

## 实验研究

## 桑仙降压颗粒对自发性高血压大鼠心脏超微结构的作用

张 蕴 慧

(山东省中医院心内科, 山东省济南市文化西路 42 号, 250014)

**摘要** 目的:观察桑仙降压颗粒对自发性高血压大鼠(SHR)血压及心脏超微结构的作用。方法:以 wistar 为正常对照、SHR 灌服蒸馏水为空白对照、吲哒帕胺为西药对照组,桑仙降压颗粒为降压组,于实验 0 周、4 周、8 周时测量各组大鼠尾动脉收缩压,电镜观测心脏超微结构。结果:与空白对照组相比,桑仙降压组、吲哒帕胺组实验 4、8 周血压明显降低。在心脏超微结构观测中,4 周龄 SHR 开始出现少数线粒体肿胀,实验 4 周后线粒体灶性聚集,实验 8 周心肌肌原纤维灶性溶解,线粒体嵴碎裂溶解;桑仙降压组于实验 8 周后心肌肌原纤维局部出现皱缩、缺失,线粒体灶性聚集;吲哒帕胺组实验 8 周心肌肌原纤维灶性溶解,线粒体灶性聚集、肿胀,部分嵴开始溶解。结论:桑仙降压颗粒有效降低 SHR 血压,对心脏超微结构的保护作用优于吲哒帕胺。

**关键词** 桑仙降压颗粒;心脏;超微结构

## Impact of Compound Sang Xian Granules on Cardiac Ultrastructure of Spontaneously Hypertensive Rat

Zhang Yunhui

(Department of Cardiology, Shandong Hospital for Chinese Medicine, Add.: No. 42 Cultural West Road, Jinan, Shandong Province, Post code: 250014)

**Abstract Objective:** To investigate the effect of Compound Sang Xian Granule on blood pressure (BP) and cardiac ultrastructure of spontaneously hypertensive rats (SHR). **Methods:** The treatment group gavaged with Compound Sang Xian Granule was compared with normal control group, control group gavaged with distilled water, positive control group gavaged with indapamide. BP was measured and cardiac ultrastructure was observed at the week0, week4, week8. **Results:** Compared with blank control group, Compound Sang Xian Granule and Indapamide significantly decreased BP at week4 and week8. Chondriosome began to swell when SHR was 4 weeks old, after 4 weeks the mitochondrion focally aggregated, and the myofibrils and crista mitochondriales focally dissolved at week 8. In the experimental group, part of cardiac myofibrils collapsed focally, chondriosome focally aggregated at the 8th week. The change of the control group was more obvious than the experimental group. **Conclusion:** Compound Sang Xian Granules can control blood pressure in spontaneously hypertensive rats, and acts better than Indapamide on ultra-structure of the heart.

**Key Words** Compound Sang Xian Granule; Heart; Ultra-structure

高血压常导致心脏超微结构的损害、进而影响心功能,使病情恶化。人们试图寻找某些对心脏超微结构有保护作用的降压药物。桑仙降压颗粒为全国名老中医林慧娟教授的经验方,临床应用降压疗效显著<sup>[1]</sup>,但能否在降压的同时对心脏超微结构起保护作用尚待研究。本研究通过动态观察各组大鼠血压及心脏超微结构的变化,探讨桑仙降压颗粒的降压作用及对心脏超微结构的保护效应,为临床应用提供实验依据。

## 1 材料和方法

1.1 实验动物 SHR 42 只,雄性,4 周龄,购自北京维通利华实验动物技术有限公司,体重 70 ~ 110g。动物合格证号:SCXK(京)2006-0009。Wistar 大鼠 18 只,雄性,4 周龄,购自山东大学实验动物中心,体重 160 ~

190g。动物合格证号:SCXK(鲁)20090001。

## 1.2 实验药品

1.2.1 桑仙降压颗粒 原生药处方:桑寄生 30g,淫羊藿 30g,川芎 12g,丹参 30g,杜仲 30g,黄芪 25g,野葛根 30g,酸枣仁 30g。桑仙降压颗粒剂由山东中医药大学附属医院中药制剂室按正交试验法优选工艺制成,每克颗粒剂含 6g 生药。实验前加生理盐水适量,制备成浓度 0.8g 生药/mL 混悬液,置 4℃ 冰箱保存备用,使用前振荡,充分摇匀。

