丹红注射液对肾性高血压大鼠离体心脏心功能的影响

祁　涛[1]　陈德森[2]　邹佩霞[3]　姚　远[3]　李　莉[2]

（1 河南省平煤神马医疗集团总医院神经内科，平顶山，467099；2 湖北医药学院机能实验室，十堰，442000；
3 湖北医药学院附属太和医院儿科，十堰，442000）

摘要　目的：观察丹红注射液对肾性高血压模型大鼠离体心脏心功能的影响。方法：30 只采用双肾双狭方法制备肾性高血压模型成功的大鼠，随机分为模型组、维拉帕米组及丹红组，3 组大鼠均断头取心脏，采用 Langendorff 离体心脏灌流法测定肾性高血压模型大鼠离体心脏在给予丹红注射液灌流 10 min 前及灌流后 0.5 h，1 h，2 h 左室内压力最大上升/下降速率（±LV dp/dt max），左室舒张末期内径（Left Ventricular End - Diastolic Diameter，LVEDD），左室收缩末期内径（Left Ventricular End Systolic Diameter，LVESD），左室内压力峰值（Left Indoor Pressure Peak，LVSP）及左室射血分数（Left Ventricular Ejection Fraction，LVEF）。并以此评价丹红注射液对肾性高血压模型大鼠离体心脏心功能的影响。结果：在灌流丹红注射液 2 h 时后可降低肾性高血压大鼠离体心脏 ±LV dp/dt max、LVSP、LVEF，与模型组比较，$P < 0.05$，差异有统计学意义；对 LVEDP 及 LVEDP 则无明显影响。结论：丹红注射液对肾性高血压大鼠离体心脏具有降低心脏做功的作用，这与其降低心肌收缩力、减轻心脏负荷而起到保护心肌和改善心功能有关。

关键词　丹红注射液；肾性高血压模型大鼠；离体心脏；心功能

Danhong Injection on in Vitro Heart Function of Renal Hypertensive Rats

Qi Tao[1], Chen Desen[2], Zhou Peixia[3], Yao Yuan[3], Li Li[2]

（1 *Neurology Department*, *General Hospital of Henang Province*, *Ping Dinshan* 467099, *China*; 2 *Hubei University of Medicine*, *Shiyan* 442000, *China*; 3 *Pediatric Department*, *Taihe Hospital affiliated to Hubei University of Medicine*, *Shiyan* 442000, *China*）

Abstract　**Objective**: To observe the Danhong injection on renal hypertension model of rats in vitro heart function. **Methods**: Thirty renal hypertension model rats made through double kidney double narrow method were randomly divided into model group, verapamil group and Danhong group. Rats in all three groups were beheaded and taken the heart, and the heart perfusion in vitro of Langendorff method was used to measure renal hypertensive model rat heart in vitro for 10 min before Dansheng injection perfusion and perfusion after 0.5, 1, 2 h left indoor pressure maximum increase/decrease rate (plus or minus ±LV dp/dtmax) (mmHg/s), left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), left ventricular end systolic diameter (LVESD), left indoor pressure peak (LVSP) and left ventricular ejection fraction (LVEF). And this evaluation Danhong injection on renal hypertension model of rat in vitro heart function. **Results**: Two hours after perfusion of Danhong injection, renal hypertensive rats in vitro heart ±LV dp/dtmax, LVSP, LVEF dropped, compared with model group, $P < 0.05$, and there was significant difference. The LVEDD (and LVEDP showed no obvious influence. **Conclusion**: Danhong injection on renal hypertensive rats in vitro heart has the function of reducing heart work, and lowering myocardial contraction force, as well as reducing heart load and protecting the myocardium and improving heart function.

Key Words　Danhong injection; Renal hypertension model rats; In vitro heart; Cardiac function

中图分类号：R285.6　　**文献标识码**：A　　**doi**：10.3969/j.issn.1673-7202.2015.07.025

肾性高血压（Renal Hypertension，RH）是由于肾实质性病变而导致的血压升高，是继发性高血压的一种[1]。本病的发生主要是由于肾细小动脉狭窄、间质组织和结缔组织增生、肾小管萎缩、肾脏血流灌注不足造成的肾脏既有实质性损害最终导致高血压的发生。而高血压又会造成心脏的损害，主要导致左心室肥厚，二者相互促进，会使疾病进一步发展，因此，对于 RH 需积极治疗。由于丹红注射液对于 RH 心功能的影响及其机制鲜有报道，本实验通过建立大鼠 RH 模型，通过 Langendorff 离体心脏灌流离体大鼠心脏[2]，测定丹红注射液对离体 RH 大鼠心功能作用进行了系统观察，初步分析其对离体大鼠心功能的影响及其可能作用机制，为其用于 RH 的治疗提供可靠的实验依据，以期增加其临床适应证，并为预防其在治疗心血管及其他系统疾病中可能出现的不良反应提供实验和理论依据。

