

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

陈湖海 黄 涛 刘 辉

(广州军区武汉总医院药剂科, 武汉, 430070)

摘要 目的:探讨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。方法:50 只大鼠随机分为正常对照组、模型组、替米沙坦组、天麻素低剂量组、天麻素高剂量组,每组大鼠 10 只。正常对照组给予等剂量生理盐水灌胃,模型组于造模成功后给予等剂量生理盐水灌胃,替米沙坦组于造模成功后给予 5 mg/(kg·d)灌胃,天麻素低剂量组于造模成功后给予 40 mg/(kg·d)灌胃,天麻素高剂量组于造模成功后给予 160 mg/(kg·d)灌胃。各组大鼠均连续灌胃 8 周,1 次/d。结果:与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组收缩压均下降($P < 0.05$);与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组收缩压下降($P < 0.05$),天麻素低剂量组收缩压上升($P < 0.05$);天麻素高剂量组收缩压明显低于天麻素低剂量组($P < 0.05$);与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组 ET-1 含量均下降,而 NO 含量均上升($P < 0.05$);与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组 ET-1 含量下降及 NO 含量上升($P < 0.05$),而天麻素低剂量组 ET-1 含量上升及 NO 含量下降($P < 0.05$);天麻素高剂量组 ET-1 含量低于天麻素低剂量组,而 NO 含量高于天麻素低剂量组($P < 0.05$);与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组 SOD 和 MDA 含量均下降($P < 0.05$);与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组 SOD 和 MDA 含量下降($P < 0.05$);天麻素高剂量组 SOD 和 MDA 含量低于天麻素低剂量组($P < 0.05$)。结论:天麻素可明显降低高血压大鼠血压,且可达到血管保护作用及抗脂质过氧化损伤,故而值得进一步研究。

关键词 天麻素;高血压;血压;血管保护;氧化应激

Gastrodin's Effect on Rats Blood Pressure Changes and Vascular Protective Effects of Oxidative Stress Response

Chen Huhai, Huang Tao, Liu Hui

(Department of Pharmacy, Wuhan General Hospital of Guangzhou Military Region, Wuhan 430070, China)

Abstract Objective: To investigate the gastrodin's effect on blood pressure, vascular protective effect and mechanism of oxidative stress in hypertensive rats. **Methods:** A total of 50 rats were randomly divided into normal control group, model group, telmisartan group, gastrodin low dose group, high dose group, 10 rats in each group. The normal control group were given the same dose of normal saline, model group given dose of normal saline after modeling, telmisartan group 5 mg/(kg·D) by gavage after modeling, gastrodin low dose group 40 mg/(kg·D) by gavage, high dose group 160 mg/(kg·D) by gavage. Rats in each group were administered orally for 8 weeks, once a day. **Results:** Compared with the model group, systolic blood pressure of telmisartan group and gastrodin in each dose group dropped ($P < 0.05$); compared with telmisartan group, gastrodin high-dose group's systolic blood pressure rose ($P < 0.05$), gastrodin low-dose group's systolic blood pressure dropped ($P < 0.05$); gastrodin high dose group's systolic pressure was significantly lower than that of the low dose group ($P < 0.05$); compared with the model group, telmisartan group and gastrodin group's ET-1 content dropped, while the content of NO increased ($P < 0.05$); compared with telmisartan group, high dose group's content of ET-1 dropped and the content of NO increased ($P < 0.05$), and the gastrodin low dose group ET-1 content increased and the content of NO dropped ($P < 0.05$); gastrodin high dose group's ET-1 was lower than that of low dose group, and NO content was higher than the low dose group ($P < 0.05$); compared with the model group, SOD and MDA of telmisartan group and gastrodin each dose group dropped ($P < 0.05$); compared with telmisartan group, SOD and MDA dropped in high dose group ($P < 0.05$); the content of SOD and MDA of gastrodin in high dose group were lower than that of gastrodin low dose group ($P < 0.05$). **Conclusion:** After using gastrodin, the blood pressure of hypertensive rats can be dropped obviously, and the protective effect of the blood vessel and the anti lipid peroxidation damage can be achieved, which is worth further study.

