

钩藤方提取物对自发性高血压大鼠降压作用的研究

宋雪云*

(湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007)

[摘要] **目的:**探讨钩藤方 60% 乙醇提取物对自发性高血压大鼠(SHR)的降压作用以及对其血清中一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、血管紧张素(Ang II)含量的影响。**方法:**将 SHR 大鼠随机分为 5 组,空白对照组、钩藤方提取物高、中、低剂量组(1.5, 0.8, 0.5 g·kg⁻¹)。每周测大鼠尾动脉压,给药 6 周后处死大鼠,测定血清中 NO, ET 和 Ang II 的含量。**结果:**钩藤方提取物明显降低 SHR 大鼠的血压,同时能显著增加大鼠血清 NO 含量,降低大鼠血清 ET 的含量,但是对 Ang II 含量未见明显影响。**结论:**钩藤方提取物可能通过降低血清中 ET 含量和升高 NO 含量来发挥对 SHR 大鼠的降压效应。

[关键词] 钩藤方提取物; 降血压; 一氧化氮; 血管紧张素

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1005-9903(2012)11-0216-03

Hypotensive Effect of the Alcohol Extract from Gouteng Prescription on Spontaneous Hypertensive Rats

SONG Xue-yun*

(The First Affiliated Hospital of Hunan University of Traditional Chinese Medicine, Changsha, 410007, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the hypotensive effects and mechanisms of the alcohol extract from Gouteng prescription. **Method:** Thirty spontaneous hypertensive rats (SHR) were randomly divided into five groups, untreated control, the high, middle, low dosage group of the alcohol extract and captopril group, six rats in each group. Tail blood pressure was measured every week. Rats were sacrificed to determine serum (NO), ET, Ang II after six weeks of treatment. **Result:** The alcohol extract from Gouteng prescription significantly lowered the blood pressure of rats, meanwhile significantly increased NO content, decreased markedly the content of ET, but it could not decrease Ang II. **Conclusion:** Alcohol extract from Gouteng prescription had significant hypotensive effect in SHR and its mechsamsim may relate to increasing NO content and reducing ET level.

[Key words] alcohol extract from Gouteng prescription; hypotensive effect; nitric oxide; angiotonin II

高血压(essential hypertension, EH)是一种以动脉血压持续升高为主要表现的慢性疾病,常引起心、脑、肾等重要器官的病变并出现相应的后果。钩藤方是本院用于治疗 EH 的临床方剂,由钩藤、三七、栀子、黄柏等 5 味药组成,在长期的临床应用中,发现其具有良好的降压作用。本实验观察钩藤方对自发性高血压(SHR)大鼠降压作用以及对其血清中一氧化氮(NO)、内皮素(ET)、血管紧张素(Ang II)

含量的影响,探索钩藤方可能的降压机制。

1 材料与方法

1.1 动物 SHR 大鼠 30 只,雄性,12 周龄,体重(220 ± 10)g,清洁级,购自北京维通利华公司,动物许可证号 SCXK(京)2006~0009。适应性喂养 1 周后进行实验。

1.2 试药 钩藤方提取物由本实验室自行制备,钩藤、三七、栀子、黄柏等依量称取,以 12 倍量 60% 的乙醇回流提取两次,每次 5 h,合并提取液,回收溶剂至清膏状,生药质量浓度为 4 g·mL⁻¹;卡托普利片剂,浙江南洋药业有限公司,批号 100412;ET 试剂盒,Ang II 试剂盒,北京北方生物技术研究所,批号 20100709,20100710;NO 试剂盒,南京建成生物工程

[收稿日期] 20111124(793)

[通讯作者] * 宋雪云,主治医师,从事中西医结合心脑血管疾病的临床研究, Tel: 13875835134, E-mail: songxueyun3721@126.com

研究所,批号 20100623。

1.3 仪器 BP-6 动物无创血压测试系统(成都泰 P 科技有限公司),BP-420 四通道生物机能实验系统(成都泰 P 科技有限公司),722s 型可见分光光度计(上海精密科学仪器有限公司出品),SN-682 γ 闪烁计数器(上海核福光电仪器有限公司),低温冷冻离心机(美国 Thermo)。

1.4 分组及给药 取 SHR 大鼠 30 只,分为 5 组,每组 6 只,分别为钩藤方低剂量组($0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、钩藤方中剂量组($0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、钩藤方高剂量组($1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$)、卡托普利组($10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$)、模型对照组(灌服等容积蒸馏水)。每天 1 次,每次给药量为 $10 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1}$,连续给药 6 周。

