

刘林,李弘,王宇红,等. 天麻芎苈止眩片对自发性与肾性高血压模型大鼠影响的比较研究[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(6): 781-789.

Liu L, Li H, Wang YH, et al. Comparison of the effects of Tianma Xiongling Zhixuan Tablet on the blood pressure in spontaneously and renal hypertensive rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(6): 781-789.

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2019.06.015

天麻芎苈止眩片对自发性与肾性高血压模型大鼠影响的比较研究

刘林^{1,2}, 李弘³, 王宇红⁴, 任卫琼², 蔺晓源², 李苏², 柏正平^{1,3*}

(1. 湖南省中医药研究院, 长沙 410013; 2. 湖南中医药大学第一附属医院, 长沙 410007;
3. 湖南中医药大学, 长沙 410208; 4. 湖南中医药大学科技创新中心, 长沙, 410007)

【摘要】 目的 探讨天麻芎苈止眩片对自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)和肾性高血压大鼠(renal hypertensive rats, RHR)大鼠的影响。**方法** 采用RHR和SHR大鼠模型进行实验,连续给药4周,观察比较各周大鼠血压值、左心室指数(left ventricular mass index, LVMI)、生化指标及HE染色观察心脏、肾、脑、主动脉的病理形态变化。**结果** 天麻芎苈止眩片高、中剂量组能显著降低RHR和SHR大鼠的收缩压和舒张压($P < 0.01$ 或 0.05);低剂量组能够显著降低SHR大鼠的收缩压和舒张压($P < 0.01$ 或 0.05),但对RHR大鼠无显著的降压效果($P > 0.05$)。与模型组比,SHR高剂量组左室质量(left ventricular mass, LVM)明显减小,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其他各给药组SHR和RHR大鼠左心室LVM减轻,左心室指数减小,但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。与RHR模型组比,高剂量组能够显著降低RHR大鼠尿素氮(BUN)、肌酐(CREB)、肌酸激酶(CK)值,中剂量组大鼠能够显著降低乳酸脱氢酶(LDH)、CK、CREA、BUN值,低剂量组能够显著降低大鼠BUN值,差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 0.01)。与SHR模型组比,对SHR大鼠CK、CREA、CREA、BUN值有一定降低作用,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 天麻芎苈止眩片对两种不同高血压大鼠模型均有显著降压效应,具有能够将脉压差保持在合理范围,持续稳定调节血压的作用特点。天麻芎苈止眩片对高血压具有较好的防治药理作用。

【关键词】 肾性高血压大鼠;自发性高血压大鼠;高血压;左心室指数

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2019)06-0781-09

Comparison of the effects of Tianma Xiongling Zhixuan Tablet on the blood pressure in spontaneously and renal hypertensive rats

LIU Lin^{1,2}, LI Hong³, WANG Yuhong⁴, REN Weiqiong², LIN Xiaoyuan², LI Su², BAI Zhengping^{1,3*}

(1. Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410013, China. 2. the First Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007. 3. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208.

4. Institute of Innovation and Applied Research, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007)

Corresponding author: BAI Zhengping. E-mail: bzp121@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the effects of Tianma Xiongling Zhixuan tablets (TXZT) on the blood pressure of spontaneously hypertensive rats (SHRs) and renal hypertensive rats (RHRs). **Methods** Both SHRs and

【基金项目】国家自然科学基金(81473616);中国博士后基金项目(2018M632966);湖南省卫健委项目(C2019090);长沙市杰出创新青年培养计划(kq1802008);湖南中医药大学中医学国内一流建设学科资助(2018-2020年)。

Funded by National Natural Science Foundation of China (81473616), China Post-doctoral Foundation (2018M632966), Hunan Provincial Health Commission (C2019090), Changsha Outstanding Innovative Youth Training Plan (kq1802008), Subsidies for First-class Construction of Chinese Medicine in Hunan University of Chinese Medicine (2018-2020).

【作者简介】刘林,副研究员,医学博士,从事中药新药开发研究。Email: 286410883@qq.com

【通信作者】柏正平,主任医师,博士生导师,从事中医药临床研究。Email: bzp121@163.com

RHRs were used in the experiment, and the blood pressures of rats in each group were monitored. The left ventricular index (LVMI) of rats in each group was compared by the weighing method, the serum biochemical indexes were detected by ELISA, and the pathological changes of the heart, kidney, brain and aorta were observed using H&E staining. **Results** The high and middle doses of TXZT significantly lowered the systolic blood pressure (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) of RHRs and SHR rats ($P < 0.01$ or 0.05), whereas the low dose TXZT significantly lowered the SBP and DBP of SHR rats ($P < 0.01$ or 0.05), but had no significant effect on RHR rats ($P > 0.05$). Compared with the untreated model group, the LVMI of SHR rats treated with TXZT was significantly decreased in the high-dose group ($P < 0.05$), but not in other groups ($P > 0.05$). Compared with the RHR model group, the values of creatine kinase (CK), creatinine (CREA) and serum urea nitrogen (BUN) values in the high dose TXZT-treated rats were significantly decreased; Lactate dehydrogenase (LDH), CK, CREA and BUN values were significantly decreased with the middle dose group, and BUN values were significantly decreased with the low dose ($P < 0.01$ or 0.05). Compared with the SHR model group, the CK, CK, CREA and BUN values were decreased, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). **Conclusions** TXZT has good antihypertensive pharmacological effect on the two different rat models of hypertension, can keep the pulse pressure difference in a certain range, and has a sustaining and stable pharmacological action in regulating blood pressure. TXZT has good preventive and therapeutic effects on hypertension.

