

# 芝麻素对肾性高血压大鼠血流动力学、 心肌一氧化氮和内皮素-1 的影响

李先伟<sup>1</sup>, 杨解人<sup>1\*</sup>, 朱萧俊<sup>2</sup>

(1. 皖南医学院药理学教研室, 安徽 芜湖 241001; 2. 芜湖天一绿宝科技有限公司, 安徽 芜湖 241001)

**[摘要]** 目的: 观察芝麻素对肾性高血压大鼠血流动力学、心肌 NO 和 ET-1 的影响。方法: 建立两肾一夹肾性高血压大鼠模型, 给予不同剂量的芝麻素 6 周后, 测血流动力学参数, 左室重量指数(LVWI)、活性氧(ROS)浓度及心肌一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1)含量, 并对 LVWI、NO 与 ET-1 分别进行线性相关分析。结果: 芝麻素 100 mg·kg<sup>-1</sup> 组能显著降低平均动脉压(MAP)、左室收缩压(LVSP)、左室舒张末期压(LVEDP)、LVWI、ROS 和 ET-1 含量, 升高左心室最大收缩和舒张速率( $\pm dp/dt_{max}$ )、颈动脉流量(ACF)和 NO 浓度( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ); LVWI 与 NO 成负相关( $r = -0.626$ ,  $P < 0.01$ ), 与 ET-1 成正相关( $r = 0.542$ ,  $P < 0.01$ )。结论: 芝麻素能明显改善肾性高血压大鼠的血流动力学, 其机制可能与其抗氧化和升高心肌 NO、降低 ET-1 有关。

**[关键词]** 芝麻素; 肾性高血压; 血流动力学; 活性氧; 一氧化氮; 内皮素-1; 左室重量指数

**[中图分类号]** R285.5 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1005-9903(2007)04-0033-04

**[收稿日期]** 2005-12-12

**[基金项目]** 安徽省教育厅科研基金项目(2005KJ296)

**[通讯作者]** \* 杨解人, Tel: (0553) 3932464

## Effects of Sesamin on the Hemodynamics, NO and ET-1 in Renal Hypertensive Rats

LI Xian-wei<sup>1</sup>, YANG Jie-ren<sup>1\*</sup>, ZHU Xiao-jun<sup>2</sup>

(1. Dept of Pharmacology, Wannan Medical College, Anhui Wuhu 241001, China;  
2. Wuhu Tianyi Lubao Science & Technology Ltd. Anhui Wuhu 241001, China)

[ **Abstract** ] **Objective:** To investigate the effects of sesamin on the hemodynamics, NO and ET-1 of myocardium in renal hypertensive rats. **Methods:** The two-kidney and one-clip rat model was established. Hemodynamics parameters, left ventricular weight index (LVWI), reactive oxygen species(ROS) level, myocard nitri coxide(NO) and Endothelin-1 (ET-1) concentration were measured after administration with sesamin for six weeks. The linear correlations between LVWI and NO, ET-1 were respectively analyzed. **Results:** Sesamin 100 mg·kg<sup>-1</sup> group significantly decreased MAP, LVSP, LVEDP, LVWI, ROS and ET-1 ( $P < 0.01$ ), increased  $\pm dp/dt_{max}$ , ACF and NO ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). In addition, LVWI was correlated negatively with NO ( $r = -0.626$ ,  $P < 0.01$ ) and positively with ET-1 ( $r = 0.542$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusions:** Sesamin can obviously improve the hemodynamics. These effects may relate to their antioxygen effect and effect of increasing the concentration of myocard NO and decreasing the content of myocard ET-1.

[ **Key words** ] sesamin; renal hypertension; hemodynamics; reactive oxygen species; nitric oxide; endothelin-1; left ventricular weight index

芝麻的主要活性成份为芝麻素,具有抗氧化、降血压、保护肝脏等诸多功效<sup>[1]</sup>。日本学者 Daisuke 等<sup>[2]</sup>研究发现,芝麻素具有良好的抗氧化作用;同时 Yamashita K 等<sup>[3]</sup>证实,芝麻素对高血压伴肝脏损伤小鼠具有降低血压、保护肝脏的作用。我们的研究发现芝麻素能明显降低肾性高血压大鼠的血压,升高血清、心肌和主动脉超氧化物歧化酶(SOD)活力,降低丙二醛(MDA)含量<sup>[4]</sup>。但有关芝麻素对高血压状态下的血流动力学、NO 和 ET-1 的影响国内外未见报道。本研究采用肾性高血压大鼠模型,进一步研究芝麻素对在体血流动力学和心肌 NO 和 ET-1 的影响,为其临床应用提供理论根据。