Key Words Gastrodin; High blood pressure; Hypertension; Blood pressure; Blood vessel protection; Oxidative stress

中图分类号: R544.1; R285.5

文献标识码: A

doi: 10.3969/j.issn.1673-7202.2016.11.047

基金项目: 2015 年湖北省自然科学基金项目(编号: 2015CFB301)——天麻素调控内皮祖细胞靶向修复动脉粥样硬化及机制研究的阶段性成果

作者简介: 陈湖海(1973.12—),男,硕士,主管药师,研究方向: 药物制剂与临床, E-mail: chh_chh@yeah.net

高血压是常见的一种流行疾病,流行病学调查发现其发病率呈不断上升趋势,严重影响了人们身心健康和^[1-2]生活质量。中医学认为高血压属“头痛”“眩晕”等范畴^[3],天麻以干燥块茎入药,归肝经,具有熄风止痉功效,近年来天麻被临床上广泛应用于治疗高血压,且有效成分为天麻素^[4-5]。目前对天麻素有关高血压基础研究方面甚少。故而笔者本研究旨在分析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。

1 材料与方法

1.1 实验材料 SPF 级健康 Wista 大鼠,50 只,雌雄各半,体质量(200 ± 20)g,自由饮食、饮水,维持室温为 23 ~ 25 ℃,相对湿度 70%,适应性饲养 1 周。大鼠由上海斯莱克实验动物有限责任公司提供,许可证号 SCXK(沪)2007-009。天麻素(纯度 98%,购于浙江诚意药业有限公司),替米沙坦片(宜昌长江药业有限公司,规格:40 mg)。

1.2 实验分组 50 只大鼠随机分为正常对照组、模型组、替米沙坦组、天麻素低剂量组、天麻素高剂量组,每组大鼠 10 只。

1.3 方法

1.3.1 高血压模型大鼠造模 采用双肾-夹法手术方法造模,给予戊巴比妥钠 0.01 g/mL 麻醉大鼠。取仰卧位固定大鼠,备皮后手术区域给予碘伏消毒,于大鼠腹正中线旁 0.5 cm、左肋弓下缘 0.5 cm 处行 2.0 ~ 2.5 cm 纵切口,然后逐层分离皮下组织进入腹腔,采用钝性分离腹主动脉鞘,且剥离腹主动脉,然后于大鼠左右肾动脉分支的下方穿入 1.0 号手术缝线结扎,从而造成肾动脉部分狭窄。缝合伤口,消毒,包扎,且注射青霉素 2 ~ 3 万单位/只,每次 1 次,连续 5 d。造模成功判定标准:于造模 2 周后测量大鼠平均收缩压(SBP),于造模前血压差值 ≥ 20 mm-Hg,且高于 115 mmHg 确定造模成功。所有大鼠均造模成功。

1.3.2 给药方法 正常对照组给予等剂量生理盐水灌胃,模型组于造模成功后给予等剂量生理盐水灌胃,替米沙坦组于造模成功后给予 5 mg/(kg · d)灌胃,天麻素低剂量组于造模成功后给予 40 mg/(kg · d)灌胃,天麻素高剂量组于造模成功后给予 160 mg/(kg · d)灌胃。各组大鼠均连续灌胃 8 周,1 次/d。

1.3.3 各组大鼠血压测定 测量各组大鼠收缩压变化情况,均由同一人测定。

1.3.4 各组大鼠血管内皮功能指标测定 血管内

皮功能指标包括内皮素-1(ET-1)、一氧化氮(NO)。大鼠于给药 8 周末,麻醉,于大鼠眼眶取血 3 mL,离心,分离血浆,于 - 80 ℃ 下保存待测。采用放射免疫法测定 ET-1 水平,采用硝酸还原酶比色法检测大鼠血浆中亚硝酸盐和硝酸盐含量来间接反映 NO 水平。

1.3.5 各组大鼠氧化应激指标测定 氧化应激指标包括 SOD、MDA,大鼠于给药 8 周末,麻醉处死大鼠,分离大鼠胸主动脉,置于 - 80 ℃ 下保存待测。采用硫代巴比妥酸比色法测定大鼠主动脉组织 MDA 含量。

1.3.6 各组大鼠病理组织变化 切取大鼠肾脏组织,采用 4% 多聚甲醛固定 48 h 后,石蜡包埋、切片,HE 染色后光镜下观察肾脏组织病理变化。

1.4 统计学方法 运用 SPSS 19.0 软件包处理,数据采用($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料比较采用单因素方差分析,组间比较采用 *t* 检验,*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组大鼠收缩压变化比较 见表 1。与正常对照组比较,其余各组收缩压均上升(*P* < 0.05);与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组收缩压均下降(*P* < 0.05);与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组收缩压下降(*P* < 0.05),天麻素低剂量组收缩压上升(*P* < 0.05);天麻素高剂量组收缩压明显低于天麻素低剂量组(*P* < 0.05)。