[Keywords] renal hypertensive rats; spontaneously hypertensive rats; hypertension; left ventricular mass index

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

高血压是我国常见的心血管疾病之一,长期处于高血压状态容易引发心、脑、肾和血管等靶器官不同程度的损害,严重危害人类的健康^[1-2]。本课题组以与人类原发性高血压相似的动物—自发性高血压大鼠(spontaneously hypertensive rats, SHR)和继发性高血压动物—两肾一夹(2K1C)高血压大鼠(renal hypertensive rats, RHR)为研究对象。采用具有平肝熄风、清热活血、利湿化痰之功效天麻苘苓止眩片(Tianma Xiongling Zhixuan Tablet, TXZT)进行干预,比较药物对两种高血压模型大鼠的血压、生化功能等指标的影响。比较探讨 TXZT 对 SHR 大鼠和 RHR 大鼠的降压效应和改善高血压病理进展的特点,阐明其内在防治规律,为抗高血压中药新药开发研究动物模型选择和临床应用提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

SPF 级 SD 大鼠,雄性,8~10 周龄,体重 180~220 g,购于湖南斯莱克景达实验动物有限公司实验动物中心【SCXK(湘)2016-0002】。SPF 级 SHR 大鼠,雄性,8~10 周龄,体重 180~200 g,购于北京维通利华实验动物中心【SCXK(京)2016-0006】。SPF 级 WKY 大鼠,雄性,8~10 周龄,体重 180~200 g,购于北京维通利华实验动物中心【SCXK(京)2016-0006】。饲养于湖南中医药大学第一附属医

院实验动物中心【SYXK(湘)2015-0003】,实验操作过程中符合实验动物伦理学要求(伦理审批号:ZYFY20161012)。

1.1.2 试剂与仪器

TXZT(每片 0.46 g),湖南中医药大学第一附属医院药剂科制备,批号 20170315, TXZT 成人临床日用量为每日 5.52 g。厄贝沙坦片(每片 75 mg),扬子江药业集团北京海燕药业有限公司生产,批号 16112152,厄贝沙坦片成人临床日用量为每日 300 mg。

尿素氮(BUN),批号 171024;肌酐(Crea),批号 170952;肌酸激酶(CK),批号 170952,乳酸脱氢酶(LDH),批号 170952;以上试剂为北京中生北控工程公司产品。

BP2010 无创血压检测仪,北京软隆科技有限责任公司;CA-500 血液分析仪,山东兰桥医学科技有限公司产品;RT-1904C 型全自动生化分析仪,深圳雷杜生命科学股份有限公司产品;显微镜摄影系统为 Olympus 产品。

1.2 方法

1.2.1 对 RHR 模型大鼠作用的研究

(1) 2K1C 法造模

动物适应性饲养 3 d 后,以无创血压检测仪检测大鼠血压,剔除血压异常者,按照血压随机分组,随机抽取 10 只大鼠为假手术组,其余大鼠均按照 2K1C 造模方法进行如下手术造模,造模后连续 4 周测定血压,以收缩压 ≥ 140 mmHg,且较术前血压超

出 20 mmHg 者为造模成功。假手术组大鼠除不结扎肾动脉外,其余手术操作均同上。

(2) 分组及给药

将成模大鼠按照收缩压随机分为 5 组,每组 10 只。分别为:模型对照组、厄贝沙坦对照组、天麻苧芩止眩片组高、中、低剂量组。模型组灌胃蒸馏水,阳性药组给予厄贝沙坦 27 mg/kg;TXZT 高、中、低剂量组分别按 2.0 g/kg、1.0 g/kg、0.5 g/kg 大鼠灌胃给药;每天给药 1 次,10 mL/kg,连续给药 4 周。

(3) 指标检测

①血压的测定:分别在给药前及药后每周,采用尾动脉测压法测量大鼠收缩压(SBP)和舒张压(DBP)。②LVMI 的测定:给药 4 周后,大鼠处死后迅速取出心脏,沿房室环剪去心房,沿室间隔剪去右心室,保留室间隔、左心室肌,以滤纸吸干后称重,计算左室质量与体重之比,以左室质量(LVM)与体重之比作为左心室指数(LVMI),计算公式: $LVMI = LVM/BW$ 。③生化指标检测:末次给药后,实验动物禁食 12 h,麻醉后腹主动脉采血,不抗凝,离心(4500 r/min, 10 min)分离血清, -80℃ 保存备用。严格按照试剂盒说明书的步骤操作检测生化指标。④病理检查大鼠取血后,迅速取左心室、肾、脑及主动脉,清洗干净,置于 4% 多聚甲醛中固定,浸蜡包埋,常规切片,HE 染色,观察组织形态学变化。

1.2.2 对 SHR 模型大鼠作用的研究

(1) 分组及给药

将 50 只 SHR 大鼠按照收缩压值随机分为:模型组、厄贝沙坦片组、天麻苧苕止眩片组高、中、低剂量组,每组 10 只,另设 10 只 WKY 大鼠为正常组。厄贝沙坦片组大鼠给予厄贝沙坦片 27 mg/kg;TXZT 高、中、低剂量组大鼠分别按 2.0 g/kg、1.0 g/kg、0.5 g/kg 大鼠给予药物;模型组和正常组分别给予等量蒸馏水;每天给药 1 次,10 mL/kg,灌胃给药,连续给药 4 周。

(2) 指标检测 SHR 大鼠收缩压(systolic blood pressure, SBP)和舒张压(diastolic blood pressure, DBP),LVMI 指数,生化及病理指标检测及方法同 RHR 大鼠实验。

1.3 统计学分析

应用 SPSS 19.0 统计软件处理。实验数据均以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,所有资料进行正态性检验;符合正态分布者,多组计量资料采用单因素

方差分析(One-way ANOVA),多重比较方差齐者用 LSD 和 SNK 法,方差不齐者用 Tamhane's T2 或 Dunnett's T3 法;不符合正态分布者采用秩和检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 对不同高血压模型大鼠 SBP 和 DBP 的影响

2.1.1 对 RHR 大鼠的影响

与 RHR 模型组比较,高剂量组大鼠给药后各周收缩压显著降低,高剂量组大鼠舒张压第 1、3、4 周显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05);中剂量组大鼠收缩压第 1、2、3、4 周显著降低,中剂量组大鼠舒张压第 4 周显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05);低剂量组大鼠收缩压和舒张压有一定降低,但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。(见图 1,图 2)

2.1.2 对 SHR 大鼠的影响

与 SHR 模型组比较,天麻苧苕止眩片高、中、低剂量组大鼠给药后各周的收缩压明显降低,第 2、3、4 周的舒张压明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05);天麻苧苕止眩片中、低剂量组第 3、4 周的舒张压明显降低,差异均有统计学意义($P < 0.01$ 或 0.05)。(见图 3,图 4)

2.2 对两种不同高血压模型大鼠 LVMI 的影响

2.2.1 对 RHR 大鼠 LVMI 的影响

与假手术组比较,模型组大鼠 LVM 明显增大,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其他各组 LVM 和 LVMI 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,其他各给药组 RHR 大鼠 LVM 减轻, LVMI 减小,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。(见图 5)

