

N-乙酰半胱氨酸对自发性高血压大鼠血压及相关因素的影响

赖金狮, 郭志军

(福建医科大学附属泉州第一医院七病区, 福建省泉州市 362000)

[关键词] 病理学与病理生理学; N-乙酰半胱氨酸; 高血压; 一氧化氮; 白细胞介素 1

[摘要] 目的 探讨应用 NAC 治疗对高血压的影响。方法 雄性自发性高血压大鼠($n=30$), 随机分成 N-乙酰半胱氨酸组、安慰剂组和基础组三组, 基础组入选后即处死留取血标本检测。N-乙酰半胱氨酸组和安慰剂组测量实验前后收缩压, 并检测大鼠血清 NO 含量及白细胞介素 1 含量。结果 实验结束时 N-乙酰半胱氨酸组血压明显低于安慰剂组($P<0.05$)。N-乙酰半胱氨酸组血浆 NO 浓度明显高于安慰剂组($P<0.05$)。N-乙酰半胱氨酸组白细胞介素 1 含量低于安慰剂组($P<0.05$)。结论 大鼠饮用含 N-乙酰半胱氨酸(10 g/L) 自来水能降低血压, 提高血浆 NO 和降低白细胞介素 1 含量, 对大鼠心血管系统有保护作用。

[中图分类号] R363

[文献标识码] A

The Effects of N-Acetylcysteine on Blood Pressure and other Related Factors in Spontaneously Hypertension Rat

LAI Jin Shi, and GUO Zhi Jun

(The Affiliated the First Hospital in Quanzhou, Fujian Medical University, Quanzhou 362000, China)

[KEY WORDS] N-Acetylcysteine; Hypertension; Nitric Oxide; Interleukin 1

[ABSTRACT] **Aim** To ascertain whether N-acetylcysteine (NAC) is helpful for hypertension or not. **Methods** Male spontaneously hypertension rat (SHR) were randomly divided into three groups: placebo group, NAC group, and base group. Rats in the base group were sacrificed before treatment, and blood samples were detected. Systolic blood pressure (SBP), nitric oxide (NO), and interleukin 1 (IL-1) was measured in placebo group and NAC group. **Results** The SBP of placebo group was higher than NAC group after treatment. NO was higher in NAC group than placebo group ($P<0.05$). IL-1 was higher in placebo group than NAC group ($P<0.05$). **Conclusion** NAC (10 g/L) can step down blood pressure in spontaneously hypertension rat, and has protective effects on it.

随着对活性氧信号分子功能的认识, 人们发现活性氧与高血压、动脉粥样硬化等疾病的病理过程有相关性。N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是细胞内还原性谷胱甘肽前体, 一种强有力的抗氧化剂, 过去主要作为一种粘液溶解剂应用于临床上治疗呼吸系统疾病, 本研究意在探讨应用 NAC 抗氧化治疗是否对高血压能提供有益的作用。

1 材料与方法

1.1 材料

N-乙酰半胱氨酸(N-Acetylcysteine, NAC)购自南通东部氨基酸有限公司, 白细胞介素 1(interleukin, IL-1)测定盒购自北京北方生物技术研究所, 一氧化氮(nitric oxide, NO)检测盒购自南京建成生物工程研

究所, RBP-1 型大鼠尾压测定仪, SN-682 Y 计数器, KDC-16H 台式离心机, 7503 型分光光度仪。

1.2 动物分组及给药

购于中国医学科学院实验动物研究所的 12 周龄雄性自发性高血压大鼠 30 只随机分为 3 组, 每组 10 只。基础组(体重 245.2 ± 4.1 g)入选后处死, 检测血浆 NO 及 IL-1 含量。安慰剂组(体重 247.0 ± 4.4 g)饮用自来水 21 d, NAC 组(体重 245.1 ± 4.1 g)饮用含 NAC(10 g/L)的自来水 21 d。后二组普通饲料分笼喂养, 恒温 $21 \sim 23^\circ\text{C}$, 人工照明 12 h/d。

1.3 血压测量

用 RBP-1 型大鼠尾压测定仪, 尾套法在 10:00~11:00 大鼠清醒状态下间接测定尾动脉收缩压。

1.4 血浆一氧化氮含量的测量

取血后 EDTA 抗凝, 3 kr/min 离心 10 min 后取上清, 采用硝酸还原法测定血浆 NO, 即先将 NO-3 还原为 NO-2, 再在 550 nm 波长处测吸光度值, 并按下式计算血清 NO 浓度: $\text{NO}(\mu\text{mol/L}) = (\text{测定管吸光}$

值-空白管吸光值)÷(标准管吸光值-空白管吸光值)×标准管浓度×样品测试前稀释倍数。

1.5 血浆白细胞介素1的测定

取血后 EDTA 抗凝, 3 kr/min 离心 10 min 后取上清, 采用 IL-1 放射免疫分析测定盒, 利用双抗体夹心 ELISA 检测法测定。

1.6 统计学方法

数据处理用 SPSS 12.0 软件包, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示。治疗前后血压对比用重复测量方差分析, 血清 NO 浓度及 IL-1 含量应用单因素方差分析。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 自发性高血压大鼠实验前后血压的变化

两组 SHR 大鼠实验初和 21 d 后收缩压的变化见表 1。可见实验初两组收缩压无明显差别, 实验结束时安慰剂组血压明显升高, 而 NAC 组明显降低 (P < 0.05)。安慰剂组收缩压明显高于 NAC 组 (P < 0.05)。

