

五苓散对肾性高血压大鼠降压作用的实验研究

韩宇萍, 王宁生, 宓穗卿, 刘启德

(广州中医药大学临床药理研究所, 广东 广州 510405)

[摘要] 目的 观察五苓散提取液对肾性高血压大鼠的实验治疗效果及其对大鼠尿量和血清 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 浓度的影响。方法 建立改进 G-2K1C 二肾一夹高血压大鼠模型。大鼠随机分为 6 组:假手术组,模型组,五苓散高剂量组(80 g/ kg),五苓散中剂量组(40 g/ kg),五苓散低剂量组(20 g/ kg),氢氯噻嗪组(25 mg/ kg)。灌胃给药期间测量大鼠尿量,给药 30 d 后测定大鼠尾动脉压,并取血测定血清 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 浓度。结果 五苓散高、中、低剂量组均能降低肾性高血压大鼠的血压 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但仍高于假手术组 ($P < 0.01$),而与氢氯噻嗪组比较无显著差异 ($P > 0.05$)。五苓散高、中、低剂量组对大鼠有显著利尿作用 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),但作用较氢氯噻嗪缓和 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。五苓散高、中、低剂量组和氢氯噻嗪组对 Na^+ 、 Cl^- 浓度均无影响 ($P > 0.05$),氢氯噻嗪组大鼠血 K^+ 浓度降低,与假手术组及高、中、低剂量组比较有显著差异 ($P < 0.01$)。结论 五苓散提取液对肾性高血压大鼠具有利尿、降压作用,且不造成电解质紊乱。

[关键词] 五苓散; 模型,动物; 高血压,肾性; 电解质

[中图分类号] R544.14 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1672-1977(2003)04-0285-04

Effect of Wuling Powder on rats with renal hypertension

HAN Yu-Ping, WANG Ning-Sheng, MI Sui-Qing, LIU Qi-De

(Institute of Clinical Pharmacology, Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou, Guangdong Province 510405, China)

[ABSTRACT] **Objective** To observe the therapeutic effect of Wuling Powder extract on rats with renal hypertension and to evaluate the influence of it on the volume of urine and the concentrations of Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- . **Methods** Reformed Gold-blatt hypertension rat model (G-2K1C) was established. The rats were divided into 6 groups as follows: sham-operation group; model group, Wuling Powder high dosage group(80 g/ kg), Wuling Powder middle dosage group(40 g/ kg), Wuling Powder low dosage group(20 g/ kg), and hydrochlorothiazide(HCT) group (25 mg/ kg). Urine volume of the rats was measured during the experiment. Tail arterial pressure and [Na^+], [K^+], [Cl^-] in serum of the rats were detected after 30 days of treatment. **Results** The blood pressure of the G-2K1C rats was decreased in the three Wuling Powder groups ($P < 0.05$ or $P < 0.01$), but higher than that of the false-operation group ($P < 0.01$), and there was no difference between each of the Wuling Powder groups and the HCT group ($P > 0.05$). Diuretic effect of the three dosages of Wuling Powder was weaker than that of the HCT ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The effects of the three dosages of Wuling Powder and HCT on [Na^+] and [Cl^-] in the serum were not obviously different ($P > 0.05$), but [K^+] of the HCT group was significantly decreased compared with that of the false-operation group and the three Wuling Powder groups ($P < 0.01$). **Conclusion** Wuling Powder extract had satisfying therapeutic effects in increasing the discharge of urine, decreasing the blood pressure and keeping the balance of the serum electrolyte contents in rats with renal hypertension.

