

加味温胆汤与卡托普利联用治疗大鼠自发性高血压的研究

韦品清¹, 肖小惠², 邵兵³, 黄萍^{1*}, 王静⁴

(1. 广州中医药大学, 广州 510006; 2. 广州中医药大学第一临床医学院, 广州 510405;
3. 广州市中医院, 广州 510130; 4. 国家知识产权局, 北京 100088)

【摘要】 目的:探讨加味温胆汤与卡托普利联用对自发性高血压大鼠(SHR)血压、左室肥厚指数以及心肌组织的影响。**方法:**将 48 只 10 周龄雄性 SHR 随机分为 6 组,分别为 SHR 对照组(SHR-K)、加味温胆汤高剂量和卡托普利联合用药组(ZX-H)、加味温胆汤中剂量和卡托普利联合用药组(ZX-M)、加味温胆汤低剂量和卡托普利联合用药组(ZX-L)、加味温胆汤中剂量组(Z)及卡托普利组(X),每组 8 只。自然病程对照组(SHR-K):给予蒸馏水 ig,每日 1 次。中西药结合组(ZX):温胆汤高、中、低不同剂量水煎液,按 14.83,7.42,3.71 g·kg⁻¹,每日 ig 给药 1 次。卡托普利 4 mg·kg⁻¹ ig 给药(与中药 ig 相隔 2 h)。卡托普利组(X):给予卡托普利 4 mg·kg⁻¹ ig 给药 1 次。加味温胆汤中剂量组(Z中):将药物制成水煎剂,按 7.42 g·kg⁻¹,ig 给药,每天 1 次。连续给药 8 周。治疗 8 周后,测大鼠尾动脉收缩压、左室肥厚指数、以及光镜观察心肌组织改变。**结果:**加味温胆汤和卡托普利联用药物治疗后,各剂量组大鼠收缩压均有所下降。加味温胆汤和卡托普利联用药高、中剂量组大鼠收缩压下降最明显($P < 0.01$),分别为(152.1 ± 2.6), (156.8 ± 3.2) mmHg,且降压效果与剂量之间存在一定的量效关系,且降压效果优于加味温胆汤中剂量及开通博;与对照组比,各药物治疗组可显著改善左室肥厚指数($P < 0.01$),加味温胆汤和卡托普利联合用药在改善左室肥厚指数方面优于其他各组($P < 0.01$),分别为(2.58 ± 0.38), (2.69 ± 0.24), (2.84 ± 0.19) mg·g⁻¹;加味温胆汤和卡托普利联合用药组能够明显减轻心肌细胞的病理损伤。单用中药或者西药,虽然也能减轻心肌细胞的病理损伤,但是不如两药合用效果显著。**结论:**加味温胆汤和卡托普利联合用药具有降压、降低左室肥厚指数及减轻心肌细胞损伤的作用。

【关键词】 自发性高血压大鼠; 加味温胆汤; 左室肥厚; 血压

【中图分类号】 R285.5 **【文献标识码】** B **【文章编号】** 1005-9903(2012)15-0267-03

高血压是危害我国人民身体健康的常见心血管疾病之一,其引起的心室肥厚(LVH)已被公认是冠心病、脑卒中、肾功能衰竭发生的重要独立危险因素^[1],LVH 有相当高的发生率,舒张压在 100 ~ 115 mmHg 之间的高血压患者约 62% 有 LVH^[2]。温胆汤出自《三因极-病证方论》,由半夏、竹茹、枳实、陈皮、茯苓和甘草组成,具有理气化痰、清胆和胃的功效。加味温胆汤是在此基础上增加天麻、丹参和泽泻 3 味药,祛痰化浊与活血化瘀并用,以治疗痰浊中阻、血瘀脉络型高血压 LVH 患者,收到满意的效果。该实验在临床研究的基础上进一步验证其防治高血压的疗效及作用机制。

1 材料

1.1 药物 温胆汤,每剂由半夏 9 g,竹茹 9 g,陈皮 9 g,天麻 12 g,丹参 15 g,茯苓 12 g,枳实 6 g,泽泻

12 g,甘草 5 g 组成,均购于广州市中医院,药材经本校中药标本中心老师鉴定。实验时将上述药物水煎 3 次,制成高、中、低不同浓度水煎液;卡托普利片,由上海施贵宝制药有限公司生产,每片 12.5 mg,批号 20567。

