

References:

[1] Dimmeler S, Hermann C, Zeiher A M. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to pathophysiology of atherosclerosis [J]. *Eur Cytokine Netw*, 1998, 9(4): 697-698.

[2] Kalyankrishna S, Parmentier J H, Malik K U. Arachidonic acid-derived oxidation products initiate apoptosis in vascular smooth muscle cells [J]. *Prostag Oth Lipid M*, 2002, 70(1): 13-29.

[3] Herbst U, Tobored M, Kaiser S, et al. 4-Hydroxynonenal induces dysfunction and apoptosis of cultured endothelial cells [J]. *J Cell Physiol*, 1999, 181(2): 295-303.

[4] Das U N. Essential fatty acids, lipid peroxidation and apoptosis [J]. *Prostag Leukot Ess Fatty Acids*, 1999, 61(3): 157-163.

[5] Sun L J, Li Y J, Shi J S. Influence of ligustrazine on cell apoptosis in rat kidneys with ischemia-reperfusion injury [J]. *J Fourth Mil Med Univ* (第四军医大学学报), 2002, 23(18): 1683-1685.

[6] Wang Y, Wang B H, Dai Z M, et al. Induction of apoptosis in mouse fibroblast cell line L929 by arachidonic acid [J]. *Chin J Pathophysiol* (中国病理生理杂志), 2003, 19(6): 825-828.

[7] Spittler G. Are changes of the cell membrane structure causally involved in the aging process? [J]. *Ann NY Acad Sci*, 2002, 959: 30-44.

[8] Lin R, Liu J T, Li X, et al. Protective effect of tetramethylpyrazine on vascular endothelial cell injured by hydrogen peroxide [J]. *Chin J Pharmacol Toxicol* (中国药理学与毒理学杂志), 2000, 14(6): 425-429.

复方决明提取物的降压作用机制研究

陈素红¹, 吕圭源², 施斌³, 李万里², 张丽英^{2*}

(1. 上海中医药大学, 上海 210032; 2. 浙江中医学院, 浙江 杭州 310053; 3. 复旦大学药学院, 上海 210032)

摘要: 目的 探讨复方决明提取物抗高血压的作用机制。方法 放射免疫分析法测定自发性高血压大鼠 (SHR) 血浆中血管紧张素 (ANG) 和肾素活性 (RA)、内皮素 (ET)、心钠素 (ANP)、醛固酮 (ALD) 等血压相关物质的含量, 利尿实验测定尿量。结果 不同剂量的复方决明提取物均能降低 SHR 大鼠血浆的 ANG 含量和 RA, 但对 ALD, ET, ANP 及尿量均无影响。结论 复方决明提取物的降压作用与降低肾素-血管紧张素有关, 而与 ALD, ET, ANP 及尿量无明显关系。

关键词: 复方决明提取物; 高血压; 血管紧张素; 肾素活性; 醛固酮; 心钠素; 内皮素

中图分类号: R286.24 文献标识码: A 文章编号: 0253-2670(2004)02-0180-03

Studies on mechanism of antihypertension effect of extracts from Compound Jueming

CHEN Su-hong¹, LU Gui-yuan², SHI Bin³, LI Wan-li², ZHANG Li-ying²

(1. Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 210032, China; 2. Zhejiang College of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310053, China; 3. College of Pharmacy, Fudan University, Shanghai 210032, China)

Abstract: Object To probe into the antihypertension activity mechanism of extracts from Compound Jueming (CJ). **Methods** The method of radioimmunoassay was used to assay the concentration of the related substances on spontaneously hypertensive rats (SHR) such as angiotensin (ANG), renin activity (RA), endothelin (ET), atrial natriuretic polypeptide (ANP), aldosterone (ALD), and urine. **Results** All of the three doses (9.5, 7.2, and 4.8 g/kg) of extracts from CJ reduced ANG and RA, but had no influence on ALD, ET, ANP, and urine in SHR. **Conclusion** The antihypertension effect of extracts from CJ is related to decreasing of renin-angiotensin, but not to ALD, ET, ANP, and urine.

