

• 药理 •

三草降压汤对自发性高血压大鼠 宏观表征和行为学指标的影响

屈会化, 赵 琰*, 曲荣波, 汤尔群, 李宇航, 王庆国
(北京中医药大学, 北京 100029)

[摘要] 目的: 探讨适合中药降压复方疗效评价的方法。方法: 建立高血压动物模型宏观表征和行为学指标的观察和测定方法, 以正常 Wistar 大鼠为对照, 分别观察了三草降压汤(SCD)和化学降压药莫索尼定(MOX)在降低原发性高血压大鼠(SHR)血压的同时, 对其宏观表征和行为学的影响。结果: SCD和MOX对SHR宏观表征和行为学指标的影响表现出不同的特点, SCD可以改善高血压大鼠急躁、易怒、眩晕、大便干、小便黄等表现。结论: 中药与化学药物对高血压的整体治疗效果有所差异, 根据中药辨证用药的特点, 建立适合中药降压复方疗效评价的方法与标准, 是推动中药降压新药研究的关键之一。

[关键词] 三草降压汤; 自发性高血压大鼠; 宏观表征; 行为学指标; 疗效评价

[中图分类号] R285.5 [文献标识码] B [文章编号] 1005-9903(2008)03-0032-04

The Influence of Sancaojangya Decoction on Signs and Behavioral Indexes of Spontaneous Hypertensive Rat

QU Hui-hua, ZHAO Yan*, QU Rong-bo, TANG Er-qun, LI Yu-hang, WANG Qing-guo

(Preclinical Medicine College, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100029, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the suitable methods used to evaluate the curative effects of TCM compound prescriptions. **Methods:** The observation and determination methods of signs and general behavior were established, 30 SHR rats were divided into three experimental groups and normal Wistar rats as the control group. **Results:** The influence of SCD and MOX on signs and behavioral indexes of SHR is different. SCD showed hypotensive effect and improvement of the signs and behavioral indexes. **Conclusion:** Therapeutic efficacy for hypertension is different between traditional Chinese medicine compound prescriptions and chemical drug. The suitable methods and standards to evaluate should be set up according to features of TCM.

[Key words] Sancaojangya Decoction; spontaneous hypertensive rat; signs; behavioral indexes; efficacy evaluation

中医药治疗高血压具有很好的疗效, 其优势在于平稳降压的同时, 能够有效改善眩晕头痛, 急躁易怒等临床症状, 并减少并发症的发生。在目前的疗

效评价研究中, 单纯从降压幅度的高低或某单一指标的改变上, 难以真正反映中药降压的优势。动物模型本身存在的宏观表征和行为学表现, 也可以纳入疗效评价的观察范围。前期研究结果表明三草降压汤(SCD)具有很好的降压作用^[1,2], 本文选择原发性高血压大鼠(SHR), 考察了SCD和化学降压药莫索尼定片(MOX)在降低SHR血压的同时, 对其宏观表征和行为学的影响。

[收稿日期] 2007-07-09

[基金项目] 国家自然科学基金课题(30400599); 教育部新世纪优秀人才培养计划(NCET-04-0140)

[通讯作者] * 赵 琰, Tel: (010) 64286795; E-mail: zhaoyan229@eyou.com

1 材料

1.1 药物组成及制备 三草降压汤是我校刘渡舟教授治疗高血压的有效方剂,由益母草、夏枯草、龙胆草、芍药、甘草按 1:1:0.3:1:1 组成,饮片均购自北京同仁堂有限公司。药物制备为饮片加 8 倍量水,煎煮 3 次,每次 1 h,合并滤液,减压浓缩得浸膏,浓度为生药 $1\text{ g}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。莫索尼定片(moxonidine, MOX),购自成都天台山药业,批号:040801。

1.2 动物分组 Wistar 大鼠,雄性,清洁级,12 周龄;自发性高血压大鼠(SHR),雄性,清洁级,体重(300 ± 20)g,均购自中国科学院上海实验动物中心,动物质量许可证号为:SCXX(沪)2003-0003。Wistar 大鼠 10 只设为正常对照组(简称正常组),SHR 大鼠 30 只随机分为 3 组,每组 10 只,分别为 SHR 模型组和 SCD 组 MOX 组。