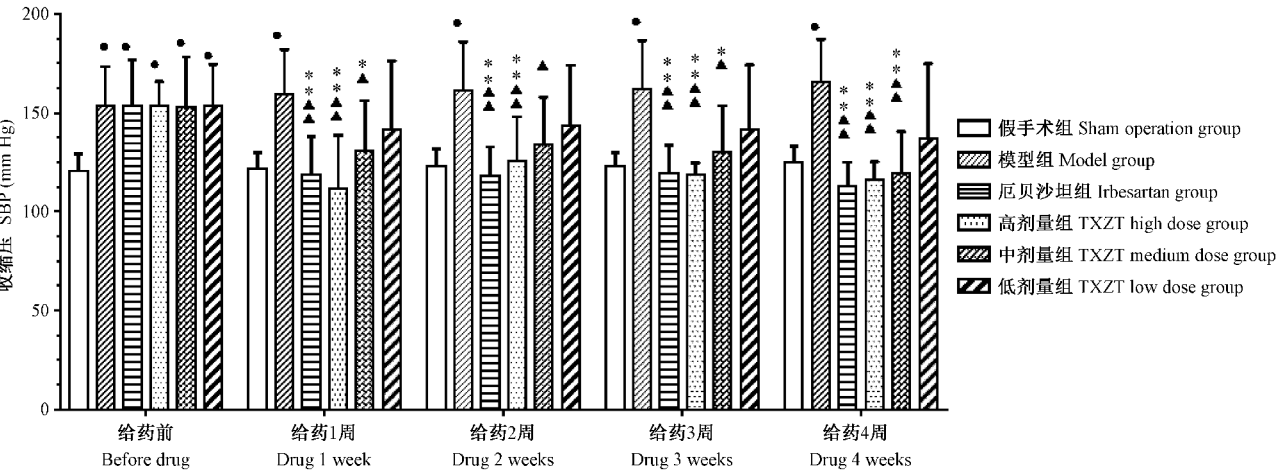
2.2.2 对 SHR 大鼠 LVMI 的影响

与 WKY 组比较,模型组及其他各组大鼠 LVMI 明显增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。其他各组 LVM 差异无统计学意义($P > 0.05$)。与模型组比较,高剂量组 LVM 明显减小,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其他各给药组 SHR 大鼠左心室 LVM 减轻, LVMI 减小,但差异不具有统计学意义($P > 0.05$)。(见图 6)

2.3 对两种不同高血压模型大鼠心、肾功能生化指标的影响

2.3.1 对 RHR 大鼠心、肾功能生化指标的影响

如表 1 所示,与假手术组比较,模型组大鼠 LDH、CK、CREA、BUN 值显著升高,差异具有统计学



注:自身前后比较, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与假手术组比较, • $P < 0.05$, •• $P < 0.01$;与模型组比较, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$ 。下图同。

图 1 天麻芩苈止眩片对 RHR 大鼠 SBP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Note. Self comparison, before and after drug administration, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the sham operation group, • $P < 0.05$, •• $P < 0.01$. Compared with the model group, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$. The same in the following figure.

Figure 1 Effect of TXZT on the systolic blood pressure in the RHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

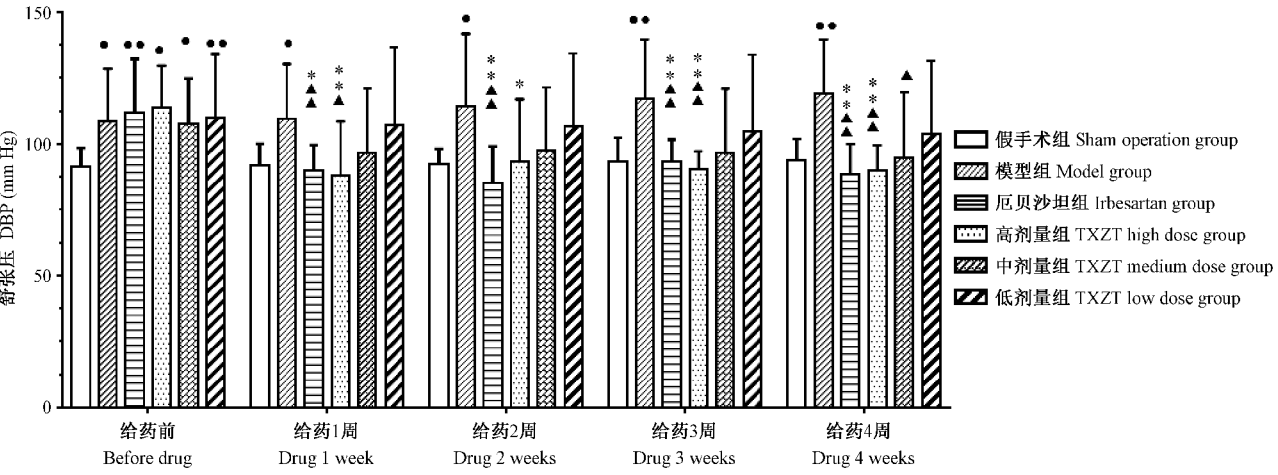


图 2 天麻芩苈止眩片对 RHR 大鼠 DBP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

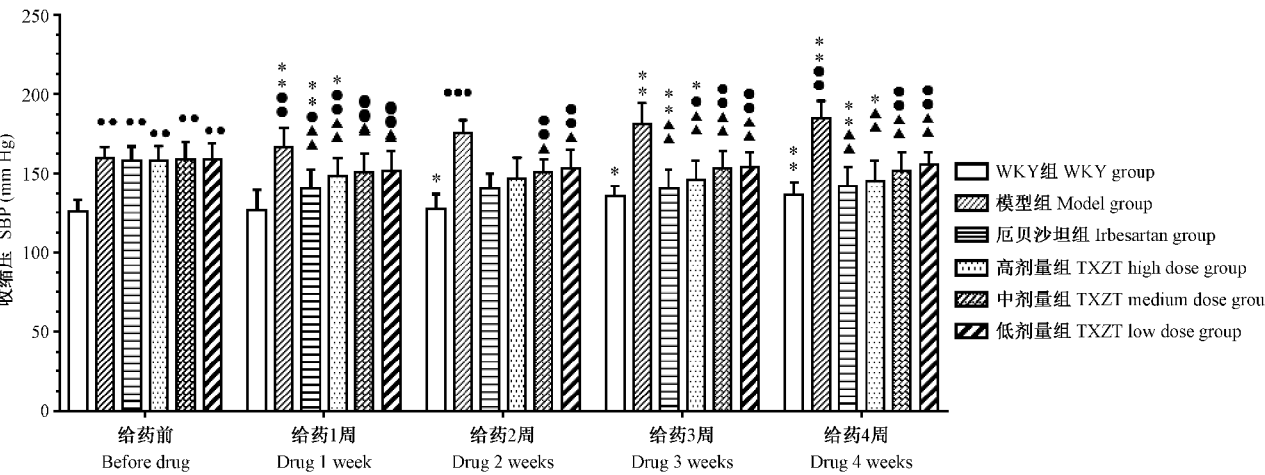
Figure 2 Effect of TXZT on the diastolic blood pressure in the RHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

