

柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠的作用及机制研究

崔 静, 崔维强*, 殷胜骏, 牛春霞, 汪 涵, 杨晓琳, 郭 峰
天津医科大学第二医院, 天津 300211

摘要: **目的** 研究柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠的作用及机制。**方法** 采用慢性轻度不可预见性应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 刺激制备焦虑抑郁性高血压大鼠, 给予柔肝滋阴颗粒进行干预, 比较各组大鼠体质量、糖水消耗率和旷场实验行为学变化; 测量各组大鼠收缩压和舒张压; 采用 ELISA 法测定大鼠血清及海马组织中白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平, 采用免疫比浊法测定大鼠血清超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 水平。**结果** 与对照组比较, 模型组大鼠体质量、糖水消耗率、中央格停留时间、穿越格数和站立次数均明显减少 ($P < 0.01$); 收缩压和舒张压明显升高 ($P < 0.05, 0.01$); 血清及海马组织 IL-6、TNF- α 水平明显升高 ($P < 0.01$); 血清 hs-CRP 水平明显升高 ($P < 0.01$)。与模型组比较, 柔肝滋阴颗粒组大鼠体质量、糖水消耗率、中央格停留时间、穿越格数、站立次数均明显增加 ($P < 0.05, 0.01$); 收缩压和舒张压明显降低 ($P < 0.05$); 血清及海马组织 IL-6、TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.05, 0.01$); 血清 hs-CRP 水平明显降低 ($P < 0.01$)。**结论** 柔肝滋阴颗粒能够明显改善焦虑抑郁性高血压大鼠焦虑抑郁症状并降低血压, 其机制可能与下调炎症因子 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平有关。

关键词: 柔肝滋阴颗粒; 原发性高血压; 焦虑; 抑郁; 炎症因子

中图分类号: R285.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 0253-2670(2021)22-6904-07

DOI: 10.7501/j.issn.0253-2670.2021.22.016

Effect and mechanism of Rougan Ziyin Granules on anxiety-depression hypertensive rats

CUI Jing, CUI Wei-qiang, YIN Sheng-jun, NIU Chun-xia, WANG Han, YANG Xiao-lin, GUO Feng
Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China

Abstract: Objective To study the effect and mechanism of Rougan Ziyin Granules (柔肝滋阴颗粒) on anxiety-depressive hypertensive rats. **Methods** Chronic unpredictable mild stress (CUMS) stimulation was used to prepare anxiety-depressive hypertensive rats, Rougan Ziyin Granules was given for intervention. Body weight, sugar water consumption rate and open field experimental behavior changes of rats in each group were compared; Systolic and diastolic blood pressure of rats in each group were measured; ELISA method was used to detect interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels in serum and hippocampus tissue of rats; Immunoturbidimetric method was used to determine high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) level in serum of rats. **Results** Compared with control group, body weight, sugar water consumption rate, central grid residence time, number of crossing grids and standing times of rats in model group were significantly reduced ($P < 0.01$); Systolic blood pressure and diastolic blood pressure were significantly increased ($P < 0.05, 0.01$); IL-6 and TNF- α levels in serum and hippocampus tissue were significantly increased ($P < 0.01$); hs-CRP level in serum was significantly increased ($P < 0.01$). Compared with model group, body weight, sugar water consumption rate, central grid residence time, number of grids crossing and standing times of rats in Rougan Ziyin Granules group were increased ($P < 0.05, 0.01$); Systolic blood pressure and diastolic blood pressure were significantly reduced ($P < 0.05$); IL-6 and TNF- α levels in serum and hippocampus were significantly reduced ($P < 0.05, 0.01$); hs-CRP level in serum was reduced ($P < 0.01$). **Conclusion** Rougan Ziyin Granules can significantly improve anxiety and depression symptoms and lower blood pressure in rats with anxiety-depressive hypertension, of which mechanism may be related to down-regulation of inflammatory factors IL-6, TNF- α and hs-CRP.

