

降压宝蓝片对自发性高血压大鼠左室肥厚的影响

周红艳¹, 马记平², 张薇¹, 王军^{1*}, 张晓红¹

(1. 河南省中医药研究院 中药药理实验室, 郑州 450004;
2. 郑州树青医学高等专科学校 药理学教研室, 郑州 450064)

[摘要] **目的:**研究降压宝蓝片对自发性高血压大鼠(SHR)左室肥厚的影响。**方法:**将12周龄雄性SHR随机分为SHR组(0.5% CMC-Na),降压宝蓝片组(0.6 g·kg⁻¹),依那普利组(0.02 g·kg⁻¹),另设同龄正常血压的Wistar-kyoto(WKY)大鼠10只为正常组(0.5% CMC-Na),ig给药,连续12周。大鼠尾动脉血压计测定大鼠尾动脉收缩压(SBP),舒张压(DBP),平均动脉压(MAP)。超声心动图分别测量左室后壁厚度(LVPWT),室间隔厚度(IVST),左室舒张末内径(LVEDD),左室收缩末内径(LVESD)及RR间期,计算左室短轴缩短率(LVFS),左室收缩末期容积(LVESV),左室舒张末期容积(LVEDV),射血分数(LVEF)和每搏量(SV)。取全心及左室称重,计算心脏指数(CI)和左室指数(LVMI)。左室心肌组织HE染色,病理图像分析系统进行心肌细胞横径(CTD)测量和形态学观察。**结果:**与正常组比较,SHR组SBP,DBP和MBP显著升高($P < 0.01$),LVEDV,LVESV和SV均明显降低($P < 0.01$),CI,LVMI和CTD明显增加($P < 0.01$),LVST,LVPWT,LVFS,LVEF有所增加,但无统计学意义;与模型组比较,降压宝蓝片能显著降低LVFS,LVEF,CI,LVMI和CTD($P < 0.05$),明显改善左室心肌组织病理学改变;对血压有一定的降压作用,但降压幅度明显低于依那普利,且与SHR对照组比较无显著性差异。**结论:**降压宝蓝片具有改善高血压心肌肥厚的作用。

[关键词] 降压宝蓝片;左室肥厚;自发性高血压大鼠

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2015)16-0115-04

[doi] 10.13422/j.cnki.syfjx.2015160115

Effect of Jiangya Baolan Tablets Against Left Ventricular Hypertrophy in Spontaneously Hypertensive Rats

ZHOU Hong-yan¹, MA Ji-ping², ZHANG Wei¹, WANG Jun^{1*}, ZHANG Xiao-hong¹ (1. Pharmacology Laboratory, Henan Academy of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450004, China; 2. Department of Pharmacology, Zhengzhou Shuqing Medical College, Zhengzhou 450064, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the effect of Jiangya Baolan tablets against left ventricular hypertrophy (LVH) in spontaneously hypertensive rats (SHR). **Method:** The 12-week-old male SHRs were randomly divided to the SHR group (0.5% CMC), the enalapril group (0.6 g·kg⁻¹) and the Jiangya Baolan tablets group (0.02 g·kg⁻¹). In addition, 10 12-week-old normotensive Wistar Kyoto (WKY) rats were included into the normal group (0.5% CMC). All of them were orally administered with drugs for 12 weeks. The rat tail sphygmomanometer was used to measure the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) of rat caudal arteries. The echocardiography was used to measure the left ventricular posterior wall thickness (LVPWT), interventricular septal thickness (IVST), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end-systolic diameter (LVESD), left ventricular fractional shortening (LVFS), left ventricular end-systolic volume (LVESV), left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), ejection fraction (LVEF) and stroke volume (SV). The cardiac index (CI) and left ventricular mass index (LVMI) were calculated by weighting the whole heart and left ventricle. The pathological image analysis system was used to measure the cardiomyocytes transection diameter (CTD) and observe the myocardial histopathology by hematoxylin

[收稿日期] 20150310(003)

[基金项目] 国家中医药管理局重点学科建设项目(国中医药发[2009]30号);河南省中医药科学研究专项重点课题项目(2014ZY01021);河南省中医临床学科领军人才计划项目(2013-10)

