· 基础研究 ·

久强脑立清对急性高血压大鼠重要器官的保护作用

郝文宇 杨楠 张彦东 陈志高 左萍萍*

[摘要] 目的 探讨久强脑立清(JNQ)对急性高血压大鼠重要器官脑、肾、心的影响。方法 采用左旋硝基精氨酸(L-NNA)制做急性高血压大鼠模型,然后给高、中、低剂量 JNQ 和阳性对照药硝苯地平,观察心功能指标及重要器官 HE 染色的变化。结果 急性高血压大鼠血压两周后比对照升高 36%,脑、肾、心均可见病理性改变,但各组大鼠的心率、心电图和血压未见明显差异。经 JNQ 治疗的大鼠心肌收缩力和心肌耗氧量明显下降,左室内压上升速度明显减慢;脑、心、肾病理改变有不同程度改善。结论 尽管 JNQ 对急性高血压大鼠的心率、血压无明显影响,但可降低心肌耗氧,改善心功能指标,对重要器官脑、肾、心的病变有较明显的保护作用。

[关键词] 久强脑立清;高血压;脑;肾;心;病理;大鼠

Protective effects of Jiuqiang Naoliqing on vital organs in acute hypertension rats *HAO Wen-yu, YANG Nan, ZHANG Yan-dong, et al. Department of Pharmacology, School of Basic Medicine, Peking Union Medical College & Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China*

[Abstract] **Objective** To investigate the effects of Jiuqiang Naoliqing (JNQ) on the morphology of the vital organs(the brain, kidney and heart) in acute hypertension rats. **Methods** The model was established by L-NG-nitro arginine(L-NNA), which can inhibit the synthesis of nitric oxide(NO). Affected animals were administrated with high, medium or low dose of JNQ while nifedipine was used as the positive control. Effects on cardiac function and morphology of the vital organs were investigated. **Results** 2 weeks after the establishment of the model, the affected rats had a 36% higher blood pressure compared with the control group. The acute hypertension rats showed significant pathologic changed in the brain, kidney and heart, while there was no obvious difference in the heart rate, electrocardiaogram, and blood pressure between the administrated groups. After treatment with JNQ, the contraction force and the oxygen extraction of the myocardiocytes were significantly reduced and the increasing velocity of the left ventricular pressure was decreased. The brain, kidney and heart showed improvement in pathology analysis to different levels. **Conclusion** Although it has no obvious effects on the heart rate and blood pressure in acute hypertension rats, JNQ can decrease the oxygen extraction in myocardiocytes and can obviously alleviate brains, kidneys and hearts pathologic changes.

[Key words] Jiuqiang Naoliqing; hypertension; brain; kidney; heart; pathology; rat

中图分类号:R544.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)11-0917-02

[本文著录格式] 郝文宇,杨楠,张彦东,等.久强脑立清对急性高血压大鼠重要器官的保护作用[J].中国康复理论与实践,2005,11(11):917—918.

久强脑立清(JNQ)主要改善因血压升高引起的眩晕耳鸣、烦躁易怒和失眠多梦等症状[1]。我们在离体血清药理学实验中发现,JNQ 可升高血管内皮一氧化氮(NO)与内皮素(ET_1)的比值[2]。根据 JNQ 的临床作用特点,在系统研究了 JNQ 对自发性高血压大鼠(SHR)作用的基础上,我们选择了抑制 NO 生成的左旋硝基精氨酸(L-NNA)制作急性高血压模型,观察 JNQ 对其血压和重要器官脑、肾、心的影响。

1 材料和方法

1.1 动物及分组 雄性 Wistar 大鼠,体重 140~160 g,由中国医学科学院动物研究所提供。动物自由饮水摄食。随机分为 6 组:对照(Control)组;高血压模型组(L-NNA);高血压+JNQ 低剂量组[L-NNA+JNQ(L)];高血压+JNQ 中剂量组[L-NNA+JNQ(M)];高血压+JNQ 高剂量组[L-NNA+JNQ(H)];高血压+硝苯地平组(L-NNA+NFP)。每组 8~10 只。

1.2 动物造模与分组给药 除对照组外,各大鼠腹腔注射 L-NNA 注射液(Sigma,2.25 mg/ml) 15 mg/kg,2 次/d,注射量按 1 ml/150 g 体重计算[3,4],连续 2 周。JNQ 由北京同仁堂(集团)有限责任公司提供。共10味药(磁石、赭石、珍珠母、清半夏、酒曲、牛膝、薄荷脑、冰片、猪胆汁、朱砂),以 1%羧甲基纤维素为溶媒。采用同时造模并给药的方法。JNQ 低、中、高给药剂量分别为 0.131 g/kg、0.265 g/kg 和 0.530 g/kg,对照组和模型组给予等量的 1%羧甲基纤维素,连续 2 周。阳性对照药硝苯地平片,用量为 20 mg/kg[5]。为加强增压效果,以上 6 组动物除对照组外,其他 5 组饮用 1% NaCl 水。