收稿日期: 2021-07-10

基金项目: 天津市中医药管理局中医中西医结合科研课题项目 (2019138)

作者简介: 崔 静 (1978—), 女, 硕士, 主治医师, 主要从事中西医结合治疗的临床工作。Tel: 18222356916 E-mail: cuijingtj@163.com

*通信作者: 崔维强, 主任医师, 主要从事中西医结合治疗的临床工作。Tel: 18920077368 E-mail: weiqiangc2006@sina.com

Key words: Rougan Ziyin Granules; essential hypertension; anxiety; depression; inflammatory factor

原发性高血压 (essential hypertension, EH) 常伴有不同程度的焦虑抑郁症状, 高血压患者罹患焦虑抑郁的发病率可达 30% 以上。国内调查显示, 综合医院精神科住院患者共病高血压病的比例为 19.1%^[1-2]。EH 的情绪障碍发生率为 68.4%, 主要以焦虑为主, 有的患者焦虑、抑郁并存^[3]。著名国医大师邓铁涛教授认为情志失调是引起血压升高和波动的主要原因, 因此主张从情志入手调肝治疗高血压病^[4]。本研究考察柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠血清和海马组织中炎症因子白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 及血清中超敏 C 反应蛋白 (high-sensitivity C-reactive protein, hs-CRP) 的影响, 讨论其对焦虑抑郁性高血压的作用机制, 为临床应用提供理论基础。

1 材料

1.1 动物

8 周龄 SPF 级 WKY 大鼠 8 只, 体质量 200~250 g; 8 周龄 SPF 级自发性高血压大鼠 (spontaneous hypertension rat, SHR) 40 只, 体质量 220~250 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) 2016-0006。动物饲养于易生源基因科技 (天津) 有限公司实验动物中心, 温度 22~24 °C, 湿度 40%~60%, 光照时间随自然变化, 动物自由饮食, 适应 1 周后进行实验。动物实验方案均经中国医学科学院放射医学研究所实验动物伦理委员会批准 (批准号 IRM-DWLL-2020151)。

1.2 药品与试剂

柔肝滋阴颗粒由白芍 30 g (批号 18080105)、生地黄 20 g (批号 20040235)、当归 20 g (批号 19050175)、墨旱莲 20 g (批号 19010041)、枸杞 20 g (批号 19090204)、葛根 20 g (批号 19120143)、钩藤 20 g (批号 20020107)、夏枯草 20 g (批号 20030039)、草决明 15 g (批号 19060122)、炙甘草 15 g (批号 20020160) 组成。中药颗粒均由四川新绿色药业科技发展有限公司提供 (以水为提取液进行浓缩, 喷雾干燥, 采用干法制粒), 符合《天津市中药配方颗粒质控标准》规定。缬沙坦胶囊 (80 mg/粒, 批号 X2802) 购自北京诺华制药有限公司; hs-CRP 试剂盒 (批号 201130) 购自北京美联泰科生物技术有限公司; IL-6 ELISA 试剂盒 (批号

385210125)、TNF- α ELISA 试剂盒 (批号 569210125) 购自天津安诺瑞康公司。

1.3 仪器

MADLAB-4C/501H 型小鼠智能无创血压计 (北京众实迪科技发展有限公司); MS-Fast 型全自动化学发光免疫分析仪 (北京美联泰科生物技术有限公司); DNM-9602 型酶标检测仪 (北京普朗科技有限公司); Tracking Master-OF 型旷场测试箱 (上海梵碧智能科技有限公司)。

2 方法

2.1 动物分组、造模与给药

将 SHR 随机分为模型组、缬沙坦 (8 mg/kg, 相当于临床等效剂量) 组以及柔肝滋阴颗粒高、中、低剂量 (40、20、10 g/kg, 分别相当于临床剂量的 2、1、0.5 倍) 组, 取 WKY 大鼠作为对照组, 每组 8 只, 分笼适应性饲养 1 周。对照组大鼠不接受任何刺激, 其余各组大鼠均接受 28 d 慢性轻度不可预见性应激 (chronic unpredictable mild stress, CUMS) 刺激^[5], 主要包括冰水游泳、束缚、潮湿垫料、夹尾、噪声、禁食和禁水, 每组动物每天随机给予 1 种刺激, 同 1 种刺激累计使用不超过 5 次, 制备焦虑抑郁性高血压大鼠模型。柔肝滋阴颗粒、缬沙坦分别用纯水配制成混悬液, 超声助溶备用。造模 28 d 后, 各给药组 ig 相应药物, 模型组和对照组 ig 等体积的纯水, 1 次/d, 连续 28 d。

