

doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2013.01.006

槐白皮和多种降压药联用对高血压大鼠血压的影响

王 清 林丽文 陈维刚 李 军 王国芳 崔立坤

(济宁医学院基础学院, 山东 济宁 272067)

摘 要 **目的** 用 Wistar 大白鼠建立高血压模型, 探讨槐白皮水提物和多种降压药物(卡托普利、硝苯地平、缬沙坦)联用对高血压大鼠的降压作用。**方法** 60 只正常血压的大鼠连续灌胃 6mg/kg 的 N-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)22d, 从中筛选出 19 只高血压大鼠, 分为 3 组, 即卡托普利+槐白皮组、硝苯地平+槐白皮组和缬沙坦+槐白皮组, 观察槐白皮水提物和 3 种降压药联用对大鼠血压的影响。**结果** 槐白皮与卡托普利联用后其血压值与给予卡托普利后比较具有显著性差异($P < 0.05$), 槐白皮与硝苯地平、与缬沙坦联用血压值与用硝苯地平、缬沙坦后无显著性差异($P > 0.05$)。**结论** 槐白皮与卡托普利联用对大鼠高血压模型具有协同降压作用。

关键词 槐白皮; 卡托普利; 硝苯地平; 缬沙坦; 大鼠高血压模型

中图分类号: R285.5 **文献标志码**: A **文章编号**: 1000-9760(2013)02-025-03

Studies on the hypotensive effect of huaibaipi combined with a variety of antihypertensive drugs on hypertensive rat model

WANG Qing, LIN Li-wen, CHEN Wei-gang, et al

(Academy of Basic Medicine, Jining Medical University, Jining 272067, China)

Abstract: Objective To explore the hypotensive effect of the water extract of Huaibaipi combined with a variety of antihypertensive drugs on hypertensive rat model, we established hypertensive rat models using N-nitro-L-arginine methyl. **Methods** The total of 60 wistar rats were continuously lavaged with N-nitro-L-arginine methyl 22 days, and screened 19 hypertensive rats. The hypertensive rats were divided into three groups: the captopril + Huaibaipi group, the nifedipine + Huaibaipi group and the valsartan + Huaibaipi group. We observed the effect of 75% the water of Huaibaipi combined with a variety of antihypertensive drugs on hypertensive rat model. **Results** The blood pressure significantly decreased after drug combination, compared with former giving medicine ($P < 0.01$), and the synergistic hypotensive mechanism needs further study. **Conclusion** The water extract of Huaibaipi combined with a variety of antihypertensive drugs on hypertensive rat model has a very significant synergistic anti-hypertensive effect.

Key words: Huaibaipi; Captopril; Nifedipine; Valsartan/Diovan; Blood pressure; Synergy

槐白皮为豆科植物槐(*Sophora japonica* L)的树皮或根皮的韧皮部。用于临床已有悠久历史, 不少中医药名著有记载槐白皮可洗疽疮, 化毒气, 消脓汁, 生肌肉, 治疗阴下湿疹成疮, 治牙痛及火烫伤, 治疗肿痛, 中风身直, 祛风除湿, 肠风下血, 疽、痔等疾病。近年来我们对槐白皮的降压作用进行了多方面研究, 发现它具有扩张兔耳血管的作用, 使动物血管、肾脏等组织中前列腺环素(PGI_2)增加, 血栓素 $A_2(TXA_2)$ 减少^[1]。本研究将探讨槐白皮与其它降压药物联用能否发挥协同降压作用, 以期临床治疗高血压疾病提供参考。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物 Wistar 大鼠, 由郑州大学动物中心提供。

1.1.2 药品与仪器 75% 槐白皮水提物由济宁医学院中草药研究室提供; N-硝基-L-精氨酸甲酯(L-NAME)购自上海源叶生物科技有限公司; 卡托普利片购自大连美罗大药厂; 硝苯地平片购自山东方明药业股份有限公司; 缬沙坦胶囊购自天大药业(珠海)有限公司; BP-6 动物无创血压测试仪购

自成都泰盟科技有限公司。

1.2 实验方法

1.2.1 大鼠正常血压的测量 将 60 只健康 Wistar 大鼠(雌雄兼用),用 BP-6 动物无创血压测试仪测量大鼠正常血压,设置温度为 35℃,加气间隔时间为 2min,预热至恒温后放入预先已装入鼠笼的大鼠,对每只大鼠连续测量 3 次血压,取平均值为药前血压值(对每次差别大的鼠弃除)。

1.2.2 大鼠高血压模型的制备 将 1mg/ml 的 L-NAME 以 6mg/kg/d 的剂量连续灌胃给药,每日 2 次(早:8:30,晚:16:30),22d 后测血压。从中筛选出收缩压 ≥ 140 mmHg、舒张压 ≥ 90 mmHg 的大鼠 19 只参加实验。