[KEY WORDS] Wuling Powder; models, animal; hypertension,renal; electrolytes

[J Chin Integr Med, 2003, 1(4): 285-288]

高血压是最常见的心血管病之一,选用安全、有效且价廉的抗高血压药物以满足长期使用十分必要。利尿药一直被 WHO 推荐为治疗高血压的首选药物之一,但长期应用后导致的电解质紊乱是其难以克服的副作用。五苓散源自汉·张仲景的《伤寒论》,药用茯苓、泽泻、肉桂、猪苓、白术,为温阳利水、健脾补肾名方,是中药利水剂的代表方剂。药理研究证实,五苓散利水温而持久而不致电解质紊乱,对肾性高血压有一定疗效^[1]。我们实验的目的在于研

究五苓散提取液对实验性肾性高血压大鼠的血压及电解质的影响,为五苓散临床应用提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 药物 五苓散提取液,广州中医药大学临床

[基金项目] 广东省教育厅基金资助项目(No.粤教科 200172)

[作者简介] 韩宇萍(1973-),女,在读硕士研究生。

E-mail: hyp604@hotmail.com

药理研究所提供; 氢氯噻嗪片, 5 mg/片, 批号: 20020330, 江苏丹阳市药业有限公司生产; 地西洋注射液, 2 ml/支, 批号: 20000502, 西南股份有限公司生产; 盐酸氯胺酮注射液, 2 ml/支, 批号: 301302, 江苏恒瑞医药股份有限公司生产。

1.1.2 动物 健康、雄性、清洁级 SD 大鼠, 体重 200 ~ 250 g, 购自广州中医药大学实验动物中心, 实验动物合格证号: 粤检字第 98A058。标准饲料, 适应环境 1 周后, 供实验使用。

1.1.3 仪器 RBP-1 型大鼠血压计(北京中日友好医院临床医学研究所); Z-8000 型原子吸收分光光度计(日本日立); 细钢丝数根, 术前高温高压消毒灭菌。

1.2 方法

1.2.1 基础血压测定 测量环境安静、恒温(28℃), 测量所有大鼠尾动脉收缩压为基础血压。

1.2.2 模型建立 改进 G-2K1C 二肾一夹高血压模型^[2]。大鼠腹腔注射 5% 氯胺酮和 0.5% 地西洋各 1 ml/kg 麻醉, 仰卧, 腹正中切口, 按无菌操作分离左肾动脉, 穿入丝线, 紧贴肾动脉平行放置直径为 0.2 ~ 0.3 mm 的细钢丝[细钢丝直径(mm) = 大鼠体重(g)/1000 ± 0.02]。用丝线扎紧肾动脉和细钢丝, 抽出细钢丝。假手术组只打开腹腔, 分离左肾动脉后关腹。术后给予 2% 氯化钠水溶液, 术后 3 d 青霉素治疗(3 × 10⁴ u/d), 血压值 > 30 mmHg 视为造模成功。

1.2.3 分组及给药 五苓散及氢氯噻嗪实验用剂量均以临床等效量为基础用于动物药效实验, 经筛选得出最低有效剂量, 即以使动物产生利尿效应的最低剂量为准用于本次实验, 其中五苓散提取液在 20 g/kg、40 g/kg、80 g/kg 体重给药剂量区间呈现

剂量依赖关系。手术 30 d 后选用血压值 > 30 mm-Hg 的大鼠随机分为 5 组, 每组 10 只, 分别为模型组(实验过程给予等量蒸馏水), 五苓散高剂量组(80 g/kg), 五苓散中剂量组(40 g/kg), 五苓散低剂量组(20 g/kg), 氢氯噻嗪组(25 mg/kg), 另有一组假手术组 10 只。各组按以上剂量灌胃给药 30 d, 实验结束时模型组、五苓散高、低剂量组各死亡 2 只。

1.2.4 尿量测定 在治疗 14 d 后, 用代谢笼法^[3]测量所有大鼠的尿量。大鼠实验前禁食 18 h, 实验时禁食禁水, 收集用药 6 h 内的大鼠尿量。

