

滋水降火饮镇静、降血压药效研究

廖圣宝, 刘光伟, 高尔鑫 (安徽中医学院, 安徽 合肥 230038)

摘要: 探讨滋水降火饮对高血压大鼠的防治作用, 观察滋水降火饮镇静安神作用和以两肾一夹高血压大鼠(2K1C-RHR)的降压、逆转左心肥厚和减轻靶器官损害作用。滋水降火饮能明显延长戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间, 增加睡眠只数, 抑制小鼠的自发活动; 预防性治疗可延缓2K1C-RHR血压的升高; 经8周治疗, 2K1C-RHR的血压有不同程度的降低, 左心肥厚有一定程度逆转。

关键词: 滋水降火饮; 2K1C-RHR; 镇静安神; 降压

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)04-0031-03

Pharmacodynamics Research on ZiShuijiangHuo Ying(ZSJHY)

LIAO Sheng-bao, LIU Guang-wei, GAO Er-xing

(Anhui College of Traditional Chinese Medicine, Hefei 230038)

Abstract: to study the effect of ZiShuijiangHuoYing(ZSJHY) on 2K1C-RHR, we observed composure and hypnosis effect, prophylactic treatment therapeutic action, reversing left ventricular hypertrophy(LVH) and observation target organ damages on 2K1C-RHR by giving ZSJHY. It could prolong significantly sleep time of mice, increased sleep population, and restrained mice autogenesis. After 8 week from making 2K1C-RHR model, ZSJHY could postpone raise of 2K1C-RHR blood pressure and maintain its effect about 7 days after stopping used ZSJHY.

Key words: ZiShuijiangHuoYing; 2K1C-RHR; Composure hypnosis; decrease the blood pressure

随着对高血压病发病机理研究的深入, 传统的治疗理念得到更新, 临床治疗高血压病的目的不仅仅是降低血压, 更主要是通过降压及有关指标的改善, 保护靶器官的功能, 预防和逆转靶器官的不良重塑, 这是降低心血管并发症的发生和病死率的关键, 也是高血压病的根本治疗目的。滋水降火饮是中医治疗高血压经验方, 为验证其临床疗效, 我们研究了该方的镇静安神作用, 并在建立二肾一夹肾性高血压大鼠(2K1C-RHR)模型基础上, 观察了滋水降火饮在高血压形成过程中的预防性治疗作用及其对2K1C-RHR模型的降压、逆转左心肥厚的治疗作用和对靶细胞的保护作用。

1 材料

1.1 动物 昆明种小鼠, 体重18g~22g, 雌雄各半; Wistar 雄性大鼠, 体重150~200g, 均由安徽医科大学实验动物中心提供。

1.2 2K1C-RHR模型的复制^[1] 大鼠用戊巴比妥钠腹腔注射麻醉后, 沿腹中线打开腹腔, 分离左肾动脉,

用0.2mm银夹狭窄左肾动脉, 右肾不触及, 术后缝合腹腔并注射青霉素10万u/只, 常规饲养, 以此建立2K1C-RHR模型。

1.3 药物 滋水降火饮由生地15g、熟地15g、石决明30g、钩藤20g、牡蛎30g、首乌20g(购自安徽中医学院附属医院中药房)配伍组成, 加水煎煮1h, 滤液置恒温水浴浓缩为每毫升药液含复方生药2g, 置冰箱备用。枣仁安神胶囊(枣仁胶囊): 重庆中药总厂生产(批号000426)。马来酸依那普利片: 浦东药业公司生产(批号: 991103)。

2 方法与结果

2.1 镇静催眠作用 取昆明种小鼠80只, 随机均匀分为4组: 滋水降火饮大、小剂量组; 枣仁胶囊阳性对照组; 生理盐水组(空白对照), 每组20只小鼠。各组小鼠灌胃给药: 空白对照组给予同容积生理盐水溶液; 药物大、小剂量组灌服滋水降火饮 $20\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 、 $40\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ (相当于成人临床日用等效剂量的5倍、10倍); 阳性对照组灌服枣仁胶囊 $1.5\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, 用药后1h, 分别腹腔注射阈下剂量戊巴比妥钠 $32\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}$, 以小鼠翻正反射消失为入睡指标, 观察15min内各组小鼠的睡眠个数, 结果见表1。