1.3 实验仪器 RBP-B 型大鼠血压心率测定仪,中日友好医院研制。

2 方法

2.1 给药方法 待动物适应环境、血压稳定后,各组开始灌胃给药,1 次/d,连续给药 4 周。灌胃量按 $0.5\text{ mL}\cdot 100\text{ g}^{-1}$ 体重计算。正常组和模型组给予等体积的去离子水,SCD 组给予 SCD 粗提物 10 g 生药 $\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重^[2],MOX 组给予 MOX $1\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 体重。

2.2 血压、心率的测量 采用 RBP-B 型大鼠血压心率测定仪,测量大鼠安静、清醒状态下尾动脉收缩压和心率,连续测量 3 次,取平均值。给药期间每周测

量 1 次,测量时间为给药后 $2\text{ h}^{[2]}$ 。

2.3 一般行为观察 实验动物购入后,给 2 周适应期,从第 14 周龄起,观察或测定动物的一般行为、饮水量、进食量、大便状况、尿量、毛发色泽、毛发生长速度、体温、体重、舌象等。每周 1 次。

2.4 易激惹程度观察及评分 1 分:捉持颈部时尖叫、惊跳;2 分:捉持颈部时激怒欲咬人;3 分:提尾部时即尖叫、惊跳,甚至欲咬人或同笼大鼠频繁打斗,频咬铁笼。上述情况不明显者为 0 级,每周 1 次。

2.5 痛阈测量 采用尾热刺激法,将大鼠用合适的网笼固定,露出尾部,将尾部末端 5 cm 放入 $49\text{ }^{\circ}\text{C}$ 恒温水浴,测定因疼痛而抬起的时间,每周 1 次。

2.6 旋转耐受时间 将大鼠置于自制旋转平台^[3]上,转速 $45\text{ r}\cdot\text{min}^{-1}$,如果转动 2 min 后仍不跌下,则停止实验,每周 1 次。

2.7 统计学方法 所有数据以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示,组间差异采用单因素方差分析。

3 结果

3.1 三草降压汤和莫索尼定对自发性高血压大鼠血压的影响 如表 1 所示:SHR 血压较正常对照组大鼠升高,且有持续增加的趋势。给予 SCD 后 SHR 的血压较模型组明显下降,2 周,3 周,4 周($P < 0.01$);给予 MOX 后 SHR 的血压较模型组也有明显下降,1 周,2 周,3 周,4 周($P < 0.01$),且降压幅度大于 SCD 组。表明 SCD 和 MOX 均有明确的降压作用,MOX 的降压效果优于 SCD。

表 1 连续给药期间 SCD 和 MOX 对 SHR 血压的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	血压(mmHg)				
	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
正常组	99.7±9.4 ²⁾	101.1±6.1 ²⁾	97.2±10.5 ²⁾	101.1±6.6 ²⁾	101.8±7.2 ²⁾
模型组	156.3±17.4	171.8±17.0	174.2±9.3	171.9±7.5	174.4±10.4
三草降压汤组	164.0±14.5	163.3±17.0	158.5±8.0 ²⁾	156.4±7.6 ²⁾	159.2±6.3 ²⁾
莫索尼定组	164.8±15.7	150.2±10.1 ²⁾	145.0±4.9 ²⁾	143.8±11.4 ²⁾	150.4±7.9 ²⁾

注:与模型组比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$ (下同)

3.2 三草降压汤和莫索尼定对 SHR 心率的影响 如表 2 所示:实验前,3 组 SHR 与正常组相比较,心率均明显升高($P < 0.05$),表明 SHR 伴随血压升高,出现心率增加。给予 SCD 和 MOX 后,用药组 SHR 的心率较模型组均无明显改变($P > 0.05$),表明 SCD 和 MOX 在降压的同时,对 SHR 的心率无明显影响。

表 2 连续给药期间三草降压汤和莫索尼定对 SHR 心率的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

组别	心率(次/min)				
	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
正常组	381±31 ²⁾	397±19 ²⁾	396±36 ¹⁾	408±12 ²⁾	407±17 ²⁾
模型组	430±19	452±36	430±19	450±25	442±24
三草降压汤组	433±38	448±31	433±38	456±32	449±26
莫索尼定组	429±21	430±47	425±19	429±27	430±28

3.3 三草降压汤和莫索尼定对 SHR 易激惹程度的影响 如表 3 所示: 实验前, 3 组 SHR 与正常组相比较, 易激惹程度评分明显升高 ($P < 0.01$), 表明 SHR 伴随血压升高, 可能同时有急躁易怒的表现。给予 SCD 后, SHR 的易激惹程度评分较模型组明显下降, 1 周, 2 周 ($P < 0.05$), 3 周, 4 周 ($P < 0.01$); 给予