1.2.3 分组和给药 将 19 只高血压大鼠分为 3 组,分别为卡托普利+槐白皮组、硝苯地平+槐白皮组和缬沙坦+槐白皮组。卡托普利+槐白皮组:先灌胃 0.24mg/kg 卡托普利 0.6ml/100g,1h 后测血压,然后灌胃 11.25g/kg 槐白皮 0.15ml/100g,30min 后测血压。硝苯地平+槐白皮组:先灌胃 0.24mg/kg 硝苯地平 0.6ml/100g,1h 后测血压,然后灌胃 11.25g/kg 槐白皮 0.15ml/100g,30min 后测血压。缬沙坦+槐白皮组:先灌胃 20mg/kg 缬沙坦 0.5ml/100g,2h 后测血压,然后灌胃 11.25g/kg 槐白皮 0.15ml/100g,30min 后测血压。

1.3 统计学方法

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。

2 结果

2.1 卡托普利与槐白皮联合用药后对高血压大鼠血压的影响

给卡托普利后与高血压复制后血压值比较有显著性差异($P=0.001$),联合用药(卡+槐)后与给卡托普利后血压值比较有显著性差异($P=0.025$),联合用药后与高血压复制后血压值比较有明显差异($P=0.000$)。见表 1。

表 1 卡托普利与槐白皮联合用药后对高血压大鼠血压的影响($\bar{x} \pm s$,mmHg)

	收缩压	舒张压
高血压复制后	152.20 $\pm$ 16.57	122.67 $\pm$ 20.90
卡托普利	99.55 $\pm$ 9.10*	79.94 $\pm$ 8.09*
卡托普利+槐白皮	86.17 $\pm$ 10.35*#	66.27 $\pm$ 9.79*
F 值	47.236	26.046
P	0.000	0.000

与高血压复制后相比,* $P < 0.01$

与给卡托普利后相比,# $P < 0.05$

2.2 硝苯地平与槐白皮联合用药后对高血压大鼠血压的影响

给硝苯地平后与高血压复制后血压值比较有显著性差异($P=0.000$),联合用药(硝+槐)后与高血压复制后血压值比较有显著性差异($P=0.000$),联合用药后与给硝苯地平后血压值比较无明显差异($P=0.489$)。见表 2。

表 2 硝苯地平与槐白皮联合用药后对高血压大鼠血压的影响($\bar{x} \pm s$,mmHg)

	收缩压	舒张压
高血压复制后	160.50 $\pm$ 12.61	136.39 $\pm$ 15.92
硝苯地平	81.65 $\pm$ 9.43*	62.82 $\pm$ 5.21*
硝苯地平+槐白皮	87.68 $\pm$ 16.22*	67.07 $\pm$ 14.87*
F 值	75.747	71.397
P	0.000	0.000

与高血压复制后相比,* $P < 0.01$

2.3 缬沙坦与槐白皮联合用药后对高血压大鼠的影响

给缬沙坦后与高血压复制后血压值比较有显著性差异($P=0.006$);缬沙坦和槐白皮联合用药后与高血压复制后血压值比较有非常显著性差异($P=0.001$),缬沙坦和槐白皮联合用药与给缬沙坦后血压值比较无明显差异($P=0.183$)。见表 3。

表 3 缬沙坦与槐白皮联合用药后对高血压大鼠的影响($\bar{x} \pm s$,mmHg)

	收缩压	舒张压
高血压复制后	147.08 $\pm$ 9.65	118.64 $\pm$ 12.73
缬沙坦	116.47 $\pm$ 10.10*	95.97 $\pm$ 9.79*
缬沙坦+槐白皮	109.64 $\pm$ 12.53*	87.02 $\pm$ 11.79*
F 值	20.315	12.048
P	0.000	0.001

与高血压复制后相比,* $P < 0.01$

3 讨论

高血压是临床常见病、多发病,严重危害人们的身心健康^[2]。ALLHAT 和 HOT 等大规模临床试验均表明,2/3 以上的高血压患者需要联合用药才能得到满意的降压效果。大量临床实验表明,中西药联合应用治疗高血压有取长补短和协同作用,易被患者接受^[3]。因此,中西药联合应用治疗高血压已成为一个研究热点。

我们的实验结果显示:给降压药物卡托普利、硝苯地平和缬沙坦后血压值与复制高血压后血压值比较有显著性差异($P < 0.01$),这与此 3 种降压药物具有强大的降压作用而广泛应用于临床的现实相符。槐白皮与卡托普利合用后血压值与单独用卡托普利的血压值相比,有显著性的降低($P <$

0.05),说明槐白皮与卡托普利联合用药是有意义的。硝苯地平、缬沙坦血压值和联合用药血压值虽然均与复制高血压血压值之间比较有显著性差异($P<0.01$),但无联合用药意义,因联合用药和单给硝苯地平或缬沙坦无明显差异。我们发现槐白皮与 3 种西药联用效果不一,槐白皮与卡托普利联用效果明显,而槐白皮与硝苯地平或缬沙坦联用则无意义。

