

清化胶囊对三种因素复合制造大鼠 高血压肝阳上亢证模型的治疗作用

王钦茂¹, 李莉¹, 赵勇², 陈光亮¹

(1 安徽中医学院, 安徽 合肥 230038; 2 安徽省药物研究所, 安徽 合肥 230022)

摘要: 目的: 观察清化胶囊对高血压肝阳上亢证的治疗作用。方法: 用温里药(附子、肉桂、干姜)、麻黄碱及盐水制造大鼠高血压肝阳上亢证模型, 观察清化胶囊对血压、心脏血流动力学的影响, 测定血、尿内有关活性物质及心、肾脏器的病理学变化。结果: 清化胶囊对模型鼠具有明显的降压作用, 并降低 SAP、DAP、LVSP + dp/dtmax, 降低血浆中 cAMP、Ang II 及 TXB₂ 水平, 使 6-k-PGF_{1α}/TXB₂ 比值上升, 降低尿内 3-甲氧肾上腺素(TMN)和 NE 含量, 还有利尿作用。模型组和给药组对凝血和纤溶系统, 以及心、肾脏的病理学均无明显影响。结论: 清化胶囊对高血压肝阳上亢证大鼠有治疗作用。

关键词: 清化胶囊颗粒; 高血压肝阳上亢证模型; 降压作用

中图分类号: R285.5 文献标识码: B 文章编号: 1005-9903(2002)03-0014-04

Effects of Qing Hua Capsule on Yong Excessive Hypertension Rats Induced by Three Factors

WANG Qin-mao¹, LI Li¹, ZHAO Yong², CHENG Guang-liang¹

(¹Anhui college of TCM, Hfei, 230038, China; ²Anhui Institute of Meteria Medica, Hfei, 230022, China)

Abstract: Yang excessive hypertension model of rat was induced by the mixture of three traditional Chinese medicines, ephedrine and normal saline water, respectively. Results showed Qing Hua Capsule could significantly decrease

blood pressure of model rats. At the same time, it could also decrease levels of SAP, DAP, LVSP, + dp/dtmax, cAMP, Ang II and TXB₂ in blood plasma. It led to the rise of 6-k-PGF_{1α}/TXB₂ ratio. In addition, the content of TMN and NE in urine was decreased. It had no effects on coagulative and fibrinolytic system. It didn't significantly change the pathology of heart and kidney.

Key words: Qing Hua Capsule; model of Yang excessive hypertension; antihypertension effect

清化胶囊为临床经验方,含有夏枯草(*Prunella vulgaris* L.)、莱菔子(*Raphanus sativus* L.)、葛根(*Pueraria lobata* (willd.) Ohwi.)、黄连(*Coptis chinensis* Franch.)、泽泻(*Alisma orientalis* Sam. Juzrp.)、丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge.),药物配伍比例为:2.6:1.8:1.8:1.6:1.1:1.1,采用醇提及水煎工艺提取,浓缩、干燥制粒,装胶囊制成,具有清热平肝,化痰祛瘀功能,主治高血压肝火亢盛,挟痰兼瘀者。本研究旨在阐明其药理作用的基础。

2 材料

2.1 药品和试剂 清化胶囊,由安徽金桥医药化工科技开发有限责任公司提供,批号 990316,试验剂量以生药计算。清脑降压颗粒,江苏晨牌药业有限公司生产,批号 980814,试验以颗粒计量。血管紧张素 II(Ang II)及 6-酮前列腺素 F_{1α}(6-k-PGF_{1α})、血栓素 B₂(TXB₂)试剂盒,分别购自北京北方生物技术研究所和北京福瑞生物工程公司。环核苷酸(cAMP),上海第二医科大学核医学教研室。淡附片(*Radix Aconiti Lateralis Preparata*)、肉桂(*Cortex cinnamomi*)、干姜(*Rhizoma zingiberis*)购于本院附院药房。