[第一作者] 周红艳,硕士,高级实验师,从事心脑血管病中药药理学研究,Tel:0371-66336554,E-mail:zhouhongxia9832@163.com

[通讯作者] *王军,博士,研究员,从事心脑血管病中药药理学研究,Tel:0371-66336964,E-mail:wj13513891329@163.com

and eosin (HE) staining. **Result:** Compared with the normal group, the SHR control group showed significant increases in the systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and mean arterial pressure (MAP) ($P < 0.01$), obvious decreases in LVEDV, LVESV and SV ($P < 0.01$), remarkable rises in CI, LVMI and CTD ($P < 0.01$) and slight growths in LVST, LVPWT, LVFS and LVEF, but with no statistical significance. Compared with the normal group, the Jiangya Baolan tablets group showed notable decreases in LVFS, LVEF, CI, LVMI and CTD ($P < 0.05$) and significant amelioration in the pathological changes of left ventricular myocardium, but with a slight antihypertensive effect that was obviously lower than that of enalapril and no significant difference with the SHR group. **Conclusion:** Jiangya Baolan tablets has the effect in ameliorating LVH in SHR.

[**Key words**] Jiangya Baolan tablets; left ventricular hypertrophy; spontaneously hypertensive rat

高血压导致的左室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH) 是心脏事件重要的独立危险因素, 与心律失常、猝死、心力衰竭等密切相关, 预防或逆转高血压 LVH 对降低高血压心脏病发生率和严重心血管事件具有积极作用。降压宝蓝片 (原降压宝 00 号) 是河南省中医药研究院附属医院院内制剂, 由大黄、龙胆草、萝芙木、黄芩、黄柏等组成, 具有清泻肝火、清利湿热功效, 主要用于肝火亢盛型高血压的治疗, 临床疗效确切, 并初步显示具有降脂和靶器官保护作用^[1-4]。本实验以自发性高血压大鼠 (SHR) 为实验对象, 采用超声心动图结合心肌组织病理检查, 观察降压宝蓝片对高血压性左室肥厚 (left ventricular hypertrophy, LVH) 的预防或逆转作用。

1 材料

1.1 动物 12 周龄 SPF 级雄性 SHR 30 只, 12 周龄 SPF 级雄性 WKY 大鼠 10 只, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司, 动物合格证号 SCXK (京) 2012-0001。

1.2 药物及试剂 降压宝蓝片 (河南省中医药研究院附属医院制剂室提供, 批号 20130404, 马来酸依那普利片 (Enalapril, 石药集团欧意药业有限公司, 批号 014130201)。

1.3 仪器 BP-2010 型尾动脉测压仪 (日本 Softron 株式会社), iE33 型超声仪 (美国飞利浦公司), L11-3 型浅表探头 (美国飞利浦公司), DM4000 科研型显微图像分析系统 (德国 Leica 公司)。

2 方法

2.1 分组与给药 实验动物适应性喂养 1 周, 将 SHR 大鼠随机分为 SHR 组、依那普利组、降压宝蓝片组, 另设 WKY 大鼠为正常组, 每组 10 只。ig 给药, 1 次/d, 持续 12 周。SHR 组和正常组给予等容积 0.5% CMC-Na 溶液。

2.2 尾动脉血压测定 将大鼠于待测环境适应 20 ~ 30 min, 打开测压仪, 预热保温筒, 将加压感应

器置于其尾根处, 波形稳定后, 测量收缩压 (SBP), 舒张压 (DBP), 平均动脉压 (MAP), 连续 3 次取平均值。

2.3 超声心动图检测 末次给药后, 将动物用 10% 水合氯醛 ip 麻醉 ($300 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$), 仰卧固定, 心前区脱毛, 分别测量左室后壁厚度 (LVPWT), 室间隔厚度 (IVST), 左室舒张末内径 (LVEDD), 左室收缩末内径 (LVESD) 及 RR 间期, 应用 Teichholtz 公式计算左室短轴缩短率 (LVFS), 左室收缩末期容积 (LVESV), 左室舒张末期容积 (LVEDV), 射血分数 (LVEF) 和每搏量 (SV)。所有超声测值均取 3 个心动周期的平均值。