表 1 滋水降火饮对阈下剂量戊巴比妥钠小鼠睡眠个数的影响($\bar{x} \pm s; n = 20$)

组别	剂量($g \cdot kg^{-1}$)	入睡数(只)	入睡百分率(%)
生理盐水	等容积	2	10
枣仁胶囊	1.5	18	90* *
滋水降火饮	40	16	80* *
	20	12	60* *

注:与生理盐水组比较* $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

另取 80 只小鼠同上分组,灌胃给药后 30min,分别腹腔注射阈剂量戊巴比妥钠 $50mg \cdot kg^{-1}$,以小鼠翻正反射消失为入睡时间,从翻正反射消失至恢复时间为小鼠睡眠持续时间,观察各组小鼠的睡眠持续时间,结果见表 2。

由表 1 可见滋水降火饮能明显增加戊巴比妥钠

表 3 滋水降火饮对小鼠自发性活动的抑制作用($\bar{x} \pm s; n = 20$)

组别	剂量($g \cdot kg^{-1}$)	给药前		给药后	
		走动时间(s)	抬前肢数(次)	走动时间(s)	抬前肢数(次)
生理盐水	等容积	112.2 ± 13.6	19.2 ± 5.3	109.0 ± 22.1	17.0 ± 3.3
枣仁胶囊	1.5	118.6 ± 32.3	18.3 ± 4.4	80.2 ± 15.4* * △△	11.2 ± 2.3* * △△
滋水降火饮	40	109.4 ± 24.2	20.3 ± 7.3	88.1 ± 10.1 △△	13.8 ± 2.1 △△
	20	116.3 ± 20.6	21.8 ± 6.5	91.2 ± 11.7 △△	15.4 ± 4.6 △△

注:与同组用药前比较:△ $P < 0.05$; △△ $P < 0.01$ 。

由表 3 可见,小鼠灌胃给药 30min 后,滋水降火饮组小鼠的自发活动受到了明显的抑制。

2.3 对 2K1C-RHR 发病过程的预防作用 造模 1 周后,以尾动脉收缩压较术前升高 3Kpa(22.6mmHg)以上并超过 18Kpa(135mmHg)者为模型复制成功,血压的测定按文献报道的无创测量大鼠血压的尾动脉搏动法^[2]。选取符合实验要求的高血压大鼠,按血压随机分为模型对照组、滋水降火饮($40g \cdot kg^{-1}$)、20g· kg^{-1})组,依那普利阳性对照组,另设假手术组和正常对照组,各组大鼠 10 只,灌胃给药,每天 1 次。正

表 4 滋水降火饮对 2K1C-RHR 尾动脉收缩压变化($n = 10; \bar{x} \pm s, kPa$)

组别	剂量(g/kg)	造模前	造模后					
			1 周	2 周	3 周	4 周	5 周	6 周
空白组	—	16.3 ± 1.7	15.8 ± 2.1	16.2 ± 1.7	16.3 ± 1.3	15.1 ± 2.4	16.4 ± 2.2	16.3 ± 3.4
假手术组	—	15.8 ± 2.1	16.2 ± 1.4	16.4 ± 2.1	16.7 ± 2.2	15.8 ± 2.1	16.7 ± 1.8	16.4 ± 1.5
模型组	—	16.4 ± 1.4	19.4 ± 2.2* *	20.6 ± 3.1* *	21.7 ± 3.8* *	21.8 ± 3.4* *	22.6 ± 4.0* *	23.4 ± 4.5* *
滋水降火饮	40	16.5 ± 1.5	19.5 ± 1.8* *	20.0 ± 2.2* *	18.5 ± 2.1 [#]	18.8 ± 2.0 [#]	18.3 ± 2.2 [#]	19.8 ± 2.2 [#]
	20	16.6 ± 1.3	20.1 ± 2.7* *	21.2 ± 3.0* *	19.8 ± 4.8	19.0 ± 2.1	19.0 ± 2.8 [#]	20.1 ± 1.8 [#]
依那普利组	0.025	15.9 ± 2.0	20.3 ± 3.5* *	17.8 ± 2.8 [#]	18.4 ± 2.4 [#]	18.3 ± 1.6 [#]	17.8 ± 2.1 [#]	20.2 ± 2.7

