舒脑欣滴丸对自发性高血压大鼠降压及心肌保护作用研究

周　鸿[1,3]，霍利琴[1]，张静泽[2*]，佟永领[3]，刘　丹[3]，王金磊[3]，李玉明[2]，高文远[1*]

1. 天津大学药物科学与技术学院，天津　300072
2. 中国人民武装警察部队后勤学院，天津　300162
3. 天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂，天津　300401

摘　要：目的　观察舒脑欣滴丸对自发性高血压（SHR）大鼠的降压及心肌保护作用。**方法**　将 SHR 大鼠按血压和体质量随机分为模型组、舒脑欣滴丸（800 mg/kg）组和阳性药缬沙坦（1 mg/kg）组。以同龄同种系正常血压的京都种（WKY）大鼠作为对照组，各组 ig 给药，采用无创血压计测定其血压，给药 6 周后测定大鼠血清中一氧化氮合酶（NOS）和血管紧张素 II（Ang II）的水平，并利用多普勒超声心动检查方法测定左心室质量，利用 HE 染色观察主动脉和心肌组织形态变化。**结果**　舒脑欣滴丸（800 mg/kg）单次给药后，SHR 大鼠血压在 1 h 后降到最低，长期给药 6 周后，可以稳定 SHR 大鼠的血压；舒脑欣滴丸治疗 6 周后，大鼠血清中 NOS 水平显著高于模型组（$P<0.05$），Ang II 水平显著低于模型组（$P<0.05$），舒脑欣滴丸给药组的左心室质量显著低于模型组（$P<0.05$），且舒脑欣滴丸可改善高血压引起的胸主动脉血管和心肌形态异常。**结论**　舒脑欣滴丸对高血压伴有心肌肥厚大鼠具有一定治疗作用，可作为高血压伴心肌肥厚病症的潜在药物进行研究。

关键词：舒脑欣滴丸；自发性高血压；降压作用；心肌肥厚；心肌保护作用；血管紧张素 II；一氧化氮合酶

中图分类号：R285.5　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**0253 - 2670(2016)20 - 3662 - 06

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2016.20.017

Effect of Shunaoxin Dropping Pill on blood pressure and cardiac protection in spontaneously hypertensive rats

ZHOU Hong[1,3], HUO Li-qin[1], ZHANG Jing-ze[2], TONG Yong-ling[3], LIU Dan[3], WANG Jin-lei[3], LI Yu-ming[2], GAO Wen-yuan[1]

1. College of Pharmaceuticals and Biotechnology, Tianjin University, Tianjin 300072
2. Military special drug R&D center, Logistics College of Chinese People's Armed Police Forces, Tianjin 300309
3. No. 6 Traditional Chinese Medicine Factory, Tianjin Zhongxin Pharmaceutical Group Corporation Ltd., Tianjin 300401

Abstract: Objective　To evaluate the effect of Shunaoxin Dropping Pill (SDP) on blood pressure and cardiac protection in spontaneously hypertensive rats (SHRs). **Methods**　The SHRs were randomly divided into three groups, model (M) group, SDP group, and valsartan (VL) group. Non-invasive blood pressure instrument was used to measure blood pressure. Serum content of nitric oxide synthase (NOS) and angiotensin II (Ang II) were measured using kits for 6 weeks after ig administration. Doppler echocardiography was used to evaluate left ventricular weight, and HE staining was used to assess aortic and cardiac morphology. **Results**　The blood pressure of SHRs decreased to minimum 1 h after ig administration of SDP (800 mg/kg). Long-term use of SDP could stabilize blood pressure of SHRs. Serum content of NOS in SDP group was significantly more than that in M group ($P < 0.05$). The serum content of Ang II in SDP group was significantly less than that in M group ($P < 0.05$). The left ventricular weight of SDP group was significantly lower than that in M group ($P < 0.05$). SDP administered group can improve myocardial and aortic morphology abnormalities caused by hypertension. **Conclusion**　SDP has a certain therapeutic effect on hypertensive with myocardial hypertrophy rats, it can be used as a potential drug on hypertensive disorders associated with cardiac hypertrophy.