$$\text{LVFS}(\%) = (\text{LVEDD} - \text{LVESD}) / \text{LVEDD} \times 100\%$$

$$\text{LVESV}(\text{mL}) = \text{LVESD}^3 \times 7 / (2.4 + \text{LVESD})$$

$$\text{LVEDV}(\text{mL}) = \text{LVEDD}^3 \times 7 / (2.4 + \text{LVEDD})$$

$$\text{LVEF}(\%) = (\text{LVEDV} - \text{LVESV}) / \text{LVEDV} \times 100\%$$

$$\text{SV}(\text{mL}) = \text{LVEDV} - \text{LVESV}$$

2.4 左心室指数测定 打开大鼠胸腔, 取心脏称重后, 沿房室环剪去大血管、心房及右室游离壁, 将余下的室间隔、左室游离壁称重为左室质量 (LVM); 心脏质量与体重的比值为心脏指数 (CI); 左室质量与体重的比值为左心室指数 (LVMI)。

2.5 心肌细胞横径与形态学观察 取左室中段横截面心肌组织, 10% 甲醛固定, 常规石蜡包埋、切片, HE 染色, 光镜下进行左室心肌组织病理形态学观察, 病理图像分析系统测量心肌细胞横径 (CTD)。

2.6 统计学分析 采用 SPSS 15.0 统计软件, 数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用单因素方差分析, 选用 Student Newman-Keuls 检验进行组间比较, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 对 SHR 血压的影响 与正常组比较, SHR 组大鼠 SBP, DBP, MBP 明显升高 ($P < 0.01$), HR 增加 ($P < 0.05$); 马来酸依那普利片能明显降低 SBP,

DBP 和 MBP, 与 SHR 组比较有显著性差异 ($P < 0.01$), 降压宝蓝片有一定的降压作用, 但降压幅度明显低于马来酸依那普利片, 且与 SHR 组比较无显著性差异。见图 1。

3.2 对 SHR 超声心动图的影响 与正常组比较, SHR 组大鼠 LVEDV, LVESV 和 SV 均明显降低 ($P < 0.01$); LVST, LVPWT, LVFS, LVEF 有所增加, 但无统计学意义, 降压宝蓝片能显著降低 LVFS 和 LVEF, 对其他超声心动图指标无明显影响。见表 1。

表 1 降压宝蓝片对 SHR 超声心动图的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 1 Effects of Jiangya Baolan tablets on echocardiography in SHR ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量 /mg·kg ⁻¹	VST /cm	LVPWT /cm	LVFS /%	LVEDV /mL	LVESV /mL	LVEF /%	SV /mL
正常	-	0.20 ± 0.03	0.21 ± 0.04	52.32 ± 5.64	0.38 ± 0.15 ²⁾	0.05 ± 0.03 ²⁾	87.53 ± 4.30	0.33 ± 0.11 ²⁾
SHR	-	0.21 ± 0.03	0.24 ± 0.03	55.02 ± 4.37	0.24 ± 0.10	0.02 ± 0.02	89.79 ± 3.07	0.20 ± 0.08
马来酸依那普利片	20	0.18 ± 0.02 ²⁾	0.20 ± 0.02	48.53 ± 8.19 ¹⁾	0.26 ± 0.12	0.05 ± 0.04	84.23 ± 7.11 ¹⁾	0.21 ± 0.09
降压宝蓝片	600	0.21 ± 0.02	0.24 ± 0.03	49.90 ± 6.49 ¹⁾	0.21 ± 0.11	0.03 ± 0.03	85.73 ± 5.98 ¹⁾	0.18 ± 0.08

