

• 临床 •

降防保心胶囊对原发性高血压患者血管内皮细胞 功能紊乱的调节作用

张志斌¹, 陆曙^{2*}, 周春刚¹

(无锡市中医医院 1. 心血管病实验室; 2. 心内科, 江苏 无锡 214001)

[摘要] 目的:研究降防保心胶囊对高血压病患者血管内皮细胞(VEC)功能紊乱的调节作用。方法:原发性高血压患者 62 例随机分为对照组 30 例和中药干预组 32 例,分别采用标准治疗和加用降防保心胶囊(口服每次 3 粒,每日 3 次)治疗 3 个月,观察治疗前后各组血压和外周血中一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)、内皮素(ET-1)和血管紧张素 II(AngII)水平的变化。结果:中药干预组治疗后 NO 水平和 NO/ET-1 均显著升高($P < 0.05$),ET-1 水平显著降低($P < 0.05$),NOS,iNOS,AngII 水平则均无显著差异;对照组 NO,ET-1,AngII 水平,NO/ET-1 在用药前后均无显著差异,NOS,iNOS 水平则在治疗后均显著降低($P < 0.01$);治疗后的 NO 水平,NOS,iNOS 水平和 NO/ET-1,中药干预组均显著高于对照组($P < 0.01$)。结论:降防保心胶囊具有纠正原发性高血压(EH)患者 VEC 功能障碍、保护 VEC 功能的作用,在预防和遏制高血压引起的血管病变、降低与高血压有关的心脑血管意外方面可能具有潜在的重要作用。

[关键词] 降防保心胶囊;原发性高血压;血管内皮细胞功能

[中图分类号] R287 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)19-0254-04

Regulation of Jiangfang Baoxin Capsule to Vascular Endothelial Cell Dysfunction in Essential Hypertension Patients

ZHANG Zhi-bin¹, LU Shu^{2*}, ZHOU Chun-gang¹

(Wuxi Hospital of Traditional Chinese Medicine, 1. Cardiovascular Disease Laboratory;
2. Department of Cardiology, Wuxi 214001, China)

[Abstract] **Objective:** To research the regulation of Jiangfang Baoxin capsule to vascular endothelial cell function disorder in essential hypertension patients. **Method:** Sixty-two essential hypertension patients were randomly divided into two groups: control group (30 cases) and herb intervention group (32 cases), which were treated with standard therapy and additional Jiangfang Baoxin capsule (orally ter daily, 3 capsules each time) respectively for 3 months. The changes of blood pressure and levels of nitric oxide(NO), nitric oxide synthase(NOS), inducible nitric oxide synthase(iNOS), endothelin(ET-1) and angiotention II(AngII) from peripheral blood of the two group patients were compared. **Result:** After treatment, NO level and NO/ET-1 ratio of herb intervention group was significantly increased than before($P < 0.05$), while ET-1 dose significantly decreased($P < 0.05$), and the levels of NOS, iNOS, ET-1 and Ang II had no difference; In control group, there was no difference of the values of NO, ET-1, AngII and NO/ET-1 ratio between before and after treatment, and the levels of NOS and iNOS were significantly decreased through the treatment(both $P < 0.01$); After treatment, values of NO, NOS, iNOS and NO/

[收稿日期] 20110421(003)
[基金项目] 江苏省中医药科研课题(LZ03001)
[第一作者] 张志斌,本科,主任技师,从事心血管病实验研究,Tel:0510-82723081, E-mail:zhangzh226@hotmail.com
[通讯作者] * 陆曙,博士,主任中医师,从事中西医结合心血管病研究,Tel:0510-82723081, E-mail: lushu@medmail.com.cn

ET-1 ratio of herb intervention were all significantly higher than those of control group ($P < 0.01$). **Conclusion:** Jiangfangbaoxin capsule could correct (vascular endothelial cell, VEC) function obstacle and protect VEC function of essential hypertension patients.

[**Key words**] Jiangfang Baoxin capsule; essential hypertension; vascular endothelial cell function