Key words: Shunaoxin Dropping Pill; spontaneously hypertensive rats; blood pressure; ventricular hypertrophy; cardiac protection; angiotensin II; nitric oxide synthase

收稿日期：2016-03-01

基金项目：天津市科技支撑计划重点项目“舒脑欣滴丸抗急性高原缺氧新适应症的研究”（15ZCZDSY01020）

作者简介：周　鸿（1970—），男，理学硕士，高级工程师，专业方向为应用化学。

***通信作者**　张静泽，副教授，主要从事中药复方作用物质基础研究。Tel: (022)84876773　E-mail: zhangjingze1977@163.com

高文远，教授，博士生导师，主要从事中药复方作用物质基础研究。Tel: (022)87401895　E-mail: pharmgao@tju.edu.cn

舒脑欣滴丸由川芎和当归两味中药组成，具有理气活血、化瘀止痛的功效。川芎和当归在中国、日本、韩国和其他亚洲国家广泛使用[1-3]。舒脑欣滴丸自 2005 年以来被用于治疗心脑血管疾病（批准文号 Z20050041），可用于治疗偏头痛、急性缺血性脑卒中、血管性老年痴呆和椎基底动脉供血不足等多种心脑血管疾病[4-9]。舒脑欣滴丸成方具有较好的舒张血管作用[10-11]，其组方药味当归和川芎具有较好的降血压作用[12]。

原发性高血压发病率高，是导致心、脑、肾以及大血管等器官损害的重要因素[13]。根据左心室质量指数（LVMI）可判定是否为心肌肥厚，根据 LVMI 标准，将男性 LVMI＞125 g/m^2，女性 LVMI＞120 g/m^2 的患者归类为心肌肥厚。在我国，高血压病是多发病、常见病，多见于中老年人患者，由于高血压病会引起左心室压力负荷过重，长期积累将会引起左室舒张功能减低[14-15]。目前，尚无舒脑欣滴丸对自发性高血压（SHR）大鼠心肌保护作用的相关研究。本实验以 SHR 大鼠为对象，观察舒脑欣滴丸的降压及心肌保护作用。

1 材料

1.1 实验动物

SHR 大鼠（清洁 II 级）24 只，同龄同种系正常血压的京都种大鼠（WKY）8 只，雌雄各半，雌性体质量（200±20）g、雄性体质量（300±20）g；购自北京维通利华实验动物技术有限公司，动物许可证号 SCXK（京）2012-0001。实验用大鼠于 25 ℃条件下适应性饲养 1 周以后进行实验。

1.2 实验仪器

BP-6 动物无创血压测试系统（成都泰盟科技有限公司，批号 TM009-0603-01-005-001，配件：大鼠固定套笼，导联线）；彩色多普勒超声诊断仪 Sequoia 512 型，探头频率为 8～13 MHz，配备组织多普勒成像及心脏功能测定软件包及同步单导心电图，西门子美中互利工业公司；微压力传感器、传递控制器和数模转换器，美国 Millar Instruments；Hitachi H800 型电子显微镜，日本。

1.3 药品与试剂

舒脑欣滴丸由天津中新药业集团股份有限公司第六中药厂提供（批号 671002，每丸 42 mg）；缬沙坦购于天津和平药店，北京诺华制药有限公司（批号 X1693，每粒 80 mg）；血管紧张素 II（Ang II）和一氧化氮合酶（NOS）检测试剂盒购于南京建成生物工程研究所有限公司。

2 方法

2.1 分组及给药

24 只 SHR 大鼠随机分为模型组、舒脑欣滴丸组，阳性药缬沙坦组，每组 8 只，雌雄各半。模型组 ig 0.5% CMC-Na，舒脑欣滴丸组 ig 舒脑欣滴丸溶液（将舒脑欣滴丸研碎，称取粉末，用 5% CMC-Na 溶解至一定质量浓度）800 mg/kg[3]，缬沙坦组 ig 缬沙坦溶液 1 mg/kg，各组均每天给药 1 次，连续给药 6 周。另外，以同龄同种系正常血压的 WKY 大鼠 8 只作为对照组，ig 等量 0.5% CMC-Na。

2.2 样本采集

给药 6 周后，于末次给药、测血压后 10%水合氯醛麻醉（0.3 mL/kg），股主动脉取血处死动物。取 4 mL 以上全血 3 000 r/min 低温离心机离心 10 min，分离血清，血清检测前−20 ℃冻存。取胸主动脉及心脏组织于中性福尔马林中保存。