2.2 主要仪器 DSR-801A 型无加温式大鼠血压测量仪,日本产;MPA-V 型多功能信号处理系统,上海第二军医大学;FJ-2115 型液体闪烁计数器,国营二六二厂;GC-911 型 γ 放免计数器,中国科技大学科技实业总公司;日立 MPF-4 型荧光分光光度计。

2.3 动物 Wistar 大鼠,体重 180~200g,雄性,由安徽医科大学实验动物中心提供。

2 方法

2.1 模型制备 用温里药+麻黄碱+盐水综合法造模。附子、肉桂、干姜三药等比例配伍煎煮,煎液浓缩至每 ml 含生药 1g。造模第 1 周,中药煎液内加麻黄碱 3.25mg/ml,第 2 周至 4 周每 ml 加麻黄碱 5mg,以使动物适应。造模大鼠 ig 上述混合液 1ml/100g 体重,每日一次,并给予 1% NaCl 自由饮用。正常对照组,灌服及自由饮用常水。每周测血压及称重,依据体重调整药量。观察动物全身表现情况,待大鼠血压上升并趋于稳定,表示模型制成。

2.2 分组及给药 制备模型大鼠分 5 组,每组 8 只。设模型对照组,清化胶囊高、中、低剂量组(分别为 7.6g/kg、3.8g/kg 和 1.9g/kg),清脑降压颗粒(1.05g/kg)。另设正常对照组及正常给药组(清化胶囊 7.6g/kg)。

每日下午 ig 给药,容量 1ml/100g,模型与正常对照组给等容量常水。上午模型大鼠仍然给造模药液,持续到实验结束。

2.3 检测指标

2.3.1 血压测定 采用尾动脉法间接测定清醒大鼠收缩压,以及股动脉插管直接测定麻醉鼠血压。

2.3.2 心脏血流动力学测定^[1] 氨基甲酸乙酯 ip 麻醉,分离右侧颈总动脉,插入充满肝素生理盐水导管至左心室,另股动脉插管测血压。联压力换能器,同步输入多功能信号处理系统。记录心率(HR)、收缩压(SAP)、舒张压(DAP)、左室压(LVSP)、左室最大变化速率(±dp/dtmax)、左室舒张期末压(LVEDP)。

2.3.3 脏器检测 取心、肾,计算脏器系数,并作病理学检查。

2.3.4 血浆 cAMP、TXB₂、6-k-PGF_{1α}、Ang II 含量测定 按各自的试剂盒说明书进行。cAMP 用液体闪烁计数器测定,TX₂、6-k-PGF_{1α} 和 Ag II 采用 γ 放免计数器测放射性计数(cpm)值。

2.3.5 凝血、纤溶系统指标 血浆凝血酶原时间(PT)用兔脑氯化钙法,凝血酶时间(TT)用枸橼酸钠法,纤维蛋白原用蛋白比浊法。

2.3.6 尿量及 TMN、NE 含量 大鼠置代谢笼,收集 24h 尿液,TMN 含量用紫外分光光度法,NE 测定根据 shellenberger 等方法。

2.4 统计学处理 均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)用组间 t 检验。

3 结果

3.1 大鼠一般表现 造模期间大鼠易激怒、好斗、烦躁不安,饮水量增加,尿量多,摄食、体重及粪便未见异常。清化胶囊高、中剂量能使动物兴奋、好斗等现象减轻。

3.2 血压

3.2.1 造模期大鼠血压情况 结果见表 1。造模第 2 周血压略有上升, 第 3 周升高明显, 第 4 周达稳定。

表 1 造模期大鼠血压情况(kpa, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	0周	第1周	第2周	第3周	第4周
正常组	18	16.23 ± 1.47	16.41 ± 1.89	16.27 ± 1.67	16.12 ± 1.40	16.25 ± 1.84
造模组	43	16.65 ± 1.32	16.35 ± 1.12	17.52 ± 1.57	18.56 ± 1.98 ^{△△}	23.46 ± 2.37 ^{△△}

