

维药芹菜根醇提物的降压作用

柴黎明^{1,3}, 田莉¹, 李勇¹, 刘春生², 乌莉娅·沙依提^{1*}

(1. 新疆医科大学中医学院, 乌鲁木齐 830011; 2. 北京中医药大学, 北京 100029;
3. 新疆维吾尔自治区人民医院, 乌鲁木齐 830001)

[摘要] 目的: 观察维药芹菜根醇提物对肾性高血压大鼠血压的影响并探讨其降压机制。方法: 建立两肾一夹(2K1C)肾性高血压模型, 随机分为假手术组, 模型组, 阳性对照(卡托普利)组和维药芹菜根醇提物的高、中、低剂量组, 按 1 次/d 连续灌药 16 周, 定期测定大鼠尾动脉收缩压和舒张压。末次给药后分离腹主动脉取血, 测定超氧化物歧化酶(SOD)活力, 丙二醛(MDA), 血管紧张素Ⅱ(AngⅡ), 内皮素(ET)含量。结果: 维药芹菜根醇提物组的 SOD 活力明显升高, MDA 含量明显降低, 血浆 ET 含量明显降低, 其中高剂量组血浆中 Ang-Ⅱ含量明显降低。结论: 维药芹菜根醇提物具有降低肾性高血压大鼠血压的作用。

[关键词] 维药; 芹菜根; 肾性高血压

[中图分类号] R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2010)11-0101-03

Antihypertensive Effects of Roots of *Apium graveolens* Extract in Renal Hypertensive Rats

CHAI Li-ming^{1,3}, TIAN Li¹, LI Yong¹, LIU Chun-sheng², WU Li-ya^{1*}

(1. College of Traditional Chinese Medicine, Xinjiang Medical University, Urumqi 830011, China;
2. Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China;
3. People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region; Urumqi 830001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of aqueous extract of alcohol of the roots of *Apium graveolens* on blood pressure and underlying the mechanisms in renal hypertension rats. **Method:** Two-kidney one clip (2K1C) renal hypertension rats were randomly divided into negative control group, model group, the positive control (Captopril, CAP) group and the roots of *A. graveolens* extract high, medium low-dose group and, the daily perfusion for 16 week at any time adjust the dose according to weight capacity, periodic determination of rat tail artery systolic and diastolic blood pressure. After the last administration, after separation of the abdominal aorta blood, take heart, left ventricular weight (LVW) / body weight (BW) ratio, superoxide dismutase (SOD) activity, malondialdehyde (MDA), vascular tone factor Ⅱ (Ang Ⅱ), endothelin (ET) content. **Result:** The roots of *A. graveolens* extract L treatment group was significantly higher SOD activity, lower MDA content and significantly decreased plasma ET levels. The roots of *A. graveolens* plasma high-dose group were significantly lower Ang Ⅱ levels. **Conclusion:** The roots of *A. graveolens* extract can depress blood pressure in rats with renal hypertension.

[Key words] Uygur medicine; roots of *Apium graveolens*; renal hypertension

[收稿日期] 20100525(004)

[基金项目] 国家中医药管理局留学回国人员科技活动择优资助课题(2003LHR19)

[第一作者] 柴黎明, 学士, 主管药师, Tel: 0991-8562498, E-mail: chailm@126.com

[通讯作者] * 乌莉娅·沙依提, 教授, 研究方向: 中维药的开发与利用, E-mail: wryt_41892@sina.com.cn

伞形科植物芹菜^[1]在维吾尔医药中应用广泛并已列入部颁标准, 新疆维医临床中以旱芹 *Apium graveolens* L 的根和籽入药, 认为其性干热, 具健脑安神、活血痛经、祛风除湿之功能; 常用于头晕头痛, 四肢麻木, 高血压, 清胃中浊夜和风湿病症, 是多种护肝降压维成药制剂的主要药味^[1]。近年来国内外对芹菜的研究主要是对地上部分的挥发油和黄酮类成分

