

钩藤人参合用对高血压合并心衰大鼠模型的影响

张馨方, 杨莹, 崔磊, 丁惠, 冯丹, 孙明江*

山东中医药大学, 山东 济南 250000

摘要: 目的 研究钩藤人参合用对高血压合并心衰(HCHF)模型大鼠的影响。方法 将大鼠随机分为假手术组、模型组、卡托普利组(0.014 3 g/kg)和钩藤人参合用高(钩藤0.9 g/kg+人参1.8 g/kg)、中(钩藤0.45 g/kg+人参0.9 g/kg)、低(钩藤0.225 g/kg+人参0.45 g/kg)剂量组。采用腹主动脉缩窄术制作大鼠HCHF模型, 5周后通过大鼠尾动脉压监测仪评估造模是否成功, 其中假手术组只分离腹主动脉, 不结扎。酶联免疫吸附法(ELISA)测定大鼠血清B型脑钠肽(BNP)、血管紧张素II(Ang II)、血管紧张素1型受体(AT₁)、 β 1肾上腺素受体(β 1-AR)水平。取心脏测定心脏质量指数(HWI), HE染色法观察大鼠心肌纤维排列状况。结果 造模第5周后手术各组收缩压较对照组显著升高($P < 0.01$), 验证模型成功; 给药第2、4周, 钩藤人参合用中、高剂量组收缩压较模型组显著下降($P < 0.05$ 、 0.01)。与模型组比较, 钩藤人参合用中、高剂量组能显著降低心衰大鼠的HWI以及AT₁、Ang II、BNP的浓度, 显著升高 β 1-AR浓度($P < 0.05$ 、 0.01), 且呈剂量相关性。光镜下观察模型组心肌结构紊乱, 心肌细胞排列呈波浪状, 心肌纤维断裂严重; 卡托普利组和人参钩藤高剂量组可见心肌结构排列较均匀, 心肌细胞形态正常, 心肌纤维略有断裂。结论 钩藤人参合用对于降低大鼠血压, 改善大鼠心衰症状效果显著, 且呈剂量相关性, 其中高剂量与卡托普利组效果相当。

关键词: 钩藤; 人参; 高血压合并心衰; B型脑钠肽(BNP); 血管紧张素II(Ang II); 血管紧张素1型受体(AT₁); β 1肾上腺素受体(β 1-AR); 心脏质量指数

中图分类号: R962.2

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2018)12-2183-06

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.12.009

Effects of combination of *Uncaria rhynchophylla* and *Panax ginseng* on hypertension complicated with heart failure in rats

ZHANG Xinfang, YANG Ying, CUI Lei, DING Hui, FENG Dan, SUN Mingjiang

Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250000, China

Abstract: Objective To study the effects of combination of *Uncaria rhynchophylla* and *Panax ginseng* on hypertension complicated with heart failure (HCHF) in rats. **Method** Rats were randomly divided into sham-operated group, model group, captopril group(0.0143 g/kg), high (*Uncaria* 0.9 g/kg + *ginseng* 1.8 g/kg), middle (*Uncaria* 0.45 g/kg + *ginseng* 0.9 g/kg), and low (*Uncaria* 0.225 g/kg + *ginseng* 0.45 g/kg) dose combination of *Uncaria* and *ginseng* groups. Rats with HCHF model was produced by abdominal aortic coarctation. After 5 weeks, assessing the success of the model through rat tail artery pressure monitoring. In the sham operation group, only abdominal aortas of rats were isolated without ligation. Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used for determination of rat serum BNP, AngII, AT₁, and β 1-AR. Cardiac quality index (HWI) was measured by heart test, and myocardial fiber arrangement was observed by HE staining. **Results** Systolic blood pressure (SBP) was significantly higher in each group than that in the control group ($P < 0.01$) after the 5th week of model establishment, and the model was verified to be successful. At the 2nd and 4th week of administration, the SBP of the medium and high dose groups of combination of *Uncaria* and *ginseng* was significantly lower than that of the model group ($P < 0.05$, 0.01). Compared with the model group, each dose group of combination can significantly reduce the HWI and the concentration of AT₁, AngII, and BNP in rats with heart failure ($P < 0.05$), and significantly increase β 1-AR concentration ($P < 0.05$) in a dose-dependent manner. Under light microscope, we found that the