2.2 行为学检测

2.2.1 体质量 实验第 0、14、28、42、56 天分别称定大鼠体质量, 并分析各组大鼠体质量变化。

2.2.2 糖水消耗率 实验开始前对大鼠进行糖水适应训练。每笼大鼠同时放置 2 个水瓶, 1 瓶为饮用水, 1 瓶为 1% 糖水, 训练时间持续 24 h。训练结束后, 分别在实验第 0、28、56 天进行 1% 糖水消耗实验, 对比实验前后糖水的消耗量, 计算糖水消耗率。

$$\text{糖水消耗率} = \frac{\text{蔗糖水消耗量}}{\text{总饮水量}}$$

2.2.3 旷场实验 分别在实验第 28、56 天进行旷场实验, 实验在旷场测试箱 (长 80 cm、宽 80 cm、高 50 cm) 进行, 底面设计为 16 个等边方格, 将大鼠逐次置于旷场测试箱, 使用 Tracking Master V3.0.100 软件记录 10 min 内大鼠的自主活动行为, 并分析大鼠中央格停留时间、穿越格数和站立次数。

2.3 血压的测定

在大鼠清醒状态下,于给药后第 0、1、2、3、4 周测量收缩压、舒张压。测量过程完全严格按照血压计操作手册规范进行操作,首先将测量装置连接好并开启保温装置,打开血压仪,将大鼠置于保温筒内固定,预热(37.0~38.5 °C)约 10 min,待大鼠情绪稳定后,将加压感应器置于其尾根处,待尾部脉搏波形稳定后,血压计自动加压测量,共测量 3 次,中间间隔 60 s,取 3 次测量的平均值。

2.4 血清及海马组织中炎症因子的检测

给药结束后,大鼠 ip 10% 水合氯醛麻醉,腹主动脉采血后,断头处死,于冰上取出大鼠脑组织并迅速分离出海马组织,于液氮中速冻,于 -80 °C 保存。按照试剂盒说明书检测血清中 IL-6、TNF- α 和 hs-CRP 以及海马组织中 IL-6 和 TNF- α 水平。

2.5 统计学分析

采用 SPSS 16.0 软件进行数据分析,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较使用单因素方差分析(One-Way ANOVA)法,两两比较采用 LSD 法。

3 结果

3.1 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠行为学的影响

3.1.1 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠体质量的影响 如表 1 所示,实验前各组大鼠体质量均

无显著性差异。造模过程中,与对照组比较,模型组大鼠体质量显著降低($P < 0.01$),表明慢性应激刺激引起大鼠食欲减退,导致体质量下降;实验第 42、56 天,与模型组比较,各给药组大鼠体质量显著升高($P < 0.05、0.01$)。

3.1.2 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠糖水消耗率的影响 如表 2 所示,实验前各组大鼠糖水消耗率均无显著差异。实验过程中,与对照组比较,模型组大鼠糖水消耗率显著降低($P < 0.01$),表明 SHR 经慢性应激刺激后,糖水消耗率减少。实验第 56 天,与模型组比较,柔肝滋阴颗粒组大鼠糖水消耗率显著升高($P < 0.01$),表明柔肝滋阴颗粒能够改善焦虑抑郁性高血压大鼠的快感缺失。

3.1.3 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠旷场实验的影响 如表 3 所示,实验第 28 天,与对照组比较,模型组大鼠中央格停留时间、穿越格数和站立次数明显减少($P < 0.01$),表明大鼠经慢性应激刺激后,探究性和警觉性减弱的同时伴有一定的焦虑状态,焦虑抑郁性高血压造模成功。实验第 56 天,与对照组比较,模型组大鼠中央格停留时间、穿越格数和直立次数明显减少($P < 0.01$);与模型组比较,柔肝滋阴颗粒低、中、高剂量组中央格停留时间、直立次数明显增加($P < 0.05、0.01$),柔肝滋阴颗粒中、高剂量组穿越格数明显增加($P <$

表 1 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠体质量的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 1 Effect of Rougan Ziyin Granules on body weight of anxiety-depressive hypertensive rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	体质量/g				
		第 0 天	第 14 天	第 28 天	第 42 天	第 56 天
对照	—	223.25 ± 10.51	324.62 ± 34.96	361.12 ± 29.47	399.75 ± 23.09	438.12 ± 23.12
模型	—	229.00 ± 7.27	291.62 ± 18.31 ^{##}	312.62 ± 17.15 ^{##}	329.62 ± 13.79 ^{##}	354.25 ± 11.71 ^{##}
缬沙坦	0.008	231.00 ± 7.86	290.25 ± 12.63	315.50 ± 16.64	350.88 ± 13.76*	388.88 ± 14.60**
柔肝滋阴颗粒	10	231.25 ± 7.59	288.62 ± 29.87	319.62 ± 10.49	353.00 ± 14.79*	380.25 ± 23.33*
	20	229.50 ± 6.88	271.88 ± 29.87	317.38 ± 24.86	353.88 ± 29.18*	392.12 ± 43.22**
	40	231.38 ± 6.78	288.62 ± 21.90	325.75 ± 21.93	358.25 ± 17.90**	393.25 ± 21.31**