作者简介：祁涛（1967.2—），女，汉族，主治医师，学士，从事临床药理学及神经内科诊疗
通信作者：李莉（1969—），女，学士，实验师，药理学及临床药理学研究，湖北医药学院机能实验室，E-mail：cdscds1226@126.com

1 材料和方法

1.1 实验动物 SD 大鼠 50 只,体重 180 ~ 220 g,雌雄不拘,湖北医药学院实验动物中心提供,实验动物生产许可证 SCXK(鄂)2011 - 0008,实验动物设施使用许可证 SYXK(鄂)2011 - 0031。

1.2 仪器及药品 BL - 420F 生物功能实验系统(成都泰盟电子有限公司);BP - 6 无创动物血压测试仪(成都泰盟电子有限公司);Langendorff - Perfused 离体心脏模型监测仪;丹红注射液(北京第四制药厂,批号 961048);维拉帕米(江苏方强制药厂生产,批号:20081008)。

1.3 RH 模型大鼠制备方法 参照文献[3]行双肾双狭方法制备 RH 模型大鼠。大鼠按戊巴比妥钠(0.05 g/kg,ip)腹腔注射麻醉,俯卧位固定于手术台,碘伏消毒备皮,于第 3 腰椎棘突处沿背部后正中线切开皮肤,用玻璃分针钝性分离皮下筋膜,打开腹腔,找到肾脏及肾门。分别分离出左右两侧肾动脉约 0.5 cm,肾动脉下穿入无菌手术线,用 5 号针头与肾动脉血管长轴平行放置,扎紧肾动脉和针头,观察肾脏颜色变深以确定狭闭程度后抽出针灸针;观察 30 min 确认双肾无明显的瘀血、坏死或苍白后,缝合伤口并消毒处理。术后肌肉注射青霉素 G 8 万 U,共 5 d,1 次/d。术后自由进食饮水,1 周后拆去皮肤缝线。术后第 6 周有 35 只大鼠存活,采用 BP - 6 无创动物血压测试仪测定其尾动脉血压,以血压上升大于 30 mmHg 为 RH 模型造模成功大鼠,经测定有 30 只大鼠符合 RH 模型入选标准,本模型造模成功率达 60%。将筛选出的 30 只 RH 造模成功大鼠,采用随机数字表随机分为模型组、维拉帕米组、丹红组 3 组。

1.4 离体大鼠心脏灌流方法及记录指标 3 组 RH 模型大鼠分别经尾静脉注入肝素(0.3 mL/100 g),10 min 后断头处死,打开胸腔,用镊子提起心脏根部,用剪刀尽量靠近头端(即远离心脏)剪断血管,保留 0.5 cm 主动脉。迅速取出尚在搏动的心脏,置 95% O_2 和 5% CO_2 混合气体饱和的 KH 营养液(4 ℃)中,去除主动脉血管周围的结缔组织,经主动脉把心脏固定在 Langendorff 灌流装置上。打开灌流液行逆向灌流,灌流压力 6.68 kPa[4],使心脏恢复自主搏动。此时关闭灌流液,剪去一部分左心耳,将球囊通过左心耳、房室瓣插到左心室内。向球囊内注入生理盐水,并使左室的舒张末期压调整在 0 ~ 10 mmHg 之间,再次打开灌流液行逆向灌流,通过 BL - 420F 生物实验系统记录离体心脏 ± LV dp/dt max、LVEDD(%)、LVEDP(%)及 LVSP、LVEF 等指标[5]。预灌流 10 min 后经灌流液分别中给药灌注离体大鼠心脏。维拉帕米组按 5×10^{-6} mol/L 维拉帕米的浓度配制 KH 营养液 1 000 mL,丹红注射液组按(0.2 g/kg)丹红注射液稀释到 1 000 mLKH 营养液中,模型组仅灌流 KH 营养液,3 组均连续记录给药前 10 min 及灌流后 0.5 h,1 h,2 h 上述指标。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 15.0 软件进行统计处理[6],实验数据均以($\bar{x} \pm s$)表示,指标的比较采用单因素方差分析,组间差异则采用 *Dunnett* 检验。