抗肿瘤和心血管病等的研究上,体外和动物实验表明芹菜全草含有的黄酮类、丁基苯酞类、氨基酸、不饱和脂肪酸等多种成分都具有降血压、降脂的生理功能^[2],芹菜挥发油中提纯的芹菜素(I)是一种降压有效成分,并已有合成体^[3]。维医习用的芹菜根挥发油含量甚少,对维药芹菜根提取物的降压作用研究国内外未见报道。鉴于此,本研究采用肾性高血压大鼠模型,探讨维药芹菜根醇提物的降压作用和机制。

1 材料

1.1 动物 雄性 Wistar 大鼠 100 只,清洁级,体重(200±20)g,由新疆医科大学动物中心提供,许可证号 SCXK(新)2003-0001。大鼠饲养于恒温(23±2)℃室内通风柜内,分笼饲养,相对湿度 60%~65%,标准饲料,自由进食饮水。

1.2 药物 维药芹菜根购自新疆和田地区墨玉县维吾尔药材公司,经新疆维吾尔自治区药品检验所苏莱曼研究员鉴定符合《中华人民共和国卫生部药品标准》(维吾尔药分册)标准;卡托普利片(Captopril, CAP),25mg/片,批号 090207,华北制药集团有限公司。

1.3 试剂和仪器 Spectrumlab 22 型可见分光光度计(上海棱光技术有限公司);BP-6 动物无创血压测试仪(成都泰盟科技有限公司);血管紧张素 II(Ang II)放射免疫分析测定盒(批号 20100225)北京普尔伟业生物有限公司,内皮素(ET)放射免疫分析测定盒(批号 20100225)北京普尔伟业生物有限公司,丙二醛(MDA)测定试剂盒(批号 20090603)南京建成生物工程研究所,超氧化物歧化(SOD)测试盒(批号 20090603)南京建成生物工程研究所。

2 方法

2.1 供试品的制备 称取维药芹菜根粗粉适量,用 10 倍量 70% 的乙醇回流提取 2 次,每次 1 h。过滤,滤液浓缩后冷冻干燥,即得。1 g 干燥粉末相当于 8 g 原药材^[4]。取卡托普利片剂适量,研细,加蒸馏水配制成含量为 30 g·L⁻¹ 的 CAP 混悬液。

2.2 维药芹菜根醇提物对肾性高血压大鼠的降压作用

2.2.1 模型建立 按照经典 Goldblatt 方法,采用两肾一夹(two-kidney one-clip,2K1C),复制肾性高血压大鼠模型。取健康大鼠在实验室喂养 1 周,测定其基础血压。术前禁食过夜,自由饮水,模型复制前动物采用氯胺酮、安定、阿托品(配比 1:1:1)混悬液麻醉(0.8 mL/只,腹腔注射),麻醉后,仰卧位固

定,剪去腹部野毛,皮肤无菌操作后于剑突下 1.5 cm 沿腹中线切开皮肤及肌层,将左肾挤出,用无钩直头眼科镊分离左肾动脉,在近主动脉端放置 U 型银夹内径 0.25 mm(由新疆医科大学药理教研室提供),常规缝合切口,术后按 5 万 U/只腹腔注射青霉素预防感染,并注射吗啡止痛,每只 0.2 mL^[5-6]。术后 6 周收缩压 >140 mmHg 者视为造模成功。

2.2.2 分组及剂量设置 取造模成功的大鼠 60 只,随机分为 5 组,每组 12 只,即模型组(生理盐水 5 mL·kg⁻¹·d⁻¹)、维药芹菜根醇提物高、中、低剂量组(4,2,1 g·kg⁻¹·d⁻¹),卡托普利阳性对照组(30 mg·kg⁻¹·d⁻¹)。另取健康雄性大鼠 12 只,手术方法同上,但只分离左肾动脉,不套银夹,设为假手术组(生理盐水 5 mL·kg⁻¹·d⁻¹)。

2.2.3 给药方法及血压测定 术后 6 周,于每天上午 10 时灌胃给药,连续给药 16 周。模型组与假手术组均以生理盐水灌胃,维药芹菜根醇提物高、中、低剂量组分别灌胃其醇提物的混悬液,阳性对照组予 CAP 混悬液。每周末连续测尾动脉收缩压(SBP)和舒张压(DBP)3 次,取其平均值为该周血压。每周测 1 次体重,根据体重随时调整给药量。