1.2.5 血压测定 造模前、造模后 30 d 及用药 30 d 后测定所有大鼠尾动脉收缩压。

1.2.6 血清 Na⁺、K⁺、Cl⁻ 浓度测定 实验结束时所有大鼠在乙醚麻醉下, 眼眶静脉丛取血, 以假手术组为对照组, 检测大鼠血清 Na⁺、K⁺、Cl⁻ 浓度。

1.3 统计学方法 所有实验结果以($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 SPSS 统计软件进行单因素方差分析和独立样本 t 检验, 以 P < 0.05 为差异有显著性。

2 结果

2.1 五苓散对肾性高血压大鼠血压的影响 治疗前血压除假手术组显著低于其他各组外(P < 0.01), 其余各组间均无显著性差异(P > 0.05)。治疗后五苓散高、中、低剂量组和氢氯噻嗪组血压降低, 与模型组比较, 除低剂量组(P < 0.05)外, 其余均有非常显著差异(P < 0.01), 但血压仍高于假手术组(P < 0.01); 与氢氯噻嗪组比较, 高、中、低剂量组无显著差异(P > 0.05)。与治疗前比较, 高、中剂量组和氢氯噻嗪组有非常显著性差异(P < 0.01), 低剂量组有显著性差异(P < 0.05)。见表 1。

表 1 治疗前后各组大鼠尾动脉收缩压比较

组别	n	治疗前	治疗后	治疗前后差值 ($\bar{x} \pm s$, mmHg)
假手术组	10	104.6 ± 3.83	106.3 ± 4.08	- 0.68 ± 6.07
模型组	8	149.8 ± 5.56**	154.4 ± 4.36**	- 4.68 ± 6.19
五苓散高剂量组	8	151.1 ± 4.42**	134.9 ± 8.58**	16.18 ± 8.94**
五苓散中剂量组	10	151.4 ± 3.87**	137.3 ± 7.25**	14.05 ± 5.86**
五苓散低剂量组	8	151.1 ± 3.26**	140.3 ± 9.51**	10.88 ± 9.67**
氢氯噻嗪组	10	151.1 ± 5.46**	137.1 ± 9.04**	14.00 ± 10.53**

注: 与假手术组比较, ** P < 0.01; 与模型组比较, * P < 0.05, P < 0.01; 与氢氯噻嗪组比较, P < 0.01; 与治疗前比较, P < 0.05, P < 0.01

2.2 五苓散对肾性高血压大鼠尿量的影响 与模型组比较, 五苓散高、中、低剂量组和氢氯噻嗪组均有利尿作用(P < 0.05 或 P < 0.01); 但与氢氯噻嗪

组比较, 高、中、低剂量组差异仍有显著性(P < 0.05 或 P < 0.01)。见表 2。

表 2 治疗期间各组大鼠用药后 6 h 尿量比较

组别	n	尿量 ($\bar{x} \pm s, \text{ml}$)
假手术组	10	5.25 ± 0.70
模型组	8	5.06 ± 0.74
五苓散高剂量组	8	7.54 ± 1.88**
五苓散中剂量组	10	6.79 ± 1.46**
五苓散低剂量组	8	6.40 ± 1.20*
氢氯噻嗪组	10	8.97 ± 0.85**

注:与假手术组比较,* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$;与模型组比较, P

< 0.05 , $P < 0.01$;与氢氯噻嗪组比较, $P < 0.05$, $P < 0.01$

2.3 五苓散对肾性高血压大鼠血清 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 浓度的影响 五苓散高、中、低剂量组及氢氯噻嗪组对血 Na^+ 、 Cl^- 浓度均无影响($P > 0.05$);但氢氯噻嗪组大鼠血清 K^+ 浓度降低,与假手术组及高、中、低剂量组比较有显著差异($P < 0.01$),而五苓散高、中、低剂量组与假手术组比较则无显著差异($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 用药 30 d 后各组大鼠血清 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 浓度比较