意义 ($P < 0.01$ 或 0.05)。高、中、低剂量组大鼠 CREA、BUN 值显著升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),其他大鼠血常规指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与模型组比较,高剂量组大鼠 CK、CREA、BUN 值显著降低,差异具有统计学意义 $P < 0.01$ 或 0.05)。中剂量组大鼠 LDH、CK、CREA、BUN 值显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$ 或 0.05)。低剂量组大鼠 BUN 值显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其他给药组生化指标值差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。提示,天麻芩苈止眩片有一定的改善 RHR 大鼠心、肾功能药理作用。

2.3.2 对 SHR 模型大鼠心、肾生化指标的影响

如表 2 所示,与 WKY 组比较,模型组大鼠 LDH、CK 值显著升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其他各给药组大鼠血常规指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

与模型组比较,高、中、低剂量组大鼠 CK、CREA、CREA、BUN 值有一定降低,但差异不具有统计学意义 ($P > 0.05$)。提示,与 WKY 组比较,SHR 大鼠心功能生化指标存在明显异常。天麻芩苈止眩片有一定的改善 SHR 大鼠心功能药理作用趋势。



注：自身前后比较，* $P < 0.05$ ，** $P < 0.01$ ；与 WKY 组比较，● $P < 0.05$ ，●● $P < 0.01$ ；与模型组比较，▲ $P < 0.05$ ，▲▲ $P < 0.01$ 。下图同。

图 3 天麻芎零止眩片对 SHR 大鼠 SBP 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Note. Self comparison, before and after drug administration, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$. Compared with the WKY group, ● $P < 0.05$, ●● $P < 0.01$. Compared with the model group, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$. The same in the following figure.

Figure 3 Effect of TXZT on the systolic blood pressure in the SHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

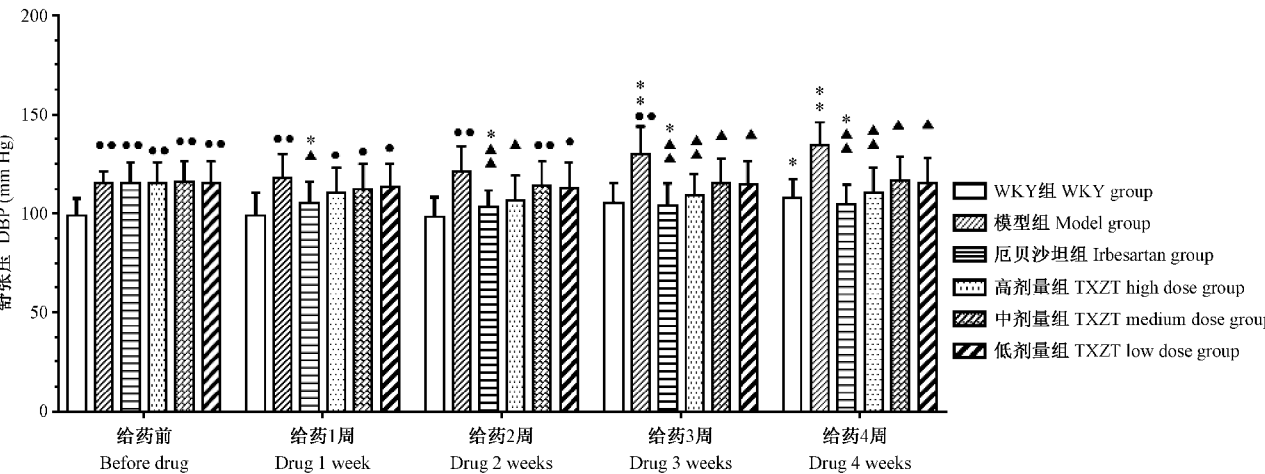


图 4 天麻芎零止眩片对 SHR 大鼠 DBP 的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Figure 4 Effect of TXZT on the diastolic blood pressure in the SHR rats ($\bar{x} \pm s, n = 10$)

2.4 对两种不同高血压模型大鼠靶器官的影响

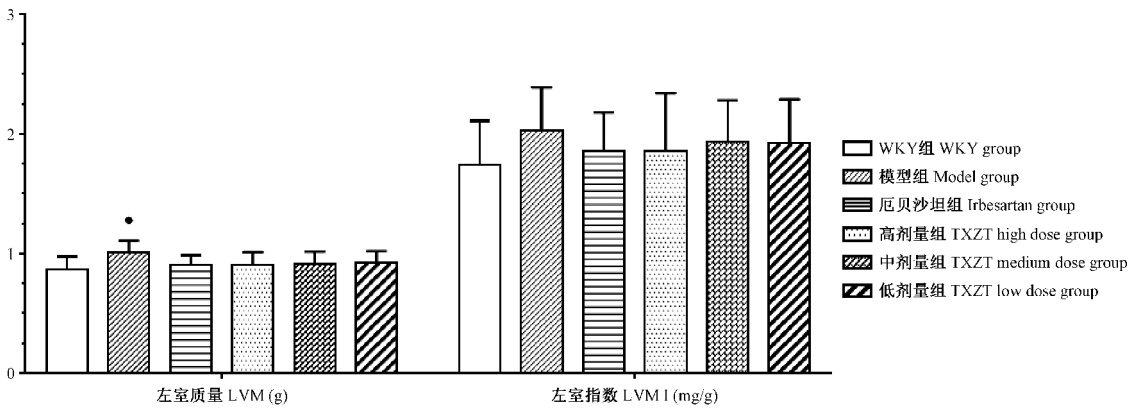
2.4.1 对 RHR 大鼠心、肾、脑、主动脉病理形态的影响

HE 染色病理学观察,模型大鼠组与假手术组大鼠心、肾及主动脉存在一定的病理变化,主要表现左室心肌细胞肥大或部分消失,细胞横径增大,被纤维组织替代,并伴有炎性细胞浸润。肾小动脉管壁增厚,管腔狭窄,肾小管及肾小球均出现不同程度的萎缩,同时伴有肾间质纤维化。主动脉内膜明显增厚,肌纤维排列不整齐,粗细不一。脑组织未见明显变化。经过天麻芎零止眩片治疗 4 周后,心肌纤维排列较整齐,细胞横径大小差异不大,肾小管及肾小球萎缩程度