2.3 观察指标及测定

2.3.1 血压测量 使用 BP-6 型测压仪测量大鼠尾动脉收缩压（SBP）：打开加热箱电源将机器加热至 38 ℃，再将大鼠装入鼠笼，放入加热箱内，鼠尾穿过阻断器，预热 20 min，待显示器上出现比较规则的脉搏波形时，开始测量大鼠尾动脉 SBP。给药后测定血压变化，每 2 周测定 1 次血压，每次测定 3 遍，取平均值。测量血压过程中，动作尽量轻柔，避免摇晃、动荡以免刺激大鼠引起血压过分波动。

2.3.2 彩色多普勒超声心动图检查 于实验动物末次给药后，动物称体质量，ip 10%水合氯醛（0.3 mL/kg），麻醉满意后，将大鼠左胸前毛剪短，再用棉球蘸取脱毛剂涂抹，2～3 min 后，用温水清洗，脱毛局部以纱布擦干；固定四肢于操作台上，使之左侧卧位，左胸前涂少量耦合剂，将探头置于左胸前，并指向右上，调整深度为 2.0～2.5 cm，即可获得左室长轴切面；在此切面，将 M 型取样线置于主动脉根部、二尖瓣、乳头肌及心尖等位置，可获得相应的 M 型曲线，并进行测量。顺时针转动探头 90°，获得左室短轴各切面，心内膜与心外膜显示清楚，可分为乳头肌水平和二尖瓣水平。采用 M 型法测定左心室质量和校正的左心室质量。

2.3.3 血清 Ang II 和 NOS 测定 血清 Ang II 和 NOS 的检测均严格按照试剂盒的说明进行。

2.3.4 主动脉及心肌形态学观察 HE 染色后观察各组大鼠胸主动脉及心肌的形态组织变化。

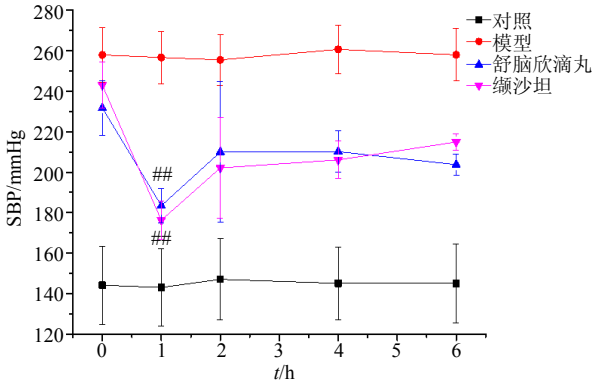
2.4　统计学处理

利用 SPSS 20.0 统计分析处理软件，对数据进行统计学分析，数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用双侧 t 检验进行组间比较。

3　结果

3.1　各组大鼠血压变化

给 SHR 大鼠首次 ig 给药后，测定 6 h 内的 SBP，结果见图 1，给予舒脑欣滴丸（800 mg/kg）后，SHR 大鼠 SBP 在 1 h 后降到最低，与 0 h 比，降低 48 mmHg，差异显著（P<0.01）。SHR 大鼠给予舒脑欣滴丸 6 周后，相比于阳性药缬沙坦的降压作用，舒脑欣滴丸可以稳定 SHR 大鼠的 SBP，使其不致过高（P<0.01）。结果见表 1。



与模型组比较：$^{\#\#}P$<0.01，1 mmHg＝1.33 kPa

$^{\#\#}P$ < 0.01 *vs* model group, 1 mmHg = 1.33 kPa

图 1　各组大鼠首次给药后 6 h 内 SBP 变化（$\bar{x} \pm s$, n = 8）

Fig. 1　Changes of SBP of rats in each group in 6 h after ig administration drugs at first time ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

3.2　各组大鼠血清 Ang II 和 NOS 水平比较

图 2 显示各组大鼠血清中 Ang II 和 NOS 水平测定结果，SHR 大鼠给予舒脑欣滴丸后，Ang II 水平显著低于模型组（P<0.01），NOS 水平显著高于模型组（P<0.05），表明舒脑欣滴丸可能是通过降低血清 Ang II 水平和增加 NOS 水平舒张血管，进而起到降压的作用。

