

芝麻木酚素对肾型高血压大鼠的降压作用及降压机制研究

胡晓恒 滕 薇

(陕西省宝鸡市中医医院药剂科, 宝鸡, 721001)

摘要 目的:研究芝麻木酚素(SL)对肾型高血压大鼠的降压作用及降压机制。方法:选择雄性 SD 大鼠作为实验动物,随机分为假手术组、模型组和 SL 组,建立肾型高血压大鼠模型并给予 10 mg/kg/d 芝麻木酚素干预。干预后,测定血压水平及氧化应激反应、血管内皮功能。结果:干预后 3 周、4 周、5 周、6 周时,模型组大鼠的 MBP 水平均显著高于假手术组,SL 组大鼠的 MBP 水平显著低于模型组;干预后 6 周时,模型组大鼠肾脏中 MDA、AOPP 的含量以及血清中 MDA、AOPP、ET-1 的含量显著高于假手术组,肾脏中 SOD、GSH-Px 的含量以及血清中 SOD、GSH-Px、NO 的含量显著低于假手术组;SL 组大鼠肾脏中 MDA、AOPP 的含量以及血清中 MDA、AOPP、ET-1 的含量显著低于模型组;肾脏中 SOD、GSH-Px 的含量以及血清中 SOD、GSH-Px、NO 的含量显著高于模型组。结论:芝麻木酚素能够通过抑制氧化应激反应、减轻血管内皮损伤的机制来降低肾型高血压大鼠的血压水平。

关键词 芝麻木酚素;肾型高血压;氧化应激;内皮损伤

Study on Antihypertensive Effect and Mechanism of Sesame Lignan on Renal Hypertensive Rats

Hu Xiaoheng, Teng Wei

(Department of Pharmacy, Baoji Traditional Chinese Medicine Hospital, Baoji 721001, China)

Abstract Objective: To study the antihypertensive effect and mechanism of Sesame Lignan (SL) on renal hypertensive rats. **Methods:** Male SD rats were selected as experimental animal and randomly divided into sham surgery group, model group and SL group. The model of renovascular hypertensive rats was established and given 10 mg/kg/d Sesame Lignan for intervention. After intervention, blood pressure levels, oxidative stress and endothelial function were measured. **Results:** In 3 weeks, 4 weeks, 5 weeks and 6 weeks after intervention, MBP levels of model group were significantly higher than sham surgery group. MBP levels of SL group were significantly lower than model group; 6 weeks after intervention, AOPP, MDA contents in kidney and AOPP, MDA, ET-1 contents in serum of model group were significantly higher than sham surgery group. SOD, GSH-Px contents in kidney and SOD, GSH-Px, NO contents in serum were significantly lower than sham surgery group; AOPP, MDA contents in kidney and AOPP, MDA, ET-1 contents in serum of LS group were significantly lower than model group. SOD, GSH-Px contents in kidney and SOD, GSH-Px, NO contents in serum were significantly higher than model group. **Conclusion:** Sesame Lignan can reduce blood pressure level of renal hypertensive rats by inhibiting oxidative stress and reducing vascular endothelium damage.

Key Words Hypertension; Renal hypertension; Oxidative stress; Endothelial injury

中图分类号:R285.5 文献标识码:A doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2017.12.049

芝麻是一类贵重的油料作物,油脂和蛋白质的含量分别为 50% 和 20%,同时也含有多种维生素、矿物质、纤维素以及木酚素类化合物。芝麻木酚素(Sesame Lignan, SL)是芝麻中的重要活性物质、也是芝麻的特征成分,最早由日本学者丰田佳子分离得到,包括芝麻素、芝麻林素、芝麻酚素、芝麻林素酚等,具有调节糖脂代谢、改善氧化应激、减轻内皮损伤等生物学作用^[1-2]。糖脂代谢异常、氧化应激反应激活以及内皮损伤与高血压、冠心病、脑梗死等多种心脑血管疾病的发生和发展相关^[3],但是关于芝麻

