

• 实验研究 •

[文章编号] 1007-3949(2004)12-04-0402-03

血府逐瘀汤在自发性高血压大鼠颈动脉血管胶原重构及逆转中的意义

万新红, 邓利芝¹, 谭毅, 陈朝霞, 向晓光¹, 杜丽¹, 陈艺莉, 张金池¹

(深圳市龙岗区人民医院, 广东省深圳市 518172; 1. 汕头大学医学院附属第二医院, 广东省汕头市 515041)

[关键词] 中医学; 血府逐瘀汤; 伊贝沙坦; 自发性高血压大鼠; 颈动脉; 胶原重构; 前胶原末端肽

[摘要] 为探讨血府逐瘀汤在自发性高血压大鼠颈动脉血管间质胶原重构及逆转中的意义, 选择 16 周龄雄性自发性高血压大鼠 36 只, 分为自发性高血压大鼠组、伊贝沙坦组 [30 mg/(kg·d)] 和伊贝沙坦联合血府逐瘀汤(联合用药)组 3 组; 另选同龄雄性 Wistar 大鼠 12 只作为对照; 取颈总动脉切片行 HE 和苦味酸一天狼星红染色, 分别检测血管壁厚/腔径比和胶原面积; 应用放射免疫法测定血清中 iv 型和 Ⅲ型前胶原的浓度。结果发现, 自发性高血压大鼠组颈动脉壁厚/腔径百分比比较对照组高 (14.7% ± 0.5% 比 5.9% ± 0.3%, $P < 0.05$), 伊贝沙坦组 (8.4% ± 0.4%) 以及联合用药组 (7.6% ± 0.5%) 较自发性高血压大鼠组下降; 自发性高血压大鼠组胶原面积百分比比较对照组高 (9.6% ± 0.4% 比 4.8% ± 0.3%, $P < 0.05$), 伊贝沙坦组 (8.2% ± 0.4%) 较自发性高血压大鼠组下降, 联合用药组 (6.17% ± 0.38%) 下降更明显; 自发性高血压大鼠血清 iv 型前胶原、Ⅲ型前胶原和 iv 型前胶原与 Ⅲ型前胶原比值均较对照组明显增高 (167.4 ± 18.7, 64.6 ± 7.6 和 2.6 ± 0.3 比 83.6 ± 10.1, 45.3 ± 5.6 和 1.82 ± 0.21, $P < 0.05$), 伊贝沙坦组 Ⅲ型前胶原下降明显, 与对照组无统计学差异; iv 型前胶原和 iv 型前胶原与 Ⅲ型前胶原比值虽有下降, 但与对照组的差距仍然明显; 联合用药组 (97.6 ± 11.1, 48.4 ± 4.5 和 2.02 ± 0.23) 接近对照组。iv 型前胶原与胶原面积百分比呈正相关关系 ($r = 0.385$, $P < 0.05$)。Ⅲ型前胶原和 iv 与 Ⅲ型前胶原比值与胶原面积百分比的相关性则不明显 ($r = 0.089, 0.107$, $P > 0.05$)。此结果提示, 自发性高血压大鼠颈动脉存在胶原重构, 应用伊贝沙坦可逆转, 联合应用血府逐瘀汤能进一步减轻; 血清 iv 型前胶原能反映血管胶原面积变化, 可用于评价自发性高血压大鼠颈动脉血管胶原重构变化。

[中图分类号] R28

[文献标识码] A

Effect of Xuefuzhuyutang in Carotid Artery Vascular Remodeling in Spontaneous Hypertensive Rats

WAN Xir-Hong, DENG Li-Zhi¹, TANG Yi, CHEN Zhao-Xia, XIANG Xiao-Guang¹, DU Li¹, CHEN Yi-Li, and ZHANG Jin-Chi¹

(Department of Medicine, Longgang Section People's Hospital, Shenzhen 518172; 1. Second Affiliated Hospital, Medical College of Shantou University, Shantou 515041, China)

[KEY WORDS] Xuefuzhuyutang; Irbesartan; Spontaneous Hypertensive Rats; Carotid Artery; Vascular Remodeling; Procollagen