收稿日期: 2018-06-13

基金项目: 国家自然科学基金青年基金资助项目(81102549)

第一作者: 张馨方(1993—),女,硕士研究生。E-mail: 644891481@qq.com

*通信作者: 孙明江,男,教授,硕士生导师,研究方向为中药(复方)活性成分作用机制、药理毒理研究及新药研发。

E-mail: 13869180658@163.com

myocardial structure of the model group was disordered, the myocardial cells arranged in a wavy manner, and the myocardial fiber was severely broken. In the captopril group and the high-dose combination group, the myocardial structure was arranged more evenly, the myocardial cell morphology was normal, and the myocardial fiber was slightly broken. **Conclusion** Combination of *Uncaria* and ginseng has a significant effect on lowering blood pressure and improving symptoms of heart failure in rats. Among them, the high-dose combination group has the best effect, and has the same effect as the captopril group.

Key words: *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil.; *Panax ginseng* C. A. Mey.; Hypertension complicated with heart failure; BNP; Ang II; AT₁; β 1-AR; heart quality index

慢性心力衰竭是各类心血管疾病的终末阶段, 尽管现代医学在慢性心力衰竭研究中取得了很大进展, 但仍存在高住院率、高病死率、低治愈率的问题。心衰的发病机制十分复杂, 目前还未达到共识。我国是心血管系统疾病高发地区, 仅高血压患者就有2亿左右, 约占全球高血压病总人数的1/5^[1]。同时, 据文献报道^[2-3], 超过半数的高血压患者都出现了不同程度的心衰症状, 因此探究控制高血压发展和高血压合并心衰(hypertension complicated with heart failure, HCHF)的治疗策略, 是预防和阻止心衰进一步发展的可行思路。

钩藤 *Uncaria rhynchophylla* (Miq.) Miq. ex Havil. 来源于茜草科茜草属植物, 中医认为其有“清热平肝, 熄风定惊”的功效, 现代研究表明, 其在降压方面表现突出, 文献统计^[4]表明, 高血压的中药用药中钩藤用药超过50%。人参是五加科植物人参 *Panax ginseng* C. A. Mey. 的干燥根和根茎, 中医上认为其有“补五脏、安精神”的作用, 现代研究表明, 其保护心肌细胞、改善心肌缺损等方面效果显著^[5]。因此本研究建立了HCHF大鼠模型, 钩藤人参合用后, 通过酶联免疫吸附法(ELISA)检测大鼠血清中B型脑钠肽(BNP)、血管紧张素II(Ang II)、血管紧张素1型受体(AT₁)、 β 1肾上腺素受体(β 1-AR)水平, 探究钩藤人参合用对HCHF的治疗作用和最佳剂量。

1 材料

1.1 实验动物

健康雄性Wistar大鼠100只, 体质量180~220 g, 由济南朋悦实验动物繁殖有限公司提供, 实验动物生产许可证号SCXK(鲁)2016-0007。

1.2 药物与主要试剂

人参免煎颗粒(批号6172536)、钩藤免煎颗粒(批号6283546), 均购自广东一方制药有限公司, 采用中药指纹图谱建立质控标准, 人参的成人每日用药生药量为5 g, 合人参免煎颗粒1 g; 钩藤的成人每日用药量生药量是10 g, 合钩藤免煎颗粒0.5 g。卡托普利片(规格25 mg/片, 北京京丰制药集团, 批