与对照组比较: # $P < 0.05$ ## $P < 0.01$; 与模型组比较: * $P < 0.05$ ** $P < 0.01$, 下表同

$P < 0.05$ ## $P < 0.01$ vs control group; * $P < 0.05$ ** $P < 0.05$ vs model group, same as below tables

表 2 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠糖水消耗率的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 2 Effect of Rougan Ziyin Granules on sugar water consumption rate of anxiety-depressive hypertensive rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	糖水消耗率/%		
		第 0 天	第 28 天	第 56 天
对照	—	78.21 ± 3.51	83.21 ± 3.13	84.48 ± 5.05
模型	—	76.03 ± 4.29	69.15 ± 8.47 ^{##}	62.88 ± 6.85 ^{##}
缬沙坦	0.008	76.49 ± 3.70	67.42 ± 5.90	64.86 ± 3.88
柔肝滋阴颗粒	10	75.71 ± 5.36	67.68 ± 7.18	79.68 ± 3.95**
	20	78.34 ± 5.95	68.61 ± 9.72	83.41 ± 5.10**
	40	76.88 ± 4.89	70.28 ± 5.53	78.30 ± 6.35**

表3 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠旷场实验指标的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 3 Effect of Rougan Ziyin Granules on open field index of anxiety-depressive hypertensive rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/ (g·kg ⁻¹)	第28天			第56天		
		停留时间/s	穿越格数/格	站立次数/次	停留时间/s	穿越格数/格	站立次数/次
对照	—	25.81 ± 11.34	110.62 ± 17.44	36.63 ± 8.48	30.31 ± 10.46	114.62 ± 18.94	33.25 ± 6.86
模型	—	9.56 ± 4.05 ^{###}	68.75 ± 11.68 ^{###}	12.13 ± 5.03 ^{###}	10.67 ± 3.51 ^{###}	58.00 ± 17.02 ^{###}	14.63 ± 4.34 ^{###}
缬沙坦	0.008	10.43 ± 4.10	73.50 ± 9.65	13.13 ± 4.22	14.66 ± 4.45	70.25 ± 11.84	19.88 ± 7.30
柔肝滋阴颗粒	10	10.52 ± 2.18	67.13 ± 10.80	14.88 ± 5.77	18.90 ± 6.12*	68.13 ± 13.68	22.38 ± 5.37*
	20	9.42 ± 2.16	69.00 ± 12.50	14.25 ± 5.20	20.02 ± 5.54**	84.75 ± 16.25**	23.75 ± 5.55**
	40	10.19 ± 4.16	70.88 ± 12.88	15.38 ± 25.66	22.54 ± 5.41**	85.63 ± 15.05**	25.00 ± 6.93**

0.01), 表明柔肝滋阴颗粒能够改善焦虑抑郁性高血压大鼠的活动能力, 提高对新鲜环境的好奇程度。

3.2 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠血压的影响

3.2.1 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠收缩压的影响 如表4所示, 给药第1~4周, 与对照组比较, 模型组大鼠收缩压明显升高 ($P < 0.05, 0.01$); 与模型组比较, 缬沙坦组大鼠收缩压明显降低 ($P < 0.05$)。给药第1周, 柔肝滋阴颗粒高剂量组大鼠收缩压明显降低 ($P < 0.05$); 给药第2周, 柔肝滋阴颗粒中剂量组大鼠收缩压明显降低 ($P < 0.05$); 给药第3、4周, 柔肝滋阴颗粒各剂量组大鼠收缩压均明显降低 ($P < 0.05$), 表明柔肝滋阴法可以降低焦虑抑郁性高血压大鼠收缩压。

3.2.2 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠舒张压的影响 如表5所示, 给药第1~4周, 与对照组比较, 模型组大鼠舒张压均明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 给药第3、4周, 缬沙坦组和柔肝滋