1.3 大鼠血压、心率、心电图、心肌耗氧量测定

1.3.1 主要仪器 ALC-V8 型电动呼吸机:上海奥尔科特生物技术有限公司;CBI SYSTEM 202 型多普勒血流量计:美国 TRITON Technology;MP150 型生理记录仪:美国 BIOPAC 公司;RMP6008 生理记录仪:日本光电产品。

1.3.2 方法 大鼠连续给药 2 周后,腹腔注射戊巴比妥钠 40 mg/kg 麻醉,于四肢皮下插针状电极,记录 II 导联心电图。分离一侧颈总动脉,插管(预先充满 0.1%肝素抗凝)连接压力换能器记录血压,包括收缩压(Bp_{max})、舒张压(Bp_{min})、平均压(Bp_{mean})。气管插管进行辅助呼吸(潮气量 15 ml,呼吸频率 100 次/min)。动物开胸,分离主动脉弓,放置电磁流量计探头,测量心输出量和心率(HR)。心尖插管,连接压力换能器,测量左室内压上升最大速度(dp/dt_{max})、张力时间指数(TTI)。

1.4 组织切片染色 每组大鼠随机选出 3 只,4%多聚甲醛灌流,取心、脑、肾于 10%福尔马林中固定 24

作者单位:100005 北京市,中国医学科学院基础医学研究所,中国协和医科大学基础医学院。作者简介:郝文宇(1980-),女,北京市人,实习研究员,主要研究方向:动物病理与模型。* 通讯作者:左萍萍。

h。石蜡包埋,切片,按程序进行苏木素和伊红(HE)染色,酒精脱水,二甲苯洗涤 2 次,树脂封固,显微镜观察(×200)。

1.5 统计学方法　计数资料采用 χ^2 检验,计量资料采用组间 t 检验。

2 结果

2.1 心率、心电图、血压、dp/dt_{max} 和 TTI 的变化　各组大鼠的心率和心电图未见明显差异(略)。模型组经 L-NNA 腹腔注射 2 周后,收缩压、舒张压及平均压均明显高于对照组($P<0.01$),其中平均血压比对照组增加了 36%。NFP 有显著的降压作用($P<0.01$),使增高的血压降至对照组水平。JNQ 各剂量组的血压虽有一定程度的降低,但无统计学显著性差异,见表 1。与 L-NNA 组相比,JNQ(L)、JNQ(H)组 dp/dt_{max} 减小($P<0.05$),JNQ(M)组达到接近正常水平。与 L-NNA 组相比,JNQ(L)、JNQ(M)组的 TTI 明显下降($P<0.01$)。

表 1　各组大鼠血压比较(kPa)

组别	n	收缩压	舒张压	平均血压
Control	9	22.02±3.29	15.00±1.93	17.96±2.43
L-NNA	8	28.94±3.81[a]	21.27±2.54[a]	24.54±3.14[a]
L-NNA+JNQ(L)	8	26.37±3.43	18.54±2.59	22.13±2.94
L-NNA+JNQ(M)	8	29.06±4.03	20.89±2.09	24.33±2.86
L-NNA+JNQ(H)	8	29.30±3.71	18.80±1.40	22.14±2.18
L-NNA+NFP	8	21.17±4.16[b]	14.79±3.11[b]	17.70±3.44[b]

注:a:与对照组相比,$P<0.05$;b:与 L-NNA 组相比,$P<0.01$。

表 2　各组大鼠心功能比较

组别	n	dp/dt_{max}(kPa/s)	TTI
Control	9	517±152	641±62
L-NNA	8	612±164[a]	778±68[a]
L-NNA+JNQ(L)	8	458±117[b]	640±60[b]
L-NNA+JNQ(M)	8	506±122	661±49[b]
L-NNA+JNQ(H)	8	423±175[b]	711±111
L-NNA+NFP	8	527±117	690±48[b]

注:a:与对照组相比,$P<0.05$;b:与 L-NNA 组相比,$P<0.01$。

2.2 形态学改变

2.2.1 大脑皮层　对照组小动脉形态正常。L-NNA 组小动脉壁明显增厚,管腔狭窄,管壁有明显玻璃样变。NFP 组神经元变性坏死减少,小血管增多。JNQ(H)组小血管正常,管腔规则,间隙不大,变性坏死减少,单位面积里血管数量增多;JNQ(M)组小血管管壁增厚,管腔狭窄,小血管增多,毛细血管明显增多;JNQ(L)组小血管壁略增厚,管腔狭窄,炎性反应增强,组织间小胶质细胞增生明显。见封三图 1.1~1.3。