1.5 指标检测 每周用 BP-6 无创尾动脉血压测量分析系统测量清醒状态下大鼠尾动脉血压。完成血流动力学指标测定后,上述各组动物以戊巴比妥 $30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ 腹腔注射麻醉,迅速从腹主动脉取血,分光光度法检测血中 NO,放免法测定血浆 ET 和 Ang II 含量,均按各试剂说明书严格操作。

1.6 统计学处理 用 SPSS 16.0 软件进行统计处理,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用两独立样本 t 检验,组内不同时间点数据比较采用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 钩藤方提取物对 SHR 血压的影响 在给予药物治疗 6 周后,钩藤方提取物高、中、低剂量组 SHR 大鼠的收缩压和舒张压血压均明显降低($P < 0.05 \sim 0.01$),阳性药卡托普利组在治疗后收缩压和舒张压均出现显著降低($P < 0.01$);与卡托普利组比较,钩藤方组无优效性,见表 1。

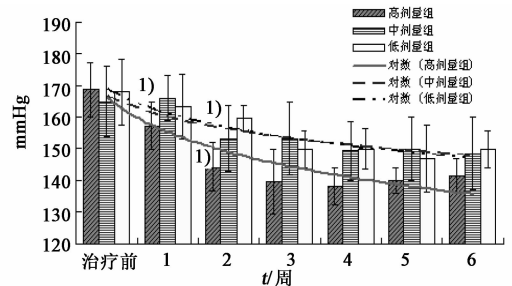
2.2 钩藤方提取物对大鼠 SHR 血压变化的影响 钩藤方给药后 6 周时间内,对各剂量组相邻时间两两比较,高剂量组收缩压和舒张压在第 1,2 周有显著性差异($P < 0.05$),第 3 周后无显著变化,表明降压效果比较稳定;中剂量组收缩压和舒张压在第 2 周有显著性差异($P < 0.05$),第 3 周后无显著变化,表明降压效果比较稳定,见图 1~2。

2.3 钩藤方提取物对大鼠 SHR 血清 NO,ET,Ang II 含量的影响 钩藤方提取物高剂量组能明显增加大鼠血清 NO 含量、降低 ET 含量($P < 0.05 \sim 0.01$),Ang II 无明显变化;中、低剂量组能明显增加大鼠血清 NO 含量($P < 0.05 \sim 0.01$),但是 Ang II 无明显变化。卡托普利能显著增高大鼠血清 NO,降低 ET 和 Ang II 的含量($P < 0.05 \sim 0.1$),见表 2。

表 1 钩藤方提取物对 SHR 大鼠血压的影响($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 $/\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	血压	mmHg	
			治疗前	治疗后 (给药 6 周)
对照	-	收缩压	166.1 ± 4.8	177.1 ± 8.1
		舒张压	124.6 ± 7.2	125.6 ± 6.0
卡托普利	0.01	收缩压	169.9 ± 8.2	$139.3 \pm 5.1^{1)}$
		舒张压	122.7 ± 5.6	$101.2 \pm 8.6^{1)}$
钩藤方	1.5	收缩压	168.8 ± 8.6	$141.4 \pm 5.7^{1)}$
		舒张压	123.2 ± 8.2	$103.7 \pm 8.7^{1)}$
	0.8	收缩压	165.0 ± 11.2	$148.5 \pm 11.4^{1)}$
		舒张压	124.1 ± 9.5	$110.9 \pm 11.0^{1)}$
	0.5	收缩压	167.9 ± 10.6	$149.7 \pm 6.0^{2)}$
		舒张压	127.1 ± 8.2	$113.2 \pm 5.2^{2)}$

注:与对照组比较¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$ (表 2 同);1 mmHg = 0.133 kPa。



各剂量组组内相邻时间血压比较¹⁾ $P < 0.05$,图 2 同。

图 1 钩藤方提取物给药后 SHR 大鼠收缩压-时间变化($\bar{x} \pm s, n = 6$)

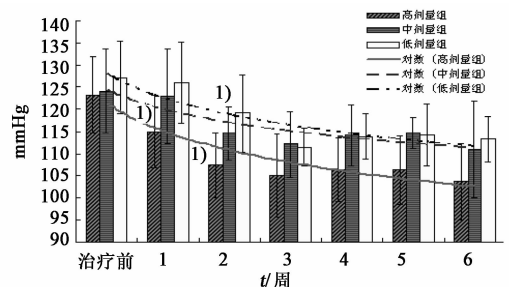


图 2 钩藤方提取物给药后 SHR 大鼠舒张压-时间变化($\bar{x} \pm s, n = 6$)