1.2 动物 自发性高血压大鼠(SHR)10 周龄,48 只,雄性,体重(120 ± 10)g,由四川省医学科学院实验动物中心提供,实验动物许可证号(川)2004-16SCXK,合格证编号 0011835。

1.3 仪器 大鼠电脑血压心率仪,上海高血压研究所研制。

2 方法

2.1 分组 选用 10 周龄 SPF 级雄性自发性高血压大鼠(SHR)48 只,随机分为自然病程对照组、卡托普利组、高、中、低加味温胆汤加卡托普利组、加味温胆汤组,每组 8 只。

2.2 给药方法 ①自然病程对照组(SHR-K):给予蒸馏水 ig,每日 1 次。②中西药结合组(ZX):温胆汤高、中、低不同浓度水煎液,按 14.83,7.42,3.71 g·kg⁻¹,ig 给药 1 次。卡托普利 4 mg·kg⁻¹ ig 给药(与中药 ig 相隔 2 h)。③卡托普利组(X):给

【收稿日期】 20110917(006)

【第一作者】 韦品清,副教授,从事中药药理及中药新药开发研究,E-mail:wpq666@yahoo.com.cn

【通讯作者】 *黄萍,教授,从事中药新药与保健品研发,E-mail:hping@gzhtcm.edu.cn

予卡托普利 $4 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \text{ ig}$ 给药,每日 1 次。④加味温胆汤中剂量组(Z 中):将药物制成水煎剂,按 $7.42 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \text{, ig}$ 给药,每天 1 次。连续给药 8 周。

2.3 观测指标

2.3.1 收缩压测定 大鼠 $40 \text{ }^\circ\text{C}$ 预热 15 min,用大鼠电脑血压仪测定大鼠清醒状态下尾动脉的收缩压。每周测血压,取连测 3 次平均值。

2.3.2 心肌肥厚指数测定 用 3% 的戊巴比妥钠对大鼠进行腹腔麻醉($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),5 ~ 10 min 后仰卧位固定大鼠,迅速打开大鼠胸腔,取出心脏,然后用 15% 的生理盐水冲洗血污,先剪去周围大血管,吸干血液,称全心质量。再剪去心房和右心室游离壁,称取左心室质量(LVM),计算左心室质量与体重比(LVM/BW),以了解左心室肥厚的程度。实验结束时然后立即置液氮中冷冻, $-70 \text{ }^\circ\text{C}$ 保存待测。

2.3.3 病理观察 以 3% 戊巴比妥钠行大鼠腹腔麻醉($30 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$),2 ~ 10 min 后仰卧位固定大鼠,迅速打开大鼠腹腔,取出心脏用 15% 的生理盐水冲

洗血污,滤汁吸干水分。沿房室环剪去大血管、心房及右室游离壁。取左室游离壁中部横断面心肌组织块置于 4% 多聚甲醛溶液,切片进行 HE 染色,光镜观察。

2.4 统计方法 所有数据采用 SPSS 15.0 统计软件处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用方差分析, $P < 0.05$ 有统计学意义。

3 结果

3.1 对自发性高血压大鼠收缩压的影响 表 1 结果提示:治疗前各组间收缩压无差异,在干预 2 周后,各治疗组血压均有下降,与 SHR-K 相比,均有统计学意义($P < 0.01$)。加味温胆汤高剂量和卡托普利联用组与卡托普利组相比有显著的统计学意义($P < 0.01$),中西药连用各组与纯中药组相比有显著差异($P < 0.01$)。药后 4 周,中西药联合用药高、中剂量组与卡托普利相比均有统计学意义($P < 0.01 \sim P < 0.05$)。干预 6 周后,中西药联合用药各剂量组与卡托普利相比均有统计学意义($P < 0.01 \sim P < 0.05$)。