表 1　给药 6 周内各组大鼠 SBP 变化（$\bar{x} \pm s$, n = 8）

Table 1　Effects of ig administration of SDP on SBP of SHR for 6 weeks ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

组别	SBP/mmHg			
	0 周	2 周	4 周	6 周
对照	150±13	157±11	163±12	166± 6
模型	219±12***	231±36**	236±28***	259± 4***
舒脑欣滴丸	218± 8	207± 5	212±13	215±19$^{\#\#}$
缬沙坦	211±22	201±22	191±11$^{\#\#\#}$	187±26$^{\#\#\#}$

与对照组比较：$^{**}P$<0.01　$^{***}P$<0.001；与模型组比较：$^{\#}P$<0.05　$^{\#\#\#}P$<0.01　$^{\#\#\#}P$<0.001，下同

$^{**}P$ < 0.01　$^{***}P$ < 0.001 *vs* control group; $^{\#}P$ < 0.05　$^{\#\#}P$ < 0.01　$^{\#\#\#}P$ < 0.001 *vs* model group, same as below

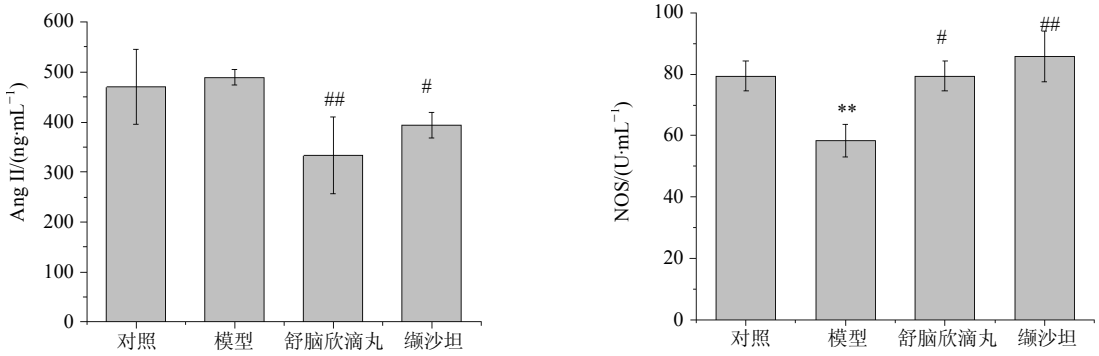


图 2　各组大鼠血清中 Ang II 和 NOS 水平比较（$\bar{x} \pm s$, n = 8）

Fig. 2　Comparison on Ang II and NOS levels in rat serum of each group ($\bar{x} \pm s$, n = 8)

3.3　各组大鼠主动脉形态学观察结果

主动脉的形态观察见图 3，对照组血管内膜和外膜边界清晰，内弹性膜完整，血管平滑肌细胞排列整齐和紧密，内皮细胞未脱落，血管中层细胞未见增生。而模型组血管内膜和外膜边界清晰，内弹性膜局部不完整，血管平滑肌细胞排列紊乱，

