复方山菊对自发性高血压大鼠重要器官及尿酸的影响

唐丽娟, 杨解人*, 张俊秀, 杨慧, 李文星, 陈国祥
(皖南医学院药理教研室, 安徽 芜湖 241002)

[摘要] 目的: 观察复方山菊口服给药对自发性高血压大鼠(SHR)重要器官及尿酸的影响。方法: 16 周雄性 SHR 35 只, 随机分为 SHR 组(蒸馏水 5 mL·kg^{-1})、复方山菊高、中、低(0.45, 0.15, 0.05 g·kg^{-1})剂量组、卡托普利(0.03 g·kg^{-1})阳性对照组, 每组 7 只。另设 WKY 正常对照组(蒸馏水 5 mL·kg^{-1}) 7 只。每日 ig 给药 1 次, 连续 16 周。于末次给药后称体重, 腹主动脉取血测血浆肝肾功能及尿酸含量, 取心肝肾, 称湿质量并计算脏器系数。结果: 复方山菊中、低剂量组左心室脏器系数、高剂量组全心、左心室脏器系数均低于模型组($P<0.05$); 复方山菊各剂量组对肝肾功能均无明显影响, 但呈剂量依赖性降低血尿酸作用($P<0.01$ 或 $P<0.05$)。结论: 复方山菊具有改善 SHR 心肌肥厚, 降低血尿酸作用, 对肝肾功能无明显影响。卡托普利无降低血尿酸作用。

[关键词] 复方山菊; 自发性高血压大鼠; 重要器官; 肝肾功能; 尿酸
[中图分类号] R285.5 [文献标识码] A [文章编号] 1005-9903(2011)02-0135-04

Effects of Fufang Shanju on Vital Organs and Uric Acid in Spontaneous Hypertension Rats

TANG Li-juan, YANG Jie-ren, ZHANG Jun-xiu, YANG Hui, LI Wen-xing, CHEN Guo-xiang*
(Department of Pharmacology, Wannan Medical University, Wuhu 241001, China)

[Abstract] **Objective:** To observe the effects of Fufang Shanju on vital organs and uric acid in spontaneous hypertension rats(SHR). **Method:** Thirty-five male SHR aged 16-weeks were randomly divided into SHR group (distilled water 5 mL·kg^{-1}), high medium and low(0.45, 0.15, 0.05 g·kg^{-1}) dose groups of Fufang Shanju, Captopril(0.03 g·kg^{-1}) positive control group($n=7$ each). Moreover, 7 WKY rats were used as normal control group (distilled water 5 mL·kg^{-1}). SHR were intragastrically administrated once daily in 16 weeks. After the last adminstration, they were weighed, taken blood from abdominal aorta, detected hepatic and renal function and uric acid in the blood plasma. Hearts, livers and kidneys were taken, weighed and calculated organ coefficient. **Result:** Compared with model group, the left ventricle coefficient for the medium and low dose groups of Fufang Shanju and the whole-heart and left ventricle coefficient of high dose group were significantly lower($P<0.05$). There were no obvious effects on hepatic and renal function in each dose group of Fufang Shanju. However, plasma uric acid showed decrease in dose-dependent manner($P<0.01$ or $P<0.05$). **Conclusion:** Fufang Shanju can improve cardiac hypertrophy and reduce uric acid in blood plasma of SHR. Also, there are no obvious effects of hepatic and renal function. Captopril shows no effect on reducing plasma uric acid.

[Key words] Fufang Shanju; spontaneous hypertension rats (SHR); vital organs; hepatic and renal function; uric acid

复方山菊是由野菊花、淫羊藿、罗布麻叶及钩藤组成的新型复方中药制剂。其中野菊花可扩张冠状动脉, 降低心率、心肌耗氧量, 其注射液具有明显保护心肌的作用[1]。淫羊藿多种制剂及淫羊藿苷类成分能明显增加心排出量、心肌血流量和心搏出量, 减

[收稿日期] 20100811(005)
[第一作者] 唐丽娟, 硕士研究生, 研究方向: 临床药理。E-mail: tlj8266@sina.com, Tel: 13855324032
[通讯作者] * 杨解人, 教授, 硕士生导师, 研究方向: 心血管药理, E-mail: wnmcyaoli@sina.com. Tel: 0553-3932464