号160607)。

注射用青霉素钠(山东鲁抗医药股份有限公司, 批号L121021); 生理盐水(山东齐都药业有限公司, 批号7B12121705); 石蜡(上海华永石蜡有限公司, 批号20140506); 大鼠BNP试剂盒(批号201704)、大鼠Ang II ELISA试剂盒(批号201704)、大鼠 β 1-AR ELISA试剂盒(批号201704)、大鼠AT₁ ELISA试剂盒(批号201704), 购自南京建成生物工程研究所。

1.3 主要仪器

SIGMA 3K15离心机(北京五洲东方科技发展有限公司); SCIENTZ-48高通量组织研磨器(宁波新芝生物科技股份有限公司); 酶标仪[赛默飞世尔(上海)仪器有限公司提供]; BESN-II四通道动物尾动脉压无创测(南京德赛生物技术有限公司); 超低温冷冻储存箱(中科美菱); 明澈-D型纯水仪[默克密理博实验设备(上海)有限公司]; KL-I型生物组织自动包埋机(湖北康龙电子科技有限责任公司); KL-I型生物组织摊片烤片机(湖北康龙电子科技有限责任公司); KL-I型生物组织切片机(湖北康龙电子科技有限责任公司); CI-L型生物显微镜(日本Nikon公司)。

2 方法

2.1 HCHF动物模型的制备

大鼠ip 10%水合氯醛0.3 mL/100 g麻醉, 仰卧固定、剃毛、酒精消毒后, 沿腹白线切开腹部的2/3长度, 使腹腔得以暴露, 用玻璃分针钝性分离出腹主动脉, 随之穿置8 cm缝合线, 将钝后的7号针平行放在动脉旁, 用置留的缝合线将主动脉和7号针一起结扎, 然后抽出针, 用生理盐水冲洗内脏, 归置内脏, 关闭腹腔。其中假手术组只分离腹主动脉, 不结扎, 其余操作同上。术后sc青霉素连续3 d。此方法可以造成腹主动脉的不完全结扎, 结扎程度在60%左右。

正常大鼠在清醒状态下, 尾部收缩压在110~120 mmHg, 形成HCHF的大鼠尾部收缩压在150~180 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), 且会出现团聚、

活动及饮食减少、呼吸减弱且短促、口鼻有分泌物等现象。术后4周共成活72只大鼠,45只满足造模要求。

2.2 分组和给药

将成模动物按体质量均衡和随机的原则分为5组:人参钩藤合用高、中、低剂量组及卡托普利组和模型组,包括假手术组在内,共计6组,每组9只。

术后5周开始给药,卡托普利(14.3 mg/kg)组;钩藤人参合用低剂量组:钩藤 0.225 g/kg,人参 0.450 g/kg;中剂量组:钩藤 0.45 g/kg,人参 0.90 g/kg;高剂量组:钩藤 0.90 g/kg,人参 1.80 g/kg。各组大鼠每天ig 1次,连续4周,按照5 mL/kg体积给药。

2.3 大鼠尾动脉压监测

首先打开仪器预热约25 min,和压力信号进行校准,将清醒的大鼠放入动物固定箱中,通过压力套筒将鼠尾末端放置好。此时尾部位于加热器的加热管内,正好处于脉搏信号传感片上,待大鼠脉搏稳定后进行血压测量,测定大鼠造模后第5周,连续给药第2、4周的收缩压。

2.4 血清BNP、AT₁、Ang II、β1-AR浓度测定

末次给药2 h后,腹腔麻醉,对每组大鼠腹主动脉取血5 mL,放在含有抗凝剂的塑料试管中,用离心机以3 000 r/min离心10 min,取上层血浆。采用ELISA法,根据试剂盒的实验说明书,测定血清中BNP、AT₁、Ang II、β1-AR浓度。使用酶标仪于波长450 nm处测定吸光度(A)值,绘制标准曲线得回归方程,计算大鼠血清中BNP、AT₁、Ang II、β1-AR水平。