内皮细胞部分脱落，伴慢性炎细胞浸润，血管中层细胞局部显著增生。舒脑欣滴丸组血管内膜和外膜边界清晰，内弹性膜局部不完整，血管平滑肌

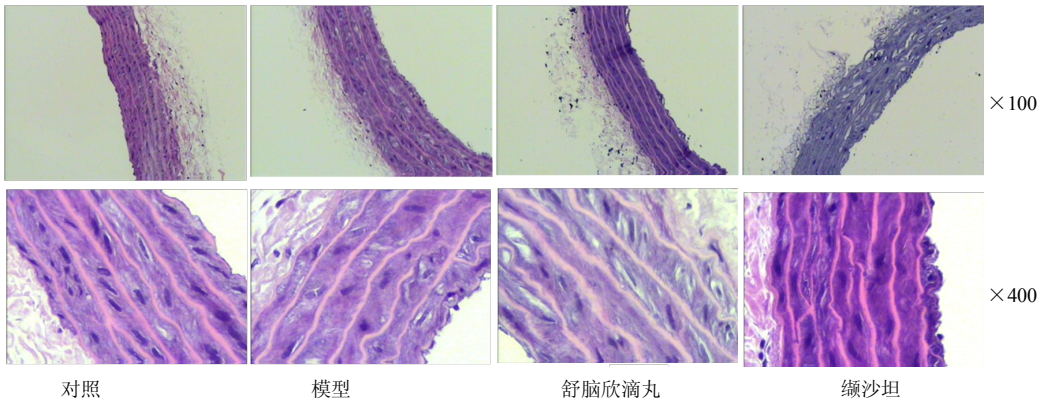


图 3 各组大鼠主动脉形态观察

Fig. 3 Aorta morphous observation of rats in each group

细胞局部排列紊乱，内皮细胞部分脱落，血管中层细胞未见明显增生。缬沙坦组血管内膜和外膜边界清晰，内弹性膜局部不完整，血管平滑肌细胞排列稍紊乱，内皮细胞广泛脱落，伴慢性炎细胞浸润，血管中层细胞轻度增生。结果表明舒脑欣滴丸对高血压引起的主动脉形态损伤具有一定的保护作用。

3.4 各组大鼠彩色多普勒超声心动图检查结果及左心室质量比较

从图 4 和 5 中可以看出，模型组较对照组的左心室质量高，各给药组左心室质量均低于模型组，接近或低于对照组，表明舒脑欣滴丸有很好的抑制高血压引起的心肌肥厚的作用。

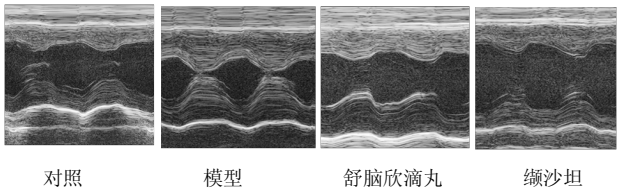


图 4 各组大鼠的彩色多普勒超声心动图

Fig. 4 Left ventricular mass indifferent groups

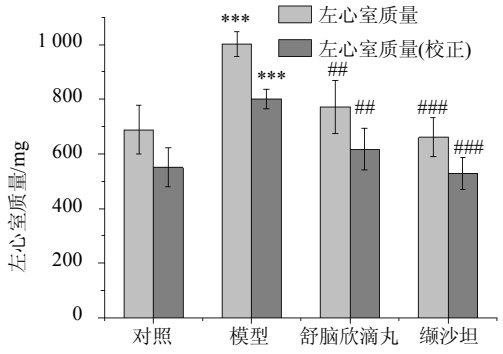


图 5 各组大鼠的左心室质量($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

Fig. 5 Left ventricular mass of rats in each group ($\bar{x} \pm s$, $n = 8$)

3.5 各组大鼠心脏组织形态观察结果

各组的心脏形态观察结果见图 6。对照组心脏结构清晰，形态正常，心肌细胞排列整齐，横纹清晰，细胞核明显，未见细胞水肿。模型组心脏结构清晰，形态正常，心肌细胞排列整齐伴多发灶状及片状坏死，部分心肌细胞之间可见条状分布排列的心肌成纤维细胞，坏死区成纤维细胞增生，间质少量慢性炎细胞浸润，血管扩张充血。舒脑欣滴丸组