木酚素用于心脑血管疾病治疗的价值尚未明确。在下列研究在,我们通过两肾一夹的方式建立了肾型高血压模型并分析了芝麻木酚素对肾型高血压大鼠的降压作用及降压机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 动物 实验动物为 SPF 级、雄性、SD 大鼠,体质量(160~200)g,购买于上海斯莱克实验动物有限公司,动物许可证号为 SCXK(沪)2012-0002。SD 大鼠分笼饲养,自由进食饮水,环境温度(23±2)℃、

相对湿度 60%~65%。

1.1.2 药物 芝麻木酚素(美国 Sigma 公司,货号 MSUY098)。

1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 SD 大鼠随机分为假手术组、模型组和 SL 组,每组各 10 只动物。模型组和 SL 组按照“两肾一夹”的方式建立肾型高血压模型,方法如下:水合氯醛腹腔注射麻醉后在左侧肾脏区域做切口,分离肌肉后,于腹膜外进入腹腔,显露左侧肾脏并分离肾动脉,取直径 0.2 mm 的针管与血管长轴平行放置,手术丝线结扎牢固后拔出针管、造成左肾动脉狭窄;假手术组用水合氯醛腹腔注射麻醉后同样显露左肾动脉,但不进行结扎的操作。造模后,SL 组给予 10 mg/kg/d 芝麻木酚素腹腔注射,假手术组和模型组给予等体积生理盐水腹腔注射。

1.2.2 血压水平测量方法 给药后第 3 周、4 周、5 周、6 周时,分别采用无创尾动脉血压分析测定系统测量各组大鼠清醒、平静状态下的尾动脉收缩压和舒张压水平,计算平均动脉压(Mean Blood Pressure, MBP)水平。

1.2.3 检测指标与方法 给药后第 6 周时,完成无创血压测定后处死大鼠,立即收集外周血标本和肾脏标本。外周血标本以 3 000 r/min 离心 20 min 后得到血清,采用放射免疫沉淀试剂盒测定 MDA、AOPP、SOD、GSH-Px 的含量,采用酶联免疫吸附试剂盒测定 NO、ET-1 的含量;肾脏标本加入蛋白裂解液并充分研磨,研磨后的组织悬液在 4 ℃离心机中以 12 000 r/min 离心 20 min 后得到组织蛋白悬液,采用射免疫沉淀试剂盒测定 MDA、AOPP、SOD、GSH-Px 的含量。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件录入实验数据并进行统计学处理,2 组间计量资料的差异采用 *t* 检验进行分析,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组大鼠的血压水平 给药后 3 周、4 周、5 周、6 周时,3 组大鼠血压水平的分析如表 1 所示:模型组大鼠的 MBP 水平均显著高于假手术组(*t* = 6.039、7.233、6.381、5.962, *P* = 0.000、0.000、0.000、0.000),SL 组大鼠的 MBP 水平显著低于模型组(*P* < 0.05)。

2.2 3 组大鼠的氧化应激反应 给药后 6 周时,3 组大鼠肾脏、血清中氧化应激产物 MDA、AOPP 的分析如表 2 所示:模型组大鼠肾脏和血清中 MDA、

AOPP 的含量显著高于假手术组(*t*_{肾脏} = 16.977、16.945, *P*_{肾脏} = 0.000、0.000; *t*_{血清} = 10.435、13.193, *P*_{血清} = 0.000、0.000),SL 组大鼠肾脏和血清中 MDA、AOPP 的含量显著低于模型组(*t*_{肾脏} = 11.289、13.073, *P*_{肾脏} = 0.000、0.000; *t*_{血清} = 5.054、7.750, *P*_{血清} = 0.000、0.000);3 组大鼠肾脏、血清中抗氧化酶 SOD、GSH-Px 含量的分析如表 3 所示:模型组大鼠肾脏和血清中 SOD、GSH-Px 的含量显著低于假手术组(*t*_{肾脏} = 16.977、9.999, *P*_{肾脏} = 0.000、0.000; *t*_{血清} = 9.434、10.153, *P*_{血清} = 0.000、0.000),SL 组大鼠肾脏和血清中 SOD、GSH-Px 的含量显著高于模型组(*t*_{肾脏} = 9.264、6.481, *P*_{肾脏} = 0.000、0.000; *t*_{血清} = 6.688、8.288, *P*_{血清} = 0.000、0.000)。