2.5 心脏指数的测定

实验结束后,大鼠麻醉后处死,取心脏,称全心湿质量(HM)和体质量,计算心脏质量指数(HWI)。

$$HWI = HM(\text{mg}) / \text{体质量}(\text{g})$$

2.6 组织形态学观察

取大鼠心脏,用10%福尔马林固定,石蜡包埋,横断面切片。苏木素伊红染色剂染色,于200倍的光镜下观察比较心肌的形态学变化。

2.7 统计学处理

采用SPSS 22.0统计软件进行处理分析实验数据,结果用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较用 q 检验,计数资料用 χ^2 检验。

3 结果

3.1 建模后观察结果

术后1周内模型组死亡1只。腹主动脉结扎的大鼠出现鼠毛稀疏无光泽,活力差,体质量几乎无增长的现象。给药1周后,除模型组外,各组大鼠鼠毛脱落明显减少,给药4周后,鼠毛光泽顺直几乎无脱落,活力恢复。

3.2 钩藤人参合用对HCHF大鼠收缩压的影响

各组大鼠造模后第5周、连续给药后第2、4周的尾动脉压变化见表1。一般正常大鼠的收缩压在105~125 mmHg之间,造模第5周后手术各组收缩压显著升高($P < 0.01$),验证模型成功。给药第2、4周,钩藤人参合用中、高剂量组收缩压较模型组显著下降($P < 0.05, 0.01$)。结果表明,钩藤人参中、高剂量具有明显降低高血压大鼠血压的作用。

表1 大鼠不同时期大鼠收缩压($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Rat systolic blood pressure at different times ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	收缩压/mmHg		
			造模第5周	给药第2周	给药第4周
对照	—	9	118.2±6.2**	116.6±8.5**	123.9±9.8**
模型	—	8	163.3±23.7	184.9±12.8	190.9±27.5
卡托普利	0.014 3	9	162.6±23.5	166.8±12.4*	158.4±22.6**
钩藤+人参	0.23+0.45	9	163.4±22.1	174.9±15.1	163.4±23.9*
	0.45+0.90	9	162.8±17.2	169.3±10.7*	163.4±24.1*
	0.90+1.80	9	162.7±16.5	165.4±12.3*	158.6±23.9**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 1 mmHg = 0.133 kPa

* $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; 1 mmHg = 0.133 kPa

3.3 对HCHF大鼠血清BNP、Ang II、AT₁、β1-AR水平的影响

钩藤人参合用给药结束后,ELISA法检测大鼠血清中的BNP、Ang II、AT₁、β1-AR水平变化,见表

2。与对照组比较,模型组BNP、Ang II、AT₁水平显著升高($P < 0.01$),β1-AR水平显著降低($P < 0.01$)。与模型组比较,钩藤人参合用中、高剂量组BNP、Ang II、AT₁水平显著降低($P < 0.05, 0.01$),β1-AR水

表2 大鼠血清中BNP、ANG-II、AT₁、β1-AR浓度($\bar{x} \pm s$)Table 2 Concentrations of BNP, ANG-II, AT₁, and β1-AR in rat serum ($\bar{x} \pm s$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	BNP/ (μg·L ⁻¹)	Ang II/ (ng·L ⁻¹)	AT ₁ / (ng·L ⁻¹)	β1-AR/ (ng·L ⁻¹)
对照	—	9	164.2±14.9**	303.2±27.1**	136.2±17.6**	95.5±6.9**
模型	—	8	207.4±16.1	429.3±44.8	185.1±25.9	76.7±9.3
卡托普利	0.014 3	9	172.3±13.6**	323.1±33.9**	143.3±11.4**	89.8±7.2**
钩藤+人参	0.23+0.45	9	198.2±5.8 [#]	389.6±29.4 [#]	161.6±20.3 [#]	80.7±6.9 [#]
	0.45+0.90	9	180.1±8.3 [#]	340.4±26.5**	158.4±23.4 [*]	87.9±6.3**
	0.90+1.80	9	175.3±9.8**	323.3±18.2**	145.3±4.95**	89.7±6.1**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与卡托普利组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs Captopril group