阴颗粒高、中剂量组大鼠舒张压明显降低 ($P < 0.05$), 表明柔肝滋阴法可以降低焦虑抑郁性高血压大鼠舒张压。

3.3 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠血清炎症因子水平的影响

如表6所示, 与对照组比较, 模型组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均明显升高 ($P < 0.01$); 与模型组比较, 缬沙坦组大鼠血清 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平均明显降低 ($P < 0.05, 0.01$), 柔肝滋阴颗粒中剂量组大鼠血清 IL-6、hs-CRP 水平均明显降低 ($P < 0.05, 0.01$), 柔肝滋阴颗粒各剂量组大鼠血清 TNF- α 水平明显降低 ($P < 0.01$), 表明柔肝滋阴颗粒可以降低焦虑抑郁性高血压大鼠血清炎症因子 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 水平。

3.4 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠海马组织炎症因子水平的影响

如表7所示, 与对照组比较, 模型组大鼠海马组织 IL-6、TNF- α 水平均明显升高 ($P < 0.01$); 与

表4 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠收缩压的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 4 Effect of Rougan Ziyin Granules on systolic blood pressure of anxiety-depressive hypertensive rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	收缩压/(mmHg)				
		第0周	第1周	第2周	第3周	第4周
对照	—	134.50 ± 8.59	129.62 ± 10.86	133.50 ± 7.07	132.12 ± 8.25	129.62 ± 8.38
模型	—	200.75 ± 7.67	204.50 ± 9.75 [#]	208.50 ± 7.07 ^{###}	216.12 ± 11.62 ^{###}	221.25 ± 16.30 ^{###}
缬沙坦	0.008	202.25 ± 8.50	194.37 ± 6.41*	196.65 ± 8.30*	199.75 ± 7.03*	202.75 ± 7.42*
柔肝滋阴颗粒	10	200.75 ± 8.58	199.12 ± 7.36	202.00 ± 6.41	204.12 ± 8.84*	206.12 ± 9.85*
	20	201.37 ± 5.29	197.62 ± 6.61	199.25 ± 5.87*	198.12 ± 7.61*	206.62 ± 10.14*
	40	202.87 ± 6.96	193.37 ± 9.56*	200.62 ± 6.67	203.25 ± 9.77*	204.88 ± 8.66*

1 mmHg=133 Pa

表5 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠舒张压的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 5 Effect of Rougan Ziyin Granules on diastolic blood pressure of anxiety-depressive hypertensive rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	舒张压/(mmHg)				
		第0周	第1周	第2周	第3周	第4周
对照	—	81.38 ± 4.37	81.13 ± 6.62	92.88 ± 5.51	93.00 ± 6.78	94.50 ± 7.73
模型	—	152.12 ± 5.62	156.37 ± 13.14 ^{###}	159.50 ± 9.89 ^{###}	173.50 ± 11.58 ^{###}	180.00 ± 11.19 ^{###}
缬沙坦	0.008	149.12 ± 5.00	148.62 ± 11.15	155.62 ± 9.52	160.38 ± 7.31*	166.62 ± 6.26*
柔肝滋阴颗粒	10	147.62 ± 7.33	156.75 ± 8.55	160.38 ± 6.93	168.25 ± 8.65	175.62 ± 7.96
	20	148.37 ± 7.05	154.12 ± 8.20	155.88 ± 10.25	162.50 ± 7.78*	170.62 ± 4.82*
	40	147.75 ± 5.42	148.38 ± 6.61	154.75 ± 9.05	158.50 ± 8.54*	168.25 ± 7.03*

1 mmHg=133 Pa

表 6 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠血清中 IL-6、TNF-α 和 hs-CRP 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 6 Effect of Rougan Ziyin Granules on IL-6, TNF-α and hs-CRP levels in serum of anxiety-depressive hypertensive rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)	hs-CRP/(mg·L ⁻¹)
对照	—	39.09 ± 3.51	119.68 ± 3.82	3.00 ± 1.69
模型	—	50.40 ± 6.05 ^{##}	166.18 ± 12.74 ^{##}	18.75 ± 8.31 ^{##}
缬沙坦	0.008	41.73 ± 6.02 [*]	128.32 ± 5.54 ^{**}	6.38 ± 2.62 ^{**}
柔肝滋阴颗粒	10	48.03 ± 4.25	127.96 ± 4.52 ^{**}	15.13 ± 7.74
	20	43.47 ± 2.59 [*]	126.03 ± 13.07 ^{**}	6.13 ± 3.27 ^{**}
	40	45.03 ± 4.25	134.36 ± 9.78 ^{**}	11.00 ± 11.16

表 7 柔肝滋阴颗粒对焦虑抑郁性高血压大鼠海马组织中 IL-6、TNF-α 水平的影响 ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