[ABSTRACT] **Aim** To investigate the effect of Irbesartan and Xuefuzhuyutang in carotid artery vascular remodeling in the spontaneous hypertensive rats (SHR). **Methods** 12 SHR, 12 SHR treated with Irbesartan, 12 SHR with Irbesartan and Xuefuzhuyutang, 12 wistar rats were normotensive control group. The vascular volume fraction of Collagen and the ratio of wall and cavity were determined by picrosirius red and HE staining. The serum concentrations of procollagen type iv (PC iv) and procollagen type Ⅲ(PC Ⅲ) were measured by specific radioimmunoassays. **Results** Significant Fibrosis exists in carotid artery of SHR. After 20 week's Irbesartan treating, the vascular volume fraction of collagen and the ratio of wall/cavity were descended (8.19 ± 0.40, 8.35 ± 0.42 vs 9.64 ± 0.41, 14.71 ± 0.52, $P < 0.05$), the effect with Irbesartan and Xuefuzhuyutang was better than the effect with Irbesartan only (6.17 ± 0.38, 7.63 ± 0.53 vs 8.19 ± 0.40, 8.35 ± 0.42, $P < 0.05$). Baseline serum PC iv, PC Ⅲ and the ratio of PC iv/Ⅲ were increased in SHR (167.4 ± 18.7, 64.6 ± 7.6, 2.6 ± 0.3 vs 83.6 ± 10.1, 45.3 ± 5.6, 1.82 ± 0.21, $P < 0.05$). The correlation between PC iv with volume fraction of collagen was positive ($r = 0.385$, $P < 0.05$), PC Ⅲ and the ratio of PC iv/Ⅲ with volume fraction of collagen were no significantly correlation in the SHR ($r = 0.089$ and 0.107 , $P > 0.05$). **Conclusion** Xuefuzhuyutang was beneficial to reverse artery vascular collagen remodeling, and the serum concentration of PC iv can indicate the significance of the carotid artery vascular collagen remodeling in SHR.

[收稿日期] 2004-02-11 [修回日期] 2004-07-11

[基金项目] 广东省科技厅基金项目资助

[作者简介] 万新红, 副主任医师, 主要从事高血压的基础和临床研究。邓利芝, 副主任医师, 主要从事心血管疾病的临床和基础研究。谭毅, 副主任医师, 主要从事中医痹症的临床和基础研究。

血管间质胶原重构在血管损伤中有着极为重要的作用,它是高血压维持、恶化、并发相关疾病的主要病理基础。要从根本上解决高血压问题在治疗上就应重视逆转血管重构。临床和实验研究发现,活血化瘀中药对以胶原代谢异常为主的病变有良好的疗效^[1,2],血府逐瘀汤也曾被用于治疗高血压^[3]。但在高血压血管重构及逆转方面是否存在益处尚未见报道。为此,我们以自发性高血压大鼠(spontaneous hypertensive rats, SHR)为对象,观察血府逐瘀汤对血管重构及逆转的影响。

1 材料与方法

1.1 实验动物分组

16 周龄雄性 SHR, 随机均分为伊贝沙坦组(12 只)、SHR 组(12 只)和联合用药组(12 只),另选同龄雄性 Wistar 大鼠(12 只)作为对照组。

1.2 给药方法

伊贝沙坦组以伊贝沙坦 30 mg/(kg·d) 溶于水灌胃,每天 1 次;联合用药组在用伊贝沙坦的基础上加用血府逐瘀汤水煎液 3 mL/d 灌胃(血府逐瘀汤方按比例取量,常规水煎三次,每次煮沸后文火煮 30 min,将三次煎液混合浓缩成 200% 水煎液,即每 1 mL 药液中含生药 2 g,存于冰箱备用);余两组不给药,共 20 周。

1.3 收缩压测量

大鼠 40℃ 预热 5 min 后^[4],采用 HX-II 大鼠血压心率测定仪(湖南医科大学心血管生理实验室研制)测定大鼠安静清醒状态下鼠尾动脉收缩压。

1.4 颈动脉管壁胶原和血清前胶原测定

大鼠以戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,心脏取血室温下凝固,3 kr/min 离心 10 min,分离血清置-20℃ 冰箱保存待测,血清 iv、 α 型前胶原浓度采用放射免疫药盒(由重庆市肿瘤研究所提供),严格按说明书进行测定,并计算 iv、 α 型前胶原比值。迅速解剖双侧颈总动脉,立即置入 10% 多聚甲醛固定,常规石蜡包埋,制成 5 μ m 切片,行 HE 染色,参照 Dolber^[5]方法进行苦味酸-天狼星红染色,切片,自动图像分析系统分析,测量颈动脉壁厚/腔径百分比(%)和胶原面积百分比(血管壁胶原面积与血管壁面积百分比)。