平显著升高($P < 0.05, 0.01$)。与卡托普利组比较, 钩藤人参合用中、高剂量组的Ang II、AT₁、β1-AR水平以及高剂量组的BNP水平差异无统计学意义, 而低剂量组Ang II、AT₁、β1-AR水平以及中、低剂量组的BNP水平差异显著($P < 0.05, 0.01$)。结果表明, 钩藤人参合用能够有效降低HCHF大鼠血清中BNP、Ang II、AT₁水平, 升高β1-AR水平, 其中钩藤人参合用高剂量组效果最好。

3.4 对HCHF大鼠HWI的影响

与对照组比较, 模型组大鼠HWI显著升高($P < 0.01$); 与模型组比较, 除钩藤人参合用低剂量组外各组大鼠HWI显著降低($P < 0.05, 0.01$)。见表3。

表3 各组大鼠HMI

Table 3 Rat HMI in each group

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	n/只	HMI/(mg·g ⁻¹)
对照	—	9	2.30±0.13**
模型	—	8	2.76±0.17
卡托普利	0.014 3	9	2.39±0.16**
钩藤+人参	0.23+0.45	9	2.69±0.14 [#]
	0.45+0.90	9	2.57±0.17 [#]
	0.90+1.80	9	2.40±0.20**

与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$; 与卡托普利组比较: [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$ vs model group; [#] $P < 0.05$ ^{##} $P < 0.01$ vs Captopril group

3.5 钩藤人参合用对HCHF大鼠心肌形态的影响

对大鼠心肌切片HE染色后, 镜下观察结果如图1所示。对照组的心肌结构排列整齐有序, 心肌纤维无破坏, 心肌细胞形态正常, 细胞质丰富。与对照组比较, 模型组心肌细胞肿胀、轻微空泡变性、

肌纤维溶解坏死、横纹消失, 纤维组织增生, 炎症细胞浸润, 可见炎症性小血管扩张、充血, 心肌细胞肥大; 卡托普利组和钩藤人参合用高剂量组细胞核颜色略有加深, 心肌纤维出现断裂, 心肌细胞出现肿胀。与模型组比较, 钩藤人参中、高剂量组的心肌纤维肿胀程度和紊乱程度有所好转。结果表明, 钩藤人参合用能够改善心肌形态, 且高剂量组效果优于低剂量组。

4 讨论

本研究建立了大鼠HCHF病理模型, 钩藤人参合用后, 检测大鼠尾动脉压变化, ELISA法测得大鼠血清中BNP、AngII、AT₁、β1-AR水平, 测定HWI指数, HE染色后电镜下观察心肌形态, 结果表明, 钩藤人参合用对HCHF大鼠具有治疗作用, 并且呈剂量相关性。

BNP属于多肽类激素一种, 是心血管系统的一种具有生物活性的重要激素, 能在心肌受损时快速入血进行调节, 能够灵敏的反映出心肌受损的情况^[6], 并且与心肌受损程度正相关, 心肌损伤越严重BNP水平越高, 它是一种常用且有效的心衰检测指标。目前BNP已被纳入心衰诊断指南, 用于心衰患者的预测和诊断工作。本研究中, 钩藤人参高剂量组BNP水平与卡托普利组BNP水平相近, 并明显低于模型组, 说明钩藤人参高剂量组在降低HCHF大鼠BNP水平, 改善心功能方面效果显著。

肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)是一种体液调节系统, 有维持心血管系统的稳定、调节血压等作用, 心衰发生初期RAAS被激活, 但是由于有一定的代偿能力, 系统能保持稳定, 但随着血压升高阻力增大, 心肌持续受损, RAAS系统持续被激活后心

