

# 脑心通对高血压大鼠左心室重构的影响及机制

王景武<sup>1</sup> 李彬彬<sup>1</sup> 孙克陆<sup>1</sup> 吴永祥<sup>2</sup>

(1 解放军第901医院心内一科,合肥,230031; 2 江苏省人民医院急诊室,南京,210000)

**摘要** 目的:探讨脑心通对自发性高血压(SHR)大鼠左心室重构的影响及机制。方法:将SHR大鼠随机分为低/高剂量组、模型组和对照组,每组20只,15只WKY大鼠为正常组。模型组灌胃30.0 mg/kg卡托普利,低/高剂量组灌胃1.0、2.0 g/kg脑心通,正常组、模型组大鼠则灌胃等量生理盐水,1次/d,各组均干预3个月。分别于干预4、8、12周检测各组大鼠尾动脉收缩压,超声心动图评估各组大鼠左心室形态及左心收缩功能,用苏木精-伊红(HE)染色观察大鼠心肌组织病理学形态,蛋白免疫印迹法检测各组大鼠心肌组织中PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 蛋白表达。结果:与正常组比较,术后4周、8周、12周模型组尾动脉收缩压升高;而低/高剂量组和对照组较模型组降低,且高剂量组低于低剂量组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组LVDD、LVDs较正常组升高,而低/高剂量观察组和对照组较模型组降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。模型组LVSD、LVSs、LVEF、FS较正常组降低,而低/高剂量组和对照组较模型组升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。与正常组比较,模型组大鼠心肌组织中PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 蛋白水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),而对照组及低/高剂量组较模型组降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论:脑心通可剂量依赖性降低SHR大鼠血压,减轻大鼠左心室重构,其机制可能与上调PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 蛋白表达相关。

**关键词** 高血压;脑心通;血压;心肌损伤;过氧化物酶体增殖物激活受体

## Effects and Mechanism of Naoxintong on Left Ventricular Remodeling in Hypertensive Rats

Wang Jingwu<sup>1</sup>, Li Binbin<sup>1</sup>, Sun Kelu<sup>1</sup>, Wu Yongxiang<sup>2</sup>

(1 First Department of Cardiology, 901 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Hefei 230031, China;

2 Emergency Room, Jiangsu People's Hospital, Nanjing 210000, China)

**Abstract Objective:** To investigate the effects and mechanism of Naoxintong on left ventricular remodeling in spontaneous hypertension(SHR) rats. **Methods:** SHR rats were randomly divided into a low/high dose experimental group, a model group and a control group, with 20 rats in each group and 15 WKY rats in the normal group. The model group was given 30.0 mg/kg captopril, and the low/high dose experimental group was given 1.0 and 2.0 g/kg Naoxintong, and the model group and the normal group were given the same amount of saline once a day. All rats were intervened for 3 months. Systolic blood pressure of tail artery was measured at 4, 8 and 12 weeks after intervention. Left ventricular morphology and left ventricular systolic function were evaluated by echocardiography. Myocardial histopathological morphology was observed by hematoxylin-eosin (HE) staining. PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  protein in myocardium were detected by Western blotting (WB). **Results:** Compared with the normal group, the systolic pressure of tail artery in the model group increased at 4, 8 and 12 weeks after operation ( $P < 0.05$ ); compared with the model group, the systolic pressure of tail artery in the low/high dose experimental group and the control group decreased at 4, 8 and 12 weeks after intervention, and the systolic pressure of tail artery in the high dose experimental group was lower than that in the low dose experimental group ( $P < 0.05$ ). LVDD and LVDs in model group were higher than those in normal group, while those in low/high dose group and control group were lower than those in model group ( $P < 0.05$ ); LVSD, LVSs, LVEF and FS in the model group were lower than those in normal group, while those in the low/high dose group and the control group were higher than those in the model group ( $P < 0.05$ ). Compared with the normal group, the contents of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  protein in the myocardium of the model group increased ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the contents of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  protein in the myocardium of the control group and the low/high dose experimental group decreased significantly ( $P < 0.05$ ). **Conclusion:** Naoxintong can reduce blood pressure and left ventricular remodeling in SHR rats in a dose-dependent manner. Its mechanism may be related to up-regulation of PPAR $\alpha$  and PPAR $\gamma$  protein expression.