注: 与 SHR 组比较¹⁾ $P < 0.05$, ²⁾ $P < 0.01$ (表 2 同)。

3.3 对 SHR 心脏指数、左心室指数及心肌细胞横径的影响 与正常组比较, SHR 组大鼠 CI, LVMI 和

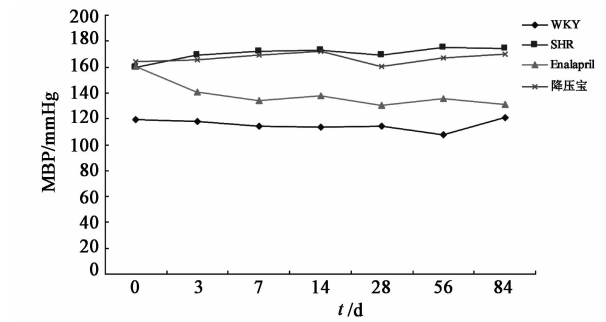


图 1 降压宝蓝片对 SHR 血压的影响

Fig. 1 Effects of Jiangya Baolan tablets on blood pressure in SHR

表 2 降压宝蓝片对大鼠 SHR 心脏指数、左心室指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of Jiangya Baolan tablets on cardiac index, index of left ventricle in SHR ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	剂量/mg·kg ⁻¹	CI/mg·g ⁻¹	LVMI/mg·g ⁻¹	CTD/ μ m
正常	-	3.20 ± 0.20 ²⁾	2.23 ± 0.26 ²⁾	10.17 ± 1.45 ²⁾
SHR	-	3.51 ± 0.22	2.52 ± 0.20	13.28 ± 1.12
马来酸依那普利片	20	2.99 ± 0.09 ²⁾	2.09 ± 0.08 ²⁾	11.06 ± 0.91 ²⁾
降压宝蓝片	600	3.30 ± 0.22 ¹⁾	2.35 ± 0.21 ¹⁾	11.89 ± 1.51 ¹⁾

CTD 明显增加 ($P < 0.01$); 与 SHR 组比较降压宝蓝片明显降低 CI, LVMI 和 CTD ($P < 0.05$)。见表 2。

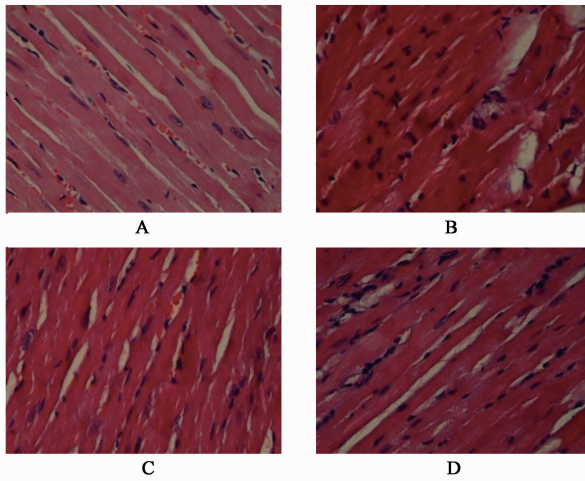
3.4 对 SHR 大鼠左室心肌组织病理形态的影响 正常组心肌细胞排列整齐, 横纹清晰, 细胞核大小均一, 胞浆染色均匀, 心肌细胞无变性、坏死。SHR 组部分心肌细胞肥大, 心肌纤维肿胀变性, 排列紊乱、断裂, 胞核浓缩深染, 胞浆染色加深, 横纹结构不清, 并见炎性细胞浸润现象。降压宝蓝片组心肌病理形态与 SHR 组比较有不同程度的改善。见图 2。

4 讨论

高血压 LVH 主要组织学特征表现为病理性心肌细胞肥大、心肌细胞死亡 (坏死和凋亡) 和间质纤维化^[5]。LVH 的临床诊断主要依靠 X 射线、心电图与超声心动图检查。本研究显示, SHR 出现明显的 LVH, CI, LVMI 和 CTD 明显增加, LVEDV, LVESV 和 SV 显著降低, 与文献报道的结果^[6-7] 基本一致。降

压宝蓝片能显著降低 LVFS, LVEF, CI, LVMI 和 CTD, 明显改善左室肥厚组织病理形态学改变, 说明该中药复方制剂具有逆转高血压 LVH 及左室重构的作用。

越来越多的证据表明^[8-9], 高血压通过复杂的机制和途径导致 LVH, 是血流动力学和非血流动力学两种因素共同作用的结果。高血压时, 周围血管阻力增加, 心脏压力负荷过重, 刺激心肌纤维蛋白合成, 心肌细胞体积增大、肌节增多伴间质增生, 导致 LVH。交感神经兴奋时释放的儿茶酚胺类物质可刺激心肌细胞蛋白质合成, 血管紧张素 II (Ang II), 醛固酮等可刺激心肌细胞肥大和细胞外基质胶原增生, 生长因子及促炎性因子如转化生长因子- β (TGF- β), 血小板源生长因子 (PDGF), 成纤维细胞