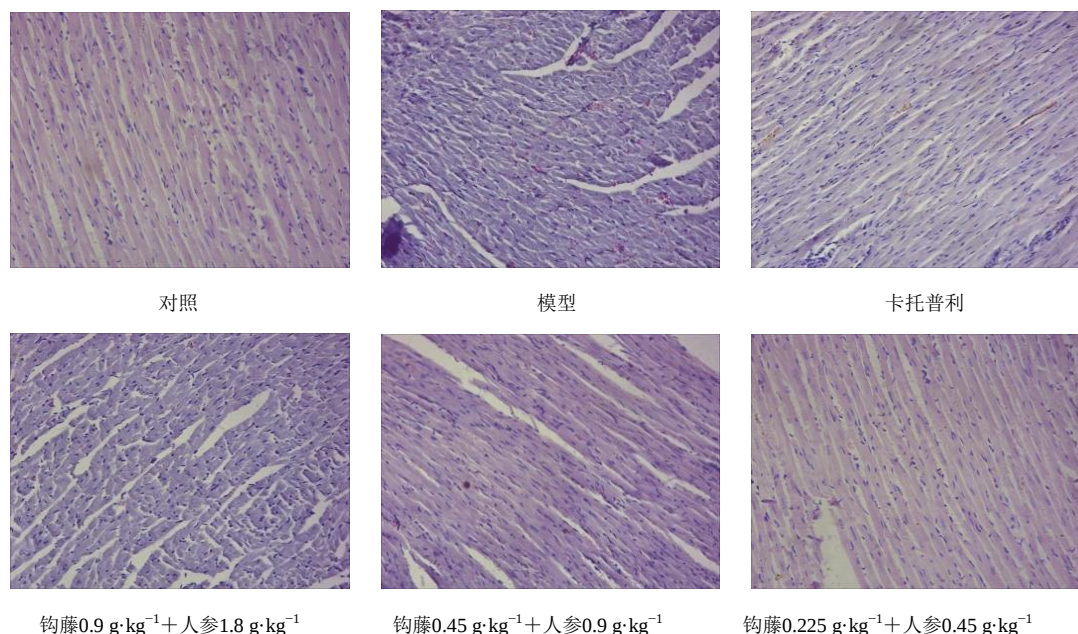


图1 钩藤人参合用对HCHF大鼠心肌形态的影响(HE染色,×400)

Fig. 1 Effect of combined use of Uncaria and ginseng on myocardial morphology of HCHF rats(HE staining, ×400)

肌功能进入失代偿, RAAS系统的效应物质 Ang II 水平升高^[7]。因此 Ang II 也常被用来作为反映心肌受损程度的一个指标。此外, AT₁ 是 Ang II 的主要受体, 也属于 RAAS 系统。RAAS 系统被过度激活时, Ang II 通过作用于 AT₁ 受体促进外周血管的收缩, 使组织器官灌流减少, 加剧心肌及间质细胞代谢变化导致心室重构, 同时 Ang II 作用于 AT₁ 受体还可促进炎症反应, 进一步加剧心室肥厚及重构的发生^[8]。因此血清中 AT₁ 水平升高程度代表心肌损伤严重程度, 与心肌受损情况呈正比。本研究中钩藤人参合用高剂量组的 Ang II 和 AT₁ 水平与卡托普利组相近, 并且远高于模型组, 说明钩藤人参合用高剂量组对于调节血压, 维持心血管系统稳定, 抑制 RAAS 系统的激活有显著作用。

在心肌组织中, β 受体被分成至少 3 种亚型: β_1 、 β_2 、 β_3 。据 Bristow 等^[9]报道, 心力衰竭发生时, β_1 受体浓度下降, 下降程度与心肌衰竭严重程度密切相关。同时 Liao^[10]等发现, 抗 β_1 受体自身抗体的活性可导致心肌细胞钙超载而引起心肌损伤。因此 β_1 -AR 是一个检测心衰水平的重要指标。在本研究中, 钩藤人参合用高剂量组的 β_1 -AR 水平与卡托普利组水平相近, 并远高于模型组, 这说明其对心衰大鼠的受损心肌具有修复作用, 并且能显著提高 β_1 -AR 水平。