减轻,主动脉内膜完整、排列整齐。天麻芎零止眩片能较好的改善 RHR 大鼠左心室、肾脏、血管病理结构,对高血压靶器官具有一定的保护作用。(见图 7)

2.4.2 对 SHR 大鼠心脏、肾、脑、主动脉病理形态的影响

给药治疗 4 周,病理检查提示,WKY 组大鼠血管内膜完整,细胞排列整齐清晰、无明显增生;模型组大鼠血管内膜明显损伤,不完整,明显增厚;止眩片高剂量组大鼠血管病理改善,内膜较光滑,排列较整齐复方,中剂量组大鼠血管内膜轻损伤,平滑肌细胞增殖,低剂量组大鼠血管内膜轻损伤,中膜增厚,平滑肌细胞增殖。(见图 8)

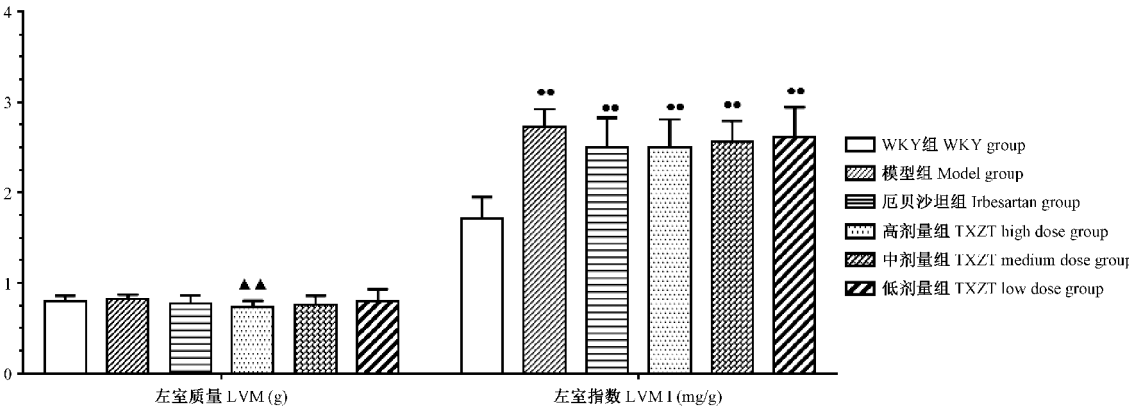


注:与假手术组比较,● $P<0.05$,●● $P<0.01$;与模型组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

图 5 天麻苧苧止眩片对 RHR 模型大鼠 LVM 及 LVMI 的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Note. Compared with the sham operation group, ● $P<0.05$, ●● $P<0.01$. Compared with the model group, ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$.

Figure 5 Effects of TXZT on the left ventricular mass and left ventricular mass index of the RHR rat models ($\bar{x}\pm s, n=10$)



注:与 WKY 组比较,● $P<0.05$,●● $P<0.01$;与模型组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

图 6 天麻苧苧止眩片对 SHR 模型大鼠 LVM 及 LVMI 的影响($\bar{x}\pm s, n=10$)

Note. Compared with the WKY group, ● $P<0.05$, ●● $P<0.01$. Compared with the model group, ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$.

Figure 6 Effects of TXZT on the left ventricular mass and left ventricular mass index of SHR rat model($\bar{x}\pm s, n=10$)

表 1 天麻苧苧止眩片对 RHR 大鼠心、肾功能生化指标的影响 ($\bar{x}\pm s, n=10$)

Table 1	Effects of TXZT on biochemical indexes of heart and kidney function in the RHR rats($\bar{x}\pm s, n=10$)			
组别 Groups	LDH (U/L)	CK (U/L)	CREA ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
假手术组 Sham operation group	856 $\pm$ 235	356 $\pm$ 135	75.47 $\pm$ 8.25	6.32 $\pm$ 0.91
模型组 Model group	1192 $\pm$ 365●	485 $\pm$ 110●	93.89 $\pm$ 6.42●●	9.63 $\pm$ 0.88●●
厄贝沙坦组 Irbesartan group	840 $\pm$ 329▲	280 $\pm$ 142▲▲	86.40 $\pm$ 12.31●	8.20 $\pm$ 2.01●●
高剂量组 TXZT high dose group	881 $\pm$ 383	342 $\pm$ 136▲	82.91 $\pm$ 11.03▲▲	7.51 $\pm$ 0.80●●●▲
中剂量组 TXZT medium dose group	859 $\pm$ 307▲	341 $\pm$ 180▲	83.11 $\pm$ 5.19●▲▲	7.59 $\pm$ 0.66●●●▲
低剂量组 TXZT low dose group	973 $\pm$ 351	397 $\pm$ 215	87.20 $\pm$ 9.19●●	7.63 $\pm$ 0.79●●●▲