表 1 加味温胆汤与卡托普利联用对 SHR 血压的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

mmHg

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	SBP				
		药前	2 周	4 周	6 周	8 周
自然病程对照	-	174.4 ± 4.0	180.8 ± 3.9 ^{2,3)}	186.4 ± 2.5 ^{2,3)}	188.2 ± 2.3 ^{2,3)}	192.1 ± 3.5 ^{2,3)}
加味温胆汤 + 卡托普利	14.83 4×10^{-3}	173.1 ± 4.2	166.2 ± 3.3 ^{1,2,3)}	162.3 ± 3.7 ^{1,2,3)}	152.6 ± 3.0 ^{1,2,3)}	152.1 ± 2.6 ^{1,2,3)}
	7.42 4×10^{-3}	174.5 ± 0.9	167.7 ± 3.3 ^{1,2)}	163.1 ± 2.4 ^{1,2,4)}	157.6 ± 4.0 ^{1,2,3)}	156.8 ± 3.2 ^{1,2,3)}
	3.71 4×10^{-3}	175.5 ± 4.1	169.9 ± 3.7 ^{1,2)}	166.2 ± 3.1 ^{1,2)}	162.6 ± 2.6 ^{2,4)}	159.0 ± 2.3 ^{1,2,3)}
加味温胆汤	7.42	176.3 ± 4.1	175.3 ± 2.9 ^{1,3)}	171.8 ± 2.3 ^{1,3)}	167.9 ± 2.3 ¹⁾	164.4 ± 1.5 ¹⁾
卡托普利	4×10^{-3}	176.1 ± 2.8	170.7 ± 1.8 ^{1,2)}	166.6 ± 2.2 ^{1,2)}	165.6 ± 2.1 ¹⁾	165.8 ± 3.5 ¹⁾

注:与自然病程对照组相比¹⁾ $P < 0.01$; 与加味温胆汤组相比²⁾ $P < 0.01$; 与卡托普利组相比³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.05$ (1 mmHg = 0.133 kPa)。

3.2 对心肌肥厚指数的影响 与自然病程对照组相比,各药物治疗组可显著改善左室肥厚指数($P <$

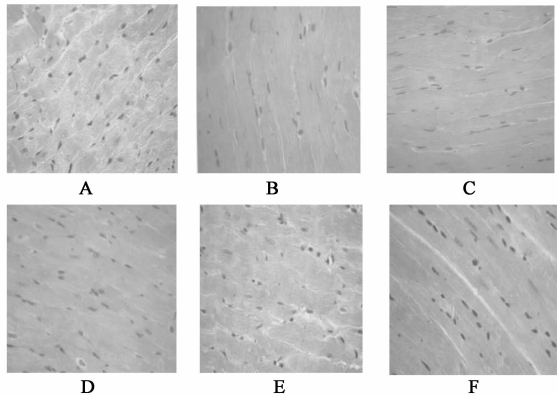
0.01),加味温胆汤和卡托普利联合用药组具有显著差异($P < 0.01$)。

表 2 加味温胆汤与卡托普利联用对 SHR 大鼠左心室肥厚指数的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$	LVW/g	BW/g	LVW/BW/ $\text{mg} \cdot \text{g}^{-1}$
自然病程对照	-	0.89 ± 0.05 ^{3,5)}	258.4 ± 13.7 ^{4,5)}	3.45 ± 0.29 ^{3,5)}
加味温胆汤 + 卡托普利	14.83 + 4×10^{-3}	0.58 ± 0.07 ^{1,3,5)}	225.8 ± 15.8 ^{1,3,5)}	2.58 ± 0.38 ^{3,5)}
	7.42 + 4×10^{-3}	0.65 ± 0.04 ^{1,3,5)}	240.1 ± 9.9 ¹⁾	2.69 ± 0.24 ^{3,6)}
	3.71 + 4×10^{-3}	0.69 ± 0.05 ^{1,3)}	241.4 ± 8.7 ¹⁾	2.84 ± 0.19
加味温胆汤	7.42	0.76 ± 0.04 ¹⁾	243.9 ± 7.7 ²⁾	3.10 ± 0.16
卡托普利	4×10^{-3}	0.73 ± 0.04 ¹⁾	242.4 ± 8.9 ¹⁾	3.02 ± 0.20

注:与自然病程对照组相比¹⁾ $P < 0.01$,²⁾ $P < 0.05$; 与加味温胆汤组相比³⁾ $P < 0.01$,⁴⁾ $P < 0.05$; 与卡托普利组相比⁵⁾ $P < 0.01$,⁶⁾ $P < 0.05$ 。