传统医学里并没有“高血压”和“心衰”等的病名, 而是将其归为“眩晕, 头痛”和“心悸, 喘证, 水

肿”等范畴。张仲景提出了“心水”的概念, 《金匱要略》记载: “心水者, 其人身重而少气, 不得卧, 烦而燥”。在传统医学的发展中, 心衰的病机一直在不断摸索, 但一般认为, 心衰的发病机制主要是气虚血瘀, 气滞血瘀, 痰瘀互结, 阳虚水潴。高血压合并慢性心力衰竭的病机^[11]是, 高血压病病机上实下虚, 上实主要为肝阳上亢, 痰浊血痹阻, 下虚为肝肾不足。血压升高, 意味着心脏要增强做功才能满足全身气血的运行需要, 做功增强, 心气心阳消耗增加, 长此以往, 心气心阳必然不足。心气心阳耗伤, 阳损及阴, 阴血不足, 心失所养, 心功能减弱。心主血脉, 心气心阳不足, 血液运行无力, 血停即为瘀, 心阳衰惫, 瘀血痹阻日盛, 水湿可停。气虚、阴虚、阳虚、瘀血、水湿相互作用, 后期发展为慢性心力衰竭。中药钩藤的有效成分是钩藤碱和异钩藤碱, 可以直接扩张血管, 降低外周阻力, 能够减轻心气心阳的损耗, 对阻止心衰的进一步发展和减轻心肌的损害具有积极作用。明代李时珍在《本草纲目》一书中记载: “人参治男妇一切虚证, 发热自汗, 眩晕头痛”, 这说明人参对于 HCHF 症状具有治疗作用, 同时人参有大补元气等功效, 被人们封为补气圣药, 所以人参能够补充心气心阳的损耗, 增强心脏做功能量, 从而起到治疗和改善心衰的目的。

心衰的发病机制十分复杂, 现代医学对于心衰的认识不断深入, 目前对于心衰的发生发展公认的解释是: 心室重塑是心衰发生发展的病理生理学基

础^[12],心肌炎症、心肌梗死、血流动力学负荷过重是心衰的始动因素,心功能下降导致血流动力学障碍,诱发神经内分泌激活、细胞因子释放为其续动因素。黄华^[13]等研究发现钩藤碱不仅能降低大鼠血压,还能改善自发性大鼠的心室重构,这可能与影响TGF- β 1/Smad通路以及降低Ang II含量有关。钩藤水煎剂通过抑制原癌基因C-fos的表达从而逆转高血压大鼠的左室肥厚防止心肌发生不良重构^[14]。已有研究报道^[15]钩藤总生物碱能够抑制血管内皮细胞的增殖和衰老,从而保护内皮细胞,预防心衰的发生和发展。此外据报道^[16-17],NO具有抗心肌肥大的作用,何娜等^[18]通过培养原代乳大鼠的心肌细胞证明了钩藤有效成分钩藤碱能够增强NOS的活性,促进NO的释放,从而预防心肌肥大的发生发展。据报道^[19]人参能够在心室重构发生后改善其血流动力学,来减慢慢性心衰的发展。韩冬等^[20]通过发现人参二醇组皂苷(PDS)中Rb3等抑制RAAS系统的活性,减少Ang II、ER等缩血管物质含量从而改善心肌重构。路航等^[21]通过观察Nrf2和HO-1得到结论,人参有效成分三醇皂苷(PTS)能够抑制心肌细胞炎症因子,减轻心肌细胞损伤,从而改善受损心肌。

本实验用腹主动脉缩窄术建立了HCHF大鼠模型,钩藤人参合用后,BNP水平、RAAS系统物质含量明显降低, β 1-AR水平明显上升,表明钩藤人参合用对改善HCHF大鼠症状作用显著,且呈剂量相关性。本研究同时也为研究和开发防治心血管疾病的中药一类新药提供实验依据。