注:与假手术组比较,● $P<0.05$,●● $P<0.01$;与模型组比较,▲ $P<0.05$,▲▲ $P<0.01$ 。

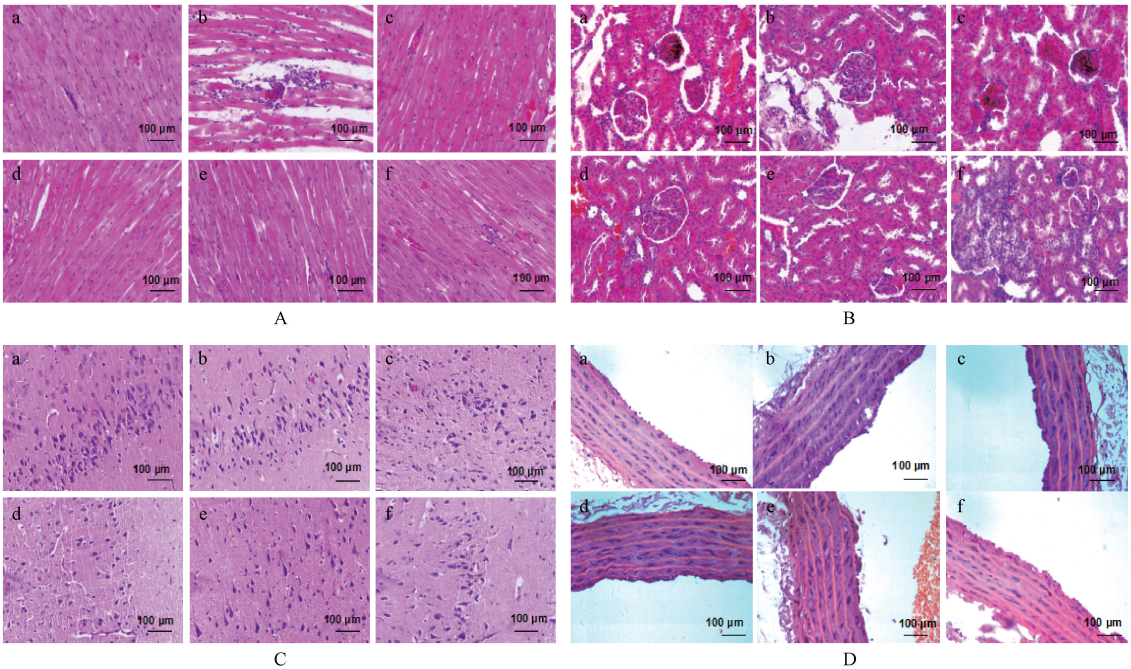
Note. Compared with the sham operation group, ● $P<0.05$, ●● $P<0.01$. Compared with the model group, ▲ $P<0.05$, ▲▲ $P<0.01$.

表 2 对 SHR 模型大鼠心、肾功能生化指标的影响($\bar{x} \pm s, n = 10$)

Table 2 Effects of TXZT on biochemical indexes of heart and kidney functions in the SHR rats($\bar{x} \pm s, n = 10$)

组别 Groups	LDH (U/L)	CK (U/L)	CREA ($\mu\text{mol/L}$)	BUN (mmol/L)
WKY 组 WKY group	1105.77 $\pm$ 399.17	418.30 $\pm$ 103.20	82.55 $\pm$ 10.88	8.98 $\pm$ 1.50
模型组 Model group	1509.01 $\pm$ 432.59 [●]	570.20 $\pm$ 178.40 [●]	90.21 $\pm$ 8.55	10.25 $\pm$ 1.25
厄贝沙坦组 Irbesartan group	1472.39 $\pm$ 462.76	494.20 $\pm$ 218.50	85.55 $\pm$ 13.48	9.22 $\pm$ 2.51
高剂量组 TXZT high dose group	1314.06 $\pm$ 472.35	414.20 $\pm$ 226.60	87.89 $\pm$ 12.25	9.08 $\pm$ 0.97
中剂量组 TXZT medium dose group	1347.55 $\pm$ 463.50	428.10 $\pm$ 130.50	85.58 $\pm$ 9.27	9.28 $\pm$ 1.12
低剂量组 TXZT low dose group	1294.81 $\pm$ 499.77	422.90 $\pm$ 155.70	88.22 $\pm$ 10.29	9.34 $\pm$ 1.25

注:与 WKY 组比较,● $P < 0.05$,●● $P < 0.01$;与模型组比较,▲ $P < 0.05$,▲▲ $P < 0.01$ 。
Note. Compared with the WKY group, ● $P < 0.05$, ●● $P < 0.01$. Compared with the model group, ▲ $P < 0.05$, ▲▲ $P < 0.01$.



注:a,假手术组;b,模型组;c,厄贝沙坦组;d,止眩片高剂量组;e,止眩片中剂量组;f,止眩片低剂量组。

图 7 RHR 大鼠左心室(A)、肾(B)、脑(C)、主动脉(D)病理形态检测(HE 染色)

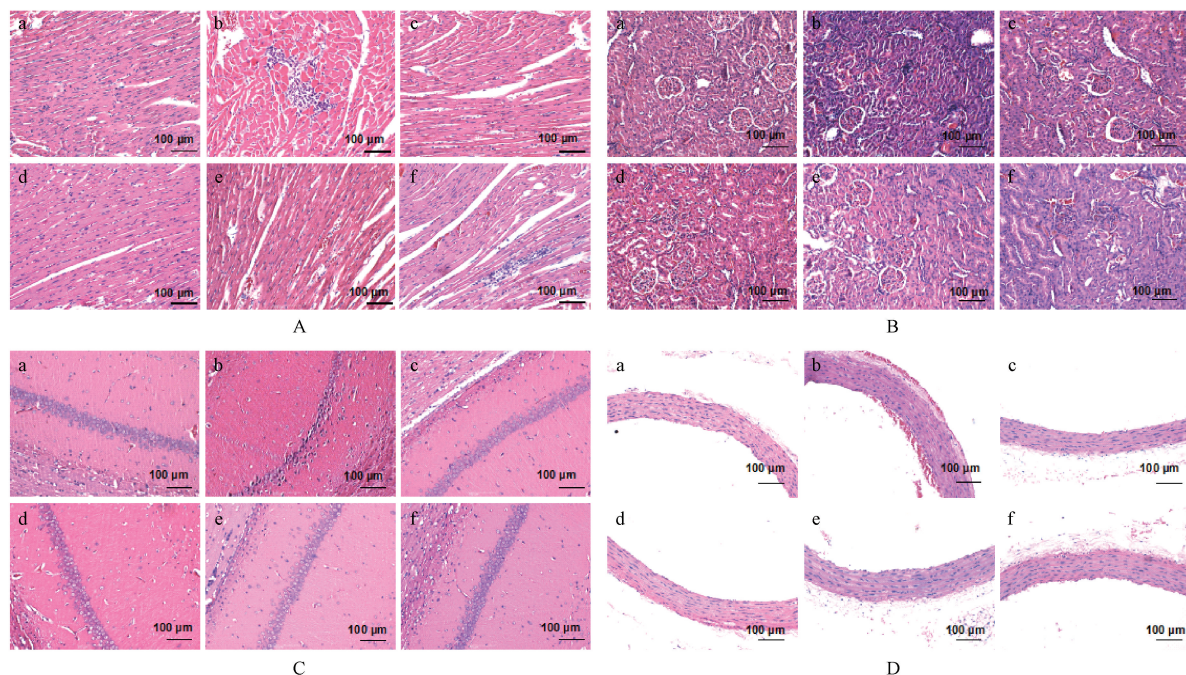
Note. a, Sham operation group. b, Model group. c, Irbesartan group. d, High dose group. e, Medium dose group. f, Low dose group.