**Key Words** Hypertension; Naoxintong; Blood pressure; Myocardial injury; Peroxisome proliferator-activated receptor

中图分类号:R283;R544

文献标识码:A

doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2019.12.021

基金项目:江苏省科技厅社会发展项目(BL2014088)

作者简介:王景武(1975.11—),男,本科,主治医师,研究方向:心血管病,E-mail:1305541297@qq.com

通信作者:孙克陆(1978.01—),男,研究生,副主任,研究方向:心血管,E-mail:sunkelu@163.com

高血压为心脑血管疾病发生的重要危险因素之一,也是我国疾病谱中的重要慢性病<sup>[1]</sup>。高血压可引起心脏等多处靶器官损伤,出现心室壁增厚及心肌重量的增加,表现为心肌重塑及心肌细胞肥大和心肌纤维化,因此心力衰竭、心肌梗死及脑卒中等并发症也导致高血压具有较高的临床致残率和致死率<sup>[2-3]</sup>。脑心通胶囊临床治疗脑梗死恢复期有效中药之一,其抗血栓、脑保护及改善认知功能作用显著,可调节机体内环境<sup>[4-5]</sup>。研究显示,脑心通胶囊可保护血管内皮功能、改善心肌细胞代谢、增加心脏供血,减少心血管不良事件的发生<sup>[6]</sup>。本研究旨在探究脑心通对自发性高血压大鼠左心室重构的影响及机制。现报道如下。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

1.1.1 动物 SPF级 SHR大鼠,野生型 WKY大鼠 10只,雄性,10周龄,体质量 180~220 g,均购自山东绿叶制药有限公司实验动物中心,动物生产合格证号:SCXK(鲁)20130009。

1.1.2 药物 脑心通胶囊(陕西步长制药有限公司,生产批号:190230,国药准字 Z20025001);卡托普利片(江苏鹏鹞药业有限公司,生产批号:63180501)。

1.1.3 试剂与仪器 酶联免疫吸附试验法(ELISA)检测试剂盒(美国 R&D公司,货号:LOT201602—DZE10824);过氧化物酶体增殖物激活受体 $\alpha$ (PPAR $\alpha$ ,批号:sc-398394)、过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ (PPAR $\gamma$ )抗体(美国 Santa Cruz公司,批号:E-sc-72738)等。

鼠尾血压检测仪(上海埃德仪器国际贸易公司,型号:PowerLab-NIBP);自动酶标仪(美国 R&D公司,型号:Model-550);超净台(苏州苏净集团安泰公司,型号:JX192546VD-650);凝胶成像分析系统(美国 Media Cybernetics公司,型号:Meta-Morph)等。

### 1.2 方法

1.2.1 分组与模型制备 将 60只 SHR随机分为低/高剂量组、模型组和对照组,每组 20只,15只 WKY大鼠为正常组。

1.2.2 给药方法 模型组灌胃 30.0 mg/kg 卡托普利,低/高剂量组灌胃 1.0 g/kg/2.0 g/kg 脑心通,正常组、模型组则灌胃等体积生理盐水,1次/d,均干预 3个月,每周复测大鼠体质量调整药物剂量。

1.2.3 检测指标与方法 大鼠血压的检测:分别于干预 4、8、12周,各组随机选取 5只进行尾静脉压检测,将大鼠置于 30℃温箱内,连接鼠尾血压检测仪,

检测静态时尾动脉收缩压。

超声心动图评估各组大鼠左心室形态及左心收缩功能:药物干预结束后,大鼠以水合氯醛腹腔注射麻醉,取平卧位,剪胸毛,涂抹耦合剂,以超声心动仪进行检测,探头垂直于左胸壁,并于胸骨成 25°夹角,显示心脏沿二尖瓣口至心尖方向的左室长轴成像;然后将探头旋转 90°,显示垂直于左室长轴的左室短轴成像。在左室长轴像引导下,左室内径最大处显示 M型图像,记录左室舒张/收缩末期内径(LVDd/LVDs)、左室舒张/收缩末期室间隔厚度(LVSd/LVSs),计算 LVEF、左室短轴缩短率(FS)<sup>[7]</sup>。