原发性高血压(essential hypertension, EH)是常见的心血管疾病之一。近年来研究表明,血管内皮细胞(vascular endothelial cell, VEC)功能紊乱是高血压病始动环节和早期表现的重要特征。高血压和內皮功能障碍具有类似的病因和发病机制,二者的关系,目前多数认为高血压是內皮功能障碍的病因。但也有研究发现,內皮功能紊乱在血压增高以前一段时期就可出现,在未累及靶器官的低、中危组高血压病人內皮细胞功能已有轻度受损,在有靶器官损害的高极高危病人,內皮细胞功能损伤则更加明显^[1]。可见 VEC 在高血压的发生发展中扮演了非常重要的角色,是“內皮-高血压-心血管事件”链的始动因子和载体^[2]。因而,对 VEC 的研究已成为高血压领域的研究热点^[3]。降防保心胶囊具有养血活血、顺气柔肝、调畅血脉的功效,具有轻度的降压和改善高血压左室肥厚作用^[4-6]。本文通过观察降防保心胶囊对血管內皮细胞分泌的一些活性物质水平的影响,来探讨降防保心胶囊对高血压病患者 VEC 功能紊乱的调节作用。

1 资料和方法

1.1 病例选择和分组 本院收治的 EH 患者 62 例,符合 2004 年颁布的《中国高血压防治指南》中的高血压诊断标准^[7]。排除吸烟者、继发性高血压、糖尿病及其他器质性心脏病。其中男性 29 例,女性 33 例,年龄 36 ~ 79 岁,平均 (65.02 ± 11.81) 岁。入选病例随机分为中药干预组 32 例,对照组 30 例,两组的性别比和平均年龄无显著性差异。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 对照组采用《中国高血压防治指南》^[4]推荐的标准治疗原则和用药方法;降压目标为将血压恢复至 140/90 mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa) 以下,中药干预组在标准治疗的基础上加用降防保心胶囊(由当归、川芎、赤芍、白芍、地黄、降香、汉防己、葛根、香附等组成,由本院制剂室按处方和既定工艺制成胶囊)口服每次 3 粒,1 日 3 次。在治疗前及治疗后 3 个月时,分别检测各项血管內皮功能相关指标;每周定时测量血压至少 1 次,在观测的

最后 1 周不同日测量血压 2 次,取其平均值作为治疗后血压值。

1.2.2 标本采集 受试对象分别于治疗前和治疗后在清晨空腹卧位静脉采血。共采集 6 mL 静脉血,其中 2 mL 充分凝集后分离血清置 -80 ℃ 保存,用于一氧化氮(NO)、一氧化氮合酶(NOS)、诱导型一氧化氮合酶(iNOS)的测定;2 mL 注入含有特殊抗凝剂的聚乙烯试管充分混匀,4 ℃,3 000 r·min⁻¹ 离心 15 min,分离血浆, -80 ℃ 保存,用于內皮素-1(ET-1)测定;2 mL 注入含有特殊抗凝剂的聚乙烯试管充分混匀,4 ℃,1 000 r·min⁻¹ 离心 5 min,分离血浆, -80 ℃ 保存,用于血管紧张素 II (Ang II)测定。

1.2.3 检测方法 采用还原酶法测定血清的总 NO, NOS, iNOS 水平,试剂由南京建成生物工程公司提供,操作严格按说明书进行;用放射免疫法测定血浆 ET-1, Ang II 水平,试剂由北方生物研究所提供。

1.2.4 统计学方法 所有数据输入计算机,采用 SPSS 11.5 软件进行统计学处理。数据用 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后差异的显著性分析采用配对样本 t 检验,组间差异显著性分析采用独立样本 t 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗前后各组患者血压变化 中药干预组和对照组在治疗后收缩压(SBP)和舒张压(DBP)均显著降低($P < 0.01$),治疗前及治疗后组间 SBP 和 DBP 无显著差异,见表 1。

表 1 各组患者治疗前后血压水平($\bar{x} \pm s$)

分组	n	时间	SBP/mmHg	DBP/mmHg
中药干预	32	治疗前	160.31 ± 18.91	95.79 ± 7.84
		治疗后	125.04 ± 9.60 ¹⁾	77.67 ± 6.44 ¹⁾
对照	30	治疗前	156.65 ± 17.12	94.23 ± 5.65
		治疗后	126.91 ± 10.92 ¹⁾	76.70 ± 7.04 ¹⁾

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.01$ 。

2.2 治疗前后 NO, NOS, iNOS, ET, AngII 变化 与治疗前相比较,中药干预组治疗后 NO 水平和 NO/ET-1 均显著升高(均为 $P < 0.05$), ET-1 水平显著降低($P < 0.05$), NOS, iNOS, AngII 水平则均无显著差

异;对照组 NO,ET-1, Ang II 水平在用药前后无显著差异,NOS,iNOS 水平则在治疗后均显著降低($P < 0.01$);治疗后的 NO,NOS,iNOS 水平及 NO/ET-1,

中药干预组均显著高于对照组($P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 各组治疗前后血中各项指标浓度水平($\bar{x} \pm s$)