表 1 3 组大鼠的血压水平比较

组别	3 周	4 周	5 周	6 周
假手术组	83.6 ± 10.2	81.9 ± 9.8	82.3 ± 10.9	83.2 ± 11.6
模型组	121.3 ± 16.9 *	122.5 ± 14.8 *	120.7 ± 15.6 *	123.1 ± 17.7 *
SL 组	101.2 ± 12.8 △	98.3 ± 11.9 △	98.1 ± 10.8 △	96.7 ± 12.4 △

注:与假手术组比较, * *P* < 0.05;与模型组比较, △ *P* < 0.05

表 2 3 组大鼠肾脏、血清中氧化应激产物的含量比较

组别	血清标本		肾脏标本	
	MDA(μmol/L)	AOPP(μmol/L)	MDA(μmol/mg)	AOPP(μmol/mg)
假手术组	4.85 ± 0.62	7.41 ± 0.95	1.59 ± 0.25	2.48 ± 0.41
模型组	11.32 ± 1.86 *	22.42 ± 3.47 *	6.76 ± 0.93 *	9.58 ± 1.26 *
SL 组	7.93 ± 1.02 △	12.48 ± 1.86 △	3.04 ± 0.47 △	3.88 ± 0.56 △

注:与假手术组比较, * *P* < 0.05;与模型组比较, △ *P* < 0.05

表 3 3 组大鼠肾脏、血清中抗氧化酶的含量比较

组别	血清标本		肾脏标本	
	SOD(U/L)	GSH-Px(U/L)	SOD(U/mg)	GSH-Px(U/mg)
假手术组	64.2 ± 9.5	78.5 ± 9.8	24.6 ± 3.7	32.9 ± 5.6
模型组	31.6 ± 5.4 *	42.1 ± 5.7 *	10.2 ± 1.7 *	14.2 ± 1.9 *
SL 组	49.8 ± 6.7 △	69.8 ± 8.9 △	19.3 ± 2.6 △	24.4 ± 4.6 △

注:与假手术组比较, * *P* < 0.05;与模型组比较, △ *P* < 0.05

2.3 3 组大鼠的内皮损伤程度 3 组大鼠血清中内皮损伤相关分子 NO、ET-1 含量的分析如表 4 所示:模型组大鼠血清中 ET-1 的含量显著高于假手术组(*t* = 14.115, *P* = 0.000),NO 的含量显著低于假手术组(*t* = 15.054、*P* = 0.000);SL 组大鼠血清中 ET-1 的含量显著低于模型组(*t* = 5.529、*P* = 0.000),NO 的含量显著高于模型组(*t* = 12.714, *P* = 0.000)。

表 4 3 组大鼠血清中内皮损伤相关分子的含量比较

组别	NO(μmol/L)	ET-1(pg/mL)
假手术组	115.6 ± 16.6	34.6 ± 5.9
模型组	33.6 ± 4.6 *	91.5 ± 11.3 *
SL 组	76.4 ± 9.6 △	65.8 ± 9.4 △