注:与假手术组比较* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较[#] $P < 0.05$, ^{##} $P < 0.01$ 。

2.4 对 2K1C-RHR 模型的治疗作用 2K1C-RHR 模型的复制、筛选及分组同前。在造模后第 4 周,各组大鼠灌胃给药,连续用药 8 周,测量血压后,处死大

小鼠睡眠个数;表 2 可见滋水降火饮能延长戊巴比妥钠小鼠的睡眠时间。

表 2 滋水降火饮对阈剂量戊巴比妥钠小鼠睡眠时间的影响($\bar{x} \pm s; n = 20$)

组别	剂量($g \cdot kg^{-1}$)	睡眠时间(min)
生理盐水	等容积	121.4 ± 23.8
枣仁胶囊	1.5	325. ± 76.9* *
滋水降火饮	40	287. ± 64.8* *
	20	232.8 ± 45.8* *

2.2 对小鼠自发性活动的影响 给药前将小鼠放入观察箱内,适应 5min 后,观察小鼠 2min 内的走动时间及双前肢抬举次数为用药前小鼠的活动数值,各组小鼠同前灌胃给药后 30min,观察小鼠用药后的活动数值,结果见表 3。

常组、假手术组及模型组均给予同容积生理盐水溶液。每周观察大鼠尾动脉收缩血压 1 次,连续观察造模前、造模后第 1 周(用药前)、用药 4 周及停药后第 1 周血压动态变化,结果见表 4。

由表 4 可见,在造模后 1 周,各造模大鼠血压即明显升高,滋水降火饮大、小剂量组均能延缓 2K1C-RHR 血压的升高,且 2 个剂量组均能在停药后第 1 周维持药效;西药依那普利组降压效果明显,但在停药后第 1 周血压开始回升。由此可见,滋水降火饮降压作用虽较为缓和,但停药后血压的回升也较慢。

鼠做各项指标检测。

2.4.1 对 2K1C-RHR 模型的降压作用 在造模后第 4 周,造模后第 12 周分别按前法测量大鼠尾动脉

的收缩压(SBP)和舒张压(DBP),结果见表 5。

表 5 滋水降火饮对 2K1C-RHR 的降压作用
(n=10; $\bar{x} \pm s$, Kpa)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	造模后第 4 周		造模后第 12 周	
		SBP	DBP	SBP	DBP
正常组	—	16.3±3.2	8.6±1.4	15.2±1.3	9.0±0.8
假手术组	—	15.5±2.4	9.0±2.8	16.2±2.1	9.2±1.0
模型对照组	—	22.8±4.6**	12.5±3.5**	24.5±4.**	12.8±3.**
依那普利组	0.025	23.5±5.1**	13.9±5.4**	17.6±3.7##△△	9.4±2.6##△△
滋水降火饮组	40	22.3±3.9**	12.7±4.6**	19.4±2.2##	10.2±1.5#
	20	23.1±3.3**	13.0±3.8**	20.0±2.1##	12.1±2.7

由表 5 可见,造模后第 4 周,模型大鼠血压明显升高,在造模后第 12 周经治疗的各组血压均有降低,其中依那普利降压作用最为显著,滋水降火饮组(20g·kg⁻¹, 40g·kg⁻¹)对 SBP 作用较为明显,滋水降火饮组(40g·kg⁻¹)DBP 显著下降。

2.4.2 对 2K1C-RHR 左心肥厚的影响 以上大鼠在用药 8 周(造模后第 12 周)后称取体重(BW),处死后心脏用生理盐水洗净血迹,用滤纸吸干水分,去除左、右心房和右心室,称量左心室之湿重(LVW),并计算左心室重/体重(LVW/BW)比值,观察药物对左心室肥厚的治疗作用^[3],结果见表 6。

表 6 滋水降火饮对 2K1C-RHR 左心肥厚的影响(n=10; $\bar{x} \pm s$)