分组	<i>n</i>	时间	NO/ $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$	ET-1/ $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$	NO/ET-1	NOS/ $\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$	iNOS/ $\text{kU} \cdot \text{L}^{-1}$	Ang II/ $\text{pg} \cdot \text{mL}^{-1}$
中药干预	32	治疗前	69.21 $\pm$ 52.94	108.99 $\pm$ 43.66	0.63 $\pm$ 0.22	32.94 $\pm$ 3.55	13.88 $\pm$ 3.13	39.96 $\pm$ 23.24
		治疗后	78.53 $\pm$ 44.24 ^{1,3)}	98.81 $\pm$ 44.06 ^{1,3)}	0.79 $\pm$ 0.24 ^{1,3)}	33.29 $\pm$ 5.59 ³⁾	12.64 $\pm$ 3.87 ³⁾	41.57 $\pm$ 20.90
对照	30	治疗前	68.39 $\pm$ 55.18	106.16 $\pm$ 45.42	0.64 $\pm$ 0.25	30.36 $\pm$ 4.58	13.11 $\pm$ 3.51	41.05 $\pm$ 23.53
		治疗后	68.25 $\pm$ 48.60	105.49 $\pm$ 42.23	0.63 $\pm$ 0.21	27.55 $\pm$ 3.61 ²⁾	10.24 $\pm$ 2.67 ²⁾	43.07 $\pm$ 16.68

注:与治疗前比较¹⁾ $P < 0.05$,²⁾ $P < 0.01$;与治疗后的对照组相比³⁾ $P < 0.05$ 。

3 讨论

原发性高血压与内皮细胞功能障碍之间有密不可分的关系,高血压可能是内皮损伤的始动因素之一^[8],内皮损伤程度可以反映高血压患者病情的严重程度,且内皮功能障碍有遗传倾向^[9]。VEC 是一层连续的扁平细胞,它除了具有维持血液正常流动,起屏障作用和维持血管稳定的作用之外,还具有强大的代谢活性,能够分泌多种活性物质,参与舒缩血管和血压调节。其中研究得较多的有一氧化氮(NO)和内皮素(ET-1)、血管紧张素 II(Ang II)等。一氧化氮(NO)是迄今所知最强有力的内源性血管舒张因子,在维持正常血管张力方面起主要作用。NOS 是 NO 合成的关键限速酶,NOS 分为结构型(cNOS)和诱导型(iNOS)。生理情况下由 cNOS 合成 NO,NO 从内皮细胞释放经内皮间隙弥散至血管平滑肌细胞,与细胞膜上的鸟苷酸环化酶结合后刺激 cGMP 产生,从而引起血管平滑肌舒张。高血压患者的 cNOS 活性降低,此时血管平滑肌细胞可表达 iNOS,参与血压调节和疾病的发生、发展。有学者报道原发性高血压时 NOS 活性降低,NO 含量减少,血管平滑肌细胞对舒张因子的反应减弱,对收缩因子的反应增强^[10]。ET-1 是 VEC 分泌的缩血管多肽,是目前已知缩血管作用最强最持久的细胞因子,和 NO 共同调节血管的舒缩。

高血压病病机复杂。心主血脉、藏神,肝主疏泄、藏血;两脏生理相关,病理相应。高血压病初起在肝,多由肝郁,肝郁则脾失健运,日久则生化泛源而肝血亏虚;肝血亏虚则无以调节血液入心脉,心血因之受损;血虚则阴亏,阳失阴制而肝阳上亢而化火,相火内炽则心血受灼而愈亏;由此,我们认为肝郁血虚可能是高血压病最为基本的病机环节,治疗宜以养血活血、顺气柔肝、调畅心脉入手。

降防保心胶囊由四物汤加味而来,四物养血以益心肝之血虚;归、芍补肝阴而柔敛肝阳;香附疏肝理气,得当归则补血,配川芎可治气郁头痛;葛根甘凉泄火、疏风解肌;汉防己能泄经络之湿淫、泄血中之湿热;降香入肝心脾经,散瘀行滞;诸药配合,有养血活血,顺气柔肝、调畅心脉之功效。以往的研究表明:降防保心胶囊的组方中药具有一定的心血管药理作用,如四物汤、川芎、当归具有钙通道阻滞作用;地黄、降香、当归、白芍、葛根具有血管紧张素 II 受体拮抗作用;葛根素能改善血管内皮功能;川芎、当归的有效成分阿魏酸为新型非肽类 ET 受体拮抗剂等^[4-6,11-12]。本研究发现,经降防保心胶囊治疗后高血压患者 NO 水平和 NO/ET-1 均显著升高,而 ET-1 水平显著降低,差异有统计学意义(均为 $P < 0.05$),对照组则无明显改变,说明在降防保心胶囊的作用下,内皮细胞功能得到改善,ET-1 的释放受到抑制,同时释放 NO 能力增强,血管内皮功能得到改善。