1.2.2 吲哒帕胺片 2.5mg/粒,由天津力生制药股份有限公司提供,批号:070532。

1.2.3 戊巴比妥钠,由山东省中医院动物实验中心提供。

1.3 实验仪器 1)ALC-NIBP 无创血压仪,上海奥尔科特生物科技有限公司产品;2)METTLER AE20 型

电子分析天平,上海海特勒-托利多仪器有限公司;3)康乐电热恒温水浴槽,上海医疗器械七厂;4)H-800透射电镜,日本日立公司出产,由山东大学电镜室提供。

#### 1.4 实验方法

1.4.1 分组方法 以A标示正常对照组即Wistar大鼠组;B、C、D分别标示SHR不同的给药方式:B为空白对照即SHR给予蒸馏水组,C为SHR给予吡啶帕胺组,D为SHR给予桑仙降压组;再者,根据0周、4周、8周不同观测时间随机分组,A组分为A0、A1、A2,B组分为B0、B1、B2,C组分为C1、C2,D组分为D1、D2。根据随机分组方法,每组6只。

1.4.2 给药方法 A组和B组给予蒸馏水灌胃,C组每天给予吡啶帕胺0.25mg/kg,D组每天给予桑仙降压颗粒8g生药/kg。根据每周的体重变化调整给药量。每天用药1次。

1.4.3 观测时相点 0组的观测时间为Wistar、SHR4周龄;1、2组的观测时间为Wistar、SHR给药后4周后、8周后。

1.4.4 取材及检测 1)大鼠尾动脉收缩压观测:采用无创性套尾法测定大鼠清醒状态下尾动脉收缩压。2)取心脏标本:末次用药后禁食不禁水12h后,用戊巴比妥钠(40mg/kg)腹腔注射,麻醉后立即经腹主动脉注入4℃生理盐水,切开下腔静脉放血,待冲洗液干净无色后,立即开胸,快速分离、摘取心脏,置入4℃生理盐水中快速冲洗3次。3)心脏超微结构的观察:取左心室游离壁中层心肌组织,于冰上迅速切为1mm<sup>3</sup>大小,立即置于冰冷的2.5%戊二醛固定2h以上,磷酸缓冲液浸洗30min,四氧化锇固定液4℃后固定2h,磷酸缓冲液再次浸洗后乙醇梯度脱水,环氧树脂Epon812浸透包埋,常规超薄切片,铀铅双重染色,H-800透射电镜下观察。

1.5 统计学方法 全部数据采用SPSS 10.0统计软件分析处理。计量资料数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间差异性比较采用t检验。

## 2 结果

2.1 对SHR尾动脉SBP的影响 实验前各组血压无统计学意义( $P > 0.05$ );实验4及8周后,与空白对照组相比,桑仙降压组、吡啶帕胺组血压明显降低( $P < 0.01$ );桑仙降压组与吡啶帕胺组相比,实验4周时,两者无统计学意义( $P > 0.05$ );实验8周时,桑仙降压组相较吡啶帕胺组血压偏高,且有统计学意义( $P < 0.05$ )。数据结果见表1。

2.2 心脏超微结构 与正常对照组比较,4周龄SHR

开始出现少数线粒体肿胀,实验4周出现心肌纤维局部皱缩、缺失,线粒体灶性聚集,核内出现异染色质,实验8周心肌肌原纤维灶性溶解,线粒体嵴碎裂溶解,间隙增宽,可见空泡样变及自噬小体,润盘间隙增宽;桑仙降压组实验4周线粒体减少,少量线粒体肿胀,实验8周心肌肌原纤维局部出现皱缩、缺失,线粒体灶性聚集,可见少量自噬小体,核内出现异染色质,润盘间隙增宽;吡啶帕胺组实验4周线粒体减少,少量线粒体肿胀,核内出现异染色质,润盘间隙增宽,实验8周心肌肌原纤维灶性溶解,线粒体灶性聚集、肿胀,部分嵴开始溶解,可见少量自噬小体。

表1 各组SBP的变化比较( $\bar{x} \pm s$ , mmHg)

