

牛黄降压方对自发性高血压大鼠肾小动脉 影响的病理形态观察

柳占彪, 马涛, 贾晓旭, 康立源*, 张少卓, 胡利民
(天津中医药大学中医药研究院, 天津 300193)

[摘要] 目的: 观察牛黄降压方对自发性高血压大鼠(SHR) 肾小动脉硬化影响。方法: 选 14 周龄 SHR 大鼠, 用牛黄降压方 ig 治疗 8 周, 观察大鼠肾小动脉的病理变化。结果: 牛黄降压方 1.2, 0.6, 0.3 g·kg⁻¹ (生药粉), 0.6 g·kg⁻¹ (片剂) 组与模型组比较, 血压均显著降低 ($P < 0.01$), 出现肾小动脉硬化的例数减少, 分别占总动物数的 20%, 20%, 30%, 40% (模型组 80%), 病变血管数量减少, 病变程度减轻, 病理学评分分别为 5, 5, 7, 7 分, (模型组 20 分), 经秩和检验 (K-S), 牛黄降压方高、中治疗组与模型组差异有显著意义 ($P < 0.05$)。结论: 成年自发性高血压大鼠可继发肾小动脉硬化, 牛黄降压方在抗血压升高的同时, 对肾小动脉的硬化具有一定的保护作用。

[关键词] 自发性高血压大鼠; 牛黄降压方; 高血压; 肾动脉硬化; 病理形态

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2010)17-0122-03

Histopathological Observation of Renal Arteriole for Effect of Compound Calculus Bovis Depressurization Formula on Spontaneous Hypertensive Rats

LIU Zhan-biao, MA Tao, JIA Xiao-xu, KANG Li-yuan*, ZHANG Shao-zhuo, HU Li-min
(Research Institute of Traditional Chinese Medicine, Tianjin University of
Traditional Chinese Medicine, Tianjin 300193, China)

[Abstract] **Objective:** To observe histopathological changes in renal arteriolar sclerosis for effect of Compound Calculus Bovis Depressurization Formula (CCBDF) on spontaneous hypertensive rats (SHR). **Method:** SHR of 14-week was used in the study. The rats were treated with CCBDF through intragastric administration for 8 weeks, then histopathological changes in renal arteriole were investigated. **Result:** Compared with the model group, blood pressure in treated groups [1.2, 0.6, 0.3 g·kg⁻¹ (crude drug powder) and 0.6 g·kg⁻¹ (tablet)] were all reduced significantly ($P < 0.01$); the numbers of SHR renal arteriolar sclerosis were decreased, accounting for 20%, 20%, 30%, 40% of total animal number respectively (model group 80%); the number of vessels diseased (NVD) was reduced; and the extent of lesion was lessened. The pathological grades of the four treated groups was 5, 5, 7, 7 score respectively (model group 20 score). Rank sum test (K-S) showed there was significant difference between treated groups (high and middle doses) and model group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Adult SHR can develop renal arteriolar sclerosis and CCBDF has protective effect on SHR renal arteriolar sclerosis as it reduces their hypertension.

[Key words] spontaneous hypertensive rat; Compound Calculus Bovis Depressurization Formula; hypertension; renal arteriolar sclerosis; pathological changes

[收稿日期] 20100519(003)

[基金项目] 国家科技支撑计划课题 (2007BAI47B04)

[第一作者] 柳占彪, 副研究员, 硕士, 主要从事中药药理研究, E-mail: 634256747@qq.com

[通讯作者] * 康立源, 副研究员, 研究方向: 中医药防治脑血管疾病, Tel/Fax: 022-23051183, E-mail: kangliyuanm7@gmail.com

高血压与肾脏的关系十分密切,肾功能异常既是高血压产生和维持的重要因素,又是长期血压升高的累及受害者。美国最近一项调查表明,近 10 年导致终末期肾病患者率迅速升高的一个重要原因是原发性高血压肾小动脉硬化,占 28%^[1]。而高血压导致的肾损害,又会进一步致血压升高,对心脑血管造成更大的危害。因此,对高血压患者应在降压治疗的同时保护肾脏。牛黄降压方由牛黄、羚羊角、珍珠、冰片、黄芪等组成,具有清心化痰、镇静降压的功能,对高血压有确切疗效,但是否对肾小动脉的硬化有保护作用,本试验观察了牛黄降压方对自发性高血压大鼠(SHR)肾小动脉硬化的影响。