Table 7 Effect of Rougan Ziyin Granules on IL-6 and TNF-α levels in hippocampus of anxiety-depressive hypertensive rats ($\bar{x} \pm s, n = 8$)

组别	剂量/(g·kg ⁻¹)	IL-6/(pg·mL ⁻¹)	TNF-α/(pg·mL ⁻¹)
对照	—	40.02 ± 6.17	96.47 ± 3.85
模型	—	55.27 ± 2.46 ^{##}	125.71 ± 10.24 ^{##}
缬沙坦	0.008	47.54 ± 5.19 ^{**}	101.72 ± 3.07 ^{**}
柔肝滋阴颗粒	10	53.56 ± 5.05	115.04 ± 15.54 [*]
	20	50.80 ± 3.67 [*]	101.90 ± 8.96 ^{**}
	40	52.37 ± 1.76 [*]	110.68 ± 9.77 ^{**}

模型组比较, 缬沙坦组大鼠海马组织 IL-6、TNF-α 水平均明显降低 ($P < 0.01$), 柔肝滋阴颗粒中、高剂量组大鼠海马组织 IL-6 水平明显降低 ($P < 0.05$), 柔肝滋阴颗粒各剂量组大鼠 TNF-α 水平均明显降低 ($P < 0.05, 0.01$), 表明柔肝滋阴颗粒可以抑制焦虑抑郁性高血压大鼠海马组织炎症因子水平。

4 讨论

本课题组前期针对 A 型行为不稳定性心绞痛进行研究^[6], 发现 A 型行为高血压患者多为肝阴不足、肝阳上亢, 故提出柔肝滋阴、平肝潜阳之法治疗焦虑抑郁性高血压。柔肝滋阴方以白芍柔肝滋阴为君药, 生地黄、当归、墨旱莲、枸杞、葛根滋养肝阴为臣药, 佐以钩藤、夏枯草、草决明平潜肝阳, 炙甘草合白芍酸甘化阴、调和诸药为使药, 从情志入手调肝治疗高血压病, 育肝阴以濡润肝体, 能够更好地使肝脏气血调和, 从而平复焦虑抑郁症状, 降低血压。

CUMS 抑郁模型模拟了轻、中度抑郁症的临床症状表现^[7], SHR 与人类原发性高血压有许多共同特征, 从而制备焦虑抑郁性高血压大鼠模型。旷场实验反映动物适应新环境的探究能力、紧张恐惧状态及警觉性等, 常被用来检测动物中枢神经系统的“抑郁”或“兴奋”状态^[8]。中央格停留时间反映动物对空间的认知能力, 正常情况下, 动物会在短时间快速离开中央格后沿周边活动, 认知障碍会导致

大鼠延长中央格的停留时间; 站立次数表示动物对周围新环境的好奇程度, 反映动物的探究行为和警觉性; 穿越格数反映动物的探究行为和活动度。本研究发现, 模型组大鼠中央格停留时间减少表明大鼠的高焦虑水平, 站立次数、穿越格数减少表明探究、警觉性减弱, 体质量减轻、糖水消耗率减少表明抑郁伴发胃肠功能紊乱、喜感消失。

精神心理因素是 EH 发病的因素之一, 应激是高血压与焦虑抑郁相互联系的纽带^[9]。在应激状态下, 淋巴细胞、巨噬细胞会分泌 IL-6、TNF-α 等炎症细胞因子, 参与免疫应答调节^[10]。高血压合并焦虑抑郁使 T 淋巴细胞产生 TNF-α、IL-6 的作用增强, 导致炎症细胞在外周及中枢的聚集和活化能力增强^[11]。研究表明, 炎症反应参与焦虑抑郁性高血压的可能机制为心理应激激活机体的固有免疫, 从而使促炎症因子释放增加, 血管内皮细胞受到损害, 进而损伤脑内或外周血管, 导致焦虑抑郁及血压的升高^[12]。高血压伴焦虑抑郁的致病机制可能为植物神经功能紊乱、激活免疫系统或炎症反应从而导致神经元的损伤^[13]。

海马作为一个可塑性较强的脑区, 与学习、记忆和情绪密切相关。记忆力的受损、恶劣的心境等会导致海马神经元的缺失^[14]。在应激调节中, 海马能抑制过度活跃的下丘脑-垂体-肾上腺轴, 并与前额叶区域广泛联系, 参与认知和情感处理^[15]。应激