表 1. 大鼠实验前后血压的变化 ($\bar{x} \pm s$, mm Hg)

分 组	n	实验初	21 d 后
安慰剂组	10	168 ± 7	173 ± 7 ^a
NAC 组	10	169 ± 9	165 ± 4 ^{ac}

a 为 P < 0.05, 与实验初比较; c 为 P < 0.05, 与安慰剂组比较。

2.2 大鼠血浆一氧化氮和白细胞介素 1 含量比较

三组大鼠血浆 NO 浓度和 IL-1 含量见表 2。可见安慰剂组无论是 NO 浓度还是 IL-1 含量都与基础组无统计学差异 (P > 0.05)。NAC 组血浆 NO 浓度既高于基础组 (P < 0.05), 又高于安慰剂组 (P < 0.05); 而 IL-1 含量既低于基础组的 (P < 0.05), 也低于安慰剂组 (P < 0.05)。

表 2. 大鼠血浆一氧化氮和白细胞介素 1 含量比较 ($\bar{x} \pm s$)

分 组	n	NO 浓度 (μmol/L)	IL-1 含量 (μg/L)
基础组	10	23.3 ± 3.8	97 ± 6
安慰剂组	10	22.8 ± 5.5	95 ± 18
NAC 组	10	26.1 ± 2.8 ^{ac}	84 ± 7 ^{ac}

a 为 P < 0.05, 与基础组比较; c 为 P < 0.05, 与安慰剂组比较。

3 讨论

国内刘录山等^[1]研究证实, 在高血压人群中, 总抗氧化能力 (T-AOC) 降低, 而丙二醛含量升高。因此, 使用抗氧化剂治疗高血压成为研究热点。试验研究发现, 对 SHR 应用抗氧化剂维生素 E、C 和别嘌

呤醇等可降低血压^[2]。NO 作为一种生理性血压调节剂, 参与血压的平衡调节, 原发性高血压患者和实验性高血压动物均存在依赖内皮的血管舒张功能受损^[3]。NAC 是细胞内还原型谷胱甘肽前体, 能刺激谷胱甘肽 (GSH) 合成, 产生抗氧化作用, 保护内皮细胞, 以对抗活性氧的细胞毒作用, 可提高 NO 水平及增加可溶性鸟苷酸环化酶系统活性。本实验 SHR 大鼠饮用含 NAC (10 g/L) 的自来水, 明显降低了 SHR 血压, 并增加了大鼠 NO 水平, 与国外文献^[4]报道相符。

白细胞介素 1 (IL-1) 是一种多功能细胞因子, 它不仅是一类重要的免疫活性分子, 而且还在心血管系统、神经系统等病理生理过程中发挥着重要作用。Dalekos 等^[5]研究表明原发性高血压患者血浆 IL-1β 水平显著高于健康人群和有高血压家族史的血压正常者。实验证明 IL-1 可以直接刺激血管平滑肌细胞增殖、迁移和凋亡, 促进血小板源性生长因子 (PDGF) 合成增加, IL-1 也能与纤维细胞生长因子协同促进血管平滑肌细胞增值^[6], IL-1 还能促使内皮素、IL-6 等大量分泌释放, 促进血管平滑肌细胞肥大, 使血管壁增厚弹性降低, 并参与动脉硬化的形成。本实验发现饮用 NAC 组大鼠血中 IL-1 明显降低进一步说明, NAC 治疗可以降低血压, 减少 IL-1 等细胞因子的生成, 这对预防动脉粥样硬化, 保护心血管可能有益。

本实验持续时间较短, 未能从形态学等方面证实 NAC 对高血压血管重构及动脉粥样硬化的保护作用, 有待进一步实验研究。

[参考文献]

- [1] 刘录山, 匡希斌, 危当恒, 王 佐, 唐朝克, 任 重, 等. 高血压人群氧化应激水平研究[J]. 现代临床医学生物工程杂志, 2006, 12 (1): 8-13.
- [2] Park JB, Touyz RM, Chen X, Schiffrin EL. Chronic treatment with a superoxide dismutase mimetic prevents vascular remodeling and progression of hypertension in salt-loaded stroke-prone spontaneously hypertensive rats [J]. *Am J Hypertens*, 2002, 15 (1): 78.
- [3] Kitazono T, Faraci FM, Heistad DD. L-arginine restores dilator responses of the basilar artery to ACh during chronic hypertension [J]. *Hypertension*, 1996, 27 (1): 893.
- [4] Cabassi A, Dumont EC, Girouard H, Bouchard JF, Jossec BE, Mireille A, et al. Effects of chronic N-acetylcysteine treatment on the actions of peroxynitrite on aortic vascular reactivity in hypertensive rats [J]. *J Hypertens*, 2001, 19 (7): 1 233-244.
- [5] Dalekos GN, Elisaf M, Bairaktari E, Tsolas O, Siamopoulos KC. Increased serum levels of interleukin 1 beta in the systemic circulation of patients with essential hypertension: additional risk factor for atherogenesis in hypertensive patients [J]? *J Lab Clin Med*, 1997, 129 (3): 300.
- [6] Ito A, Shimokawa H, Fukumoto Y, Y Fukumoto, M K Owada, T Shiraishi, et al. The role of fibroblast growth factor 2 in the vascular effects of interleukin 1β in porcine coronary arteries in vivo [J]. *Cardiovasc Res*, 1996, 32 (3): 570.

(此文编辑 胡必利)