组别	n	Na^+	K^+	Cl^-
假手术组	10	132.52 ± 7.52	7.98 ± 0.31	99.30 ± 4.52
模型组	8	135.27 ± 3.40	8.16 ± 0.40	97.00 ± 4.90
五苓散高剂量组	8	134.13 ± 12.79	8.12 ± 0.23	101.58 ± 9.86
五苓散中剂量组	10	131.22 ± 7.92	8.05 ± 0.27	99.29 ± 5.40
五苓散低剂量组	8	132.72 ± 5.51	8.21 ± 0.16	98.42 ± 8.30
氢氯噻嗪组	10	134.48 ± 4.81	5.82 ± 1.09**	104.08 ± 9.19

注:与假手术组比较,** $P < 0.01$;与氢氯噻嗪组比较, $P < 0.01$

3 讨论

G-2K1C 大鼠模型普遍用于降压药的筛选,采用丝线和细钢丝代替肾动脉银夹,优点在于取材方便、便宜并且容易控制,以此模型进行实验研究,造模前后大鼠血压与假手术组比较有显著差异,说明模型可靠,符合设计要求。

高血压属于“眩晕”、“阳虚水泛”等范畴,系脏腑阴阳气血平衡失调,痰瘀交阻所致。五苓散为温阳利水的著名方剂。与西药利尿药不同的是,中药利尿渗湿不仅可去除有形水分在体内的潴留,尚可消除痰饮等症。五苓散方中茯苓、猪苓、泽泻、白术均有不同程度的利尿作用;肉桂扩张血管,改善血运,增强肾血流量;白术、泽泻又有降低血中甘油三酯,抗动脉粥样硬化的作用。五药合用可温养脾肾,化气行水,有效治疗高血压^[4]。肾性高血压的血压升高,除因肾缺血激活肾素-血管紧张素系统外,体内水钠潴留和血容量扩张也是血压升高的重要原因。在本实验中,五苓散高、中、低剂量均显示利尿作用,但与氢氯噻嗪比较尚有显著差异。利尿可造成适度的钠和水的负平衡,使细胞外液和血容量减少,从而导致血压降低。但从实验数据来看,五苓散利尿效应虽显著弱于氢氯噻嗪,降压作用与之比较却并无显著差异。由此推测五苓散的降压作用机制,除与利尿和扩张血管有关外,尚有其他机制参与,其确切的降压机制,有待进一步深入研究。

以噻嗪类为首的利尿药作为基本的降压药物,在 WHO 推荐的降压药物中具有不可替代的作用,但如长期或大量应用而不注意补充钠、钾、镁等离子,则可造成电解质紊乱等副作用。这样的病例在临床屡有报道^[5]。美国医学会杂志报道有高血压病的患者在服用噻嗪类利尿剂 1 个月后即出现了血钾降低(由原来的 4.9 mEq/L 降至 3.5 mEq/L 以下)^[6]。在本次实验中,我们将给药时间设定为 30 d,以观察中西药利尿剂对大鼠体内电解质浓度的影响。实验结果显示,在灌胃给药 30 d 后,氢氯噻嗪组大鼠血清 K^+ 浓度降低,与五苓散及对照组比较有显著差异。高血压作为重要疾病(如心肌梗死、充血性心衰)的危险因子,其治疗的目的是为了减少并发症,使长期治疗的病人避免和延缓发生严重的心血管事件。而低血钾则可导致心律失常和室性早搏等,尽管及时补充电解质可纠正这一不良反应,但其潜在的危害性仍使利尿药在目前降压药物的使用中逐渐减少。目前,医学界提倡恢复利尿药在高血压药物治疗中的一线地位。作为中药利尿剂的五苓散因其安全、有效的治疗作用同样不容忽视,进行中西利尿药治疗高血压的基础理论研究,可为临床高血压的治疗提供更多的药物选择。我们的实验结果也说明,五苓散在肾性高血压的实验治疗中,在有效利尿、降压的同时不造成电解质紊乱,与西药利尿药相比,有其特有的疗效和优势,具有良好的临床应用前景。

[参考文献]

1 吕会民 五苓散加减治疗高血压病 50 例临床观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2000, 9(1): 51-52 .