1 材料

1.1 动物 14 周龄,雄性 SHR 大鼠,收缩压 165 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)左右,体重(200 ±10)g;14 周龄,雄性 Wistar 大鼠,体重(200 ±10)g,均购自中国医学科学院试验动物研究所。合格证号 SCXK(京)2009-00023。

1.2 药物 牛黄降压丸,天津中新药业集团股份有限公司达仁堂制药厂,批号 20090314。卡托普利,上海第九制药厂,批号 20081107。

1.3 试剂 苏木素,威腾化学株式会社,批号 100515,其他试剂略。

1.4 仪器 智能无创血压测量仪(日本 SOFTRON 公司),BMJ-1 生物组织包埋机,LEICARM2135 切片机,Olympus 显微镜及 DP71 摄像系统。

2 方法

2.1 分组及给药 选 14 周龄,雄性 SHR 大鼠 60 只,随机分为模型组、牛黄降压方 1.2, 0.6, 0.3 g·kg⁻¹(生药粉), 0.6 g·kg⁻¹(片剂)组,卡托普利 30 mg·kg⁻¹组,每组 10 只。另选 Wistar 大鼠 10 只,作为健康对照。牛黄降压药物和卡托普利分别用生理盐水配成混悬液,ig 治疗 8 周,模型组和健康对照组 ig 等量生理盐水作为对照。治疗结束后,主动脉放血致死,取肾组织,用 10% 福尔马林固定,常规石蜡包埋,切片用 HE 染色,观察肾小动脉病理变化。

2.2 测压方法 采用尾动脉容积无创测压法。测压前,将大鼠放入 37 电热加温箱内,预热 12 min,然后选择合适的鼠笼,固定于测压台上,在大鼠安静状态下,连续测收缩压 3 次,取平均值。

2.3 病理评分标准 对每张切片全视野观察病理变化并评分。“-”无明显病理变化。记 0 分;

“+”1~3 个小动脉轻度增生,记 1 分; “++”1~3 个小动脉管壁增厚,管腔狭窄,记 2 分; “+++”3 个以上个小动脉管壁明显增厚,管腔狭窄,记 3 分; “++++”5 个以上小动脉管壁明显增厚,呈同心圆样结构,管壁玻璃样变,管腔狭窄或闭塞,记 5 分。

2.4 统计学方法 所得数据应用 SPSS11.5 软件进行分析,血压数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验,病理评分用积分表示,采用秩和检验(*K-S* 检验),以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 牛黄降压方对 SHR 大鼠血压的影响 健康对照组大鼠第 22 周龄与第 14 周龄的血压无显著差异,模型组第 22 周龄的血压则由第 14 周龄的 164 mmHg 升高至 190 mmHg,两者差异明显(*P* < 0.01);牛黄降压方高、中、低剂量组及片剂组治疗前后自身比较血压差异无统计学意义,与模型组比较差异有统计学意义(*P* < 0.01)。卡托普利组亦具有明显的降压作用(*P* < 0.01)(表 1)。

表 1 牛黄降压方治疗 8 周对 SHR 大鼠血压的影响($\bar{x} \pm s$, *n* = 10)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	mmHg		
		治疗前	治疗 4 周	治疗 8 周
健康对照	-	121.13 ±6.85	123.68 ±6.24	121.69 ±8.36
模型	-	164.71 ±2.91 ¹⁾	178.65 ±21.16 ¹⁾	190.18 ±23.40 ¹⁾
牛黄降压方	1.2	166.29 ±7.13 ¹⁾	157.01 ±8.62 ^{1,2)}	152.37 ±2.77 ^{1,2)}
	0.6	166.31 ±10.33 ¹⁾	160.76 ±10.95 ^{1,2)}	155.89 ±5.59 ^{1,2)}
	0.3	166.44 ±8.36 ¹⁾	165.45 ±12.00 ^{1,2)}	164.26 ±10.46 ^{1,2)}
牛黄降压片	0.6	166.56 ±8.30 ¹⁾	170.34 ±14.92 ¹⁾	161.27 ±12.83 ^{1,2)}
卡托普利	0.03	165.19 ±8.56 ¹⁾	152.01 ±8.96 ^{1,2)}	147.60 ±10.01 ^{1,2)}