### 1 实验材料

**1.1 动物** 雄性 SD 大鼠 80 只,体重(160±20)g,购自南京青龙山实验动物中心,许可证号:SCXK(苏)2002-0018。大鼠分笼饲养,每笼 1 只,保持室温(23±2)℃,相对湿度 60%~65%,自由进食饮水。

**1.2 药物与试剂** 芝麻素(sesamin),纯度 73.6%,芜湖天一绿宝科技有限公司,批号:040312;卡托普利(captopril, CAP) 每片 10 mg,批号:0305020,常州制药厂有限公司;盐酸氯胺酮注射液,批号:021101,上海第一生化药业有限公司;地西洋注射液,批号:961106,上海旭东海普药业有限公司。一氧化氮和

活性氧检测试剂盒批号:20041201 和 20041115,南京建成生物工程研究所;内皮素检测试剂盒批号:20041223,解放军总医院科技开发中心放免所。

**1.3 仪器** MPA-R 多通道生物信号分析系统(上海奥尔科特生物科技有限公司);MFV-1200 电磁流量计(日本尼康公司);XD-811 型自动生化分析仪(上海迅达医疗器械厂);GC-911V 放射免疫计数器(科大创新股份有限公司中佳分公司)。

### 2 实验方法

**2.1 模型建立** 取 SD 大鼠 70 只,参照文献<sup>[5]</sup>的方法复制两肾一夹(2K1C)肾性高血压大鼠模型。安定 5 mg·kg<sup>-1</sup>加氯胺酮 50 mg·kg<sup>-1</sup>腹腔注射麻醉,严格无菌下行腹部左侧切口,游离左肾动脉并用内径为 0.3 mm 银夹套夹造成肾动脉部分狭窄,对侧肾脏不触及。术后 5 w 大鼠血压达 21 kPa 以上视为肾性高血压动物。

**2.2 分组及给药** 取造模成功大鼠 50 只,随机分为模型组(3%羧甲基纤维素 5 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>),芝麻素(100, 33, 10 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)和卡托普利(30 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)阳性对照组,每组 10 只,另设假手术组(3%羧甲基纤维素 5 mL·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>)10 只,共 6 组。药物充分研碎,用 3%羧甲基纤维素溶解混匀,于每 d 上午 9 时灌胃给药,假手术组及模型组灌胃等容积 3%羧

甲基纤维素, 每 d 1 次, 连续给药 6 w。

**2.3 血流动力学测定** 6 w 末, 称大鼠体重 (BW), 25% 乌拉坦 ( $1.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ) 腹腔注射麻醉, 分离右颈总动脉, 生理盐水冲洗后, 用直径为 1~1.5 mm 的电磁流量计探头轻轻钩住颈动脉, 保持探头与颈动脉垂直且动脉血流通畅, 平稳后记录颈动脉流量 (ACF), 重复 3 次取其平均值; 将 MPA 多通道生物信号分析系统与连接压力换能器肝素化的插管插入右颈动脉, 测量平均动脉压 (MAP)、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP); 随后轻轻转动插管使之进入左心室, 稳定后测量左室收缩压 (LVSP)、左室舒张末期压 (LVEDP)、左心室最大收缩和舒张速率 ( $\pm dp/dt_{\max}$ ); 同步记录 II 导联心电图计算心率 (HR)。

**2.4 左室重量指数 (LVWI) 测定** 腹主动脉取血 4 mL,  $4^\circ\text{C}$ ,  $3\,500 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 分离血清, 采用化学比色法检测血清中 ROS 的含量。处死大鼠, 迅速开胸取出心脏, 在冰冷的生理盐水中漂洗数次, 滤纸吸干, 称左室湿重 (lwwt), 计算左室重量指数 ( $\text{LVWI} = \text{lwwt}/\text{BW}$ )。

**2.5 活性氧 (ROS)、心肌 NO 和 ET-1 的测定** 准确称取心肌和主动脉, 按重量体积比 1:9 加 0.86% 冷生理盐水, 制成 10% 的心肌组织匀浆,  $4^\circ\text{C}$ ,  $3\,000 \text{ r} \cdot \text{min}^{-1}$  离心 10 min, 分离上清液后用化学比色法检测心肌和主动脉中 ROS 的含量。硝酸还原酶法测定 NO 浓度和放射免疫分析法测定 ET-1 含量。匀浆制备全过程在  $4^\circ\text{C}$  条件下进行, 并在 15 min 内完成。