大鼠心脏大体观察及重量检测:称取大鼠体质量,经麻醉后取出心脏,称取心脏重量及左心室重量,计算心脏重量与体质量比值(HW/BW)、左心室重量与体质量比值(LV/BW)。

苏木精-伊红(HE)染色观察大鼠心肌组织病理损伤:采集各组大鼠心肌组织,常规制备石蜡组织切片,厚度约 5  $\mu$ m,苏木精染色洗涤后用伊红染色后封片,显微镜观察<sup>[8]</sup>。

蛋白免疫印迹法检测各组大鼠心肌组织中 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 信号通路蛋白表达:各组大鼠心肌组织用裂解液裂解,测定蛋白浓度,聚丙烯酰胺凝胶电泳后转至聚偏二氟乙烯膜,加入 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 一抗及二抗,4℃摇床过夜后,化学发光底物发光并曝光后,用 Meta-Morph 凝胶成像分析系统进行灰度扫描分析<sup>[9]</sup>。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 23.0 统计软件进行数据分析。计量资料以均数标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间行  $t$  检验,组内不同时间点数据采用重复测量方差分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 脑心通对 SHR 大鼠尾动脉收缩压的影响 干预后 4 周正常组、模型组、低/高剂量观察组和对照组大鼠尾动脉收缩压分别为(120.25  $\pm$  3.69) mm Hg、(179.68  $\pm$  6.48) mm Hg、(172.46  $\pm$  3.94) mm Hg、(163.45  $\pm$  2.45) mm Hg、(164.35  $\pm$  2.85) mm Hg。干预后 8 周正常组、模型组、低/高剂量观察组和对照组大鼠尾动脉收缩压分别为(119.58  $\pm$  6.24) mm Hg、(189.52  $\pm$  12.05) mm Hg、(168.45  $\pm$  4.69) mm Hg、(159.68  $\pm$  6.24) mm Hg、(162.45  $\pm$  3.48) mm Hg。干预后 12 周正常组、模型组、低/高剂量观察组和对照组大鼠尾动脉收缩压分别为(121.36  $\pm$  5.06) mm Hg、(215.68  $\pm$  4.25) mm Hg、(156.48  $\pm$  5.29) mm Hg、(150.69  $\pm$  4.82) mm Hg、

表 1 脑心通对 SHR 大鼠超声心动图指标的影响 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	LVDDd (mm)	LVDs (mm)	LVSd (mm)	LVSs (mm)	LVEF (%)	FS (%)
正常组 ( $n=15$ )	7.51 ± 0.65	3.34 ± 1.46	1.64 ± 0.43	2.64 ± 0.45	79.53 ± 9.52	54.65 ± 9.06
模型组 ( $n=20$ )	9.76 ± 1.02*	7.32 ± 1.37*	0.75 ± 0.04*	1.78 ± 0.24*	51.65 ± 9.43*	20.53 ± 8.53*
低剂量组 ( $n=20$ )	9.21 ± 0.99 <sup>△</sup>	7.09 ± 0.65 <sup>△</sup>	0.86 ± 0.02 <sup>△</sup>	1.89 ± 0.41 <sup>△</sup>	56.13 ± 6.03 <sup>△</sup>	27.86 ± 9.61 <sup>△</sup>
高剂量组 ( $n=20$ )	8.63 ± 0.58 <sup>△▲</sup>	6.58 ± 1.45 <sup>△▲</sup>	1.02 ± 0.32 <sup>△▲</sup>	2.12 ± 0.42 <sup>△▲</sup>	66.58 ± 4.69 <sup>△▲</sup>	36.58 ± 6.58 <sup>△▲</sup>
对照组 ( $n=20$ )	8.42 ± 0.45 <sup>△▲</sup>	6.78 ± 0.39 <sup>△▲</sup>	1.12 ± 0.25 <sup>△▲</sup>	2.06 ± 1.35 <sup>△▲</sup>	69.48 ± 5.12 <sup>△▲</sup>	42.13 ± 2.41 <sup>△▲</sup>

注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ ;与模型组比较,<sup>△</sup> $P < 0.05$ ;与低剂量组比较,<sup>▲</sup> $P < 0.05$