注:与健康组比较¹⁾ *P* < 0.01;与模型组比较²⁾ *P* < 0.01。

3.2 病理观察 健康对照组大鼠肾脏被膜光滑,结构完整,肾叶间动脉、弓形动脉、小叶间细动脉均未见明显病理变化。模型组大鼠肾叶间动脉、弓形动脉未见明显病理改变,而肾小叶间细动脉则出现了明显的病理改变,表现为管壁平滑肌细胞和纤维组织增生,呈同心圆样结构,管壁明显增厚,管腔狭窄或闭塞。有的管壁发生变性、坏死,变为均质红色的半透明状(图 1)。牛黄降压方(高、中、低剂量、片剂)组与模型组比较,肾小动脉出现病变血管的数量减少,病变程度减轻(表 2,图 1)。卡托普利组肾小动脉未见明显异常(图 1)。

3.3 牛黄降压方对肾小动脉硬化发生率的影响及病理学评价 牛黄降压方高、中、低剂量组及片剂组与模型组比较,出现肾小动脉硬化的例数减少,病变

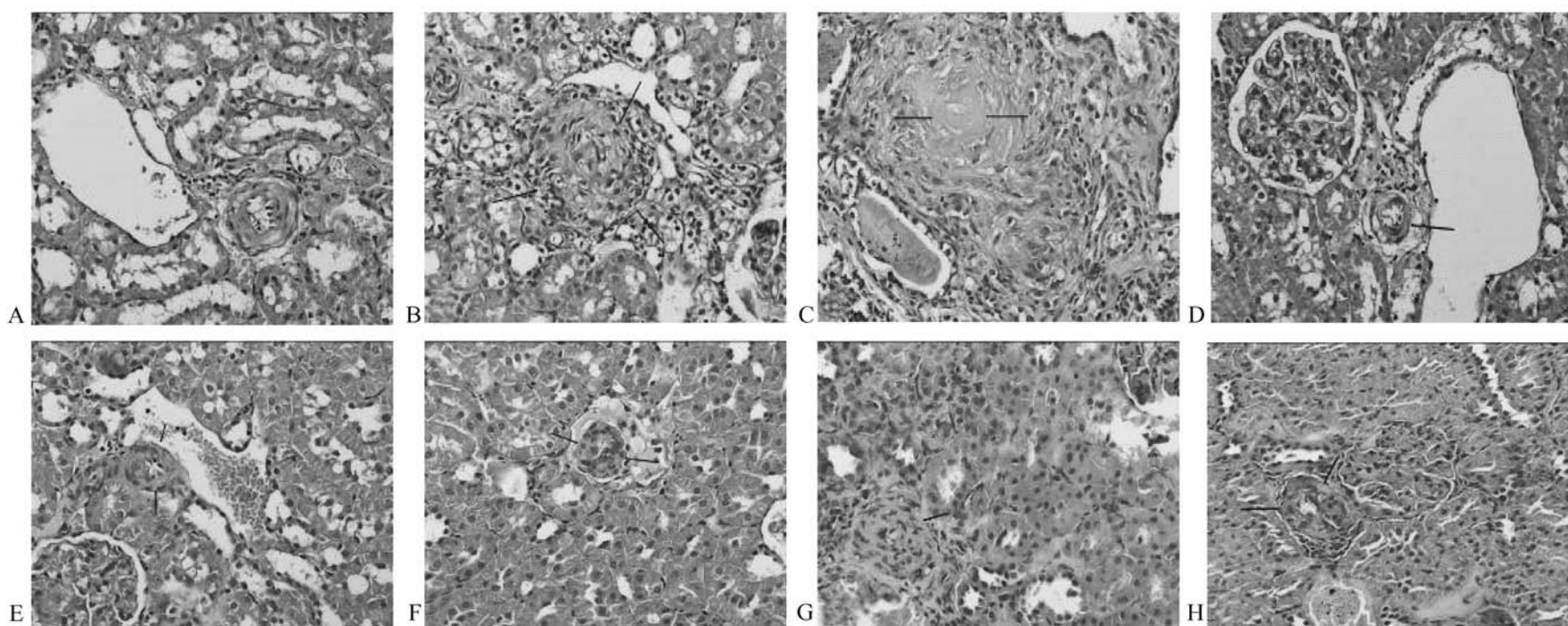


图 1 牛黄降压方对自发性高血压大鼠(SHR)肾小动脉硬化影响(HE, ×400)

A. 对照组; B, C. 模型组; D. 卡托普利 0.03 g·kg⁻¹组; E. 牛黄降压方 1.2 g·kg⁻¹组;

F. 牛黄降压方 0.6 g·kg⁻¹组; G. 牛黄降压方 0.3 g·kg⁻¹组; H. 牛黄降压方 0.6 g·kg⁻¹组

血管数量减少, 病变程度减轻, 病理学评分经秩和检验(K-S), 牛黄降压方高、中治疗组与模型组差异有显著意义($P < 0.05$), 卡托普利组肾小动脉未见明显异常。结果表明, 成年自发性高血压大鼠可继发肾小动脉硬化, 牛黄降压方在抗血压升高的同时, 对肾小动脉的硬化具有一定的保护作用(表 2)。

表 2 牛黄降压方对 SHR 肾小动脉硬化发生率及病理学评分的影响($n = 10$)

组别	剂量 /g·kg ⁻¹	肾小动脉(治疗 8 周)		
		硬化例数	病变率/%	病理评分
健康对照	-	0	0	0
模型	-	8	80	20
牛黄降压方	1.2	2	20	5 ¹⁾
	0.6	2	20	5 ¹⁾
	0.3	3	30	7
牛黄降压片	0.6	4	40	7