**2.6 统计学处理** 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 组间比较和两直线相关分析采用 DAS 1.0 软件, 显著性水平  $P = 0.05$ 。

### 3 实验结果

**3.1 芝麻素对在体血流动力学的影响** 与假手术组相比, 模型组 HR、SBP、DBP、MAP、LVSP、LVEDP 都显著升高 ( $P < 0.01$ ),  $\pm dp/dt_{\max}$  和 ACF 显著降低 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 芝麻素  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组和 CAP 组 HR、SBP、DBP、MAP、LVSP、LVEDP 都显著降低 ( $P < 0.01$ ),  $\pm dp/dt_{\max}$  和 ACF 显著升高 ( $P < 0.01$ ), 见表 1。

表 1 芝麻素对肾性高血压大鼠血流动力学的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	假手术组 (n=9)	模型组 (n=8)	芝麻素			CAP 组
			$100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (n=9)	$33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (n=8)	$10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (n=8)	$30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ (n=8)
HR ( $\text{beat} \cdot \text{min}^{-1}$ )	336 $\pm$ 17	437 $\pm$ 24 <sup>2)</sup>	353 $\pm$ 19 <sup>4)</sup>	405 $\pm$ 22 <sup>3)</sup>	440 $\pm$ 31	283 $\pm$ 20 <sup>4)</sup>
SBP (kPa)	13.18 $\pm$ 1.24	20.11 $\pm$ 1.60 <sup>2)</sup>	15.19 $\pm$ 1.38 <sup>4)</sup>	18.81 $\pm$ 1.49	21.80 $\pm$ 2.51	11.54 $\pm$ 1.56 <sup>4)</sup>
DBP (kPa)	10.61 $\pm$ 0.94	16.66 $\pm$ 1.46 <sup>2)</sup>	11.68 $\pm$ 1.04 <sup>4)</sup>	15.93 $\pm$ 2.00	17.34 $\pm$ 2.61	9.56 $\pm$ 1.00 <sup>4)</sup>
MAP (kPa)	11.90 $\pm$ 1.04	18.41 $\pm$ 1.45 <sup>2)</sup>	13.43 $\pm$ 0.94 <sup>4)</sup>	17.37 $\pm$ 1.32	19.58 $\pm$ 2.49	10.55 $\pm$ 1.05 <sup>4)</sup>
LVSP (kPa)	13.61 $\pm$ 1.21	18.61 $\pm$ 1.68 <sup>2)</sup>	15.65 $\pm$ 1.40 <sup>4)</sup>	18.33 $\pm$ 1.78	18.53 $\pm$ 1.84	10.88 $\pm$ 1.24 <sup>4)</sup>
LVEDP (kPa)	0.92 $\pm$ 0.15	1.78 $\pm$ 0.27 <sup>2)</sup>	1.01 $\pm$ 0.17 <sup>4)</sup>	1.69 $\pm$ 0.25	2.02 $\pm$ 0.32	0.73 $\pm$ 0.11 <sup>4)</sup>
$dp/dt_{\max}$ ( $\text{kPa} \cdot \text{s}^{-1}$ )	1 019 $\pm$ 83	720 $\pm$ 50 <sup>2)</sup>	932 $\pm$ 79 <sup>4)</sup>	745 $\pm$ 54	631 $\pm$ 42	1 114 $\pm$ 75 <sup>4)</sup>
$-dp/dt_{\max}$ ( $\text{kPa} \cdot \text{s}^{-1}$ )	710 $\pm$ 71	505 $\pm$ 45 <sup>2)</sup>	639 $\pm$ 63 <sup>4)</sup>	520 $\pm$ 46	437 $\pm$ 30	768 $\pm$ 47 <sup>4)</sup>
ACF ( $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$ )	18 $\pm$ 1.3	12.6 $\pm$ 1.5 <sup>2)</sup>	16.1 $\pm$ 2.5 <sup>4)</sup>	12.9 $\pm$ 1.7	12.7 $\pm$ 2.2	17.6 $\pm$ 1.8 <sup>4)</sup>