注:与假手术组比较, * *P* < 0.05;与模型组比较, △ *P* < 0.05

3 讨论

肾血管性高血压是临床上常见的继发性高血压类型,常规口服降压药物的治疗效果并不理想。氧化应激是近年来新发现的介导心脑血管疾病的重要机制^[4],在肾血管性高血压的发病过程中,肾动脉狭窄会激活局部组织中的肾素-血管紧张素-醛固酮系统,进而造成活性氧大量产生并引起氧化应激反应、内皮功能损伤以及全身血管痉挛^[5-6]。在上述研究中,我们采用“两肾一夹”的方式来建立肾型高血压模型,通过分析血压水平可知:模型组大鼠的 MBP 水平显著高于假手术组。这就说明“两肾一夹”的手术操作能够通过造成一侧肾动脉狭窄来引起血压升高。进一步分析氧化应激反应可知:模型组大鼠肾脏和血清中 MDA、AOPP 的含量显著高于假手术组,SOD、GSH-Px 的含量显著低于假手术组。MDA 和 AOPP 分别是氧化应激反应过程中脂质和蛋白质发生过氧化的产物,含量越高,说明氧自由基生成越多、氧化应激反应程度越重;SOD 和 GSH-Px 是清除活性氧的抗氧化酶,能够通过还原反应来清除氧自由基,但氧自由基的大量生成会不断消耗 SOD 和 GSH-Px 并造成其含量降低^[7-8]。模型组大鼠肾脏和血清中 MDA 和 AOPP 含量升高,SOD 和 GSH-Px 含量降低说明氧化应激反应被激活,由此也进一步说明“两肾一夹”的手术操作能够激活氧化应激反应。

芝麻木酚素是芝麻中的重要活性成分,具有调节糖脂代谢、改善氧化应激、减轻内皮损伤等生物学作用^[9-10]。目前,尚无芝麻木酚素用于肾血管性高血压治疗的相关报道。在上述研究中,为了明确芝麻木酚素对肾型高血压大鼠的降压作用,我们对 SL 组与模型组大鼠血压水平的差异,结果显示:SL 组大鼠的 MBP 水平显著低于模型组。这就说明芝麻木酚素能够有效降低肾型高血压模型大鼠的血压水平。氧化应激反应的激活参与了肾血管性高血压的发生和发展,肾型高血压模型大鼠体内氧化应激产物的生成以及抗氧化酶的消耗均显著增多,为了进一步明确芝麻木酚素对肾血管性高血压病情发展变化过程中氧化应激反应的影响,我们对 SL 组与模型组大鼠氧化应激反应的差异进行了分析,结果显示:SL 组大鼠肾脏和血清中 MDA、AOPP 的含量显著低于模型组,SOD、GSH-Px 的含量显著高于模型组。这就说明芝麻木酚素能够显著抑制肾血管性高血压病情发展变化过程中的氧化应激反应。

在肾血管性高血压病情发展变化过程中,氧化应激反应的激活会造成内皮功能损伤、血管舒缩异

常。ET-1 和 NO 是反应血管内皮功能的活性物质,均由血管内皮细胞产生和分泌。ET-1 是目前已知收缩血管功能最强大的血管活性肽,作用于血管平滑肌能够造成血管收缩^[11-12]。NO 是一类气体信号分子,由血管内皮细胞产生的 NO 能够以旁分泌的方式作用于血管平滑肌细胞并激活鸟苷酸环化酶,进而增加细胞内环磷鸟苷的含量并导致血管舒张^[13-15]。我们对大鼠血清中上述血管内皮损伤相关分子含量的分析证实:模型组大鼠血清中 NO、ET-1 的含量显著高于假手术组,SL 组大鼠血清中 NO、ET-1 的含量显著低于模型组。这就说明“两肾一夹”的手术操作能够造成血管内皮功能障碍,芝麻木酚素则能通过抑制氧化应激反应的途径来改善内皮功能、减轻内皮损伤。