卡托普利	0.03	0	0	0

注: 与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$ 。

4 讨论

自发性高血压大鼠(SHR)是目前国际公认的高血压动物模型, 本试验选用 SHR 大鼠进行试验, 结果显示 SHR 大鼠第 22 周龄血压达到了(190.18 ± 23.40) mmHg, 该结果与姚一康等人的^[2]研究结果相近, 说明所选动物模型成功, 接近临床水平, 适宜于高血压的试验研究。

刘力生^[3]等认为高血压时, 肾动脉内皮细胞在血管内压升高的影响下, 通透性增高, 血浆成分渗入间隙, 内膜下平滑肌细胞(SMC)肥大, 数目增多及弥散性单个 SMC 坏死, 并发生纤维增生, 致使肾动脉硬化^[3]。本研究结果显示, 在治疗期, 模型鼠的血压由(164.71 ± 12.91) mmHg 逐渐升高至(190.18 ± 23.40) mmHg($P < 0.01$), 而经牛黄降压方治疗鼠的血压却并没有升高, 而是一直处在相对平稳的水平(160 mmHg 左右), 牛黄降压药的这种作用, 可使肾小动脉内皮细胞免遭高内压的作用, 维持了正常的血管通透性, 使血浆成分不能渗入, 阻断了刺激平滑肌细胞和纤维组织增生的作用环节, 从而起到了保护肾小动脉的作用。这为牛黄降压药在临床治疗高血压的同时, 还具有保护肾小动脉的作用提供了有价值的形态学资料, 对预防高血压病肾脏损害具有重要意义。

[参考文献]

- [1] Porish J G. Hypertension and chronic renal failure: the use of ACE inhibitors[J]. AM J Kidney Dis, 1998, 31: 177.
- [2] 姚一康, 杨伟敏, 严国锋, 等. SHR 大鼠病理特性测定研究[J]. 上海试验动物科学, 2003, 23(2): 75.
- [3] 刘力生. 高血压[M]. 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2001, 905.

[责任编辑 聂淑琴]