表 1 各组大鼠收缩压变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	收缩压(mmHg)
正常对照组	10	113.28 ± 17.59
模型组	10	184.37 ± 14.52 *
替米沙坦组	10	132.19 ± 9.83 *△
天麻素低剂量组	10	142.19 ± 12.17 *△▲
天麻素高剂量组	10	124.31 ± 8.13 *△▲□

注:与正常对照组比较,**P* < 0.05;与模型组比较,△*P* < 0.05;与替米沙坦组比较,▲*P* < 0.05;与天麻素低剂量组比较,□*P* < 0.05。

2.2 各组大鼠血浆 ET-1、NO 含量比较 与正常对照组比较,其余各组 ET-1 含量均上升,而 NO 含量均下降(*P* < 0.05);与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组 ET-1 含量均下降,而 NO 含量均上升(*P* < 0.05);与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组 ET-1 含量下降及 NO 含量上升(*P* < 0.05),而天麻素低剂量组 ET-1 含量上升及 NO 含量下降(*P* < 0.05);天麻素高剂量组 ET-1 含量低于天麻素低剂量组,而 NO 含量高于天麻素低剂量组(*P* < 0.05)。见表 2。

表 2 各组大鼠血浆 ET-1、NO 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	ET-1 (pg/mL)	NO (mmol/g)
正常对照组	10	64.29 ± 5.41	26.49 ± 4.76
模型组	10	118.92 ± 18.32 *	9.73 ± 1.78 *
替米沙坦组	10	82.39 ± 6.87 *△	17.39 ± 3.42 *△
天麻素低剂量组	10	89.98 ± 7.19 *△▲	13.49 ± 3.09 *△▲
天麻素高剂量组	10	71.98 ± 6.42 *△▲□	21.37 ± 3.98 *△▲□

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,△ $P < 0.05$;与替米沙坦组比较,▲ $P < 0.05$;与天麻素低剂量组比较,□ $P < 0.05$ 。

2.3 各组大鼠 SOD、MDA 含量比较 与正常对照组比较,其余各组 SOD 和 MDA 含量均上升($P < 0.05$);与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组 SOD 和 MDA 含量均下降($P < 0.05$);与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组 SOD 和 MDA 含量下降($P < 0.05$);天麻素高剂量组 SOD 和 MDA 含量低于天麻素低剂量组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 各组大鼠 SOD、MDA 含量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	SOD (pg/mL)	MDA (μmol/L)
正常对照组	10	183.29 ± 17.48	6.58 ± 0.89
模型组	10	379.81 ± 48.37 *	10.49 ± 1.14 *
替米沙坦组	10	239.81 ± 23.41 *△	8.31 ± 0.67 *△
天麻素低剂量组	10	278.19 ± 31.25 *△▲	9.16 ± 1.03 *△▲
天麻素高剂量组	10	204.39 ± 26.79 *△▲□	7.39 ± 0.97 *△▲□

注:与正常对照组比较,* $P < 0.05$;与模型组比较,△ $P < 0.05$;与替米沙坦组比较,▲ $P < 0.05$;与天麻素低剂量组比较,□ $P < 0.05$ 。

2.4 各组大鼠肾脏病理变化 HE 染色结果可见,正常对照组大鼠肾组织未见明显异常;模型组大鼠肾组织能够肾脏入球小动脉管壁增厚,以及大鼠部分肾小球毛细血管缺血、皱缩,同时可见部分间质炎性细胞浸润;替米沙坦组及天麻素各剂量组大鼠肾脏组织结构较模型组明显改善。见图 1。

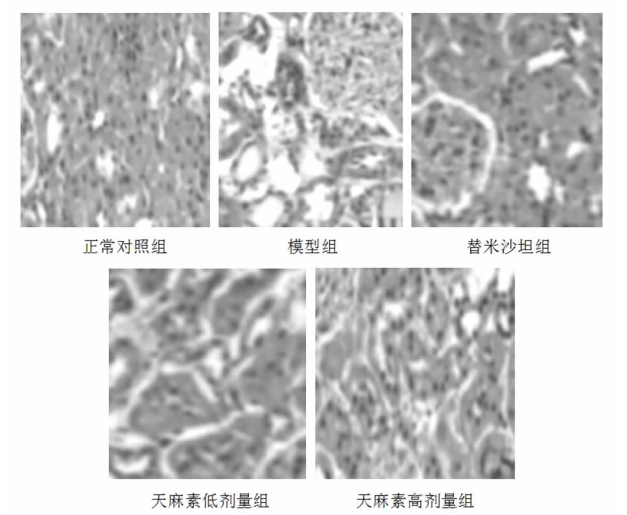


图 1 各组大鼠肾脏病理变化(×400)