综上所述,我们认为,芝麻木酚素能够显著降低肾型高血压大鼠的血压水平,抑制氧化应激反应、减轻血管内皮损伤是芝麻木酚素发挥降压作用的机制之一。

参考文献

- [1] Baluchnejadmojarad T, Mansouri M, Ghalami J, et al. Sesamin imparts neuroprotection against intrastriatal 6-hydroxydopamine toxicity by inhibition of astroglial activation, apoptosis, and oxidative stress[J]. *Biomed Pharmacother*, 2017, 88: 754-761.
- [2] 郭莉群, 杨解人, 孔祥. 芝麻素对 2 型糖尿病大鼠主动脉内皮功能的保护作用[J]. *中国药理学通报*, 2012, 28(3): 392-396.
- [3] 王全伟, 凡文博, 王智昊, 等. 氧化应激与心血管疾病关系的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2014, 34(1): 270-273.
- [4] Loperena R, Harrison DG. Oxidative Stress and Hypertensive Diseases[J]. *Med Clin North Am*, 2017, 101(1): 169-193.
- [5] Özdemir KZN, Kolgazi M, üstünova S, et al. Estrogen receptor agonists alleviate cardiac and renal oxidative injury in rats with renovascular hypertension[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2016, 38(6): 500-509.
- [6] Mengal V, Silva PH, Tiradentes RV, et al. Aliskiren and l-arginine treatments restore depressed baroreflex sensitivity and decrease oxidative stress in renovascular hypertension rats[J]. *Hypertens Res*, 2016, 39(11): 769-776.
- [7] Diao Z, Asico LD, Villar VA, et al. Increased renal oxidative stress in salt-sensitive human GRK4^{y486V} transgenic mice[J]. *Free Radic Biol Med*, 2017, 106: 80-90.
- [8] Simplicio JA, do VGT, Gonzaga NA, et al. Reactive oxygen species derived from NAD(P)H oxidase play a role on ethanol-induced hypertension and endothelial dysfunction in rat resistance arteries[J]. *J Physiol Biochem*, 2017, 73(1): 5-16.
- [9] Yashaswini PS, Sadashivaiah B, Ramaprasad TR, et al. In vivo modulation of LPS induced leukotrienes generation and oxidative stress by sesame lignans[J]. *J Nutr Biochem*, 2017, 41: 151-157.

(下接第 3062 页)

应,使得电针治疗更加具有广泛的应用前景。此外,本实验中没有利用 5-HT_{1B} 受体激动剂和抑制剂进行验证,是本实验的不足,同时也是未来继续进行实验研究的方向。同时本实验未能在电生理方面进行验证。

参考文献

- [1] Lionetto L, Casolla B, Mastropietri F, et al. Pharmacokinetic evaluation of zolmitriptan for the treatment of migraines[J]. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*, 2012, 8(8):1043-1050.
- [2] Murray CJ, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years(DA-LYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010[J]. *Lancet*, 2012, 380(9859):2197-2223.
- [3] Steiner TJ, Stovner LJ, Vos T. GBD 2015: migraine is the third cause of disability in under 50s[J]. *J Headache Pain*, 2016, 17(1):104.
- [4] Liu R, Yu S, He M, et al. Health-care utilization for primary headache disorders in China: a population-based door-to-door survey[J]. *J Headache Pain*, 2013, 14:47.
- [5] Hepp Z, Bloudek LM, Varon SF. Systematic review of migraine prophylaxis adherence and persistence[J]. *J Manag Care Pharm*, 2014, 20(1):22-33.
- [6] Santos JA, López-Díaz TM, García-Fernández MC, et al. Characterization and extracellular activity of psychrotrophic bacteria isolated from Villalón cheese(fresh variety of Spanish sheep's milk cheese)[J]. *Int J Food Microbiol*, 1996, 33(2-3):301-306.
- [7] Bernstein C, Burstein R. Sensitization of the trigeminovascular pathway: perspective and implications to migraine pathophysiology[J]. *J Clin Neurol*, 2012, 8(2):89-99.
- [8] Nosedá R, Burstein R. Migraine pathophysiology: anatomy of the trigeminovascular pathway and associated neurological symptoms, cortical spreading depression, sensitization, and modulation of pain[J]. *Pain*, 2013, 154 Suppl 1:S44-53.
- [9] Pietrobon D, Moskowitz MA. Pathophysiology of migraine[J]. *Annu Rev Physiol*, 2013, 75:365-391.
- [10] Bouchelet I, Cohen Z, Case B, et al. Differential expression of

sumatriptan-sensitive 5-hydroxytryptamine receptors in human trigeminal ganglia and cerebral blood vessels[J]. *Mol Pharmacol*, 1996, 50(2):219-223.

