谢网络分析,整合机体代谢通路和生化反应,构建天麻干预的整体代谢网络,发现天麻通过下调亚油酸代谢、花生四烯酸代谢、甘油磷脂代谢等抑制 EC 内炎症因子的产生,减轻对血管 EC 的损害,发挥降血压作用。

SHR 大鼠血清中亚油酸含量上升,亚油酸含量上升增加黏附分子的表达,减少内皮舒张因子 (endothelial relaxing factor, EDRF) 的产生^[21],增加 Ca²⁺ 浓度,产生炎症介质^[22],损伤 EC。在天麻干预后亚油酸含量出现下调,可能起到保护 EC 的作用。

白三烯 A4、12(R)-羟基过氧化二十碳四烯、前列腺素 J2 等炎症因子在 SHR 大鼠血清中含量升高,主要参与花生四烯酸代谢,这类炎症介质通过促进血管平滑肌细胞的增殖,刺激冠状动脉收缩等途径,参与动脉粥样硬化的发生与发展而引起血压升高^[23,24]。研究发现,天麻素能抑制炎症因子,改善氧化应激^[25],且本研究也显示上述炎症因子表达下调。因此,天麻可能通过抑制花生四烯酸代谢,使炎症因子分泌减少,减轻对 EC 的损害,降低血压。

与正常组大鼠相比,模型组血清 LysoPC 的含量升高, LysoPC 升高对 EC 的依赖性舒张功能产生损害,促进高血压的形成与发展^[26]。此外,还会导致血管平滑肌收缩,引起周围血管阻力和血压升高^[27]。本研究发现,天麻干预后 LysoPC 的含量下降,表明天麻可恢复血管平滑肌舒张功能,降低血管阻力,起到降血压的作用。

除上述标志物和代谢途径外, SHR 大鼠血清中还存在苯丙氨酸、牛磺胆酸、皮质酮和皮质醇含量升高,甘胆酸、胆酸、鹅去氧胆酸和熊胆汁酸等含量下降,分别参与苯丙氨酸代谢、胆汁酸代谢、类固醇激素生物合成等,可促使炎症细胞因子成熟和分泌^[28],加速动脉粥样硬化的发生发展^[29]。在天麻干预后,均有不同程度的改善,表明天麻具有改善炎症,降低血压的作用。

综上所述,天麻主要通过抑制 EC 内炎症因子产生,减轻 EC 损害,修复损伤的 EC 并增强血管平滑肌的功能,达到降血压作用。本研究从代谢组学层次探讨天麻降血压的作用机制,为天麻的进一步研究提供