2 结果

2.1 丹红注射液对大鼠 ± LV dp/dt max的影响 在整个实验期间,模型组用药前 10 min 及灌流后 0.5 h,1 h,2 h 4 个时点 ± LV dp/dt max较为稳定。维拉帕米组在灌流后 0.5 h,1 h,2 h 3 个时点,± LV dp/dt max明显降低,与模型组及药前 10 min 比较,$P < 0.05$,差异均有统计学意义。丹红组在灌流后 2 h 对 ± LV dp/dt max有一定降低作用,但没有阳性药维拉帕米组降低幅度大,但与模型组比较,$P < 0.05$,差异有统计学意义,表明丹红注射液有与维拉帕米相似的降低 ± LV dp/dt max作用,说明其有一定的降低心脏作功效应,见表 1。

2.2 对大鼠 LVEDD 及 LVESD 的影响 模型组大鼠在用药前 10 min 及灌流后 0.5 h,1 h,2 h 4 个时点 LVEDD 及 LVESD 无变化。维拉帕米组在灌流后 0.5 h,1 h,2 h 3 个时点 LVEDD 及 LVESD 都明显降低。丹红组在给药后 2 h 内也有一定的降低 LVEDD 及 LVESD 作用,但与模型组比较,$P > 0.05$,差异无统计学意义,如表 2 所示。

表 1 丹红注射液对大鼠离体心脏 ± LVdp/dt max的影响(mmHg/s)

组别	例数	+LV dp/dt max				+LV dp/dt max			
		用药前 10 min	0.5 h	1 h	2 h	用药前 10 min	0.5 h	1 h	2 h
模型组	10	6534.2	6548.9	6541.1	6531.9	5491.6	5491.2	5487.7	5486.2
维拉帕米组	10	6528.3	5525.4 *△	4822.1 *△	3220.7 *△	5525.4 *	4223.29 *	3419.1	3020.2 *
丹红组	10	6551.1	6513.5	6415.7	5912.5 *△	5481.1	5414.8	5404.7	4871.26 *△

注:与模型组比较,* $P < 0.05$;与药前比较,△ $P < 0.05$。

表 2　丹红注射液对大鼠离体心脏 LVEDD 及 LVESD 的影响(%)

组别	例数	LVEDD				LVESD			
		用药前 10 min	0.5 h	1 h	2 h	用药前 10 min	0.5 h	1 h	2 h
模型组	10	28.23	27.97	27.14	29.97	25.63	26.02	24.75	22.23
维拉帕米组	10	27.17	20.15 *△	19.78 *△	17.59 *△	22.12 *△	19.89 *△	14.07 *△	11.28
丹红组	10	28.36	26.45	26.21	27.17	25.24	23.29	23.11	21.02

注:与模型组比较,* $P<0.05$;与药前比较,△ $P<0.05$。

表 3　丹红注射液对大鼠离体心脏 LVSP 及 LVEF 的影响

组别	例数	LVSP(mmHg)				LVEF(%)			
		用药前 10 min	0.5 h	1 h	2 h	用药前 10 min	0.5 h	1 h	2 h
模型组	10	191.23	190.97	185.14	181.97	34.63	32.02	35.75	33.23
维拉帕米组	10	189.17	139.15 *△	135.78 *△	122.59 *△	35.12	24.89 *△	21.07 *△	24.28 *△
丹红组	10	188.36	185.45	172.21	165.17 *△	34.24	30.29	23.11	27.02 *△

注:与模型组比较,* $P<0.05$;与药前比较,△ $P<0.05$。

2.3　丹红注射液对大鼠 LVSP 及 LVEF 的影响　模型组大鼠用药前 10 min 及灌流后 0.5 h,1 h,2 h 4 个时点 LVSP 及 LVEF 无变化。维拉帕米组在灌流后 0.5 h,1 h,2 h 3 个时点 LVSP 及 LVEF 均明显降低。丹红组在灌流后 2 h 也可降低 LVSP 及 LVEF,与模型组比较,$P<0.05$,差异有统计学意义,如表 3 所示。