Key words: extracts from Compound Jueming (CJ); hypertension; angiotensin (ANG); renin activity (RA); aldosterone (ALD); atrial natriuretic polypeptide (ANP); endothelin (ET)

复方决明提取物是对具有降压作用的中药经动物实验筛选, 按照中医药理论以决明子为主进行组方, 用现代提取工艺制得。本研究在药效实验的基础

上, 通过测定血浆中血管紧张素 (ANG) 和肾素活性 (RA)、内皮素 (ET)、心钠素 (ANP)、醛固酮 (ALD) 等血压相关物质的含量及尿量, 探讨复

* 收稿日期: 2003-07-18

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (39470860)

作者简介: 陈素红 (1973—), 女, 浙江金华人, 主管药师, 浙江中医学院中药学硕士毕业, 2001 年考入上海中医药大学攻读中药学博士学

方决明提取物抗高血压的作用机制。

1 材料

1.1 药品: 复方决明提取物由决明子、野菊花等组成, 浙江中医学院中药新产品开发室制备, 批号 001006; 卡托普利片 (Captopril), 25 mg/片, 汕头金石制药总厂, 批号 000602; 氢氯噻嗪片, 25 mg/片, 江苏丹阳药业有限责任公司, 批号 20000924。

1.2 试剂: ANG 放射免疫分析测定盒、血管紧张素 (ANG) 放射免疫分析测定盒、血浆 ALD 放射免疫分析测定盒, 北京市福瑞生物工程公司生产, 批号 200101; ET 放免药盒、ANP 放免药盒由解放军总医院科技开发中心放免所生产, 批号 20001226。

1.3 动物: 自发性高血压大鼠 (spontaneously hypertensive rats, SHR), 体重: 雌性 (128 ± 13) g, 雄性 (301 ± 23) g, 由中国科学院上海实验动物中心提供, 动物饲养合格证号: 中科 005 号。

1.4 仪器: SN—682 型放射免疫 γ -计数器, 上海核辐射光电仪器有限公司; RQ—20—4 型低温冷冻离心机, 日本精工公司; RBP—1 型大鼠血压计, 中日友好临床医学研究所。

1.5 数据处理: 数据结果均以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间进行 *t* 检验。

2 方法与结果

2.1 对 SHR 血浆 ANG 的影响^[1]: 取 SHR 40 只, 随机分 5 组: 生理盐水组 (等容生理盐水), 复方决明提取物高、中、低 (9.5, 7.2, 4.8 g/kg) 剂量组, 卡托普利 (0.03 g/kg) 组, 每组 8 只。每日 ig 给药 1 次, 连续 1 个月, 末次给药后 1 h 眼眶取血 2 mL, 迅速注入放在冰水浴冷却的酶抑制剂 (EDTA-Na₂ 20 μ L、8-羟基喹啉 20 μ L、二巯基丙醇 10 μ L 混匀) 抗凝管中, 摇匀, 立刻放回冰水浴中冷却。4 1 000 r/min 离心 5 min, 分离取血浆。按试剂盒说明书操作, 测定各管沉淀的放射性计数 (cpm), 结果见表 1。不同剂量的复方决明提取物均能降低 SHR 的血浆 ANG 含量, 说明复方决明提取物的降压作用与 ANG 有关。

2.2 对 SHR 血浆 RA 的影响^[2]: 实验分组、给药及血浆制备方法同 2.1 项。分离血浆后快速取双份血浆标本, 分别加入 10 μ L 保温液。对照管放在冰水浴中, 测定管放在 37 $^{\circ}$ C 水浴中温育 1 h, 取出后放入冰水浴中。按试剂盒说明书操作, 测定各管沉淀的放射性计数 (cpm), 以血浆 ANG 的产生速度 (即测定管 ANG 浓度减去对照管 ANG 浓度) 为 RA,

能降低 RA。表 1 可见复方决明提取物能同时降低血浆 ANG 和 RA, 说明复方决明提取物的降压作用与肾素-血管紧张素有关。

表 1 复方决明提取物对 SHR 血浆 ANG 和 RA 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of extracts from CJ on ANG and RA in plasma of SHR ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	ANG	RA
	$I (g \cdot kg^{-1})$	$I (pg \cdot mL^{-1})$	$I (ng \cdot mL^{-1})$
生理盐水	-	982.61 ± 214.88	3.092 ± 1.284
复方决明提取物	4.8	690.99 ± 224.57*	1.854 ± 0.646*
	7.2	674.30 ± 253.51*	1.816 ± 0.504*
	9.5	532.57 ± 179.00**	1.166 ± 0.570**
卡托普利	0.03	495.92 ± 168.02**	1.033 ± 0.317**