组别	例数	剂量	实验前	实验4周后	实验8周后	
正常	A0	6	103.5 ± 2.2	—	—	
对照组	A1	6	103.5 ± 2.3**	108.2 ± 2.1**	—	
	A2	6	103.8 ± 3.2**	107.8 ± 2.3**	108.9 ± 2.5**	
空白	B0	6	147.1 ± 8.0	—	—	
	B1	6	146.7 ± 7.8	190.2 ± 8.4	—	
对照组	B2	6	148.7 ± 7.0	191.8 ± 7.0	202.7 ± 7.9	
	B2	6	148.7 ± 7.0	191.8 ± 7.0	202.7 ± 7.9	
吡啶	C1	6	0.25mg/kg·d	146.8 ± 7.9	162.6 ± 7.1**	—
帕胺组	C2	6	0.25mg/kg·d	148.0 ± 6.8	162.1 ± 8.1**	157.9 ± 7.7**
桑仙	D1	6	8g/kg·d	147.1 ± 7.7	172.7 ± 6.3**	—
降压组	D2	6	8g/kg·d	149.0 ± 4.4	174.1 ± 4.8**	173.3 ± 6.1**△

注:与空白对照组比较,\* $P < 0.05$ ,\*\* $P < 0.01$ ;与同观测点吡啶帕胺组相比,△ $P < 0.05$ 。

## 3 讨论

高血压是心血管疾病的重要病因和危险因素,高血压常引发心肌超微结构的损害<sup>[2-4]</sup>,心肌结构改变不能得到及时有效的阻止和逆转,最终会导致功能丧失,严重影响预后。SHR心肌超微结构变化主要在于线粒体、肌浆网、细胞膜、T管、润盘、细胞核等结构的损害。其中,线粒体损害相对较早出现<sup>[2]</sup>,我们也观测到其变化等早在SHR在4周即出现,同时,其作为清除氧自由基酶系统活力最重要的部位,是决定细胞由可逆到不可逆改变的关键细胞器,也是反应心肌细胞损伤的敏感指标<sup>[3]</sup>;同样重要的是,心肌细胞线粒体的异常、三羧酸循环障碍,ATP生成减少,从而影响心肌的能量供给,随着病程延长,心肌组织的代谢紊乱,进一步引起心肌肌丝断裂,肌原纤维数量减少;润盘粘附膜间隙的扩张和坏死性改变也可干扰心肌收缩的兴奋传递,影响心肌收缩的同步性。

本研究显示,桑仙降压颗粒能显著降低SHR尾动脉收缩压,虽与吡啶帕胺降压作用相比仍有差异,但在改善SHR心脏超微结构方面,桑仙降压颗粒显著优于吡啶帕胺;结果提示,桑仙降压颗粒对心脏超微结构保护不仅仅依赖于降压机制,可能与其组分的作用有关。现代药理研究表明,以淫羊藿为主要成分的方药能明

# 四子种王胶囊药效学考察

闫国强 陈淑兰 王旭初 董晶晶

(河北省沧州中西医结合医院,河北省沧州市黄河西路 31 号,061001)

**摘要** 目的:研究四子种王胶囊的药效学作用,为临床应用提供理论依据。方法:分别进行了 4 个大鼠实验,观察对其生育能力影响、性器官重量影响、抗疲劳能力及低温存活能力影响。结果:实验发现幼年大鼠睾丸曲细精管内精子数目明显增多,并使雌性大鼠妊娠率显著提高;能显著增加去势大鼠附性腺器官包皮腺、精液囊+前列腺指数;明显延长阳虚小鼠耐疲劳游泳时间,提高阳虚小鼠低温存活能力。结论:四子种王胶囊可提高精子数量及其成活率。

**关键词** @ 四子种王胶囊;精子成活率;耐疲劳

## Pharmacodynamic Analysis of Sizi Zhongwang Capsule

Yan Guoqiang, Chen Shulan, Wang Xuchu, et al.

(Cangzhou Integrative Chinese and Western Medicine Hospital, Add.: No. 31, Huanghe West Road, Cangzhou, Hebei Province, Post code: 061001)

**Abstract Objective:** To investigate pharmacodynamic effect of Sizi Zhongwang Capsule in order to provide theoretical basis for clinical application. **Methods:** Four experiments with rats were carried out separately. The influences on rats' fertility, weight of reproductive organs, anti-fatigue capability and survival capability at low temperature were observed. **Results:** The following was observed: obvious increase of semen in contorted seminiferous tubules, increased pregnancy rate of female rats, improvement of functions of preputial gland, samenblase and prostate in castrated rats, swimming time increase in yang deficient mice, improved survival rate of yang deficient mice at low temperature. **Conclusion:** Sizi Zhongwang Capsule can significantly increase survival rate and number of semen.