2 王伟新, 凌树森, 曹文. 洛沙坦对肾性高血压大鼠心肌 AT1a mRNA、AT1b mRNA 表达的影响[J]. 中国药理学通报, 2001, 17(3): 309-312 .

3 徐叔云, 卞如濂, 陈修. 药理实验方法学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 1991 .1052 .

4 陈浩 温阳利水法治疗高血压病 48 例[J]. 陕西中医, 1994, 15(9): 392 .

5 王建群 吡啶帕胺致老年低血钾 3 例[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(7): 442-444 .

6 陈曼丽译. 老年人收缩期高血压长期噻嗪类利尿剂治疗后血液动力学反应及副作用[J]. 美国医学会杂志(中文版), 1985, 4(1): 24-29 .

[收稿日期] 2003-04-08 [本文编辑] 黄文华 周庆辉

(上接第 251 页)

生肌散、红油膏敷贴。月余后, 溃破外口已收, 肌平皮长。遂拟方以益肾填精为主, 少佐清热解毒之品。方药如下: 生黄芪 30 g、太子参 30 g、白术 15 g、茯苓 15 g、生熟地各 15 g、鹿角片 10 g、龟板 10 g、仙灵脾 10 g、肉苁蓉 10 g、黄精 18 g、补骨脂 15 g、菟丝子 12 g、灵芝 10 g、蚕茧 10 g、独活 10 g、虎杖 15 g、红枣 20 g、生甘草 10 g。守本方加减, 服用 2 月余。现患者精神好, 纳佳寐安, 血红蛋白升至 60 g/L。随访年余, 其父述未再见感冒、发热、头痛等。

按: 石骨症即大理石骨病, 是一种少见的骨发育障碍性疾病, 发病率约为百万分之五左右, 多为隐性遗传。其特点是由于钙质沉积, 使骨质硬化, 骨塑性异常, 进行性贫血, 肝脾肿大。唐师认为“肾为先天之本”, 本例患儿乃先天不足, 肾亏络空, 复因外邪入侵, 湿浊滞留为患, 久而热毒瘀阻, 溃脓数月, 形成牙骨槽风。石骨症并发牙骨槽风(下颌骨骨髓炎)为临床罕见。然治病求本, 先益肾填精, 和营托毒, 使脓毒得排, 待溃口已收, 则以补益先天为主, 予大量滋补之品, 使患儿精充神旺, 外邪难侵, 体质得以恢复提高。

2 益气健脾, 通络利湿治疗双下肢淋巴水肿

患者王某, 男, 15 岁。门诊号: 062749。

2001 年 10 月 27 日初诊。双下肢浮肿, 以小腿及足踝部为主, 伴双侧腹股沟淋巴结肿大 5 年余。1998 年上海市第六人民医院放射性同位素检查示: 双下肢淋巴回流受阻, 左侧完全阻塞, 右侧部分阻塞。后经多家医院诊治, 疗效欠佳。查见双下肢增粗, 尤以左侧为甚, 苔腻, 脉濡。唐师认为, 治疗此病当利湿通络为先, 佐以益气健脾, 方以萆薢渗湿汤加减为主。拟方内服: 萆薢 12 g、泽泻 12 g、薏苡仁 15 g、防己 12 g、牛膝 10 g、黄芪 30 g、丝瓜络 12 g、忍冬藤 15 g、地龙 12 g、伸筋草 15 g、鸡血藤 15 g、生甘草 6 g。配以小金丹服用, 1 支/次, 2 次/d。1 周后复诊, 浮肿减轻。守原方加减, 继服月余, 浮肿明显减轻。遂以益气健脾治本为主, 佐以通络利湿消肿。方药如下: 黄芪 30 g、太子参 30 g、白术 15 g、萆薢 12 g、薏苡仁 12 g、桃仁 9 g、红花 9 g、全当归 12 g、土茯苓 20 g、野赤豆 12 g、伸筋草 15 g、牛膝 9 g、蚕茧 10 g、丝瓜络 12 g、忍冬藤 15 g、地龙 12 g、生甘草 6 g, 配以小金丹服用。至今已年余, 双下肢几如常人。嘱避免劳累, 夜间抬高下肢, 以利淋巴回流。