注: 与正常组比较 [△] $P < 0.05$, ^{△△} $P < 0.01$ (下同)

3.2.2 清化胶囊对模型大鼠血压的影响 给药第 2 周血压有下降, 3 周时作用明显, 尤其是高、中剂量组, 低剂量组无显著作用。清脑降压颗粒作用与清

化胶囊基本相似。而正常大鼠给药 4 周, 血压未见下降(见表 2)。

3.2 对心脏血流动力学的影响 结果见表 3。与正常组比较, 模型组 SAP、DAP、LVSP、+ dp/dtmax 明显升高, 表明模型鼠在血压、左心室压升高同时, 心肌收缩功能亦增强。清化胶囊能降低血压、左心室压, 对心肌收缩力亦有恢复作用。正常给药组对血压及血流动力学各项指标无明显影响, 故未再做其他指标检测。

表 2 给药期间大鼠血压情况(kpa, $\bar{x} \pm s$, n = 8)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	给药前	给药后			
			1周	2周	3周	4周
正常对照组	-	16.50 ± 1.47	16.47 ± 1.32	16.60 ± 1.55	16.35 ± 1.50	16.63 ± 1.61
模型对照组	-	23.16 ± 2.15 ^{△△}	23.3 ± 1.93 ^{△△}	23.47 ± 2.11 ^{△△}	24.28 ± 2.23 ^{△△}	24.34 ± 2.05 ^{△△}
清化组	7.6	23.07 ± 2.06	22.81 ± 1.99	21.36 ± 2.18	20.83 ± 2.37 ^{**}	18.85 ± 2.55 ^{**}
	3.8	23.74 ± 1.81	23.30 ± 2.41	22.65 ± 1.95	21.30 ± 2.04 [*]	19.54 ± 2.36 ^{**}
	1.9	23.92 ± 2.23	24.05 ± 2.35	23.78 ± 1.56	23.38 ± 1.96	23.90 ± 1.87
清脑组	1.05	23.45 ± 2.10	23.17 ± 2.01	22.31 ± 1.94	21.51 ± 2.15 [*]	19.25 ± 2.28 ^{**}
正常给药组	7.6	16.71 ± 1.50	16.23 ± 1.87	16.62 ± 1.25	16.33 ± 1.42	16.15 ± 1.20

注: 与模型组比较^{*} $P < 0.05$, ^{**} $P < 0.01$ 。

表 3 清化胶囊对大鼠心脏血流动力学的影响($\bar{x} \pm s$, n = 8)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	HR/ 次/分	SAP/ kpa	DAP/ kpa	LVSP/ kpa	Lvedp/ kpa	+ dp/dtmax/ kpa·s ⁻¹	- dp/dtmax/ kpa·s ⁻¹
正常对照组	-	433 ± 55	18.7 ± 1.28	9.17 ± 1.16	20.2 ± 1.0	0.96 ± 0.24	1330 ± 172	978 ± 87
模型对照组	-	455 ± 26	25.3 ± 2.2 ^{△△}	12.42 ± 2.05 ^{△△}	26.4 ± 3.2 ^{△△}	1.26 ± 0.41	1684 ± 212 ^{△△}	1064 ± 152
清化组	7.6	428 ± 47	20.8 ± 2.9 ^{**}	9.36 ± 1.73 ^{**}	23.1 ± 2.5 ^{**}	1.18 ± 0.45	1434 ± 230 [*]	1081 ± 175
	3.8	435 ± 65	21.6 ± 2.7 ^{**}	10.11 ± 1.95 [*]	23.2 ± 1.4 [*]	1.12 ± 0.51	1451 ± 188 [*]	1039 ± 121
	1.9	451 ± 52	24.6 ± 1.5	11.25 ± 1.24	25.8 ± 2.3	1.20 ± 0.36	1726 ± 231	1052 ± 129
清脑组	1.05	465 ± 20	21.9 ± 2.1 ^{**}	10.20 ± 1.68 [*]	23.0 ± 1.8 [*]	1.13 ± 0.54	1470 ± 179 [*]	1102 ± 160
正常给药组	7.6	450 ± 41	19.0 ± 1.36	9.23 ± 1.02	20.6 ± 1.3	0.90 ± 0.32	1252 ± 150	941 ± 132