Figure 7 Pathological changes of the left ventricle (A), kidney (B), brain (C) and aorta (D) in the RHR rats (HE staining)

3 讨论

高血压严重危害人类健康,长期处于高血压状态可造成心、脑、肾和血管等靶器官不同程度的损害。对应于人类高血压病理机制,高血压大鼠模型也可分为两大类:自发性高血压大鼠(SHR)和继发性高血压大鼠模型(如:两肾一夹型肾性高血压大鼠(RHR)等)^[3]。大鼠 SHR 从发病机制、并发症、外周血管阻力变化、对盐的敏感性等多方面来讲,都与人类高血压相似,是目前国际上公认的最接近人类原发性高血压的动物模型,已广泛应用于原发性高血压及抗高血压药物筛选^[4-5]。两肾一夹法高血压大鼠是研究肾血管性高血压最常用的模型,以肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-

aldosterone system, RAAS)激活为主,是国际上常用的经典的继发性高血压动物模型,在目前筛选降压药物中选用较多^[6]。两者相比,SHR 大鼠心功能较 RHR 大鼠低;RHR 大鼠肾组织肾素、血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II) 及醛固酮较高,且肾性高血压大鼠血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)mRNA 的表达量较 SHR 大鼠的低;此外,RHR 大鼠还有着窦性心动过缓、肾组织损伤等特点^[7-9]。本课题组在采用 RHR 和 SHR 进行研究时发现,两者血压均呈上升趋势,但是 SHR 大鼠的血压上升的更高、更快。RHR 大鼠血压不稳定,偏差大,造成这种现象的原因可能是因为左肾动脉结扎导致该侧肾脏缺血,而另一侧肾脏不触及。在本次研究中,我们发现天麻芎芩止眩片能够降低两种



注: a, WKY 组; b, 模型组; c, 厄贝沙坦组; d, 止眩片高剂量组; e, 止眩片中剂量组; f, 止眩片低剂量组。

图 8 SHR 大鼠左心室(A)、肾(B)、脑(C)、主动脉(D)病理形态检测(HE 染色)

Note. a, WKY group. b, Model group. c, Irbesartan group. d, TXZT high dose group. e, TXZT medium dose group. f, Low Dose Group.

Figure 8 Pathological changes of the left vnticle(A), kidney (B), brain (C) and aorta (D) in the SHR rats(HE staining)

大鼠模型的收缩压和舒张压;能够明显的减小 SHR 大鼠的 LVMI 值,但对 RHR 大鼠的效果不明显;对于心肾功能,其可以很好的改善 RHR 的心肾功能,对 SHR 大鼠具有改善作用,但无统计学差异,可能是因为 SHR 大鼠早期的肾损伤不明显。

长期处于高血压状态下,易导致患者心、脑、肾、血管等多靶点、多器官器质性病变和功能性损害^[10-11]。中医药防治高血压病及其并发症立足于整体辨证论治,可对其多环节、多途径、多靶点进行调节,在降低血压、减轻或逆转靶器官损害、防止严重并发症、改善临床症状及提高患者生活质量等方面均具有较好的作用^[12-15]。本实验使用的中药天麻芎苈止眩片是由天麻、川芎等中药组成的复方,具有平肝熄风、清热活血、利湿化痰的功效,临床上主要用于治疗高血压病,眩晕耳鸣,头痛头胀等证者。研究发现,天麻的主要有效成分天麻素能够改善其大中动脉管壁弹性^[16],改善血管内皮功能,抗脂质过氧化损伤,降低血压等^[17-18];其地上部分能够减慢心率使心输出量减少,从而使动脉血流量降低,降低 RHR 血压^[19];此外,还有研究发现,天麻素可以改善心肌缺血/再灌注损伤从而保护心肌细胞^[20]。川芎主要有效成分川芎嗪能够显著增加肾血流,延缓慢性肾损害;抑制血管内皮细胞的分泌乳酸脱氢酶及丙二醛,减轻血管内皮细胞的损伤程

度;降低血压^[21]。通过本实验发现天麻芎苈止眩片对 SHR 大鼠及 RHR 大鼠均具有良好的降血压药理效应,且能够减少心、肾、血管等靶器官的损害,而这种改善作用可能是通过川芎的肾保护作用,天麻的心肌细胞保护作用及改善大中动脉管壁弹性作用等不同中药的综合药理作用来实现的,体现了中医药改善靶器官损伤治疗高血压的优势。

综上所述,天麻芎苈止眩片对两种不同高血压大鼠模型均具有良好降压药理效应。能够将脉压差保持在一定的范围,具有持续稳定的调控血压的药理作用。对高血压模型大鼠的心、肾靶器官损伤具有一定的保护作用,对中医药防治高血压病临床和实验研究具有重要的指导意义。

参考文献(References)

- [1] 侯永兰, 李石林, 刘玲玲. MicroRNA-137 与 Ang II 在自发性高血压大鼠心脏重构中的作用[J]. 中国比较医学杂志, 2016, 26(7): 52-56.
Hou YL, Li SL, Liu LL. Effects of MicroRNA-37 and Ang II on cardiac remodeling in spontaneously hypertensive rats [J]. Chin J Comp Med, 2016, 26(7): 52-56.
- [2] 赵胜楠, 何黎黎, 李自强, 等. 高血压合并高脂血症大鼠模型的实验研究[J]. 中国比较医学杂志, 2018, 28(2): 33-39+89.
Zhao SN, He LL, Li ZQ, et al. Establishment and characterization of a rat model of hypertension with hyperlipidemia [J]. Chin J Comp Med, 2018, 28(2): 33-39+89.