了方法和思路。

利益冲突：无利益冲突。

参 考 文 献

- [1] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典: 一部[M]. 北京: 中国医药出版社, 2015: 58-59.
- [2] 邹宁, 吕剑涛, 薛仁余, 等. 天麻素对小鼠的镇静催眠作用[J]. 时珍国医国药, 2011, 22(4): 807-809.
- [3] 孙玉锋, 郭芳. 中药天麻提取液治疗血管神经性头痛疗效观察[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(18): 118-119.
- [4] 曹晓萍. 天麻素注射液治疗眩晕症的临床研究[J]. 中医临床研究, 2012, 4(20): 86-87.
- [5] 潘永丽, 张涛, 刘金之. 天麻提取物的抗癫痫和神经保护作用[J]. 神经病学与神经康复学杂志, 2017, 13(3): 142-145.
- [6] 于滨, 左增艳, 蒋建东. 天麻细粉和天麻素降血脂作用的实验研究[J]. 中国医药生物技术, 2010, 5(6): 415-418.
- [7] 缪化春, 沈业寿. 天麻多糖的降血压作用[J]. 高血压杂志, 2006, 14(7): 531-534.
- [8] 浦江晨. 天麻钩藤饮治疗肝阳上亢型高血压病疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2012, 30(1): 215-216.
- [9] 熊兴江, 王阶. 论半夏白术天麻汤在高血压病中的运用[J]. 中华中医药杂志, 2012, 27(11): 2862-2865.
- [10] 周兆鹏, 许祖建, 戴小华. 原发性高血压与炎症因子相关性及中医药干预研究[J]. 中医药临床杂志, 2015, 27(3): 307-310.
- [11] Satoh K. Linoleic acid. A novel mechanism of endothelial cell dysfunction[J]. Circ J, 2013, 77(11): 2702-2703.
- [12] 李彬, 齐锦生, 曹丁. 养阴活血方药对糖尿病大鼠主动脉内皮损伤的保护作用[J]. 中药材, 2009, 32(8): 1245-1248.
- [13] 金滢. 质谱树状图相似度过滤技术进行淫羊藿单体和药材代谢产物发现和鉴定新策略的研究和应用[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [14] 杨维. 基于 LC-MS/MS 技术的肺癌血浆代谢组学研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2013.
- [15] 陈湖海, 黄涛, 刘辉. 天麻素对高血压大鼠血压变化、血管保护作用及氧化应激反应机制研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2385-2388.
- [16] 张媛元, 毛瑞阳, 杜晓红, 等. 天麻素对终末糖基化产物诱导神经小胶质细胞炎症因子表达的影响[J]. 中草药, 2011, 42(2): 330-334.
- [17] 李艳, 蒋石, 郭营营, 等. 天麻成分对羟基苯甲醇抗实验性脑血栓形成及抗炎作用研究[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(1): 28-31.
- [18] 蒋石, 刘姗姗, 向彬, 等. 对羟基苯甲醇对急性脑缺血损伤大鼠脑内炎症因子的影响[J]. 中成药, 2015, 37(10): 2132-2135.
- [19] Li YL, Yang WQ, Zhu QJ, et al. Protective effects on vascular endothelial cell in N'-nitro-L-arginine(L-NNA)-induced hypertensive rats from the combination of effective components of uncaria rhyncho-phylla and semen raphani[J]. Biosci Trends, 2015, 9(4): 237-244.
- [20] 胡正青, 林夏珍, 郭明. 代谢组学研究技术进展[J]. 中国现代应用药学, 2010, 27(6): 485-490.
- [21] Wei J, Takeuchi K. Linoleic acid attenuates endothelium-derived relaxing factor production by suppressing cAMP-hydrolyzing phosphodiesterase activity[J]. Circ J, 2013, 77(11): 2823-2830.
- [22] Jairaman A, Yamashita M, Schleimer RP. Store-operated Ca^{2+} release-activated Ca^{2+} channels regulate PAR2-Activated Ca^{2+} signaling and cytokine production in airway epithelial cells[J]. J Immunol, 2015, 195(5): 2122-2133.
- [23] 朱武生, 刘新峰. 白三烯与动脉粥样硬化的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2007, 15(11): 879-880.
- [24] 吴超能, 唐礼江, 沈卫峰. 白三烯与动脉粥样硬化[J]. 国际心血管病杂志, 2007, 34(2): 111-113.
- [25] 艾艳萍. 天麻素对癫痫合并偏头痛病人血清炎症因子、脑源性神经营养因子及氧化应激水平的影响[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2018, 16(11): 1592-1595.
- [26] 杨雯晴, 李运伦, 蒋海强. 基于高效液相色谱-质谱技术的缬沙坦作用机制的研究[J]. 药学学报, 2015, 50(7): 875-881.
- [27] Bao L, Qi J, Wang YW, et al. The atherogenic actions of LPC on vascular smooth muscle cells and its LPA receptor mediated mechanism[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 503(3): 1911-1918.
- [28] Guo H, Callaway JB. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics[J]. Nat Med, 2015, 21(7): 677-687.
- [29] James GD, Alfarano AS, van Berge-Landry HM. Differential circadian catecholamine and cortisol responses between healthy women with and without a parental history of hypertension[J]. Am J Hum Biol, 2014, 26(6): 753-759.

(收稿: 2018-09-16 在线: 2020-02-25)

责任编辑: 邱 禹