3.3 对心、肾脏器系数及病理学影响 模型组与其他组比较, 均无明显差异($P > 0.05$), 表明造模鼠的心、肾尚未发生形态和病理学改变。

3.4 对尿内 TMN 和 NE 的影响 24h 尿内 TMN (mg) 和 NE(μg) 的含量, 正常组分别为 0.056 ± 0.029 和 0.75 ± 0.22; 模型组升高为 0.123 ± 0.056 和 1.99 ± 0.59。清化胶囊可使之下降, 分别为高剂量组 0.056 ± 0.027($P < 0.01$) 和 0.91 ± 0.40($P < 0.01$), 中剂量组 0.068 ± 0.018($P < 0.05$) 和 1.44 ± 0.41(P

< 0.05), 低剂量组 0.091 ± 0.051 和 1.65 ± 0.60。清脑降压颗粒组为 0.074 ± 0.03($P < 0.05$) 和 1.40 ± 0.48($P < 0.05$)。提示给药对交感-肾上腺髓质功能有调节作用, 使儿茶酚胺类分泌减少。

3.5 对血浆内有关活性物质的影响 结果见表 4。模型组 cAMP、Ang II 及 TXB₂ 明显升高, 6-k-PGF_{1α}/TXB₂ 降低。给药对这些物质均有调整作用, 使 6-k-PGF_{1α}/TXB₂ 亦恢复正常。

表 4 清化胶囊对大鼠血浆 cAMP、TXB₂、6-k-PGF_{1α}、Ang II 含量影响($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ g·kg ⁻¹	CAMP/ pmol·ml ⁻¹	TXB ₂ / pg·ml ⁻¹	6-k-PGF _{1α} / pg·ml ⁻¹	6-k-PGF _{1α} / /TXB ₂	Ang II/ pg·ml ⁻¹
正常组	-	7.21 ± 1.12	422.9 ± 104.6	313.5 ± 87.2	0.77 ± 0.16	196.9 ± 86.2
模型组	-	10.07 ± 2.38 [△]	807.6 ± 172.0 ^{△△}	431.4 ± 123.0	0.54 ± 0.11 ^{△△}	331.5 ± 154.6 [△]
清化组	7.6	7.34 ± 1.67 ^{**}	530.7 ± 102.3 ^{**}	421.2 ± 92.6	0.82 ± 0.27 [*]	154.2 ± 47.0 ^{**}
	3.8	7.52 ± 1.63 [*]	591.5 ± 127.0 [*]	443.5 ± 74.6	0.75 ± 0.12 ^{**}	176.8 ± 60.6 [*]
	1.9	9.0 ± 1.48	651.4 ± 203.9	404.8 ± 134.3	0.62 ± 0.09	248.6 ± 103.1
清脑组	1.05	7.63 ± 1.50 [*]	513.3 ± 147.0 ^{**}	441.6 ± 96.4	0.71 ± 0.10 ^{**}	246.0 ± 74.5

3.6 对凝血 纤溶系统的影响 模型组各项指标与正常组无差异,表明本模型的凝血、纤溶系统无异常。各给药组对大鼠凝血和纤溶系统也无明显影响 ($P > 0.05$)。

3.7 对大鼠的利尿作用 24h 尿量(ml)与模型比较,药后 12h,清化胶囊高、中、低剂量组尿量分别增加 57.8%, 34.1%, 15.2%, 其中高剂量组有统计学意义 ($P < 0.05$)。但在后 12h,各组间尿量无明显差异 ($P > 0.05$)。表明清化胶囊主要在药后 12h 内发挥利尿作用,清脑降压颗粒无利尿作用。