(154.26 ± 2.38) mm Hg。与正常组比较,术后 4 周、8 周、12 周模型组大鼠尾动脉收缩压升高,而低/高剂量组和对照组大鼠较模型组降低,且高剂量组低于低剂量组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2.2 脑心通对 SHR 大鼠超声心动图指标的影响

模型组大鼠 LVDDd、LVDs 较正常组升高,而低/高剂量观察组和对照组较模型组降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );模型组 LVSd、LVSs、LVEF、FS 较正常组降低,而低/高剂量观察组和对照组较模型组升高,且高剂量组低于低剂量组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 1。

## 2.3 脑心通对 SHR 大鼠心肌组织病理学形态的影响

HE 染色显示,正常组大鼠心肌组织心肌纤维排列整齐,间隙正常,且细胞间质未见炎性细胞浸润及充血;模型组大鼠心肌纤维紊乱,心肌细胞肥大,伴有明显的心肌间质纤维化;低/高剂量组和对照组上述病理学变化较模型组显著改善,血管周围纤维化及间质纤维化减轻,高剂量组和对照组大鼠心肌组织病理损伤减轻程度更为显著。见图 1。正常组、模型组、低/高剂量组和对照组大鼠 HW/BW 分别为 (2.65 ± 0.21) mg/g, (5.87 ± 0.58) mg/g, (5.06 ± 0.14) mg/g, (4.21 ± 0.17) mg/g, (4.06 ± 0.21) mg/g, LV/BW 分别为 (0.54 ± 0.02) mg/g, (1.64 ± 0.12) mg/g, (1.26 ± 0.03) mg/g, (0.89 ± 0.03) mg/g, (0.86 ± 0.07) mg/g。与正常组比较,模型组大鼠 HW/BW、LV/BW 水平升高,而低/高剂量组和对照组低于模型组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 2.4 脑心通对 SHR 大鼠心肌组织中 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$ 蛋白表达的影响

正常组、模型组、低/高剂量观察组和对照组大鼠心肌组织中 PPAR $\alpha$  蛋白水平分别为 (1.24 ± 0.27)、(0.43 ± 0.35)、(0.81 ± 0.19)、(0.86 ± 0.23)、(0.77 ± 0.24), PPAR $\gamma$  蛋白分别为 (1.67 ± 0.24)、(0.21 ± 0.08)、(0.62 ± 0.12)、(0.75 ± 0.19)、(0.89 ± 0.11)。与正常组比较,模型组大鼠心肌组织中 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  蛋白水平降低,而对照组及低/高剂量组较模型组明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见图 2。

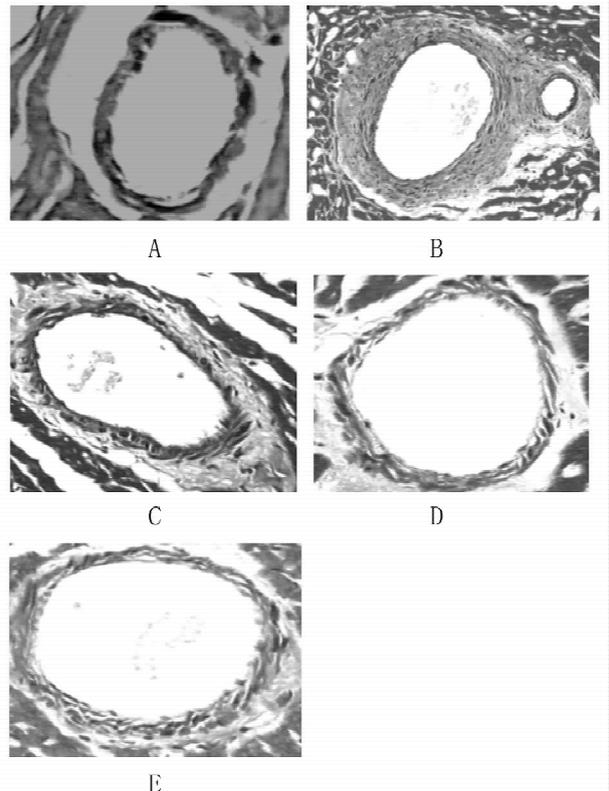
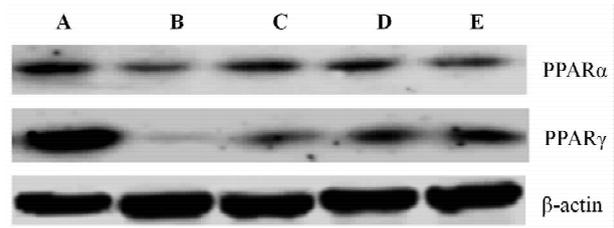