少心肌耗氧量及心肌氧摄取率,降低冠脉阻力和总外周阻力,改善微循环,调节心脏供血供氧平衡。此外还有保护肝细胞,降低血压、血脂、血糖,抗血小板聚集等作用[2]。罗布麻叶可舒张血管,降低血压、降血脂并有较强的利尿、调节免疫、抗衰老等作用[3]。钩藤具有明显的降压作用,并可逆转心肌重构、抗心律失常,抑制血小板聚集等[4]。由上述 4 种中药组成的复方山菊制剂经临床应用证明具有降压作用,我们前期动物实验也证实口服复方山菊能明显降低 SHR 血压和血脂作用(论文待发表),但长期应用对重要器官及尿酸是否具有影响,国内外尚未见报道。本试验采用口服复方山菊 16 周,观察对 SHR 心肝肾脏器、肝肾功能及尿酸的影响,为临床用药提供实验和理论依据。

1 材料

1.1 动物 雄性 16 周龄 SHR 35 只,WKY 大鼠 7 只,体重(300 ±50) g。许可证号 SCXK(沪) 2007-2005(上海斯莱克实验动物有限责任公司)。颗粒饲料(南京青龙山动物试验中心)。给予 SHR 自然光照,自由进食饮水,室温(23 ±2)℃,相对湿度 60% ~65%。

1.2 药物和试剂 复方山菊,每粒含药 0.1 g,相当于 1.5 g 生药,批号 090314(芜湖市中医院提供);卡托普利片,常州制药厂有限公司,批号 09102411;丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(AST)试剂盒,批号 100213;尿素氮(BUN)、肌酐(Crea)试剂盒,批号 100325;尿酸(UA)试剂盒,批号 100318。试剂盒均由南京建成生物工程研究所生产。

2 方法

2.1 分组及给药 35 只 SHR 随机分为模型(蒸馏水 5 mL·kg^{-1})对照组、复方山菊高、中、低(0.45, 0.15, 0.05 g·kg^{-1})剂量组、卡托普利(0.03 g·kg^{-1})阳性对照组,每组 7 只。另设 WKY 正常对照组(蒸馏水 5 mL·kg^{-1}) 7 只。复方山菊成人每日用量为 0.4 g,以 60 kg 计算,按公斤体重剂量折算系数折算成大鼠等效量为 0.047 g·kg^{-1},取 0.05 g·kg^{-1} 为等效量(低剂量组),按 3 倍递增为 0.15 g·kg^{-1}(中剂量组),0.45 g·kg^{-1}(高剂量组)。于每日下午 5 点 ig 给药(溶积为 5 mL·kg^{-1}) 1 次,连续 16 周。

2.2 标本采集及处理 末次给药后次日,称体重,3% 戊巴比妥钠(10 mg·kg^{-1}) ip 麻醉,于腹主动脉取肝素抗凝血 4 ~5 mL,TGL-16G 低温高速离心机 3 000 r·min^{-1} 离心 10 min(上海安亭科学仪器厂),移液器吸取上清液,CX3 全自动生化检测仪(美国贝克曼公司)测血浆肝(ALT, AST)、肾(BUN, Crea)功能及尿酸(UA)含量。取心脏、肝脏及左右肾脏,滤纸拭干,称全心、左心室、肝脏及肾脏湿质量,并计算各脏器系数(脏器质量/体重)和左心室心肌质量系数(LVMI,左心室质量/全心质量)。

2.3 STBZ 数据处理 采用 DAS2.0 软件,数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验,方差齐用 t 检验,方差不齐用 t 检验,显著性水平 $P < 0.05$。

3 结果

3.1 对 SHR 体重的影响 与 WKY 组相比,模型组及复方山菊各剂量组体重差异无统计学意义;与模型组相比,各给药组体重差异无统计学意义;与卡托普利组相比,复方山菊各剂量组体重差异无统计学意义。提示复方山菊对 SHR 体重无明显影响。

3.2 对 SHR 心肌湿质量及脏器系数的影响 与 WKY 组相比,模型组大鼠全心、左心室湿质量及脏器系数明显升高,有显著统计学意义($P < 0.01$);与模型组相比,复方山菊低、中剂量组左心室脏器系数降低($P < 0.05$),高剂量组和卡托普利组全心、左心室湿质量及脏器系数均降低($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);与卡托普利组相比,复方山菊高剂量组全心及左室湿质量、脏器系数及左室质量/全心质量无明显差异。提示复方山菊和卡托普利能降低心肌质量及心脏系数,改善心肌肥厚,对心脏有保护作用(表 1)。