卡托普利为血管紧张素转化酶抑制药,使血管紧张素 II 合成酶减少,血管扩张,外周阻力减弱,血压降低。还可抑制激肽酶 II,使缓激肽水解减少,血管部位缓激肽浓度升高,促进血管内皮细胞上的 β_2 受体被激动,产生 NO,血管扩张,血压下降^[4-5]。槐白皮有增加动物血管、肾组织等器官中的 PGI₂ 含量,促进血管扩张,致血压下降,推测是协同降压的主要原因。缬沙坦为非肽类特异性 AT₁ 受体拮抗剂,竞争性的阻断 AT₁ 受体,使血管紧张素 II 不能与之相结合,而发挥降压作用^[6-7]。缬沙坦与槐白皮的作用机理相似,都是增加 PGI₂ 含量,减少 TXA₂ 但其降压结果相同,故二者无协同作用。硝苯地平为 Ca²⁺ 通道阻滞剂,抑制细胞 Ca²⁺ 内流,使血管平滑肌松弛,血压下降^[8-9]。本药以扩张外周动脉血管为主,产生降压作用。槐白皮对家兔外周血管也有较强的扩张作用。硝苯地平与槐白皮均有增加 PGI₂ 和减少 TXA₂ 的作用。两药作用叠加可解释二者无协同作用的机制,因此也可推测槐白皮的扩血管作用可能与阻滞 Ca²⁺ 通道有关,

具体机制有待进一步探讨。

参考文献:

- [1] 刘善庭,李建美,储萍,等.槐白皮口服液对大鼠血液生化影响的研究[J].中国中医药科技,2001,8(1):25-26.
- [2] Neaton JD, Grimm RJ, Prineas RJ, et al. Treatment of mild hypertension study. Final results. Treatment of mild hypertension study research group[J]. JAMA, 1993, 270: 713-724.
- [3] 邓旭光,吕娜,夏洪生,等.中西药联用对自发性高血压大鼠血压的影响[J].深圳中西医结合杂志,2002,12(1):18-20.
- [4] 郭益民,黄晓颖,于建兴.卡托普利在 L-NAME 高血压大鼠中的作用[J].1999,29(2):101.
- [5] Gohlke P, Lamberty V, Kuwer I, et al. Long-term low-dose angiotensin converting enzyme inhibitor treatment increases vascular cyclic guanosine 3',5'-monophosphate[J]. Hypertension, 1993, 22: 682.
- [6] 田芳.国产缬沙坦治疗原发性高血压[J].临床医学,2008,28(8):65-66.
- [7] Kang PM, Landau AJ, Eberhardt RT, et al. Angiotensin II receptor antagonists: a new approach to blockade of the renin-angiotensin system[J]. Am Heart J, 1994, 127(5): 1388-1401.
- [8] Derosa G, Maffioli P. Nifedipine and telmisartan for the treatment of hypertension: the TALENT study[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2011, 9(12): 1499-1503.
- [9] Lee KM, Kang HA, et al. Differential gene expression profiles in spontaneously hypertensive rats induced by administration of enalapril and nifedipine[J]. Int J Mol Med, 2013, 31(1): 179-187.

(收稿日期 2013-01-15)

(上接第 24 页)

- [4] Zhang L, Rao F, Zhang K, et al. Discovery of common human genetic variants of GTP cyclohydrolase 1 (GCH1) governing nitric oxide, autonomic activity, and cardiovascular risk[J]. J Clin Invest, 2007, 117(9): 2658-2671.
- [5] Kealey C, Roche S, Claffey E, et al. Linkage and candidate gene analysis of 14q22-24 in bipolar disorder: support for GCH1 as a novel susceptibility gene[J]. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2005, 136B(1): 75-80.
- [6] Chaplan SR, Bach FW, Pogrel JW, et al. Quantitative assessment of tactile allodynia in the rat paw[J]. Journal of neuroscience methods, 1994, 53(1): 55-63.
- [7] Siniscalco D, Fuccio C, Giordano C, et al. Role of reactive oxygen species and spinal cord apoptotic genes in the development of neuropathic pain[J]. Pharmacol Res, 2007, 55(2): 158-166.
- [8] Kramar EA, Lin B, Lin CY, et al. A novel mechanism for the facilitation of theta-induced long-term potentiation by brain-derived neurotrophic factor[J]. J Neurosci, 2004, 24(22):

5151-5161.

- [9] Boettger MK, Till S, Chen MX, et al. Calcium-activated potassium channel SK1-and IK1-like immunoreactivity in injured human sensory neurones and its regulation by neurotrophic factors[J]. Brain, 2002, 125(Pt 2): 252-263.
- [10] 王红,冯泽国,徐龙河,等.坐骨神经慢性挤压伤模型大鼠行为学及形态学变化[J].中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(23): 4590-4593.
- [11] Maves TJ, Pechman PS, Gebhart GF, et al. Possible chemical contribution from chromic gut sutures produces disorders of pain sensation like those seen in man[J]. Pain, 1993, 54(1): 57-69.
- [12] 林露,陶国才,易斌.3 种神经病理性疼痛大鼠模型的评价[J].重庆医学,2011,40(1):3-6.
- [13] Costigan M, Befort K, Karchewski L, et al. Replicate high-density rat genome oligonucleotide microarrays reveal hundreds of regulated genes in the dorsal root ganglion after peripheral nerve injury[J]. BMC Neurosci, 2002, 3: 16.

(收稿日期 2012-11-11)