与生理盐水组比较: * *P* < 0.05 ** *P* < 0.01

* *P* < 0.05 ** *P* < 0.01 vs NS group

2.3 对 SHR 血浆 ALD 的影响^[3]: 分组及给药方法同 2.1 项。末次给药后 1 h 眼眶取血 2 mL, 迅速用肝素注射液 (10 μ L/mL 血浆) 抗凝。按试剂盒说明书操作测定各管沉淀的放射性计数 (cpm), 结果见表 2。结果显示 3 个剂量的复方决明提取物均不能降低 SHR 的血浆 ALD, 说明复方决明提取物的降压作用与 ALD 无关。

2.4 对 SHR 血浆 ET 及 ANP 的影响^[4]: 分组及给药方法同 2.1 项。末次给药后 1 h 眼眶取血 2 mL, 注入含 10% EDTA 二钠 30 μ L 和抑肽酶 40 μ L 的试管混匀, 4 3 000 r/min 离心 10 min, 分离血浆取上清液, 按试剂盒说明书操作测定沉淀放射性计数 (cpm), 结果见表 2。结果显示 3 个剂量复方决明提取物均不能降低 SHR 的血浆 ET 含量, 亦不能升高 ANP 含量, 说明复方决明提取物的降压作用与 ET 及 ANP 无关。

表 2 复方决明提取物对 SHR 血浆 ALD, ET 及 ANP 的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of extracts from CJ on ALD, ET, and ANP in plasma of SHR ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量	ALD	ET	ANP
	$I (g \cdot kg^{-1})$	$I (pg \cdot mL^{-1})$	$I (pg \cdot mL^{-1})$	$I (pg \cdot mL^{-1})$
生理盐水	-	0.532 ± 0.175	188.11 ± 61.29	1322.7 ± 266.5
复方决明提取物	4.8	0.471 ± 0.107	201.49 ± 87.18	1302.1 ± 481.4
	7.2	0.498 ± 0.165	194.86 ± 65.43	1296.5 ± 383.2
	9.5	0.597 ± 0.203	173.92 ± 74.85	1084.2 ± 329.7
卡托普利	0.03	0.296 ± 0.102*	125.21 ± 55.18*	856.6 ± 128.5*

与生理盐水组比较: * *P* < 0.05

* *P* < 0.05 vs NS group

2.5 对 SHR 尿量的影响^[5]: 取 SHR 40 只, 随机分成 5 组: 生理盐水组, 复方决明提取物高、中、低剂量, 氢氯噻嗪 大鼠先在代谢笼内 应 24 h 实

验前禁食不禁水 18 h。给禁食大鼠 ig 蒸馏水 2.5 mL/100 g, 收集 2 h 尿量, 尿量 1 mL 的大鼠用于实验。实验开始时轻压下腹, 排净余尿, 各组大鼠 ig 相应药液 2.5 mL/100 g, 对照组 ig 等量生理盐水, 立即放入代谢笼内。收集给药后 1~6 h 的尿液, 每

小时量取体积 1 次, 计算大鼠尿量 (mL/100 g), 结果见表 3。结果显示不同剂量的复方决明提取物在给药后 1~6 h 各时间段对尿量均无影响, 结合表 2 复方决明提取物不能降低血浆中 ALD 含量, 说明复方决明提取物的降压作用与尿量无关。

表 3 复方决明提取物对 SHR 尿量的影响 ($\bar{x} \pm s, n=8$)

Table 3 Effect of extracts from CJ on urine of SHR ($\bar{x} \pm s, n=8$)

组别	剂量 /(g·kg ⁻¹)	给药前尿量 /(mL·100g ⁻¹)	给药后尿量/(mL·100g ⁻¹)					
			1 h	2 h	3 h	4 h	5 h	6 h
生理盐水	-	1.33±0.25	0.41±0.22	0.71±0.38	0.85±0.54	1.02±0.55	1.12±0.64	1.21±0.72
复方决明提取物	4.8	1.30±0.40	0.37±0.31	0.59±0.38	0.65±0.38	0.84±0.40	1.05±0.42	1.18±0.52
	7.2	1.58±0.20	0.23±0.16	0.49±0.12	0.67±0.12	0.85±0.22	0.90±0.24	0.98±0.31
	9.5	1.29±0.36	0.25±0.15	0.45±0.17	0.53±0.22	0.69±0.22	0.82±0.33	0.90±0.25
氢氯噻嗪	0.01	1.26±0.40	1.24±0.43**	1.85±0.51**	2.39±0.28**	2.54±0.42**	2.78±0.32**	2.91±0.31**