- [11] Liu Y, Xu S, Woodruff AL, et al. Structural basis of glycan specificity of P[19] VP8*: Implications for rotavirus zoonosis and evolution[J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(11):e1006707.
- [12] Feniuk W, Humphrey PP, Perren MJ, et al. Rationale for the use of 5-HT₁-like agonists in the treatment of migraine[J]. *J Neurol*, 1991, 238 Suppl 1:S57-61.
- [13] Moskowitz MA, Cutrer FM. SUMATRIPTAN: a receptor-targeted treatment for migraine[J]. *Annu Rev Med*, 1993, 44:145-154.
- [14] Melchart D, Linde K, Fischer P, et al. Acupuncture for recurrent headaches: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Cephalalgia*, 1999, 19(9):779-786.
- [15] von PS, Ting W, Scrivani S, et al. Survey on the use of complementary and alternative medicine among patients with headache syndromes[J]. *Cephalalgia*, 2002, 22(5):395-400.
- [16] 刘璐, 裴培, 王麟鹏. 针刺治疗实验性偏头痛模型大鼠机制的研究进展[J]. *中国针灸*, 2016, 36(3):331-336.
- [17] Bouchelet I, Case B, Olivier A, et al. No contractile effect for 5-HT_{1D} and 5-HT_{1F} receptor agonists in human and bovine cerebral arteries: similarity with human coronary artery[J]. *Br J Pharmacol*, 2000, 129(3):501-508.
- [18] Liu L, Pei P, Zhao LP, et al. Electroacupuncture Pretreatment at GB20 Exerts Antinociceptive Effects via Peripheral and Central Serotonin Mechanism in Conscious Migraine Rats[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016:1846296.
- [19] Ramírez RMB, Labrujere S, Villalón CM, et al. Activation of 5-hydroxytryptamine 1B/1D/1F receptors as a mechanism of action of antimigraine drugs[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14(12):1599-1610.
- [20] Dussor G. Serotonin, 5HT₁ agonists, and migraine: new data, but old questions still not answered[J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2014, 8(2):137-142.

(2016-07-07 收稿 责任编辑:杨觉雄)

(上接第 3057 页)

- [10] Takemoto D, Yasutake Y, Tomimori N, et al. Sesame Lignans and Vitamin E Supplementation Improve Subjective Statuses and Anti-Oxidative Capacity in Healthy Humans With Feelings of Daily Fatigue[J]. *Glob J Health Sci*, 2015, 7(6):1-10.
- [11] Guan Z, VanBeusecum JP, Inscho EW. Endothelin and the renal microcirculation[J]. *Semin Nephrol*, 2015, 35(2):145-155.
- [12] Barton M. Aging and endothelin: determinants of disease[J]. *Life Sci*, 2014, 118(2):97-109.
- [13] Kumar S, Prahalathan P, Saravanakumar M, et al. Vanillic acid pre-

vents the deregulation of lipid metabolism, endothelin 1 and up regulation of endothelial nitric oxide synthase in nitric oxide deficient hypertensive rats[J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 743:117-125.

- [14] Mónica FZ, Bian K, Murad F. The Endothelium-Dependent Nitric Oxide-cGMP Pathway[J]. *Adv Pharmacol*, 2016, 77:1-27.
- [15] Aydin M, Gungor B, Akdur AS, et al. Resveratrol did not alter blood pressure in rats with nitric oxide synthase-inhibited hypertension[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2017, 28(3):141-146.

(2017-03-08 收稿 责任编辑:王明)