MOX 后, SHR 的易激惹程度评分在 1 周, 2 周未见明显改变, 在 3 周, 4 周有明显下降 ($P < 0.01$)。表明 SCD 和 MOX 在降低血压的同时, 都可以改善急躁易怒的症状, 其中 SCD 在连续用药 1 周, 2 周即表现出较明显改善, MOX 连续用药 3 周, 4 周后方有明显改善。

表 3 连续给药期间 SCD 和 MOX 对 SHR 易激惹程度的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	易激惹程度评分				
	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
正常组	0.6 ± 0.52 ²⁾	0.5 ± 0.53 ¹⁾	0.4 ± 0.70 ¹⁾	0.6 ± 0.51 ¹⁾	0.5 ± 0.53 ²⁾
模型组	1.8 ± 0.63	1.2 ± 0.63	1.4 ± 0.97	1.5 ± 0.85	1.9 ± 0.88
三草降压汤组	2.0 ± 0.81	0.6 ± 0.63 ¹⁾	0.9 ± 0.94 ¹⁾	0.3 ± 0.48 ²⁾	0.8 ± 0.63 ²⁾
莫索尼定组	1.8 ± 0.79	1.2 ± 1.13	1.4 ± 0.81	0.5 ± 0.70 ²⁾	0.4 ± 0.69 ²⁾

3.4 三草降压汤和莫索尼定对 SHR 痛阈的影响 如表 4 所示: 实验前, 3 组 SHR 与正常组相比较, 痛阈明显延长 ($P < 0.01$), 推测 SHR 伴随血压升高, 可能同时出现头痛的表现。由于长期耐受慢性头痛, 可能出现对痛觉的不敏感, 即痛阈比正常组延长。给予 SCD 后, SHR 的痛阈无明显改变 ($P > 0.05$), 给予 MOX 后, SHR 的痛阈有降低的趋势, 但未见明显差异 ($P > 0.05$), 表明 SCD 和 MOX 在降压的同时, 对 SHR 的痛觉敏感度无明显影响。

的影响 如表 5 所示: 实验前, 3 组 SHR 与正常组比较, 旋转耐受时间明显缩短 ($P < 0.01$), 表明 SHR 伴随血压升高, 易于出现头晕症状, 导致旋转耐受时间明显缩短。给予 SCD 后, 在 1 周, 2 周, SHR 的旋转耐受时间逐渐延长, 在 3 周, 4 周时明显延长: $P < 0.01$ 和 $P < 0.05$)。给予 MOX 后, SHR 的旋转耐受时间明显延长: 1 周和 2 周 ($P < 0.05$); 3 周和 4 周 ($P < 0.01$)。表明 SCD 和 MOX 在降低血压的同时, 都可以延长旋转耐受时间, 其中 MOX 在连续用药 1 周, 2 周即表现出较明显改善, SCD 连续用药 3 周, 4 周后方有明显改善。

表 4 连续给药期间 SCD 和 MOX 对 SHR 痛阈的影响 (sec. $\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	痛阈 (s)				
	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
正常组	7.2 ± 2.1 ²⁾	6.7 ± 1.6 ²⁾	9.1 ± 2.9 ²⁾	8.3 ± 2.8 ²⁾	9.3 ± 2.5 ²⁾
模型组	16.4 ± 3.5	17.2 ± 2.5	13.9 ± 4.1	13.7 ± 3.4	12.5 ± 2.1
三草降压汤组	13.9 ± 3.1	15.9 ± 2.6	14.2 ± 2.7	14.6 ± 3.2	13.4 ± 2.6
莫索尼定组	13.7 ± 2.7	15.0 ± 2.4	13.4 ± 2.5	12.5 ± 3.4	10.7 ± 4.4

3.5 三草降压汤和莫索尼定对 SHR 旋转耐受时间

3.6 三草降压汤和莫索尼定对 SHR 体重的影响 实验前, 3 组 SHR 与正常组比较, 体重较大 ($P < 0.01$), 因采用的是两种不同品系的大鼠, 考虑二者之间的差异由品系差异引起。给予 SCD 和 MOX 后, 在实验过程中两种药物干预未对 SHR 的体重产生明显改变 ($P > 0.05$)。