组别	剂量 (g·kg ⁻¹)	LVW (mg)	LVW/BW (mg·g ⁻¹)
空白组	—	661±89.4	2.33±0.13
假手术组	—	680±100.4	2.45±0.18
模型组	—	812±96.5**	3.56±0.44**
依那普利组	0.025	654±72.3##	2.56±0.21##
滋水降火饮组	20	702±98.6#	2.61±0.19#
	40	698±64.5##	2.64±0.32##

由表 6 可见,模型组 LVW LVW/BW 均明显高于假手术组;滋水降火饮及依那普利 LVW, LVW/BW 值较模型对照组明显减小。

2.4.3 对 2K1C-RHR 靶器官损害影响的形态学检查 空白组、模型组及滋水降火饮(40g·mg⁻¹)组各取 5 只大鼠,剥离心、肾、脾。10%福尔马林固定,石蜡包埋,切片,HE 染色,光镜下观察并摄片。结果可见模型组大鼠心肌纤维明显肥大,间隙明显变窄,心肌纤维呈波浪状;肾小球囊壁层上皮细胞增生,肾小球入球小动脉壁增厚,呈玻璃样变,管腔狭窄;脾中央动脉管壁增厚明显,呈玻璃样变,管腔狭窄,其病变主要在内膜及中膜。滋水降火饮(40g·kg⁻¹)治疗组大鼠也有类似模型对照组的病变,但程度较轻。

3 讨论

现代中药药理研究表明安神药和平肝熄风药有降低血压的作用,本实验证实滋水降火饮能增强中枢神经抑制药戊巴比妥钠的镇静、催眠作用,并对实验小鼠的自发性活动有明显的抑制作用,因此该方对高血压病神经系统的功能紊乱有一定的调整改善作用。

预防性治疗显示滋水降火饮(20g·kg⁻¹, 40g·kg⁻¹)能延缓大鼠血压的升高,其中大剂量组在用药后 2 周即可发挥降压作用,在第 3 周血压明显降低,且 2 个剂量组均能在停药后 1 周内基本上维持药效,西药依那普利组用药 1 周后血压即明显降低,但在停药后第 1 周血压回升较快,表明中药降压作用虽较为缓和,但维持时间较长。

高血压病的左心室肥厚可导致多种病理性后果,是心血管疾病发病率和死亡率的独立危险因素^{[4][5]}。研究表明,造模后的大鼠血压逐周升高,对 2K1C-RHR 模型经 8 周治疗,各组血压(收缩压、舒张压)均有所降低,其中依那普利降压作用最为显著,滋水降火饮(20g·kg⁻¹, 40g·kg⁻¹)对治疗大鼠的收缩压降低效果较为显著,舒张压也有一定程度的降低,本实验还观察到造模后第 12 周模型组在大鼠的 LVW LVW/BW 值明显增加,表明 2K1C-RHR 在造模后第 12 周即有左心室的肥厚,而滋水降火饮治疗组 LVW/BW 值明显降低,证明滋水降火饮对高血压左心室肥厚有一定的预防和治疗作用。

参考文献:

[1] Taska K, Kamei C, Tagnli H, et al. Anti hypertensive effects of nisoldipine and reference drugs in certain types of hypertensive rats[J]. *Arzneim-Forsch Drug Res*, 1987, 37(1): 316.

[2] 杨绿化, 邹沙舟, 李云霞. 无创伤测量大鼠收缩压和舒张压的新仪器和新方法[J]. *中国应用生理学杂志*, 1991, 7(1): 62.

[3] 陈焕芝, 王凯, 崔瑞耀, 等. 依那普利逆转高血压性心血管改变的实验研究[J]. *高血压杂志*, 1999, 7(4): 54.

[4] Duhlof B, pennert K, Hansson L. Reversal of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients[J]. *Am J Hypertens*, 1992, 5: 95.

[5] Sodashima J, Izumo S. Molecular characterization of angiotensin II induced hypertrophy of cardiac myocytes and hyperplasia of cardiac fibroblasts[J]. *Cir Res*, 1993, 73: 413.