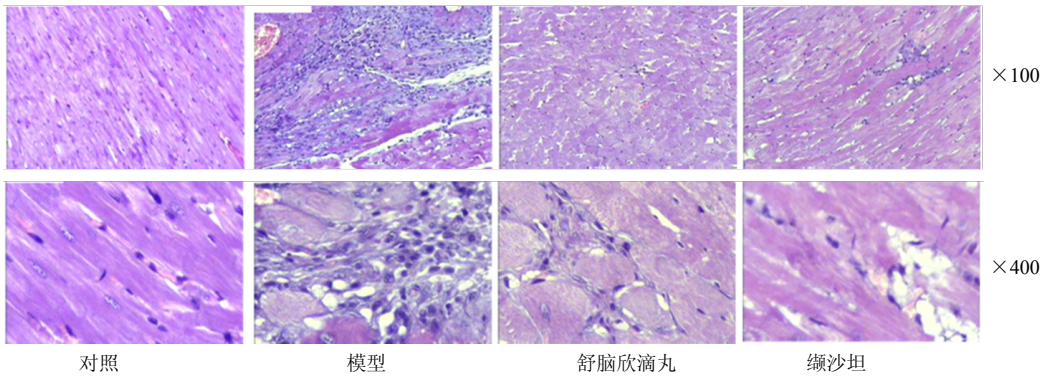


图 6 各组大鼠心脏组织形态

Fig. 6 Heart morphous observation of rats in each group

心脏结构清晰，形态正常，心肌细胞排列规整伴部分水肿，坏死区成纤维细胞增生相对较少，间质少量慢性炎细胞浸润，血管扩张充血。缬沙坦组心脏结构清晰，形态正常，心肌细胞排列规整伴部分水肿，多发灶性坏死，部分心肌细胞之间可见条状分布排列的心肌成纤维细胞，坏死区成纤维细胞增生相对较少，间质少量慢性炎细胞浸润，血管扩张充血。可见舒脑欣滴丸可以减少纤维细胞增生，改善高血压引起的心脏组织形态异常。

4 讨论

本研究表明舒脑欣滴丸对 SHR 大鼠的血压有一定影响，其降压作用可能与 Ang II 的减低和 NOS 水平增加有关。且舒脑欣滴丸对高血压引起的心肌肥厚有一定的抑制作用，故可作为高血压伴心肌肥厚病症的潜在药物进行研究。

舒脑欣滴丸药理作用广泛，主要作用于心脑血管系统[16-17]，其主要成分阿魏酸、洋川芎内酯 I/H、洋川芎内酯 A、藁本内酯均有舒张血管作用[10,11,18-19]，故其可能具有降压作用，本实验证明了舒脑欣滴丸的降压作用，且与临床疗效观察一致[20]。

舒脑欣滴丸的降压作用可能是通过其中主要成分阿魏酸、洋川芎内酯 I/H、洋川芎内酯 A、藁本内酯等多种成分联合起作用，具体的有效成分还需进一步研究。

NO 可以通过 cGMP-PKG 途径激活了 K_{ATP} 和 K_{Ca}，进而引起血管平滑肌的舒张[21]，进而起到降低血压的作用；肾素-血管紧张素系统是已确定的血压调节系统，其主要效应分子为 Ang II。Ang II 的所有效应均是通过血管紧张素受体（AT）来调节的，Ang II 主要作用于 AT1 受体，一方面通过 Gq 蛋白激活磷脂酶 C（PLC），产生 IP_3，激活位于内质网膜上的 IP_3R，使钙池内 Ca^{2+} 释放，同时也导致细胞膜钙离子通道开放引起胞外 Ca^{2+} 内流，使细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 升高；另一方面可以通过 Gi 蛋白抑制 AC-cAMP-PKA 系统，从而减弱对靶器官的抑制，最终引起血管收缩、血压升高、心脏兴奋、心肌和血管细胞增生、醛固酮合成和释放、儿茶酚胺释放、肾素分泌减少、神经传导加快等一系列的生物效应[22]。舒脑欣滴丸可减少 Ang II 的量，增加 NOS 的活性，提示舒脑欣滴丸可能通过肾素-血管紧张素系统起到降压作用，其机制还需进一步研究。

左心室质量可判定是否为心肌肥厚，长期高血压会导致心肌内成纤维细胞大量增殖，合成并分泌出大量的胶原纤维，从而导致心肌僵硬度增加、心泵功能不全[23]。本实验中，对照组较模型组的左心室质量低，各给药组均低于模型组，接近或低于对照组，表明舒脑欣滴丸有很好的抑制高血压引起的心肌肥厚的作用，实验中舒脑欣滴丸的降压及心肌保护作用显著，而其作用机制及作用物质基础尚需深入研究。

参考文献

[1] Li C J. Authentication and clinical application of Chuanxiong [J]. *Strait Pharm J*, 2009, 21, 95-96.

[2] Lin Z, Gu J, Xiu J, *et al*. Traditional chinese medicine for senile dementia [J]. *Evid Based Completment Alternat Med*, 2012, doi: 10.1155/2012/692621.

[3] Wu K, Wang Z Z, Liu D, *et al*. Pharmacokinetics, brain distribution, release and blood-brain barrier transport of Shunaoxin pills [J]. *J Ethnopharmacol*, 2014, 151(3), 1133-1140.

[4] 康建策, 钱海燕, 蔡 文. 舒脑欣滴丸治疗椎-基底动脉供血不足的临床观察 [J]. 北京中医药大学学报: 中医临床版, 2009, 15(3): 15-16.