本文观察到,对照组(标准治疗组)高血压患者尽管血压控制在正常范围以内,但其 NO 水平无显著改变,且 NOS 和 iNOS 水平均呈现显著降低(均为 $P < 0.01$),提示随着病情发展,高血压患者 NOS 和 iNOS 活性仍然进一步受到抑制,内皮功能越加受损,并且与血压的高低不相并行。以往的研究^[13-14]表明,不同的降压药物对血管内皮功能的影响不同,如 ACEI 在降低血压的同时可明显改善血管内皮功能,而 β 受体阻滞剂及利尿剂等药物则对内皮功能无明显影响。本文标准治疗组治疗后内皮功能无明显改善,不排除在治疗中使用利尿剂和 β 受体阻滞剂的缘故;中药干预组治疗前后的 NOS 和 iNOS 水平虽无明显变化,但均显著高于对照组($P < 0.05$),提示降防保心胶囊则可能有阻抑这种趋势、保护内皮功能的作用。

中药干预组治疗后 ET-1 水平显著降低 ($P < 0.05$),而对照组在治疗前后 ET-1 水平无显著差异,说明降防保心胶囊能有效地抑制 EH 患者血管内皮细胞分泌 ET-1,缓解血管收缩从而对血压起调节作用;各组治疗前后外周血中的 Ang II 水平无明显差异,组间也无明显差异,说明降防保心胶囊对 EH 患者 Ang II 的分泌无明显影响,与文献报道^[5]一致。

总之,NO 合成减少、ET-1 合成增加是 EH 患者血管内皮细胞功能失调的重要病理表现。本研究使用降防保心胶囊对 EH 患者进行治疗,发现治疗后 EH 患者体内 NO 合成增加,同时 ET-1 的合成受到遏制,说明降防保心胶囊具有纠正 EH 患者 VEC 功能障碍、保护 VEC 功能的作用,在预防和遏制高血压引起的血管病变、降低与高血压有关的心脑血管意外方面可能具有潜在的重要作用。

[参考文献]

[1] 陈明,胡申江,张健,等. 不同危险度的高血压病人血管内皮功能[J]. 高血压杂志,2006,14(4):257.

[2] Hitsch A T. Vascular disease, hypertension, and prevention 'from endothelium to clinical events' [J]. JACC, 2003,42(2):377.

[3] 夏成霞,陆曙. 中药改善高血压病血管内皮功能的研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志, 2008, 28(4):378.

[4] 陆曙,吴新欲,翁晓生,等. 降防保心片对高血压患者 LVH 影响的临床研究 [J]. 南京中医药大学学报, 1998, 14(1):16.

[5] 陆曙,杨笛,翁晓生,等. 降防保心中药复方对 RHR 肾素-血管紧张素系统的影响 [J]. 中国实验方剂学杂志, 1999,5(3):26.

[6] 陆曙,张寄南. 中药对心血管相关受体的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 1998,18(11):699.

[7] 刘立生. 中国高血压防治指南[J]. 高血压杂志, 2004, 12(6):483.

[8] Spencer C G, Martin S C, Felmeden D C, et al. Relationship of homocysteine to markers of platelet and endothelial activation in 'high risk' hypertensives: a substudy of the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial [J]. Int J Cardiol, 2004,94(2/3):293.

[9] Li L J, Yu Z W, Geng S R, et al. Endothelial dysfunction in young normotensive subjects with a family history of essential hypertension [J]. Journal of Xi'an Medical University, 2002,14(1):81.

[10] Boegehold M A. Microvascular structure and function in salt-sensitive hypertension [J]. Hypertension, 2002, 9(4):225.

[11] 王小沙,陈可冀. 降压中药研究进展 [J]. 中国中西医结合杂志,1994,14(2):126.

[12] 王峰,刘敏,杨连春,等. 新的非肽类内皮素受体拮抗剂:咖啡酸、阿魏酸 [J]. 药学学报, 1999, 34(11):898.

[13] Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K, et al. A comparison of angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study [J]. J Am Coll Cardiol, 2000, 35(2):284.

[14] Schiffrin E L, Pu Q, Park J B. Effect of a Lisdopine compared to atenolol on small arteries of previously untreated essential hypertensive patients [J]. Am J Hypertens, 2002, 15(2 Pt 1):105.

[责任编辑 邹晓翠]