3　讨论

丹红注射液是由丹参和红花经科学提取而成的复方制剂,其主要的药理作用是对心血管系统。其主要有效成分包括丹参酮、丹参酚酸、红花黄色素等[7-8],其有效成分为脂溶性丹参酮及水溶性酚类物质[9],能扩张血管,活血化瘀,增加心肌毛细血管密度[10]。可有效改善微循环、扩张冠状动脉、增加冠脉流量、清除氧自由基[11]及降低心肌耗氧量等作用[12]。本研究重点观察了丹红注射液对 RH 大鼠心功能影响,旨在探索丹红注射液更多活性成分及新的适应证,为临床用药提供实验依据。

在心功能指标中,LVSP 主要反映心脏前负荷及心肌收缩能力,LVSP 的改变与心室容积、舒张功能和心室顺应性相关,而 ± LVdp/dt max反映心肌收缩增加及缩短速度,是心肌收缩力的重要评价指标,与心肌收缩力呈正相关。LVEF 则反应心脏泵血功能,LVEF 降低则说明心脏作功及耗能降低。故 ± LVdp/dt max及 LVSP 的降低均说明心肌收缩力减弱、心肌作功及耗氧降低。本研究发现丹红注射液对 RH 大鼠离体心功能具有一定的影响,可降低 RH 大鼠离体心脏 LVSP、LVEF 及 ± LVdp/dt max作用,在一定程度上提高心肌组织耐缺氧能力并使心脏顺应性增加[14],其实际意义是使心脏得到有效的休息及保护。这种使大鼠离体心脏正性变力及降低 LVSP 的作用与王炳章的相关研究一致[13],亦有研究证实丹参丹参酮能够减少心肌酶合成、抑制心肌损伤并有效降低心肌收缩力而起到保护心肌细胞膜的作用[15]。综上所述,丹红注射液对 RH 大鼠离体心脏具有降低心肌收缩力,减轻心脏负荷进而改善心功能的作用,在临床上治疗 RH 应有一定的治疗意义。

参考文献

[1]范东霞,臧萍,黄昌雪,等.提高高血压患者服药依从性干预措施的研究进展[J].护理研究,2006,15(5):187-189.

[2]陈东,刘丹,曾国华,等.HSIy70 介导的川芎嗪预处理对大鼠离体心脏的延迟保护作用[J].中药药理与临床 2007,23(5):231-233.

[3]陈德森,李莉,郭俐宏,等.腹主动脉狭窄致左室肥厚动物模型制备[J].山西医科大学学报,2004,35(6):627-628.

[4]Chen HP,He M,Huang QB,et al. Delayed protection of tetramethylpyrazine on neonatal rat c. ardiomyooytes subjected to anoxia—reoxygenation injury[J]. Basic Clin Pharmacol Toxic. 2007,100(2):366-371.

[5]陈德森,郭俐宏,李莉,等.丹红注射液对大鼠局灶性脑缺血再浇灌注损伤的影响[J].山西医科大学学报,2010,41(9):780-781.

[6]周倩,姚广涛,金若敏,等.商陆皂苷甲致肾细胞毒性的研究[J].世界中医药,2014,4(9):151-1152.

[7]陈浩,赵立轩,楚若鹏,等.丹红注射液对急性心肌梗死患者介入术后再灌注损伤的作用[J].河北医药,2010,32(9):1097-1098.

[8]付辛芳,刘晓红.丹参的药理作用与临床应用研究进展[J].中国药物与临床,2006,15(1):76-77.

[9]薛雁鸿,杜学军,赵绍梅,等.奥扎格雷钠联合丹红注射液治疗急性脑梗死临床研究[J].中国医药,2012,7(3):289.

[10]吕菊英.丹红注射液联合脉血康治疗糖尿病性冠心病心绞痛的疗效观察[J].江西医药,2011,26(3):239-240.

[11]徐如英,童树洪.红花的化学成分及药理作用研究进展[J].中国药业,2010,19(20):86-87.

(下接第 1066 页)

稳定具有重要作用。而在血管部位的 RAS 则影响肾小球的血流动力学以及肾小管、肾小球的反馈机制。肾血流减少时,AngII 优先使输出小动脉收缩,增加肾小球的静水压和滤过率,从而肾小球的滤过率保持相对稳定。实验发现,SHR 大鼠肾组织 AngII 水平明显升高,而捻转泻法能有效降低 SHR 大鼠肾组织 AngII 水平,与预期结果相符。与捻转补法组、平补平泻组、针刺留针组比较,模型对照组大鼠肾组织 AngII 水平显著升高($P<0.01$)。可见,血压的升高与循环和组织中 RAS 的激活有关,而针刺对血压的调节和对靶器官的保护作用也与 RAS 系统密切相关。