1.5 统计学处理

应用 SPSS 软件包进行统计学分析,所有数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间数据显著性检验用多个样本均数比较的方差分析,相关分析采用直线相关分析。

2 结果

2.1 大鼠收缩压、颈动脉血管及间质胶原的改变

实验结束时,SHR 组收缩压较正常对照组高 38.1% \pm 2.2% ($P < 0.01$),伊贝沙坦组收缩压较 SHR 组下降 26.4% \pm 1.7% ($P < 0.01$),联合用药组也下降 29.5% \pm 1.9% ($P < 0.01$),但此两组间的差异不明显。SHR 组颈动脉壁厚/腔径百分比比较正常对照组高 250.1% \pm 15.6% ($P < 0.01$),伊贝沙坦组较 SHR 组下降 43.2% \pm 8.6% ($P < 0.01$),联合用药组也下降 48.1% \pm 9.6% ($P < 0.01$),此两组间的差异也不明显。SHR 组胶原面积百分比比较正常对照组高 201.7% \pm 16.7% ($P < 0.01$),伊贝沙坦组较 SHR 组仅下降 17.7% \pm 6.4% ($P < 0.05$),而联合用药组则下降 36.0% \pm 6.3% ($P < 0.01$),较伊贝沙坦组下降得多,且此两组间的差异明显(表 1, Table 1)。

表 1. 各组大鼠收缩压、颈动脉血管壁/腔径比值及其胶原面积百分比的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1. Comparison of the vascular volume fraction of collagen, and the ratio of the wall thickness and cavity of carotid artery, and the systolic blood pressure in rats of each groups

分 组	n	收缩压 (mm Hg)	管壁厚与 腔径比值	胶原面积 百分比
正常对照	12	150.7 \pm 10.5	5.9% \pm 0.3%	4.8% \pm 0.3
SHR 组	12	243.5 \pm 13.2 ^b	14.7% \pm 0.5% ^b	9.6% \pm 0.4% ^b
伊贝沙坦	12	179.2 \pm 11.3 ^{ac}	8.4% \pm 0.4% ^{ac}	8.2% \pm 0.4% ^a
联合用药	12	171.6 \pm 14.6 ^{ad}	7.6% \pm 0.5% ^{ad}	6.2% \pm 0.4% ^{ac}

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c: $P < 0.05$, d: $P < 0.01$, 与 SHR 组比较。

2.2 各组大鼠血清 iv、 α 型前胶原浓度

各组血清 iv、 α 型前胶原末端肽浓度的检测结果详见表 2 (Table 2)。

表 2. 各组血清前胶原浓度及两种前胶原比值的比较

Table 2. Comparison of the ratio of procollagen type iv and type α and the concentration of procollagen type iv and type α in rats of each groups

分 组	iv型前胶原 (μ g/L)	α 型前胶原 (μ g/L)	iv型与 α 型 比值
正常对照	83.6 \pm 10.1	45.3 \pm 5.6	1.82 \pm 0.21
SHR 组	167.4 \pm 18.7 ^b	64.6 \pm 7.6 ^a	2.60 \pm 0.34 ^a
伊贝沙坦	125.1 \pm 12.2 ^{ac}	52.2 \pm 5.1 ^c	2.41 \pm 0.29 ^a
联合用药	97.6 \pm 11.1 ^c	48.4 \pm 4.5	2.02 \pm 0.23 ^c

a: $P < 0.05$, b: $P < 0.01$, 与正常对照组比较; c: $P < 0.05$, 与 SHR 组比较。

2.3 颈总动脉胶原面积百分比与血清 iv 型前胶原、 α 型前胶原及其比值的相关分析

自发性高血压大鼠 iv 型前胶原与胶原面积百分比呈正相关 ($r = 0.385, P < 0.05$), α 型前胶原和两型前胶原比值与胶原面积百分比相关性不明显 (r 分别为 0.089 和 0.107, $P > 0.05$)。伊贝沙坦组和联合用药组 iv 型前胶原与胶原面积百分比呈正相关 (r 分别为 0.274 和 0.251, $P < 0.05$), α 型前胶原和两型前胶原比值与胶原面积百分比相关性不明显 (r 分别为 0.062、0.064 和 0.019、0.231, $P > 0.05$)。