2.2.2 肾　对照组肾单位正常。L-NNA 组肾球囊增厚,肾小球缩小、充血,毛细血管壁增厚,肾小球有玻璃样变,相邻的肾小球代偿性肥大,肾小管内有管型;NFP 组肾小球缩小、萎缩;JNQ(H)组肾小球略增大,毛细血管扩张,有充血,肾小管正常;JNQ(M)组肾小球囊略增厚,肾小球毛细血管扩张,细胞数增多,略有充血;JNQ(L)组肾小球缩小,肾球囊腔增大,壁略增厚,周围血管壁增厚,玻璃样变性,管腔狭窄,内有斑块形成。见封三图 1.4~1.6。

2.2.3 心肌　对照组心肌形态正常;L-NNA 组心肌间血管壁增厚,个别心肌略肥大;NFP 组心肌细胞增多,心肌壁较厚;JNQ(H)组心肌细胞肥大,细胞核增大变圆;JNQ(M)组心肌细胞基本正常;JNQ(L)组心肌形态基本正常。

3 讨论

JNQ 作为传统中药良方,长期以来用于治疗肝阳上亢、头晕目眩、耳鸣口苦、心烦难寐或高血压见上述征候者,疗效确切。我们曾观察到 JNQ 对 SHR 的血压无明显影响。本实验采用抑制 NO 生成的急性高血压模型,同样观察到大鼠血压虽有一定程度的下降,但未见与阳性药如硝苯地平相似的降压效果。因此可以认为 JNQ 可辅助治疗高血压但不能替代降压药。但从 $dp/dt\ max$(kPa/s)和 TTI 来看,经 JNQ 治疗的大鼠心肌收缩力和心肌耗氧量明显下降或接近正常水平,此结果与心肌形态学的结果相一致。

在中枢神经系统,NO 通过改变交感神经的张力来调节血压,内皮依赖型血管舒张功能障碍被认为是高血压的新机制。如肾脏合成 NO 减少可造成血管收缩,水钠排泄减少,肾小球小动脉阻力增加[6],对盐升压的敏感性也增强[7]。

有效的抗高血压治疗应该能保护靶器官免受损害[8]。高血压时,脑处于相对缺血状态,危及神经细胞的正常功能活动甚至生存,胶质细胞反应性增生在起初是脑的一种保护性机制。本实验观察到 JNQ 促进脑内单位面积的小血管生成增多对改善脑组织形态和功能可能具有重要意义[9]。结合我们前期对 JNQ 研究结果进行分析,JNQ 通过上调 CGRP 和突触素 I 的表达改善脑循环,促进血管内皮细胞释放 NO,降低血浆中缩血管物质(TXA_2)/舒血管物质(PGI_2)的比例等[10],显示了中药复方多靶位、多途径的作用特点,在缓解高血压状态下对靶器官的损害,预防并发症方面展现出良好的应用前景。

[参考文献]

[1]张炳鑫.中成药实用手册[M].北京:人民卫生出版社,1990.
[2]段金虹,徐海珊,戴顺龄,等.久强脑立清对人脐静脉内皮细胞一氧化氮和内皮素分泌的影响[J].中国康复理论与实践,2004,10(9):522.
[3]Chang YZ, Ye C, Zhou L, et al. Changes in myocardial sarcolammal vesicle Na^+-Ca^{2+} exchanges in hypertensive rats induced by L-NNA [J]. J Beijing Med Univ, 1997, 29:32.
[4]齐永芬,石彦荣,卜定芳,等.左旋硝基精氨酸诱导的高血压大鼠心肌和血管的肾上腺髓质与受体活性修饰蛋白 2 表达的变化[J].生理学报,2002,54(4):337.
[5]苗明三.实验动物和动物实验技术[M].北京:中国中医药出版社,1997.
[6]Stankevicius E, Kevelaitis E, Vainorius E, et al. Role of nitric oxide and other endotheliu m-derived factors[J]. Medicina, 2003, 39(4):333.
[7]Johnson RJ, Herreva-Acosta J, Schreiner GF, et al. Subtle acqueired renal injury as a mechanis m of salt-sensitive hypertension[J]. N Engl J Med, 2002, 346:913.
[8]严季澜.高血压病的中医治疗[J].北京:中国医药科技出版社,1992.
[9]左萍萍,赵现红,徐海峰,等.久强脑立清对自发性高血压大鼠重要器官的保护作用[J].中国康复理论与实践,2004,10,(9):513.
[10]张卿,左萍萍,赵现红,等.久强脑立清促进自发性高血压大鼠脑内降钙素基因相关肽和突触素 I 的表达[J].中国康复理论与实践,2004,10(9):520.