图 1 大鼠心肌组织病理学形态 (HE, ×200)

注:A:正常组;B:模型组;C:低剂量组;D:高剂量组;E:对照组

图 2 脑心通对 SHR 大鼠心肌组织中 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  蛋白表达的影响

注:A:正常组;B:模型组;C:低剂量组;D:高剂量组;E:对照组

## 3 讨论

原发性高血压属于中医“头痛”“眩晕”“肝风”等范畴,先天禀赋不足、情志失调、饮食不节、体虚及过度劳累等导致患者肝肾阴亏、阴阳失衡、虚火外越、血随气逆;现代人生活节奏与生活方式的转变使得机体忧思过度,劳倦伤脾,加之过食肥甘厚味,脾胃受损则致脾运失职,水谷不化,湿气化痰,痰阻于

内,风痰上扰,蒙蔽清阳,清阳不升,浊阴不降,清窍失养,最终引发眩晕<sup>[10-11]</sup>。脑心通胶囊中黄芪益气行血,地龙、全蝎熄风通络,丹参、赤芍、川芎、当归、红花活血化瘀,桂枝、鸡血藤温经通络,乳香、没药活血止痛。现代药理学研究表明,地龙、全蝎可溶栓并预防血栓形成;赤芍、红花、乳香可抑制血小板聚集、降低血液黏度;黄芪可扩张脑血管,增加脑部血流量,清除氧自由基,抗氧化应激损伤<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,与正常组比较,术后4周、8周、12周模型组大鼠尾动脉收缩压升高;与模型组比较,干预后4周、8周、12周低/高剂量组和对照组大鼠尾动脉收缩压降低,且高剂量组低于低剂量组,表明脑心通可降低 SHR 大鼠血压,且呈现剂量依赖性。

高血压可致左心室肥厚,除左室重量增加外,心肌间质结构也发生了改变,心室重构与心力衰竭、心律失常和猝死等有密切的关系,是心脏事件的独立危险因素,也是心脏疾病走向终末期的一个必然阶段<sup>[14-15]</sup>。左心室肥厚发生过程中心肌细胞体积变大,胶原纤维合成增加,使左室顺应性下降,心肌收缩力下降,出现收缩功能障碍;心腔扩张,心室舒张末期容量增大,舒张功能下降,心腔内舒张压升高,心室充盈压及左房压力升高。因此目前认为高血压治疗的关键之一是防治和逆转左心室重塑。脑心通胶囊具有心脏保护作用,杨岳等<sup>[16]</sup>等研究发现,脑心通胶囊可增强 CXCR4 蛋白表达促进心脏干细胞迁移,治疗缺血性心脏病。脑心通胶囊可增加心肌毛细血管密度,抑制心肌梗死小鼠心肌纤维化;通过调控 VEGF/eNOS 信号通路相关蛋白表达,促进血管新生,改善心肌梗死小鼠的心肌损伤<sup>[17]</sup>。本研究中,低/高剂量观察组和对照组左心室形态及左心收缩功能较模型组有明显的改善,心肌细胞肥大及纤维化程度减轻,表明脑心通可有效减轻大鼠左心室重构,具有较好的心肌保护作用。PPARs 可促进脂肪细胞的分化,抑制炎症反应递质生成,调节机体的糖平衡,改变心肌细胞葡萄糖转运蛋白的水平,从而减轻心室重构,对心血管具有保护作用;PPAR $\alpha$  通过调节脂肪和能量代谢为心脏提供能量,PPAR $\alpha$  激动剂可逆转 Ang II 诱导的心肌细胞肥大,PPAR $\gamma$  可调节脂肪细胞分化、能量代谢,PPAR $\gamma$  激动剂可抑制心肌肥厚并改善左心室功能,对心肌缺血/再灌注具有保护作用<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,与模型组比较,对照组及低/高剂量组大鼠心肌组织中 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  蛋白含量明显升高。提示脑心通可能是上调 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  蛋白表达发挥其心肌保护作用。