反应可以使参与情绪调节的中枢神经系统中的海马分泌大量的炎症细胞因子^[16-17]。炎症细胞因子的过度表达导致神经细胞损伤及神经内分泌失调,从而使机体产生抑郁样行为^[18]。在抑郁症患者的脑组织中,炎症细胞因子水平明显高于正常值^[19]。炎症细胞因子作为多效性因子参与免疫和炎症反应,并且在外周血细胞和中枢神经细胞中均可被表达,故炎症细胞因子可作为抑郁症的生物标记物^[20]。抑郁症患者的血清 hs-CRP 水平较正常人明显升高,可以作为抑郁症患者发生炎症反应的可靠标记物^[21]。小胶质细胞在 TNF- α 刺激下产生单核细胞趋化蛋白,通过趋化单核细胞向大脑的聚集,发生炎症反应产生抑郁样行为^[22]。因此,应激反应诱发中枢神经系统的炎症状态,炎症因子作为神经系统炎症反应的核心介质,在各种焦虑抑郁机制中起着桥梁的作用。

高血压被认为是一种慢性低级别的炎症性疾病^[23]。TNF- α 促进 IL-6 释放增加,在二者协同作用下,产生的免疫复合物沉积于血管内皮从而形成血栓,进一步使内皮功能受到损伤,从而使血管壁增厚,管腔狭窄,导致外周阻力增加,血压随之升高^[24]。IL-6 通过促进平滑肌细胞和成纤维细胞增殖,使血小板源生长因子生成增加,造成周围血管阻力增高而导致血压升高^[25]。hs-CRP 直接参与局部和全身炎症反应,导致血管内皮细胞受到损伤,从而使血管对内皮依赖性舒血管物质的反应性减弱,血管阻力随之增加致使血压升高^[26]。hs-CRP 可预测内皮功能紊乱的程度,表明 hs-CRP 能够损害内皮功能,导致慢性血管舒张功能障碍,进而发生高血压^[27]。因此,检测 IL-6、TNF- α 、hs-CRP 等炎症因子的水平,对焦虑抑郁性高血压患者的早期诊断和治疗具有重要的临床价值。

中医将抑郁症归属于“郁证”,EH 归属于“眩晕”“头痛”“中风”范畴。《内经》云:“怒伤肝,久则郁。”《素问》云:“诸风掉眩,皆属于肝。”其病机多与肝有关,情志不舒,气机不畅,气郁化火伤阴,耗损机体阴血津液,则肝血亏虚,肝体失养,肝阳易亢、肝风易动,风阳上扰清空。陈家旭课题组较早报道了“应激从中医藏象理论分析,当责之于肝”的观点^[28]。中医的七情对高血压有着重要的影响意义,过极时会导致机体阴阳失衡,从而诱发高血压^[29]。本研究证实,柔肝滋阴颗粒可以改善大鼠的焦虑抑郁状态,明显降低大鼠血清和海马组织中炎症因子 IL-6、TNF- α 及血清 hs-CRP 水平,通

过抑制炎症细胞因子水平降低血压,为柔肝滋阴法治疗焦虑抑郁性高血压提供了实验依据。因此,本课题组认为 hs-CRP、IL-6 和 TNF- α 炎症因子对焦虑抑郁性高血压具有显著特异性,应以降低炎症因子活性、控制炎症反应、保护血管内皮细胞、减少外周血管阻力为今后研究方向的重点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 王芳. 高血压合并焦虑、抑郁的发病率和相关危险因素研究 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2015, 15(65): 208.
- [2] 任会鹏, 李娜, 王学义. 精神疾病共病高血压病的调查 [J]. 神经疾病与精神卫生, 2017, 17(9): 633-635.
- [3] 郭克锋, 苏景宽, 王秉康, 等. 原发性高血压患者情绪状态与心理干预的效果分析 [J]. 中国临床康复, 2003, 7(24): 3334-3336.
- [4] 李南夷, 李艺. 邓铁涛教授诊治高血压病的经验 [J]. 中华中医药学刊, 2014, 32(5): 974-977.
- [5] 许晶, 李晓秋. 慢性应激抑郁模型的建立及其评价 [J]. 中国行为医学科学, 2003, 12(1): 14-17.
- [6] 崔静, 牛春霞, 汪涵, 等. 柔肝化痰法治疗不稳定型心绞痛 A 型行为患者的理论探讨 [J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(9): 1123-1126.
- [7] 吕俊华, 钟玲. 实验性抑郁症动物模型的评价 [J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(9): 916-919.
- [8] 王维刚, 刘震泽, 吴文婷, 等. 小鼠动物实验方法系列专题 (七)——旷场实验在小鼠行为分析中的应用 [J]. 中国细胞生物学学报, 2011, 33(11): 1191-1196.
- [9] Grippo A J. Mechanisms underlying altered mood and cardiovascular dysfunction: The value of neurobiological and behavioral research with animal models [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2009, 33(2): 171-180.
- [10] Czarny P, Wigner P, Galecki P, et al. The interplay between inflammation, oxidative stress, DNA damage, DNA repair and mitochondrial dysfunction in depression [J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2018, 80(Pt C): 309-321.
- [11] 徐腾飞, 刘巍. 高血压与炎症反应的关系 [J]. 国际免疫学杂志, 2013, 36(5): 347-350.
- [12] Skaper S D, Facci L, Zusso M, et al. An inflammation-centric view of neurological disease: Beyond the neuron [J]. *Front Cell Neurosci*, 2018, 12: 72.
- [13] Aschbacher K, Epel E, Wolkowitz O M, et al. Maintenance of a positive outlook during acute stress protects against pro-inflammatory reactivity and future depressive symptoms [J]. *Brain Behav Immun*, 2012, 26(2): 346-352.