2.3 标本采集及处理 从大鼠腹主动脉取血,按 A,B,C 管分别处理后,分别进行测定。A 管:不抗凝,测定血清 SOD,MDA;B 管:预先加入 10% EDTA 30 μL 和抑肽酶 40 μL,将动脉血加入后混匀。4℃,3 000 r·min⁻¹ 离心 10 min,分离血浆,-20℃以下保存,用于测定血浆血管 ET;C 管:将 5 mL 动脉血注入含酶抑制剂(50 μL 10.3 mol·L⁻¹ EDTA 二钠;50 μL 8-羟基喹啉;25 μL 二巯基丙醇)的抗凝管内混匀,冰水中冷却。4℃,1 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,分离血浆,-20℃以下保存,用于测定 Ang-II 水平。

2.4 统计学处理 试验所得数据用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析,计量资料以表示,多组均数间两两比较,方差齐时用 *t* 检验,方差不齐时则用 *t'* 检验,显著性水平 *P* = 0.05。

3 结果

3.1 对 SBP, DBP 的影响 与假手术组相比,模型组血压明显升高(*P* < 0.05),说明 2K1C 高血压模型造模成功;维药芹菜根醇提取物各剂量组和阳性对照组大鼠血压均显著低于模型组(*P* < 0.05),说明维药芹菜根醇提取物和卡托普利均具有降压效果;

维药芹菜根醇提取物各剂量组和阳性对照组大鼠血压均显著低于模型组 ($P < 0.05$),说明维药芹菜根醇提取物具有明显的降压效果。见表 1。

表 1 维药芹菜根醇提取物对肾性高血压

大鼠 BP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$) mmHg

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	SBP	DBP
假手术	-	129.40 ± 4.09	69.00 ± 2.78
模型	-	179.90 ± 2.22 ¹⁾	100.70 ± 3.65 ¹⁾
阳性对照	0.03	149.20 ± 3.03 ²⁾	82.60 ± 3.47 ²⁾
芹菜根醇提取物	4.0	157.10 ± 1.67 ^{2,3)}	89.30 ± 2.52 ^{2,3)}
	2.0	163.50 ± 2.00 ^{2,3)}	94.90 ± 2.32 ^{2,3)}
	1.0	167.60 ± 2.81 ^{2,3)}	97.20 ± 2.75 ^{2,3)}

注:与假手术组比较¹⁾ $P < 0.05$;与模型组比较²⁾ $P < 0.05$;与阳性对照组比较³⁾ $P < 0.05$ (表 2 同)。

5.2 对 Ang-Ⅱ, SOD, MDA, ET 的影响 与模型组相比,维药芹菜根醇提取物组和阳性对照组的 SOD 活力明显升高 ($P < 0.05$),MDA 含量明显降低 ($P < 0.05$),血浆中 ET 含量明显降低 ($P < 0.05$),其中维药芹菜根醇提取物高剂量组降低血浆 Ang-Ⅱ 含量明显 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 维药芹菜根醇提取物对肾性高血压大鼠

SOD, MDA, ET, Ang-Ⅱ 的影响 ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 /g · kg ⁻¹	Ang-Ⅱ /ng · L ⁻¹	ET /ng · L ⁻¹	MDA /μmol · L ⁻¹	SOD /U · mL ⁻¹
假手术	-	997 ± 3.0	115.8 ± 5.3	6.42 ± 0.25	113.1 ± 6.6
模型	-	1252 ± 38 ¹⁾	175.1 ± 6.1 ¹⁾	12.15 ± 0.74 ¹⁾	91.5 ± 4.6 ¹⁾
阳性对照	0.03	1120 ± 45 ²⁾	135.9 ± 0.7 ²⁾	7.34 ± 0.20 ²⁾	139.1 ± 5.2 ²⁾
芹菜根	4.0	1082 ± 54 ²⁾	122.8 ± 5.7 ²⁾	8.10 ± 0.09 ²⁾	125.7 ± 4.7 ²⁾
	2.0	1092 ± 2.5 ²⁾	130.6 ± 5.0 ²⁾	8.50 ± 0.09 ²⁾	118.6 ± 6.0 ²⁾
	1.0	1176 ± 39	127.6 ± 6.3 ²⁾	8.77 ± 0.13 ²⁾	107.8 ± 5.6 ²⁾