3 讨论

近年来的研究发现,使用伊贝沙坦等药治疗后血管壁厚度、壁腔比等能得到恢复,血管重构能得到一定程度的逆转^[6]。流行病学研究发现,抗高血压治疗虽然能显著减少脑卒中的发生率,但却不能完全预防^[7]。这可能与降压治疗中未能有效地逆转或减缓高血压血管重构,改变血管壁基质成分有关。我们的研究发现,自发性高血压大鼠颈动脉壁厚/腔径比值升高,应用伊贝沙坦后有较大程度的恢复,但未能达到正常比值。在血管壁增厚的同时,血管壁胶原含量(胶原面积比)增多,降压治疗后有所减少,但其减少的幅度未能与壁厚/腔径比值同步。血府逐瘀汤是临床上常用来治疗以胶原代谢异常为主的细胞间基质病变。我们联合应用伊贝沙坦和血府逐瘀汤后虽然降压效果没有明显加强,但是在逆转血管重构方面则能使胶原面积比等各项指标更接近对照组,说明活血化瘀同样能帮助其他降压药恢复血管的结构,特别是胶原基质方面,与它的血活气行,

瘀化热消,抑制血管平滑肌细胞增殖^[8]和成纤维细胞增殖及分泌胶原蛋白的药理作用有关^[9]。

Diez 等^[10]指出,iv 型和 α 型前胶原在血清中的浓度可作为 iv 型胶原和 α 型胶原组织合成的标志。研究发现,自发性高血压大鼠血清 iv 型和 α 型前胶原及其比值均较对照组升高,应用伊贝沙坦后 α 型前胶原下降明显,与对照组的差异无统计学意义。iv 型前胶原和 iv 型与 α 型比值虽有下降,但与对照组的差距仍然明显,联合应用血府逐瘀汤后下降到更接近对照组。进一步说明血府逐瘀汤有助于改善高血压患者血管胶原重构,对因高血压引起的血管病变有一定疗效。

[参考文献]

- [1] 张晓平, 陈建明, 强世平. 血府逐瘀汤抗血吸虫致小鼠肝纤维化的实验研究. 中医杂志, 2003, 44 (4): 299-300
- [2] 全润芍. 血府逐瘀汤加减治疗弥漫性间质性肺炎 46 例. 河南中医, 1996, 16 (4): 233
- [3] 丁宇炜, 徐瑛. 血府逐瘀汤治疗高血压病 151 例疗效观察. 新中医, 2001, 33 (11): 38-39
- [4] 韩保亭, 于洪波, 陈祥鸿. 氧化镁对蔗糖诱导的高血压大鼠血压及胰岛素水平的影响. 潍坊医学院学报, 2002, 24 (2): 107-109
- [5] Dolber PC, Spach MS. Picrosirius red staining of cardiac muscle following phosphomolybdic acid treatment. Stain Technol, 1987, 62 (1): 23-26
- [6] 朱中生, 王晋明, 陈绍良. 自发性高血压大鼠肠系膜动脉重塑及伊贝沙坦和咪哒普利的影响. 中国临床康复, 2003, 7 (15): 2 162-163
- [7] Wassertheil-Smoller S, Applegate WB, Berge K, Chang CJ, Davis BR, Grimm R Jr, et al. Change in depression as a precursor of cardiovascular events, SHEP cooperative research group (systolic hypertension in elderly). Arch Intern Med, 1996, 156 (5): 553-561
- [8] 宋红, 徐粟. 血府逐瘀汤对肺动脉平滑肌细胞增殖的影响. 浙江中医学院学报, 2002, 26 (2): 67-68
- [9] 丁志山, 高承贤. 血府逐瘀汤对心肌成纤维细胞增殖和胶原合成的影响. 中草药, 2002, 25 (7): 481-483
- [10] Diez J, Laviades C, Monreal I. Toward the biochemical assessment of myocardial fibrosis in hypertensive patients. Am J Cardiol, 1995, 76 (13): 14D-17D (此文编辑 胡必利)