按: 肢体淋巴水肿俗称象皮肿, 原因是淋巴回流受阻, 浅

层软组织内液体和蛋白质急剧积累, 高浓度的蛋白质造成了组织内渗透压的增高, 从而形成水肿, 并导致继发性炎症, 使得筋膜及皮肤增厚、粗糙, 病人肢体臃肿, 行走不便。唐师认为, 脾主运化水湿, 患者脾失健运, 湿浊内生, 络脉受阻, 故见肢体肿胀, 当先通络利湿消肿治其标, 予萆薢、泽泻、薏苡仁、防己等, 并佐以益气健脾之品。病久必瘀, 故肿势渐消之时, 伍以通经活络之品, 如桃仁、红花、全当归、伸筋草、丝瓜络、忍冬藤、地龙等, 并加重益气健脾之品, 则脾气健运, 湿浊自消。

3 清热化湿, 解毒散结治疗复发性结节性血管炎

患者袁某, 女, 76 岁。门诊号: 046393。

2002 年 6 月 29 日初诊。自诉两小腿反复发生结块红肿已有四、五年, 每遇春冬两季加重。查双下肢散在约 5~6 个肿块, 约蚕豆大, 伴红肿, 质稍硬, 压痛明显。苔薄中剥, 脉濡。近月余, 时有关节酸痛, 咽部不适, 两下肢酸胀乏力, 大便较干。治拟清营活血, 消肿散结, 解毒化瘀。拟方内服: 生地 30 g、丹皮 10 g、赤芍 10 g、牛膝 10 g、防己 10 g、独活 10 g、土茯苓 30 g、泽兰 10 g、黄柏 10 g、虎杖 15 g、忍冬藤 15 g、白花蛇舌草 15 g、鹿衔草 30 g、生甘草 6 g。水煎服, 1 帖/d, 先予 7 帖。嘱检查血沉(ESR), 抗“O”(ASO)及粘蛋白。1 周后复诊, ESR 36 mm/h, ASO 90 U, 粘蛋白 43 mg/L。红肿消退, 压痛减轻。前方鹿衔草改为 15 g, 加野赤豆 10 g、木瓜 10 g, 继服 14 帖。再诊时, 未见新发结节, 压痛明显减轻。遂原方加减进退, 继服 2 月余而愈。

按: 复发性结节性血管炎, 中医谓“瓜藤缠”。本病病因复杂, 一般认为是一种由细菌、真菌、病毒或药物所引起的变态反应。患者常伴有风湿病、扁桃体炎、真菌感染等。多见于 30 岁以上的中年女性。结节可呈蚕豆至核桃大, 颜色初呈鲜红, 渐变为暗红或紫红色, 皮损有疼痛及压痛。结节消退后, 患处皮肤遗留色素沉着、纤维性结节或轻度萎缩。唐师认为, 本病乃风邪外侵, 湿热蕴阻经络肌腠, 气血瘀滞结毒所致。早期以疏风通络散结, 凉血清热解毒为治; 风邪易散, 结毒难消, 后期拟清营活血, 消肿散结, 解毒化瘀为治。方中生地、丹皮、赤芍凉血活血; 黄柏、虎杖、忍冬藤、蛇舌草、鹿衔草、土茯苓清热解毒散结; 防己、泽兰、野赤豆、木瓜利湿通络; 牛膝、独活引药下行, 诸药合用, 则脉络得通, 结节消散。

[收稿日期] 2003-03-30 [本文编辑] 黄锦堂