注: 模型组与假手术组比较, <sup>1)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>2)</sup>  $P < 0.01$ ; 试药组与模型组比较, <sup>3)</sup>  $P < 0.05$ , <sup>4)</sup>  $P < 0.01$  (下同)

**3.2 芝麻素对肾性高血压大鼠活性氧 (ROS) 的影响** 与假手术组相比, 模型组血清、心肌、主动脉 ROS 浓度明显升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 芝麻素  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组和 CAP 组血清、心肌、主动脉 ROS 浓度明显降低 ( $P < 0.01$ )、芝麻素  $33 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  组血清、心肌 ROS 浓度明显降低 ( $P < 0.01$ ), 见表 2。

**3.3 芝麻素对 LVWI 的影响** 与假手术组相比, 模型组 LVWI 显著升高 ( $P < 0.01$ ); 与模型组相比, 芝麻素  $100 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  和 CAP 组 LVWI 均显著降低 ( $P < 0.01$ ), 见表 3。

表 2 芝麻素对肾性高血压大鼠活性氧 (ROS) 的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 ( $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1}$ )	n	ROS		
			血清 ( $\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$ )	心肌 ( $\text{U} \cdot \text{mgprot}^{-1}$ )	主动脉 ( $\text{U} \cdot \text{mgprot}^{-1}$ )
假手术组	-	9	591.9 $\pm$ 29.5	131.3 $\pm$ 14.5	57.7 $\pm$ 16.3
模型组	-	8	1 616.4 $\pm$ 25.6 <sup>2)</sup>	244.6 $\pm$ 26.3 <sup>2)</sup>	126.8 $\pm$ 25.6 <sup>2)</sup>
芝麻素	100	9	607.1 $\pm$ 32.0 <sup>4)</sup>	126.8 $\pm$ 9.0 <sup>4)</sup>	62.6 $\pm$ 14.3 <sup>4)</sup>
芝麻素	33	8	864.6 $\pm$ 29.9 <sup>4)</sup>	154.4 $\pm$ 20.1 <sup>4)</sup>	106.2 $\pm$ 24.5
芝麻素	10	8	1 404.3 $\pm$ 34.4	186.0 $\pm$ 27.6	137.5 $\pm$ 24.8
CAP 组	30	8	598.3 $\pm$ 25.7 <sup>4)</sup>	116.6 $\pm$ 16.5 <sup>4)</sup>	62.0 $\pm$ 10.9 <sup>4)</sup>

表 3 芝麻素对肾性高血压大鼠 LVWI, 心肌 NO 和 ET-1 的影响( $\bar{x} \pm s$ )

组别	剂量 (mg·kg <sup>-1</sup> )	n	LVWI (mg·g <sup>-1</sup> )	NO ( $\mu$ mol·mL <sup>-1</sup> )	ET-1 (pg·mL <sup>-1</sup> )
假手术组	-	9	1.69 ± 0.25	2.43 ± 0.43	4.32 ± 0.45
模型组	-	8	2.87 ± 0.17 <sup>2)</sup>	0.69 ± 0.21 <sup>2)</sup>	7.86 ± 1.06 <sup>2)</sup>
芝麻素	100	9	1.98 ± 0.30 <sup>4)</sup>	1.57 ± 0.34 <sup>4)</sup>	5.11 ± 0.63 <sup>4)</sup>
芝麻素	33	8	2.56 ± 0.38	0.88 ± 0.24	7.83 ± 1.07
芝麻素	10	8	2.81 ± 0.36	0.66 ± 0.23	8.19 ± 1.31
CAP 组	30	8	1.89 ± 0.24 <sup>4)</sup>	1.81 ± 0.12 <sup>4)</sup>	7.14 ± 1.35

3.4 芝麻素对心肌 NO、ET-1 的影响 与假手术组相比,模型组 NO 浓度明显降低、ET-1 含量明显升高 ( $P < 0.01$ );与模型组相比,芝麻素 100 mg·kg<sup>-1</sup> 剂量组 NO 浓度明显升高、ET-1 含量明显降低 ( $P < 0.01$ )。两组直线相关分析显示 LVWI 与 NO 成负相关( $r = -0.626, P < 0.01$ ),与 ET-1 成正相关( $r = 0.542, P < 0.01$ ),见表 3。