- [3] 沈智洁, 张志辉, 杨侃. 高血压实验动物模型的研究进展[J]. 中国循环杂志, 2014, 29(3): 232-234.
Shen ZJ, Zhang ZH, Yang K. Advances in experimental animal models of hypertension [J]. Chin Circul J, 2014, 29(3): 232-234.
- [4] 高婷, 刘健, 樊小农, 等. 自发性高血压大鼠模型的应用概况[J]. 实验动物科学, 2013, 30(6): 57-60.
Gao T, Liu J, Fan XN, et al. Application of spontaneously hypertensive rat model[J]. Lab Anim Sci, 2013, 30(6): 57-60.
- [5] 田永路, 李艳丽, 李军, 等. 不同周龄自发性高血压大鼠的动态血压变化与心脏的组织学改变[J]. 中国实验动物学报, 2010, 18(2): 164-167+191.
Tian YL, Li YL, Li J, et al. Hemodynamic variation and histological alterations of the heart in spontaneous hypertensive rats at different weeks of age [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2010, 18(2): 164-167+191.
- [6] 李立强, 王聪, 谷涌泉, 等. 彩色多普勒超声技术对两肾一夹型肾血管性高血压大鼠模型的评价[J]. 新医学, 2018, 49(11): 803-806.
Li LQ, Wang C, Gu YQ, et al. Evaluation of a two-kidney, one-clip renal vascular hypertensive rat model by color Doppler ultrasonography [J]. J New Med, 2018, 49(11): 803-806.
- [7] 王娟, 赵英强. 肾性高血压大鼠模型与自发性高血压大鼠的比较[J]. 湖南中医杂志, 2014, 30(6): 144-146.
Wang J, Zhao YQ. Comparison between rat model of renal hypertension and rat model of spontaneous hypertension [J]. Hunan J Tradit Chin Med, 2014, 30(6): 144-146.
- [8] 陈建双, 王一帆, 李莎莎, 等. 决明子蒽醌苷对两肾一夹高血压大鼠肾损伤的保护作用[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37: 4752-4753.
Chen JS, Wang YF, Li SS, et al. Protective effect of Senna obtusifolia on renal injury in renovascular hypertensive rats [J]. Chin J Gerontol, 2017, 37: 4752-4753.
- [9] 徐亚玲. 有氧运动时程对 2K1C 肾血管高血压大鼠心血管及肾脏功能的影响[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(8): 1379-1385.
Xu YL. Effects of aerobic exercise time on cardiovascular and renal functions of 2K1C renal vascular hypertensive rats [J]. Chin J Pathophysiol, 2017, 33(8): 1379-1385.
- [10] 尚倩倩, 王蕾, 陈兆善, 等. 159 例原发性高血压病合并靶器官损害患者脉图参数分析[J]. 世界科学技术—中医药现代化, 2016, 18(6): 1033-1038.
Shang QQ, Wang L, Chen ZS, et al. Analysis of pulse parameters among 159 primary hypertension patients with target organ damage [J]. World Sci Tec/Modernization of TCM and Mat Med, 2016, 18(6): 1033-1038.
- [11] 孙丽敏. 中年高血压患者脉压与肾功能指标相关性的分析[J]. 中国比较医学杂志, 2013, 23(5): 76-77.
Sun LM. The correlation analysis between pulse pressure and kidney function index in middle-aged patients with hypertension [J]. Chin J Comp Med, 2013, 23(5): 76-77.
- [12] 熊煜, 张荣珍. 高血压病靶器官损害与中医证型相关性研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2013, 22(17): 1830-1832.
Xiong Y, Zhang RA. Correlation study on target organ damage and TCM syndrome type in patients with hypertension [J]. Modern J Integrated Tradit Chin West Med, 2013, 22(17): 1830-1832.
- [13] 秦大成. 中医辨证论治对高血压患者靶器官损害的保护作用研究[J]. 贵阳中医学院学报, 2014, 36(4): 102-105.
Qin DC. Protective effect of TCM Syndrome differentiation and treatment on target organ damage in patients with hypertension [J]. Guiyang Coll Tradit Chin Med, 2014, 36(4): 102-105.
- [14] 顾静, 郭超, 车敏, 等. 黄芪对高血压大鼠血管重构中内质网应激反应的影响[J]. 中国实验动物学报, 2019, 27(1): 65-71.
Gu J, Guo C, Che M, et al. Effect of astragalus on endoplasmic reticulum stress during the vascular remodeling in hypertensive rats [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2019, 27(1): 65-71.
- [15] 王德军, 张利棕, 方明笋, 等. 土茯苓对肾性高血压大鼠血压的调节作用和机制[J]. 中国比较医学杂志, 2011, 21(12): 46-50.
Wang DJ, Zhang LZ, Fang MS, et al. Regulatory effects and mechanism of Smilax glabra on blood pressure in renovascular hypertensive rats [J]. Chin J Comp Med, 2011, 21(12): 46-50.
- [16] 曹书奎. 天麻素注射液联合贝那普利治疗高血压的疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2016, 29(17): 3040-3042.
Cao SK. Effect of Gastrodin injection combined with Puli on hypertension [J]. J Med Theor Prac, 2016, 29(17): 3040-3042.
- [17] 张成宸, 石京山. 天麻的酚类成分及其中枢神经药理作用研究进展[J]. 中药药理与临床, 2019, 35(2): 167-174.
Zhang CC, Shi JS. A review on phenolic components in Gastrodia elata Blume and its pharmacological effects on the central nervous system [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2019, 35(2): 167-174.
- [18] 陈湖海, 黄涛, 刘辉. 天麻素对高血压大鼠血压变化、血管保护作用及氧化应激反应机制研究[J]. 世界中医药, 2016, 11(11): 2385-2388.
Chen HH, Huang T, Liu H. Gastrodin's effect on rats blood pressure changes and vascular protective effects of oxidative stress response [J]. World Chin Med, 2016, 11(11): 2385-2388.
- [19] 李燕, 谢森, 邵明莎, 等. 近 10 年来天麻的药理作用及化学成分研究进展[J]. 中华中医药学刊, 2017, 35(12): 2987-2993.
Li Y, Xie M, Shao MS, et al. Research progress on pharmacological activities and chemical constituents of last ten years on Gastrodia elata Blume [J]. Chin Archives of TCM, 2017, 35(12): 2987-2993.
- [20] 周慧君. 天麻有效成分的药理作用与临床应用研究进展[J]. 中医临床研究, 2016, 8(22): 56-58.
Zhou HJ. A review on pharmacological action of active principle in gastrodia Gastrodia elata and the clinical application [J]. Clin J Chin Med, 2016, 8(22): 56-58.
- [21] 罗仁书, 何治勇. 川芎有效成分药理作用的研究进展[J]. 中国医院用药评价与分析, 2018, 18(9): 1294-1296.
Luo RS, He ZY. Pharmacological action of effective components of Ligusticum chuanxiong [J]. Eval Anal Drug-Use Hosp Chin, 2018, 18(9): 1294-1296.