4 讨论和结论

肝阳上亢证是高血压病最常见的证型之一,其主要病理生理基础为外周交感-肾上腺髓质功能偏亢^[2,3]。目前对相关证型的动物模型尚在探索中,有的用肾动脉结扎加制附片汤造模^[3]。我们采用温里药、麻黄碱和盐水复合造模法,前者为“肝阳上亢”证所设,不能引起高血压;盐水则相反。又因麻黄属解表药,与证型不符而改用麻黄碱,它可升压又有拟交感作用,但单用时模型成功率较低(20~30%),且动物死亡率高。三种因素综合应用后,大鼠除血压升高外,出现烦躁不安、易激怒、尖叫,同笼动物相互撕打,咬人等攻击行为,并且饮水量和排尿量增加,尿内儿茶酚胺类物质升高,具有交感-肾上腺髓质功能增强表现,以及 cAMP 升高,6-k-PGF_{1α}/TXB₂ 比例下降等三项主要指标的改变,与临床上基本一致。造模无需手术,其成功率约 80%,时间为 4 周左右,预试观察此后血压趋向稳定。

清化胶囊对该大鼠模型具有明显的降压作用,ig 给药后 2 周起效,3~4 周达作用高峰,并随剂量增加作用增强。还能改善心脏血流动力学;调整肝阳上亢证的交感-肾上腺髓质、环核苷酸及前列腺素系统。组方内夏枯草平肝潜阳为治肝阳上亢之主药,

葛根解肌清热疏肝,泽泻、黄连具清肝泄热之力,莱菔子降气,气降则血不上逆。现代药理研究表明,上述药物可通过不同途径产生降压作用,莱菔子和黄连可扩张外周血管,其作用类似酚妥拉明^[4,5],葛根素有 β 受体阻断和降低交感神经功能作用^[6],夏枯草总甙亦有显著的降压作用^[7],泽泻则能利尿。由此发挥有效的治疗效果。

一般认为交感神经、肾素血管紧张素系统对血压调节起着主要作用。儿茶酚胺、Ang II、TXA₂ 具缩血管作用,而 PGI₂ 有扩血管作用。清化胶囊可使模型大鼠尿内 TMN、NE 及血浆中 Ang II 降低,并使 6-k-PGF_{1α}/TXB₂ 比值升高,说明其降压作用可能通过抑制交感神经、减少儿茶酚胺类释放有关。

参考文献:

- [1] 王钦茂,陈光亮,汪远金,等. 心肌尔康抗病毒性心肌炎的实验研究[J]. 中国中药杂志, 2000, 25(5): 293.
- [2] 金益强,黎杏群,陈国林. 肝阳上亢证本质研究[J]. 中国中西医结合杂志, 1998, 8(3): 136.
- [3] 肖纯,金益强,胡随瑜,等. 潜阳方对高血压肝阳上亢证大鼠模型的实验研究[J]. 湖南中医学院学报, 1999, 19(2): 8.
- [4] 张永和,陈声武,周鸣. 莱菔子注射降压作用的实验研究[J]. 吉林中医药, 1996, (5): 41.
- [5] 费瑜,刘淑杰,费显让. 黄连素治疗原发性高血压疗效观察[J]. 白求恩医科大学学报, 1994, 20(5): 507.
- [6] 宋雪鹏,陈平平,柴象枢. 葛根素对自发性高血压大鼠的降压作用及其对血浆肾素活性的影响[J]. 中国药理学通报, 1998, 9(1): 55.
- [7] 王海波,张芝玉,苏中武,等. 夏枯草总甙对麻醉大鼠急性心肌梗死的保护作用及降压作用[J]. 中草药, 1994, 25(6): 302.