与生理盐水组比较: ** P<0.01

** P<0.01 vs NS group

3 讨论

目前抗高血压化学药物的降压机制研究较多, 也较明确。肾素-血管紧张素系统在机体的血压、水和电解质平衡的调节上起着重要作用, 对高血压的诊断有临床价值; ALD 是一种非常强的电解质排泄的调节因子, 能增加 Na⁺ 和 Cl⁻ 的回收, 排出 K⁺ 和 H⁺, 影响电解质和水的排泄及血容量, 维持机体内环境稳定; ET 具有强烈收缩冠状动脉、肾小动脉、提高全身血压作用, 是已知最强的收缩血管物质; ANP 具有较强的利钠、利尿作用, 对血压有一定影响。

本实验通过测定 ANG, RA, ALD, ET, ANP, 尿量等血压相关物质的含量, 研究复方决明提取物的降压机制, 结果发现不同剂量的复方决明提取物均能降低 ANG 含量和 RA, 但对 ALD, 尿量, ANP, ET 均无影响。说明复方决明提取物的降

压作用与降低肾素-血管紧张素有关, 而与 ALD, ET, ANP, 尿量无明显关系。

References:

[1] Cong H L, Huang T G, Zhou L J, et al. The influence researching of NO and ANG on endothelium cell function and construction of rat [J]. *Chin J Hypertension* (高血压杂志), 1999, 7(4): 374-377.

[2] Yang T, Cao H, Hu Z Y, et al. Role of valsartan on blood pressure and rennin-angiotensin of spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin J Hypertension* (高血压杂志), 2000, 8(1): 91-93.

[3] Lü G Y, Li W L, Shen K K, et al. Effect of Xueling on relating substances of renal hypertension in rats [J]. *China J Chin Mater Med* (中国中药杂志), 1998, 23(6): 367-371.

[4] Wang J, Yuan J. Change of plasma endothelin and atrial natriureticin hypertension treated with enalapril and arotinolol [J]. *Chin J Hypertension* (高血压杂志), 2000, 8(3): 227.

[5] Li Y K. *Methodology in Pharmacological Experiment on Chinese Materia Medica* (中药药理实验方法学) [M]. Shanghai: Shanghai Scientific and Technical Publishers, 1991.

和厚朴酚与厚朴酚在缓解大鼠吗啡戒断反应中对 β-内啡肽的影响

黄德彬¹, 余昭芬², 胡泽华^{2*}

(1. 湖北民族学院医学院 药理教研室, 湖北 恩施 445000; 2. 湖北民族学院医学院 生物化学教研室, 湖北 恩施 445000)

摘要: 目的 探讨和厚朴酚 (HL) 与厚朴酚 (ML) 在缓解大鼠吗啡戒断反应中对 β-内啡肽 (βEP) 的影响。方法 建立急性吗啡依赖及吗啡自然戒断大鼠模型, 分别 ip HL 与 ML, 侧脑室插管抽取脑脊液 (CSF), 放免法测定 CSF 中 βEP 含量。结果 HL 和 ML 可明显抑制吗啡戒断反应, 二者效应相当, 并呈量效关系; 吗啡依赖大鼠 CSF 中 βEP 含量明显低于正常大鼠, 给吗啡戒断大鼠 ip HL 和 ML 80 mg/kg 后, CSF 中 βEP 明显高于生理盐水 (NS) 组或低剂量 HL 和 ML 吗啡依赖组, 且呈量效关系; 正常大鼠 ip HL 和 ML 后 CSF 中 βEP 含量也明显提高, 且

* 收稿日期: 2003-06-30

基金项目: 湖北省教育厅重大基金项目 (2000Z09003); 2002 年国家药品监督管理局特殊药品研制项目 (TYL20020104)

作者简介