用的。

综上所述,脑心通可剂量依赖性降低 SHR 大鼠血压,减轻大鼠左心室重构,其机制可能与上调 PPAR $\alpha$ 、PPAR $\gamma$  蛋白表达相关。

#### 参考文献

- [1]叶桃春,段骄,刘敏超,等.平肝潜阳、益气化痰法治疗高血压病眩晕[J].中医杂志,2018,59(2):163-165.
- [2]苏衡,王广艳,朱君.米力农注射液治疗高血压性心脏病伴心力衰竭的临床观察[J].中国药房,2017,28(5):677-679,680.
- [3]刘继民,尚树忠,郑轶,等.贝那普利片联合美托洛尔片治疗老年高血压合并心力衰竭的临床研究[J].中国临床药理学杂志,2018,34(3):212-214.
- [4]杨梅,蒲晓,张倩,等.丁苯酞氯化钠、脑心通胶囊联合丹参酮 II A 磺酸钠治疗急性缺血性脑卒中的临床效果及对炎症因子的影响[J].临床和实验医学杂志,2018,17(2):148-151.
- [5]葛晓航,牛智刚,张盼盼.康复训练联合步行脑心通胶囊在脑梗死患者康复期的应用研究[J].重庆医学,2017,46(26):3704-3706.
- [6]蒋景奎,邱建,曾智.脑心通胶囊对原发性高血压患者疗效、血管内皮功能、血脂和炎症因子的影响[J].解放军医药杂志,2019,31(3):60-63.
- [7]陈继业,史航,王俊平,等.超声心动图评价重组 Peroxiredoxin-2 蛋白对糖尿病心肌病大鼠心功能的影响[J].心脏杂志,2018,30(2):146-149.
- [8]刘暖,杨雷,毛秉豫,等.黄芪提取物对大鼠心肌梗死后心肌组织血管新生的作用[J].中国实验方剂学杂志,2015,12(19):92-96.
- [9]杨艳丽,马骏,林多茂.线粒体分裂蛋白 1 在大鼠心肌缺血/再灌注损伤中的作用[J].中华危重病急救医学,2017,29(10):902-906.
- [10]张惠玲,郭秀君,张敏,等.穴位降压操对原发性高血压痰湿壅盛证的疗效观察[J].南京中医药大学学报,2017,33(2):136-139.
- [11]吴力,陈彩虹,葛丹霞,等.桂枝茯苓汤加味对老年原发性高血压血瘀证患者脉压差及血细胞比容的影响[J].中医杂志,2018,59(5):402-405.
- [12]刘斌,于卓,滑莹莹.脑心通胶囊联合卡维地洛治疗原发性高血压的疗效观察[J].现代药物与临床,2017,32(8):1441-1444.
- [13]邓子宁,赵霞霞,祝美珍.脑心通胶囊联合注射用灯盏花素治疗缺血性中风临床观察[J].广西中医药,2017,40(4):9-11.
- [14]陈小龙,丁春丽,王璐.原发性高血压合并左心室肥厚与血浆同型半胱氨酸水平的相关性研究[J].中国循证心血管医学杂志,2017,9(6):742-744.
- [15]Yuan S, Jin J, Chen L, et al. Naoxintong/PPAR $\gamma$  Signaling Inhibits Cardiac Hypertrophy via Activation of Autophagy[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2017, 2017:3801976.
- [16]杨岳,李慧慧,张璐莎,等.脑心通胶囊提取物通过增强 CXCR4 表达促进心脏干细胞迁移[J].天津中医药大学学报,2016,35(2):99-103.
- [17]Wang H, Qiu L, Ma Y, et al. Naoxintong inhibits myocardial infarction injury by VEGF/eNOS signaling-mediated neovascularization[J]. J Ethnopharmacol, 2017, 209:13-23.
- [18]Kim T, Yang Q. Peroxisome-proliferator-activated receptors regulate redox signaling in the cardiovascular system[J]. World J Cardiol, 2013, 5(6):164-174.