参考文献

- [1] 刘力生. 中国高血压防治指南2010 [J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(8): 701-743.
- [2] Kannel W B, Castelli W P, McNamara P M, et al. Role of blood pressure in the development of congestive failure----the Framingham study [J]. N Engl J Med, 1972, 287: 781-787.
- [3] Levy D, Larson M G, Vasan R S, et al. The progression from hypertension to congestive heart failure [J]. JAMA, 1996, 275(20): 1557-1562.
- [4] 马宁, 侯雅竹, 王贤良, 等. 基于文献的中医治疗高血压病阴虚阳亢证用药规律探析 [J]. 中国中西医结合杂志, 2016, 36(4): 403-410.
- [5] 罗林明, 石雅宁, 姜懿纳, 等. 人参抗肿瘤作用的有效成分及其机制研究进展 [J]. 中草药, 2017, 48(3): 582-596.
- [6] Lenihan D J, Stevens P L, Massey M, et al. The utility of point-of-care biomarkers to detect cardiotoxicity during anthracycline chemotherapy; a feasibility study [J]. J Card Fail, 2016, 22(6): 433.
- [7] 田野, 顾健霞. 中医药对慢性心力衰竭RAAS影响的研究进展 [J]. 中医临床杂志, 2015, 27(11): 1613-1615.
- [8] Lorenzo O, Ramirez E, Picatoste B, et al. Alteration of energy substrates and ROS production in diabetic cardiomyopathy [J]. Mediators Inflamm, 2013, 2013: 461967.
- [9] Bristow M R, Anderson F L, Port J D, et al. Differences in beta-adrenergic neuroeffector mechanisms in ischemic versus idiopathic dilated cardiomyopathy [J]. Circulation, 1991, 84: 1024-1039.
- [10] Liao Y H, Cheng L X, Tu Y S, et al. Mechanism of anti- β -adrenergic receptor antibody mediated myocardial damage in dilated cardiomyopathy [J]. J Tongji Med University, 1997, 17: 5-8.
- [11] 王玮. 浅谈中医治疗高血压合并冠心病 [J]. 医学美容美容旬刊, 2014, (11): 574-574.
- [12] 韩额尔德木图, 马月宏, 王海燕, 等. 慢性心衰的病理生理及发病机制研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(12): 1349-1352.
- [13] 黄华, 李宇声, 金鑫, 等. 钩藤碱对自发性高血压大鼠心室重构过程中TGF- β 1/Smad通路的影响 [J]. 中国病理生理杂志, 2015, 31(8): 1365-1370.
- [14] 刘建斌, 任江华. 钩藤对自发性高血压大鼠心肌重构及原癌基因C-fos表达的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, (5): 40-43.
- [15] 王章姐, 孙维矿. 钩藤的化学成分及药理作用研究进展 [J]. 现代企业教育, 2010, (24): 197-198.
- [16] Jeong D, Kim J M, Cha H, et al. PICOT attenuates cardiac hypertrophy by disrupting calcineurin - NFAT signaling [J]. Circ Res, 2008, 102(6): 711-719.
- [17] Zhang H S, Wang S Q. Ginsenoside Rg₁ inhibits tumor necrosis factor - α (TNF- α) - induced human arterial smooth muscle cells (HSMCs) proliferation [J]. J Cell Biochem, 2006, 98(6): 1471-1481.
- [18] 何娜, 孙安盛, 吴芹, 等. 钩藤碱对血管紧张素II诱导的心肌细胞肥大的抑制作用 [J]. 中国药理学与毒理学杂志, 2010, 24(4): 255-260.
- [19] 叶康, 顾嘉霖, 高俊杰, 等. 中药人参治疗慢性心力衰竭的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(5): 559-562.
- [20] 韩冬, 于晓风, 曲绍春, 等. 人参皂苷Rb₃对大鼠实验性心室重构的影响及其机制 [J]. 吉林大学学报: 医学版, 2010, 36(6): 1047-105, 993.
- [21] 路航, 王烁瓔, 王秋静. 人参三醇皂苷对大鼠心肌缺血再灌注损伤的保护作用 [J]. 中草药, 2016, 47(2): 275-280.