3.3 心肌病理观察 光镜下可见,心肌细胞核呈蓝色,胞浆呈粉红色,胶原不着色。SHR-K 组心肌纤维变粗、断裂排列紊乱,部分心肌肿胀间距缩小,或心肌纤维萎缩间距增大;有些出现较为明显的大面积心肌水样变性,细胞内容物成颗粒状,断裂融合,甚至坏死,血管壁增厚。如图 1 所示,加味温胆汤和卡托普利联合用药组能够明显减轻上述心肌细胞的病理损伤。单用中药或者西药,虽然也能减轻心肌细胞的病理损伤,但是不如两药合用效果显著。



A. 自然病程对照组; B. 加味温胆汤 $14.83 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ + 卡托普利 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组; C. 加味温胆汤 $7.42 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ + 卡托普利 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组; D. 加味温胆汤 $3.71 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ + 卡托普利 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组; E. 加味温胆汤 $7.42 \text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组; F. 卡托普利 $4 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 组

图 1 各组大鼠心肌病理组织观察(HE 染色, $\times 400$)

4 讨论

祖国医学虽无高血压左室重构之名,但归纳高血压左室重构患者的临床特征,多有年龄偏大、病程较长、反复发作、迁延难愈的特点。随着临床与实验研究的深入,逐渐认识到痰(湿)和瘀血是导致 LVH 的重要病理机制。在治疗上常应用中西医结合的方法治疗高血压 LVH,取中药活血化瘀、降低全血粘度的功效,并配合相应的西药,收到较好的疗效。祖国医学中有“从阳在气,阴成形”之理论,对具有形质改变特征的病变,中医一般认为是由痰浊和瘀血两种阴邪所致。在朱丹溪所说“痰挟瘀血,遂成窠囊”之理论的指导下,我们认为具有形质上改变的高血压 LVH 符合痰浊血瘀的病理特征,在中医基础理论的指导下,结合导师多年的临床经验,以及岭南气候、环境和人群特点,以活血化瘀、祛痰化浊为主要治法,以加味温胆汤来治疗痰湿血瘀型高血压 LVH 患者。

现代药理研究证实,泽泻具有抑制血管收缩,排钠利尿的作用。其中所含泽泻醇 B 在 $30 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ 的大鼠灌服剂量下,可以增加尿量和钠的排泄^[3]。天麻^[4]、丹参^[5]可使血压下降,心率减慢,心输出量增加,总外周阻力降低。对垂体后叶素所致实验性心脏缺血有保护作用,并有提高动物耐缺氧的能力,其有效成分天麻素能增加中央和外周血管顺应性,降低外周阻力。方中泽泻所含泽泻醇 B,可以增加大鼠尿量和钠的排泄^[6],对于痰湿阻滞血瘀型高血压患者,还可以起到保护肾功能的作用。卡托普利(卡托普利)作为血管紧张素转化酶抑制剂,可以抑制 AngII 的生成,减少 AngII 与其受体的结合。从而导致动脉、静脉舒张,外周阻力下降,使动脉平均压、舒张压和收缩压降低。卡托普利能够同时抑制血浆和局部组织的 RAAS 系统,并改善左室心肌肥厚和抑制血管平滑肌增生肥大。总之,加味温胆汤与卡托普利联合用药,能够迅速而稳定有效地降低血压,改善左室肥厚。二药合用逆转 LVH 具有多成分、多靶点、多途径共同起作用的特点,具体的机制有待进一步深入研究。

[参考文献]

- [1] Mathew J, Sleight P, Lonn E, et al. Reduction of cardiovascular risk by regression of electrocardiographic markers of left ventricular hypertrophy by angiotension converting enzyme inhibition ramipril[J]. Circulation, 2001, 104(14):1615.
- [2] Zabalgoitia M. Left ventricular mass and function in primary hypertension [J]. Am J Hypertens, 1996, 9:55s.
- [3] Hikino H. 生药学杂志(日),1982,36(20):150.
- [4] 冯蕾,黄志新,岳京丽,等. 天麻、钩藤降血压作用的实验研究[K]. 中西医结合心脑血管病杂志,2004,2(2):94.
- [5] 柳锋,郑智. 丹参预防自发性高血压大鼠左心室肥厚机制的研究[J]. 中华急诊医学杂志,2004,13(5):322.
- [6] 杜昕,戴闰柱,冯宗忱. 血管紧张素 II 和醛固酮对培养的心脏成纤维细胞胶原代谢的影响[J]. 解放军医学杂志,2001,26(1):64.

[责任编辑 聂淑琴]