综上所述,针刺捻转泻法能够有效地降低 SHR 大鼠血压水平、血浆及肾组织肾素、AngⅡ含量,减轻高血压肾损害。在高血压的治疗过程中,减少高血压靶器官损害至关重要,本实验仅从 SHR 大鼠 RAS 的变化来探讨捻转补泻手法对高血压靶器官损害的保护作用机制,更多的作用机制尚需进一步探索。本研究的创新点在于将研究捻转补泻手法的降压效应,扩展到研究捻转补泻手法同时具有保护和逆转靶器官损害的作用,为探索新的高血压防治靶点提供理论依据。

参考文献

[1]王丽,支建梅,王朝阳,等. 捻转补泻手法对应激性高血压大鼠 ET、NE 和 5-HT 的影响[J]. 北京中医药大学学报,2014,37(10):681 – 685.

[2]林文注,王佩. 实验针灸学[M]. 上海:上海科学技术出版社,1994:287.

[3]李国红,丁金风,张琪. 血管紧张素 II 促高血压大鼠血管平滑肌细胞增殖机制的研究[J]. 中华心血管病杂志,1995,23(6):449 – 452.

[4]Crowley SD, Gurley SB, Herrera MJ, et al. AngiotensinII causes hypertension and cardiac hypertrophy through its receptors in the kidney [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2006, 103(47): 17985 – 17990.

[5]林杰,田海宏. 血管紧张素转换酶 2 与高血压[J]. 心血管病学进展,2009,30(1):69 – 71.

[6]陈晓琦. 原发性高血压的病因[J]. 医药产业资讯,2005,2(15):1.

[7]Turoni CJ, Maranon RO, Proto V, et al. Nitric oxide modulates reactivity to angiotensin II in internal mammary arterial grafts in hypertensive patients without associated risk factors[J]. Clin Exp Hypertens, 2011, 33(1): 27 – 33.

[8]Liao TD, Yang XP, Lin YH, et a1. Role of inflammation in the development of renal damage and dysfunction in angiotensinII-induced hypertension[J]. Hypertension, 2008, 52(2): 256 – 263.

[9]Liu M, Guo Y. Effects of renin-angiotensin-aldosterone system on circadian rhythm of blood pressure[J]. Advances in Cardiovascular Diseases, 2006, 27(4): 499 – 501.

[10]Giles TD. Factors affecting circadian variability[J]. Blood Press Monit, 2000, 5(suppl 1): S3 – 7.

[11]蒋礼,张玲,殷跃辉,等. 原发性高血压病对早期肾功能的影响[J]. 临床医学,2007,27(2):1 – 3.

[12]裴芳,李小鹰,方颖,等. 老年原发性高血压左心室肥厚患者心肾微动脉的病理特征[J]. 中华心血管病杂志,2008,36(10):872 – 877.

[13]孙海燕. 肾素-血管紧张素在高血压发病机制及药物治疗中的作用[J]. 深圳职业技术学院学报,2005,8(2):44 – 47.

[14]杨华元,钟小红,刘堂义,等. 针刺仿真手法对高血压大鼠血压及心肌血管紧张素 II 的影响[J]. 针刺研究,2008,33(3):186 – 189.

[15]Dzau VJ. Circulating versus local renin angiotensin system in cardiovascular homeostasis[J]. Circulation, 1998, 77(suppl 1): 14 – 13.

(2015 – 01 – 26 收稿 责任编辑:王明)

(上接第 1061 页)

[12]王强,邓敏. 脑心通联合丹红注射液治疗稳定型心绞痛 75 例[J]. 现代中西医结合杂志,2009,18(27):3335 – 3336.

[13]王炳章,杨鸣岗,庞雪,等. 丹红注射液对麻醉大鼠心血管作用的初步观察[J]. 药学学报,1979,14(10):624 – 627.

[14]Zhao PX, Jiang S. Effect of danhong injection on ET – 1, sP – sel, and hs – CRP in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention[J]. Chinese Journal of Integrative Medicine, 2011, 31(1): 11 – 14.

[15]Rhyu MR, Kim EY, Kim B. Nitric oxide – mediated vasorelaxation by Rhizoma Ligustici wallichii in isolated rat thoracic aorta[J]. Phytomedicine, 2004, 11(1): 51 – 55.

(2014 – 06 – 14 收稿 责任编辑:徐颖)