[5] 杜 帅, 张艳军, 佟永领, 等. 舒脑欣滴丸对偏头痛模型大鼠脑膜组织形态及脑干 c-fos 基因 mRNA 表达的影响 [J]. 陕西中医, 2010, 31(9): 1245-1247.

[6] 张军平, 徐媛媛, 徐士欣, 等. 舒脑欣滴丸治疗急性缺血性中风 73 例临床观察 [J]. 中医杂志, 2013, 54(9): 758-761.

[7] 徐士欣, 张军平, 朱亚萍, 等. 舒脑欣滴丸对急性缺血性中风患者血清补体 C3、C4 及炎症指标的影响 [J]. 中华中医药学刊, 2013, 31(9): 1968-1969.

[8] 张梅兰, 金素敏, 李 英, 等. 舒脑欣滴丸治疗血管性老年痴呆疗效观察 [J]. 河北医药, 2012, 34(15): 2375-2376.

[9] 杨云凤, 吴碧华. 神经前体细胞与缺血性脑损伤 [J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2011, 5(8): 2339-2342.

[10] Huo L, Zhang J, Qu Z, *et al*. Vasorelaxant effects of Shunaoxin pill are mediated by NO/cGMP pathway, HO/CO pathway and calcium channel blockade in isolated rat thoracic aorta [J]. *J Ethnopharmacol*, 2015, 173: 352-360.

[11] Zhuang P w, Jiang Y B, Zhang Y J, *et al*. Induction of angiogenesis and neurogenesis by serum from rats treated with Shunaoxin Dropping Pills [J]. *Chin Herb Med*, 2011, 3(1): 41-46.

[12] Kim E Y, Rhyu M R. Synergistic vasorelaxant and antihypertensive effects of Ligusticumwallichii and *Angelica gigas* [J]. *J Ethnopharmacol*, 2010, 130(3): 545-551.

[13] 熊兴江. 补肾降压理论及补肾降压方对自发性高血压大鼠 miR-1 调控心室肥厚 ERK 通路的影响 [D]. 北京: 中国中医科学院, 2013.

[14] 陈改玲, 王明建, 刘俊明, 等. 原发性高血压患者血压变异性与左心室舒张功能的关系 [J]. 中华心血管病杂志, 2013, 41(5): 683-686.

[15] 闫 磊. 芩丹胶囊及其有效成分槲皮素逆转自发性高血压大鼠心室肥厚的实验研究 [D]. 济南: 山东大学, 2014.

[16] 周 鸿, 霍利琴, 张静泽, 等. 舒脑欣滴丸对 *D*-半乳糖致阿尔茨海默病早期模型大鼠的神经保护作用及机制研究 [J]. 中草药, 2016, 47(17): 3074-3078.

[17] 丰 博, 王金磊, 庄朋伟, 等. 舒脑欣滴丸与华法林钠抗凝血相互作用研究 [J]. 中草药, 2015, 46(16): 2445-2448.

[18] Chen G P, Ye Y, Li L, *et al*. Endothelium-independent vasorelaxant effect of sodium ferulate on rat thoracic aorta [J]. *Life Sci*, 2009, 84(3): 81-88.

[19] Chan S S K, Cheng T Y, Lin G. Relaxation effects of ligustilide and senkyunolide A, two main constituents of Ligusticum chuanxiong in rat isolated aorta [J]. *J Ethnopharmacol*, 2007, 111(3): 677-680.

[20] 刘晓燕, 徐士欣, 朱亚萍, 等. 舒脑欣滴丸对高血压患者动态血压干预效应的临床研究 [J]. 天津中医药大学学报, 2015, 34(1): 10-13.

[21] Lv G Y, Zhang Y P, Gao J L, *et al*. Combined antihypertensive effect of luteolin and buddleoside enriched extracts in spontaneously hypertensive rats [J]. *J Ethnopharmacol*, 2013, 150(2): 507-513.

[22] 杨宝峰, 李宝鑫, 李玉荣, 等. 离子通道药理学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004.

[23] 谷丽艳. 芪参健脾方对 SHR 大鼠动脉血压及心肌重塑影响的研究 [D]. 大连: 辽宁中医药大学, 2013.