3 讨论

中医学认为高血压属“头痛”“眩晕”等范畴^[9]。认为高血压与肝失疏泄和脾失健运关系密切,中医理论主要由于肝肾不足,肝阳偏亢,生风化热所致。肝阳偏亢,风阳上扰,则会出现眩晕、头痛;肝阳有余,化热扰心,则会出现失眠多梦、心神不安^[6-9]。故应以平肝熄风为主。天麻具有祛风通络、平肝熄风功效。目前已知的天麻主要有效成分为天麻素、天麻苷元等,其中天麻素降压作用最为明显。天麻素具有抗惊厥、镇静、催眠、抗癫痫的作用,且其在体内不容易积蓄,在肾中代谢最快^[9]。现代药理研究表明^[10-11],天麻素具有提高内皮细胞活性,保持内皮细胞的完整性,降低缺氧对内皮细胞的受损及内皮功能紊乱;天麻素对抗儿茶酚胺类递质的缩血管效应,非竞争性拮抗 PDC 和 ROC 通道,阻止 Ca²⁺ 内流和释放,引起血管舒张,降低血压。笔者本研究结果表明,与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组收缩压均下降,与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组收缩压下降,天麻素低剂量组收缩压上升,天麻素高剂量组收缩压明显低于天麻素低剂量组,提示天麻素可明显降低血压。

高血压病与自由基损伤密切相关,自由基对人体具有较大的危害性,其中一方面主要是由于自由基血管平滑细胞膜中的不饱和脂肪酸导致的脂质过氧化作用,从而致使血管平滑肌细胞损伤,进一步使得血管硬化,加重高血压^[12];而另外一方面主要是由于自由基的堆积导致高血压患者免疫功能出现紊乱,故而清除体内多余自由基抗氧化损伤也为高血压治疗的重要环节^[13]。笔者本研究结果表明,与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组 SOD 和 MDA 含量均下降,与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组 SOD 和 MDA 含量下降,天麻素高剂量组 SOD 和 MDA 含量低于天麻素低剂量组,提示天麻素可明显清除氧子自由基和抗氧化作用。高血压的发病因素较为复杂,其中血管内皮功能障碍在诸多病因之一^[14]。血管内皮功能中 NO 和 ET 间的平衡最为重要。ET 是由内皮细胞合成、分泌的一种生物活性肽,NO 是作用最强的一种舒血管物质,具有强烈的收缩血管及升高血压的作用^[15-17]。本研究结果表明,与模型组比较,替米沙坦组和天麻素各剂量组 ET-1 含量均下降,而 NO 含量均上升,与替米沙坦组比较,天麻素高剂量组 ET-1 含量下降及 NO 含量上升($P < 0.05$),而天麻素低剂量组 ET-1 含量上升及 NO 含量下降,天麻素高剂量组 ET-1 含量低于天麻

素低剂量组,而 NO 含量高于天麻素低剂量组,提示天麻素可明显改善血管内皮功能。

综上所述,天麻素可明显降低高血压大鼠血压,且可达到血管保护作用及抗脂质过氧化损伤,故而值得进一步研究。

参考文献

- [1] 韩冰,周刚,冯石献,等. 河南省居民高血压相关危险因素分析[J]. 郑州大学学报:医学版,2014,9(1):89-92.
- [2] 赵晓云,路永刚,赵海利,等. 河北省 51239 体检人群高血压流行病学分析[J]. 中国老年学杂志,2013,33(19):4818-4820.
- [3] 李湘宏,秦又发,陈根,等. 脯氨酰羧基肽酶介导氯沙坦对高血压模型大鼠血管重构的抑制作用研究[J]. 中国药房,2013,7(13):1168-1171.
- [4] 高文君,熊晓玲. 天麻素注射液治疗老年高血压病眩晕 70 例[J]. 四川中医,2015,11(4):113-115.
- [5] 项英杰. 天麻素注射液联合贝那普利治疗高血压疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2015,24(31):3490-3491.
- [6] 冯振升. 中医治疗高血压 80 例临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2012,31(17):44.
- [7] 易远明. 复方天麻蜜环糖肽片辅助高血压治疗的疗效观察[J]. 中国医药,2012,7(3):267-268.
- [8] 郑宇东. 中医治疗高血压的临床分析[J]. 中医临床研究,2015,7

(36):42-43.