#### 4 讨论

近年研究发现肾性高血压大鼠心肌肥厚除了肾素-血管紧张素-醛固酮(RASS)系统的激活外,与 ET-1 和 NO 的平衡失调有一定的关系<sup>[6]</sup>。ET-1 有强大而持久的收缩血管效应,可通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)及刺激 c-fos、c-myc 等原癌基因表达使心肌肥厚和血管平滑肌增生,在高血压和心肌肥厚中起着一定作用<sup>[7]</sup>;NO 具有舒张血管,降低血压,抑制 ET-1 分泌的作用<sup>[8,9]</sup>,可抑制 ET-1 刺激蛋白激酶 C(PKC)/MAPK 活性的作用而终止 ET-1 的生理信息传递,抑制 ET-1 促进血管平滑肌细胞增殖的作用<sup>[10,11]</sup>。本研究也证实,肾性高血压大鼠心肌 ET-1 明显升高,NO 显著降低;LVWI;HR、SBP、DBP、MAP、LVSP、LVEDP 显著升高,±dp/dt<sub>max</sub>、ACF 显著降低。说明两肾一夹可导致大鼠血压升高,动脉流速减慢,心肌肥厚,降低左室收缩和舒张功能,结果与文献报道一致<sup>[12]</sup>。

我们研究发现芝麻素 100 mg·kg<sup>-1</sup> 能明显升高心肌 NO 浓度、降低 ET-1 含量和 ROS 浓度,减轻左室重量,左室重量指数与心肌 NO 成负相关,与 ET-1 成正相关;同时发现芝麻素能明显降低 SBP、DBP、MAP、LVSP、LVEDP,增加 ±dp/dt<sub>max</sub> 和 ACF,说明芝麻素具有明显降压、改善左室收缩和舒张功能及动脉

流量和抗氧化作用,同时还发现芝麻素在降压同时能减慢 HR 而不引起反射性心率加快。提示芝麻素对肾性高血压大鼠的降压、改善血流动力学、增加动脉流量和减轻左室重量机制可能与芝麻素的抗氧化、平衡 NO 和 ET-1 含量等作用有关。但其确切机制有待进一步研究。

#### [参考文献]

[1] 唐传核,彭志英. 芝麻木酚素“芝麻素”研究概况[J]. 粮食与油脂, 2000, 6(1): 37-39.

[2] Daisuke N, Itoh C, Takaoka M, et al. Antihypertensive effect of Sesamin. IV. Inhibition of Vascular Superoxide Production by Sesamin[J]. Biol, Pharm, Bull, 2002, 25(9): 1247-1249.

[3] Yamashita K, Iizuka Y, Imai T, et al. Sesame seed and its lignans produce marked enhancement of vitamin E activity in rats fed a low alpha-tocopherol diet[J]. Lipids, 1995, 30(11): 1016-1019.

[4] 李先伟,杨解人. 芝麻木酚素对肾性高血压大鼠降压作用及其机制的实验研究[J]. 中国中医药科技, 2006, 13(5): 330-332.

[5] Kuwajima I, Kardon MB, Pegram BL, et al. Regression of left ventricular hypertrophy in two kidney one clip Goldblatt hypertension[J]. Hypertension, 1982, 4(1): 118-119.

[6] 陈双厚,刘瑞华,李世洁. 降压舒心胶囊对实验肾性高血压大鼠血清内皮素、血浆血管紧张素 I、II 含量的影响[J]. 中国药理与临床, 2004, 20(3): 28-29.

[7] Goraca A. New views on the role of endothelin[J]. Endocr Regul, 2002, 36(4): 161.

[8] 陈修,陈维洲,曾贵云. 心血管药理学[M]. 第三版. 北京:人民卫生出版社, 2002: 195-205.

[9] 詹昌德,王庭槐,潘敬运. 内源性一氧化氮在高血压心肌肥厚中的作用[J]. 中国应用生理学杂志, 1999, 15(2): 100-101.

[10] 郑国珍,安国顺,聂思槐,等. 一氧化氮抑制内皮素促进血管平滑肌细胞增殖作用的信号转导途径[J]. 生理学报, 1998, 50(1): 379-381.

[11] Zhan CD, Wang TH, Pan JY. The role of nitric oxide in the angiotensin II-induced hypertrophy of cardiac myocytes[J]. Acta Physiol Sin, 1999, 51(6): 660-661.

[12] 梁远红,王晋明,周燕,等.  $\beta_1$  肾上腺能受体反义寡核苷酸肾性高血压大鼠血压及血流动力学的影响[J]. 临床心血管病杂志, 2004, 20(10): 596-598.