4 讨论

高血压属于中医的“眩晕”、“头痛”等范畴,辨证多为肝阳上亢或阴虚阳亢。肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)广泛参与机体的应激反应,其异常变化在高血压的发生、发展和靶器官损害上起到重要作用。血管内皮细胞通过分泌大量强效血管活性物质,包括血管舒张因子如 NO、前列环素和血管收缩因子如 Ang Ⅱ, ET 等,迄今为止由血管内皮细胞分泌的 ET 是体内最强的缩血管物质,血管内皮功能失调与许多心血管疾病特别是高血压的发病有关,血浆中 ET 升高可能是高血压的形成机制之

一^[7,9]。高血压时血管内皮功能失调,全身及血管局部 RASS 激活,使血管紧张素、醛固酮分泌增加,因此阻断 RAAS,降低血浆和组织中 Ang Ⅱ 和 ET 的浓度,能有效控制高血压。

本实验采用经典的 2K1C 复制肾性高血压大鼠模型,模型组与假手术组相比,SBP, DBP, Ang Ⅱ 明显升高 ($P < 0.05$),表明造模成功, RASS 激活。维药芹菜根醇提取物和卡托普利对 2K1C 肾性高血压大鼠进行干预,与模型组相比,能降低 SBP, DBP, 显著升高血清中 SOD 的活性,明显降低 MDA 和 ET 的含量,其中高剂量组可明显降低血浆中 Ang Ⅱ 的含量 (P 均 < 0.05)。本试验研究结果表明维药芹菜根具有明显的降压和抗氧化作用,其提取物能够降低肾性高血压大鼠模型的血压,显著升高血清中 SOD 的活性,明显降低 MDA 和 ET 的含量,其中高剂量组可明显降低血浆中 Ang Ⅱ 的含量。

维药芹菜根的降压机制可能是通过抗氧化,降低 ET, Ang Ⅱ 等血管收缩因子,调整体内血管收缩和舒张因子平衡状态,从而达到降血压,保护内皮细胞的作用,但其确切降压机制尚需进一步的探讨。

[参考文献]

- [1] 中华人民共和国卫生部药品标准. 维吾尔药分册[S]. 乌鲁木齐:新疆科技卫生出版社,1990:136.
- [2] 梁华,夏筱,苑材宏,等. 芹菜提取物对自发性高血压大鼠血压及高脂模型大鼠血脂的影响[J]. 疾病控制杂志,2005,9(2):97.
- [3] 王海娣,刘艾林,杜冠华. 芹菜素药理作用的研究进展[J]. 中国新药杂志,2008,17(18):1651.
- [4] 李勇,乌莉娅·沙依提,陈妍,等. 维药芹菜根总黄酮的含量测定及提取工艺研究[J]. 新疆中医药,2009,27(5):20.
- [5] 沃格尔 HG,沃格尔 W H. 药理学实验指南[M]. 北京:北京科学出版社,2001:101.
- [6] 史衍杰,陈建光. 高血压动物模型的建立与应用[J]. 北华大学学报:自然科学版,2006,7(6):501.
- [7] 吴寿岭,郝冰,高竞生,等. 血管紧张素转换酶基因多态性和血管紧张素Ⅱ受体-1基因多态性与原发性高血压[J]. 高血压杂志,2003,11(1):38.
- [8] 赵雪梅,仲锡铜,孙秀梅,等. 杜仲降压方不同提取液药效学研究[J]. 中国实验方剂学杂志,2009,15(4):75.
- [9] 齐法莲,徐军,杨道理. 内皮素及其受体研究与心血管疾病[J]. 放射免疫学杂志,2002,15(4):246.

[责任编辑 邹晓翠]