- [14] Sheline Y I, Gado M H, Kraemer H C. Untreated depression and hippocampal volume loss [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(8): 1516-1518.
- [15] Liu W, Ge T, Leng Y, *et al.* The role of neural plasticity in depression: From hippocampus to prefrontal cortex [J]. *Neural Plast*, 2017, 2017: 6871089.
- [16] Diz-Chaves Y, Astiz M, Bellini M J, *et al.* Prenatal stress increases the expression of proinflammatory cytokines and exacerbates the inflammatory response to LPS in the hippocampal formation of adult male mice [J]. *Brain Behav Immun*, 2013, 28: 196-206.
- [17] Slavich G M, Irwin M R. From stress to inflammation and major depressive disorder: A social signal transduction theory of depression [J]. *Psychol Bull*, 2014, 140(3): 774-815.
- [18] Hui C W, St-Pierre M K, Detuncq J, *et al.* Nonfunctional mutant Wrn protein leads to neurological deficits, neuronal stress, microglial alteration, and immune imbalance in a mouse model of Werner syndrome [J]. *Brain Behav Immun*, 2018, 73: 450-469.
- [19] Allison D J, Ditor D S. The common inflammatory etiology of depression and cognitive impairment: A therapeutic target [J]. *J Neuroinflamm*, 2014, 11: 151.
- [20] Amisha Patel. Review: The role of inflammation in depression [J]. *Psychiatr Danub*, 2013, 25(2): 216-223.
- [21] Dixon J B, Hayden M J, Lambert G W, *et al.* Raised CRP levels in obese patients: Symptoms of depression have an independent positive association [J]. *Obesity*: Silver Spring, 2008, 16(9): 2010-2015.
- [22] Hennessy E, Griffin É W, Cunningham C. Astrocytes are primed by chronic neurodegeneration to produce exaggerated chemokine and cell infiltration responses to acute stimulation with the cytokines IL-1 β and TNF- α [J]. *J Neurosci*, 2015, 35(22): 8411-8422.
- [23] Pauletto P, Rattazzi M. Inflammation and hypertension: The search for a link [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21(4): 850-853.
- [24] Zhang H, Park Y, Wu J, *et al.* Role of TNF- α in vascular dysfunction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 116(3): 219-230.
- [25] 安新, 王瑞海, 邹吉敏, 等. 原发高血压患者血清中 IL-6 与 IL-8 的检测及相关性分析 [J]. *河北医药*, 2005, 27(4): 273.
- [26] Fichtlscherer S, Rosenberger G, Walter D H, *et al.* Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease [J]. *Circulation*, 2000, 102(9): 1000-1006.
- [27] Gupta V, Sachdeva S, Khan A S, *et al.* Endothelial dysfunction and inflammation in different stages of essential hypertension [J]. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2011, 22(1): 97-103.
- [28] 岳广欣. 束缚应激大鼠中枢 AMPA 受体及相关蛋白变化与肝主疏泄的关系 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2006.
- [29] 周艳芳. 中年高血压病患者心理辨证护理 [J]. *河北中医*, 2006, 28(3): 223.

[责任编辑 李亚楠]