**Key Words** Sizi Zhongwang Capsule; Semen survival rate; Fatigue resistant

四子种王胶囊是我院中药制剂室研制的中药复方制剂,具有温阳益阴,补肾填精的功效,用于肾阳不足,阴精亏少,精冷虚弱,阳痿遗精,用于治疗男性不育症,精子数量少,活动力弱,成活率低,获得了较好的临床

疗效。我们设计四子种王胶囊对幼年大鼠睾丸曲细精管内精子数量影响的实验,雌性大鼠妊娠率影响的实验,以及观察去势大鼠附性腺器官包皮腺、精液囊+前列腺指数,对阳虚小鼠耐疲劳游泳时间,低温存活能力

显减轻心肌缺血再灌注损伤的心肌线粒体肿胀<sup>[4]</sup>;丹参可稳定线粒体膜性结构<sup>[5]</sup>,同时有人认为可抑制 Ca<sup>2+</sup> 大量内流、减少心肌细胞内钙超载有关<sup>[6]</sup>。川芎嗪具抗氧化自由基作用<sup>[7-10]</sup>,黄芪所含黄芪皂苷保护心肌细胞超微结构特别是线粒体结构<sup>[11-13]</sup>。据此,桑仙降颗粒的保护心肌超微结构机制不仅仅与其降压有关,还可能与其抗氧化自由基、从而减轻心肌细胞的损害有一定关联。但由于桑仙降颗粒药味较多,成分复杂,其单体之间是否存在叠加或削弱效应尚不明确,对 SHR 心脏超微结构确切的保护机制有待进一步研究。

### 参考文献

- [1] 张蕴慧. 桑仙降颗粒对高血压病患者血压和内功功能的影响[J]. 中国中西医结合心脑血管病杂志, 2004, 2(9): 497-498.
- [2] 李海英, 佟长青, 李国强. 高血压性心肌梗大大鼠心肌超微结构的研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2003, 12(11): 1140-1142.
- [3] 吴庚华, 朱永泽, 吴洪海. 自发性高血压大鼠右心房心肌细胞超微结构的观察[J]. 实用临床医药杂志, 2004, 8(3): 45-48.
- [4] 王维新, 解士胜, 陈元恒, 等. 体外循环心脏手术期间降钙素基因相关肽的变化. 中华胸心血管外科杂志, 1998, 14(6): 345-347.

- [5] 洪昌孙, 平龙, 朱晓梅, 等. 不同治则治法对大鼠心肌缺血再灌注损伤的心肌超微结构和 Ca<sup>2+</sup> 分布的比较研究[J]. 上海医学, 1997, 20(5): 267-268.
- [6] 赵国昌, 张国义, 王孝铭. 丹参对急性心肌缺血时脂质过氧化的影响[J]. 中国病理生理杂志, 1987, 3(4): 1197.
- [7] 秦志丰, 魏晓, 魏品康. 益心饮对柯萨奇 B3 病毒性心肌炎小鼠心肌组织病理及超微结构的保护作用. 成都中医药大学学报, 2006, 29(1): 44-46.
- [8] 高志平. 川芎与人参或丹参配伍对培养乳鼠心肌细胞 45Ca 内流的影响. 中国药理学通报, 1987, 3: 365.
- [9] 汤必斌, 徐庆, 宋丽华. 川芎嗪预处理对缺血再灌注离体大鼠心脏的保护作用[J]. 中国中医急症, 2005, 14(10): 993-1023.
- [10] 王万铁, 许正介, 林丽娜, 等. 川芎嗪对实验性缺血——再灌注损伤心肌能量代谢的干预[J]. 中国急救医学, 2003, 23(3): 129-130.
- [11] 马静, 王宗仁, 龙钢, 等. 黄芪丹参复方制剂对大鼠心肌线粒体氧自由基损伤的保护作用[J]. 中国临床康复, 2006, 10(7): 55-58.
- [12] 王滨, 姜博仁, 周苏宁. 黄芪防治心血管疾病的临床研究[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3(2): 162-164.
- [13] 张金良, 贾连旺, 杜永远. 黄芪注射液对老年 CHF 心功能与血液流变学的影响[J]. 实用老年病学, 2003, 17(4): 192-194.

(2012-01-04 收稿)