表 1 复方山菊对 SHR 心肌湿质量及脏器系数的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	剂量 /g·kg^{-1}	体重 /g	全心湿质量 /g	左心室湿质量 /g	全心脏器系数 /mg·g^{-1}	左心室脏器系数 /mg·g^{-1}	左室湿质量/全心湿质量
WKY	-	380.86 ±35.96	1.19 ±0.13	0.88 ±0.11	3.12 ±0.13	2.31 ±0.13	0.74 ±0.03
模型	-	382.57 ±24.68	1.55 ±0.18$^{2)}$	1.25 ±0.12$^{2)}$	4.06 ±0.42$^{2)}$	3.26 ±0.30$^{2)}$	0.81 ±0.02$^{2)}$
复方山菊	0.05	383.00 ±17.07	1.46 ±0.05$^{2,6)}$	1.14 ±0.07$^{2,3,5)}$	3.82 ±0.14$^{2,6)}$	2.97 ±0.11$^{2,3,6)}$	0.78 ±0.04
	0.15	380.57 ±14.70	1.43 ±0.11$^{2)}$	1.10 ±0.10$^{2,6)}$	3.75 ±0.26$^{2)}$	2.90 ±0.28$^{2,3,5)}$	0.77 ±0.06
	0.45	384.29 ±21.99	1.38 ±0.12$^{1,3)}$	1.04 ±0.16$^{3)}$	3.58 ±0.30$^{2,3)}$	2.72 ±0.45$^{1,3)}$	0.75 ±0.08
卡托普利	0.03	380.86 ±17.96	1.33 ±0.07$^{1,3)}$	0.98 ±0.06$^{4)}$	3.51 ±0.16$^{2,4)}$	2.58 ±0.21$^{1,4)}$	0.74 ±0.04$^{4)}$

注:与 WKY 组比较$^{1)}$ $P < 0.05$,$^{2)}$ $P < 0.01$;与模型组比较$^{3)}$ $P < 0.05$,$^{4)}$ $P < 0.01$;与卡托普利组比较$^{5)}$ $P < 0.05$,$^{6)}$ $P < 0.01$(表 2 ~3 同)。

3.3 对 SHR 肝脏湿量、肝脏系数及肝功能的影响 与 WKY 比较, 模型组、复方山菊低、中、高剂量组及卡托普利组肝脏湿质量、肝脏脏器系数均升高, 差异有显著统计学意义($P < 0.01$) , 但 ALT, AST 及 ALT/AST 差异均无统计学意义; 与模型组相比, 复方山菊各剂量组及卡托普利组对 SHR 肝脏湿质量、肝脏系数, ALT, AST, ALT/AST 差异均无统计学意义。提示复方山菊对肝功能无明显影响(表 2) 。

表 2 复方山菊对 SHR 肝脏湿质量、肝脏系数及肝功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	剂量 /g·kg^{-1}	肝脏湿质量 /g	肝脏脏器系数 /mg·g^{-1}	ALT /U·L^{-1}	AST /U·L^{-1}	ALT/AST
WKY	-	10.26 ±0.89	27.06 ±2.47	67.97 ±13.63	85.95 ±9.27	1.14 ±0.52
模型	-	13.51 ±1.24$^{2)}$	35.36 ±2.80$^{2)}$	68.26 ±8.04	80.41 ±5.66	1.19 ±0.16
复方山菊	0.05	13.86 ±2.13$^{2)}$	36.13 ±4.87$^{2)}$	61.08 ±12.82	95.56 ±25.62	1.56 ±0.24
	0.15	13.91 ±0.96$^{2)}$	36.55 ±1.86$^{2)}$	62.00 ±11.71	82.73 ±12.49	1.36 ±0.23
	0.45	13.62 ±1.04$^{2)}$	35.47 ±2.51$^{2)}$	69.10 ±18.74	94.26 ±17.61	1.40 ±0.17
卡托普利	0.03	13.81 ±1.72$^{2)}$	36.19 ±3.26$^{2)}$	66.60 ±11.96	90.57 ±29.64	1.43 ±0.20

3.4 对 SHR 肾脏湿质量、肾脏系数及肾功能的影响 与 WKY 组相比, 模型组及复方山菊各剂量组 Crea 略为升高($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$) , 但均在正常值范围内, 无临床意义; 模型组 UA 升高($P < 0.05$) , 复方山菊高剂量组 UA 降低($P < 0.05$) 。与模型组和卡托普利组相比, 复方山菊高剂量组 UA 明显降低, 有显著统计学意义($P < 0.01$) , 成组直线回归(散点图) 分析, 复方山菊呈剂量依赖性降低血 UA ($r = -0.97$) 作用。结果表明复方山菊对肾脏和肾功能无明显影响, 但可降低血 UA。

表 3 复方山菊对 SHR 肾脏湿质量、肾脏系数及肾功能的影响($\bar{x} \pm s$, $n = 7$)