3 讨论

钩藤方是我院用于治疗 EH 常用方剂,其乙醇提取物中含有钩藤生物碱、三七皂苷等活性物质,具有活血化瘀、泻火解毒、清热平肝之功效。现代药理研究证实钩藤具有降压作用;黄柏、三七亦具有降压、降脂作用,同时三七还具有抗氧化作用。本实验分别以 $0.5, 0.8, 1.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 剂量的钩藤方提取物灌胃 SHR 大鼠 6 周,各剂量组均有一定的降血压作用。钩藤分低、中、高剂量组的收缩压与舒张压均显

表 2 钩藤方提取物对 SHR 大鼠血浆 ET, Ang II 及 NO 含量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 6$)

组别	剂量 / $g \cdot kg^{-1}$	NO / $\mu mol \cdot L^{-1}$	ET / $pg \cdot mL^{-1}$	Ang II / $pg \cdot mL^{-1}$
对照	-	36.9 ± 12.91	98.11 ± 16.40	751.32 ± 36.53
卡托普利	0.01	92.6 ± 23.04 ¹⁾	59.30 ± 11.74 ¹⁾	472.42 ± 39.79 ¹⁾
钩藤方	1.5	73.2 ± 15.14 ¹⁾	64.81 ± 22.52 ¹⁾	742.67 ± 27.71
	0.8	56.4 ± 14.36 ²⁾	70.93 ± 15.63 ²⁾	739.07 ± 40.90
	0.5	51.0 ± 18.23 ²⁾	81.06 ± 14.19 ²⁾	748.74 ± 38.15

著低于空白对照组 ($P < 0.05 \sim 0.01$), 表明钩藤方提取物具有降低 SHR 大鼠血压的作用。中、低剂量组在灌胃第 2, 3 周降血压效果差异具有显著性, 高剂量组的降压效果更加显著, 在灌胃第 1 周就具有显著降血压效果, 提示在给药的剂量范围内, 给药剂量与降压效果呈正比关系。血管内皮细胞既可以产生收缩血管物质, 也能产生舒张血管物质, 在维系血管舒缩平衡、正常张力中起着重要作用。ET 是目前所知道体内最强的血管收缩因子, 且具有很强大的促进平滑肌增殖的作用, 在 EH 的发生, 发展中有重要作用。本实验中观察到, 钩藤能够显著的抑制 SHR 大鼠血清中的 ET 的分泌, 提示其有可能通过抑制 ET 的分泌而舒张血管。

NO 是血管内皮细胞释放的主要的舒血管物质, 当发生 EH 时, 主要表现之一为 NO 合成或分泌不足, 使血管内皮细胞的结构与功能发生变化。同时王超等^[2]认为血管内皮细胞内 NO 浓度升高, 可激活鸟苷酸环化酶, 使平滑肌细胞内 cGMP 水平升高, 游离 Ca^{2+} 浓度降低, 引起血管舒张效应。此外, NO 不仅可抑制 ET 的生成和释放, 还可抑制肾素的释放, 从而产生降压作用。

本实验结果显示, 经过钩藤方的治疗后 SHR 大鼠血清 NO 水平显著升高, 血清中 ET 降低, 提示钩

藤方提取物可能通过降低血清中 ET 和升高 NO 含量, 使得血管舒张, 外周阻力降低来发挥对 SHR 大鼠的降压效应。现代医学认为, 方中钩藤的降压机制是直接或间接抑制血管运动中枢而引起周围血管扩张, 外周阻力降低, 产生降压作用。陈素红等^[3-4]以钩藤为君药对高血压肝阳上亢证的作用进行研究, 发现其能够显著降低血压, 与本实验结果相似。钩藤方中其他的药味在降压中发挥何种作用, 或钩藤方是否还能通过其他途径降压作用尚需作进一步的研究探讨。

[参考文献]

[1] 凌湘力, 罗雄, 贺志光. 黄芪活血汤对糖尿病大鼠 ET、NO 影响的实验研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2007, 29(6): 14.
[2] 王超, 汪雪雁, 周淑, 等. 葛根素治疗子痫前期大鼠的疗效观察[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(2): 118.
[3] 陈素红, 吕圭源, 陈宁, 等. 羚角降压方、天麻钩藤方与高血压肝阳上亢证的方证相应性研究[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(11): 128.
[4] 段小军, 曾星, 张娴, 等. 天麻钩藤饮对自发性高血压肝阳上亢证大鼠 Ang₁₋₇ 及肝脏蛋白质表达的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2010, 16(16): 160.

[责任编辑 古云侠]