A. 正常组; B. SHR 组; C. 马来酸依那普利片组; D. 降压宝蓝片组

图 2 降压宝蓝片对 SHR 左室心肌组织形态学的影响(HE, ×400)

Fig. 2 Effects of Jianggya Baolan tablets on left ventricular myocardial tissue morphology in SHR (HE, ×400)

生长因子(FGF), 肿瘤坏死因子(TNF- α), 白介素-6(IL-6), 白介素-1(IL-1)等均参与了高血压 LVH 过程^[10-12], 局部神经体液因子、心肌内 RAS 网络在心肌的肥厚以及肥厚逆转中均起重要作用。本实验发现, 降压宝蓝片在预防和逆转高血压 LVH 的同时, 并未显示出显著的降压作用, 说明降压宝蓝片具有非降压依赖性改善 LVH 的作用。

中药复方以其多途径、多环节、多靶点的综合调节特点, 在治疗高血压病、预防和逆转高血压所导致的心、脑、肾、血管等靶器官的损害存在着独特优势。已有的研究显示, 其预防、减轻和逆转高血压 LVH 作用机制与改善异常血流动力学状态、调节体液因子及肾素-血管紧张素系统(RAS)平衡、改善细胞增殖与凋亡失衡状态及调节细胞外基质代谢等有关^[13-14]。降压宝蓝片抗高血压 LVH 的作用机制有待进一步深入研究。

[参考文献]

[1] 程广书, 罗继红. 降压宝蓝片治疗原发性高血压 60 例[J]. 中医研究, 2012, 25(8): 33-35.
[2] 行书丽, 董永书, 刘鹏, 等. 中药“降压宝”对中青

年原发性高血压患者血红蛋白含量的影响[J]. 新乡医学院学报, 2014, 31(8): 625-628.
[3] 李荣. 降压宝系列中成药对高血压性视网膜病变的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2008, 3(4): 216-219.
[4] 程广书, 李玲. 降压宝治疗高血压病 212 例[J]. 陕西中医, 2003, 23(8): 684-685.
[5] 王军, 高传玉. 心血管疾病动物模型[M]. 郑州: 郑州大学出版社, 2014: 209-223.
[6] Wenjie W, Houqing L, Liming S, et al. Effects of praeurotin C on blood pressure and expression of phospholamban in spontaneously hypertensive rats[J]. Phytomedicine, 2014, 21(3): 195-198.
[7] Chen T M, Li J, Liu L, et al. Effects of heme oxygenase-1 upregulation on blood pressure and cardiac function in an animal model of hypertensive myocardial infarction[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(2): 2684-2706.
[8] 张伟, 张连峰. 高血压左心室肥厚机制的研究进展[J]. 中国比较医学杂志, 2009, 19(9): 63-68.
[9] Schmieider R E. The role of non-haemodynamic factors of the genesis of LVH[J]. Nephrol Dial Transplants, 2005, 20(12): 2610-2612.
[10] Zhang Y, Li B, Wang B, et al. Alteration of cardiac ACE2/Mas expression and cardiac remodelling in rats with aortic constriction[J]. Chin J Physiol, 2014, 57(6): 335-342.
[11] Kannan A, Janardhanan R. Hypertension as a risk factor for heart failure[J]. Curr Hypertens Rep, 2014, 16(7): 447-452.
[12] Zheng H, Lu G M. Reduction of prohibitin expression contributes to left ventricular hypertrophy via enhancement of mitochondrial reactive oxygen species formation in spontaneous hypertensive rats[J]. Free Radic Res, 2015, 49(2): 164-174.
[13] Xiong X, Yang X, Liu Y, et al. Chinese herbal formulas for treating hypertension in traditional Chinese medicine: perspective of modern science[J]. Hypertens Res, 2013, 36(7): 570-579.
[14] 段练, 熊兴江, 王阶. 高血压左室肥厚的病机及治疗[J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(8): 2566-2570.

[责任编辑 周冰冰]