组别	剂量 /g·kg^{-1}	肾脏湿质量 /g		肾脏脏器系数 /mg·g^{-1}		肾功能 /μmol·L^{-1}		
		左肾	右肾	左肾	右肾	BUN	Crea	UA
WKY	-	1.33 ±0.15	1.32 ±0.14	3.66 ±0.42	3.55 ±0.49	7.69 ±1.84	21.32 ±4.17	49.00 ±20.88
模型	-	1.46 ±0.17	1.49 ±0.17	3.82 ±0.22	3.88 ±0.22	7.59 ±0.76	33.40 ±6.79$^{2)}$	86.83 ±41.88$^{1)}$
复方山菊	0.05	1.46 ±0.07	1.47 ±0.08	3.83 ±0.17	3.85 ±0.17	6.91 ±0.90	29.83 ±3.28$^{2)}$	70.00 ±37.32
	0.15	1.44 ±0.09	1.45 ±0.05	3.79 ±0.19	3.82 ±0.22	6.66 ±0.44	27.01 ±3.39$^{1,3)}$	66.42 ±33.50
	0.45	1.42 ±0.10	1.40 ±0.11	3.72 ±0.37	3.65 ±0.38	7.44 ±0.94	35.63 ±8.43$^{2)}$	27.00 ±11.34$^{1,4,6)}$
卡托普利	0.03	1.42 ±0.08	1.42 ±0.09	3.72 ±0.16	3.73 ±0.16	7.10 ±3.64	28.72 ±9.13	57.67 ±20.22

4 讨论

高血压病代谢异常近年来已成为研究热点, 80% 以上的高血压病患者常伴有高尿酸血症和血脂异常。这些异常与高血压相互协同损害心血管系统, 因此, 高血压病的治疗不仅仅是降低血压, 更重要的是改善和控制各种危险因素, 以预防和逆转靶器官的损害, 因为这是降低心血管疾病的发病率和死亡率的关键环节[5] 。我们的研究发现, 32 周雄性 SHR 心肌肥厚, 尤其左室肥厚较为明显, 表现为全心和左心质量增加, 说明高血压可使心血管系统长期处于负荷状态, 导致左心室后负荷增加, 引起心脏重构, 左心室肥厚及胶原过度沉积, 心肌质量增加, 该结果与文献报道相一致[6] 。同时发现血 UA 水平显著高于 WKY 组, 提示高血压可发生高尿酸血症等代谢异常的临床征象。高血压肾缺血可造成肾尿酸排泄减少, 尿酸在肾脏聚集引起肾小管间质炎性病变和组织损伤使肾缺血进行性加重, 这样既可导致肾损害, 同时, 尿酸盐结晶可沉积于动脉壁又损伤动脉内膜[7] 。本室前期研究证实复方山菊具有显著的降压、降脂作用。本研究发现复方山菊随着剂量增加, 心肌肥厚程度逐渐减轻, 表现为全心和左心质量明显低于 SHR 模型组, 说明复方山菊具有逆转心肌肥厚, 保护心脏的作用。同时新发现复方山菊能够显著降低血 UA 作用, 但卡托普利无降低 UA 作用, 其降 UA 作用与其中的罗布麻叶、淫羊藿增加尿酸盐排泄的功能有关[8-9] 。提示该药适用于高血压病合并高甘油三酯血症和高尿酸血症患者, 同时还可保护靶器官, 逆转心肌肥厚, 对体重、肝肾功能无明显改变, 也未见明显不良反应发生。

综上所述, 复方山菊能改善自发性高血压大鼠

心肌肥厚,降低血中尿酸含量,对肝肾功能无明显毒性影响,为高血压病合并高尿酸血症和心肌肥厚的防治提供实验依据。

[参考文献]

[1] 吴钉红,杨立伟,苏薇薇.野菊花化学成分及药理研究进展[J].中药材,2004,27(2):142.
[2] 王静,李建平,张跃文.淫羊藿药理学研究进展[J].中国药业,2009,18(8):60.
[3] 李庆华,魏春雁,李建东.罗布麻叶药理作用及临床应用研究进展[J].中药材,2008,31(5):784.
[4] 何昱,洪筱坤,王智华.钩藤及其有效成分的药理研究进展[J].上海中医药杂志,2003,37(11):57.
[5] 康春香,龚辉.原发性高血压患者靶器官损害血尿酸水平相关因素研究[J].医药世界,2009,11(8):385.
[6] 许巧玲.卡维地洛对高血压心脏病患者心肌质量的影响[J].山东医药,2010,50(17):91.
[7] 张永珍,刘昌慧,赵捍红.厄贝沙坦和咪达普利对早期自发性高血压大鼠血尿酸和血脂代谢的影响[J].临床心血管病杂志,2002,18(9):450.
[8] 祝莉莎,程雪梅,马晓峰,等.HPLC 测定罗布麻霜中水解产物槲皮素的含量[J].药物分析杂志,2004,24(2):198.
[9] 葛淑兰,田景振.淫羊藿及其有效成分的药理研究进展[J].药学进展,2005,8(6):462.

[责任编辑 聂淑琴]