- [9] 徐学广. 天麻素注射液联合贝那普利治疗高血压的疗效观察[J]. 中国中西医结合急救杂志,2014,23(4):314.
- [10] 王振玉. 中医治疗高血压临床疗效分析[J]. 中国卫生标准管理,2014,5(9):45-46.
- [11] 李彬,钟桂红,丘懿洋,等. 盐碘含量调整前后广东省梅州市人群碘营养状况动态观察及评估[J]. 中华地方病学杂志,2015,34(12):892-894.
- [12] 杨庆,李玉洁,刘晓霓,等. 天钩降压胶囊对肾血管性高血压大鼠血压的影响[J]. 中国中药杂志,2011,36(23):3344-3348.
- [13] 李永东,葛智平,温慧华,等. 贝那普利对高血压患者内皮祖细胞凋亡及氧化应激的影响[J]. 中国心血管杂志,2015,14(1):52-56.
- [14] 毛文星,李冰,王志梅,等. 氧化应激、血管内皮功能障碍与高血压[J]. 现代生物医学进展,2014,14(19):3770-3774.
- [15] 杨靖辉,马存根,齐永芬,等. 中叶素对自发性高血压大鼠血管内皮功能的影响[J]. 中华高血压杂志,2013,15(3):244-248.
- [16] 张黎黎,刘爱东,蒲春华,等. 替米沙坦减轻 DOCA-盐型高血压大鼠氧化应激改善血管内皮功能研究[J]. 成都医学院学报,2015,10(1):44-48.
- [17] 周海哲,李香,李军. 脑沟通混悬颗粒对高血压模型大鼠 ET、Ang II、CGRP 的影响[J]. 陕西中医,2015,12(3):376-379.

(2016-04-18 收稿 责任编辑:张文婷)

(上接第 2384 页)

- [33] 刘芳. 不同品系小鼠肥胖模型比较、肥胖机制研究 & LRTG 减肥作用及作用机理探讨[D]. 北京:北京协和医学院,2013.
- [34] Hersoug L G, Moller P, Loft S. Gut microbiota-derived lipopolysaccharide uptake and trafficking to adipose tissue: implications for inflammation and obesity[J]. Obes Rev,2016,17(4):297-312.
- [35] Velayudham A, Dolganiuc A, Ellis M, et al. VSL#3 probiotic treatment attenuates fibrosis without changes in steatohepatitis in a diet-induced nonalcoholic steatohepatitis model in mice[J]. Hepatology, 2009,49(3):989-97.
- [36] Wang J, Tang H, Zhang C, et al. Modulation of gut microbiota during probiotic-mediated attenuation of metabolic syndrome in high fat diet-fed mice[J]. ISME J,2015,9(1):1-15.
- [37] Fan J G, Xu Z J, Wang G L. Effect of lactulose on establishment of a rat non-alcoholic steatohepatitis model[J]. World J Gastroenterol, 2005,11(32):5053-5056.
- [38] Duseja A, Chawla Y K. Obesity and NAFLD: the role of bacteria and microbiota[J]. Clin Liver Dis,2014,18(1):59-71.
- [39] Yang J, Bindels L B, Segura Munoz R R, et al. Disparate Metabolic Responses in Mice Fed a High-Fat Diet Supplemented with Maize-Derived Non-Digestible Feruloylated Oligo- and Polysaccharides Are

Linked to Changes in the Gut Microbiota[J]. PLoS One,2016,11(1):e0146144.

- [40] Conlon M A, Topping D L. Dietary polysaccharides and polyphenols can promote health by influencing gut microbiota populations[J]. Food Funct,2016,7(4):1730.
- [41] Zhou S S, Xu J, Zhu H, et al. Gut microbiota-involved mechanisms in enhancing systemic exposure of ginsenosides by coexisting polysaccharides in ginseng decoction[J]. Sci Rep,2016,6:22474.
- [42] 王令仪,王硕,王源,等. 麦冬多糖 MDG-1 对糖尿病小鼠糖耐量及肠道菌群的影响[J]. 世界华人消化杂志,2011,19(19):5.
- [43] Xu J, Wang Y, Xu D S, et al. Hypoglycemic effects of MDG-1, a polysaccharide derived from *Ophiopogon japonicus*, in the ob/ob mouse model of type 2 diabetes mellitus[J]. International Journal of Biological Macromolecules,2011,49(4):657-662.
- [44] 石林林,王源,冯怡. 麦冬多糖 MDG-1 对膳食诱导肥胖模型小鼠肠道益生菌群多样性影响的研究[J]. 中国中药杂志,2015,40(4):6.
- [45] 单俊杰,王顺春,刘涤,等. 黄芪多糖的化学和药理研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2000,14(3):5.

(2016-10-27 收稿 责任编辑:洪志强)