(收稿日期:2005-10-08)

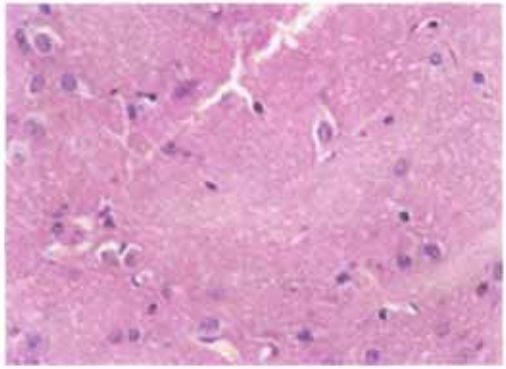

图 1.1 对照组大脑皮层组织形态改变（HE 染色，200 ×）

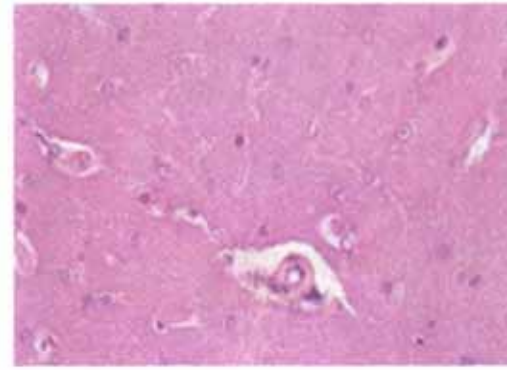

图 1.2 模型组大脑皮层组织形态改变（HE 染色，200 ×）

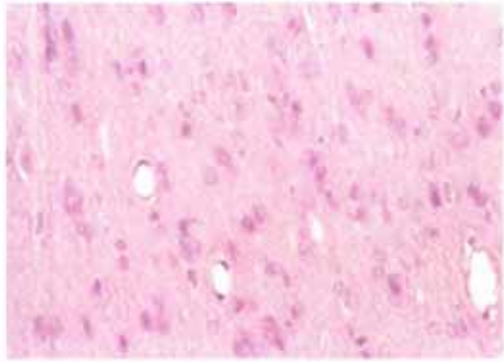

图 1.3 JNQ(H)组大脑皮层组织形态改变（HE 染色，200 ×）

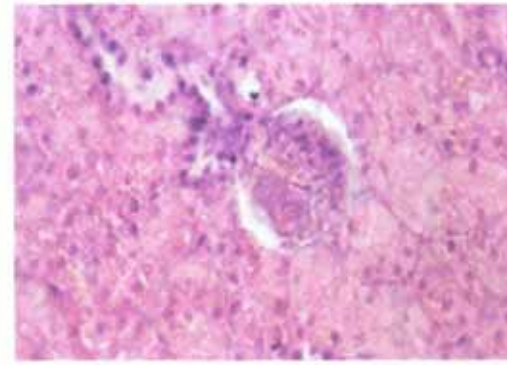

图 1.4 对照组肾脏组织形态改变（HE 染色，200 ×）

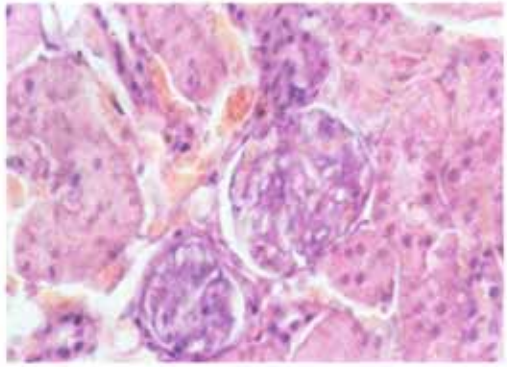

图 1.5 模型组肾脏组织形态改变（HE 染色，200 ×）

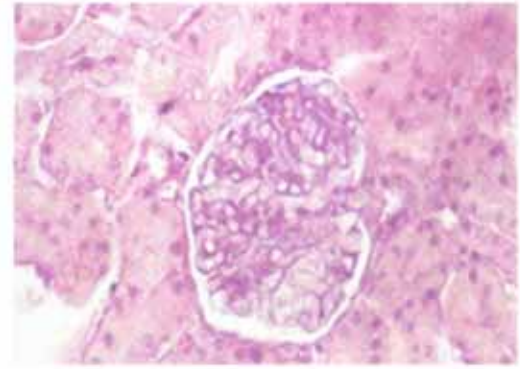

图 1.6 JNQ(H)组肾脏组织形态改变（HE 染色，200 ×）