表 5 连续给药期间 SCD 和 MOX 对 SHR 旋转耐受时间的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	旋转耐受时间 (s)				
	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
正常组	74.5 ± 38.4 ²⁾	78.6 ± 34.6 ²⁾	77.7 ± 41.8 ¹⁾	91.4 ± 39.1 ²⁾	82.3 ± 45.6 ²⁾
模型组	30.7 ± 23.1	34.5 ± 32.4	36.1 ± 27.0	31.4 ± 19.0	26.5 ± 17.8
三草降压汤组	36.9 ± 11.6	43.4 ± 32.4	50.9 ± 39.4	56.0 ± 28.8 ²⁾	49.0 ± 25.3 ¹⁾
莫索尼定组	40.2 ± 25.3	62.8 ± 45.1 ¹⁾	54.2 ± 45.8 ¹⁾	76.5 ± 47.2 ²⁾	50.3 ± 28.4 ²⁾

表 6 连续给药期间 SCD 和 MOX 对 SHR 体重的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别	体重 (g)				
	0 周	1 周	2 周	3 周	4 周
正常组	259.6 ± 23.5 ²⁾	263.5 ± 22.8 ²⁾	272.5 ± 21.5 ²⁾	278.4 ± 21.5 ²⁾	282.3 ± 25.4 ²⁾
模型组	323.2 ± 13.7	340.4 ± 23.7	347.2 ± 17.4	340.4 ± 23.4	343.8 ± 19.1
三草降压汤组	311 ± 18.1	328.6 ± 24.9	331.2 ± 21.2	333.1 ± 26.0	335.6 ± 25.8
莫索尼定组	324.6 ± 11.4	326.1 ± 30.5	328.6 ± 29.4	319.3 ± 35.3	329.7 ± 30.1

4 讨论

如何正确评价中医药的疗效是长期以来所面临的重要研究课题。中医药治疗的特点是整体调节,其优势常体现在对临床症状的缓解和改善上,而非针对单一检测指标的改变。临床研究中已充分认识到过分强调某种检测指标的改变程度,并以其作为中药疗效评价的唯一依据是不全面的。如治疗高血压的中药不能只评价其降压幅度,治疗糖尿病的中药不能只评价其降糖的幅度,还应把相应中医症状的改善也纳入观察。同样,在进行实验研究时,单纯以某种或某些实验室指标评定中药疗效的优劣也不全面,应该借鉴临床研究的经验,将实验动物宏观表征及行为学的改变也纳入观察。SCD 使 SHR 血压明显下降的同时,在对高血压动物的宏观表征和行为学表现的作用方面与化学降压药存在着差异。

研究表明,SHR 大鼠伴随血压的升高,易于出现紧张、打斗,易激惹程度显著增加,耐受转台旋转时间减少等改变。而 SCD 降低 SHR 血压的同时,紧张、打架现象减少,易激惹程度显著降低,转台旋转时间增加,与 SHR 大鼠出现的小便色黄,大便干等现象相比,给予 SCD 后 SHR 小便颜色较清,大便较湿润,说明 SCD 除了降低血压外,还可以改善高血压大鼠急躁、易怒,眩晕,大便干,小便黄等宏观表征和行为学表现。

通过比较 SCD 和 MOX 对 SHR 的影响,我们发现化学药物 MOX 较中药 SCD 使血压下降的起效时间短,效果更为明显。但二者对 SHR 宏观表征和行为学指标的影响表现出不同的特点,如虽然都可以降低 SHR 的急躁易怒情绪,但 SCD 在连续用药 1 周即开始表现出较明显改善,MOX 连续用药 3 周后方有明显改善;SCD 和 MOX 都可以延长旋转耐受时间,其中 MOX 在连续用药 1 周即可延长旋转耐受时间,SCD 连续用药 3 周方有明显改善。另外,给予 MOX 后 SHR 大鼠仍然出现小便色黄,大便干等现象。本研究结果表明,中药与化学药物对高血压的整体治疗效果有所差异,根据中药辨证用药的特点,建立适合中药复方疗效评价的方法与标准,是推动中药新药研究的关键之一。

[参考文献]

- [1] 李宇航,牛欣,李云谷,等. 三草降压汤的降压作用探讨[J]. 北京中医药大学学报, 1996, 19(1): 45-46.
- [2] 屈会化,赵琰,曲荣波,等. 三草降压汤对 SHR 降压作用的量效与时效关系[J]. 中华中医药杂志, 2007, 22(11): 421-423.
- [3] Kleiser B, Reempts J. V, Deuren B. V, *et al.* Favourable effect of flunarizine on the recovery from hemiparesis in rats with intracerebral hematomas [J]. *Neuroscience Letters*, 1989, 103(2): 225-228.